

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Postgrados

**Evaluación del costo beneficio de la prueba rápida para detección de
VIH en la población de riesgo y general**

Proyecto de investigación y desarrollo

Pablo Marcelo Espinosa Villagomez

Sebastián Oleas, PhD

Enrique Terán, MD, PhD

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención de título
de Master en Salud Pública

Quito, diciembre del 2020

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

USFQ

COLEGIO DE POSGRADOS

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Evaluación del costo beneficio de la prueba rápida para detección de

VIH en la población de riesgo y general

Pablo Marcelo Espinosa Villagomez

Jaime Ocampo, PhD

Director del Programa de Maestría de Salud Pública

Jaime Ocampo, PhD

Decano del Colegio Salud Pública

Hugo Burgos, PhD

Decano del Colegio de Posgrados

Quito, diciembre del 2020

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Nombre: Pablo Marcelo Espinosa Villagomez

Código de estudiante: 00207594

C. I.: 1724293963

Lugar y Fecha: Quito, diciembre del 2020

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

DEDICATORIA

Este trabajo esta dedicado al avance de la ciencia para el Ecuador, espero que todos estos analisis y programas generados pueden se usado no solo en este evento de salud, sino en otros más que afectan a este país, y puedan ser compartidos al resto de trabajadores de la salud.

AGRADECIMIENTO

Siempre el primer agradecimiento sera para Dios y la Virgen Maria, por su ilumianción e ideas de inspiración para generar estos trabajos de investigación.

El apoyo y arduo trabajo de mi esposa Pauly Quirola, quien no solo me apoyo e insentivo a seguir los estudios de posgrado, sino que colaboró enormemente en este trabajo, le amo.

Mis padres y familia Patricio, Rocio, Andrea, Sara y Eduardo su amor y compañía en todo este trabajo tan complejo y largo.

A Sebastián Oleas gracias por su guía y consejo no solo en este trabajo, sino tambien en las clases impartidas en la maestría, A Enrique Terán gracias por darme esa gran oportunidad de poder trabajar con usted sin conocer mi trabajo, por el no solo generar este trabajo sino permitirme tener la confianza para generar más investigaciones científicas que no las hubiera relizado sin su apoyo.

A Fadya Orozco por ser una gran profesora y enserñarme las bases de epidemiología y salud pública, con las cuales genero estos trabajo, por creer en mi y sobre todo por confiar en mi capacidad en que podia realizar estos trabajos.

Un especial agradecimiento a Rodrigo Henriquez por su inmensa ayuda y confianza en este trabajo, a pesar de no estar directamente vinculado su ayuda y consejo fue fundamental para que este trabajo se plasme en realidad.

RESUMEN

El VIH/SIDA es una de las principales enfermedades crónicas transmisibles considerada como una pandemia. Desde la aparición de la terapia antirretroviral (TAR) se ha logrado una notable disminución en la morbi-mortalidad, sin embargo, factores como la resistencia a los ciertos fármacos, la falta de detección oportuna de casos así como de una vacuna/tratamiento que elimine la infección, hace al VIH/SIDA un problema importante en salud pública. Se habla que cada año se suman 1 millón de casos nuevos y los principales focos son los países de África y Asia. En Ecuador los primeros casos de VIH se reportaron 8 casos a inicios del año 1984, pero para el 2018, se contó con total de 43.887. Se habla que la clave un adecuado control de la infección es la meta del 90-90-90 en donde el 90% de los portadores conocen su estado, reciben ART y poseen cargas virales indetectables. Pero llegar a esta cifra es complicado, sobre todo porque establecer una estrategia para detectar a todos los portadores de una población y garantizar una continuidad en el tratamiento es un desafío. En el país y en la región los esfuerzos se han concentrado en lograr una cobertura efectiva de TAR, direccionando la mayoría de los recursos hacia ello, pero muy pocas veces se realizan estudios de costo-efectividad en donde se evidencie que la adopción o cambio de una estrategia en enfermedades como el VIH/SIDA es la acertada con base en criterios sólidos. El objetivo de este estudio fue evaluar el costo-beneficio del diagnóstico temprano del VIH, realizando un tamizaje temprano a la población general, y si el uso de TAR y PrEP aportaría en una ganancia de años de vida saludable con un costo razonable. De acuerdo con el índice incremental de costo beneficio (ICEB) se determinó que el costo de un diagnóstico temprano fue de \$16055,12 y para la aplicación de TAR y PrEP fue de \$2828,43; demostrando que son estrategias de costo medio y de alta eficiencia. La aplicación de las mismas impediría la pérdida de 126 años DALYs por diagnóstico y 2432 años DALYs por la falta de TAR, si

no son aplicadas la se puede tener una pérdida de más de 20 años de vida saludable por no conocer el estado de salud, y el no tener acceso a TAR, una pérdida de más de 4 años de vida saludable. A la vez se combinó los resultados con un modelo SIR, que mostró un R_0 para VIH en el Ecuador de 1.13, con una máxima de infectados del (Fso) 67.8% de la población susceptible, demostrando que si la cobertura de TAR baja a 35%, se debería aumentar en 33.6% el financiamiento de esta estrategia para controlar el evento de salud y si la cobertura de TAR está en el 90%, se generará un ahorro del 21.8% en el gasto de esta estrategia por la reducción de casos nuevos. Como conclusión se vio que la estrategia de diagnóstico temprano de VIH/SIDA tiene un alto impacto en la población, permitiendo una ganancia de años de vida saludable y a futuro una reducción casos, generando un menor gasto para el programa de VIH/SIDA del MSP.

Palabra clave: VIH/SIDA, Diagnóstico temprano, TAR, PrEP, ICEB, DALYs, Fso y R_0 , costo-efectividad.

ABSTRACT

HIV/AIDS is one of the most critical chronic-transmissible diseases with pandemic potential. Since the use of ART (Antiretroviral Therapy), a notable reduction in morbid mortality was evidenced, but additional factors like drug resistance, lack of early detection of cases, and no vaccine or treatment for viral eradication is available makes HIV/AIDS a significant issue for public health. Approximately 1 million new HIV cases rise each year, primarily concentrated in Africa and Asia. In Ecuador, the first eight cases appeared in 1984, and for 2018 a total of 43887 cases had been reported. For accurate HIV/AIDS control, the WHO (World Health Organization) established the 90-90-90 goal, where 90% of infected patients known their condition, receive ART, and reach undetectable viral loads. Although local and global governments invested in these goals, detecting all the infected subjects in determinate populations and guaranteeing adequate ART coverage is a great challenge. In our country and the region, all the affords were directed to cover ART, with a significant national budget percentage. Still, few times a real cost-effectiveness studies were performed to put in evidence how is the process for adoption or changing strategies in public health, especially in HIV/AIDS. This study aimed to evaluate the cost-effectiveness of an early screening of HIV in the general population and if ART and PrEP contribute to gain life ages at a reasonable cost. According to our ICEB, we determine that the cost of an early diagnosis will be \$16055,12, and for ART and PrEP, \$2828,43, demonstrating that both are cost-effective interventions. The implementation of both strategies diminishes 126 DALYs for diagnosis and 2432 DALYs for lack of TAR. Suppose they have applied a loss of 20 years for an unknown diagnosis and not access to ART 4 years more. When we combine these results with a SIR model, the R_0 for HIV in Ecuador was 1.13 with a maximum infected (F_{so}) of 67.8% of the susceptible population, showing that if we reduce ART coverage

to 35%, we have to increase a 33.6% the national HIV/AIDS budget, and if the ART coverage reaches a 90%, a saving of 21.8% in national HIV/AIDS budget consequence of the reduction of new cases. In conclusion, the implementation of this early diagnosis in HIV/AIDS has an enormous impact on the Ecuadorian population, allowing them to win years of health and a notable reduction in costs.

Key work: HIV/AIDS, Early diagnosis, ART, PrEP, ICEB, DALYs, Fso y R0, cost-benefit.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
1. TÍTULO	9
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
3. OBJETIVO GENERAL	10
3.1 Objetivos específicos	10
4. HIPÓTESIS	10
5. INTRODUCCIÓN	11
5.1 El virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH)	11
5.2 Epidemiología mundial de VIH/SIDA	14
5.3 Epidemiología de VIH/SIDA en Ecuador	16
5.4 Diagnóstico de VIH/SIDA	17
5.5 Medidas preventivas contra el VIH/SIDA	19
5.6 Tratamiento Antiretroviral (TAR) y Profilaxis de Pre-exposición (PrEP) ...	20
5.7 Análisis de Costo Beneficio (ACB)	22
5.8 Modelos Markov en salud y Análisis de Sensibilidad (PSA)	25
5.9 Modelos SIR, R0 y Fso.	27
6. METODOLOGÍA	29
6.1 Recolección de datos	29
6.2 Modelo Markov para VIH/SIDA (Máximo y mínimo de costos y DALYs) ..	30
6.3 Análisis de Sensibilidad (PSA)	32
6.4 Análisis de Costo-Beneficio (ACB)	33
6.5 Modelo SIR para VIH/SIDA	34
6.5.1 Datos Requeridos	34
6.5.2 Elaboración de la simulación.....	35
6.5.3 Ecuaciones para la simulación SIR.....	37
7. RESULTADOS	40
7.1 Datos identificados VIH/SIDA	40
7.2 Modelos Markov estocástico	41
7.3 Análisis Costo Beneficio y PSA	45
7.4 Análisis del modelo SIR de VIH/SIDA	53
8. DISCUSIÓN	57
9. CONCLUSIONES	66
10. RECOMENDACIONES	68
11. LIMITACIONES	68

12. BIBLIOGRAFÍA 69

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 ESTRUCTURA MODELO MARKOV PARA DETERMINAR EL COSTO BENEFICIO DE UN TAMIZAJE TEMPRANO EN LA POBLACIÓN GENERAL O EN LA POBLACIÓN DE MAYOR RIESGO Y EL COSTO-BENEFICIO DE TAR Y PREP	31
FIGURA 2 ESQUEMA DE TRABAJO PARA GENERAR EL PSA DE LOS DOS ESCENARIOS DEL ESTUDIO DE COSTO BENEFICIO	33
FIGURA 3 DIAGRAMA SIR PARA VIH/SIDA PARA EL MODELAMIENTO DEL VIH/SIDA, POR MEDIO DEL PROGRAMA VENSIM	36
FIGURA 4 COMPARACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS DE ESTUDIO MOSTRANDO EL ICEB DE CADA UNO DE LOS ESCENARIOS	47
FIGURA 5 GRÁFICAS DEL ANÁLISIS PSA PARA DIAGNÓSTICO	48
FIGURA 6 GRÁFICAS DE DENSIDAD DE PROBABILIDAD DE DIAGNÓSTICO	50
FIGURA 7 GRÁFICAS DEL ANÁLISIS PSA PARA TAR-PREP,	51
FIGURA 8 GRÁFICAS DE DENSIDAD DE PROBABILIDAD DE TAR-PREP	52
FIGURA 9 SIMULACIÓN SIR EN VIH	54
FIGURA 10 ANÁLISIS DE LOS INDICADORES DE INFECCIÓN EN LA SIMULACIÓN SIR	56

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: PARÁMETROS EMPLEADOS EN LOS 3 ESCENARIOS EN EL MODELO SIR PARA VIH/SIDA.....	36
TABLA 2 DESCRIPCIÓN DE DATOS ENCONTRADOS SOBRE EL EVENTO DE SALUD VIH/SIDA, POR PARTE DE LOS INFORMES DE LAS AUTORIDADES DE SALUD DEL PAÍS.	40
TABLA 3 DATOS DE COSTO DE VIH, EN LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS TAR, PARA EL MODELO MARKOV.....	41
TABLA 4 DATOS DE COSTOS DE VIH, EN LOS DIFERENTES ESTADOS PARA EL TRATAMIENTO Y CONTROL DEL EVENTO DE SALUD, PARA EL MODELO MARKOV. (POR PERSONA)	41
TABLA 5 MATRIZ INICIAL DE PROBABILIDADES DEL MODELO MARKOV PARA TAR Y PREP DE VIH.....	42
TABLA 6 MATRIZ INICIAL DE PROBABILIDADES DEL MODELO MARKOV PARA LA COMPARACIÓN ENTRE DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y TARDÍO VIH.....	42
TABLA 7 PARÁMETROS INICIALES DE PESO Y DALY PARA CADA ESTADO DE SALUD DEL MODELO MARKOV, PARA LA ESTIMACIÓN DEL COSTO BENEFICIO EN EL DIAGNÓSTICO DE VIH.....	43
TABLA 8 PARÁMETRO DE PESO Y DALY PARA CADA ESTADO DE SALUD DEL MODELO MARKOV, PARA LA ESTIMACIÓN DEL COSTO BENEFICIO EN EL TAR Y PREP	43
TABLA 9 DATOS DE GASTOS EN VIH POR PARTE DEL ESTADO ECUATORIANO CON EL PIB.	43
TABLA 10 PARÁMETROS FINALES GENERADOS EN BASE AL MODELO MARKOV, PARA LA ESTIMACIÓN DEL COSTO BENEFICIO CON EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y TARDÍO DE VIH.....	44
TABLA 11 PARÁMETROS FINALES GENERADOS EN BASE AL MODELO MARKOV, PARA LA ESTIMACIÓN DEL COSTO BENEFICIO CON EL COSTO DE TAR-PREP.....	44
TABLA 12 RESUMEN DE ANÁLISIS DE COSTO BENEFICIO DE LAS ESTRATEGIAS A TOMAR EN EL EVENTO DE SALUD VIH/SIDA, EN EL CASO DE DIAGNOSTICO COMO PREVENTIVO Y CURATIVO EL APLICAR TAR O PREP	46
TABLA 13 R0 PARA EL EVENTO DE SALUD VIH, CON SUS RESPECTIVOS FSO Y LOS PORCENTAJES DE LA COBERTURA A LLEGAR POR PARTE DEL TAR, PARA TENER UNA ACCIÓN FRENTE A DICHO EVENTO, CON EL INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%.....	55

1. TÍTULO

Evaluación del costo beneficio de la prueba rápida para detección de VIH en la población de riesgo y general

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El VIH/SIDA (Enfermedad provocada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana) considerada como una enfermedad infecciosa crónica, que se encuentra en el cuarto puesto de morbilidades mundiales, en el Ecuador se reporta anualmente entre 200 a 300 casos nuevos, pero en el mundo se reportan al menos 1 millón de nuevos casos anuales, manteniéndose de forma constante. Una de las principales estrategias para el control de la enfermedad es el diagnóstico temprano apoyado en pruebas detección rápida, ¿Pero realmente se conoce el impacto del uso de pruebas rápidas en poblaciones en riesgo de manera rutinaria? De tal manera que desde el punto de vista económico y de la salud pública se plantea:

Es útil seguir realizando tamizajes con pruebas rápidas a la población de riesgo de contraer VIH (trabajadores sexuales, HSH, etc.) o se debería aplicar las mismas pruebas de tamizaje a la población en general de una forma rutinaria y aleatoria. De tal manera que se identifique de forma oportuna a aquellos individuos portadores de VIH, que ignora su estado, y que los recursos otorgados por el gobierno sean direccionados de manera eficiente en la adquisición y uso de pruebas rápidas que disminuiría el gasto en tratamiento y complicaciones propias de la enfermedad. Además, un oportuno diagnóstico y tratamiento temprano aumenta la expectativa de vida de la población con HIV.

3. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el costo beneficio del diagnóstico temprano de VIH en la población general por medio de pruebas rápidas, para proyectar una reducción de gastos en TAR y aumento de los años de vida saludable.

3.1 Objetivos específicos

1. Diseñar un modelo matemático que permita comparar el costo beneficio de aplicar un diagnóstico temprano con pruebas rápidas para VIH entre las poblaciones generales y de riesgo para VIH.
2. Comparar los años de vida no saludable que se ganan o pierden al no testear de forma temprana en la población general.
3. Estimar el aumento de costos por no tener un diagnóstico temprano de VIH en la población general.
4. Estimar el costo beneficio de la aplicación del TAR frente al PrEP en la población de riesgo para VIH.
5. Identificar el R_0 y R_t en diferentes escenarios de la epidemia de VIH, para proyectar la cantidad de casos al diagnosticar de forma temprana por el evento de salud.
6. Vincular los resultados del costo beneficio del diagnóstico temprano frente al R_0 estimado por el modelo matemático

4. HIPÓTESIS

1. El diagnóstico temprano con pruebas rápidas de VIH/SIDA, aumenta los años de vida saludables.
2. El costo de diagnóstico no oportuno aumenta el costo de TAR.
3. El estudio de costo beneficio del diagnóstico temprano en la población general, no implicará un gasto sino más bien un ahorro de recursos económicos.
4. El uso de PrEP en población de riesgo disminuye el costo a futuro de TAR.

5. El TAR usado de forma tardía en personas con VIH/SIDA, disminuye los años de vida saludable.
6. El combinar un diagnóstico temprano en la población general con el uso de PrEP en población de riesgo, disminuye el costo de TAR y aumenta los años de vida saludables.
7. La disminución del presupuesto en diagnóstico aumenta la pérdida de años de vida saludable.
8. El R0 de VIH en condiciones de trabajo contra el evento de salud, esta entre el 1,2 y 2,0.
9. El CCV muestra como el R0 fija un límite mínimo de inversión para el control del evento de salud.

5. INTRODUCCIÓN

5.1 El virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH).

El virus de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida (VIH), pertenece al género Lentivirus y a la familia Retroviridae, que se caracterizan por estar presentes en el genoma de la mayoría de los mamíferos incluido el ser humano. Tiene un tamaño aproximado de entre 80 a 100nm (Sharp & Hahn, 2011) y está compuesto por dos copias de RNA de cadena simple de un tamaño aproximado de 9,75Kb. Su principal característica es la capacidad de transformar su RNA en DNA a través de una enzima conocida como retrotranscriptasa, que es clave para permitir una alta tasa de variabilidad y replicación, con una posterior incorporación del genoma viral a células del huésped. Se han descrito numerosos retrovirus que han sido capaces de causar enfermedad en diferentes hospederos, sin embargo, el más importante en las últimas décadas por sus características y evolución ha sido el VIH.

El origen del HIV, desde punto molecular y gracias a los análisis filogenéticos, se lo ha vinculado con otros retrovirus (como el VIS que está presente en ciertos primates no humanos). Se habla de que estos al poseer una alta tasa de replicación, generaron una gran cantidad de errores en su genoma les permitió adaptarse de mejor manera a diferentes hospederos, garantizando así su transmisibilidad y como consecuencia, la aparición de nuevas variantes. Hasta el momento se ha establecido la existencia de 2 tipos de VIH: 1 y 2 que poseen orígenes diferentes: el VIH-1 se clasifica a su vez en 4 grupos M, N, O y P (de acuerdo a ciertas diferencias genéticas) y en subtipos y su aparición se explica a través de ciertos cambios evolutivos que se generaron en uno de sus ancestros el SIVcsp (Virus de Inmunodeficiencia Chimpancés) y que a su vez este se generó a partir de otro ancestro el SIVgor (Virus de Inmunodeficiencia Gorilas) (Fanales-Belasio, Raimondo, Suligoi, & Buttò, 2010; Ghosn, Taiwo, Seedat, Autran, & Katlama, 2018; Sharp & Hahn, 2011), permitiendo así el salto de primates a humanos .

En el caso del VIH-2, se han identificado 2 dos grupos: el A y el H y este se encuentra más relacionado con el virus del SIVsmm (Virus de Inmunodeficiencia de Monos) que a los ancestros determinados para el VIH-1; por lo tanto, se presume que el ancestro del tipo 2 fue transmitido a los chimpancés y posteriormente, este dio origen del VIH-1. Sin embargo, este último es considerado de gran importancia por asociarse con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que, con su alta prevalencia a nivel mundial, es responsable de una de las pandemias que continúa siendo un reto para la salud pública.

Se ha logrado establecer que desde los años 1910-1930 ya existía una circulación del VIH 1 del grupo M, pero es a partir los años 70 y 80 donde el virus emerge desde África central, generando una rápida aparición de casos en el mundo cuyo origen no estuvo bien establecido en un principio. Fue Francia en 1984, quien pudo aislar por

primera vez el VIH-1 y así caracterizar de mejor manera al virus y determinar ciertos factores importantes como la forma de transmisión (Abecasis, Pingarilho, & Vandamme, 2018; Alexander, 2016; Visseaux, Damond, Matheron, Descamps, & Charpentier, 2016) y la vinculación con el SIDA, (como una enfermedad en la que una persona que posee menos de 200 células CD4/mm³ de sangre) (Brian, G, Turner and Michael, 1999; Fanales-Belasio et al., 2010; Greene, 2007; Lucas & Nelson, 2015) con aparentemente una mayor tasa de infectados en la población GLBTI. Desde entonces se ha estigmatizado al VIH como una enfermedad de personas con otras preferencias sexuales, que desconocían su condición de salud y que fueron transmitiendo el virus a lo largo del tiempo. Sin embargo, hoy se conoce que el VIH no se relaciona únicamente con el grupo GLBTI, sino más bien con ciertas conductas sexuales de riesgo que están presentes en la población general. En el caso del VIH-2, se han reportado numerosos casos de infección, sobre todo en países africanos, pero su expansión no ha sido tan notoria como el tipo 1, ya que este último es más infeccioso que el tipo 2 y la competencia que existe entre los 2 tipos por un hospedero, vuelve poco probable una co-infección; además, el tipo 1 ha demostrado mayor adaptabilidad y generar altas cargas virales en sus huéspedes. El curso de la infección por el HIV-2 es más lenta, por lo tanto, la aparición de SIDA se presentará de forma tardía (Fanales-Belasio et al., 2010; Ghosn et al., 2018; Sharp & Hahn, 2011).

En cuanto a la patogenia del VIH, este virus una vez que ingresa por diferentes mecanismos (vía sexual, intravenosa, vertical etc.), infecta a ciertas células del sistema inmunitario (principalmente CD4). Ingresa mediante receptores celulares específicos, libera su genoma en el citoplasma, realiza una retrotranscripción, viaja al núcleo para integrar su genoma en el del hospedero, y se mantiene como provirus o continua con una replicación activa de partículas virales con la maquinaria celular del huésped (Brian, G, Turner and Michael, 1999; Ferguson, Rojo, Von Lindern, & O'Brien, 2002; Lucas &

Nelson, 2015). Este ciclo de replicación coincide con la fase temprana de la enfermedad en donde el hospedero puede o no presentar síntomas de manera inespecífica (síndrome retroviral agudo) y su conteo de CD4 apenas disminuye; desde este momento el huésped ya es considerado un portador del virus y es capaz de transmitirlo.

Luego pasará a una fase de latencia donde la mayoría son pacientes asintomáticos, la carga viral disminuye y progresivamente lo harán también el número de sus células CD4, hasta llegar a un estado en el cual la alta tasa de replicación viral incrementa nuevamente y se da una depleción de las CD4, que al ser importantes en la respuesta del huésped frente a patógenos y no existir suficientes, se presentarán enfermedades oportunistas junto con signos y síntomas (SIDA) y que de no recibir terapia antirretroviral, conllevará a la muerte del hospedero por alguna de estas enfermedades oportunistas y no por el VIH directamente (Fanales-Belasio et al., 2010; Ghosn et al., 2018; Sharp & Hahn, 2011).

Por todo esto, el VIH se caracteriza presentar una atemporalidad en sus manifestaciones clínicas, ya que en la fase temprana existen escasos síntomas y el hospedero pasa como un portador asintomático por al menos 5-8 años hasta el desarrollo del SIDA. Pese a ser declarada como pandemia por la OMS (Organización Mundial de la Salud) hace más de 20 años, ha sido controlada en parte por la presencia de TAR (terapia antirretroviral de amplio espectro) y se mantiene como una enfermedad crónica transmisible sin ser erradicada (Alexander, 2016; Ferguson et al., 2002; Ghosn et al., 2018).

5.2 Epidemiología mundial de VIH/SIDA

Si bien la aparición de casos de VIH se hizo evidentes a inicios de los años 80, se sabe que en 1930 existieron casos vinculados con una extraña enfermedad que se transmitió entre los humanos y los chimpancés. Para 1981, se reportó el primer caso de

VIH y para el siguiente año se observaron casos similares en Europa y Asia, estableciéndose la infección como una epidemia provocada por la población GLBTI y migrantes africanos, con un total de 7700 casos reportados (Greene, 2007; OMS, 2003). A finales de esta misma década apareció el primer antirretroviral efectivo y aprobado para el tratamiento del VIH, la Zidovudina (AZT) (Greene, 2007) y se reportaron entre 6-10 millones de personas están contagiadas. Para 1996, existieron 15 millones de casos y una tasa de mortalidad a nivel mundial por SIDA de 18 fallecidos por cada 10000 habitantes, tasa que descendió gracias a la terapia antirretroviral aprobada por la OMS en el mundo (OMS, 2003). En el 2000 existió un repunte de casos debido al aumento de conductas sexuales de riesgo y altos costos del TAR en ciertos países; por lo que se llegó al acuerdo global en el que se estipuló que el costo del tratamiento para el VIH por paciente, no debe costar más de \$1/día. En el 2003 los casos superaron los 40 millones (Greene, 2007), pero gracias al TAR y al uso de preservativos, la mortalidad descendió a 6 fallecidos por cada 10000 personas. Sin embargo, la cantidad de años de vida saludables perdidos (DALYs) por el VIH ha aumentado desde 23 años/DALY, en los años 90, hasta 83 años/DALY en el 2010, en gran medida por la aparición de resistencia del virus al TAR y por problemas de cobertura del tratamiento en los diferentes países del mundo (OMS, 2003; Ortblad, Lozano, & Murray, 2013).

Al ser una enfermedad crónica que, de no ser manejada adecuadamente, aparecen complicaciones en los pacientes y si además se considera que hasta el momento no existe una vacuna o tratamiento efectivo que elimine el virus del hospedero, el costo del VIH es representativo en cada región o país. Por ello en el 2010, la OMS planteó el objetivo conocido como OMS 90.90.90 que consiste en: detectar al 90% de casos de VIH, dar una cobertura del 90% en TAR a los infectados y que el 90% de las personas tratadas logren una replicación indetectable del virus que se planteaba alcanzarlo inicialmente para el

2015, pero para finales de este año, el 76% de las personas con VIH conoce su estado, el 77% tiene acceso al TAR y solo el 82% llega a una carga viral indetectable (De Cock, Jaffe, & Curran, 2012; Ghosn et al., 2018; OMS, 2003). Lo que llevó a replantearse el tiempo de cumplimiento y ajustes para conseguirlo en este 2020.

A nivel mundial, la zona más afectada por el VIH corresponde a África que incluye a más del 50% de casos reportados, se dice que una persona se encuentra en riesgo de infección por el virus, desde que inicia su vida sexual (en el 2016 se estimó que comienza a 15 años) hasta los 60 años, dependiendo cada país y de ciertas características socio-económicas. Se estima que el 11,8% de infecciones por VIH se producen en trabajadoras sexuales, y un mayor porcentaje se refleja en los hombres que tiene sexo con hombres (HSH). Pese a que se ha invertido más de 80 mil millones de dólares en prevención y TAR contra el VIH, al menos un 11% de infectados no ha accedido al TAR y a esto se suma la presencia de resistencia contra los antirretrovirales; de tal manera que la meta del 90.90.90 de la OMS no podrá cumplirse en su totalidad (De Cock et al., 2012; Ghosn et al., 2018; OMS, 2003) en el tiempo deseado.

5.3 Epidemiología de VIH/SIDA en Ecuador

En Ecuador los primeros casos de VIH se reportaron en 1984 (8 casos), en adelante a partir de la década de los años 90, se observó un comportamiento exponencial en el número de casos, llegando a 2381. En nuestro país no existen reportes consolidados y claros sobre cómo se ha comportado el VIH, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), ha generado ciertos consolidados de datos desde el 2016 y en el último de ellos (2018) se registró un total de 43887 casos acumulados de VIH/SIDA (MSP, 2017; ONU, 2017).

Respecto a la mortalidad, en 1997 se reportó una tasa de 1,3 fallecidos por cada 100000 personas, que alcanzó su pico máximo en el 2014 con 5,19 fallecidos por cada

100000 personas. Las provincias con mayor número de casos en el 2018 fueron: Guayas (1141 casos) y Pichincha (878 casos), pero al contrastar los datos por número de habitantes, Galápagos posee la mayor cantidad de casos/habitantes. La población con mayor riesgo de infección por el virus corresponde a personas desde los 15 a los 49 años, tendencia que se ha visto en varios países de la región. En relación con sexo, en el 2017 de los casos reportados, el 66.6% se dieron en hombres y 33.4% en mujeres (MSP, 2017) y se ha visto el mismo comportamiento en los últimos años. De acuerdo con el informe GAM (Global Aids Monitoring) generado por el MSP en el 2017, el 11% de los casos reportados se produjeron en HSH, un 3.2% en trabajadores sexuales, 1.4% en personas privadas de la libertad, un 31.9% en el resto del grupo LGTBI y un 0.19% en embarazadas. Respecto a la red de atención a pacientes con HIV, el sistema de salud público atiende al 88% de infectados y un 11% el sector privado.

El Ecuador desde 1984 ha otorgado un acceso gratuito al TAR, logrando en el 2016, que un 76% de las personas con VIH conozcan de su condición, un 79% tenga acceso a TAR y un 67% llegue a una supresión de la carga viral; demostrando un avance significativo en la meta del 90.90.90. Sin embargo, aún debe trabajarse de manera enfática en la detección temprana de la infección, realizando un tamizaje a la población con potencial riesgo. Se ha reportado que en el país anualmente se tamiza al menos un millón de personas que están concentradas únicamente en las zonas 5 y 8, siendo una estrategia poco equitativa y con escasa cobertura a zonas que tienen gran cantidad de factores de riesgo en el país (MSP, 2017; OMS, OPS, & MSP, 2018).

5.4 Diagnóstico de VIH/SIDA

Desde la identificación del VIH como agente causal de la infección se han desarrollado varios test para su diagnóstico. En 1984 la OMS desarrolló el primer test para la detección de anticuerpos generados por el hospedero en respuesta al VIH-1

(primera generación), con una sensibilidad del 95 al 98% y una especificidad del 99%. Para 1987 aparecen las pruebas de segunda generación, las cuales tenían una sensibilidad y especificidad del 99%, con la capacidad de detectar los anticuerpos generados contra el virus en menos de 6 semanas y para los tipos de VIH-1 y 2 de forma general (Alexander, 2016; OMS et al., 2018). Actualmente existen pruebas de diagnóstico rápido de tercera y cuarta generación (que detectan antígenos virales y anticuerpos en contra del virus), estas fueron diseñadas en 1995 y 2015 respectivamente. El principal antígeno que se detecta en las pruebas de 4ta generación es la proteína p24 del VIH-1, ya que es una de las que se ensambla de forma temprana una vez que el virus infecta las células hospederas. Además permite diferenciar entre una infección por VIH-1 y 2 y su ventana de detección es de 2 semanas, con sensibilidad y especificidad entre 99% y 99,5% (Alexander, 2016).

Una prueba rápida permite que la misma pueda realizarse en cualquier contexto sin la necesidad de un laboratorio o personal especializado, permitiendo que la cobertura alcance a zonas y a poblaciones de mayor riesgo. Sin embargo, aún existen test especializados que ofrecen mayor certeza que son realizados en laboratorios como: la electroquimio-luminiscencia, ELISAs y el que fue considerado durante mucho tiempo la prueba de oro en el diagnóstico de VIH el Western blot. Muchos de estos se continúan utilizando en la práctica de diagnóstico sobre todo en hospitales y centros especializados.

En cuanto al manejo y posible prueba confirmatoria de VIH la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-qPCR), es recomendada para la cuantificación de la carga viral inicial del virus y para el posterior seguimiento y respuesta frente a ART; así como para diagnóstico en pacientes pediátricos. Pero aún es necesario optimizar el uso de estas herramientas en el diagnóstico y de control del VIH sobre todo en países en vías de desarrollo donde los costos e implementación de estas pruebas aún resultan elevados. Durante los años 90, el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) en

conjunto con la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), generaron el primer algoritmo de diagnóstico e identificación de infección por VIH, destacando como prueba de oro los inmunoensayos, pero para el año 2000 este algoritmo se actualizó dando preferencia al uso de pruebas de 3ra y 4ta generación pero manteniendo como prueba de oro el inmunoensayo (Alexander, 2016).

En el Ecuador según reportes del MSP, el país ha utilizado en los últimos años pruebas rápidas de 3ra y 4ta generación para diagnóstico y confirmación (sin aclarar cuál de ellas es la más usada) con un total de pruebas realizadas en el 2016 de 64437 a 107557 a la población en general y en mujeres embarazadas el tamizaje realizado en el 2016 fue de 393899 con un aumento a 600349 para el 2018 (MSP, 2017). Conocer los costos reales que genera el uso de pruebas de 3ra y 4ta generación como parte del tamizaje rápido no es posible, solo se puede hacer un estimado a partir de los datos del Tarifario de prestación de servicios para el sistema de salud, en donde señala que el valor de las pruebas rápidas oscila entre 3 a 4,5 dólares americanos y en el caso de la detección de la carga viral por RT-qPCR, entre 100 a 140 dólares americanos (MSP, 2014).

5.5 Medidas preventivas contra el VIH/SIDA

Al ser una enfermedad crónica infecciosa cuyo principal mecanismo de transmisión es por vía sexual, la mayoría de las medidas preventivas se han enfocado hacia este factor de riesgo sin dejar de lado a otras vías de transmisión. Como bien se conoce, las medidas de prevención frente a cualquier evento de salud son más efectivas que cualquier tratamiento, ya que pueden impedir la aparición de nuevos casos y por lo tanto complicaciones. En cuanto al VIH, son cuatro los pilares fundamentales de prevención: el uso de preservativos en el acto sexual, educación sexual, testeo frecuente a población en riesgo de adquirir el virus/ personal de salud y a mujeres embarazadas para prevenir una transmisión vertical y el uso de los tratamientos farmacológicos preventivos

en poblaciones de mayor riesgo (PrEP). Cada uno de estos puntos tiene sus ventajas y problemas tanto de aplicación como económicos (OMS, 2003).

En el caso del uso del preservativo, es el método de prevención por excelencia en todas las políticas públicas del mundo, pero este método tiene sus limitaciones sobre todo desde un punto de vista conductual y cultural en la sociedad, y en algunos casos juega un papel importante el factor económico. Se conoce que en el Ecuador solo el 34% de parejas sexuales ocasionales usan preservativo y en el caso de parejas estables un 19.9% lo utiliza (Cabezas, Fornasini, Dardenne, Borja, & Albert, 2013). Según la encuesta nacional de salud ENSANUT del año 2012 en el país, el 60% de la población conoce de métodos anticonceptivos, pero si se incluye a esto el conocimiento de la población respecto al VIH y su transmisión, solo un 29% lo sabe. Esto puede reflejar que la educación y la prevención como estrategia no ha sido bien direccionada. Otro factor importante que se evidenció en la población ecuatoriana, es que el 65% de la información que se provee sobre educación sexual es impartida en instituciones educativas y que por otro lado, el analfabetismo, que es un factor de riesgo importante, existe en un alto porcentaje en ciertos sectores, siendo mayor al 17% en la población afrodescendiente e indígena, reflejando que el acceso a una educación encaminada y direccionada es requerida en el país para fortalecer puntos críticos en la prevención de enfermedades. (Freire & Romero, 2012).

5.6 Tratamiento Antirretroviral (TAR) y Profilaxis de Pre-exposición (PrEP)

El tratamiento antirretroviral (TAR) contra el virus del VIH, se basa en el uso de compuestos farmacológicos combinados, que interactúen en contra de ciertos componentes virales claves, de tal manera que impidan la replicación del virus en el interior de las células del hospedero (sin lograr erradicar o eliminarlo). Esta estrategia se

ha usado desde los años 90, con gran éxito, ya que ha aumentado la expectativa de vida de los pacientes, disminuyendo la mortalidad y morbilidad (Ghosn et al., 2018).

En el Ecuador se dispone de al menos 10 combinaciones de TAR (que incluyen inhibidores de la retrotranscriptasa, proteasa e integrasa), siendo el esquema de más uso el que combina 2 inhibidores de la retrotranscriptasa análogos y un no análogo, pero no existe reporte del gasto que generan estos esquemas en el país. Según la OPS para el 2012, el reporte de gastos en relación con el TAR en Ecuador, el esquema más utilizado (en un 60%) era: Zidovudina, Lamivudina y Efavirenz (AZT+3TC+EFV), en contraste con el menos utilizado: Zidovudina, Lamivudina y Nevirapina (AZT+3TC+NVP), con apenas un 0,04%. Además se reportó que en ese mismo año el 94% de los pacientes que iniciaron TAR en el Ecuador se mantuvieron en tratamiento por 12 meses de forma continua (OPS, 2012). La cobertura de TAR en el 2009 fue de solamente de un 39%, pero para el 2018 se alcanzó una cobertura de 68%, sin abandono del tratamiento de al menos 24 meses, demostrando el potencial impacto que el TAR tiene junto con las intervenciones por parte del MSP. Se estima que el presupuesto destinado a TAR a nivel nacional, es al menos de 12 millones de dólares anuales (equivalen a más del 40% del presupuesto anual para el programa de VIH), a pesar de que los medicamentos son adquiridos por fondos y cooperaciones internacionales entre OPS-OMS (OPS, 2012), lo que aún representa un gasto alto que debe ser optimizado y direccionado de mejor manera.

El Tratamiento Profiláctico Preexposición (PrEP) es una terapia farmacológica basada en ciertos antirretrovirales que se administran en dosis diferentes a las de TAR a personas de alto riesgo de contagio de VIH: sea por un proceso de gestación, actividad económica u orientación sexual. Por medio de este tratamiento farmacológico, se impide que las personas que están expuestas al virus continuamente lo repliquen en sus células y de esta forma se corta la transmisión del virus (Ghosn et al., 2018). Se ha observado que

las personas que han usado PrEP y se han expuesto al virus, no han desarrollado síntomas ni cargas virales detectables, logrando que por cada persona tratada con PrEP se impida hasta cuatro personas infectadas con VIH, lo cual muestra una alta eficiencia en el control de la epidemia (Ghosn et al., 2018). En el Ecuador desde el 2015 esta estrategia ha sido implementada por parte del MSP, cuyo principal grupo de intervención son trabajadores sexuales, embarazadas y población LGTBI en menor cantidad (ONU, 2017). Según el MSP en el 2017, la aceptación del PrEP fue de un 90%, pero solo un 10% se mantiene más de 9 meses en este tratamiento, el 76% de madres en periodo de gestación consumían el PrEP de forma esporádica, las trabajadoras sexuales solo el 12% admitió administrarse de forma continua el tratamiento y en el caso del grupo LGTBI solo un 10% se mantuvo con el esquema.

Esto muestra que, si bien esta estrategia es buena para el control de la epidemia, su aplicación a la realidad de ciertas poblaciones es más compleja por diversos factores. Respecto a los costos que genera el PrEP, se desconoce el monto total de gasto, pero se estima que oscila entre el 25 al 35% del total del presupuesto anual para el programa de VIH (MSP, 2010; ONU, 2017).

5.7 Análisis de Costo Beneficio (ACB)

En salud pública saber si una intervención es correcta o no, se basa en poder cuantificar los beneficios que esta tiene en la salud de una persona o en una comunidad. Para establecer si se requiere invertir más recursos económicos para salvar una vida, si es justificable o no esta inversión (desde el punto de vista económico) y si se interviene o no en cierto grupo poblacional cuando existe escasos recursos económicos, se ha utilizado frente a esta problemática los estudios de costo beneficio (ACB). En ellos se busca establecer el potencial beneficio y costo de una intervención/tratamiento frente a la intervención/tratamiento estándar.(Edlin, McCabe, Hulme, Hall, & Wright, 2015). Esto

con el fin de establecer una verdadera utilidad en cierto grupo/población y si es necesario o no modificar la estrategia o intervención vigente; así, si un ACB determina que el costo de una intervención supera los beneficios, esta no es viable o aplicable en el contexto de determinado grupo/población (Edlin et al., 2015).

Dependiendo de la cantidad y el origen de los datos obtenidos para realizar un ACB, a este se lo puede clasificar en dos tipos: el primero es el “top down” que parte de un valor de gastos globales y donde se asigna un presupuesto para cada evento de salud; y el segundo (el análisis “bottom up”) donde se intenta estimar el costo general de cada paciente para el evento de salud y luego asignar un presupuesto general. Si bien cualquiera de las dos se puede usar para una estimación de costos, el problema es como cuantificar el bienestar en salud real a partir de estos análisis. Para esto, la OMS (Organización Mundial de la Salud) en los años 90, generó una forma de cuantificación por medio de los años perdidos o ganados en salud de los individuos frente a un evento de salud o tratamiento aplicado basándose en indicadores (Edlin et al., 2015; Soto, 2008), a estos se los conoce como DALYs (Disability Adjusted Life Year) que cuantifican la pérdida de años de salud por un evento o por utilizar determinado tratamiento. Otro indicador conocido como QALYs (Quality Adjusted Life Year) mide los años ganados por un tratamiento o intervención utilizado y/ o por un evento de salud. En general, los dos miden si un tratamiento o evento favorece o no a mantener años de salud en los sujetos y por lo tanto, si aumenta o disminuye los años de vida de una persona o población (C.J.L.Murray, 1994; C. J. . Murray & Lopez, 1996).

Volviendo a los ACB, estos deben ser interpretados de forma correcta, por lo que también se diseñaron diferentes indicadores para ello. El principal es conocido como el índice de costo incremental (ICEB) que compara los costos y beneficios de los dos tratamientos/intervenciones, de tal modo que el resultado obtenido permite saber cuánto

se deberá aumentar o disminuir en costos para ganar o perder un año de vida saludable (Paulden, 2020). Una vez obtenido el ICEB, se considera analizarlo de dos maneras: la primera es por medio de la capacidad de pago (W) que se define como la cantidad de dinero que un país puede destinar a una estrategia de salud (ya que por más costo beneficiosa que sea una estrategia si el país no cuenta con los recursos suficientes no podrá implementarla); esta capacidad de pago fue estimada por la OMS a partir del Producto Interno Bruto de cada país-PIB (λ), donde si el ICEB supera al PIB, la estrategia no es costo beneficiosa, pero si es lo contrario, $ICEB < \lambda$ si es costo beneficiosa (Paulden, 2020). El segundo modo de interpretar este índice es por medio del uso de un plano cartesiano, en el cual a cada cuadrante representa una interpretación de costo beneficio: en el cuadrante I ($X+, Y+$) están los ACB de alto costo y alto beneficio, en el cuadrante II ($X-, Y+$) están los ACB de alto costo y bajo beneficio, en el cuadrante III ($X-, Y-$) están los de menor costo y menor beneficio y el cuadrante IV ($X+, Y-$) de bajo costo y alto beneficio que es la mejor opción de estrategia. En el eje de las X se grafica los valores de DALYs o QALYs y en el eje de las Y se grafica los costos de la estrategia. Dependiendo en que cuadrante se coloque el ICEB, se puede saber si la estrategia es o no costo beneficiosa y en cuanto lo es (Paulden, 2020). Si ICEB es positivo o negativo, permitirá saber si el aplicar la estrategia A sobre la estrategia B, aumenta o disminuye los beneficios. Si el ICEB es positivo, significa que pasar del tratamiento A al B incrementa los costos y los años de vida ganados o perdidos, en el caso de que ICEB sea negativo indica que al pasar del tratamiento A hacia el B, disminuye el costo, pero aumenta los años de vida ganados o perdidos.

A partir de la fórmula del ICEB se podría derivar otros indicadores del análisis de ACB como: a) salud ganada (SG) que, muestra a partir del PIB y los costos de una estrategia, la cantidad de años ganados o perdidos en salud por el uso de esta estrategia,

b) el beneficio de salud neto (NHB, por sus siglas en inglés de Net Health Benefit) que cuantifica si la nueva intervención tiene o no un impacto en la salud (donde si el NHB es menor al PIB existe un impacto en la salud, pero si es lo contrario, no existe impacto en la salud con esta nueva estrategia) y c). El beneficio económico en salud (NMB, por sus siglas en inglés de Net Monetary Benefit) que indica si la nueva intervención es rentable o no para el sector salud (donde si el NMB es menor al PIB es rentable para su aplicación, caso contrario no es rentable su aplicación).(Espinoza, 2017; Paulden, 2020).

5.8 Modelos Markov en salud y Análisis de Sensibilidad (PSA)

Los modelos Markov en salud nos permiten generar repuestas frente a las asociaciones de ciertos factores con un evento de salud; estableciendo así una conexión directa y una probabilidad de suceso de determinado evento. A diferencia de otros métodos, como los árboles de decisiones, los modelos Markov son más útiles en los eventos de salud determinando ciertos efectos a largo plazo, ya que incorporan el tiempo como una variable y además un análisis económico (Edlin et al., 2015).

En cuanto a su metodología, en Markov se asume y genera lo que se conoce como estados de salud para un determinado evento de salud. Cada uno de estos estados son mutuamente excluyentes y toda la población de estudio debe pasar por cada uno y puede quedarse en un estado por un periodo largo o corto, pero conforme pasa el tiempo, este deberá cambiar. Estos cambios en el tiempo de cada individuo se llaman “probabilidad de suceso” y se calcula en relación a cada evento, considerando que finalmente todos terminarán en muerte con un 100% de probabilidad de ocurrencia (Edlin et al., 2015). A partir de los estados de salud y las probabilidades de suceso, que la población presente para el desarrollo de un evento de salud, se genera una matriz que corresponde al cambio de la población en el tiempo; luego a partir de esta matriz, se evalúa los costos y los beneficios de la posible intervención/implementación/estrategia, junto con el ajuste de

ciertos números generados al azar a partir de las probabilidades de los estados de salud, y conectando con las posibles predicciones que aparecerían en caso de darse la implementación de una nueva estrategia (Sculpher & Briggs, 1998).

Un análisis de sensibilidad (PSA), se basa en todos los valores obtenidos a partir del modelo previo de costo beneficio y de Markov. Estos análisis de sensibilidad se caracterizan por tener un grado de incertidumbre (no se sabe a ciencia cierta cual de todos los valores en el tiempo se debe aplicar específicamente) y para reducirla, se generan números al azar por medio de una distribución matemática asignada (método Monte Carlo); de este modo, a cada valor en el modelo, se le asigna una distribución con datos que limitan el efecto del azar (Edlin et al., 2015). Con este proceso se puede generar varias simulaciones de cada variable en relación con su distribución y como se comportan entre ellas cuando se cambian ciertos parámetros; y así observar si una estrategia a implementar puede ser o no costo beneficiosa para una población en un tiempo (t) determinado y a la vez, apreciar si existen cambios significativos en el ICEB dentro del plano cartesiano y decidir su factibilidad (Edlin et al., 2015). También se puede analizar la probabilidad de aceptación de pago a través de un modelo basado en curvas sigmoideas, y así saber que tan probable es que una estrategia esté dentro de la capacidad de pago de una entidad estatal (conforme aumenta el costo, la aceptación puede ser mayor o menor), estableciendo un límite de pago, que es el PIB, (que en la mayoría de los casos se encuentra en el 50%) donde si una estrategia tiene un límite de pago por encima del PIB, no es costo efectivo y viceversa, si es menor al PIB si esta es costo efectivo. Además este análisis permite comparar el NHB y el NMH y si la estrategia generará un aumento o reducción de presupuesto y en qué porcentaje afectará el beneficio en salud de la población (Andrea & Romero, 2015; Edlin et al., 2015).

5.9 Modelos SIR, R0 y Fso.

Predecir cómo un evento de salud afectará a una población, es importante para las políticas y gastos en salud. En 1927, Kermack y McKendrick diseñaron un modelo matemático en el que se consideró como un proceso lineal, lo que ocurre en los diferentes estados de salud de determinado evento de salud; donde: los susceptibles (S) son aquellos individuos que nunca se han expuesto al evento de salud, infectados (I) son los individuos que han sido expuestos y se han contagiado del evento de salud, los resistentes o recuperados (R) son aquellos que han superado la infección por el evento de salud luego de un tiempo (t) y los muertos (M) que son quienes han fallecido por el evento de salud (Keeling & Rohani, 2008). A partir de estos cuatro estados, se puede generar diferentes modelos para predecir el desarrollo del evento de salud, considerar el tiempo en el que sucede el evento (en diferentes unidades), observar el desarrollo del evento y generar tasas y prevalencias para ajustar el modelo a la realidad de un país. Además se puede crear tasas de cambio como: β que mide el porcentaje de cambio entre los susceptibles e infectados, α que mide el porcentaje de cambio entre infectados y recuperados y γ que mide la tasa de mortalidad del evento de salud (Keeling & Rohani, 2008). Se ha observado que al conjugar estas variables, se puede obtener ciertos valores intrínsecos del evento de salud como: la infectividad y la velocidad del evento, el valor del R0 (el cual mide la capacidad infectiva de un patógeno en un periodo de tiempo determinado) y así conocer la frecuencia de la infección en una población y la cantidad mínima requerida para que un evento se disperse y aumente el número de contagios (Britton & Pardoux, 2019).

Se ha hablado mucho en los últimos años de la importancia del valor de R0, que es interpretado como la velocidad a la cual las personas se infectan o no con un determinado evento de salud. Si el R0 tiene un valor menor que 1, no existirá una epidemia porque la capacidad transmisión del patógeno es muy baja como para alcanzar

una masa crítica de la población y generar la epidemia. Si el R_0 es mayor a 1, se generará una epidemia ya que el evento de salud alcanzará una masa crítica de infectados y se transmitirá por la toda la población. A partir de este, se puede generar el indicador conocido como R_t (número efectivo de reproducción) en el que se incluye al tiempo como un valor de cambio; el R_t muestra el cambio del R_0 durante el tiempo de la epidemia, permitiendo determinar la aparición de fenómenos como “cuellos de botella” en donde la cantidad de individuos susceptibles disminuye y se limita el desarrollo de una epidemia. También a partir del R_0 se puede calcular un indicador importante para la gestión de los recursos económicos y logísticos frente a un evento de salud: el Factor de susceptibles (F_{so}) y la cantidad mínima de inmunizados o recuperados (P_i/v), el primero muestra la cantidad máxima de susceptibles que se infectarán con el evento de salud (ya que como se muestra con el R_t , conforme pasa el tiempo, se forma un cuello de botella que impide que el 100% de la población se infecte del evento de salud) y el P_i/v muestra la cantidad mínima de recuperados o vacunados que se requiere para detener el desarrollo del evento de salud y así buscar la forma de optimizar las campañas de trabajo en salud, para impedir la diseminación de forma acelerada del patógeno (Li, Blakeley, & Smith, 2011). Pero el P_i/v es calculado en un escenario con el 100% de eficiencia (cifra que no es real en la práctica); para solventar esto, se utiliza el indicador de: cobertura crítica de vacunación (CCV) que mide el P_i/v asumiendo un valor de eficiencia real (que es diferente al 100%), esto permite observar el esfuerzo real que se debe realizar o invertir para frenar y eliminar el evento de salud. Además en el modelo se considera un porcentaje de eficiencia de la estrategia implementada llamado cobertura de trabajo ($\%Cov$) que ajusta el CCV a valores reales o simulados en una población, de tal modo que, conforme se aumente o disminuya el $\%Cov$ en el tiempo, el CCV puede disminuir o aumentar dependiendo a las políticas públicas aplicadas a dicho evento (Li et al., 2011).

6. METODOLOGÍA

6.1 Recolección de datos.

Para la elaboración de los modelos matemáticos se consideraron dos grupos: el primero corresponde a hombres y mujeres con mayor riesgo de infección por HIV, que tengan entre 10 a 72 años; con ciertas conductas de riesgo como: pertenecer al grupo GLBTI, trabajadores sexuales y mujeres embarazadas. El segundo grupo corresponde a la población denominada general (con menor riesgo de contraer HIV) que incluyó: a sujetos entre 10 a 72 años que aparentemente no posean conductas de riesgo.

Luego, se crearon 2 escenarios en donde se comparó el costo-beneficio: 1) tamizaje a solo grupos de mayor riesgo vs tamizar a población sexualmente activa y 2) del TAR (Tratamiento antirretroviral) convencional vs. El uso de PrEP (tratamiento profiláctico) en grupos de riesgo.

Para obtener los parámetros requeridos en los modelos de ACB y SIR, se realizaron diferentes búsquedas en bases de datos nacionales relacionadas con VIH. Para los de datos oficiales epidemiológicos como: el número de casos, tamizaje de VIH en la población general y de riesgo durante el 2017 y 2018, se utilizó las gacetas epidemiológicas de VIH/SIDA generadas por el MSP (<https://www.salud.gob.ec/gacetas-vih/>). Los datos sociales y de estados de salud requeridos para el modelo de Markov (definidos como infectados, no infectados y muertos), se obtuvieron de los reportes de la encuesta ENSANUT del 2012 y del Informe GAM (Global AIDS Monitoring) Ecuador del 2017 y los datos generados por el INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos) 2007 al 2014. Para las proyecciones de uso de los tratamientos antirretrovirales y profilácticos en VIH/SIDA, se utilizó el reporte de la OPS del 2017. En relación con costos, gastos y presupuestos asignados para el programa de VIH/SIDA, se utilizó los datos del informe GAM Ecuador 2017, el reporte de OPS de VIH/SIDA del 2017 y el

tarifario de prestación de servicios del MSP 2012. Para el caso del presupuesto y gastos por campañas de prevención y tratamiento antirretroviral, se usó los informes del reporte de la OPS para VIH/SIDA del 2017, el informe GAM Ecuador 2017 y la Guía Práctica Clínica de VIH/SIDA en el Ecuador del MSP 2019.

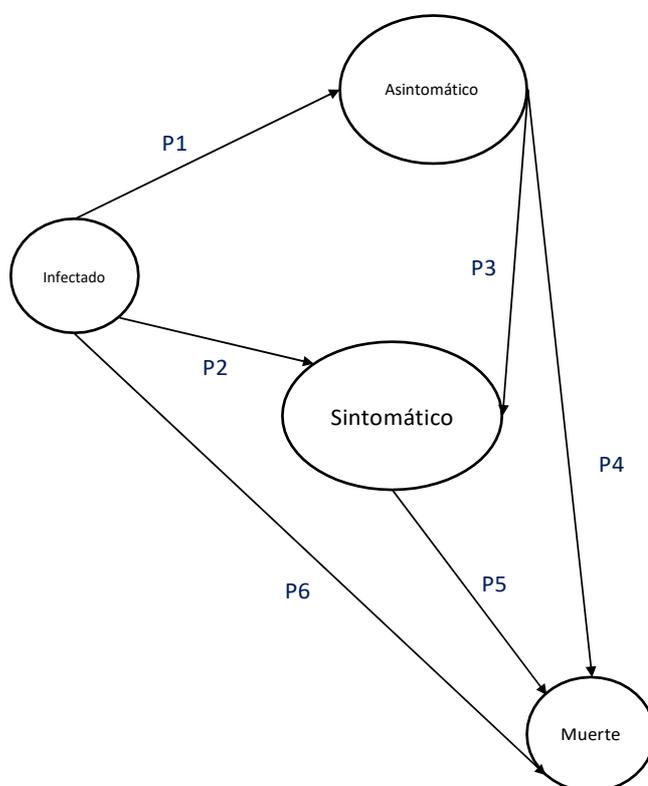
Para el cálculo y peso de DALYs por el evento de salud (VIH/SIDA), se utilizó los reportes de la OMS para estimaciones de peso de DALYs y QALYs (https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/tools_national/en/), el trabajo publicado por *Murray et al.*, 2012 (C. J. L. Murray et al., 2012) y para las probabilidades de cambio de estado de salud en el modelo Markov, se aplicó los estudios de *Haeussler et al.*, 2018, *Sanni-Oba et al.*, 2019 y *Vandewalle et al.*, 2018 (Haeussler, Den Hout, & Baio, 2018; Sanni-Oba, Uthman, & Nachega, 2016; Vandewalle et al., 2016).

6.2 Modelo Markov para VIH/SIDA (Máximo y mínimo de costos y DALYs)

Para generar el modelo Markov con los 2 escenarios, se aplicó los principios de Edlin et al., del 2015 (Edlin et al., 2015), estableciendo 4 estados de salud: a) infectado (I): persona que porta VIH que puede o no conocer su estado, y a la vez puede clasificarse en: b) sintomático (s) o c) asintomático (as) para VIH/SIDA y d) muerte por motivos o no relacionados con el evento de salud estudiado (VIH) (Figura 1).

Además, se incluyeron las probabilidades de cambio de estado de salud, donde: P1 es la probabilidad que un infectado tiene de ser asintomático, P2 es la probabilidad de un infectado de ser sintomático, P3 es la probabilidad de un asintomático de ser sintomático, P4, P5 y P6 son las probabilidades de muerte de cada estado de salud.

Figura 1 Estructura Modelo Markov para determinar el costo beneficio de un tamizaje temprano en la población general o en la población de mayor riesgo y el costo-beneficio de TAR y PrEP.



En la simulación considerando los 2 escenarios, se utilizó como parámetros: a) probabilidades de cambiar de estado en VIH (M. Murray et al., 2016), b) pesos de DALYs para VIH (OMS) y c) costos referenciales de pruebas de tamizaje para PrEP y TAR (Tarifario de Servicios de Salud MSP). Para el cálculo de costos del escenario 1, por falta de datos actualizados, se generaron aproximaciones basadas en las proporciones de tamizados (mediante pruebas rápidas de 3ra y 4ta generación) de la población en riesgo,

reportadas por el MSP (2017-2018) y para el escenario 2, el costo del TAR en el Ecuador, se basó en el reporte del porcentaje del costo general de la OPS asignado para TAR en el Ecuador (2017) y a partir de este se generó el costo de cada esquema.

Finalmente, se realizó una matriz de todos estos parámetros en Microsoft Excel (V16.40) de acuerdo con lo establecido por Edlin et al., 2015 (<https://hta-modelling.leeds.ac.uk/downloads/>) para 100 ciclos. Cabe mencionar que este modelo fue la base para las simulaciones que se hicieron de costo-beneficio, tanto para el tamizaje en el 1er escenario como para el uso de TAR y PreP. A partir de esta simulación se obtuvo: el máximo y mínimo de costos de pruebas de tamizaje, TAR, PreP y DALYs que se usarán en el Modelo de Análisis de Sensibilidad.

6.3 Análisis de Sensibilidad (PSA)

Se generaron dos modelos de PSA (tamizaje y TAR-PreP) de los 2 escenarios mencionados anteriormente, utilizando el programa Rstudio, (V:1.2.5042) a partir de la creación de un script de simulación basado en el esquema de Edlin et al. (Edlin et al., 2015) en el que se usó un modelo Monte Carlo para la hipótesis de tamizaje: costos con una distribución gamma al azar ($k=3$, $\theta=0,001$), DALYs con una distribución normal al azar ($\mu=3,46$, $\sigma^2=3,36$) y para la hipótesis de PreP-TAR: costos con una distribución gamma al azar ($k=5$, $\theta=0,001$) y DALYs con una distribución normal al azar ($\mu=3,46$, $\sigma^2=3,36$) (Fig. 2 y Anexo 1)

Una vez creado el script de programación, se incorporaron los resultados del Modelo Markov (mínimo y máximo de costos de tamizaje, TAR, PreP y DALYs) y se generó una simulación en 1000 ciclos para obtener los indicadores de costo beneficio: NHB (DALY tratamiento nuevo menos DALYs tratamiento usado), NMB (costo tratamiento nuevo menos el costo tratamiento usado) y el ICEB (NMB/NHB) (Fig.2) y a partir de estos, se realizará el análisis de costo-beneficio.

Figura 2 Esquema de trabajo para generar el PSA de los dos escenarios del estudio de costo beneficio

6.4 Análisis de Costo-Beneficio (ACB)

Los indicadores obtenidos en el PSA se utilizaron en el modelo ACB para: [a] generar un plano cartesiano en cuadrantes de costo-beneficio a partir del ICEB, con el modelo de Ho y Joish et al., 2005 (<http://www.healthstrategy.com/formularycea/formularycea.htm>), tomando en cuenta un

umbral de $ACB(\lambda)$ que según OMS, debe establecerse a partir del valor del PIB (Producto Interno Bruto) de un país en el año de análisis (para el Ecuador se tomó el año 2017 porque se disponía de una mayor cantidad de datos de costo del diagnóstico de VIH y TAR) y establecer si es costo-beneficioso ($ICEB < \lambda$) o no ($ICEB > \lambda$) (Paulden, 2020) en el escenario uno y dos; [b] generar otros indicadores de costo beneficio: CEM (costo medio de la estrategia)(ecuación 1) y SP (cantidad de salud perdida)(ecuación 2) en años DALYs que permite saber si el costo de la intervención reduce los años de vida no saludables (se buscar que este valor sea el más cercano a cero); y [c] probabilidad de densidad (si adoptar las medidas costo benéficas influyen en los DALYs).

$$(1) CEM = \frac{\text{Costo anual tratamiento}}{\text{DALYs anual tratamiento}} [$/DALYs]$$

$$(2) \text{Salud perdida (SP)} = \frac{NMB}{\lambda} [DALYs]$$

6.5 Modelo SIR para VIH/SIDA

6.5.1 Datos Requeridos

Para el modelo SIR se requirió datos previos obtenidos de diferentes fuentes: [a] probabilidad de ser sintomático (Gacetas epidemiológicas), [b] periodo de latencia que corresponde al tiempo de cronicidad y de mayor permanencia como asintomático (Informe GAM), [c] la probabilidad de ser asintomático (reporte OMS 2018), [d] expectativa de vida (duración VIH) que es el tiempo que una persona puede vivir con VIH desde su detección hasta su fallecimiento recibiendo TAR, aplicándose: la ecuación 3: donde se consideró: la esperanza de vida en Ecuador para el 2019 (72 años) – el

promedio de la edad de diagnóstico de HIV/SIDA (32 años) – el tiempo de vida de una persona con HIV sin recibir TAR (12 años) y la ecuación 4 donde: los años perdidos fueron 28 años+ los años ganados por recibir TAR (25 años) valor que se obtuvo del reporte de Murray, *et al.*, 2012).

$$(3) \text{Años perdidos VIH} = \text{Esperanza de vida 2019} - \text{Años diagnóstico} - \text{perdida vida VIH}$$

$$(4) \text{Espectativa vida VIH} = \text{Años perdidos VIH} + \text{Años ganados TAR}$$

[e] tasa de TAR que es el porcentaje de cobertura de TAR en personas con VIH/SIDA (OPS 2017), [f] tasa mortalidad por VIH/SIDA y [g] tasa de pacientes con VIH/SIDA definida como personas que portan el virus y que desarrollan SIDA (Gaceta epidemiológica 2018).

6.5.2 Elaboración de la simulación

Para la creación de los modelos se utilizó el paquete de simulación Vensim (V:8.1.1) partiendo de 3 escenarios distintos a partir de una población ficticia (n=1000): [a] escenario 1 (estándar): se basó en los datos reportados por el programa de VIH/SIDA y la situación del Ecuador en el 2017, [b] escenario 2 sin acción (no TAR/ no tamizaje): se aplicó condiciones ficticias en donde hay poco o nulo trabajo frente al evento de salud y [c] escenario 3 condiciones óptimas “con medidas”: (con detección y TAR temprano) de igual manera ficticio, donde casi se logra el 100% del control del evento de salud. Los parámetros utilizados en cada uno se muestran en la tabla 1.

Para el modelamiento y cálculo del R0 para VIH/SIDA, se tomó como referencia el modelo de Kermack y McKendrick, 1927, basado en 3 poblaciones: Susceptible (S) no que han sido expuesto al evento de salud, Infectado (I) que ya fue expuesto al evento de salud y Recuperado (R) que sobrevivió al evento de salud. Luego se consideró los

siguientes parámetros: [a] infectados en dos subpoblaciones: sintomáticos (que presentan síntomas de VIH/SIDA) y asintomáticos (que no presentan síntomas de VIH/SIDA), [b] una incidencia vinculada con los infectados y recuperados, [c] los infectados tratados con TAR, [d] las personas que no reciben TAR y desarrollan SIDA, [e] los recuperados que son personas que portan el virus pero ya no presentan síntomas de VIH/SIDA, ni carga viral detectable y células $CD4^+$ mayores a 200 cel/uL por el uso del TAR y [f] muertos que son las personas que fallecen por SIDA que hayan o no recibido TAR (Figura 3).

Figura 3 Diagrama SIR para VIH/SIDA para el modelamiento del VIH/SIDA, por medio del programa Vensim.

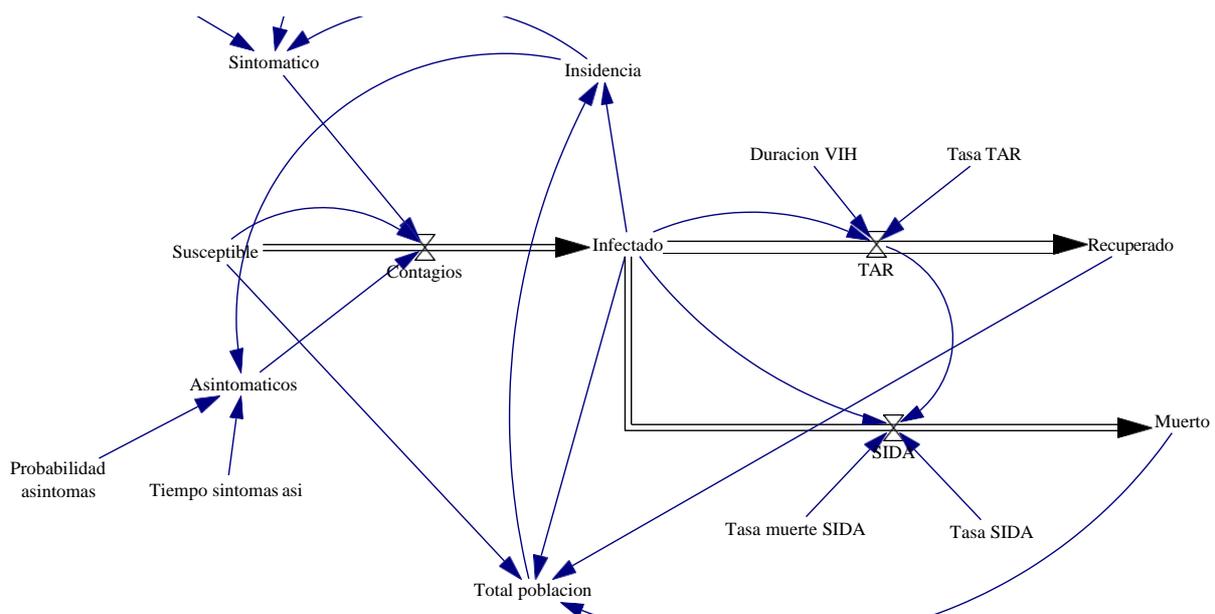


Tabla 1: Parámetros empleados en los 3 escenarios en el modelo SIR para VIH/SIDA.

Parámetro	Estándar	Sin	Con
		acciones	acciones
Probabilidad sintomática	50%	90%	90%

Tiempo que permanece. síntomas	4 años	2 años	10 años
Probabilidad asintomática	25%	45%	10%
Tiempo asintomático	6 años	3 año	12 años
Expectativa de vida	53 años	44 años	70 años
Tasa TAR	75%	0%	90%
Mortalidad por VIH/SIDA	$3,79 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-4}$	$1,23 \times 10^{-5}$
Tasa SIDA	$2,743 \times 10^{-4}$	1	$2,3 \times 10^{-5}$

6.5.3 Ecuaciones para la simulación SIR

Para el calculo de los diferentes estados de salud del Modelo SIR de VIH/SIDA (figura 3), se aplicaron las siguientes ecuaciones:

$$(5) S_f = S_o - I$$

$$(6) I = Con - Re$$

$$(7) Con = Sin - Asin$$

$$(8) Re = I * TAR$$

$$(9) M = I * SIDA - Re$$

$$(10) \text{Sin} = \text{Inc} * \text{Psin} * \text{Tsin}$$

$$(11) \text{Asin} = \text{Inc} * \text{Pasin} * \text{Tasin}$$

$$(12) \text{Inc} = \frac{I}{\text{Total}}$$

$$(13) \text{TAR} = \text{DVIH} * \text{TTAR}$$

$$(14) \text{SIDA} = \text{TSIDA} * \text{Tmor}$$

La ecuación 5 muestra el cálculo del cambio de la población susceptible (S_f); donde S_0 es la población susceptible inicial, I representa los infectados. En ecuación 6 para el cálculo de I donde; Con son los contagiados y Re los recuperados. La ecuación 7 para contagiados [Con] donde; Sin representa los sintomáticos y $Asin$ son los asintomáticos. En la ecuación 8 [Re] donde I son los infectados y TAR son aquellos que reciben antirretrovirales. La ecuación 9 relaciona a fallecidos M donde; I son infectados, $SIDA$ es la tasa de infectados que desarrollan SIDA y Re son los recuperados. En la ecuación 10 para Sin sintomáticos donde; Inc es la incidencia de HIV/SIDA, $Psin$ es la probabilidad de ser sintomático y $Tsin$ tiempo que pueden ser sintomáticos. Ecuación 11 para asintomáticos $Asin$ donde; Inc es la incidencia de HIV/SIDA, $Pasin$ es la probabilidad de ser asintomático y $Tasin$ tiempo en el que pueden ser asintomáticos. La ecuación 12 para incidencia de HIV/SIDA Inc donde; I son los infectados y $Total$ es el total de la población simulada. La ecuación 13 para TAR que son los infectados con TAR donde; $DVIH$ es la esperanza de vida de los infectados que reciben antirretrovirales y $TTAR$ es el porcentaje de cobertura de TAR. La ecuación 14 para $SIDA$ donde; $TSIDA$ es la tasa de infectados que desarrollan SIDA y $Tmor$.

Para el calculo de los parámetros R_0 , R_t , F_{so} , Pi/v y CCV , se aplicó las siguientes fórmulas basadas en Bj, Kelling & Rohani y Li et al (Bj, 2010; Keeling & Rohani, 2008; Li et al., 2011):

$$(15) R_0 = \frac{Con}{Re}$$

$$(16) R_0 = \frac{1}{Sf}$$

$$(17) R_t = \frac{\Delta Con}{\Delta Re}$$

$$(18) R_t = \frac{1}{\Delta Sf}$$

$$(19) R_{0m} = \sqrt[n]{R_{01} * R_{02} * R_{03} * \dots * R_{0n}}$$

$$(20) F_{so} = 1 - e^{-R_t}$$

$$(21) Pi/v = 1 - \frac{1}{R_{0m}}$$

$$(22) CCV = \frac{1 - R_{0m}}{\%Cov}$$

En las ecuaciones 15 y 16 se calcula el valor de R_0 con dos diferentes parámetros para tener un espectro más amplio de las diferentes condiciones del evento de salud. Para el cálculo del R_t de igual forma se usaron las ecuaciones 17 y 18 para generar un modelo

comparativo entre los cálculos de estos indicadores. La ecuación 19 para el ROm que es le promedio de los RO que se obtienen en las diferentes condiciones de la simulación. En la ecuación 20 se calcula el Fso que es la capacidad máxima de infectividad del virus en la población en base al Rt . En la ecuación 21 se calcula el Pi/v que es el porcentaje de mínimo inmunizados o vacunados que se necesita para controlar el evento de salud. En la ecuación 22 se calcula el CCV que es la cobertura real de inmunizados o vacunados que se necesita para controlar o eliminar el evento de salud, que en este escenario será la inversión requerida para llegar a una cobertura de TAR necesaria para controlar o erradicar el evento de salud.

7. RESULTADOS

7.1 Datos identificados VIH/SIDA

Al realizar la búsqueda de información en diferentes bases de datos nacionales para los reportes de VIH/SIDA, se pudo evidenciar una ausencia de información en algunos años, y lo encontrado en la tabla 2. Para el análisis del modelo Markov en TAR-PrEP se ponderó los datos de gasto y diferentes esquemas de TAR, según datos de la OPS en el 2012 (tabla 3). El costo de diagnóstico y tratamiento para VIH se agrupó de acuerdo con estados de salud propuestos para el modelo Markov, considerando: pruebas rápidas, PCR y conteo células CD4 (tabla 4).

Tabla 2 Descripción de datos encontrados sobre el evento de salud VIH/SIDA, por parte de los informes de las autoridades de salud del país.

Año	Casos VIH	Tasa de mortalidad VIH/SIDA x 10000	VIH casos en Hombres	VIH casos en Mujeres	Embarazada en gestación con VIH	Embarazada perinatal con VIH	Casos acumulados VIH	Casos acumulados SIDA
2017	3533	5,02	2350	3533	433	518	23754	12790
2018	4077	3,79	2880	1197	430	440	28527	15360

Tabla 3 Datos de costo de VIH, en los diferentes tratamientos TAR, para el modelo Markov.

Tipo de TAR	Porcentaje de TAR aplicado en el 2017	Costo ponderado por tratamiento anual por persona con VIH
AZT/3TC/EFV	70%	\$ 1408,17
ABC/3TC/EFV	15%	\$ 245,51
ddl/3TC/EFV	10%	\$ 181,41
TDF/FTC/EFV	3%	\$ 57,16
ABC/3TC/NVP	2%	\$ 37,30

TDF=Tenofovir, EFV=Efavirenz, 3TC=Lamivudina, ABC=Abacavir, ddl=Didanosina, AZT=Zidovudina, NVP=Nevirapina,. Según el reporte de OPS 2012.

Tabla 4 Datos de costos de VIH, en los diferentes estados para el tratamiento y control del evento de salud, para el modelo Markov. (por persona)

Estado de salud	Número pruebas 3ra/4ta generación anual	Costo promedio anual pruebas/ persona	Número de pruebas para determinar carga viral anual	Costo promedio de pruebas de carga viral/anual/ persona	Número de pruebas para contaje de CD4+ anual	Costo promedio pruebas para contaje CD4+/anual/persona
Población General	2	\$ 7	0	\$ 0	0	\$ 0
Asintomático	3	\$ 10,5	2	\$ 260	2	\$ 280
Sintomático	2	\$ 7	4	\$ 520	2	\$ 280

7.2 Modelos Markov estocástico

A partir de los datos tabulados se obtuvieron las probabilidades iniciales, luego se generaron matrices de proyección de probabilidades (que son requeridas en del modelo) (tablas 5 y 6) y además se generaron los pesos (DALYs) con cada estado de salud en los 2 escenarios del estudio (tablas 7 y 8). El modelo requiere tener previamente los datos de

gastos que tiene la estrategia HIV/SIDA para estimar el umbral de PIB en el modelo (tabla 9).

Tabla 5 Matriz inicial de probabilidades del modelo Markov para TAR y PrEP de VIH.

	Probabilidad TAR			
	Infectado	Asintomático	Sintomático	Muerte
Infectado	0,7212	0,0001	0,274	0,0047
Asintomático	0	0,919	0,078	0,003
Sintomático	0	0	0,978	0,022
Muerte	0	0	0	1

	Probabilidad PrEP			
	Infectado	Asintomático	Sintomático	Muerte
Infectado	0,99095	0,002	0,002	0,00505
Asintomático	0	0,989605	0,01	0,000395
Sintomático	0	0	0,999708	0,000292
Muerte	0	0	0	1

Tabla 6 Matriz inicial de probabilidades del modelo Markov para la comparación entre diagnóstico temprano y tardío VIH.

	Probabilidad diagnóstica tardío			
	Infectado	Asintomático	Sintomático	Muerte
Infectado	0,8973	0,085	0,013	0,0047
Asintomático	0	0,9079	0,0891	0,003
Sintomático	0	0	0,978	0,022
Muerte	0	0	0	1

	Probabilidad diagnóstica temprano			
	Infectado	Asintomático	Sintomático	Muerte
Infectado	0,97015	0,0219	0,0029	0,00505
Asintomático	0	0,939305	0,0603	0,000395
Sintomático	0	0	0,999708	0,000292
Muerte	0	0	0	1

Tabla 7 Parámetros iniciales de peso y DALY para cada estado de salud del modelo Markov, para la estimación del costo beneficio en el diagnóstico de VIH.

Estados de Salud	Peso DALY diagnosticados tardío VIH	DALY diagnosticados tardío VIH anual por persona	Peso DALY diagnosticados temprano VIH	DALY diagnosticados temprano VIH anual por persona
Infectado	0,1453	0,978	0,313	8,659
Asintomático	0,4002	2,357	0,259	2,219
Sintomático	0,3325	5,399	0,175	3,184
Muerto	0,0441	0,496	0,0179	0,1001

Tabla 8 Parámetro de peso y DALY para cada estado de salud del modelo Markov, para la estimación del costo beneficio en el TAR y PrEP.

Estados de Salud	Peso DALY TAR VIH	DALY TAR VIH anual por persona	Peso DALY PReP VIH	DALY PrEP VIH anual por persona
Infectado	0,0075	0,02320	0,4473	20,60
Asintomático	0,0003	0,00123	0,0542	0,1344
Sintomático	0,8925	28,60	0,0372	0,1320
Muerto	0,1960	4,87	0,0241	0,1857

Tabla 9 Datos de gastos en VIH por parte del estado ecuatoriano con el PIB.

Año	Gasto total en VIH	Gasto en prevención	Gasto en tratamiento	PIB
2010	\$ 28641874	\$ 14059150 (49%)	\$ 11601326 (40%)	\$ 4633,50
2017	\$ 31899919	\$ 16268958 (51%)	\$ 12250152 (38%)	\$6213,50

Una vez realizada la simulación del modelo para 100 ciclos se obtuvo las proyecciones de las probabilidades y pesos DALYs finales para cada estado de salud (tabla 10). La probabilidad final del costo de diagnóstico es alta (\$1520,5 para sintomáticos y \$1918,07 para asintomáticos) y el peso de DALY final para diagnóstico temprano o tardío también fue alto (0,042 y 0,50 respectivamente) (tabla 10). En el caso

del TAR-PrEP la probabilidad final de costo fue más alto en asintomáticos y el peso DALY del TAR-PrEP también lo fue (tabla 11).

Tabla 10 Parámetros finales generados en base al modelo Markov, para la estimación del costo beneficio con el diagnóstico temprano y tardío de VIH.

Probabilidad	Diagnóstico tardío	Diagnóstico temprano
P1	0,085	0,0219
P2	0,013	0,0029
P3	0,0891	0,0603
P4	0,003	0,000395
P5	0,022	0,000292
P6	0,0047	0,00505
Estado de salud	Costo Diagnóstico tardío	Costo Diagnóstico temprano
Infectado	\$ 706	\$ 1103,57
Asintomático	\$ 980,5	\$ 1378,07
Sintomático	\$ 1520,5	\$ 1918,07
Muerte	\$ 400	\$ 400
Estado de salud	Peso DALY Diagnóstico tardío	Peso DALY Diagnóstico temprano
Infectado	0,01135	0,1362
Asintomático	0,04212	0,5054
Sintomático	0,02202	0,2642
Muerte	0,00604	0,0725

Tabla 11 Parámetros finales generados en base al modelo Markov, para la estimación del costo beneficio con el costo de TAR-PrEP.

Probabilidad	TAR	PrEP
P1	0,0001	0,002
P2	0,274	0,002
P3	0,078	0,01
P4	0,003	0,000395
P5	0,022	0,000292
P6	0,0047	0,00505
Estado de salud	Costo TAR	Costo PrEP
Infectado	\$ 473922,87	\$ 477803,60
Asintomático	\$ 77158,61	\$ 81039,34

Sintomático	\$ 5209,87	\$ 9090,60
Muerte	\$ 400	\$ 400
Estados salud	Peso DALY TAR	Peso DALY PrEP
Infectedo	0,01855	0,1411
Asintomático	0,6285	0,5103
Sintomático	0,3851	0,2691
Muerte	0,1956	0,0774

7.3 Análisis Costo Beneficio y PSA

Teniendo como base las probabilidades finales obtenidas en el modelo Markov para los 2 escenarios, se obtuvieron los resultados descritos en la tabla 12. Respecto al diagnóstico, la diferencia entre uno tardío y temprano de VIH, genera una salud perdida (SP) en la población de 326,02 años/DALYs. El NMB es de \$126 que resulta rentable de acuerdo con el umbral PIB (λ) (tabla 12). El índice incremental de costo beneficio (ICEB) indica que para poder disminuir un año de vida no saludable (DALY), se debe aumentar el gasto en \$16055,12 en el diagnóstico en la población (tabla 12). El ICEB al tener un signo negativo, indica que diagnosticar de forma temprana disminuye la cantidad de años perdidos.

Para el escenario TAR-PrEP el NMB fue de \$2453.92, que de acuerdo con λ , resulta en la intervención rentable. La SP en la población fue de 11069 años/DALY al no tener acceso a TAR-PrEP. El ICEB demostró que para poder disminuir un año de vida no saludable con TAR-PrEP se debe gastar \$16055,12, este al tener un signo positivo indica que el inicio tardío de TAR en las personas infectadas o no administrar PrEP en población de riesgo, puede aumentar la pérdida de años de vida saludable de forma casi exponencial (tabla 12).

Tabla 12 Resumen de análisis de costo beneficio de las estrategias a tomar en el evento de salud VIH/SIDA, en el caso de diagnóstico como preventivo y curativo el aplicar TAR o PrEP.

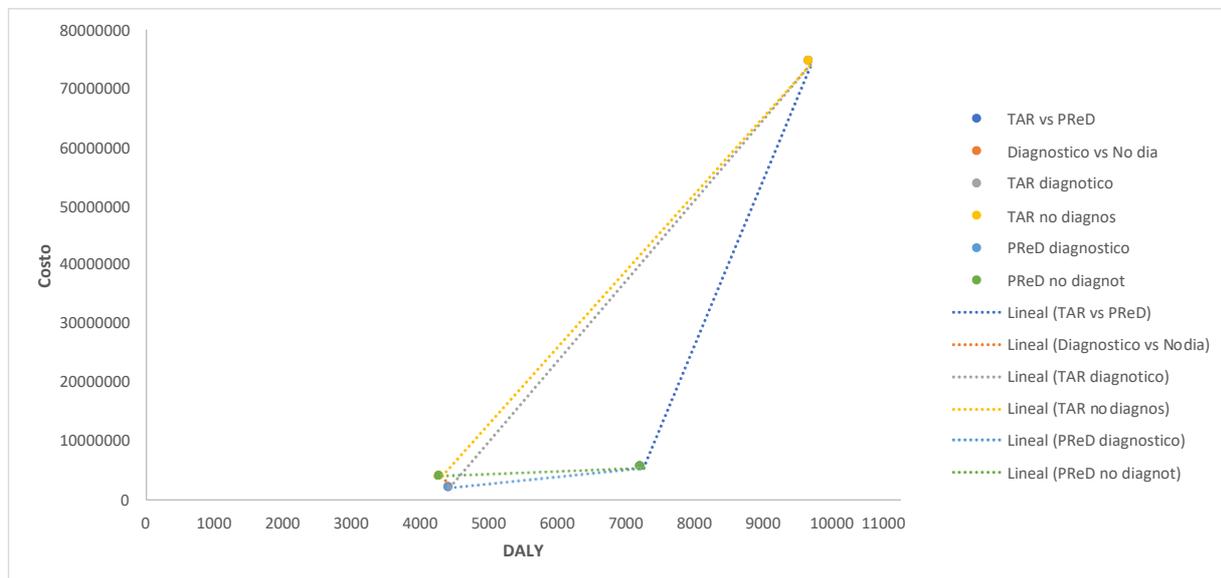
Tratamiento	Costo anual \$	DALY anual	CEM \$	Δ Costo \$	Δ DALY	NHB		
Diagnóstico tardío	1993749,55	4450,44	447,99					
Diagnóstico temprano	4019424,11	4324,27	929,50	2025674,56	-126,17	-2025674,6		
TAR	74271084	9701,07	1000,77	-68779517	-	68779516,8		
PrEP	5491567,25	7247,15	757,76		2453,92			
				NMB	λ	SP DALY	ICEB	
Diagnóstico tardío	1993749,55	4450,44	447,99	126,17	6213,5	326,01	-	
Diagnóstico temprano	4019424,11	4324,27	929,50				16055,12	
TAR	74271084	9701,07	1000,77	2453,92	6213,5	-11069,37	28028,43	
PrEP	5491567,25	7247,15	757,76					

CEM=Costo efectivo medio, NHB=Beneficio Neto en Salud, NBM= Beneficio Neto Monetario, λ =Umbral de costos

PIB 2017, SP= Salud perdida, ICEB=Índice de costo beneficio incremental.

Al combinar los ICEB y realizar iteraciones de cada escenario del estudio se observó que esperar a que una persona desarrolle síntomas de VIH/SIDA, equivalente a un diagnóstico tardío, puede aumentar de forma exponencial la cantidad de años saludables perdidos. Además, un diagnóstico tardío aumenta el costo del TAR-PrEP (Figura 4). También se observó que un diagnóstico temprano y el uso de PrEP en la población, generan un menor costo y mayor ganancia de años de vida saludables. El usar PrEP en la población sin un diagnóstico rutinario aumenta el costo de la estrategia y la pérdida de años de vida saludable (Figura 4).

Figura 4 Comparación entre las diferentes estrategias de estudio mostrando el ICEB de cada uno de los escenarios.

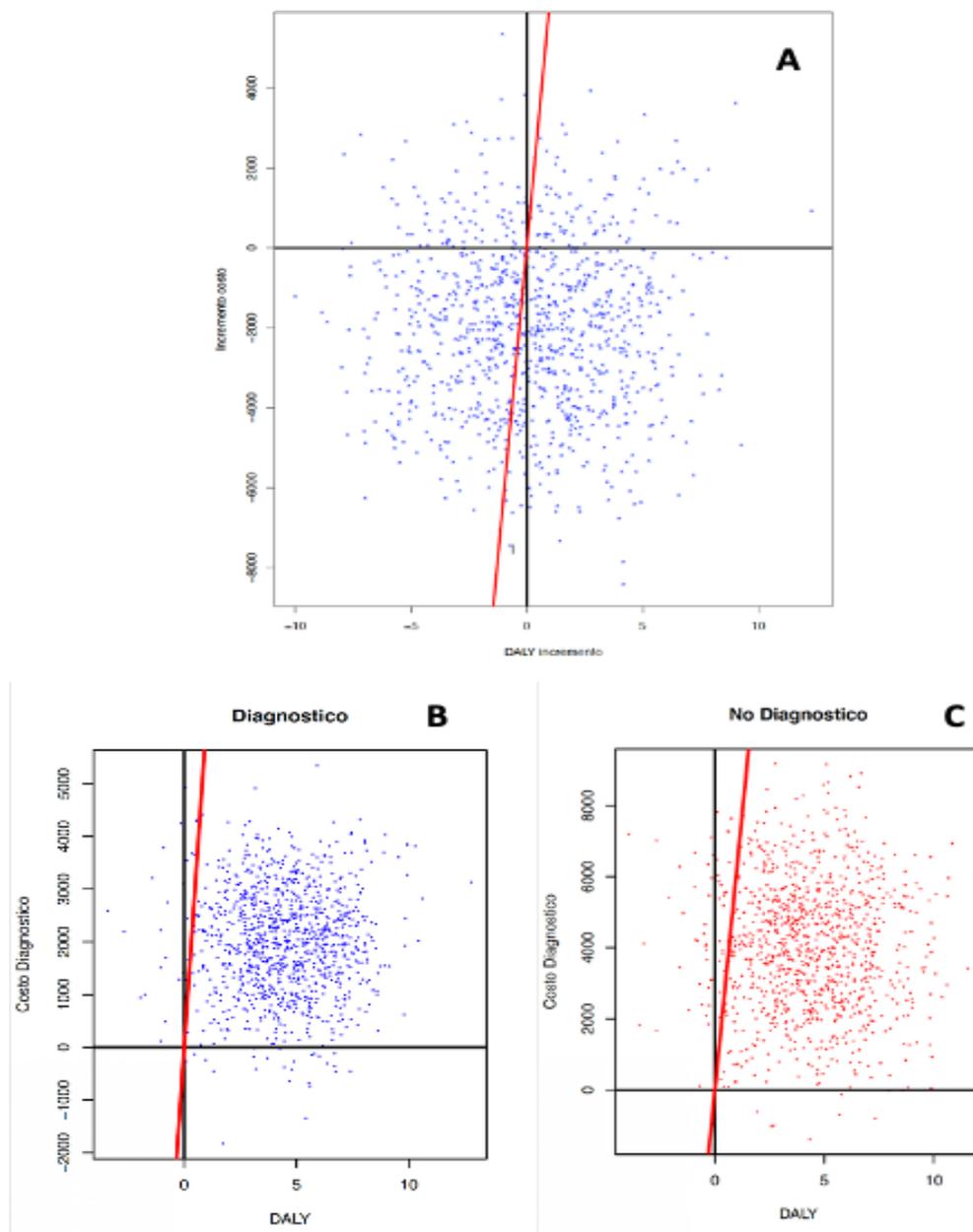


Los datos simulados están debajo del umbral PIB demostrando que son costo-benéficos. Los gráficos en el plano cartesiano (Figura 5) son la representación de simulaciones de los ICEB. La figura 5B muestra que el diagnóstico temprano se encuentra en los cuadrantes I (90,1%) y III (9,9%) indicando un alto costo, pero que es benéfico para la salud. La gráfica cartesiana correspondiente al diagnóstico tardío de las simulaciones ICEB, (Figura 5C) se ubican en los cuadrantes III (42,2%) y IV (47,7%), resultando una estrategia de costo bajo y beneficio medio.

Con relación a las gráficas de densidad de probabilidad (Figura 6), la relacionada con un diagnóstico de VIH temprano, la figura 6A muestra una pérdida de años de vida saludable de 0 años/DALY (con un gasto del 50% del presupuesto de la estrategia). En el análisis de capacidad de gasto, la figura 6B considerando el umbral PIB en relación al diagnóstico, existe un alto gasto y alta pérdida de años de vida saludable. El análisis de densidad para una disminución del presupuesto en el diagnóstico, la figura 6C muestra

que disminuir un 20% al presupuesto de esta estrategia da como resultado una pérdida de 2,4 años/DALYs de vida saludable, pero si se disminuye un 50%, los años de vida saludable perdidos son de 20 años/DALYs.

Figura 5 Gráficas del análisis PSA para diagnóstico



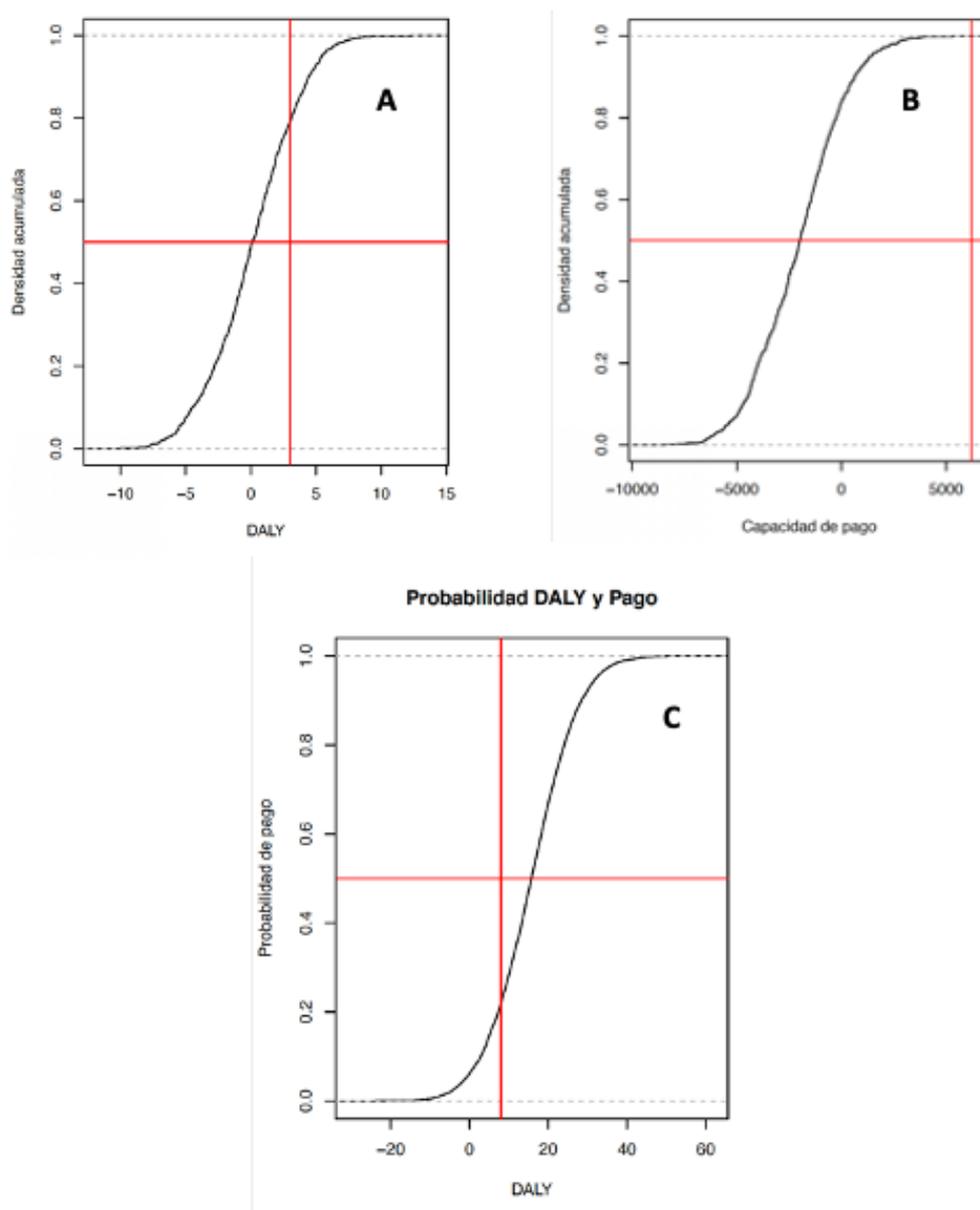
Sección A se presenta el análisis de sensibilidad al combinar las estrategias de diagnóstico (diagnóstico tardío) y diagnóstico temprano (no diagnóstico), la línea roja continua representa el umbral de costo (PIB 2017), en la sección B se muestra el análisis de sensibilidad para la estrategia de diagnóstico

(diagnóstico tardío), en la sección C se muestra el análisis de sensibilidad para la estrategia de diagnóstico temprano (no diagnóstico), en ambas secciones la línea roja continua es el umbral de costo (PIB 2017).

Las gráficas en plano cartesiano de las simulaciones para TAR-PrEP, (Figura 7) indican que el 40% de los datos simulados están por debajo del umbral de PIB (figura 7A). Las simulaciones del ICEB se encuentran en los cuadrantes I (67,7%) y II (25,8%), indicando que TAR-PrEP tiene un alto costo y beneficio medio. Cuando se considera solo TAR (Figura 7B), los datos simulados se encuentran en el cuadrante I (90%), pero solo el 49% de ellos están debajo del umbral de PIB indicando un alto costo y eficiencia media baja. Considerando solo PrEP, los datos se encuentran en el cuadrante I (95%) y el 90% de los mismos, se encuentra por debajo del umbral de PIB, indicando que el PrEP es de alto costo, pero de alto beneficio para la población en riesgo (figura 7C).

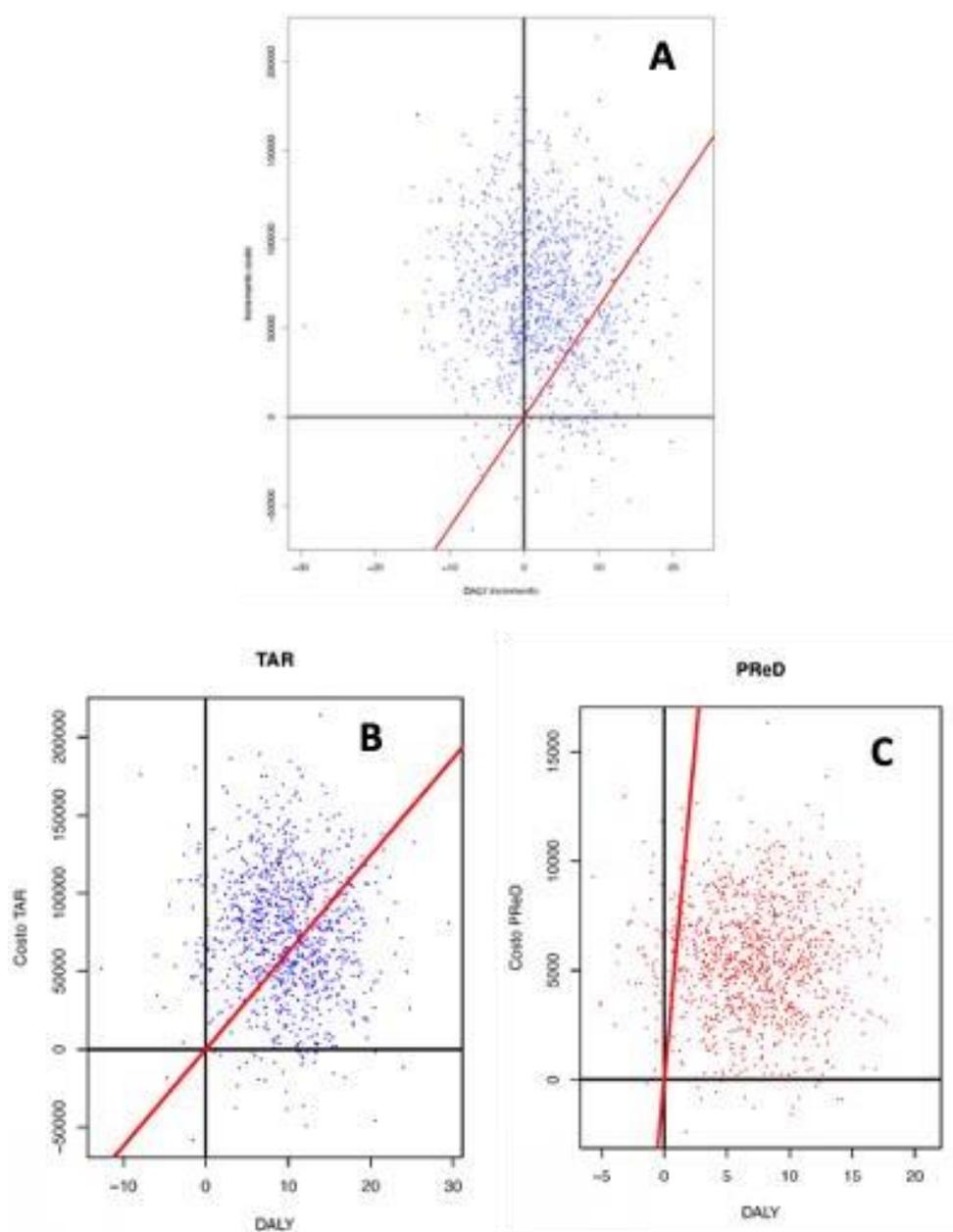
El análisis de densidad acumulada para TAR-PrEP (Figura 8A) indica que con un 50% de inversión, se lograría disminuir una pérdida de 5 a 6 años/DALY de vida saludable. La probabilidad de capacidad de pago (Figura 8B) mostró que con una inversión no mayor a \$5000 por persona, podría controlar el evento de salud, siendo más baja que el umbral de PIB y generando un ahorro del 10% optimizando estos gastos en TAR y PrEP. Respecto al consumo de TAR en las personas infectadas por VIH, se demostró que produce una pérdida de vida saludable de 2 años/DALYs como efecto colateral. La disminución en la inversión en TAR-PrEP genera una pérdida de años de vida saludable, por ejemplo, una reducción del 40% en la inversión genera una pérdida de 1 años/DALY de vida saludable, pero en el caso de una reducción del 80 al 90% representa una pérdida de 10 años/DALY (figura 8C).

Figura 6 Gráficas de densidad de probabilidad de diagnóstico



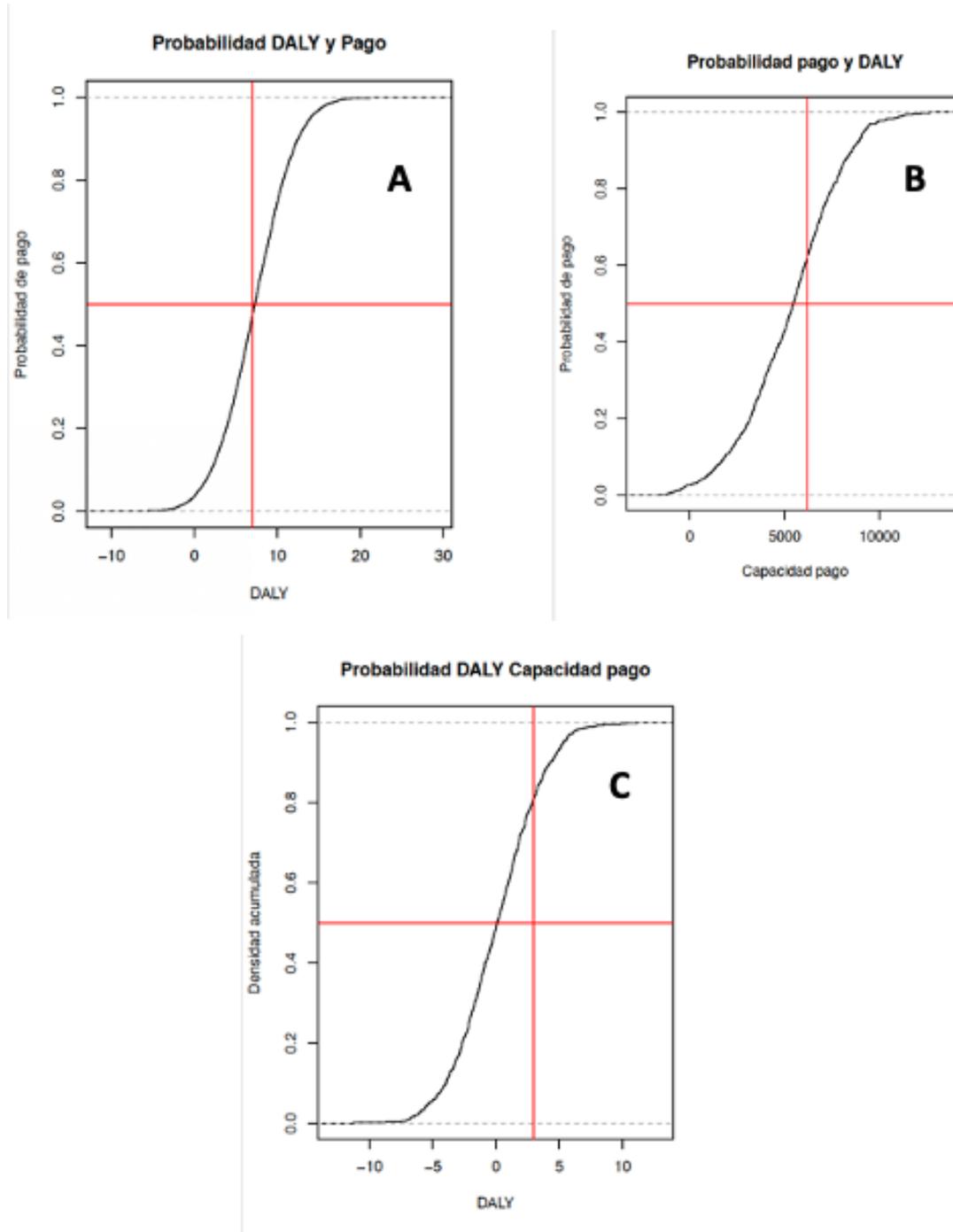
Sección A: la probabilidad de aumento o disminución del DALY por la aplicación combinada del diagnóstico masivo de VIH, la línea roja vertical delimita el umbral de DALY reportados por la OMS para el diagnóstico tardío de VIH/SIDA, la sección B se muestra la capacidad de pago por la estrategia con la probabilidad de pago, la línea roja vertical muestra el umbral de pago (PIB 2017), sección C muestra como la probable disminución de los ingresos en el diagnóstico de VIH, aumentaría la pérdida de los años de vida saludables.

Figura 7 Gráficas del análisis PSA para TAR-PrEP,



Sección A se presenta el análisis de sensibilidad al combinar de los tratamientos TAR y PrEP, la línea roja continua representa el umbral de costo (PIB 2017), en la sección B se muestra el análisis de sensibilidad para TAR, en la sección C se muestra el análisis de sensibilidad para PrEP, en ambas secciones la línea roja continua es el umbral de costo (PIB 2017).

Figura 8 Gráficas de densidad de probabilidad de TAR-PrEP



Sección A se muestra la probabilidad de aumento o disminución del DALY por TAR y PrEP en VIH, la línea roja vertical delimita el umbral de DALY reportados por la OMS para el tratamiento farmacológico de VIH/SIDA, la sección B se muestra la capacidad de pago por la estrategia con la probabilidad de pago, la línea roja vertical muestra el umbral de pago (PIB 2017), sección C muestra como la probable disminución de los ingresos en el tratamiento farmacológico de VIH, aumentaría la pérdida de los años de vida saludables.

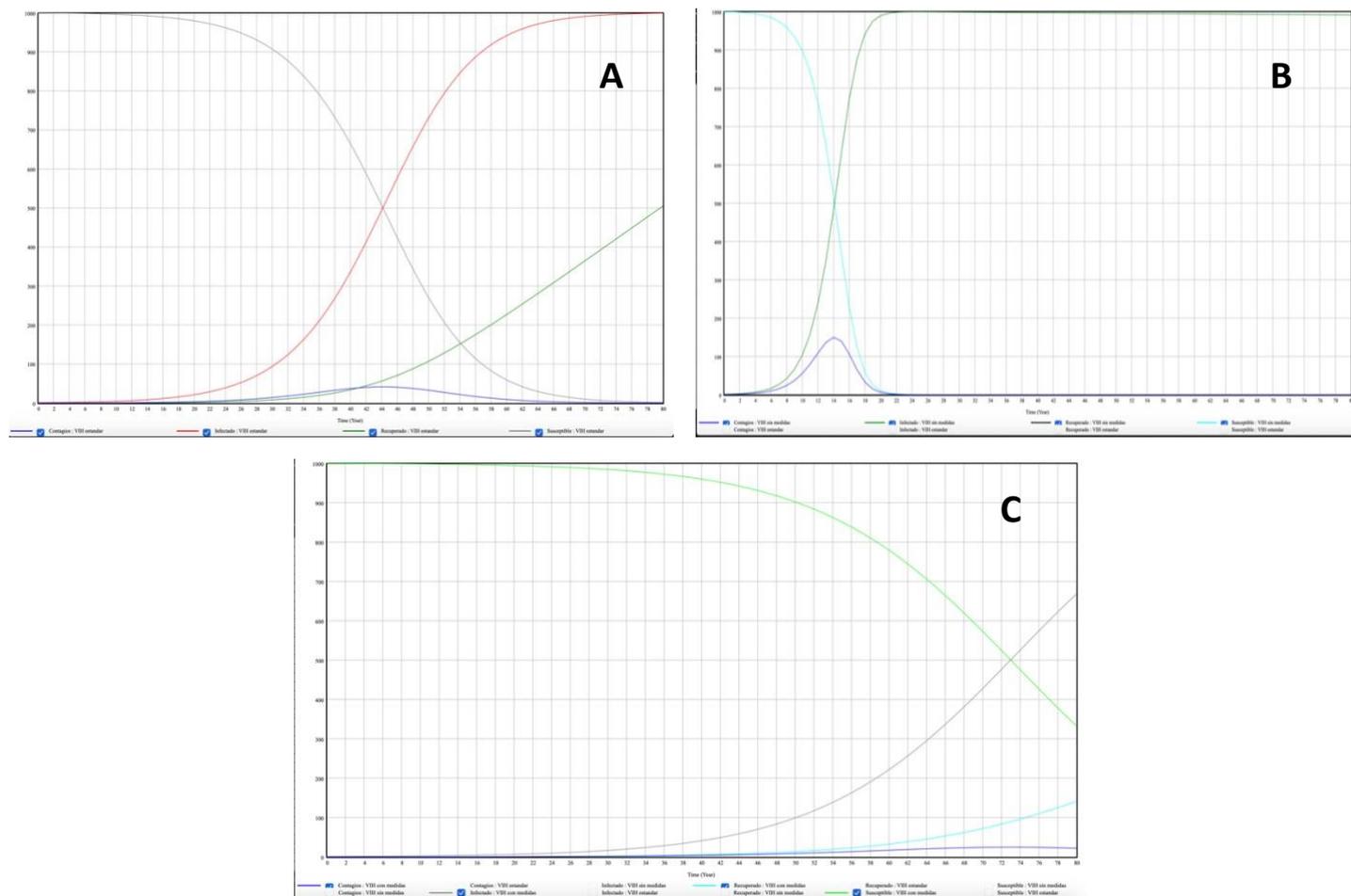
7.4 Análisis del modelo SIR de VIH/SIDA

El escenario “con medidas” en el modelo SIR para VIH, presentó menor número de casos llegando a un pico de 28 casos en 74 años una vez iniciado el evento de salud. Para el escenario “estándar” se llegó a un pico de 45 casos en 45 años luego de iniciado el evento de salud y para el escenario “sin medidas” se observó un pico de más de 200 casos en solo 10 años de iniciado el evento de salud (figura 9). En el escenario “con medidas” los recuperados superan rápidamente a los infectados en menos de 30 años una vez que inició evento de salud y caso contrario, observó en el escenario “sin medidas” que no existieron recuperados hasta los 16 años de haber iniciado el evento de salud y que luego de este periodo, toda la población fallece (figura 9). Finalmente, en el escenario “estándar” se evidenció una recuperación del 50% de los infectados a los 76 años de iniciado el evento de salud.

La relación entre sintomáticos y asintomáticos en el escenario “estándar” y “sin medidas” son similares de 3:1, pero en el escenario “con medidas” la relación es 5:1 (figura 10B). La cantidad de contagiados en el escenario “sin medidas” llegó a ser del 15% de toda la población simulada en tan solo 14 años de iniciado el evento de salud; para en el escenario “estándar” es del 4% de toda la población simulada en 45 años de iniciado el evento de salud y en el escenario “con medidas” solo llega a un 1,5% de contagiados luego de 75 años de iniciado el evento de salud (figura 10A).

La incidencia para el escenario “estándar” llega a un máximo de 99% en 65 años luego de iniciado el evento de salud, para el escenario “sin medidas” llega a una incidencia del 100% en 16 años luego de iniciado el evento de salud y para el último escenario “con medidas” la incidencia llegó a un 65% luego de 78 años de iniciado el evento de salud (figura 10C).

Figura 9 Simulación SIR en VIH



Sección A se observa la simulación del modelo SIR con las condiciones estándar, sección B se observa la simulación del modelo SIR con las condiciones sin medidas preventivas ni curativas, sección C se muestra la simulación del modelo SIR con las condiciones de medidas preventivas y curativas máxima.

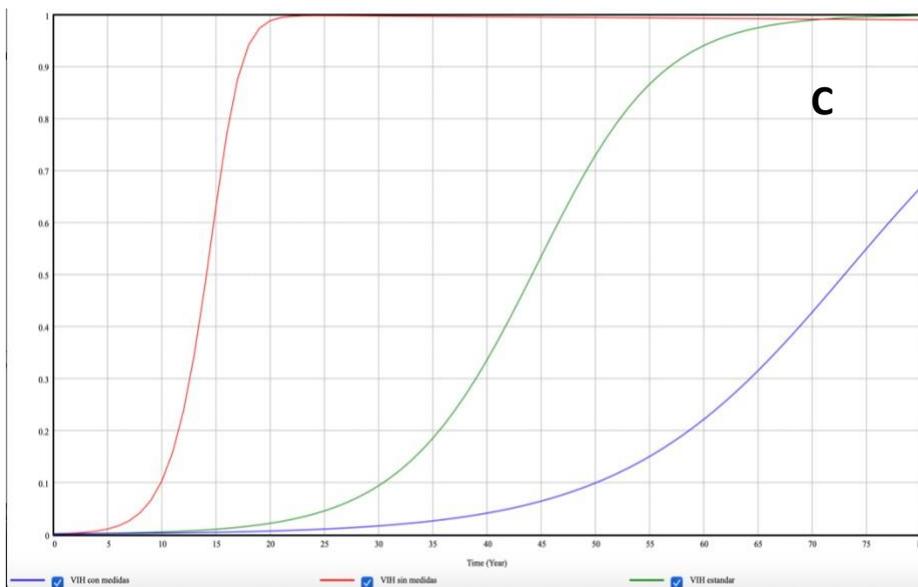
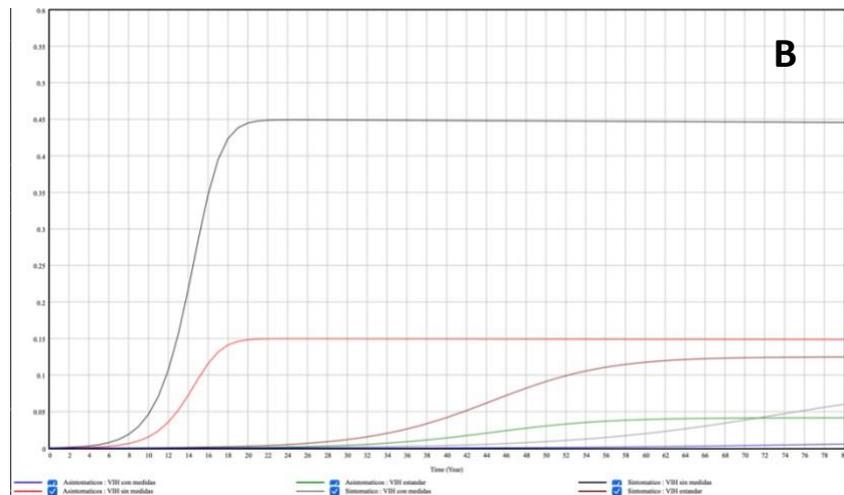
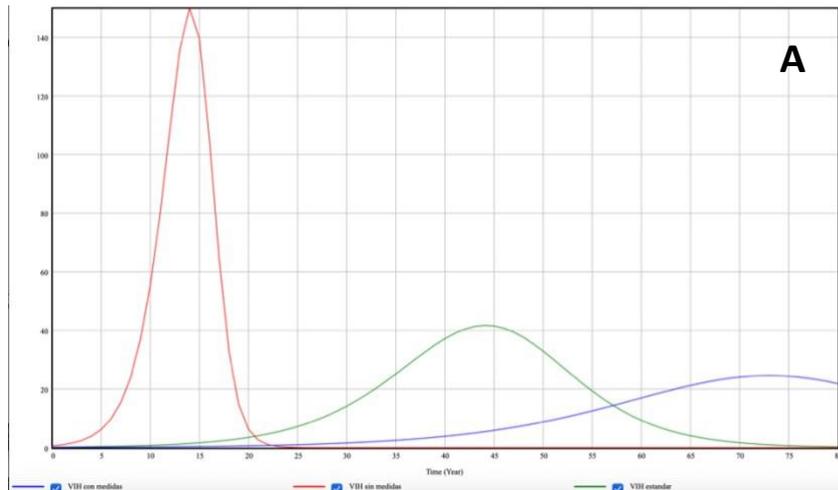
El R_0 para VIH para el escenario “estándar” fue de 1,13 con un máximo de contagios y un F_{so} del 67,8%. Para el escenario “sin medidas” el R_0 fue el más alto ($R_0=5,4$) con un F_{so} de 89,9% y para el escenario “con medidas” el R_0 es de 1,99 con un F_{so} de 86,4%. En el análisis del CCV para el escenario “estándar” con una cobertura

de TAR del 35% se requiere una inversión del 33,5% para controlar el evento de salud y en el caso de una cobertura de 90% solo se requiere mantener una inversión del 11,8% para mantener el control del evento de salud. En el escenario “sin medidas” con una cobertura del 35% de TAR se requiere una inversión de 161% para controlar el evento de salud y en una cobertura del 90% se requiere una inversión del 56,4% para mantener el control del VIH (tabla 13).

Tabla 13 R0 para el evento de salud VIH, con sus respectivos Fso y los porcentajes de la cobertura a llegar por parte del TAR, para tener una acción frente a dicho evento, con el intervalo de confianza al 95%.

Condiciones SIR	R0	R0m (IC95%)	Fso	Porcentaje de CCV en cada escenario SIR para VIH			
				Porcentaje de Cobertura TAR 35%	Porcentaje de Cobertura TAR 76%	Porcentaje de Cobertura TAR 90%	Porcentaje de Cobertura TAR 100%
Estándar	1,11	1,13	67,8%	33,6%	15,5%	13,1%	11,8%
	0,8	(-0,899					
	1,64	+1,364)					
Sin medida	5,4	2,29	89,9%	161,2%	74,2%	62,7%	56,4%
	5,2	(-7,98					
	0,43	+12,56)					
Con medida	1,7	1,99	86,4%	142,2%	65,5%	55,3%	49,8%
	2,02	(-1,873					
	2,3	+2,107)					

Figura 10 Análisis de los indicadores de infección en la simulación SIR



Sección A se observa la simulación del modelo SIR para los casos de contagiados en los tres escenarios, sección B se observa la simulación del modelo SIR para el porcentaje de asintomáticos y sintomáticos en los tres escenarios, sección C se muestra la simulación del modelo SIR para la tasa de incidencia con VIH de cada uno de los escenarios

8. DISCUSIÓN

Como sabemos, el VIH es una enfermedad crónica transmisible que continúa siendo un gasto representativo para la salud pública mientras no se encuentre una cura definitiva, ya que siguen apareciendo nuevos casos y si bien es cierto la mortalidad ha disminuido significativamente gracias a la ART, la morbilidad y complicaciones todavía siguen siendo puntos importantes en los que las estrategias de prevención y control a nivel mundial deben trabajar profundamente. Según los datos reportados por el MSP y la OMS en el Ecuador en el 2018 existió una disminución en la mortalidad por VIH (menor al 4,1/10000 habitantes) y su incidencia (2,5 casos/1000 habitantes), demostrando que las intervenciones realizadas han generado resultados favorables (OPS/OMS, 2019), pero que no las únicas requeridas para controlar la epidemia, y que se debe reconsiderar ciertos puntos y replantear nuevas estrategias.

Los análisis de costo-beneficio (ACB) aportan con datos que son importantes y que deben ser considerados al momento de tomar decisiones en salud, sobre todo en relación con la implementación o mantenimiento de una estrategia como parte del control y/o prevención de un evento de salud. Existe una concepción errónea de que conocer el valor y costo representativo de cualquier estrategia, es el único factor que cuenta al momento de formular presupuestos en salud; pero en realidad va más allá, y es por ello que los análisis ACB permiten establecer diferentes parámetros entre ellos: saber si un país tiene la capacidad de invertir en una determinada estrategia, con el fin de mejorar la respuesta frente a un evento, en función a su umbral de costos y así poder calcular el gasto y el presupuesto que se asignará a dicha estrategia de una forma direccionada y no arbitraria.

En este estudio decidimos determinar el costo-beneficio en el VIH que existe desde el punto de vista del diagnóstico, tratamiento y profilaxis; ya que, en este tipo de

enfermedades, se requiere un constante monitoreo y evaluación de las estrategias empleadas de acuerdo con los resultados que se van obteniendo. El diagnóstico del VIH depende en gran medida de un tamizaje oportuno en poblaciones clave para lograr un control efectivo de la infección y esto solo se puede conseguir con una inversión considerable encaminada a este punto. Entre el 2012 y 2020 la OMS invirtió a nivel mundial aproximadamente 40 millones de USD solo en diagnóstico del VIH (WHO, 2016), mientras que Estados Unidos en el 2008 señaló que aproximadamente invierte 3 USD por persona anualmente en pruebas rápidas de VIH (Farnham, Hutchinson, Sansom, & Branson, 2008) y el Ecuador para el 2017 invirtió el 49% del presupuesto de la estrategia de VIH solo en prevención, pero se desconoce que porcentaje se asignó exclusivamente a tamizaje (OPS/OMS, 2019).

Lo anterior mencionado, demuestra que, de cierta forma, los gobiernos tanto locales como mundiales, si invierten en el control de VIH; sin embargo, el control de esta infección no es una cuestión únicamente monetaria. Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para que el diagnóstico del VIH sea temprano, el tamizaje no debe realizarse únicamente a personas que consideramos tradicionalmente en riesgo (aquellos que tienen diferentes comportamientos o actividades sexuales), sino también debe incluirse a todos aquellos que mantienen una vida sexual activa (es decir personas de 13 a 64 años) y como parte de un control de salud rutinario (CDC, 2015); la misma recomendación se estableció en el Ecuador en la guía clínica de manejo de VIH del MSP en el 2019 (MSP, 2019). España es un ejemplo del resultado que puede tener un testeo masivo bajo esta recomendación, ya que en el 2018, lograron una detección del 90% de la población portadora del virus (MSB, 2018), con una mayor incidencia de casos en el grupo de HSH. Además se ha demostrado que un diagnóstico temprano de la enfermedad (C.J.L.Murray, 1994) reduce notablemente el costo del tratamiento y por lo

tanto, el costo de las complicaciones y la mortalidad; así como un aumento en la ganancia de años de vida saludable (C. J. L. Murray et al., 2012).

Con estos antecedentes, aplicamos los modelos ACB y PSA de acuerdo con los datos nacionales que pudimos obtener para conocer si la estrategia de un tamizaje a la población sexualmente activa es costo-beneficiosa. En los resultados de nuestra simulación, el ICEB para diagnóstico temprano (tamizaje a la población sexualmente activa) es altamente costo-benéfico y pese a que el gasto en este tamizaje podría aumentar un 15% (del presupuesto de la estrategia), sigue dentro de la capacidad de gasto de nuestro país, por debajo de nuestro umbral PIB y si se ejecutara esta estrategia, llevaría a un ahorro de recursos en el futuro. También determinamos que, si el MSP invirtiera el 42% del presupuesto de la estrategia VIH/SIDA en este tamizaje masivo, se podría llegar a identificar el 100% de infectados con VIH de forma temprana. Sin embargo, al no tener una cifra real del número de casos diagnosticados por el MSP, este porcentaje hipotético de inversión posee un sesgo intrínseco que puede generar un error al momento de estimar la inversión en el diagnóstico; por eso, si ajustamos en nuestro modelo, una inversión del 50% del presupuesto, sería suficiente para realizar el testeo y la identificación de todos los infectados con HIV de forma temprana y más precisa (Chang Campos, 2018; Cunnama et al., 2018).

También se demostró a través de los valores de DALY obtenidos, que sigue siendo costo-beneficioso prevenir una enfermedad que invertir en un tratamiento a largo plazo concordando con lo observado por (Cylus et al., 2015). Sin embargo, la ganancia de años de vida saludable por un diagnóstico temprano depende también de la edad en la cual se realice el diagnóstico de VIH, ya que en personas mayores a 70 años la pérdida de años de vida saludable sin tratamiento es de 0,3 años DALYs y en las personas entre 15 a 49 años sin tratamiento puede llegar hasta 21 años DALYs, por lo tanto, la ganancia de años

por un diagnóstico temprano, disminuye conforme aumenta la edad (Cassini et al., 2018; Ortblad et al., 2013). Finalmente, se añadió al análisis lo que sucedería si se reduce solo un 10% del presupuesto que ya se destina normalmente al diagnóstico de VIH y sin realizar un análisis ACB, demostrando que esto representaría un aumento en la pérdida de años de vida saludable (15 años/DALYs), lo que implicaría que, las personas que portan el virus con esta reducción del presupuesto, perderían 15 años de su vida; esto destaca la importancia que tiene mantener una estrategia diagnóstica y aún más lo tiene el reforzarla y optimizarla para controlar un evento de salud. Además, si se combina la aplicación de una estrategia de diagnóstico temprano y el uso de ART oportuno, pero con una reducción del presupuesto del 7%, se generará una pérdida de salud de 20 años/DALYs en la población portadora (Carriel Mancilla, 2013; Chang Campos, 2018). Con estos resultados, si analizamos de forma retrospectiva, el Ecuador tuvo un pico de inversión en salud con respecto al PIB del 2012 de un 2.5% y el más bajo en el 2000 con solo un 0.6%, demostrando nuevamente que una disminución en el presupuesto de salud, podría ser una de las causas que provocaron un aumento de los casos de VIH/SIDA en esos años, llevando tener menos años saludables en esta población y una reducción del 62% del presupuesto en salud (Carriel Mancilla, 2013; Chang Campos, 2018).

Respecto al tratamiento y profilaxis del VIH, se sabe que el Ecuador invierte al menos el 40%, reforzando el enfoque curativo más que preventivo y que a futuro, esta estrategia generará más gastos que ahorro en recursos. Este enfoque no es diferente a lo que ocurre en otros contextos del mundo, donde la OPS y otras organizaciones, han demostrado que la eficiencia del combate contra VIH/SIDA es gracias a la cobertura de TAR, siendo este el principal indicador y no el diagnóstico temprano (OPS/OMS, 2019; Wang et al., 2016). En el 2013, el VIH/SIDA ocupaba el puesto 10 de las causas de pérdida de años de vida saludable (DALYs), pero en el 2017 alcanzó el puesto 2,

demostrando que, si bien el TAR y las medidas adoptadas para el diagnóstico han permitido que los portadores del virus vivan por más tiempo, todavía no es suficiente para lograr un correcto manejo y control de la pandemia. Por lo tanto, el uso de TAR no puede ser la única estrategia por emplearse frente al VIH, ya que no aporta a una solución, sino que contribuye a un problema. Se ha hablado que el TAR genera una pérdida de 1,4 años de vida saludable de forma intrínseca relacionado con su consumo; en nuestro modelo determinamos que puede ser una pérdida de hasta 2 años de vida saludable. Cabe aclarar que esta pérdida no justifica que un portador no sea tratado con TAR (Cassini et al., 2018; C. J. L. Murray et al., 2012), ya que, de no hacerlo, lleva a una pérdida de 60 años lo cual muestra la importancia de este tratamiento.

El PrEP ha ganado terreno como estrategia contra el VIH en las últimas décadas, sobre todo en grupos de alto riesgo, resultando eficiente si se aplica a grupos pequeños y controlados. Un estudio demostró precisamente esto, que el PrEP da resultados solo en localidades con una población pequeña y que al extenderlo a una comunidad más grande, el precio se eleva y deja de ser costo beneficiosa (Samudio, Vesga, Cohenca, Jacobs, & Brezzo, 2015; Siguier & Molina, 2018). En nuestro análisis se presentó algo similar: el PrEP resultó tener un menor costo que el TAR (considerando que a quienes se les administra es únicamente a la población en riesgo), pero si se administrara a toda la población sexualmente activa, se vuelve costoso y deja de ser rentable. De igual forma el ICEB mostró que el PrEP es menos costoso que el TAR y se pierden menos DALYs, pero el PSA demostró que está muy cerca de pasar al lado de la gráfica donde será altamente costoso y de baja eficiencia. Sin embargo, cuando se compara el PSA entre dar TAR o PrEP, en relación con los DALYs, existe una diferencia de 3 a 5 años DALYs, lo que quiere decir que, si se usa PrEP en la población de riesgo, si existe una ganancia de años saludables en esta población; tendencia que ha sido observada en estudios similares con

en donde la pérdida solo con TAR es de 7 años y de 5 años solo con PrEP (Phillips, Venter, et al., 2019).

Se valoró también lo que sucedería si se combinan varias estrategias de los diferentes modelos y se observó lo siguiente: el uso de TAR y un diagnóstico temprano puede reducir hasta 4 años DALYs. La combinación del ICEB generado por el diagnóstico temprano y del uso de TAR resulta ser la estrategia más rentable, concordando con lo que indica la OMS, ya que esto ha demostrado reducir el costo y aumentar los años de vida saludables. Si bien este resultado depende de una inversión constante, genera un ahorro económico y garantizará un control de la población que porta el virus. (Tran et al., 2019). La combinación PrEP con un diagnóstico temprano puede generar una pérdida de hasta 3 años DALYs, pero si el TAR es administrado en el contexto de un diagnóstico tardío se puede llegar a una pérdida de 9 años de vida saludable. Si no se usa el PrEP en una población de riesgo y se realiza un diagnóstico temprano se produce una pérdida de 8 años DALYs, que coincide con algunos reportes de VIH/SIDA, que indican que por problemas económicos globales, los tratamientos farmacológicos han disminuido su cobertura, llegando a existir una pérdida de entre de 5-10 años/DALYs sea por la falta de acceso o por una mala ejecución (Cassini et al., 2018). Existen casos de países en donde se ha aplicado PrEP o TAR de forma esporádica sin un diagnóstico oportuno y han generado “islas de infección” donde se acumulan los casos y luego se diseminan por toda la población (OMS, 2004; Siguier & Molina, 2018).

Una de las debilidades que tienen estos modelos es que se basan en un umbral calculado a partir del PIB de un país. Según la OMS, en los años 90 era complicado estimar este umbral de costo general, y se planteó al PIB de cada país como referencia (Cylus et al., 2015). Si bien es cierto, los modelos nos arrojaron como resultado que, de acuerdo con nuestro contexto nacional, si resulta costo-beneficioso un tamizaje temprano,

pero de acuerdo con el umbral del PIB, deberíamos invertir el 49% de todos nuestros ingresos económicos exclusivamente en diagnóstico y tratamiento de VIH, lo cual en la realidad no es viable. Para compensar estos inconvenientes se puede usar una estrategia empleada por Inglaterra en su Sistema de Salud, que calcula un umbral real al comparar el total de salud ganada por prevención, frente a la paridad de poder adquisitivo de un nuevo tratamiento. Este indicador permite saber qué valor está dispuesto a pagar el estado por cada habitante, para aumentar sus años de vida saludable; en el 2013, este valor fue de 3311 libras (aproximadamente 4260 USD) (Cylus et al., 2015). En nuestro país este valor representaría más del 80% del PIB de nuestro país, pero si aplicamos la estrategia de cálculo, se podrá encontrar un verdadero umbral de costos.

En el caso del modelo SIR aplicando datos nacionales y una población hipotética (1000 personas) los indicadores arrojaron que, de no aplicar ninguna medida de control frente al VIH, eliminaría a toda esta población en menos de 15 años. Pero si se considera un 100% de cobertura, diagnóstico con control eficiente y 0% de mortalidad, se presentaría un pico infección después de 35 años (del reporte del 1er caso), en menos del 15% de la población expuesta al VIH. Se generaron 3 escenarios y se analizaron las curvas que representaban a cada uno. En las curvas de contagiados entre los escenarios “estándar” y “con medidas” se observó que hay una gran diferencia en la tendencia de la aparición de casos: el pico para el escenario “estándar” se encontró a los 16 años y para el escenario “con medidas” se presentó pasado los 70 años. Por lo tanto, las medidas consideradas en el escenario “estándar” no serían las adecuadas para controlar el evento de salud, mientras que en el escenario “con medidas” si lo fueron. Un punto importante para resaltar es que el análisis de estas curvas no considera el papel de la resistencia a antirretrovirales. Según la OMS, desde los años 80, con el uso del primer antirretroviral, existen reportes de resistencia a TAR y Chen, *et al.* 2020 menciona que la resistencia al

TAR conlleva a que no disminuya el número de contagios como se espera, pese a que la cobertura de TAR si haya incrementado, esto ocurre porque ciertos fármacos de la terapia dejan de tener efecto en el virus, y se llega a un umbral máximo de acción de estos en la población.

En nuestro análisis, el CCV (porcentaje de inversión para controlar el evento de salud), demuestra que el llegar a un 90% de cobertura de TAR, tendría el mismo efecto en el control del VIH que si se llegaría al 100%, por lo tanto, representaría cierto ahorro en cuanto a recursos invertidos en tratamiento (Chen, Tuerxun, & Teng, 2020). También se consideró los CCVs en los 3 escenarios del modelo corroborando que el control del VIH debe hacerse de una forma eficiente, considerando que uno de los objetivos a nivel mundial es lograr una cobertura de TAR del 90%: en nuestro escenario “estándar”, que implica continuar con la misma estrategia que ha manejado el país, para llegar al objetivo se debe invertir un 15% más del presupuesto VIH/SIDA el siguiente año. En el escenario “con medidas”, que incluye una optimización de recursos, lo que se invertiría del presupuesto para llegar al objetivo, sería únicamente el 5% el siguiente año y finalmente en el escenario sin ninguna intervención “sin medidas” se debería invertir un 18% más cada año hasta lograr el objetivo. De acuerdo con estas aproximaciones de nuestros modelos SIR, el Ecuador podría encontrarse entre los escenarios “con medidas” y “estándar” con un R_0 entre 1,8 a 2,0, sin embargo, es difícil establecer un patrón claro, ya que el presupuesto para salud ha variado en los últimos años y ha sido dependiente del gobierno, que si bien es cierto ha invertido en salud, no lo ha hecho de una forma certera, afectando a estrategias como el VIH/SIDA y el cumplimiento de los objetivos planteados por la OMS (Hill, Rosenbloom, Nowak, & Siliciano, 2018; OPS/OMS, 2019).

Ahora si consideramos el CCV junto con los reportes de cobertura de TAR en el país y el R_0 , que se calculó en base al número de casos reportados en el 2018, no se

debería invertir más del 40% del presupuesto anual de la estrategia de VIH/SIDA en TAR-PrEP, pero según el reporte de OPS, para que el Ecuador alcance la cobertura de TAR del 76%, invirtió el 50% del presupuesto de la estrategia, mostrando nuevamente que, invertir más dinero en TAR, no significa una mayor cobertura de la población con VIH, ya que se habla de que al menos un 35% de la población desconoce su estado de portador, y que si se ajustara los datos, considerando este porcentaje, la cobertura sería menor del 60%, por lo tanto, para cubrir esta falencia se requiere optimizar recursos o redireccionarlos hacia una detección temprana (OPS/OMS, 2019; Sculpher & Briggs, 1998).

Respecto al R_0 que se obtuvo a partir de nuestras simulaciones para el VIH, existen varios reportes sobre este a nivel mundial, en África se encuentra entre 1,7 a 6,5 (dependiendo de la región) demostrando por qué existe una alta la tasa de contagio en este continente. En el caso de América del Sur, no se ha encontrado reportes oficiales sobre este indicador, pero se estima que oscila entre el 1,13 al 5; dependiendo si se aplica o no medidas de control de forma efectiva. En Europa, países como Turquía ($R_0=1,3$), España ($R_0=1,9$) y Alemania ($R_0=1,5$), poseen valores cercanos al nuestro y España es considerado el referente mundial para la OMS en cuanto al manejo de VIH, sin embargo, el coincidir con este indicador no es suficiente, existen otros factores que cuentan al momento de establecer una buena estrategia y manejo del VIH (Nsubuga, White, Mayanja, & Shafer, 2014; WHO, 2019; Williams & E., 2012). Si consideramos los postulados de Li et al., la clasificación del R_0 para el Ecuador se encontraría en el Tipo II y III, con una baja letalidad pero con una o mediana recuperación; además este autor explica que el R_0 no debe considerarse de forma aislada en una población, ya que esto limita su explicación; por ejemplo, existen estudios donde se ha visto que con un R_0 de 1-3,2 con la cobertura y efectividad del TAR mayor al 90%, se ha logrado controlar de

forma efectiva el VIH en menos de 10 años; pero si no se considera el potencial efecto de la resistencia a ART, la curva de casos volverá a aumentar progresivamente, justamente lo que se observa en nuestro escenario de “sin medidas”, y el R_0 puede alcanzar hasta un valor de 3 (Hill et al., 2018; Li et al., 2011).

Finalmente, un factor que no debe pasar desapercibido en nuestro contexto es la condición socioeconómica. Se ha reportado que en el Ecuador la población indígena tiene mayor riesgo de contagio de VIH, esto también se ha visto en estudios en donde el R_0 no es constante y justamente varía en poblaciones vulnerables, con condiciones y estilos de vida que favorecen una transmisión más rápida y efectiva del virus. En poblaciones como estas donde hay un R_0 de 1,2, se observó que grupos como los HSH, podían contagiar a más de 5 personas que el resto de la población, esto va de la mano con que existe un mayor riesgo de contagio mediante el sexo anal ($RR=138/10000$ exposiciones) que el sexo vaginal ($RR=8/10000$ exposiciones). Li, et al. 2011, explica que el fallo en el cálculo del R_0 podría deberse a que no se considera al VIH como una sindemia, en donde los factores sociales y biológicos, producen un error en la interpretación (CDC, 2014; Đào et al., 2019; Leung & Kretzschmar, 2015; Li et al., 2011).

9. CONCLUSIONES

El análisis ACB muestra que el diagnóstico temprano a la población sexualmente activa, no solo es costo beneficioso, si también que cuando se combina con una estrategia de uso de TAR y/o el PrEP se puede ganar años de vida saludable. En caso de considerar solo a TAR y PrEP, el análisis ACB demostró que el uso de ambos es costo-beneficioso, pero siempre y cuando el PrEP sea utilizado únicamente en la población de más riesgo, caso contrario el costo no justifica el beneficio.

El análisis PSA muestra que tanto en diagnóstico temprano en la población sexualmente activa, como el uso de TAR puede ser la estrategia que se requiera para

mejorar y optimizar el uso del presupuesto, aumentando el diagnóstico temprano y disminuyendo el gasto en TAR.

Para que la población de VIH gane un año de vida saludable (se pierda un año DALY) se debe invertir en el diagnóstico por persona -\$16055, lo que quiere decir que no se debe aumentar el gasto del presupuesto, sino optimizar el mismo.

Para que la población de VIH gane un año de vida saludable (se pierda un año DALY) se debe invertir en TAR \$28028 por persona, que, en este caso, lo que se debería hacer es aumentar el presupuesto o distribuirlo de mejor manera.

Se demostró de forma cuantitativa que el hacer un diagnóstico temprano de VIH logra que las personas ganen más de 5 años de vida saludable solo por conocer a tiempo su estado de salud.

El R_0 de VIH en promedio para el Ecuador, es de 1.13, que de acuerdo con los criterios de Li 2011 et al., corresponde al tipo II y III lo que significa que tenemos una capacidad de contagio medio y una mortalidad baja.

De acuerdo con la tasa de ataque (F_{so}), el porcentaje máximo de infectados que podría existir en una epidemia en una población hipotética es del 67,8%. Si tengo este porcentaje de casos y una cobertura hipotética de TAR del 35%, el gasto inicial que debería hacerse solo para empezar con un control de este evento de salud sería del 147% del presupuesto de la estrategia VIH/SIDA. Indicando que, si la cobertura es menor a un 50%, controlar la epidemia resultaría en un gasto que no se podría asumir.

El mantener un presupuesto constante en el programa de VIH/SIDA, que no varíe en función de los gobiernos de turno, haría que la inversión de TAR no incremente y se direcciona la estrategia hacia un diagnóstico temprano, alcanzando el 90-100% de cobertura de TAR. Así se cumpliría el objetivo de la OMS y se alcanzaría un ahorro en el presupuesto del 15% en esta estrategia.

El uso de un modelo SIR se puede vincular con uno de ACB por medio del indicador %CCV, de tal manera que se conseguiría predecir el número de casos y el costo-beneficio que estos representaría, ya que el R_0 no solo explica el número de contagios, sino la cantidad del presupuesto a asignar para combatir el evento de salud.

Los estudios de ACB a lo largo del tiempo han demostrado que los tratamientos contra el VIH muestran resultados a partir de los 15 años de uso, por lo cual, si bien generan un gasto, la evaluación de un costo-beneficio debe hacerse conforme pasa el tiempo.

10. RECOMENDACIONES

1. Determinar cuáles son los factores que impiden implementar la estrategia de un diagnóstico masivo en el país.
2. Considerar en el análisis, todos los esquemas disponibles de TAR y PrEP.
3. Calcular el ICEB de los esquemas más utilizados en el país para el VIH/SIDA y determinar cuales aumentan la pérdida de vida años saludable.
4. Actualizar las coberturas de TAR en país e incorporar los datos de diagnóstico temprano, calcular el R_0 y CCV para aumentar el poder de cálculo del ACB.

11. LIMITACIONES

En este estudio el principal limitante fue la falta de información actualizada y continua sobre el VIH, sobre todo en relación a costos y presupuesto; ya que los reportes del MSP son dispersos y desactualizados, e impide realizar proyecciones y usar ciertos valores en cada modelo propuesto; también la falta de indicadores para el modelo ACB, como un umbral de costo e ICEB, refleja una falencia en las políticas y decisiones que se han tomado en salud, impidiendo también que no se pueda comparar los datos obtenidos en nuestras simulaciones. Si bien existen estas limitaciones, se debe aclarar que los

modelos generados en este estudio pueden ser actualizados y modificados con nuevos datos reportados por las autoridades, no está limitado y ni restringido para los datos usados para este estudio.

12. BIBLIOGRAFÍA

- Abecasis, A. B., Pingarilho, M., & Vandamme, A. M. (2018). Phylogenetic analysis as a forensic tool in HIV transmission investigations. In *Aids* (Vol. 32).
<https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001728>
- Alexander, T. S. (2016). Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clinical and Vaccine Immunology*, 23(4), 249–253.
<https://doi.org/10.1128/CVI.00053-16>
- Andrea, P., & Romero, T. (2015). Metodología del análisis de costo-efectividad (ACE) en la práctica clínica Methodology of Cost-effectiveness Analysis in Clinic Practice. *Revista de Investigaciones En Seguridad Social y Salud*, 17(1), 69.
- Bj, O. N. (2010). *Epidemics Models and Data using R* (Center for).
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-97487-3>
- Brian, G, Turner and Michael, S. (1999). Structural biology of HIV. *Biochemical Society Transactions*, 30(6), 1001–1006. <https://doi.org/10.1042/bst0301001>
- Britton, T., & Pardoux, E. (Etienne). (2019). *Stochastic Epidemic Models with Inference*.
- C.J.L.Murray. (1994). Global burden of disease Le poids de la morbidite dans le monde Quantifying the burden of disease : the technical basis for disability-adjusted life years. *Bulletin of the World Health Organization*, 72(3), 429–445.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07495-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07495-8)
- Cabezas, M. C., Fornasini, M., Dardenne, N., Borja, T., & Albert, A. (2013). A cross-

sectional study to assess knowledge about HIV/AIDS transmission and prevention measures in company workers in Ecuador. *BMC Public Health*, 13(1).

<https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-139>

Carriel Mancilla, J. (2013). Gasto público en salud en el Ecuador. *Medicina*, 18(1), 53–60.

Cassini, A., Colzani, E., Pini, A., Mangen, M. J. J., Plass, D., McDonald, S. A., ...

Kretzschmar, M. E. (2018). Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): Results from the burden of communicable diseases in Europe study, European Union and European economic countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance*, 23(16), 1–20.

<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>

CDC. (2014). HIV Risk Behaviors | HIV Risk and Prevention Estimates | HIV Risk and Prevention | HIV/AIDS | CDC. Retrieved November 10, 2020, from

<https://www.cdc.gov/hiv/risk/estimates/riskbehaviors.html>

CDC. (2015, April 12). HIV Testing | HIV/AIDS | CDC. Retrieved November 11, 2020, from U.S. Department of Health & Human Services website:

<https://www.cdc.gov/hiv/testing/index.html>

Chang Campos, C. J. (2018). Evolución del sistema de salud de Ecuador. Buenas prácticas y desafíos en su construcción en la última década 2005-2014. *Anales de La Facultad de Medicina*, 78(4), 452. <https://doi.org/10.15381/anales.v78i4.14270>

Chen, W., Tuerxun, N., & Teng, Z. (2020). The global dynamics in a wild-type and drug-resistant HIV infection model with saturated incidence. *Advances in Difference Equations*, 2020(1). <https://doi.org/10.1186/s13662-020-2497-2>

Cunama, L., Abrams, E. J., Myer, L., Gachuhi, A., Dlamini, N., Hlophe, T., ...

Sinanovic, E. (2018). Cost and cost-effectiveness of transitioning to universal

- initiation of lifelong antiretroviral therapy for all HIV-positive pregnant and breastfeeding women in Swaziland. *Tropical Medicine and International Health*, 23(9), 950–959. <https://doi.org/10.1111/tmi.13121>
- Cylus, J., Richardson, E., Findley, L., Longley, M., O'Neill, C., & Steel, D. (2015). United Kingdom: Health System Review. *Health Systems in Transition*, 17(5), 1–126.
- Đào, L. U., Terán, E., Bejarano, S., Hernandez, I., Reina Ortiz, M., Chee, V., ... Martinez Tyson, D. (2019). Risk and resiliency: the syndemic nature of HIV/AIDS in the indigenous highland communities of Ecuador. *Public Health*, 176(xxxx), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2019.02.021>
- De Cock, K. M., Jaffe, H. W., & Curran, J. W. (2012). The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *Aids*, 26(10), 1205–1213. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328354622a>
- Edlin, R., McCabe, C., Hulme, C., Hall, P., & Wright, J. (2015). Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment. In *Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-15744-3>
- Espinoza, M. A. (2017). Evaluación Económica para la toma de decisiones sobre cobertura en salud: ¿qué debe saber el profesional de la salud? *Revista Chilena de Cardiología*, 36(2), 144–153. <https://doi.org/10.4067/s0718-85602017000200009>
- Fanales-Belasio, E., Raimondo, M., Suligoj, B., & Buttò, S. (2010). HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 46(1), 5–14. https://doi.org/10.4415/ANN_10_01_02
- Farnham, P. G., Hutchinson, A. B., Sansom, S. L., & Branson, B. M. (2008). Comparing the Costs of HIV Screening Strategies and Technologies in Health-Care Settings. *Public Health Reports*, 123(3_suppl), 51–62.

<https://doi.org/10.1177/00333549081230S307>

Ferguson, M. R., Rojo, D. R., Von Lindern, J. J., & O'Brien, W. A. (2002). HIV-1 replication cycle. *Clinics in Laboratory Medicine*, 22(3), 611–635.

[https://doi.org/10.1016/S0272-2712\(02\)00015-X](https://doi.org/10.1016/S0272-2712(02)00015-X)

Freire, W., & Romero, N. (2012). Ensanut tomo I. In OPS (Ed.), *MSP* (MSP, Vol. 1). Quito.

Ghosn, J., Taiwo, B., Seedat, S., Autran, B., & Katlama, C. (2018). Seminar HIV. *The Lancet*, 392(18), 685–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31311-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31311-4)

Greene, W. C. (2007). A history of AIDS: Looking back to see ahead. *European Journal of Immunology*, 37(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1002/eji.200737441>

Haeussler, K., Den Hout, A. Van, & Baio, G. (2018). A dynamic Bayesian Markov model for health economic evaluations of interventions in infectious disease. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0541-7>

Hill, A. L., Rosenbloom, D. I. S., Nowak, M. A., & Siliciano, R. F. (2018). Insight into treatment of HIV infection from viral dynamics models. *Immunological Reviews*, 285(1), 9–25. <https://doi.org/10.1111/imr.12698>

Keeling, M. J., & Rohani, P. (2008). *Modeling Infectious Diseases through Contact Networks*. New Jersey: PRINCETON UNIVERSITY PRESS.

Leung, K. Y., & Kretzschmar, M. (2015). Concurrency can drive an HIV epidemic by moving R_0 across the epidemic threshold. *Aids*, 29(9), 1097–1103.

<https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000676>

Li, J., Blakeley, D., & Smith, R. J. (2011). The Failure of R_0 . *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2011, 1–17.

<https://doi.org/10.1155/2011/527610>

- Lombeida, E., Moreno, L., & Fabara, C. (2010). *Pobreza y desigualdad Ecuador*. Retrieved from http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/POBREZA/2018/Junio-2018/Informe_pobreza_y_desigualdad-junio_2018.pdf
- Lucas, S., & Nelson, A. M. (2015). HIV and the spectrum of human disease. *Journal of Pathology*, 235(2), 229–241. <https://doi.org/10.1002/path.4449>
- MSB. (2018). Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2018. Actualización 30 de junio de 2019. *Sistema de Información Sobre Nuevos Diagnósticos de VIH Registro Nacional de Casos De Sida. Plan Nacional Sobre El Sida.*, 9. Retrieved from https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf
- MSP. (2010). GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL VIH/SIDA. *MSP*.
- MSP. (2014). Tarifario de Prestaciones para el Sistema Nacional de Salud. *MSP*, 351. Retrieved from <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dn/archivos/TARIFARIO.pdf>
- MSP. (2017). Boletín Anual VIH/SIDA y Expuestos perinatales. *MSP*.
- MSP. (2019). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en adolescentes y adultos. Guía ráctica Clínica Ministerio de Salud Pública del Ecuador [MSP]. *Dirección Nacional de Normatización*, 156. Retrieved from https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/06/gpc_VIH_acuerdo_ministerial05-07-2019.pdf
- Murray, C. J. ., & Lopez, A. D. (1996). Global Burden of Disease and Injur Y Series the Global Burden of Disease. *Oms*, 1–46. <https://doi.org/10.1088/1742->

6596/707/1/012025

- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., ... Lopez, A. D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2197–2223.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
- Murray, M., Cattamanchi, A., Denkinger, C., Van’T Hoog, A., Pai, M., & Dowdy, D. (2016). Cost-effectiveness of triage testing for facility-based systematic screening of tuberculosis among Ugandan adults. *BMJ Global Health*, 1(2), 1–8.
<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2016-000064>
- Nsubuga, R. N., White, R. G., Mayanja, B. N., & Shafer, L. A. (2014). Estimation of the HIV basic reproduction number in rural South West Uganda: 1991-2008. *PLoS ONE*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083778>
- OMS. (2003). VIH/SIDA: resistir a un agente mortífero. *Informe Sobre La Salud En El Mundo*, 49–62. Retrieved from <http://www.who.int/whr/2003/en/Chapter3-es.pdf>
- OMS. (2004). Burden of disease : DALYs. *WHO Burden of Disease*, 40–51.
- OMS, OPS, & MSP. (2018). *Tamizaje y diagnóstico de VIH*. 1–22.
- ONU. (2017). INFORME GAM ECUADOR Monitoreo Global del Sida. *MSP, ONU*, 165. Retrieved from http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/ECU_2017_countryreport.pdf
- OPS/OMS. (2019). *Situación de la epidemia de la infección por el VIH y respuesta*. 22.
- OPS. (2012). Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. *OPS*, 1–2.
- Ortblad, K. F., Lozano, R., & Murray, C. J. L. (2013). The burden of HIV: Insights

from the global burden of disease study 2010. *Aids*, 27(13), 2003–2017.

<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328362ba67>

Paulden, M. (2020). Calculating and Interpreting ICERs and Net Benefit.

PharmacoEconomics, 38(8), 785–807. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00914-6>

Phillips, A. N., Cambiano, V., Johnson, L., Nakagawa, F., Homan, R., Meyer-Rath, G., ... Revill, P. (2019). Potential Impact and Cost-Effectiveness of Condomless-Sex-Concentrated PrEP in KwaZulu-Natal Accounting for Drug Resistance. *The Journal of Infectious Diseases*, 306, 0–19. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz667>

Phillips, A. N., Venter, F., Havlir, D., Pozniak, A., Kuritzkes, D., Wensing, A., ... Calmy, A. (2019). Risks and benefits of dolutegravir-based antiretroviral drug regimens in sub-Saharan Africa: a modelling study. *The Lancet HIV*, 6(2), e116–e127. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30317-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30317-5)

Samudio, M., Vesga, J. F., Cohenca, B., Jacobs, M., & Brezzo, C. (2015). Estimación de la incidencia de VIH en población adulta de Paraguay con el modelo matemático MoT. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 37(3), 154–161.

Sanni-Oba, M. B., Uthman, O. A., & Nachege, J. B. (2016). Cost-effectiveness of once-daily versus twice-daily regimens in the treatment of HIV infection in sub-Saharan Africa: a probabilistic decision model. *F1000Research*, 5(May), 2681. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9954.1>

Sculpher, M., & Briggs, A. (1998). An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *PharmacoEconomics*, 13(4), 397–409. Retrieved from <http://www.ingentaconnect.com/content/adis/pec/1998/00000013/00000004/art000>

- Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *1*(1), 1–22.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>
- Siguier, M., & Molina, J. M. (2018). HIV preexposure prophylaxis: An essential, safe and effective prevention tool for sexual health. *Medecine et Maladies Infectieuses*, *48*(5), 318–326. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.01.009>
- Soto, J. (2008). *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias : Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias : (Advantia, Ed.)*.
- Tran, B. X., Nguyen, L. H., Turner, H. C., Nghiem, S., Vu, G. T., Nguyen, C. T., ... Ho, R. C. M. (2019). Economic evaluation studies in the field of HIV/AIDS: Bibliometric analysis on research development and scopes (GAPRESEARCH). *BMC Health Services Research*, *19*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4613-0>
- Vandewalle, B., Llibre, J. M., Parienti, J. J., Ustianowski, A., Camacho, R., Smith, C., ... Félix, J. (2016). EPICE-HIV: An epidemiologic cost-effectiveness model for HIV treatment. *PLoS ONE*, *11*(2), 1–22.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149007>
- Visseaux, B., Damond, F., Matheron, S., Descamps, D., & Charpentier, C. (2016). Hiv-2 molecular epidemiology. *Infection, Genetics and Evolution*, *46*, 233–240.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.010>
- Wang, H., Wolock, T. M., Carter, A., Nguyen, G., Kyu, H. H., Gakidou, E., ... Zuhlke, L. J. (2016). Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet HIV*, *3*(8), e361–e387. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30087-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30087-X)
- WHO. (2016). *Proyecto de Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra el VIH*

para 2016-2021 INTRODUCCIÓN Y CONTEXTO.

WHO. (2019). *HIV/AIDS surveillance in Europe* (2018th ed.; WHO, Ed.).

<https://doi.org/10.2900/611648>

Williams, B. G., & E., G. (2012). *R0 and the elimination of HIV in Africa: will 90-90-*

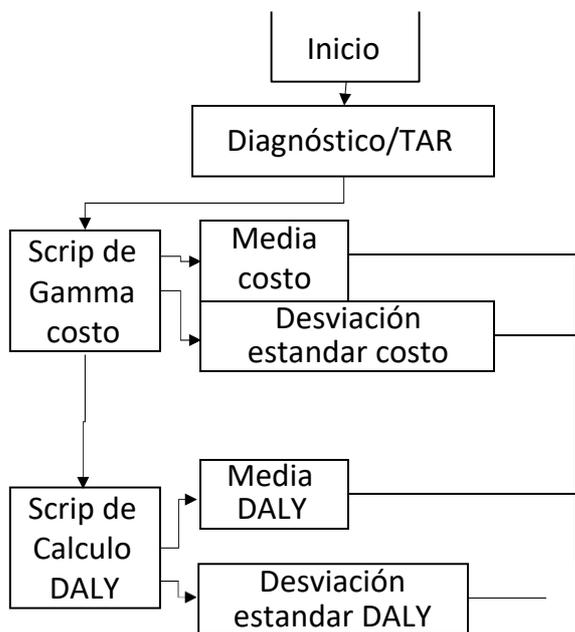
90 be sufficient? (<http://arxiv.org/abs/1304.3720> (accessed March 11, 2016)). 5–7.

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: ESQUEMA DE TRABAJO CON EL SCRIP DE RSTUDIO	79
ANEXO 2: SCRIP GAMMA COSTO EN RSTUDIO	80
ANEXO 3: SCRIP DALY CÁLCULO EN RSTUDIO.....	81
ANEXO 4: SCRIP COSTO BENEFICIO EN RSTUDIO	82
ANEXO 5: SCRIP FUNCIÓN COSTO DALY EN RSTUDIO	85
ANEXO 6: SCRIP PSA EN RSTUDIO	87
ANEXO 7: DENSIDAD ACUMULADA ICEB EN RSTUDIO.....	88
ANEXO 8: SCRIP DALY/COSTO EN RSTUDIO	89

13. ANEXOS

ANEXO 1: ESQUEMA DE TRABAJO CON EL SCRIP DE RSTUDIO



ANEXO 2: SCRIP GAMMA COSTO EN RSTUDIO

```
#gamma para costos diagnos
dev.off()
min<-989.87
mac<-9975.90
sq3<-10000
xs<-seq(min,mac, length.out = sq3)
ys<-dgamma(xs,5,0.001)
tab<-data.frame(xs,ys)
plot(tab, pch=".",col="red", lwd=4 ,xlab = "Costo PReD", ylab="Probabilidad de
Capcidad pago")
View(tab)
pq<-max(ys)
#legend(50000,0.0001,title="Maxima",legend=pq)
mea<-mean(xs)
ss<-sd(xs)
abline(v=mea,col="blue",lwd=2,)
ty<-data.frame(mea,ss,pq)
View(ty)
```

ANEXO 3: SCRIP DALY CÁLCULO EN RSTUDIO

```
#normal para daly diag
dev.off()
min<-0.08802
mac<-14.312
sq3<-10000
xs<-seq(min,mac, length.out = sq3)
ys<-dnorm(xs,3.46,3.36)
tab<-data.frame(xs,ys)
plot(tab, pch=".",col="red", lwd=4 ,xlab = "DALY PReD", ylab="Densidad de
probabilidad")
View(tab)
pq<-max(ys)
#legend(6.5,0.115,title="Maxima",legend=pq)
mea<-mean(xs)
ss<-sd(xs)
abline(v=mea,col="blue",lwd=2,)
ty<-data.frame(mea,ss,pq)
View(ty)
#gf<-(ecdf(xs))
#plot(gf)
```

ANEXO 4: SCRIP COSTO BENEFICIO EN RSTUDIO

```
options(scipen = 999)

#costo diagnostico

#montecarlo costo TAR

mea<-74851.52

s<-40444.12

sec2<-1000

cost<-rnorm(sec2,mean=mea,sd=s)

#montecarlo DALY TAR

dy<-rnorm(sec2,mean=9.49591,sd=5.471844)

#grafica

cb<-6213.50

ic<-(cb/dy)

cp<-(cost/dy)

tb<-data.frame(dy,cost,ic,cp)

#costo PReD

#montecarlo costo PReD

me<-5482.885

se<-2594.433

costo<-rnorm(sec2,mean=me,sd=se)

#montecarlo DALY PReD

dal<-rnorm(sec2,mean=7.20001,sd=4.106725)

#grafica

icd<-(cb/dal)

cpd<-(costo/dal)
```

```

dev.off()

tbd<-data.frame(dal,costo,icd,cpd)

matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE)

layout(matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE))

layout.show(4)

Conf2x2 = matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE)

Conf2x2

plot(dal,costo, pch=".", col=ifelse(cost<=cb,"red","red"),xlab = "DALY", ylab = "Costo
PReD", main = "PReD")

abline(h = 0, lwd=2 )

abline(v=0, lwd=2 )

abline(c(0,cb),col="red",lwd=3,)

plot(dy,cost, pch=".", col=ifelse(cost<=cb,"blue","blue"),xlab = "DALY", ylab = "Costo
TAR", main = "TAR")

abline(h = 0, lwd=2 )

abline(v=0, lwd=2 )

abline(c(0,cb),col="red",lwd=3,)

plot(ic,cp, pch=".", col="blue",xlab = "Capacidad pago", ylab = "CEM", main =
"TAR")

abline(h = 0, lwd=2 )

abline(v=0, lwd=2 )

plot(icd,cpd, pch=".", col="red",xlab = "Capacidad pago", ylab = "CEM", main =
"PReD")

abline(h = 0, lwd=2 )

abline(v=0, lwd=2 )

```

#umbral de costo beneficio

View(tb)

View(tbd)

ANEXO 5: SCRIP FUNCIÓN COSTO DALY EN RSTUDIO

```
options(scipen = 999)

#montecarlo costo TAR

mea<-5482.885

s<-2594.433

sec2<-1000

cost<-rnorm(sec2,mean=mea,sd=s)

#montecarlo DALY TAR

sec1<-10000

dy<-rnorm(sec1,mean=7.20001,sd=4.106725)

dev.off()

matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE)

layout(matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE))

layout.show(4)

Conf2x2 = matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE)

Conf2x2

#grafica

gf1<-(ecdf(cost))

plot(gf1, xlab="Capacidad pago", ylab="Probabilidad de pago", main="Probabilidad
pago y DALY")

abline(v=6213.50,col="red",lwd=1,)

abline(h=0.5,col="red",lwd=1,)

gf2<-(ecdf(dy))

plot(gf2, xlab="DALY", ylab="Probabilidad de pago", main="Probabilidad DALY y
Pago")
```

```
abline(v=7,col="red",lwd=1,)
```

```
abline(h=0.5,col="red",lwd=1,)
```

ANEXO 6: SCRIP PSA EN RSTUDIO

```
dev.off()

ICC<-cost-costo

IDA<-dy-dal

ICEB=ICC/IDA

tibeb<-data.frame(ICC,IDA)

View(tibeb)

pdaly=6213.50

plot(IDA,ICC, pch="*",col="blue",xlab = "DALY incremento", ylab = "Incremento
costo")

abline(h = 0, lwd=2 )

abline(v=0, lwd=2 )

abline(c(0,pdaly),col="red",lwd=3,)
```

ANEXO 7: DENSIDAD ACUMULADA ICEB EN RSTUDIO

```
gf5<-(ecdf(IDA))
gf6<-(ecdf(ICC))
dev.off()
matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE)
layout(matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE))
layout.show(4)
Conf2x2 = matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE)
Conf2x2
plot(gf5,xlab="DALY", ylab="Densidad acumulada", main="Probabilidad DALY
Capacidad pago")
abline(v=3,col="red",lwd=1,)
abline(h=0.5,col="red",lwd=1,)
plot(gf6,xlab="Capacidad de pago", ylab="Densidad acumulada", main="Probabilidad
Capacidad pago")
abline(v=6213.50,col="red",lwd=1,)
abline(h=0.5,col="red",lwd=1,)
```

ANEXO 8: SCRIP DALY/COSTO EN RSTUDIO

```
dev.off()

matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE)

layout(matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE))

layout.show(4)

Conf2x2 = matrix(c(1:4), nrow=2, byrow=FALSE)

Conf2x2

plot(dy,dal,pch=".",col="blue",xlab = "DALY TAR", ylab = "DALY PReD")

abline(h = 0, lwd=2 )

abline(v=0, lwd=2 )

#abline(c(2,0),col="red",lwd=2,)

#abline(c(6,0),col="red",lwd=2,)

#abline(v=2,col="red",lwd=2,)

#abline(v=6,col="red",lwd=2,)

plot(cost,costo,pch=".",col="purple", xlab = "Costo TAR", ylab = "Costo PReD")

abline(h = 0, lwd=2 )

abline(v=0, lwd=2 )

#abline(c(1000,0),col="red",lwd=2,)

#abline(c(5000,0),col="red",lwd=2,)

#abline(v=1000,col="red",lwd=2,)

#abline(v=3000,col="red",lwd=2,)
```