



Análisis de costo-efectividad de la prueba QuantiFERON® vs la prueba de tuberculina para el diagnóstico de la tuberculosis latente en sujetos inmunocompetentes en Colombia

Cristian Eduardo Navarro Castro

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor:

John Edison Betancur Romero MSc

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Antioquia, Colombia

2023

| | |
|-------------------|--|
| Cita | (Navarro Castro, 2023) |
| Referencia | Navarro Castro, C. E. (2023). <i>Análisis de costo-efectividad de la prueba QuantiFERON® vs la prueba de tuberculina para el diagnóstico de la tuberculosis latente en sujetos inmunocompetentes en Colombia</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. |



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte III.



Centro de Documentación Economía

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Jair Albeiro Osorio Agudelo.

Jefe departamento: Claudia Cristina Medina.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Resumen

Introducción: El diagnóstico de la tuberculosis latente requiere del uso de pruebas indirectas las cuales varían en sus características intrínsecas. Se requiere utilizar el test que tenga mejor rendimiento diagnóstico sin aumentar el gasto de los recursos públicos en salud.

Objetivo: Determinar la costo-efectividad de la prueba QuantiFERON® frente a la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en sujetos inmunocompetentes desde la perspectiva del sistema de salud colombiano.

Materiales y métodos: Una cohorte hipotética de 2 mil adultos vacunados con BCG al nacer, inmunocompetentes y asintomáticos para infección por *Mycobacterium tuberculosis* fueron incluidos en el árbol de decisiones con un horizonte <1 año. Se consideraron los costos directos sanitarios relacionados con la administración de las pruebas, del tratamiento antituberculoso y la atención médica. La regla de decisión fue la Razón Incremental de Costo-Efectividad (RICE) por cada caso correctamente diagnosticado. Se ejecutó un análisis de sensibilidad determinístico univariado, y otro probabilístico realizando 5 mil simulaciones.

Resultados: El QuantiFERON® fue costo-efectivo con una RICE de \$24'199.268 COP por cada caso correctamente diagnosticado con relación a un umbral de \$28'364.425 COP. En el análisis determinístico el QuantiFERON® fue costo-efectivo en la mitad de los escenarios planteados; la variable que más afectó la RICE fue la prevalencia de la tuberculosis latente y las sensibilidades de las pruebas. En el análisis probabilístico el QuantiFERON® fue costo-efectivo en el 54,74% de los escenarios simulados, y la tuberculina fue dominante en el 13,84%.

Conclusión: El estudio provee evidencia de la costo-efectividad del QuantiFERON® en comparación con la tuberculina para el diagnóstico de la tuberculosis latente en adultos inmunocompetentes en el contexto colombiano.

Palabras clave: análisis de costo-efectividad, ensayos de liberación de interferón gamma, quantiferon, razón de incremento de costo-efectividad, tuberculina

Abstract

Introduction: The diagnosis of latent tuberculosis requires the use of indirect tests which vary in their intrinsic characteristics. It is necessary to use the test that has the best diagnostic performance without increasing the cost of public health resources.

Objective: To determine the cost-effectiveness of the QuantiFERON® test compared to the tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis in immunocompetent subjects from the perspective of the Colombian health system.

Materials and methods: A hypothetical cohort of 2,000 adults vaccinated with BCG at birth, immunocompetent, and asymptomatic for *Mycobacterium tuberculosis* infection were included in the decision tree with a <1-year horizon. Direct health costs related to the administration of the tests, anti-tuberculosis treatment and medical care were considered. The decision rule was the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) for each correctly diagnosed case. A univariate deterministic sensitivity analysis was executed, and another probabilistic one, carrying out 5,000 simulations.

Results: QuantiFERON® was cost-effective with an ICER of \$24'199.268 COP for each correctly diagnosed case in relation to a threshold of \$28'364.425 COP. In the deterministic analysis, QuantiFERON® was cost-effective in half of the scenarios proposed; the variable that most affected the ICER was the prevalencia of latent tuberculosis and the sensitivities of the tests. In the probabilistic analysis, QuantiFERON® was cost-effective in 54,74% of the simulated scenarios, and tuberculin was dominant only in 13,84%.

Conclusion: The study provides evidence of the cost-effectiveness of QuantiFERON® compared to tuberculin for the diagnosis of latent tuberculosis in immunocompetent adults in the Colombian context.

Key Words: *cost-effectiveness analysis, incremental cost-effectiveness ratio, interferon-gamma release tests, quantiferon, tuberculin*

Introducción

La tuberculosis latente se define como el estado de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en el cual hay persistencia de su viabilidad, pero el control inmunológico permite la ausencia de manifestación clínica de enfermedad (Mack et al., 2009). Para su diagnóstico se utilizan pruebas indirectas en las que se estimulan a las células T memoria con antígenos de *M. tuberculosis* a través de la prueba de liberación de interferón gamma (*Interferon-Gamma Release Assay* [IGRA]) y la prueba de tuberculina (Getahun et al., 2015), las cuales entre ellas varían en su sensibilidad y especificidad, y tienen una baja concordancia (Doosti-Irani et al., 2016; Farhat et al., 2006; Hung et al., 2015; Pérez Catalán et al., 2019). En Colombia ambas pruebas diagnósticas están cubiertas por el Plan de Beneficios en Salud (PBS), pero dentro del algoritmo diagnóstico se prefiere usar la tuberculina (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020).

En América para el 2019 los casos nuevos de tuberculosis fueron de 237.506, y se estimó que un poco más del 50% procedían de solo 3 países: Brasil (33,1%), Perú (13,4%) y México (10,3%); Colombia ocupó el cuarto lugar con 19.000 casos (6,6% del total de la región). La tasa de mortalidad para las Américas fue de 1,7 casos por 100 mil habitantes para el mismo año y la de Colombia fue de 2,24 casos por 100 mil habitantes (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021). Colombia tiene una incidencia moderada de tuberculosis (31 casos por 100 mil habitantes para el año 2022) (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022a) y una cobertura nacional de vacunación con BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) alta (89,86%) (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021), lo cual crea la posibilidad de que el rendimiento diagnóstico de la tuberculina no sea óptimo, puesto que pierde especificidad en población vacunada (Getahun et al., 2015; National Society of Tuberculosis Clinicians & National Tuberculosis Controllers Association, 2021). Lo anterior puede ser bastante problemático, ya que es imperativo hacer una búsqueda activa de la infección latente en población con cualquier factor de riesgo para la reactivación como lo es la exposición a terapia inmunosupresora (Singh et al., 2011). A diferencia de la tuberculina, el rendimiento diagnóstico del IGRA no se ve afectado por el estado de vacunación con BCG ni por una aplicación previa de PPD (*Purified Protein Derivative*) (Harada et al., 2008; Qiagen, 2018).

Se debe propender para que esta tamización sea lo más efectiva y eficiente posible; encaminando los esfuerzos a no provocar intervenciones inadecuadas basadas en resultados falsos positivos por usar pruebas con bajo rendimiento diagnóstico, pero sin descuidar a los falsos negativos que tienen un alto riesgo de reactivación de la infección y con esto una probabilidad de desenlace fatal por falta de terapia oportuna. Si no se mejora la anterior situación, el gasto del sistema de salud atendiendo complicaciones y

el gasto de bolsillo de los enfermos continuará elevándose de forma significativa (Martínez-Sánchez et al., 2017). Hasta el momento y para nuestro conocimiento en Colombia solo se ha evaluado la costo-efectividad de tres pruebas diagnósticas para la tuberculosis pulmonar, pero no para la tuberculosis latente (Álvarez Peñaranda et al., 2019).

El objetivo de este estudio fue determinar la costo-efectividad de la prueba QuantiFERON® frente a la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en sujetos inmunocompetentes que deben recibir terapia inmunosupresora desde la perspectiva del sistema de salud colombiano.

Metodología

Estructura y supuestos del modelo

El modelo de árbol de decisiones (Figura 1) se planteó teniendo en cuenta las recomendaciones para Colombia del Instituto de Evaluación Tecnológica en salud (IETS) (Faria & Mejía Mejía, 2014; Moreno Viscaya et al., 2014). La perspectiva fue la del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

Los posibles resultados en sujetos inmunocompetentes que genera cada una de las pruebas diagnósticas son:

- QuantiFERON®: negativo, indeterminado, positivo.
- Tuberculina: negativo (<10 mm), positivo (≥10 mm)

Si la prueba QuantiFERON® y la tuberculina resulta positiva, se realiza una radiografía de tórax para buscar alteración pulmonar indicativa de tuberculosis activa.

Si la radiografía de tórax es anormal, se realizan baciloscopia seriada (#3) + cultivo de *M. tuberculosis* + PCR (*Polymerase Chain Reaction*) de *M. tuberculosis*.

Si cualquiera de los estudios de baciloscopia seriada o cultivo de *M. tuberculosis* o PCR de *M. tuberculosis* es positivo, se inicia tratamiento para tuberculosis activa con rifampicina 150 mg + isoniazida 75 mg + pirazinamida 400 mg + etambutol 275 mg (RHZE) 4 tabletas cada día de lunes a sábado (fase intensiva = 56 dosis) y posteriormente rifampicina 150 mg + isoniazida 75 mg (RH) 4 tabletas cada día de lunes a sábado (fase de continuación = 112 dosis) (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020). Se adiciona tratamiento con piridoxina 50 mg cada día durante las 2 fases.

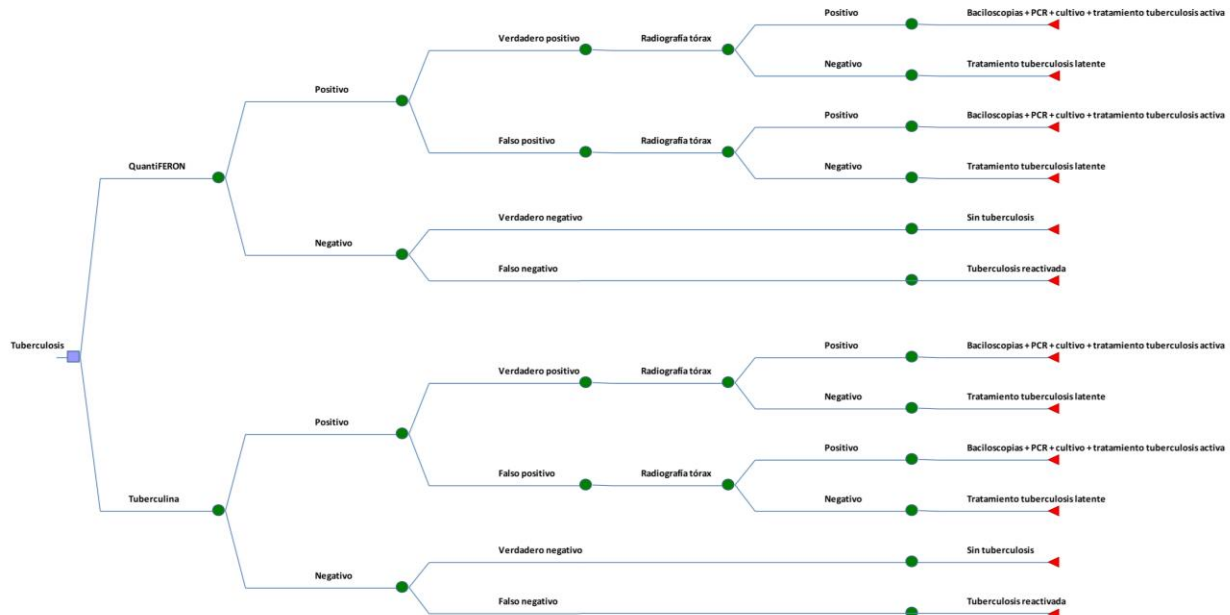
Previo al inicio de la terapia antituberculosa se realizan estudios de VIH, hemograma, creatinina, nitrógeno ureico, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa.

Si la radiografía de tórax o los estudios de tuberculosis activa son negativos, se inicia tratamiento para tuberculosis latente con isoniazida 300 mg cada día por 6 meses y piridoxina 50 mg cada día (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020).

Si la prueba QuantiFERON® y la tuberculina resulta negativa, no se hacen más intervenciones.

El modelo contempló que todo sujeto con un resultado falso negativo que recibe terapia inmunosupresora, será un caso de reactivación de tuberculosis.

Con el objetivo de simplificar el modelo y teniendo en cuenta que la prueba QuantiFERON® puede tener hasta un 0% de resultados indeterminados (Abubakar et al., 2018; Kahwati et al., 2016), no se consideró este tipo de resultado ni la necesidad de repetir la prueba (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020).

Figura 1: Estructura del modelo (Anexo A).**Población objetivo**

Una cohorte hipotética de 2 mil sujetos (mil en cada rama) vacunados con BCG al nacer, con >55 Kg, inmunocompetentes y asintomáticos para infección por *Mycobacterium tuberculosis* fueron incluidos en el modelo. Una prueba de QuantiFERON® o tuberculina para diagnosticar tuberculosis latente fue aplicada de forma independiente, no se contempló aplicar ≥ 2 pruebas en el mismo instante de forma combinada. Los sujetos entraron al modelo teniendo el mismo riesgo de infección por *M. tuberculosis* que la población general, es decir no tuvieron factores de riesgo como contacto cercano con personas enfermas por tuberculosis, vivir en hacinamiento, inmunosupresión innata o adquirida, desnutrición, ser trabajadores en servicios de salud, y tener comorbilidades como diabetes mellitus y enfermedad renal crónica.

Horizonte temporal y tasa de descuento

El horizonte temporal fue de 6 meses teniendo el tratamiento antituberculoso para los sujetos con resultados positivos. No se aplicó una tasa de descuento en la que puedan variar los costos y los desenlaces.

Costos

Los costos directos sanitarios que se consideraron fueron: costo por prueba diagnóstica (QuantiFERON®, tuberculina, radiografía de tórax, baciloscopia, cultivo de *M. tuberculosis*, PCR de *M. tuberculosis*, prueba de VIH, hemograma, creatinina, nitrógeno ureico, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa); costo por medicamento (RHZE, RH, isoniazida 300 mg, piridoxina 50 mg); y costo promedio de consulta primera vez y control por especialista.

Los costos relacionados con la aplicación o administración e interpretación de las pruebas diagnósticas, con el transporte de la muestra, con el personal de laboratorio, y con los insumos de laboratorio están incluidos en el precio de cada procedimiento según el manual tarifario. Se tuvieron en cuenta los siguientes códigos CUPS (Clasificación Única de Procedimientos en Salud) 906848 y 860205 para QuantiFERON® y tuberculina respectivamente.

Los valores de los procedimientos fueron estimados usando los precios oficiales publicados en el estudio de suficiencia de la UPC 2021 (Unidad de Pago por Capitación) (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021), en la resolución de presupuestos máximos del Ministerio de Salud y Protección Social 2019, y en la página del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022b). Adicionalmente se calculó el costo promedio de la prueba QuantiFERON® consultando a diferentes laboratorios de referencia que tienen sedes en varias ciudades del país. La moneda utilizada fue el peso colombiano (COP); los valores se actualizaron a precio del 2022 según el aumento anual del Índice de Precios al Consumidor (IPC) (Departamento Administrativo Nacional de Estadística, 2023).

Efectos

El origen de los datos de sensibilidad y especificidad de cada una de las intervenciones provino de las revisiones sistemáticas publicadas (Jonas et al., 2023; van't Hoog et al., 2022; World Health Organization, 2022), los cuales se obtuvieron luego de realizar una búsqueda sistemática de la literatura. La prevalencia de tuberculosis se obtuvo del estudio *Global Burden of Disease 2019* (Ding et al., 2022; Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019).

Regla de decisión y análisis de sensibilidad

La regla de decisión a usada fue:

$$RICE = \frac{(C1 - C2)}{(E1 - E2)}$$

$$= \frac{(costo QuantiFERON® - costo Tuberculina)}{(casos correctamente diagnosticados QuantiFERON® - casos correctamente diagnosticados Tuberculina)}$$

Los casos correctamente diagnosticados incluyeron al grupo de sujetos verdaderos positivos y verdaderos negativos. El umbral de costo-efectividad usado fue el valor de 1 PIB (Producto Interno Bruto) per cápita para el año 2022 (\$28'364.425) (Banco de la República, 2023).

El análisis de sensibilidad incluyó un análisis determinístico univariado, los parámetros evaluados fueron: costos de las pruebas diagnósticas QuantiFERON® (mínimo y máximo) y tuberculina (+/-30%), sensibilidad del QuantiFERON® y de la tuberculina (según IC95%), especificidad del QuantiFERON® y de la tuberculina (según IC95%), y prevalencia de la tuberculosis latente tomando los datos del país con el menor y el mayor registro (Ding et al., 2022). Se realizó un análisis adicional considerando un umbral de 3 PIB per cápita (\$85'093.275). Se realizó un diagrama de tornado para representar los resultados. El otro tipo de análisis de sensibilidad fue de tipo probabilístico, realizando 5 mil simulaciones Monte Carlo que corrieron a través de la distribución triangular para el costo del QuantiFERON® y de la distribución beta para las probabilidades (sensibilidad, especificidad y prevalencia). No se asumió una distribución de probabilidad para el costo de la tuberculina por haberse obtenido un único valor en el proceso de costeo. Por medio del programa *Microsoft Excel – Office 365®* (Microsoft Corporation, Redmond, WA) se guardó toda la información obtenida en varias hojas de cálculo, y se llevó a cabo la modelación. El resumen de los parámetros de entrada del modelo se presenta en la tabla 1.

Tabla 1: Resumen parámetros de entrada del modelo

| Variable | Estimación | Distribución | Fuente |
|--------------------|------------|--------------|---|
| Costo QuantiFERON® | \$397.153 | Triangular | Resolución de presupuestos máximos 2019 |

| | | | |
|--|----------|-------------------------|---|
| | | | Consulta a laboratorios de referencia |
| Costo tuberculina | \$54.654 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo radiografía de tórax | \$37.658 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo baciloscopia | \$11.498 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo cultivo Mycobacterium tuberculosis | \$57.358 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |

| | | | |
|--------------------------------------|-----------|----------------------------|---|
| Costo PCR Mycobacterium tuberculosis | \$448.518 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo prueba de VIH | \$39.283 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo hemograma | \$17.119 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo creatinina | \$6.006 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo nitrógeno ureico | \$7.387 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas |

| | | | |
|----------------------------------|----------|----------------------------|---|
| | | | del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo aspartato aminotransferasa | \$9.692 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo alanino aminotransferasa | \$10.017 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo bilirrubinas | \$9.997 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo fosfatasa alcalina | \$7.155 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |

| | | | |
|---|-------------|----------------------------|---|
| Costo gamma glutamil transferasa | \$13.112 | No aplica (valor único) | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo promedio consulta primera vez por especialista | \$66.969 | Triangular | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo promedio consulta control por especialista | \$58.350 | Triangular | (Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, 2021) |
| Costo tratamiento con RH (112 días de tratamiento) | \$1'747.200 | No aplica (valor único) | (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022b) |
| Costo tratamiento con RHZE (56 días de tratamiento) | \$312.704 | No aplica (valor único) | (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022b) |
| Costo tratamiento con isoniazida 300 mg (168 días de tratamiento) | \$782.208 | No aplica (valor único) | (Ministerio de Salud y |

| | | | |
|--|------------------------------|------------|---|
| | | | Protección Social, 2022b) |
| Costo tratamiento con piridoxina 50 mg (168 días de tratamiento) | \$20.664 | Triangular | (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022b) |
| Prevalencia tuberculosis latente (año 2019) | 0,218 (IC95% 0,192-0,246) | Beta | (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019) |
| Sensibilidad QuantiFERON® | 0,908 (IC95% 0,8-0,961) | Beta | (World Health Organization, 2022) |
| Especificidad QuantiFERON® | 0,973 (IC95% 0,958-0,983) | Beta | (World Health Organization, 2022) |
| Sensibilidad tuberculina | 0,81 (IC95% 0,76-0,87) | Beta | (Jonas et al., 2023) |
| Especificidad tuberculina | 0,98 (IC95% 0,97-0,99) | Beta | (Jonas et al., 2023) |
| Sensibilidad radiografía de tórax | 0,947 (IC95% 0,92-0,964) | Beta | (van't Hoog et al., 2022) |
| Especificidad radiografía de tórax | 0,891 (IC95% 0,856-0,918) | Beta | (van't Hoog et al., 2022) |

IC95%: Intervalo de Confianza del 95%

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

mg: miligramos

RH: rifampicina (R) 150 mg + isoniazida (H) 75 mg

RHZE: rifampicina (R) 150 mg + isoniazida (H) 75 mg + pirazinamida (Z) 400 mg + etambutol (E) 275 mg

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Tipo y control de sesgos

La mitigación de los sesgos se realizó de la siguiente forma (Evers et al., 2015):

- Etapa pre-estudio:
 - Sesgo de perspectiva angosta: no se puede evitar, ya que la recomendación para Colombia del IETS es la de realizar estudios con perspectiva del pagador que es más angosta y omite diferentes tipos de costos.
 - Sesgo de comparador ineficiente: se compararon dos pruebas diagnósticas.
 - Sesgo de omisión de medición de costo: se incluyeron los gastos que podrían generar efecto negativo sobre la costo-efectividad de los procedimientos.
 - Sesgo de recolección de datos intermitente: no aplica en el árbol de decisión.
- Etapa del estudio:
 - Sesgo de valoración inválida: se dio el valor monetario correcto a cada medición.
 - Sesgo de razón incremental de costo-efectividad ordinal: no aplica al no usar escalas ordinales en el cálculo de la RICE.
 - Sesgo de doble conteo: se evitó no teniendo en cuenta más de una vez algún costo.
 - Sesgo de descuento inapropiado: no aplica al no incluir tasas de descuento en el modelo.
 - Sesgo de análisis de sensibilidad limitado: se tuvieron en cuenta las recomendaciones del IETS para Colombia.
- Etapa post-estudio:
 - Sesgo de patrocinador: el estudio carece de patrocinador.
 - Sesgo de diseminación y reporte: independiente de los resultados, se publicará el estudio.

Consideraciones éticas

El presente estudio no presenta conflictos de interés y los hallazgos presentados corresponden a las afirmaciones del investigador. El estudio cumple con los parámetros establecidos por la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia y que reglamenta las normas científicas, técnicas y administrativas para investigación en salud (Ministerio de Salud, 1993). Es una investigación que no implica riesgos para los seres humanos puesto que no se realizan intervenciones en los mismos y se basa en la ejecución de una evaluación económica en salud. Teniendo en cuenta lo anterior y según lo establecido en la Resolución, el presente estudio no ameritó el uso de consentimiento informado.

Resultados

Escenario del caso base

El presente modelo desarrollado desde la perspectiva del sistema de salud colombiano demostró que la prueba QuantiFERON® tuvo una RICE de \$24'199.268 COP por cada caso correctamente diagnosticado en comparación con la prueba tuberculina, considerando el umbral de \$28'364.425 COP. Lo anterior indica que el QuantiFERON® es una prueba diagnóstica costo-efectiva (Tabla 2).

Tabla 2: Resumen de los resultados del escenario del caso base (por cada mil sujetos)

| Variable | QuantiFERON® | Tuberculina | Diferencia |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Costos esperados | \$865'511.047 | \$480'984.677 | \$384'526.370 |
| Casos correctamente diagnosticados | 959 | 943 | 16 |
| RICE | NA | NA | \$24'199.268 |

NA: No Aplica

RICE: Razón Incremental de Costo-Efectividad

Umbral \$28'364.425 COP

El costo esperado total al aplicar la prueba de QuantiFERON® a mil sujetos fue de \$865'511.047 COP, y el de aplicar la prueba tuberculina fue de \$480'984.677 COP, correspondiendo esto último a un 55% del costo total esperado de la primera. El factor que más impactó en estos costos esperados fue el valor de cada prueba diagnóstica, ya que el QuantiFERON® tuvo un precio promedio de \$397.153 COP y el de la tuberculina fue de \$54.654 COP (13,8% del valor del QuantiFERON®).

En cuanto a los casos correctamente diagnosticados (verdaderos positivos y verdaderos negativos) luego de incluir mil sujetos en cada rama del modelo, se obtuvo que el QuantiFERON® tuvo la capacidad de capturar 959 casos y la tuberculina 943 casos. Los falsos positivos para el QuantiFERON® fueron 21 casos y para la tuberculina 16 casos. Los falsos negativos para la prueba de QuantiFERON® fueron 20 casos y para la tuberculina fueron 41 casos, lo cual representa un aumento relativo del 105%.

Análisis de sensibilidad determinístico univariado

Considerando el umbral de 1 PIB per cápita (\$28'364.425 COP), la prueba de QuantiFERON® en la mitad de los escenarios planteados demostró ser costo-efectiva para el correcto diagnóstico de sujetos con

sospecha de tener tuberculosis latente. Permaneció siendo costo efectivo con el aumento de la prevalencia de tuberculosis latente, con la disminución de la sensibilidad de la tuberculina, con el aumento de la sensibilidad del QuantiFERON®, con el aumento de la especificidad del QuantiFERON®, con la disminución de la especificidad de la tuberculina, con la disminución del costo del QuantiFERON®, y con el aumento y disminución del costo de la tuberculina. Solo en dos situaciones esta prueba fue dominada por la tuberculina, cuando la prevalencia de la enfermedad y la sensibilidad del QuantiFERON® tomaron los valores más bajos. En los demás escenarios, la RICE fue superior al umbral de \$28'364.425 COP (Figura 2).

Considerando el umbral de 3 PIB per cápita (\$85'093.275 COP), el QuantiFERON® dejaría de ser costo-efectivo solo cuando la prevalencia de la tuberculosis latente sea la más baja (dominado), la sensibilidad del QuantiFERON® sea la más baja (dominado), la sensibilidad de la tuberculina sea la más alta y la especificidad del QuantiFERON® sea la más baja. En este supuesto, independiente de la especificidad de la tuberculina y del costo del QuantiFERON®, este seguiría siendo costo-efectivo-

Los parámetros de entrada del modelo se presentan en la tabla 3, y los resultados de cada escenario en la tabla 4.

Tabla 3. Parámetros de entrada del análisis de sensibilidad determinístico univariado

| Variable | Valor mínimo | Valor caso base | Valor máximo |
|----------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| Costo QuantiFERON® | \$260.000 | \$397.153 | \$702.150 |
| Costo Tuberculina | \$38.258 | \$54.654 | \$71.050 |
| Sensibilidad QuantiFERON® | 0,8 | 0,908 | 0,961 |
| Sensibilidad Tuberculina | 0,76 | 0,81 | 0,87 |
| Especificidad QuantiFERON® | 0,958 | 0,973 | 0,983 |
| Especificidad Tuberculina | 0,97 | 0,98 | 0,99 |
| Prevalencia tuberculosis latente | 0,0251 (Jordania) | 0,218 (Colombia) | 0,4375 (Vietnam) |

Tabla 4. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariado (por cada mil sujetos)

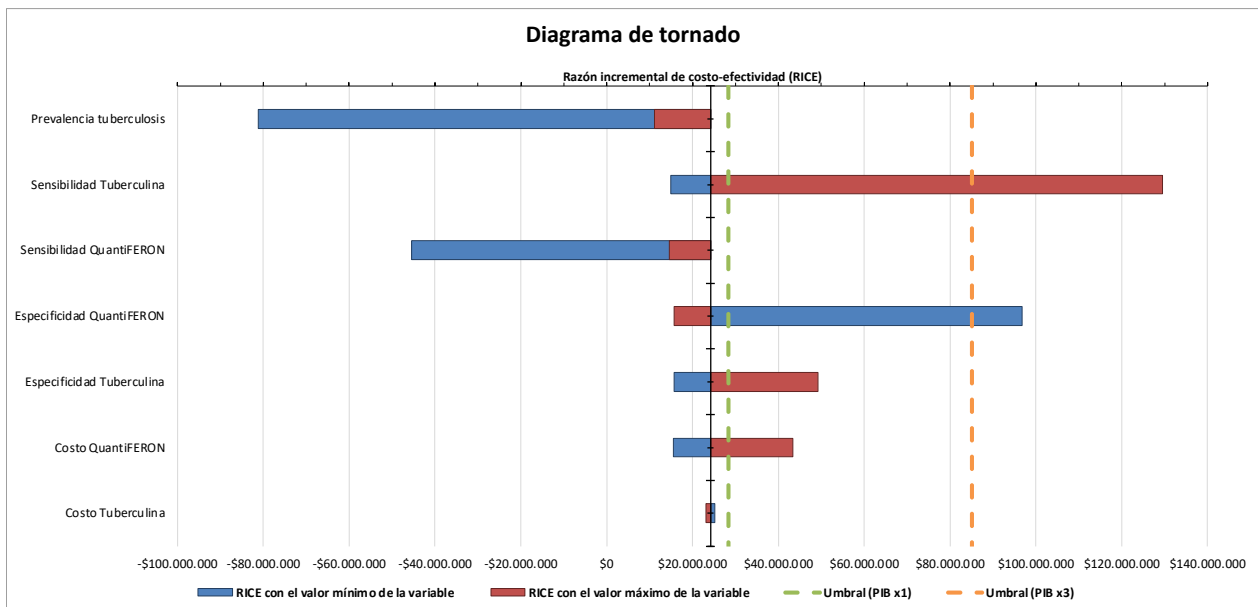
| Variable | RICE con el menor valor | RICE caso base | RICE con el mayor valor |
|----------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|
| Prevalencia tuberculosis | Dominada | \$24'199.268 | \$11'093.758 |
| Sensibilidad Tuberculina | \$14'990,498 | \$24'199.268 | \$129'552.837 |
| Sensibilidad QuantiFERON® | Dominada | \$24'199.268 | \$14'670.587 |
| Especificidad QuantiFERON® | \$96'849.81 | \$24'199.268 | \$15'701.412 |
| Especificidad Tuberculina | \$15'701.412 | \$24'199.268 | \$49'166.327 |
| Costo QuantiFERON® | \$15'567.867 | \$24'199.268 | \$43'393.543 |
| Costo Tuberculina | \$25'231.127 | \$24'199.268 | \$23'167.409 |

RICE: Razón Incremental de Costo-Efectividad

Umbral (PIB x1): \$28'364.425 COP

Umbral (PIB x3): \$85'093.275 COP

Figura 2: Diagrama de tornado del análisis de sensibilidad determinístico de una vía (por cada mil sujetos)



La variable que más impactó el valor de la RICE fue la prevalencia de la tuberculosis latente; ya que tomando la prevalencia de Jordania del 2,5%, el QuantiFERON® fue dominado por la tuberculina. La

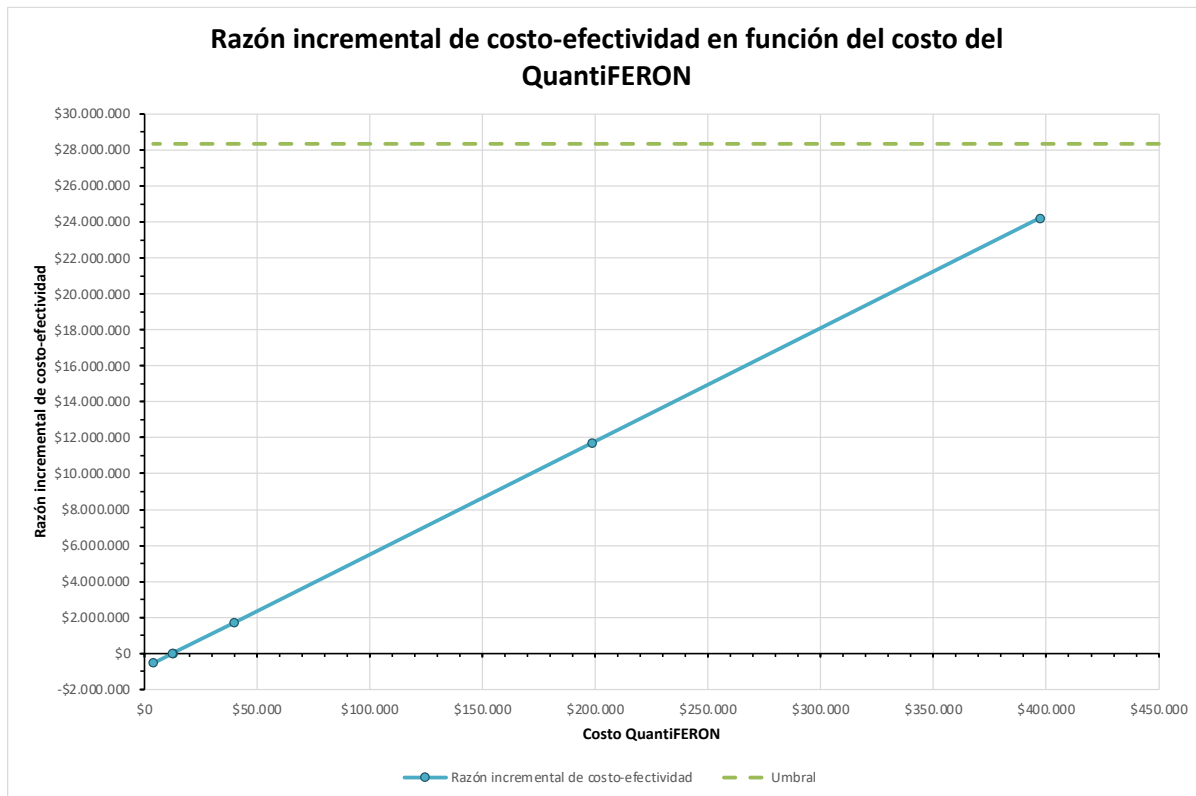
segunda variable con mayor impacto en el valor de la RICE fue la sensibilidad de la tuberculina, con una sensibilidad del 76% la RICE disminuyó de \$24'199.268 COP a \$14'990.498 COP, y con una sensibilidad del 87% la RICE aumentó de \$24'199.268 COP a \$129'552.837 COP. En otro escenario, si la sensibilidad del QuantiFERON® fuese del 80%, sería dominada por la tuberculina. La variable que menos influyó en la RICE fue el costo de la prueba de tuberculina; con una reducción del precio base del 30% (\$38.258 COP) la RICE aumenta de \$24'199.268 COP a \$25'231.127 COP, y con una elevación del precio en un 30% (\$71.050 COP) la RICE disminuye de \$24'199.268 COP a \$23'167.409 COP.

Partiendo de los resultados previamente mostrados en el diagrama de tornado, si se pudiera influir en el rendimiento diagnóstico del QuantiFERON® y se tuviera una prueba perfecta con sensibilidad del 100% y especificidad del 100%, la RICE solo bajaría a \$6'709.947 COP. La tabla 5 y la figura 3 muestran cómo el QuantiFERON® se convierte en una prueba diagnóstica dominante sobre la tuberculina cuando su precio se reduce al 3,1% del valor original, es decir, cuando pasa de \$397.153 COP a \$12.312 COP recibiendo un descuento del 96,9%.

Tabla 5. Valor de descuento de la prueba QuantiFERON® y la RICE asociada (por cada mil sujetos).

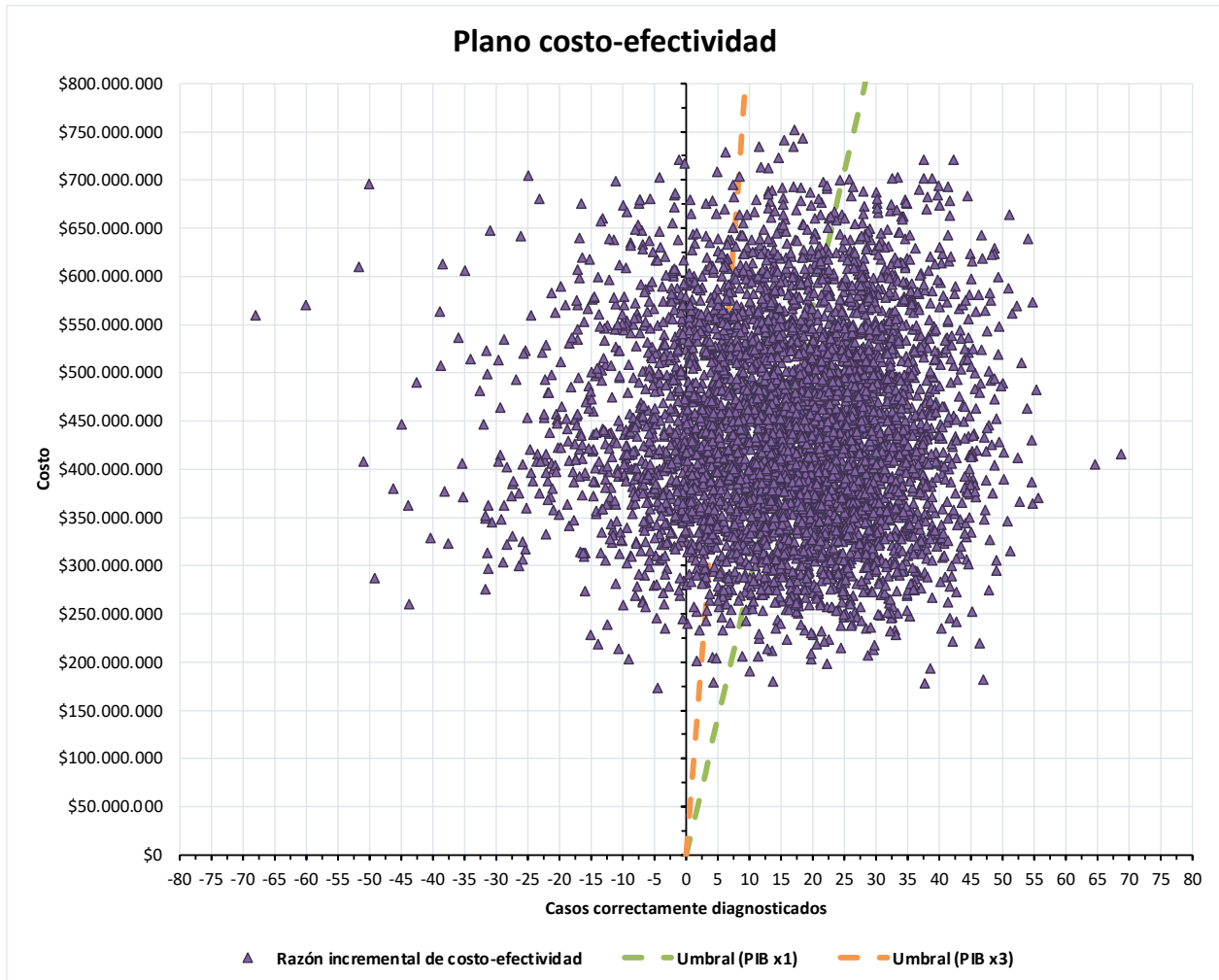
| Descuento | Costo QuantiFERON® con descuento | Razón incremental de costo-efectividad |
|-----------|----------------------------------|--|
| 0% | \$397.153 | \$24'199.268 |
| 50% | \$198.576 | \$11'702.321 |
| 90% | \$39.715 | \$1'704.764 |
| 96,8% | \$12.709 | \$5.179 |
| 96,9% | \$12.312 | Dominante |
| 99% | \$3.972 | Dominante |

Umbral \$28'364.425 COP

Figura 3. RICE en función del costo del QuantiFERON® (por cada mil sujetos)**Análisis de sensibilidad probabilístico**

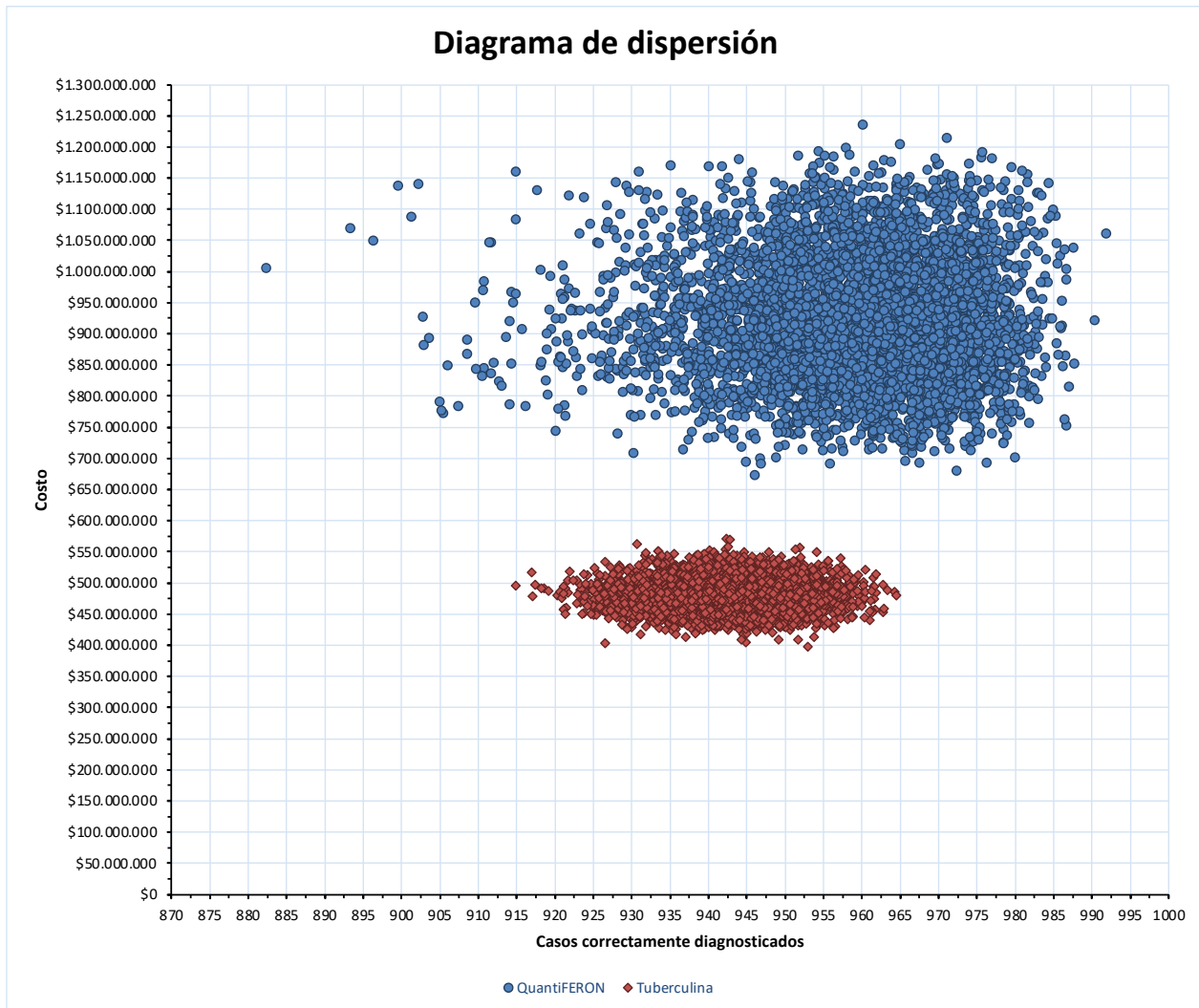
En la simulación de Monte Carlo (5 mil iteraciones) y considerando el umbral de 1 PIB per cápita (\$28'364.425 COP), se obtuvo que la prueba de QuantiFERON® fue costo-efectiva en el 54,74% de los escenarios simulados (2737 de 5000). La tuberculina resultó ser una alternativa dominante en el 13,84% de los escenarios (692 de 5000), y el QuantiFERON® tuvo una RICE mayor al umbral en el 31,42% de los casos (1571 de 5000) (Figura 4).

Adicionalmente, si se tuviera un umbral de 3 PIB per cápita (\$85'093.275 COP), la prueba de QuantiFERON® sería costo-efectiva en el 77,7% de los escenarios (3885 de 5000); la tuberculina continuaría siendo una alternativa dominante en el 13,84% de los escenarios (692 de 5000), y el QuantiFERON® tendría una RICE mayor al umbral en el 8,46% de los casos (423 de 5000) (Figura 4).

Figura 4. Plano de costo-efectividad del QuantiFERON® vs Tuberculina.

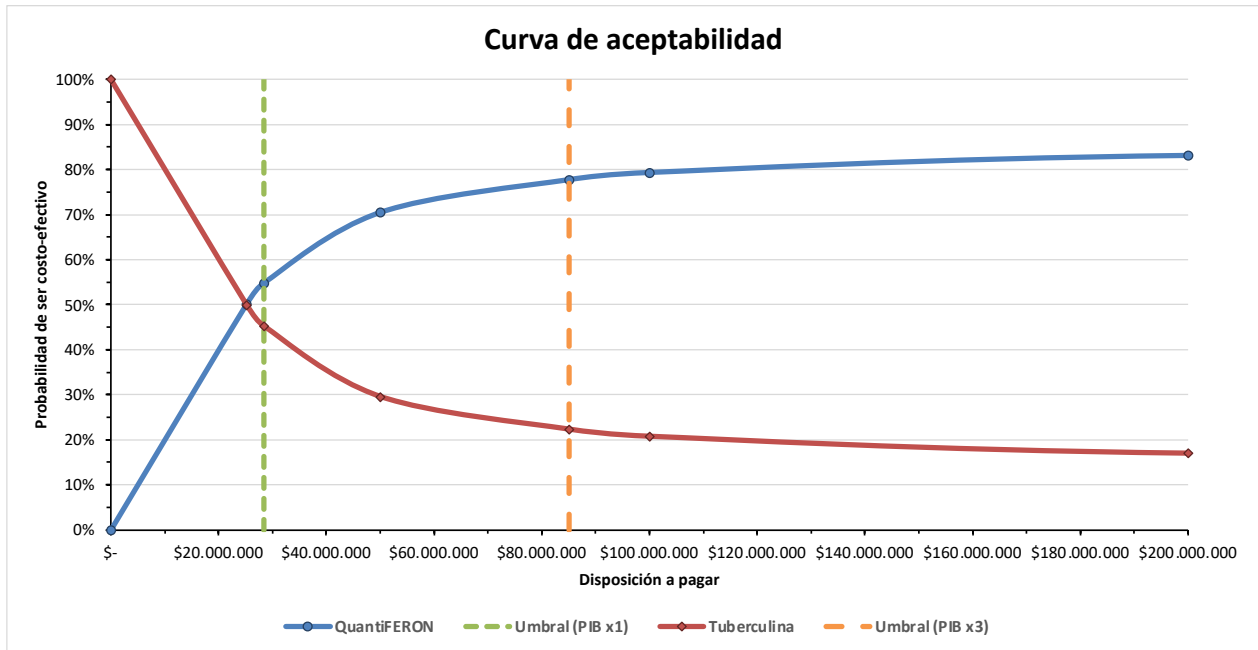
En la figura 5 es evidente la diferencia que existe entre los costos de ambas pruebas diagnósticas, y la escasa diferencia en el rendimiento diagnóstico puesto que el número de casos correctamente diagnosticados se superpone entre las nubes de puntos.

Figura 5. Diagrama de dispersión del análisis de sensibilidad probabilístico de ambas pruebas diagnósticas por separado.



El QuantiFERON® tiene una probabilidad de ser costo-efectivo del 50% cuando se tiene una disposición a pagar de \$25'200.000 COP. Con una disposición a pagar de \$100 millones COP, la probabilidad es del 79,3%, y a partir de este umbral no aumenta significativamente dicha probabilidad (Figura 6).

Figura 6. Curva de aceptabilidad.



Discusión

El modelo diseñado demostró que el QuantiFERON® es una prueba costo-efectiva para el diagnóstico de la tuberculosis latente en sujetos inmunocompetentes en comparación con la tuberculina desde la perspectiva del sistema de salud colombiano. Considerando el umbral para Colombia de 1 PIB per cápita para el año 2022 (\$28'364.425 COP), la realización del QuantiFERON® aumenta los costos por cada caso correctamente diagnosticado \$24'199.268 COP.

El árbol de decisión mostró que el número de casos falsos positivos son cercanos entre ambas pruebas, 21 y 16 casos para QuantiFERON® y tuberculina respectivamente (por cada mil sujetos modelados), siendo estos los sujetos que se expondrán innecesariamente a terapia para tuberculosis (activa o latente), así como también a pruebas diagnósticas adicionales. Esto se debe a que los valores de especificidad considerados en el modelo fueron similares (97,3% y 98% para QuantiFERON® y tuberculina respectivamente) (Jonas et al., 2023; World Health Organization, 2022), lo cual genera un valor predictivo positivo similar entre los dos test. En cuanto a los falsos negativos, se documentó una diferencia notoria entre las pruebas; el QuantiFERON® generó 20 casos y la tuberculina 41 casos (por cada mil sujetos modelados), lo cual demuestra que con la tuberculina se obtienen 2,05 veces el número de casos falsos negativos que con el QuantiFERON®. Lo anterior se explica porque los valores de sensibilidad de ambas pruebas son diferentes (90,8% y 81% para QuantiFERON® y tuberculina respectivamente) (Jonas et al., 2023; World Health Organization, 2022), lo cual impacta en el valor predictivo negativo de cada una. Es muy importante considerar el número de casos falsos negativos, ya que estos sujetos a pesar de tener la infección por *M. tuberculosis* no se les administrará tratamiento antimicrobiano alguno, y una vez son expuestos a terapias inmunosupresoras, tienen un alto riesgo de reactivación de la enfermedad y muerte (OR 4,68) (Singh et al., 2011).

Menzies et al en el 2022 publicaron un modelo desde la perspectiva de la sociedad de EE.UU y reportaron que por cada caso de enfermedad por tuberculosis se pierden 1,93 AVAC's (Menzies et al., 2022), lo cual resalta la importancia de poder utilizar la mejor prueba diagnóstica en nuestra región, ya que ese aumento relativo del 105% de falsos negativos que genera la tuberculina frente al QuantiFERON®, implica que la pérdida de AVAC's sería muy significativa en poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis latente y con un gran número de habitantes a tamizar. Sumado a lo anterior, se conoce que el aumento en el 1% de la prevalencia de la tuberculosis latente por no hacerse un adecuado diagnóstico y tratamiento, contribuye a aumentar la incidencia de tuberculosis activa en 5,23 casos por 100 mil habitantes (IC95% 4,93-5,53)

(Ding et al., 2022); todo lo cual se puede mitigar (reduciendo también los costos asociados) si se utiliza una prueba diagnóstica más costo-efectiva como el QuantiFERON®.

El análisis de sensibilidad univariado demostró que los valores de prevalencia de la enfermedad y las sensibilidades de ambas pruebas diagnósticas son las variables que más influyen en el valor de la RICE; modificando severamente la decisión a tomar, ya que con una baja prevalencia o menor sensibilidad del QuantiFERON®, este se ve dominado por la tuberculina. El costo del QuantiFERON® resultó ser la variable que menos influye en su RICE, y se demostró que el precio debe tener un descuento significativo >96,8%, para que se convierta en una alternativa dominante sobre la tuberculina. El hecho de que el precio deba reducirse de forma significativa respecto a su valor original, quiere decir que el costo de la intervención no es el único factor que influye para lograr la dominancia en el presente modelo. Los anteriores resultados son susceptibles de variar considerablemente según los valores de sensibilidad y especificidad que se incluyan al árbol de decisión, ya que el rendimiento de cada prueba diagnóstica para una población en específico como niños o sujetos inmunosuprimidos serán diferentes a los valores usado en este estudio.

En relación con el análisis de sensibilidad probabilístico, la tuberculina por su menor costo y en ocasiones por generar mejores resultados, llegó a ser dominante sobre el QuantiFERON® en el 13,84% de los 5 mil escenarios simulados. Esto es relevante en las regiones en las cuales la prueba QuantiFERON® no está disponible, y crear la infraestructura y llevar la tecnología para que esta prueba se pueda aplicar en la población, resultaría en un test con un elevado costo. A pesar de que aumentar el precio del QuantiFERON® de \$397.153 COP a \$702.150 COP no aumenta de forma significativa la RICE (de \$24'199.268 COP a \$43'393.543 COP; diferencia de \$19'194.275 COP), si se incurriría en un alto gasto de recursos económicos, de por si bastante limitados en dichas regiones. Por ende, para estos escenarios, la tuberculina sería la intervención dominante y sería la de elección como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Organización Mundial de la Salud, 2015; World Health Organization, 2018).

Algunos estudios han evaluado la costo-efectividad de estas dos intervenciones en sujetos inmunocompetentes como estrategias de tamización, pero con metodologías y desenlaces diferentes. En Francia en el 2010 se demostró que el QuantiFERON® era costo-efectivo según la RICE por año de vida ganado (AVG) (Deuffic-Burban et al., 2010); para dichos autores el QuantiFERON® dejaba de ser costo-efectivo en el escenario de una prevalencia de tuberculosis <5% y una especificidad de tuberculina >90%. Evaluando la RICE por AVAC ganados, en Japón ha sido costo-efectivo el QuantiFERON® ya sea como

estrategia de tamización en adultos con artritis reumatoide previo inicio de terapia anti-TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) (Kowada, 2010), en jóvenes de colegio y universidad (Kowada, 2012), en adultos que viven en hogares geriátricos (Kowada, 2016), o en sujetos sin comorbilidades (Tasillo et al., 2017). Considerando la RICE por caso de tuberculosis evitada los resultados han sido variables, en Portugal se determinó la costo-efectividad del QuantiFERON® en comparación con una estrategia secuencial de tuberculina + QuantiFERON® (Sousa et al., 2021); pero en Brasil se desarrolló un árbol de decisiones desde la perspectiva del sistema de salud, documentándose que la tuberculina fue la intervención más costo-efectiva, esto debido a la mayor prevalencia ingresada al modelo, a otros valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas, y a otras probabilidades intermedias usadas en el modelo (Steffen et al., 2013).

Teniendo en cuenta la evidencia publicada hasta la fecha, el presente estudio es el primero que evaluó la costo-efectividad del QuantiFERON® comparado con la tuberculina en paralelo incluyendo una medida natural de resultado ligado directamente al rendimiento de la prueba como son los casos correctamente diagnosticados, sin dejarse afectar por otras variables como sucede con los cálculos de utilidades para los AVAC's.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Primero, la prevalencia de la tuberculosis latente y las características intrínsecas de las pruebas diagnósticas son estimados de forma indirecta y cuyos valores reales no se pueden obtener ante la falta de una prueba de oro para el diagnóstico de la enfermedad. Segundo, se hizo restricción por edad y el modelo solo tuvo en cuenta el rendimiento diagnóstico de los test en sujetos adultos inmunocompetentes vacunados con BCG al nacer, ya que en personas <18 años y especialmente niños <5 años el rendimiento varía al igual que la prevalencia de la tuberculosis latente. Tercero, el modelo no contempló los efectos adversos de la terapia antituberculosa y sus costos relacionados, dado que este resultado no hizo parte del objetivo principal del estudio. Cuarto, tampoco se incluyeron los costos que acarrea intervenir un caso de tuberculosis reactivada en sujetos con resultados falsos negativos, ni su mortalidad y ni el deterioro de su calidad de vida, ya que esto sobrepasa los objetivos del modelo y merece un estudio y diseño específico para valorarlo en detalle. Quinto, no se consideró un resultado indeterminado de la prueba QuantiFERON® que obligara a que se repitiera la prueba o se aplicara la tuberculina como una estrategia secuencial, puesto que se han reportado hasta un 0% de resultados indeterminados cuando el test se realiza adecuadamente como ocurre en los laboratorios de referencia nacional consultados durante el proceso de costeo (Abubakar et al., 2018; Kahwati et al., 2016).

Por último, una estrategia de pruebas en serie entre QuantiFERON® y tuberculina para confirmar un resultado positivo o negativo como se ha llevado a cabo en otros estudios (Tasillo et al., 2017) no fue tenido en cuenta al no ser una recomendación del Ministerio de Salud de Colombia ni de la OMS (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020; World Health Organization, 2018), y como es esperable los costos aumentarían significativamente y no sería una estrategia útil en regiones distantes donde no existe la infraestructura para aplicar la prueba QuantiFERON®. Una de las fortalezas del presente estudio se observa en los diferentes escenarios planteados en los análisis de sensibilidad, los resultados del modelo se replican en cada uno, y esto confirma su robustez.

Se espera que en el futuro se desarrollen estudios similares que evalúen la costo-efectividad de estas pruebas diagnósticas en poblaciones diferentes como niños, sujetos inmunosuprimidos y personas que viven en hacinamiento; también se pretende que estos resultados sirvan de pauta para mejorar la toma de las decisiones clínicas por parte de los médicos y de los creadores de políticas en salud, generando así un impacto positivo en la salud pública del país promoviendo el uso racional y adecuado de los recursos públicos, los cuales cada vez son más escasos.

Conclusiones

En conclusión, el estudio provee evidencia para considerar la prueba QuantiFERON® como una intervención costo-efectiva en comparación con la tuberculina para el diagnóstico de la tuberculosis latente en adultos inmunocompetentes vacunados al nacer con BCG en el contexto del sistema de salud colombiano y teniendo en cuenta el umbral de \$28'364.425 COP. Solo en un porcentaje reducido de los escenarios modelados, la tuberculina fue una prueba dominante, lo cual sería aplicable en las regiones colombianas donde no existe la infraestructura para realizar el QuantiFERON®. Los resultados pudieran ser sensibles a la variación de la prevalencia de la tuberculosis latente y a las características intrínsecas de las pruebas diagnósticas en un contexto donde el umbral sea bastante bajo y la disposición a pagar sea poca.

Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación del proyecto

Los autores del presente manuscrito declaramos que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento en los sectores público, privado, comercial o sin fines de lucro.

Referencias

- Abubakar, I., Lalvani, A., Southern, J., Sitch, A., Jackson, C., Onyimadu, O., Lipman, M., Deeks, J. J., Griffiths, C., Bothamley, G., Kon, O. M., Hayward, A., Lord, J., & Drobniewski, F. (2018). Two interferon gamma release assays for predicting active tuberculosis: the UK PREDICT TB prognostic test study. *Health Technology Assessment*, 22(56), 1–96. <https://doi.org/10.3310/hta22560>
- Álvarez Peñaranda, M. Á., Morales Puerta, X. A., Rodríguez-Ramírez, A., & Hernández-Sarmiento, J. M. (2019). Costo-efectividad de tres pruebas diagnósticas de tuberculosis pulmonar en dos ciudades de Colombia, 2015. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 39(4), 129–133.
- Banco de la República. (2023). *Producto Interno Bruto (PIB)*. <https://www.banrep.gov.co/es/estadisticas/producto-interno-bruto-pib>
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (2023). *Índice de Precios al Consumidor*. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/precios-y-costos/indice-de-precios-al-consumidor-ipc>
- Deuffic-Burban, S., Atsou, K., Viget, N., Melliez, H., Bouvet, E., & Yazdanpanah, Y. (2010). Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB test vs. tuberculin skin test in the diagnosis of latent tuberculosis infection. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 14(4), 471–481.
- Ding, C., Hu, M., Guo, W., Hu, W., Li, X., Wang, S., Shangguan, Y., Zhang, Y., Yang, S., & Xu, K. (2022). Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional, and country levels from 1990-2019. *International Journal of Infectious Diseases*, 122, 46–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.029>
- Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. (2021). *Estudio de suficiencia y de los mecanismos de ajuste del riesgo para el cálculo de la Unidad de Pago por Capitación del año 2022* (pp. 1–145).
- Doosti-Irani, A., Ayubi, E., & Mostafavi, E. (2016). Tuberculin and QuantiFERON-TB-Gold tests for latent tuberculosis: a meta-analysis. *Occupational Medicine*, 66(6), 437–445. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqw035>
- Espinosa, O., Rodríguez-Lesmes, P., Orozco, L., Ávila, D., Enríquez, H., Romano, G., & Ceballos, M. (2022). Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy and Planning*, 37(3), 359–368. <https://doi.org/10.1093/heapol/czab146>
- Evers, S., Hilgsmann, M., & Adarkwah, C. C. (2015). Risk of bias in trial-based economic evaluations: Identification of sources and bias-reducing strategies. *Psychology & Health*, 30(1), 52–71. <https://doi.org/10.1080/08870446.2014.953532>

- Farhat, M., Greenaway, C., Pai, M., & Menzies, D. (2006). False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *10*(11), 1192–1204.
- Faria, R., & Mejía Mejía, A. (2014). *Documentos técnicos de apoyo a la construcción del caso de referencia colombiano para la evaluación económica en salud* (pp. 1–91). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
- Getahun, H., Matteelli, A., Chaisson, R. E., & Raviglione, M. (2015). Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *New England Journal of Medicine*, *372*(22), 2127–2135. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1405427>
- Harada, N., Higuchi, K., Yoshiyama, T., Kawabe, Y., Fujita, A., Sasaki, Y., Horiba, M., Mitarai, S., Yonemaru, M., Ogata, H., Ariga, H., Kurashima, A., Wada, A., Takamori, M., Yamagishi, F., Suzuki, K., Mori, T., & Ishikawa, N. (2008). Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M. tuberculosis infection. *Journal of Infection*, *56*(5), 348–353. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.02.011>
- Hung, W.-T., Lee, S. S.-J., Sy, C.-L., Wu, K.-S., Chen, J.-K., Tsai, H.-C., & Chen, Y.-S. (2015). Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *48*(2), 147–152. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.07.008>
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2019). *Global burden of disease study*. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
- Jonas, D. E., Riley, S. R., Lee, L. C., Coffey, C. P., Wang, S.-H., Asher, G. N., Berry, A. M., Williams, N., Balio, C., Voisin, C. E., & Kahwati, L. C. (2023). Screening for latent tuberculosis infection in adults. *JAMA*, *329*(17), 1495. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.3954>
- Kahwati, L. C., Feltner, C., Halpern, M., Woodell, C. L., Boland, E., Amick, H. R., Weber, R. P., & Jonas, D. E. (2016). Primary care screening and treatment for latent tuberculosis infection in adults. *JAMA*, *316*(9), 970. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10357>
- Kowada, A. (2010). Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening of rheumatoid arthritis patients prior to initiation of tumor necrosis factor- α antagonist therapy. *Molecular Diagnosis & Therapy*, *14*(6), 367–373. <https://doi.org/10.1007/BF03256394>
- Kowada, A. (2012). Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for school-based tuberculosis screening. *Molecular Diagnosis & Therapy*, *16*(3), 181–190. <https://doi.org/10.1007/BF03262207>

- Kowada, A. (2016). Cost-effectiveness of interferon-gamma release assays for tuberculosis screening in nursing homes. *Epidemiology and Infection*, 144(15), 3215–3225. <https://doi.org/10.1017/S0950268816001382>
- Mack, U., Migliori, G. B., Sester, M., Rieder, H. L., Ehlers, S., Goletti, D., Bossink, A., Magdorf, K., Holscher, C., Kampmann, B., Arend, S. M., Detjen, A., Bothamley, G., Zellweger, J. P., Milburn, H., Diel, R., Ravn, P., Cobelens, F., Cardona, P. J., ... Cirillo, D. M. (2009). LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal*, 33(5), 956–973. <https://doi.org/10.1183/09031936.00120908>
- Martínez-Sánchez, L. M., Mejía-Cardona, L., Jiménez-Cotes, E. A., Álvarez-Hernández, L. F., Castrillón-Velilla, D. M., González Palomino, G., Lázaro Arroyo, C., Doria-Romero, E. M., Ayazo-Villadiego, P., Ibañez-Gallego, A. K., & Hernández-Sarmiento, J. M. (2017). Costos de bolsillo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis en Colombia. *Anales de La Facultad de Medicina*, 78(1), 37. <https://doi.org/10.15381/anales.v78i1.13019>
- Menzies, N. A., Shrestha, S., Parriott, A., Marks, S. M., Hill, A. N., Dowdy, D. W., Shete, P. B., Cohen, T., & Salomon, J. A. (2022). The health and economic benefits of tests that predict future progression to tuberculosis disease. *Epidemiology*, 33(1), 75–83. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001418>
- Ministerio de Salud. (1993). *Resolución 8430 de 1993* (pp. 1–12).
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2020). *Resolución 227 de 2020* (pp. 1–175).
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2021). *Indicadores básicos de salud 2021* (pp. 1–95).
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2022a). *Informe de evento tuberculosis año 2022* (pp. 1–81).
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2022b). *Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED)*. <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>
- Moreno Viscaya, M., Mejía Mejía, A., & Castro Jaramillo, H. E. (2014). *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud* (pp. 1–36). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
- National Society of Tuberculosis Clinicians, & National Tuberculosis Controllers Association. (2021). *Testing and treatment of latent tuberculosis infection in the United States: Clinical recommendations* (pp. 1–132). National Society of Tuberculosis Clinicians.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente* (pp. 1–40). Organización Mundial de la Salud.
- Pérez Catalán, I., Roig Martí, C., Gil Fortuño, M., Torrent Ramos, P., Albiol Viñals, P., Carballido Fernández, M., Larrea, R. M., Ortín Martín, C., Usó Blasco, J., & Ramos Rincón, J. M. (2019). Concordance between

- the test of the tuberculin and Interferon Gamma Release Assay-IGRA in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Revista Espanola de Quimioterapia*, 32(5), 445–450.
- Qiagen. (2018). *QuantIFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA package insert* (pp. 1–40). Qiagen.
- Singh, J. A., Wells, G. A., Christensen, R., Tanjong Ghogomu, E., Maxwell, L. J., MacDonald, J. K., Filippini, G., Skoetz, N., Francis, D. K., Lopes, L. C., Guyatt, G. H., Schmitt, J., La Mantia, L., Weberschock, T., Roos, J. F., Siebert, H., Hershan, S., Cameron, C., Lunn, M. P., ... Buchbinder, R. (2011). Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD008794. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2>
- Sousa, S., Rocha, D., Silva, J. C., Ribeiro, A. I., Gonçalves, G., Almeida, Á., Correia, A. M., Duarte, R., & Carvalho, C. (2021). Comparing the cost-effectiveness of two screening strategies for latent tuberculosis infection in Portugal. *Pulmonology*, 27(6), 493–499. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.04.002>
- Steffen, R. E., Caetano, R., Pinto, M., Chaves, D., Ferrari, R., Bastos, M., de Abreu, S. T., Menzies, D., & Trajman, A. (2013). Cost-effectiveness of Quantiferon®-TB Gold-In-Tube versus tuberculin skin testing for contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil. *PLoS ONE*, 8(4), e59546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059546>
- Tasillo, A., Salomon, J. A., Trikalinos, T. A., Horsburgh, C. R., Marks, S. M., & Linas, B. P. (2017). Cost-effectiveness of testing and treatment for latent tuberculosis infection in residents born outside the United States with and without medical comorbidities in a simulation model. *JAMA Internal Medicine*, 177(12), 1755. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3941>
- van't Hoog, A., Viney, K., Biermann, O., Yang, B., Leeflang, M. M., & Langendam, M. W. (2022). Symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative adults and adults with unknown HIV status. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD010890. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010890.pub2>
- World Health Organization. (2018). *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management* (pp. 1–78). World Health Organization.
- World Health Organization. (2022). *Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection* (pp. 1–31).

Anexo A. Figura 1. Estructura del modelo

