

**La carga económica de la enfermedad de Gaucher y Fabry en Colombia.
Implicaciones para el Sistema General de Seguridad Social en Salud de dos
enfermedades de alto costo.**

Presentado por:

Diana Pinto Masís¹

Oscar Parra Ortega²

Rodolfo Dennis Verano³

FEDESARROLLO, AGOSTO DE 2008

¹ Investigadora principal. Investigadora Asociada, Fedesarrollo, y Profesora Asociada, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

² Co-investigador. Instructor, Facultad de Ingeniería, Politécnico Grancolombiano.

³ Co-investigador. Director Departamento de Investigaciones, Fundación Cardioinfantil, y Profesor Titular, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

La realización de este trabajo contó con el apoyo financiero de SuSalud EPS. Las opiniones expresadas son independientes del financiador. Expresamos especial agradecimientos a las Dras. María Helena Solano, Martha Vizcaíno, Astrid Medina y a Luz Victoria Salazar por sus aportes para la elaboración de esta investigación. Cualquier error u omisión es responsabilidad únicamente de los autores.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCION	7
2. GENERALIDADES DE LA EG y EF	9
3. MARCO CONCEPTUAL	11
4. MÉTODOS	15
4.1. Fuentes de información	15
4.1.1. Revisión de la literatura científica	15
4.1.2. Información de registros de enfermos	16
4.1.3. Otras fuentes secundarias de información	16
4.2. Descripción del modelo de simulación	16
4.2.1. Generalidades	16
4.2.2. Modelo de simulación orientado a intervalos	17
4.3. Parámetros del modelo de simulación	18
4.3.1. Parámetros poblacionales	19
4.3.1.1. Peso.....	19
4.3.1.2. Expectativa de vida.....	19
4.3.1.3. Características demográficas de la cohorte de enfermos con EG	20
4.3.1.4. Características demográficas para la cohorte de enfermos con EF.....	23
4.3.2. Probabilidades de presentar eventos clínicos	24
4.3.2.1. Eventos clínicos asociados a la EG	25
4.3.2.2. Eventos clínicos asociados a la EF.....	27
4.3.3. Información relacionada con la TRE	31
4.3.3.1. TRE para la EG.....	31
4.3.3.2. TRE para la EF.....	32

4.3.4.	Parámetros de costos	33
4.3.4.1.	Ajustes por inflación	33
4.3.4.2.	Costo asociado con la discapacidad y muerte prematura de los pacientes	33
4.3.4.3.	Costo del tratamiento enzimático	35
4.3.4.4.	Costos del manejo médico y monitoreo.....	35
5.	RESULTADOS DEL MODELO DE SIMULACION	39
5.1	Costos de la Enfermedad de Gaucher.....	40
5.1.1	Escenarios de costo EG.....	40
5.1.2	Costo total de toda la cohorte con EG 2008-2022.....	41
5.1.3	Componentes del costo total EG.....	42
5.1.4	Costos anuales por paciente con EG.....	44
5.2	Costos de la Enfermedad de Fabry.....	46
5.2.1	Escenarios de costo EF.....	46
5.2.2	Costo total de toda la cohorte con EF 2008-2022.....	47
5.2.3	Componentes del costo total EF.....	48
5.2.4	Costos anuales por paciente con EF.....	49
6.	CONCLUSIONES	50
7.	LIMITACIONES	55
8.	RECOMENDACIONES	56
8.1.	Aproximaciones al racionamiento de los servicios de salud.....	56
8.2.	Alternativas de política	59
8.2.1.	Centralización de la atención y protocolos de manejo.....	59
8.2.2.	Selección adecuada de los pacientes.....	59
8.2.3.	Control de la dosificación	60
8.2.4.	Condicionamiento del pago o precio a efectividad	60
8.2.5.	Mejorar la calidad de la evidencia sobre la EG y la EF y la TRE	61

8.2.6 Otras estrategias en relación al tema del alto costo en general y la tecnología médica no cubierta por los planes de beneficios.....	61
--	----

9. BIBLIOGRAFIA.....	63
-----------------------------	-----------

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo simplificado de costos de eventos ortopédicos en enfermos con EG	14
Figura 2. Distribución de la primera dosis recibida por un grupo de 41 pacientes en Colombia.	31
Figura 3. Distribución de costos diferentes a la TRE en EG, escenario la	42
Figura 4. Costo anual TRE por paciente año 2008, según escenarios incidencia "baja"	44
Figura 5. Costo anual TRE por paciente año 2008, según escenarios incidencia "alta"	45
Figura 6. Distribución de costos diferentes a la TRE en EF, escenario II	48
Figura 7. Costo TRE por paciente según escenarios, año 2008.....	49

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Proyecciones poblacionales 2006-2020 y 2021-2022	21
Tabla 2. Porcentaje de pacientes con dolor crónico óseo, EG	26
Tabla 3. Porcentaje de pacientes con crisis ósea, EG.....	26
Tabla 4. Porcentaje de pacientes que presentan fractura, EG.....	27
Tabla 5. Proyecciones de inflación utilizadas para la simulación.....	33
Tabla 6. Promedio de días de discapacidad por año ocasionados por condiciones crónicas asociados a eventos clínicos de EG o EF.....	34
Tabla 7. Promedio de días de actividad restringida por año por eventos agudos, por cada 100 pacientes con EG o EF	34
Tabla 8. Salario promedio para la población por edad y sexo en las 13 ciudades y áreas metropolitanas, para los años 2006 y 2007.....	35
Tabla 9. Costos asociados con el manejo médico de la EG, pesos colombianos 2007	36

Tabla 10. Costos del monitoreo de la EG, pesos colombianos 2007.....	36
Tabla 11. Costos asociados con el tratamiento de eventos clínicos asociados con la EF, 2007	37
Tabla 12. Costos por monitoreo enfermos con EF, 2007	38
Tabla 13. Costo de tratamiento de episodios de dolor en enfermos con EF, 2007	38
Tabla 14. Número promedio de enfermos en la cohorte de Gaucher, según supuestos de incidencia	40
Tabla 15. Costo total en pesos para toda la cohorte de EG para el período 2008-2022, por escenario	41
Tabla 16. Distribución porcentual de los componentes de costo de la EG, por escenario.....	42
Tabla 17. Costo total anual por paciente y costo total anual de la cohorte, EG año 2008.....	44
Tabla 18. Comparación de costo total por paciente – cohorte actual vs TRE para todos los enfermos con Gaucher, año 2008	45
Tabla 19 . Número promedio de enfermos en la cohorte de Fabry, según diferentes tasas de prevalencia por 100,000 nacidos vivos	46
Tabla 20. Costo total en pesos para toda la cohorte de EF durante el período 2008-2022, por escenario	47
Tabla 21. Distribución porcentual de los componentes de costo de la EF, por escenario	47
Tabla 22. Costo total anual por paciente y costo total anual de la cohorte, EF año 2008.....	49
Tabla 23. Comparación de costo total anual por paciente – cohorte actual vs TRE para todos los enfermos Fabry, año 2008	50
Tabla 24. Costos de la TRE para EG tipo I expresados en UPCs del año 2008, peor y mejor escenario de costo	51
Tabla 25. Costos de la TRE para EF expresados en UPCs del año 2008, peor y mejor escenario de costo.....	52
Tabla 26. Costos de la TRE para EG tipo I y EF como porcentaje del total presupuestado para el rubro “Apoyo otros eventos y fallos de tutela” FOSYGA, 2008	52
Tabla 27. Razon de costo incremental para diferentes escenarios, EG tipo I en el Reino Unido, 2006	54
Tabla 28. Razon de costo incremental para diferentes escenarios, EF en el Reino Unido, 2006	54

Tabla 29. Valores para diferentes categorías de costo efectividad para Colombia, según PIB per cápita año 2005.....	55
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Percentil 50 de peso, en función de la edad y el género hombres y mujeres menores de 18 años.....	19
Gráfico 2. Distribución por edad de individuos con EG en Colombia, enero 2008.....	20
Gráfico 3. Distribución de la población Colombiana, según género	22
Gráfico 4. Distribución acumulada de edades al momento del diagnóstico para 57 pacientes con EG en Colombia, 2005	22
Gráfico 5. Distribución por edad de individuos con EF en Colombia, enero 2008.....	23
Gráfico 6. Distribución de edades al momento del diagnóstico de 1765 pacientes con EF en 34 países, 2005.....	24
Gráfico 7. Porcentaje de pacientes que no presentan ETER, según edad	29
Gráfico 8. Porcentaje de pacientes que no presentan IRC, según edad	29
Gráfico 9. Porcentaje de pacientes que no han presentado lesión cerebral según edad	30
Gráfico 10. Costo total de la TRE para EG para el período 2008-2022, por escenarios.....	43
Gráfico 11. Costo total de la TRE para EF para el período 2008-2022, por escenarios.....	48

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Escenarios posibles de dosis de inicio y mantenimiento, EG.....	40
Cuadro 2. Escenarios de costo EF, según prevalencia y tipo de TRE.....	46
Cuadro. 3 Comparación de dosis /kg mes en países con políticas centralizadas para manejo de EG vs Colombia, América Latina y el mundo.....	60

1. INTRODUCCION

Es un hecho que en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo, los recursos disponibles para el sector salud son *finitos* y no alcanzan para brindarle todo el armamentario humano y tecnológico disponible, a todos los usuarios.

La disyuntiva de todos los sectores de salud es entonces, el de tener (por lo menos) tres situaciones simultaneas en conflicto: a) disponibilidad casi que inmediata de muchas intervenciones que mejoran y/o prolongan la vida; b) proveer acceso amplio e irrestringido al sistema a la mayor cantidad posible de usuarios y c) contener los costos del sistema dentro de limites "aceptables". Por lo tanto, uno de los grandes desafíos que enfrentan los sistemas de salud del siglo XXI es lograr distribuir los escasos recursos del sector de manera que se pueda abordar los problemas de salud de la población de la manera más efectiva, eficiente y equitativa posible.

Este desafio se hace todavia mas dificil en el contexto de las enfermedades denominadas "raras" - ER. Estas enfermedades infrecuentes son aquellas que afectan a un número muy pequeño de personas⁴. La mayoría de los trastornos "raros" son genéticos, aunque también hay algunos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes, malformaciones congénitas y enfermedades infecciosas. Por lo general son trastornos que amenazan la vida o que siguen un curso crónico y debilitante, los cuales requieren un manejo médico complejo.

A esto se añade que, en condiciones de mercado, la industria farmacéutica no tiene interés en invertir en la investigación y desarrollo de moléculas para el diagnóstico, prevención o tratamiento de estas enfermedades por su baja rentabilidad. Por este motivo gobiernos en países desarrollados han establecido incentivos económicos y regulatorios, tales como beneficios tributarios y exclusividad del mercado durante un período de tiempo para promover el desarrollo de estos productos. Bajo este tipo de legislación ha habido un creciente desarrollo de tratamientos para muchas ER, a los cuales se denomina medicamentos huérfanos.

Los medicamentos huérfanos suelen ser costosos por dos razones. Primero, la industria busca compensar el bajo volumen de ventas contra los costos de desarrollo y producción. Segundo, la posición monopólica de los productores, auspiciada además por legislación para incentivar el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras, permite grandes márgenes de utilidad. Los altos costos no sólo llevan a que estos productos estén lejos del bolsillo de muchos de los pacientes o de sus aseguradores, sino que también generan grandes dilemas para los tomadores de decisiones en los sistemas de salud, quienes deben definir las políticas de financiación de este tipo de medicamentos. Se estima que podría haber unas 5000 enfermedades raras, para las cuales cada vez hay más tratamientos aprobados. En Europa, por ejemplo, muchos de los sistemas de salud han financiado medicamentos huérfanos costosos pues se consideraba que por el escaso

⁴ No existe un umbral universalmente aceptado para categorizar a una enfermedad como rara. En los EU se considera rara una enfermedad con prevalencia de 7 casos x 10,000 habitantes, en Japón 2.5 casos por 10,000 y en la Unión Europea 5 o menos casos por 10,000.

número de pacientes esto no representaba una carga financiera significativa. Sin embargo, dicha política se ha hecho más difícil de sostener a medida que entran más de estos tratamientos al mercado (el bajo número de personas afectadas se ha vuelto irrelevante ante el exorbitante precio por paciente) y estos comienzan a reducir el presupuesto para otros servicios de salud. Por ejemplo, el Aldurazyme, un nuevo medicamento que pronto estará disponible para otra de estas enfermedades raras, la Mucopolisacaridosis I, tiene un costo de £95,000 por niño y £335,000 por adulto, y hasta ahora el tratamiento parece ser de por vida.

En Colombia existe muy poca información sobre el número de individuos con enfermedades raras; según un experto, la cifra podría estar alrededor de 3.8 millones (DiCYT 2008). La mayoría de los medicamentos para estas enfermedades no están cubiertos por los planes obligatorios de salud (POS-C ó POS-S) y se requiere recurrir al mecanismo de recobro al Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA) de los gastos incurridos en medicamentos no POS/POS-S (MNOPOS) o en intervenciones ordenadas por fallos de tutela⁵. El recobro por MNOPOS fue diseñado como un mecanismo para financiar el suministro de algunos medicamentos por parte de las entidades aseguradoras. Las condiciones para las cuales aplica dicho mecanismo son aquellas en que, después de haber agotado las posibilidades terapéuticas del Manual de Medicamentos del POS, los pacientes no presentan una respuesta clínica y/o paraclínica satisfactoria o han presentado reacciones adversas o intolerancia, y el no suministro del medicamento representa un riesgo inminente para la vida y la salud. La aprobación de medicamentos no POS la realiza un Comité Técnico Científico (CTC) y posteriormente se realiza un trámite administrativo para solicitar el reembolso. El recobro por tutela es un mecanismo para financiar aquellas intervenciones (medicamentos o procedimientos) que deben ser prestados por las aseguradoras obligatoriamente cuando han sido reclamados por sus usuarios mediante la interposición del recurso de tutela y fallados favorablemente por un juez. La tutela puede solicitar medicamentos, procedimientos no POS o por procedimientos que si son POS pero que requerían periodos mínimos de cotización y el usuario no los ha cumplido.

Aunque el recobro por MNOPOS y tutelas se pudo haber concebido como una alternativa para financiar situaciones excepcionales, el crecimiento en número y monto de estas cuentas en los últimos años parece indicar que el recobro se ha convertido en una forma sistemática de obtener recursos para el pago de medicamentos y procedimientos no contemplados en los planes de beneficios. Debido a que los recobros se pagan con recursos del FOSYGA, si continúa la tendencia al crecimiento podría haber un impacto sobre la sostenibilidad financiera del sistema. Adicionalmente, el pago de estas cuentas representa un costo de oportunidad importante para el

⁵ Estos procesos están reglamentados en la Resoluciones 5061 de 1997 y 2312 de 1998, subrogadas por las Resoluciones 2948 del 2003 (medicamentos no POS), y 2949 del 2003 (tutelas). Sin embargo, hacia la fecha de terminación de este trabajo, en respuesta al reciente fallo de la Corte Constitucional (Sentencia **N° T-760 de 2008**) se espera que el Ministerio de la Protección Social modifique y reglamente estos procesos de recobro, facultando a los CTC para aprobar intervenciones en salud diferentes a medicamentos y cambiando los trámites administrativos.

sistema, en la medida en que se deja de utilizar recursos cuyo principal destino es financiar el aseguramiento de la población.

En este sentido juegan un papel crítico los recobros relacionados a tratamientos para enfermedades que afectan a pocas personas pero cuyo costo es supremamente alto, entre los cuales la terapia de remplazo enzimático (TRE) para la enfermedad de Gaucher tipo I (EG) y la enfermedad de Fabry (EF) es un ejemplo sobresaliente. Tanto la enfermedad de Gaucher -EG como la enfermedad de Fabry - EF pertenecen a este grupo de enfermedades “raras”. El propósito de este estudio es estimar la carga económica de la EG tipo I y la EF para la sociedad colombiana. Cuantificar los costos de estas patologías permitirá dimensionar su potencial impacto sobre las finanzas del Sistema General de Seguridad Social en Salud-SGSSS y comprender mejor el orden de magnitud de estas enfermedades respecto a otros problemas de salud, con el fin de dar inicio a una reflexión pública respecto a la asignación de los recursos del sector salud. Los resultados de este trabajo son especialmente pertinentes a la luz de la reciente sentencia de la Corte Constitucional (N° T-760 de 2008), que implica no sólo un análisis profundo de los gastos no-POS y las alternativas para su financiación y priorización, sino también una reflexión sobre el papel que juega la comunidad médica en la asignación con responsabilidad social de los recursos para la salud al promover la medicina basada en la evidencia y la ética profesional.

2. GENERALIDADES DE LA EG y EF

Tanto la enfermedad de Gaucher (EG) como la enfermedad de Fabry (EF) son parte de un conjunto de enfermedades conocidas como trastornos lisosomales. El lisosoma es la estructura de la célula donde se lleva a cabo la digestión de moléculas necesarias para la realización de las funciones celulares, y para ello cuenta con un conjunto de enzimas degradativas. Los trastornos lisosomales se caracterizan por deficiencias en la actividad funcional de algunas de estas enzimas, lo que conlleva al acúmulo intracelular progresivo de las moléculas que no pueden ser degradadas en diferentes tejidos y órganos, impidiendo su funcionamiento normal. La causa de estas deficiencias son mutaciones en los genes que codifican la actividad de las enzimas.

La EG es el trastorno lisosomal más frecuente, ocasionado por una mutación en un gen del cromosoma 21 que determina la funcionalidad de la enzima glucocerebrosidasa, responsable de la degradación de una molécula conocida como glucocerebrósido. La enfermedad se hereda de forma autonómica recesiva (o sea, que ambos padres deben tener la mutación para que ésta se manifieste en sus hijos) y afecta tanto a hombres como mujeres por igual. Existen tres tipos de la enfermedad, siendo el más común el tipo I. Las cifras sobre la frecuencia de la EG tipo I reportadas en la literatura mundial indican que puede haber un individuo afectado por cada 57,000 a 86,000 nacidos vivos. En Colombia actualmente hay 84 enfermos con diagnóstico de EG tipo I (Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedad Lisosomal –ACOPEL, 2008). Las manifestaciones clínicas del Gaucher tipo I pueden ser leves o severas, y aparecen en cualquier momento de la vida. Los principales signos y síntomas incluyen el crecimiento de hígado y bazo (hepato y esplenomegalia),

decremento en el número de glóbulos rojos y plaquetas (anemia y trombocitopenia) y deterioro óseo que se manifiesta como retardo en el crecimiento, dolor y fracturas.

La enfermedad de Fabry es un trastorno de almacenamiento lisosomal ocasionada por una mutación en el gen α -gal A en el cromosoma X (Xq22). Esta mutación causa una deficiencia en la actividad de la enzima α -galactosidasa, responsable de la degradación del esfingolípido globotriaocilceramida, ó globósido (Gb3). El acúmulo del globósido en las células del cuerpo ocasiona lesiones isquémicas y fibróticas en los tejidos más afectados, los cuales son las células del endotelio vascular, el glomérulo renal, las neuronas y las células cardíacas. La enfermedad se hereda ligada al cromosoma X, de tal manera que se manifiesta en todos los hombres con la mutación (ya que tienen sólo un cromosoma X) y en las mujeres (quienes tienen dos cromosomas X) usualmente se manifiesta con síntomas menos severos, si es que se manifiesta. Las cifras sobre la frecuencia de la EF tipo I reportadas en diferentes partes del mundo indican que puede haber un individuo afectado por cada 117,000 a 476,000 nacidos vivos. En Colombia actualmente hay 24 personas con diagnóstico de EF (ACOPEL 2008).

Se han descrito tres formas de presentación de la EF: la clásica, en prácticamente todos los enfermos de sexo masculino; formas tanto leves como clásicas en enfermos de sexo femenino; y una variante cardíaca, observada en fenotipos masculinos atípicos. Dentro de las principales manifestaciones de la enfermedad del fenotipo clásico según su tiempo de aparición se encuentran:

Manifestaciones tempranas (infancia o adolescencia):

- Dolor en las extremidades (acroparestesias), que puede ser intermitente o crónico
- Disminución de la sudoración (hipohidrosis)
- Pobre tolerancia al ejercicio y al calor
- Manchas en la piel (angioqueratomas)
- Distensión y dolor abdominal crónico y diarrea
- Opacidades la córnea que no ocasionan problemas visuales (córnea verticillata)

Manifestaciones tardías (después de la tercera década)

- Deterioro de la función renal (insuficiencia renal crónica), con progresión a falla renal en la mayoría de los hombres
- Enfermedad cardiovascular que incluye crecimiento anormal del corazón (hipertrofia cardíaca) con secuelas tales como angina, infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción de las válvulas cardíacas y trastornos de conducción
- Compromiso del sistema nervioso central que se manifiesta como accidentes isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares
- Otros problemas menos comunes como síntomas neurológicos (vértigo, pérdida de la audición y pérdida de la sensibilidad a la temperatura y dolor), edema periférico y enfermedad pulmonar obstructiva

En ambas patologías las manifestaciones clínicas tiene su respectivo manejo médico, cuyo objetivo es aliviar los síntomas y prevenir y/o retardar el daño a los órganos susceptibles. Por otro lado también existe la terapia de remplazo enzimático (TRE), cuyo mecanismo de acción consiste en suplir la enzima funcional deficiente en estas enfermedades, evitando mayor acúmulo de las sustancias que ocasionan el daño tisular⁶.

La TRE para EG se comenzó a usar desde 1991, y desde 1994 se utiliza la imiglucerasa (Cerezyme®), producida por una sola compañía farmacéutica, Genzyme Corporation. Todavía existe bastante incertidumbre acerca de los beneficios clínicos de la TRE para la EG tipo I. En general, la evidencia más sólida indica que la calidad de vida de los pacientes parece mejorar principalmente por la efectividad de la TRE en las manifestaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad. Sin embargo los efectos de la TRE en las manifestaciones óseas no son conclusivos. Buscando racionalizar el uso del medicamento, grupos de expertos en varios países han formulado recomendaciones para el inicio y dosificación de la TRE según la severidad de las manifestaciones clínicas.

La TRE para EF se introdujo en el año 2002. En la actualidad hay dos enzimas en el mercado, la agalsidasa alfa (A- α) o Replagal® y la agalsidasa beta (A- β) o el Fabrazyme® producidos por TKT Europe-5S y Genzyme Corporation respectivamente. En Colombia está disponible la primera. Dado el corto tiempo de uso de estos medicamentos y la escasez de evaluaciones de buena calidad, la evidencia respecto a la efectividad en prevenir las manifestaciones de la enfermedad no es conclusiva. Sin embargo, algunos estudios sugieren efectos positivos en indicadores clínicos y de laboratorio de progresión de la enfermedad, lo cual ha llevado a que se recomiende el inicio de TRE en todos los enfermos de sexo masculino tan temprano como sea posible y en mujeres en las cuales se encuentre evidencia de compromiso serio de órganos susceptibles; la decisión de iniciar terapia en niños debe obedecer a la severidad de las manifestaciones de la enfermedad y su impacto en la calidad de vida (Eng 2006; Desnick 2003).

En resumen, la EG y EF son enfermedades de naturaleza crónica, con curso clínico muy variable y cuyas consecuencias pueden ser discapacitantes o fatales. Su tratamiento es complejo, y todavía existe bastante incertidumbre respecto a los beneficios a largo plazo de la TRE.

3. MARCO CONCEPTUAL

Se empleó el enfoque para definir los costos de una enfermedad propuesto originalmente por Rice (1996), actualizado con recomendaciones internacionales reconocidas (Segel, J.E. 2006; Mogyorosy Z and Smith P 2006; Drummond M, et al 2006; Drummond et al 2005; Gold MR 1996), con el fin de describir y cuantificar los recursos económicos que se utilizan y que potencialmente se pierden como consecuencia de estas patologías. Dicho enfoque, conocido como análisis de costos de la enfermedad- ACE (*cost of illness analysis*) divide los costos económicos relacionados a

⁶ Hay otras terapias en fase experimental, cuya descripción está fuera del alcance de este documento

una enfermedad en dos categorías: los costos que resultan directamente de la enfermedad y los costos no relacionados con consecuencias en salud⁷.

Dentro de cada categoría, hay costos directos, que son aquellos para los cuales se hacen pagos, y costos indirectos, que son recursos perdidos. Los costos directos de estas patologías incluyen todos los gastos en productos y servicios médicos y no médicos para el tratamiento de la enfermedad, tales como medicamentos, honorarios médicos, exámenes de laboratorio o procedimientos diagnósticos, hospitalizaciones, y gastos en transporte, comida, alojamiento, atención domiciliaria y rehabilitación. Por otro lado, una gran proporción del cuidado de los enfermos con EG o EF recae sobre los familiares, amigos y redes sociales, los cuales no reciben ningún tipo de remuneración por sus servicios, pero representan un costo directo de la enfermedad.

Los costos indirectos consisten en (i) costos por morbilidad o discapacidad, es decir, el valor de la disminución en la productividad de las personas, ya sea en un trabajo formal o informal, al no poder llevar a cabo la totalidad o parte de sus actividades rutinarias y (ii) costos por mortalidad, que equivalen al valor de la productividad perdida en relación a la muerte prematura. La EG y EF por su misma naturaleza impactan de manera importante en la capacidad productiva y laboral de la persona. Por otro lado, estas enfermedades se asocian con mortalidad prematura.

De acuerdo a lo planteado anteriormente, desde la perspectiva de la sociedad el costo de la EG tipo I y EF es una función del tratamiento con terapia de remplazo, del manejo médico de las principales manifestaciones de la enfermedad, del monitoreo de los pacientes y de la productividad perdida por incapacidad y muerte. Dado que estas enfermedades son de carácter crónico y progresivo, con manifestaciones clínicas que se presentan de manera cíclica durante la vida de los enfermos, sería adecuado utilizar un modelo de Markov, por medio del cual se describe la trayectoria de un grupo hipotético de enfermos a través de un número finito de estados de salud durante un período de tiempo determinado. Los componentes básicos o parámetros para construir este tipo de modelo son los siguientes:

- Las características de interés de la población o cohorte hipotética a estudiar.
- El conjunto de estados de salud posibles dados por las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Estos estados por sí mismos pueden ser el desenlace que se quiere evaluar o pueden representar otros desenlaces de interés. El desenlace de interés son los costos totales asociados a estos estados de salud, que incluyen el costo del manejo médico y el valor de la productividad perdida por discapacidad.

⁷ Algunos ACE también incluyen costos “intangibles”, que son aquellos ocasionados por dolor o sufrimiento, en la forma de medidas de calidad de vida. Sin embargo esta categoría se suele omitir dada la dificultad en darle un valor monetario a estos costos.

- Las probabilidades de pasar de un estado de salud a otro (probabilidades de transición), con y sin TRE. Estas probabilidades están dadas por la frecuencia e historia natural de los estados de salud y la efectividad clínica de la TRE.

Para comprender la lógica del modelo planteado, consideremos una de las principales manifestaciones clínicas de la EG: los eventos ortopédicos. Supongamos que al inicio de un período de dos años comenzamos a observar una cohorte de enfermos con EG en la cual todos están asintomáticos. En el transcurso del primer año algunos de estos enfermos pasarán de estar asintomáticos a presentar un evento ortopédico, o permanecerán asintomáticos, con una probabilidad de transición “p”, la cual puede ser diferente si reciben o no terapia de remplazo. Este paso de un estado de salud a otro se denomina un ciclo de Markov. En el siguiente año se cumple otro ciclo, en el cual nuevamente algunos enfermos permanecen asintomáticos o presentan un evento ortopédico y así sucesivamente hasta el final de su vida. En cada ciclo se generan unos costos, ya sea del tratamiento del evento ortopédico y de la discapacidad generada por este, o del monitoreo de los enfermos asintomáticos. Esta situación se representa en forma simplificada en el gráfico conocido como árbol de decisión en la Figura 1. Los estados de salud posibles, representados en los recuadros, son paciente asintomático o paciente con evento ortopédico. Las flechas indican el estado de salud al que puede progresar cada paciente, con probabilidad de transición “p”, donde:

p_1 =probabilidad que el paciente permanezca asintomático en el año 1

1- p_1 = probabilidad que el paciente presente un evento ortopédico en el año 1

p_{21} = probabilidad que el paciente permanezca asintomático en el año 2 dado que estuvo asintomático en el año 1

1- p_{21} = probabilidad que el paciente presente un evento ortopédico en el año 1 dado que estuvo asintomático en el año 1

p_{22} = probabilidad que el paciente permanezca asintomático en el año 2 dado que presentó un evento ortopédico

1- p_{22} = probabilidad que el paciente presente un evento ortopédico en el año 1 dado que presentó un evento ortopédico

En los enfermos que reciben TRE las probabilidades de transición entre estados de salud difieren de las de los enfermos sin TRE según la efectividad esperada de la TRE. Por ejemplo, si la TRE redujera los eventos ortopédicos en el primer año a la mitad, en el modelo se reduce la probabilidad de presentar un evento ortopédico ($1- p_1$) en 50%.

Los desenlaces de interés en cada estado son los costos que generan: costos de monitoreo (c1) para los enfermos asintomáticos, costos de tratamiento, discapacidad y monitoreo (c2) para eventos ortopédicos. Un paciente puede recorrer cuatro posibles combinaciones de estados o escenarios (E1-4), cada uno de ellos con un costo total (CT) asociado :

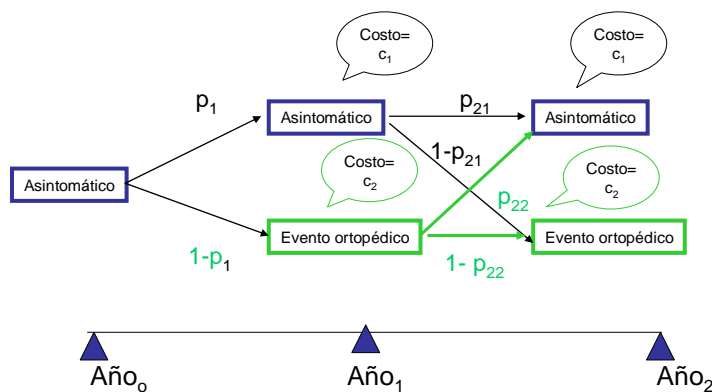
E_1 : Asintomático-asintomático-asintomático ($CTE_1 = c_1 + c_1$)

E_2 : Asintomático-asintomático-evento ortopédico ($CTE_2 = c_1 + c_2$)

E_3 : Asintomático-evento ortopédico-asintomático ($CTE_3 = c_2 + c_1$)

E_4 : Asintomático-evento ortopédico-evento ortopédico ($CTE_4 = c_2 + c_2$)

Figura 1. Modelo simplificado de costos de eventos ortopédicos en enfermos con EG



Fuente: Los autores

El costo total de la EG para un número de enfermos (N) será la suma del número de enfermos (nE) que recorre cada escenario multiplicado por el costo de cada escenario, de manera que:

$$\text{Costo total} = (nE_1CTE_1) + (nE_2CTE_2) + (nE_3CTE_3) + (nE_4CTE_4)$$

El número de enfermos en cada escenario a partir de N lo determinan las probabilidades de transición escogidas. El costo total esperado para una cohorte hipotética de enfermos sería:

$$N [(p_1C_1 + p_{21}C_1 + (1-p_{21})C_2) + ((1-p_1)C_2 + p_{22}C_1 + (1-p_{22})C_2)]$$

Para cuantificar los costos total es de la EG el modelo se torna más complejo en la medida en que hay que incorporar estados de salud adicionales dados por las demás manifestaciones clínicas de

la enfermedad, junto con las correspondientes interrelaciones entre estados. En la siguiente sección se describen los modelos completos que se utilizaron para cuantificar los costos asociados a la EG y EF.

4. MÉTODOS

4.1. Fuentes de información

Para obtener los parámetros para construir un modelo de simulación de costos se consultaron las fuentes de información descritas en las siguientes secciones.

4.1.1. Revisión de la literatura científica

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura médica y económica dirigida a identificar revisiones sistemáticas y estudios económicos sobre la EG y la EF. Para cada enfermedad se encontró una revisión sistemática de la efectividad clínica y costo-efectividad de la TRE, ambas llevadas a cabo para el Programa de Evaluación de Tecnología del Sistema Nacional de Salud Británico (Connock 2006a; Connock 2006b). Estas revisiones sintetizan la mejor información disponible entre los años 1966-2004 respecto a los siguientes aspectos de las enfermedades: prevalencia, efectividad clínica, la historia natural y el costo efectividad de la terapia de remplazo enzimática. Dada su completud, se decidió utilizar estas publicaciones como una de las fuentes principales de información y se llevó a cabo una búsqueda de literatura adicional publicada durante el período 2005-2007, utilizando los mismos criterios de búsqueda y bases de datos de los mencionados estudios. También se hizo una búsqueda de recomendaciones de manejo publicadas desde el año 2001. Los métodos de búsqueda y los resultados de la misma se describen en detalle en el Anexo A. En el Anexo B se resume la evidencia disponible respecto a la historia natural de cada enfermedad, y en el Anexo C la evidencia disponible respecto a la efectividad de la TRE en las manifestaciones clínicas más importantes de ambos trastornos.

4.1.2. Información de registros de enfermos

El Registro Internacional de Gaucher (RIG) es una base de datos con información demográfica y clínica de pacientes con EG que reciben TRE. El RIG es patrocinado por Genzyme Corporation, un productor de TRE. Los datos se reportan de manera voluntaria por los médicos tratantes de pacientes con EG desde el año 1991, y a enero de 2007 el registro contaba con información de 4,585 pacientes en 56 países. La completud y calidad de la información es variable, pero ha tendido a mejorar en los últimos años a medida que se estandariza la forma de reporte. Para este estudio se obtuvieron datos agregados sobre la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas de la EG reportados en diversas publicaciones internacionales basadas en el RIG y en el informe para Colombia para el año 2005 (International Collaborative Gaucher Group-ICGG, 2006). También existe el Registro Internacional de Fabry (RIF), igualmente patrocinado por Genzyme y con los mismos procesos para obtención de datos. El RIF cuenta con datos de más de 2500

pacientes de 38 países desde el año 2001. Del RIF sólo se obtuvo información publicada en estudios internacionales, más no datos específicos para Colombia.

Por otro lado, ACOPEL lleva un registro de enfermos con EG y EF actualizado a enero de 2008. De estos datos ACOPEL nos suministró el número total de enfermos colombianos con su respectiva edad, sexo y una variable binaria que indica si el paciente recibe o no tratamiento enzimático actualmente.

4.1.3. Otras fuentes secundarias de información

La información demográfica, de peso corporal y tasas de empleo y salarios de la población colombiana se obtuvo del Censo 2005, la Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS) 2005 y la Gran Encuesta Integrada de Hogares (GEIH) del año 2006, respectivamente. Para el ajuste de precios por inflación se utilizaron proyecciones de inflación realizadas por Fedesarrollo y las metas de inflación a largo plazo del Banco de la República.

La información sobre costos del manejo médico de manifestaciones clínicas de la EG y EF fue suministrada por Susalud a partir de sus registros clínicos y administrativos del año 2008.

Ya que no existen estimativos sobre días de incapacidad relacionados a las principales manifestaciones clínicas de la EG y EF se utilizó como proxy los días de actividad restringida (restricted activity days) por enfermedades crónicas para el año 1992 y agudas para el año 1996 medidos en la Encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos⁸. Los días de actividad restringida incluyen días en cama (incluyendo hospitalización), días no laborados por personas empleadas, días ausentes de colegio en el caso de los estudiantes, o días en que una persona dejó de hacer sus actividades habituales como consecuencia de una enfermedad.

Adicionalmente, se realizaron consultas a tres expertos nacionales en enfermedades lisosomales respecto a esquemas de tratamiento de soporte y parámetros clínicos para el modelo.

4.2. Descripción del modelo de simulación

4.2.1. Generalidades

Como se mencionó anteriormente, para modelar los costos de las principales manifestaciones clínicas de la EG y la EF lo ideal sería contar con información acerca de los posibles estados de salud en los que pueden estar los enfermos, y las probabilidades de transición entre estos estados de salud en el tiempo. Sin embargo, tanto para EG como para EF sólo se encontró información de la prevalencia (frecuencia) de diferentes manifestaciones clínicas en grupos de enfermos en momentos específicos en el tiempo (por ejemplo, en el momento del diagnóstico, inicio de la terapia, o evaluación para un estudio), lo cual limitó la posibilidad de construir un modelo de Markov. Como alternativa, se realizaron simulaciones a partir de las características de las cohortes reales de individuos con EG y EF en Colombia y de la información secundaria sobre características

⁸ Esta es una encuesta de salud de una muestra representativa población civil no institucionalizada estadounidense, llevada a cabo por el U.S. Bureau of the Census

demográficas, distribuciones de probabilidad de estados de salud, datos sobre la evolución en el tiempo de las enfermedades con y sin TRE, esquemas de tratamiento y discapacidad relacionada a las manifestaciones clínicas.

En el modelo planteado se hace un seguimiento a cada cohorte durante los próximos 15 años. Se define este periodo de tiempo suponiendo que para el año 2022 habrá nuevos avances en cuanto al tratamiento de la enfermedad que muy posiblemente cambiaría los escenarios de costo de la enfermedad de estos enfermos.

4.2.2. Modelo de simulación orientado a intervalos

Dada la complejidad de las interacciones que influyen en el costo del tratamiento para los enfermos con EG y EF, se decidió utilizar un modelo de simulación para analizar y predecir el comportamiento de las variables costo promedio por paciente, y costo promedio para la cohorte durante el horizonte de predicción. Los distintos enfermos (nuevos y antiguos) fueron representados como entidades del sistema, y sus características (demográficas o de estado de salud, entre otras) fueron representadas como variables descriptivas del sistema modelado, de forma que el conjunto de variables para cada paciente fuese una representación del estado de la entidad “paciente” en el modelo de simulación.

Debido a que las transiciones de un estado a otro se modelaron con base en los datos anuales de costos por tratamiento, variables demográficas (tales como peso y talla) y dosis recibidas, se optó por utilizar un modelo de simulación basado en intervalos (simulación síncrona) en la cual, el tiempo de simulación avanza según pasos Δt , es decir, de t a $t + \Delta t$, $t + 2 \Delta t$, ... , puesto que las transiciones entre un estado y otro se monitorean para la corte bajo simulación en intervalos definidos por $\Delta t = 1$ año, para los 15 años bajo estudio.

Adicionalmente, cabe anotar que para comparar las distintas condiciones de comportamiento de la cohorte bajo distintos escenarios de tratamiento enzimático, se optó por utilizar números aleatorios comunes (técnica de muestro por correlación o de aleatorios comunes) para comparar cada escenario en condiciones análogas, y lograr que las discrepancias observadas entre los sistemas se deban a diferencias entre los escenarios y no a fluctuaciones en las condiciones experimentales con que se llevan a cabo.

En cuanto a la generación de las variables descriptivas del estado de un paciente, se partió del supuesto de que algunas de estas variables tienen una correlación positiva que debe tenerse en cuenta en el momento de simularlas. Por ejemplo, es evidente que existirá una correlación positiva entre los estados “trombocitopenia severa” y “anemia severa”, ya que ambos eventos están relacionados con el efecto que tiene la enfermedad en el sistema hematopoyético. Para eventos que presentan una correlación positiva implícita (eventos de tipo óseo entre sí, por ejemplo), se utilizó el siguiente procedimiento para la generación de las variables de estado de cada paciente i :

Generar $X_i \sim \text{Uniforme}(0,1)$, $i = 1 \dots N$

Generar $Y_{ij} \sim F(X_i)$, $j = 1 \dots M$

Donde i es el conjunto de enfermos de la cohorte de tamaño N , j es el conjunto de M variables que representan a los estados de salud que están correlacionados, y Y_{ij} indicaría el estado de salud para el factor j del paciente i . El procedimiento anterior utiliza un número aleatorio común para cada bloque de eventos correlacionados, de forma que se mantenga la correlación positiva para los resultados de la simulación de la cohorte de enfermos.

En el presente estudio, se utilizó un modelo de simulación de eventos discretos, de tipo estocástico, en el cuál los posibles estados de salud de los enfermos de cada cohorte fueron representados por un conjunto discreto de elementos. Se seleccionó este modelo por su capacidad para capturar, tanto el efecto aleatorio de los posibles desenlaces de la enfermedad, como la complejidad de las interacciones y dependencias entre los distintos factores que generan costos asociados con la evolución y tratamiento de cada enfermedad.

Se seleccionó un modelo de simulación dinámico, con un horizonte de simulación de 15 años, el cual también fue discretizado en periodos anuales. De acuerdo con un conjunto de probabilidades empíricas obtenidas para los principales estados de salud de cada paciente al interior de la cohorte, se definieron las probabilidades de transición y sus variables asociadas. Las variables aleatorias así definidas, operando de forma independiente e idénticamente distribuida, fueron utilizadas para modelar la evolución del estado del sistema (entendido como un arreglo de dimensión $m \times n$, con m estados clínicos modelados de forma independiente, para los n enfermos de la cohorte en el año t).

Finalmente, después de verificar el correcto funcionamiento del modelo, y de validar los resultados con respecto al comportamiento de los enfermos antiguos que conforman la cohorte base al inicio de la simulación, se definieron como variables de resultado principales: los costos para todo el horizonte por cohorte, los costos por año para la cohorte, los costos por año y por paciente, y el tamaño de la cohorte durante cada uno de los años de la simulación. Un intervalo de confianza para el estimador de la media en cada una de las variables mencionadas, fue construido a partir de los resultados de la simulación, en cada uno de los escenarios propuestos.

Se decidió efectuar 1,000 replicaciones de la cohorte original en cada uno de los escenarios propuestos, para reducir la varianza de los estimadores de las variables de resultado (costo por paciente por año de tratamiento y costo de la cohorte por año de tratamiento), y buscar convergencia de los parámetros estimados.

4.3. Parámetros del modelo de simulación

En las siguientes secciones se describen en forma detallada los parámetros que alimentan el modelo de simulación planteado. En el Anexo F se proporcionan tablas resumen de todos estos parámetros con sus respectivas fuentes.

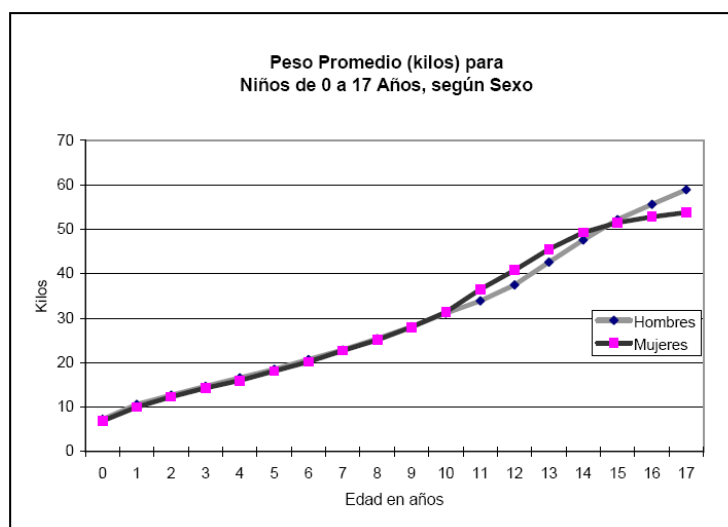
4.3.1. Parámetros poblacionales

Las siguientes son las variables demográficas utilizadas para los modelos de simulación propuestos para la EG y la EF.

4.3.1.1. Peso

Esta variable se modela para cada paciente en función de su edad y el género, con base en los datos que se encuentran publicados en la ENDS 2005, los cuales se resumen en el Gráfico 1. Con esta información se modela el peso corporal actual y su variación anual hasta el año 2022, para menores de 18 años utilizando el percentil 50 de peso corporal para la edad correspondiente. De esta encuesta también se toman los datos de peso promedio para adultos por género y se asume que éste no presenta variaciones sustanciales a lo largo del período de observación.

Gráfico 1. Percentil 50 de peso, en función de la edad y el género hombres y mujeres menores de 18 años



Fuente: ENDS 2005

4.3.1.2. Expectativa de vida

La expectativa de vida de los individuos afectados está asociada con el género del paciente y con el hecho de que reciba o no TRE. La expectativa de vida en la población general estimada para Colombia en el año 2006 es de 69,6 años para los hombres y 75,7 años para las mujeres (World Bank 2006). Estos son los valores que se utilizan si se supone que la TRE normaliza la expectativa de vida de los enfermos. Por otro lado, se presume que la expectativa de vida para los enfermos con EG sin TRE se reduce, y se toma como referencia que la expectativa de vida de enfermos con EG es de 65 años en mujeres y 60 años en hombres, según lo planteado por Connock (2006a) basado en Cox (1997). Este mismo autor reporta que la expectativa de vida en enfermos con EF se reduce 6 años respecto a la de la población general. Dado que no existen datos de sobrevivencia en mujeres con EF, se aplica esta misma reducción a la expectativa de vida.

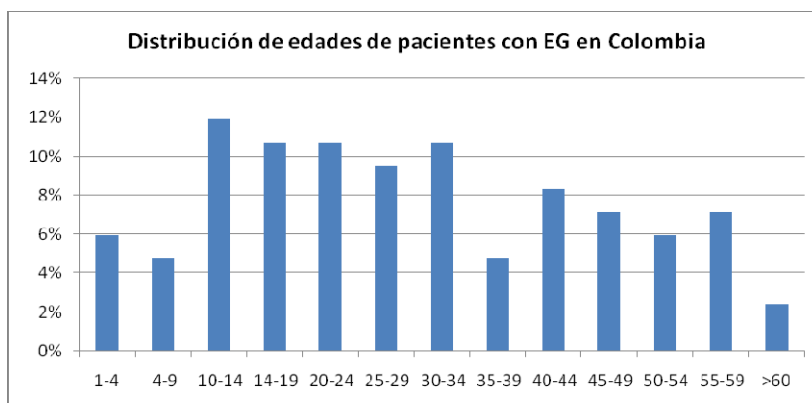
4.3.1.3. Características demográficas de la cohorte de enfermos con EG

La simulación realiza un seguimiento de la evolución clínica de una cohorte de enfermos con EG tipo I en Colombia, que se divide en una cohorte de partida y una cohorte de enfermos nuevos.

a. Cohorte de partida: Personas con diagnóstico de EG en el año 2008

La simulación se inicia con la cohorte de los 84 enfermos con Gaucher tipo I registrados hasta la fecha en el reporte suministrado por ACOPEL en febrero de 2008. Para una población total de 44'450.260 habitantes para el año 2008 (DANE 2005), hay 1,89 enfermos registrados por cada millón de habitantes. La distribución por edad de la cohorte real de enfermos se resume en el Gráfico 2, la edad promedio es 30 años y más de la mitad de los enfermos es menor a esta edad. Cincuenta y seis (64%) son de sexo femenino y 71 (85%) recibe TRE.

Gráfico 2. Distribución por edad de individuos con EG en Colombia, enero 2008



Fuente: ACOPEL 2008

b. Cohorte de nuevos individuos con EG

Corresponden a los individuos a quienes se les hará un diagnóstico de EG durante los años sucesivos al inicio de la simulación y que aparecerán de forma proporcional al crecimiento demográfico en la población colombiana y a los niveles de incidencia reportados para la enfermedad.

El crecimiento demográfico es modelado a partir de las proyecciones de población 2006-2020 suministradas por el DANE (2005) y regresión lineal de estos datos para los años 2021 y 2022 (Tabla 1).

Tabla 1. Proyecciones poblacionales 2006-2020 y 2021-2022*

Año	2008	2009	2010	2011	2012
Población	44.450.260	44.977.758	45.508.205	46.043.696	46.581.372
Año	2013	2014	2015	2016	2017
Población	47.120.770	47.661.368	48.202.617	48.747.632	49.291.925
Año	2018	2019	2020	2021*	2022*
Población	49.834.727	50.375.194	50.912.429	51.455.394	52.004.149

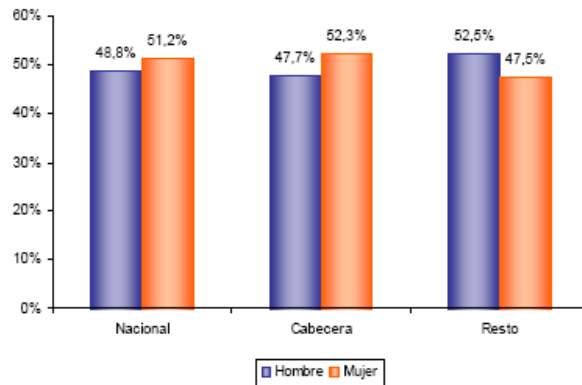
Fuente: Proyecciones DANE 2005 y (*) cálculos de los autores mediante regresión lineal con datos DANE 2005

Se desconoce la incidencia (casos nuevos por año) a nivel mundial de la EG. Según datos de un estudio holandés (Poorthuis 1999) que reportó 70 casos nuevos de Gaucher tipo I en 26 años, se infiere que se llevaron a cabo 0,183 nuevos diagnósticos de EG por millón de habitantes al año. Si se aplican estos parámetros al crecimiento de la población colombiana, habría 132 nuevos casos en los siguientes 15 años. Como alternativa, se hizo el siguiente cálculo de la incidencia para Colombia: a) sabiendo que el primer paciente fue diagnosticado en 1983, se contó el número de años transcurridos hasta el año 2007 (24), para definir el período en que fueron diagnosticados todos los enfermos hasta la actualidad, b) se dividió el número total de enfermos en el año 2007 (84) por la población total en la mitad del período (37.489.666 según las estimaciones 1985-2005 del DANE) y luego se dividió esta cifra por el número de años en el período. Esto arroja una incidencia de 0,093 nuevos casos por millón de habitantes por año. Si se aplican estos parámetros al crecimiento de la población colombiana, habría 67 nuevos casos en los siguientes 15 años. El modelo de simulación construye escenarios utilizando ambos parámetros de incidencia.

Otras características demográficas modeladas para los nuevos enfermos fueron:

Género. El género de los nuevos enfermos se modeló con base en la distribución de la población según sexo, obtenida del Censo general del 2005 (Gráfico 3).

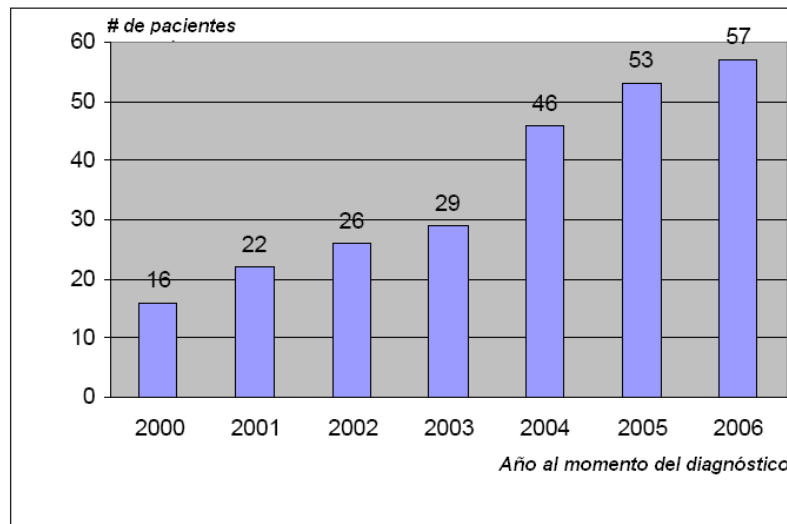
Gráfico 3. Distribución de la población Colombiana, según género



Fuente: DANE, Censo 2005

Edad. Las edades de los nuevos enfermos se modelaron con base en la distribución por edad al momento del diagnóstico, reportada por el ICGG (2005) para 57 pacientes Colombianos (Gráfico 4).

Gráfico 4. Distribución acumulada de edades al momento del diagnóstico para 57 pacientes con EG en Colombia, 2005



Fuente: RIG, 2005

4.3.1.4. Características demográficas para la cohorte de enfermos con EF

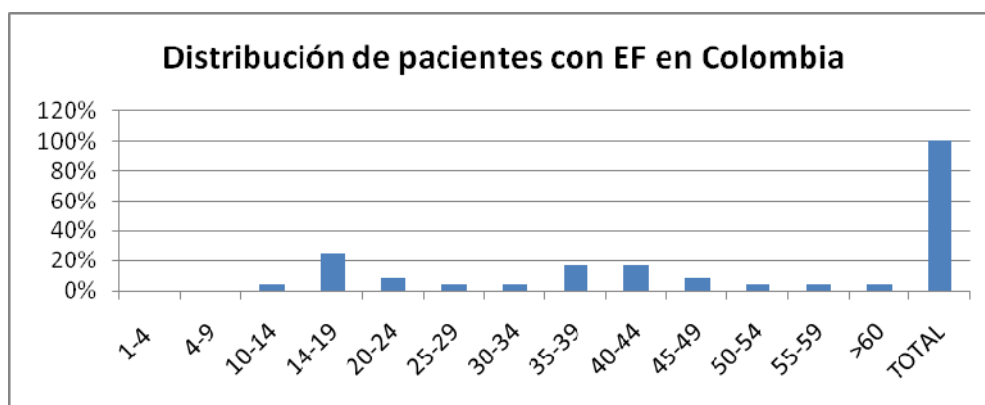
El modelo propuesto para hacer un seguimiento de la evolución clínica de la cohorte de enfermos con EF en Colombia, utiliza las características demográficas que se describen a continuación.

a. Cohorte de partida: Personas con diagnóstico de EF en el año 2008

Corresponden a los 24 enfermos de Fabry registrados hasta la fecha en el reporte suministrado por ACOPEL. Dicho reporte incluye la edad, género de cada uno de estos enfermos y la indicación de si recibe o no tratamiento enzimático.

Esto significa que para una población de total de 44'450.260 habitantes para el año 2008 (DANE Censo 2005), hay 0,53 enfermos en el registro, por cada millón de habitantes. La distribución por edad de la cohorte real de enfermos se resume en el Gráfico 5, la edad promedio es 33 años y el 46% de los enfermos es menor a esta edad. Solamente una mujer hace parte del registro en Colombia.

Gráfico 5. Distribución por edad de individuos con EF en Colombia, enero 2008



Fuente: ACOPEL 2008

b. Cohorte de nuevos individuos con EF

Corresponden a los nuevos enfermos de EG durante los años sucesivos al inicio de la simulación y que aparecerán de forma proporcional al crecimiento demográfico en la población Colombiana y a los niveles de incidencia reportados para la enfermedad. Los datos de crecimiento poblacional son los mismos que se utilizan para EG.

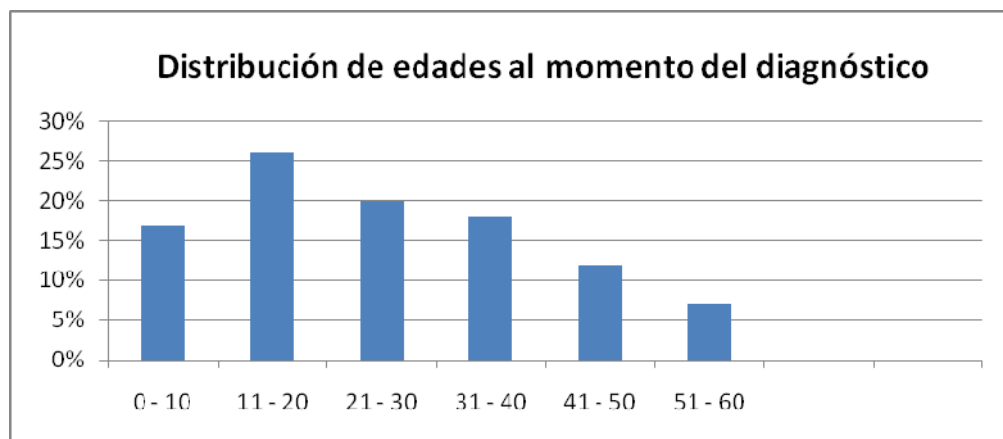
El cálculo de la incidencia de la EF se llevó a cabo usando datos de prevalencia por 100.000 nacidos vivos reportados en la literatura (0,21 Poorthuis 1999 y 0,27 MacDermot 2001). Se aplicaron estos parámetros al total de nacidos vivos estimados en las proyecciones poblacionales del DANE para

cada año entre 2008 y 2022 . Con estos datos se estima que habría aproximadamente 28 enfermos nuevos en los siguientes 15 años.

Sexo. El sexo de los nuevos enfermos se modeló con base en la distribución de la población según sexo, obtenida del Censo general del 2005.

Edad. Las edades de los nuevos enfermos se modelaron con base en la distribución por edad al momento del diagnóstico, reportada por Eng (2007), como se muestra en el Gráfico 6.

Gráfico 6. Distribución de edades al momento del diagnóstico de 1765 pacientes con EF en 34 países, 2005



Fuente: Eng, 2007

4.3.2. Probabilidades de presentar eventos clínicos

Para cada uno de los eventos clínicos, se definió un conjunto finito de estados de salud, mutuamente excluyentes para cada evento. Las probabilidades asociadas con cada estado de salud en ausencia de TRE se obtuvieron a partir de los estudios con mejor calidad metodológica (tamaño grande de la población estudiada, definición clara de desenlaces, seguimiento en el tiempo) para generar información respecto al porcentaje de enfermos que presentan las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad en el momento del diagnóstico (Ver Anexo B). No se encontró con información específica sobre las correlaciones parciales existentes entre los distintos eventos clínicos. Sin embargo, tal como se describió anteriormente, las correlaciones positivas entre eventos clínicos se toman en cuenta en el modelo de simulación.

Dada la pobre información sobre la efectividad de la TRE, se presume que el medicamento suprime en forma progresiva la probabilidad de presentar las manifestaciones clínicas de la enfermedad. A menos que se especifique lo contrario, para la mayoría de las manifestaciones

clínicas los pacientes que reciben TRE permanecen asintomáticos, como se describe a continuación.

4.3.2.1. Eventos clínicos asociados a la EG

Los eventos clínicos que se incluyeron en el modelo son aquellos que generan los principales costos del manejo médico de la EG:

- a. Trombocitopenia
- b. Anemia
- c. Dolor crónico óseo
- d. Crisis ósea
- e. Fractura

Aunque la esplenomegalia y la hepatomegalia son manifestaciones universales, no se incluyen en el costeo ya que el manejo médico actual es de observación.

Los estudios sobre la historia natural de la EG antes de la introducción de la TRE indican que la probabilidad de aparición de las diferentes manifestaciones clínicas se incrementa desde la infancia hasta la edad adulta y se estabiliza después de los 40 años (Zimran 1992; Beutler 1995). Este supuesto se utiliza para modelar la probabilidad anual de los eventos como una función decreciente. La forma de logaritmo natural es la que mejor se ajusta al modelo, es decir, que la EG tipo I es una patología agresiva en la niñez, pero que progresa de manera más lenta en la edad adulta.

a. Trombocitopenia

Los estados asociados con este evento están dados por la presencia o ausencia de trombocitopenia severa. Según Weinreb (2002) el recuento plaquetario se aproxima al rango normal o supera niveles que requieren transfusión a partir del segundo año de tratamiento. Por lo tanto, los costos del tratamiento de estos eventos en pacientes con TRE dejan de ser relevantes a partir del segundo año. La probabilidad de presentar trombocitopenia severa en mayores de 18 años es de 2% (Connock 2006a) y de 9% (Kaplan 2006) para menores de 18.

b. Anemia severa

Los estados asociados con este evento son la presencia o ausencia de anemia severa. Según Weinreb (2002), al proporcionarse TRE los niveles de hemoglobina se aproximan al rango normal o superan niveles que requieren transfusión después del primer año de tratamiento y por ello se asume que para los pacientes que reciben TRE los costos por tratamiento de anemia severa dejan de ser relevantes a partir del segundo año. La probabilidad de presentar trombocitopenia severa al momento del diagnóstico en mayores de 18 años es de 36% (Connock 2006a) y de 55% (Kaplan 2006) para menores de 18.

c. Dolor óseo crónico

Los estados asociados con este evento son la presencia o ausencia de episodios de dolor. De acuerdo con la información reportada en Charrow (2007) y con información suministrada por

expertos, la frecuencia con la que se presenta este evento en pacientes con EG se reduce a 5% al cabo del quinto año bajo tratamiento con TRE (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con dolor crónico óseo, EG

Año	0	1	2	3	4	5	6	7
Casos	119	74	71	73	15	6	6	6
Porcentaje	48,80%	30,30%	29,10%	29,10%	11,90%	4,90%	4,90%	4,90%
Año	8	9	10	11	12	13	14	15
Casos	6	6	6	6	6	6	6	6
Porcentaje	4,90%	4,90%	4,90%	4,90%	4,90%	4,90%	4,90%	4,90%

Fuente: Cálculos con datos reportados por Charrow (2007)

d. Crisis óseas

Los estados asociados con este evento son la presencia o ausencia de crisis ósea. Este evento clínico fue modelado a partir de una Cadena de Markov de tiempo discreto, definida para el año de diagnóstico y los tres años sucesivos al mismo, de acuerdo con la información suministrada por Charrow (2007), para 219 pacientes con EG (Tabla 3).

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con crisis ósea, EG

Crisis ósea								
Año		Si	No	Totales		Si	No	Totales
0		38	181	219		17,4%	82,6%	100%
1	Si	6	32	38	Si	2,7%	14,6%	17%
	No	4	177	181	No	1,8%	80,8%	83%
		10	209	219		4,6%	95,4%	100%
2	Si	0	38	38	Si	0,0%	17,4%	17%
	No	1	180	181	No	0,5%	82,2%	83%
		1	218	219		0,5%	99,5%	100%
3	Si	5	33	38	Si	2,3%	15,1%	17%
	No	1	180	181	No	0,5%	82,2%	83%
		6	213	219		2,7%	97,3%	100%

Fuente: Datos reportados por Charrow (2007)

Al cabo de 5 años de TRE la incidencia de nuevas crisis en pacientes con crisis ósea se reporta como menor a 1% (Weinreb 2002).

e. Fractura – Lesiones líticas

Los estados asociados con este evento son presencia o ausencia de fractura durante el año bajo estudio. El porcentaje de fracturas se reduce durante los 3 años sucesivos para los pacientes bajo tratamiento hasta que a partir del cuarto año la incidencia de este evento es casi nulo (0,7% en el cuarto año y 0% en los años sucesivos), ver Tabla 4.

Tabla 4. Porcentaje de pacientes que presentan fractura, EG

Probabilidad de presentar fractura	
Año	%
0	2,00%
1	2,00%
2	1,20%
3	0,72%

Fuente: Charrow (2007) y opinión de expertos

La probabilidad de presentar una lesión lítica se modela con un comportamiento similar, ya que al momento del diagnóstico un 23% de los pacientes presentan lesiones de este tipo, y este porcentaje decrece hasta que su incidencia es cercana al 5% a partir del cuarto año. En cuanto al fracaso en la TRE en manifestaciones óseas se utiliza la información asociada con la progresión de enfermedad esquelética bajo TRE reportado por Charrow (2007) de 5-10% en adultos y menos de 5% en pacientes pediátricos.

4.3.2.2. Eventos clínicos asociados a la EF

Los eventos clínicos que se incluyeron en el modelo son aquellos que generan los principales costos del manejo médico de la EF:

- a. Compromiso renal (insuficiencia y falla renal)
- b. Accidente cerebrovascular severo
- c. Compromiso cardíaco
- d. Dolor en las extremidades (acroparestesias)
- e. Manifestaciones gastrointestinales
- f. Fractura

a. Compromiso renal

Los estados de salud asociados con el compromiso renal de un paciente con EF a tener en cuenta para el análisis de costos son:

- a. Insuficiencia renal crónica (IRC): Agrupa a todos los enfermos clasificados en los estadios K/DOQI⁹ 1,2,3 y 4, pero que aún no requieren tratamiento de diálisis. Sin embargo, la simulación maneja la IRC como un estado global ya que no se cuenta con información sobre el porcentaje de individuos con EF en cada estadio K/DOQI.
- b. Etapa terminal de enfermedad renal (ETER): Son aquellos enfermos que presentan falla renal o estadio K/DOQI 5 y que requieren diálisis o trasplante.

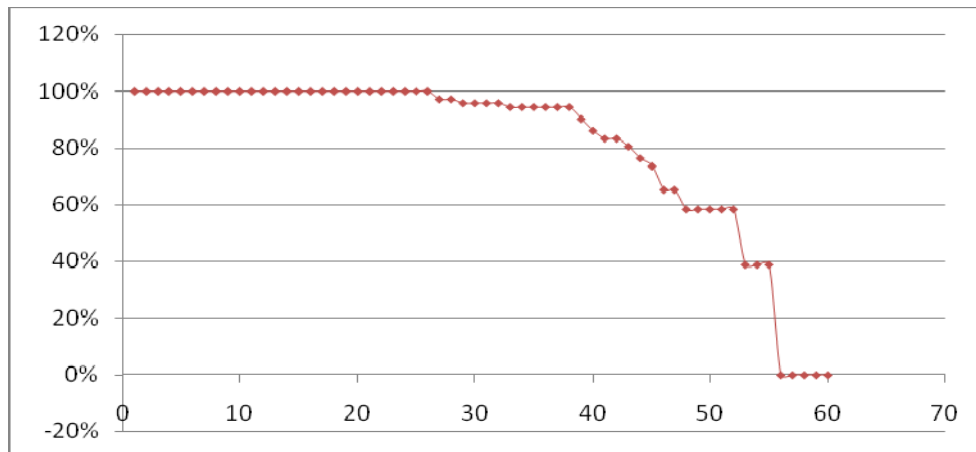
El comportamiento de la enfermedad renal en enfermos de EF sin TRE se modela con curvas de Kaplan y Meier (Gráficos 7 y 8) construidas con datos reportados de un seguimiento prospectivo de una cohorte de 105 pacientes en los EU (Branton 2002). Según este estudio las manifestaciones de la IRC se inician en promedio a los 34 años (proteinuria e insuficiencia funcional) y 78% de los pacientes tienen estas manifestaciones hacia los 47 años. A partir del inicio de la IRC los pacientes llegan a ETER en un periodo de 5 años, y a los 55 años 100% de los pacientes se encuentran en este estado. Ya que no se han llevado a cabo estudios prospectivos de compromiso renal en mujeres, con información de estudios observacionales, se presume que el curso clínico es igual que en los hombres, con la diferencia de que la edad de inicio es más tardía (45 años), 55% llega a presentar IRC y tan sólo 2% llega a ETER (Connock 2006b).

La historia natural de los enfermos con EF que llegan ETER se modela de acuerdo a lo reportado en estudios de sobrevida y trasplantes de estos pacientes (Thadhani 2002; Ojo 2000; Tsakiris 1996;). La sobrevida a 5 años de los pacientes en diálisis es de 83% (Ojo 2000). 40% de los pacientes con ETER recibe un trasplante a los 3 años de inicio de diálisis, y la sobrevida a 5 y 10 años es de 75 y 56% respectivamente (Ojo 2000).

Se supone que los pacientes que reciben TRE que ya tienen IRC no progresan a falla renal. Para los pacientes en ETER que reciben TRE se supone que el curso clínico es similar al de los pacientes sin TRE, ya que la falla renal es irreversible, con la diferencia de que se prolonga la expectativa de vida hasta la esperada para la población general.

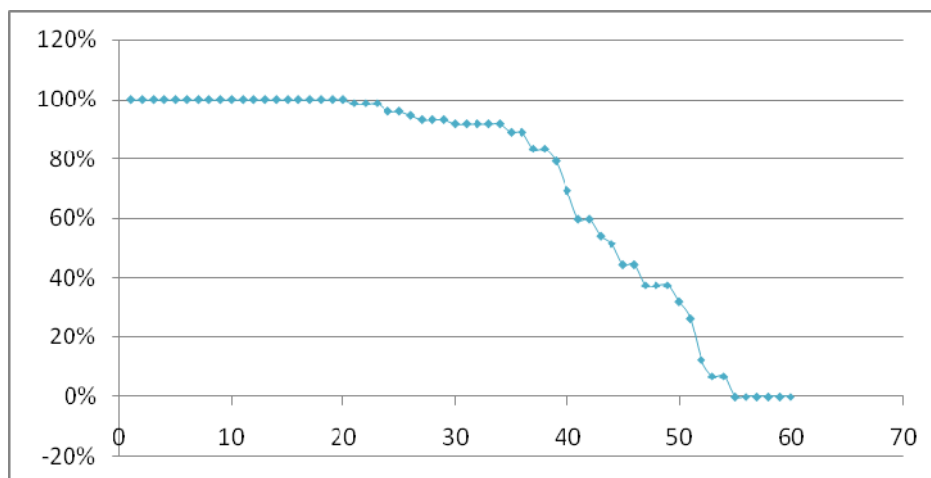
⁹ Esta es una clasificación internacional de severidad de la insuficiencia renal

Gráfico 7. Porcentaje de pacientes que no presentan ETER, según edad



Fuente: Branton 2002

Gráfico 8. Porcentaje de pacientes que no presentan IRC, según edad



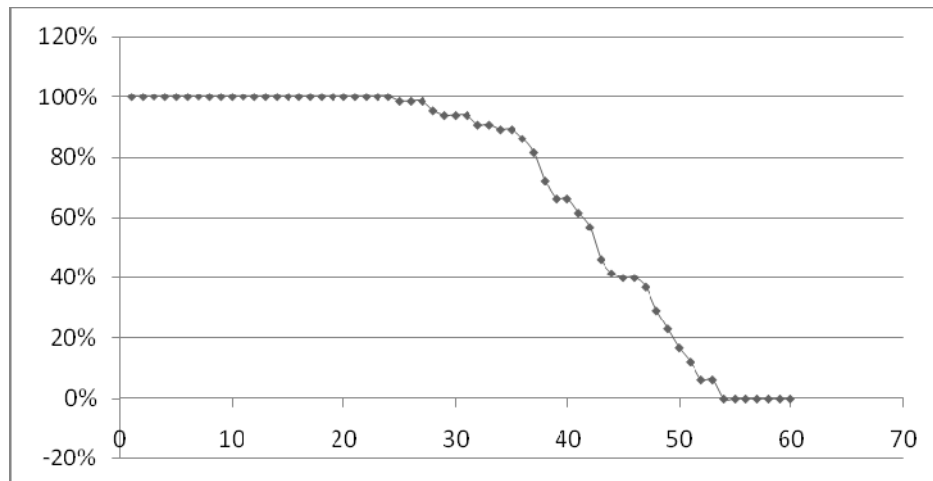
Fuente: Branton 2002

b. Accidente cerebrovascular (ACV) severo

Ya que las manifestaciones cerebrales de la EF tienen un amplio rango de severidad, como evento generador de costo importante sólo se considera el ACV severo. La incidencia de este evento en los pacientes con EF se modeló de acuerdo con curvas de Kaplan-Meier (Gráfico 9) obtenidas de los datos reportados por Crutchfield en 1998, en las cuales el riesgo anual de sufrir un ACV es

constante (0,006%) a partir de los 21 años . Datos de estimaciones poblacionales en el Reino Unido indican que 35% de estos eventos son severos (Connock 2006b). Se presume el mismo comportamiento en mujeres.

Gráfico 9. Porcentaje de pacientes que no han presentado lesión cerebral según edad



Fuente: Crutchfield 1998

c. Compromiso cardiaco

En la literatura no se reportan datos en relación al porcentaje de pacientes que padece cada una de las posibles manifestaciones cardiovasculares de la EF en forma discriminada. Por lo tanto, se toma la información sobre “eventos cardíacos”, que incluye hipertrofia ventricular, trastornos de conducción y patología valvular. El porcentaje de enfermos que presentan un evento cardíaco, es 19% en hombres y 14% en mujeres, con una edad mediana de presentación de 41 y 47 años, respectivamente (Eng 2007).

Para los enfermos menores de edad, se reporta sólo información relacionada a la prevalencia de anomalías de conducción, siendo esta de 8,3% en hombres, con una edad mediana de inicio de 10 años, y de 6,9% de las mujeres, con una edad mediana de 16,9 (Ramaswani 2006).

d. Dolor en las extremidades (acroparestesias)

En enfermos menores de edad Ramaswani (2006) reporta que 36% de los hombres y 27,6% de las mujeres presentan dolor neuropático crónico, con una edad mediana de inicio de 7,6 y 15,6 años respectivamente. Según Eng (2007) 62% y 41% de los enfermos, hombres y mujeres respectivamente, presentan dolor crónico a la edad de 20 años. Se asume que la prevalencia de esta manifestación se mantiene constante a lo largo de la edad adulta de los enfermos.

e. Manifestaciones Gastrointestinales

Según Ramaswani (2006), en los enfermos menores de edad, 33,3% de los hombres presentan manifestaciones gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, distensión), con una edad mediana de inicio de 4,7 años, mientras que 27,6% de las mujeres presentan estos síntomas, con una edad mediana de inicio de 10,2 años. El 19% y 13% de los pacientes, hombres y mujeres respectivamente, presentan dichas manifestaciones a la edad de 20 años (Eng 2007). Se asume que la prevalencia de esta manifestación se mantiene constante a lo largo de la edad adulta de los pacientes.

4.3.3. Información relacionada con la TRE

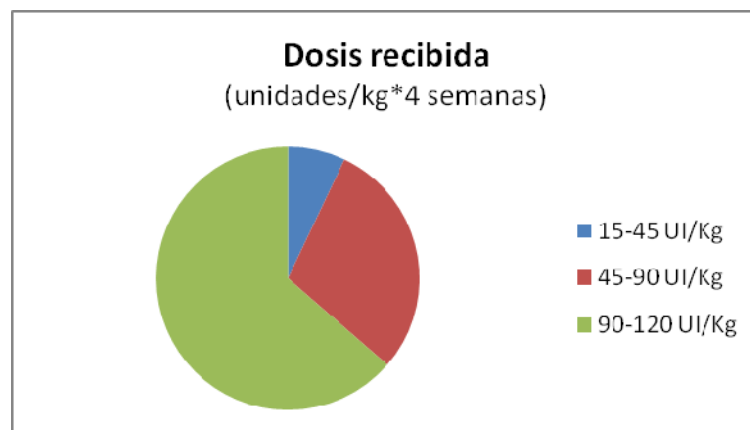
4.3.3.1. TRE para la EG

a. Porcentaje de enfermos que reciben la TRE. Para los enfermos pertenecientes a la cohorte inicial, se utilizó la información específica suministrada por ACOPEL para cada enfermo. Se asume para el modelo de simulación que todos los enfermos nuevos menores de 18 años reciben el tratamiento enzimático. Para los enfermos mayores de 18 años, 15% de ellos no recibe tratamiento.

b. Dosis inicial recibida. La dosis recibida inicialmente por los pacientes que están en tratamiento con ERT, se modeló de acuerdo a dos escenarios propuestos:

- Dosis suministrada a los pacientes en Colombia, según el reporte “Colombia Compared to Rest of South America”, preparado por el ICGG Gaucher Registry para el 2005 (Figura 2). Para cada rango de dosis se trabajó con el valor promedio suministrado a los pacientes cada 4 semanas.

Figura 2. Distribución de la primera dosis recibida por un grupo de 41 pacientes en Colombia.



Fuente: RIG 2005

• Dosis sugerida por la Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología, que propone una dosificación acorde con la clasificación de riesgo de los pacientes, así:

- Pacientes de alto riesgo: dosis inicial de 60 UI/kg cada 2 semanas,
- Pacientes de bajo riesgo: dosis inicial de 30UI/kg cada 2 semanas.

Para este escenario se presume que el 20% de los pacientes se consideran de alto riesgo, ya que según el estudio de Connock esta es la proporción de enfermos que presentan los índices de severidad de la enfermedad más altos (Zimram 1989).

c. Dosis de mantenimiento. No existe un consenso respecto a la duración del tratamiento y la dosis de mantenimiento a largo plazo. Beutler (2006) se basa en un meta-análisis para argüir que no existe una relación dosis-respuesta de la TRE y que se logran los mismos resultados con dosis de 30UI/kg que con dosis de 130UI/kg mes. El mismo autor arguye que una vez que el paciente ha llegado a un estado de carga de enfermedad mínima, es posible suspender la terapia durante meses o años, llevando a cabo un monitoreo adecuado que indique la necesidad de reiniciar la terapia. Estas recomendaciones han sido corroboradas por otros autores (Kesselman 2006).

Tomando en cuenta lo anterior, se plantean dos escenarios con respecto a la dosis de mantenimiento durante el resto de la vida de los pacientes:

- La dosis inicial se mantiene hasta los 40 años¹⁰ y a partir de este momento se reduce a dosis mínima (15UI/kg mes).
- La dosis inicial se mantiene durante 5 años, el cual es el tiempo en que se espera que la terapia surta efecto sobre las principales manifestaciones clínicas. A partir de este momento se presume que los pacientes de alto riesgo dejan de serlo y a estos pacientes se les reduce la dosis a 30UI/kg (dosis de bajo riesgo); los pacientes de bajo riesgo siguen igual. Cuando los pacientes llegan a los 40 años se les da la dosis mínima (15U/kg mes).

d. Número de viales por kilogramo de peso. Para calcular el costo por dosis se toma la información de la guía de reconstitución y administración del Cerezyme publicada por Genzyme, en que el número de viales requerido se calcula:

$(\text{Peso del paciente} \times \text{unidades prescritas}) / 200 = \# \text{ viales de } 200\text{U a utilizar}$

$(\text{Peso del paciente} \times \text{unidades prescritas}) / 400 = \# \text{ viales de } 400\text{U a utilizar}$

4.3.3.2. TRE para la EF

a. Porcentaje de enfermos que reciben la TRE. Para los enfermos pertenecientes a la cohorte inicial, se utilizó la información específica suministrada por ACOPEL para cada paciente. Se asume

¹⁰ De acuerdo con Connock 2006a, quien se basa en Zimran 1989, la no progresión del índice de severidad de la EG en la edad adulta valida la hipótesis de que la EG se estabiliza hacia los 40 años.

para el modelo de simulación que todos los enfermos nuevos menores de 18 años reciben el tratamiento enzimático. Según el registro, 37% de los enfermos mayores de 18 años en Colombia no reciben TRE.

b. Dosis inicial recibida y número de viales por kilogramo de peso. Las cantidades recibidas inicialmente por los pacientes que están en tratamiento con TRE, son de 1 mg/kgde peso cada dos semanas, de acuerdo con la información suministrada por Susalud.

4.3.4. Parámetros de costos

Para el cálculo del costo total de la cohorte de enfermos con EG y EF durante los siguientes 15 años, el costo anual de la cohorte, y el costo anual por paciente se suman los costos del tratamiento enzimático, del manejo clínico y monitoreo de los pacientes, y el valor de la productividad perdida asociado con incapacidad y muerte prematura.

4.3.4.1. Ajustes por inflación

El cálculo de los costos a lo largo del horizonte bajo estudio, se evalúa tomando en cuenta un efecto inflacionario. Para este ajuste se usaron las proyecciones de inflación de Fedesarrollo para los próximos 5 años y posteriormente el promedio entre la última proyección de Fedesarrollo y la meta de inflación del Banco de la República en el largo plazo (3.0%) (Tabla 5).

Tabla 5. Proyecciones de inflación utilizadas para la simulación

Año	Inflación proyectada(%)	Fuente
2007	5.69	Proyecciones Fedesarrollo
2008	5.20	
2009	4.70	
2010	4.20	
2011	3.70	
2012	3.50	
2013-2017	3.25	Promedio última proyeccion y meta largo plazo Banco República
2018-2022	3.25	Meta Banco República largo plazo

4.3.4.2. Costo asociado con la discapacidad y muerte prematura de los pacientes

Para los costos asociados con la discapacidad asociada con los eventos clínicos generados por la EG y la EF, se utilizan los siguientes supuestos:

a. Días de discapacidad. Cada estado de salud tiene asociado un parámetro que indica el promedio de días de discapacidad o días de actividad restringida por año ocasionado por dicho estado. Estos valores se presentan en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6. Promedio de días de discapacidad por año ocasionados por condiciones crónicas asociados a eventos clínicos de EG o EF

Enfermedad/Evento clínico	Condición crónica evaluada en Encuesta Nacional de Salud (EU)	Días de discapacidad	
		Menores 65	Mayores 65
Fabry cardiaco	Enfermedad cardiaca	14,8	25,3
Fabry cerebro-vascular	Accidente cerebrovascular severo	33,5	42,2
Fabry gastrointestinal	Indigestión y desordenes funcionales	3,4	12,1
Gaucher secuelas fractura	Deformidades, impedimentos ortopédicos	15,7	23,4
Gaucher dolor óseo crónico	Artritis	13,2	15
Gaucher anemia	Anemia	5,5	8
Fabry renal	Otros trastornos renales, no clasificados	14,1	35,1
Gaucher crisis ósea	Desordenes de hueso y cartílago	29,6	27,5

Fuente: Collins, 1997

Tabla 7. Promedio de días de actividad restringida por año por eventos agudos, por cada 100 pacientes con EG o EF

Enfermedad / Evento clínico / Síntoma		Días promedio según edad					
		Menor a 5	5-17	18-24	25-44	45-64	Mayor a 65
Gaucher fractura	Fracturas y dislocaciones	12,1	31,1	20,4	43	49	100
Fabry dolor neuropático	Eventos musculoesqueléticos agudos	7	1,8	12,1	24,8	38,9	100
Fabry problemas gastrointestinales	Indigestión, náusea y vómito	8,2	12,4	10,2	6,9	4,7	65,2

Fuente: Adams, 1999

b. Pérdidas en productividad. Un porcentaje de los enfermos adultos, que hace parte de la población económicamente activa, se ve afectada en sus ingresos por la actividad restringida generada por la enfermedad o por mortalidad prematura. Para calcular el número de enfermos con empleo en las cohortes se toma una tasa de ocupación del 57,2% para la población adulta GEIH 2006). La edad de jubilación en Colombia es de 62 años para los hombres y 57 años para las mujeres. (Acto legislativo 01 de 2005), por lo tanto los enfermos que mueren antes de la edad de jubilación pierden el equivalente a los salarios anuales que hubieran podido ganar. Todos los enfermos menores de edad generan costos equivalentes a días laborales perdidos por alguno de sus padres como consecuencia del cuidado requerido por la discapacidad ocasionada por los eventos clínicos asociados con la enfermedad.

El valor dado a los días de actividad restringida equivale a la pérdida de un día de salario promedio, cuyo valor se toma de la información salarial disponible en la GEIH (2006) para las

13 ciudades principales del país, para hombres y mujeres para el año 2006 y ajustada para el año 2007 de acuerdo a la inflación (Tabla 8).

Tabla 8. Salario promedio para la población por edad y sexo en las 13 ciudades y áreas metropolitanas, para los años 2006 y 2007.

Edad	SP Mensual 2006		SP Mensual 2007		SP diario 2007	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
16-24	\$ 438.637	\$ 442.339	\$ 463.289	\$ 467.198	\$ 15.443	\$ 15.573
25-34	\$ 783.739	\$ 589.508	\$ 827.785	\$ 622.638	\$ 27.593	\$ 20.755
35-50	\$ 862.749	\$ 539.172	\$ 911.236	\$ 569.473	\$ 30.375	\$ 18.982
51-65	\$ 956.779	\$ 660.870	\$ 1.010.550	\$ 698.010	\$ 33.685	\$ 23.267

Fuente: Gran Encuesta Integrada de Hogares, GEIH 13 ciudades y áreas metropolitanas, para los años 2006

4.3.4.3. Costo del tratamiento enzimático

De acuerdo con la información suministrada por Susalud, un vial de 200 UI de Cerezyme tiene un costo actual de \$US 740 mientras que un vial en presentación de 400 UI tiene un costo de \$US 1,480. Para el tratamiento enzimático de la EF, Susalud reporta que el costo del Fabrazyme por un vial de 35 mg es de \$US 3.600, mientras que un vial en presentación de 5 mg tiene un costo actual de \$US 520. El costo en el mercado internacional de Replagal es de US 1.467 por vial de 3,5mg y de US\$420 por vial de 1mg. Para calcular el precio de los medicamentos en pesos colombianos, se utilizó la tasa representativa del mercado en el momento de elaboración de este trabajo, la cual era de 1.767 pesos. No se hizo ningún supuesto respecto al valor del dólar en el futuro.

4.3.4.4. Costos del manejo médico y monitoreo

Los detalles del cálculo de los costos promedio del manejo médico de las manifestaciones clínicas y del monitoreo general de los enfermos incluidos en el modelo se detallan en el Anexo D.

a. Enfermedad de Gaucher

En la Tabla 9 se resume los resultados del cálculo del costo médico de las principales manifestaciones de la EG:

Tabla 9. Costos asociados con el manejo médico de la EG, pesos colombianos 2007

Manifestación	Costo total adulto	Costo total niño
Anemia severa	\$208.806	\$208.806
Trombocitopenia severa	\$79.958	\$79.958
Dolor óseo	\$41.892	según peso
Crisis ósea	\$325.212	según peso
Lesiones líticas	\$10'066.208	según peso
Reemplazo cadera	\$8'128.554	\$8'128.554

Fuente: Cálculos de los autores con datos de Susalud, 2007.

En la Tabla 10 se resume el cálculo de los costos de monitoreo de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología:

Tabla 10. Costos del monitoreo de la EG, pesos colombianos 2007

Costo monitoreo paciente sin TRE	
Costo primer año	1,303,350
Costo con consulta anual y exámenes cada 24 meses	681,892
Costo monitoreo paciente con TRE	
Costo anual (primeros 5 años)	1,424,218
Costo monitoreo siguiente (igual que paciente sin TRE)	681,892
Costo de paciente cuyo estado se complica (igual que costo primer año)	1,303,350

Fuente: Cálculos de los autores con datos de Susalud, 2007.

b. Enfermedad de Fabry

Los cálculos de los costos promedio del manejo de las manifestaciones renales, cardíacas y cerebro-vasculares y del monitoreo clínico de los enfermos con EF incluidos en el modelo se resumen en las Tablas 11-13. Dado que no se cuenta con el dato de la prevalencia de cada una de las diferentes manifestaciones cardíacas, se toman los costos del manejo de falla cardíaca, ya que estos son los costos intermedios entre el costo del tratamiento de arritmias y de enfermedad valvular.

Tabla 11. Costos asociados con el tratamiento de eventos clínicos asociados con la EF, 2007

Costo por patologías asociadas a la EF			Observaciones
Patología renal	Costo promedio anual falla renal	\$ 47.587.451	Costo calculado para pacientes en diálisis
	Costo promedio anual insuficiencia renal crónica	\$ 2.496.723	Costo calculado para pacientes estadio 1,2,3 y 4, no incluye pacientes en diálisis ni post trasplante
Trasplante renal	Costo promedio anual paciente primer año post trasplante renal	\$ 16.924.233,00	Costo calculado para el primer año post trasplante
	Costo promedio anual paciente segundo año post trasplante renal	\$ 13.438.245,00	Costo calculado para el segundo año post trasplante
Arritmias	Costo promedio anual de arritmias o trastornos de conducción con instalación de marcapasos y ablación	\$ 54.488.895	Este costo es el más alto puesto que además de consultas, ayudas diagnósticas y medicamentos incluye la instalación de marcapasos y la ablación.
	Costo promedio anual de arritmias o trastornos de conducción sin instalación de marcapasos ni ablación	\$ 4.044.470	Este costo es más bajo ya que no incluye instalación de marcapasos ni ablación, solo incluye consultas, ayudas diagnósticas y medicamentos.
Falla cardíaca	Costo promedio anual falla cardíaca congestiva en año de mayor complejidad	\$ 38.765.518	El costo incluye implantación de cardiodefibriliador y hospitalización por descompensación de falla cardíaca además de consultas, ayudas diagnósticas y medicamentos.
	Costo promedio anual falla cardíaca congestiva en año de baja complejidad	\$ 2.384.988	El costo solo incluye consultas, ayudas diagnósticas y medicamentos.
Enfermedad valvular	Costo promedio anual insuficiencia mitral o enfermedad valvular cardíaca en año de mayor complejidad	\$ 18.826.736	El costo incluye cirugía valvular además de consultas, ayudas diagnósticas y medicamentos.
	Costo promedio anual insuficiencia mitral o enfermedad valvular cardíaca en año de menor complejidad	\$ 1.680.646	El costo solo incluye consultas, ayudas diagnósticas y medicamentos.

Fuente: Cálculos realizados por Susalud

Tabla 11. Costos asociados con el tratamiento de eventos clínicos asociados con la EF (continuación)

Costo por patologías asociadas a la EF			Observaciones
Enfermedad coronaria	Costo promedio anual enfermedad coronaria en año de mayor complejidad	\$ 28.341.128	El costo incluye cateterismo, coronariografía, Bypass-angioplastia y hospitalización por angina además de consultas, ayudas diagnósticas y medicamentos.
	Costo promedio anual enfermedad coronaria en año de menor complejidad	\$ 2.045.261	El costo solo incluye consultas, ayudas diagnósticas y medicamentos.
Artritis reumatoide	Costo promedio anual artritis	\$ 9.325.423	El costo solo incluye procedimientos, consultas, ayudas diagnósticas y medicamentos.
Accidente cerebro vascular	Costo promedio anual Accidente cerebro vascular	\$ 6.647.992	El costo solo incluye procedimientos, consultas, ayudas diagnósticas y medicamentos.

Fuente: Cálculos realizados por Susalud

Tabla 12. Costos por monitoreo enfermos con EF, 2007

Costo anual monitoreo completo menores 35 años	\$ 1.630.449
Costo anual monitoreo completo mayores 35 años	\$ 1.768.693
Costo anual monitoreo sin componente renal	\$ 1.685.955

Fuente: Cálculo de los autores con datos de Susalud, 2007.

Tabla 13. Costo de tratamiento de episodios de dolor en enfermos con EF, 2007

Dolor adulto	Costo x dosis	Dias	Costo anual
Fenitoina 300mg vo dia	\$ 147	365	\$ 53.655
Carbamazepina 300mg vo dia	\$ 54	365	\$ 19.710
TOTAL			\$ 73.365
Dolor niños			
Fenitoina 100mg vo dia	\$ 49	365	\$ 17.885
Carbamazepina 300 mg vo dia	\$ 106	365	\$ 38.763
TOTAL			\$ 56.648

Fuente: Cálculo de los autores con datos de Susalud, 2007.

5. RESULTADOS DEL MODELO DE SIMULACION

Los componentes de costo que se tuvieron en cuenta en la obtención de los resultados del modelo de simulación, para ambos modelos, pueden clasificarse en las siguientes categorías:

- costos asociados con el tratamiento enzimático
- costos por monitoreo anual de los enfermos de la cohorte
- costos por incapacidad laboral y muerte prematura
- costos por tratamiento de los eventos clínicos generados por la enfermedad

Dichos componentes fueron generados vía simulación durante el periodo bajo análisis (2008-2022) para toda la cohorte de enfermos, para obtener las siguientes estimaciones:

- Costo total de todo el período de análisis: la suma de los promedios¹¹ de los costos totales anuales para toda la cohorte de enfermos
- Costo total anual de toda la cohorte: el promedio de los costos totales para toda la cohorte de enfermos, por año de seguimiento
- Costo total anual por enfermo: el costo total anual de toda la cohorte dividido por el promedio de enfermos, por año de seguimiento

Los parámetros tenidos en cuenta para cada una de las variables de costo, fueron los siguientes:

- Tendencia central: Promedio, mediana y moda.
- Dispersión: desviación estándar, error típico, e intervalo de confianza del estimador del promedio al 95%.

En el Anexo E se presentan todos los resultados de costos en detalle. En las siguientes subsecciones se resume los principales hallazgos en términos del costo total de la cohorte durante el período 2008-2020 y sus respectivos componentes de costo, y los costos anuales por paciente y de toda la cohorte para el año 2008.

¹¹ Se utiliza el promedio de los valores obtenidos mil simulaciones para cada año

5.1. Costos de la Enfermedad de Gaucher

5.1.1. Escenarios de costo EG

En el caso de la EG, los componentes de costo fueron obtenidos para cada uno de los siguientes escenarios, en los cuales varía la dosis suministrada y el curso clínico esperado de los enfermos (Cuadro 1):

Cuadro 1. Escenarios posibles de dosis de inicio y mantenimiento, EG

Escenario	Dosis inicial suministrada a los pacientes	Dosis de mantenimiento
I	Alto riesgo: 60 UI/kg cada 4 semanas Bajo riesgo: 30 UI/kg cada 4 semanas (Recomendación S. Hematología)	Se mantiene la dosis inicial durante los 15 años de observación , pero si el paciente cumple 40 años se reduce a 15UI/kg
II		Al cabo de 5 años a los pacientes de alto riesgo se les reduce la dosis a 30UI/kg. Al cumplir los 40 años a todos los pacientes se les reduce la dosis a 15UI/kg
III	Los pacientes reciben una dosis de acuerdo con la distribución observada en el reporte del RIG 2005	Se mantiene la dosis inicial durante los 15 años de observación , pero si el paciente cumple 40 años se reduce a 15UI/kg
IV		Al cabo de 5 años a todos los pacientes se les reduce la dosis a 30UI/kg. Al cumplir los 40 años a todos los pacientes se les reduce la dosis a 15UI/kg

Fuente: Los autores

Adicionalmente, cada uno de los escenarios de costos se simuló para cada una de las cohortes que se obtuvieron al multiplicar las tasas de incidencia de EG por millón de habitantes con las cifras de proyecciones de crecimiento poblacional a las cuales se les restó el número esperado de enfermos que mueren. El número promedio de enfermos en la cohorte de EG en cada año se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14. Número promedio de enfermos en la cohorte de Gaucher, según supuestos de incidencia

Incidencia por millón de habitantes	Número promedio de enfermos														
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
a. "baja" = 0,093 (Cálculos de los autores)	88,0	91,9	95,9	98,8	103,7	107,6	112,4	116,3	121,2	123,0	126,9	131,7	135,5	140,4	143,2
b. "alta" = 0,183 (Poorthuis1999)	92,0	99,9	107,7	115,6	123,3	132,1	139,9	148,7	157,4	164,1	171,7	181,4	190,0	198,6	206,3

Fuente: los autores con datos de prevalencia y proyecciones DANE

En total se cuenta con 8 escenarios, cuya descripción se abrevia de la siguiente forma:

Escenario	Descripción
Ia	Ideal, dosis estable, incidencia “baja”
Ila	Ideal, dosis reducida, incidencia “baja”
IIla	Actual, dosis estable, incidencia “baja”
IVa	Actual, dosis reducida, incidencia “baja”
Ib	Ideal, dosis estable, incidencia “alta”
IIb	Ideal, dosis reducida, incidencia “alta”
IIIb	Actual, dosis estable, incidencia “alta”
IVb	Actual, dosis reducida, incidencia “alta”

5.1.2. Costo total de toda la cohorte con EG 2008-2022

El costo total de toda la cohorte de EG en pesos colombianos durante el período 2008-2022 para cada escenario se presenta en la Tabla 15. Como era de esperarse, el mejor escenario en términos de costos corresponde al Ila, en el cual el costo total sería de 638 mil millones, y el peor escenario es el IIIb con un costo total de 1,067 billones. Se observa que, con una misma incidencia, reducir la dosis de mantenimiento puede disminuir el costo total hasta en 22% (escenario IVa vs IIIa).

Tabla 15. Costo total en pesos para toda la cohorte de EG para el período 2008-2022, por escenario

Escenario		Costo total		
		Lim. Inferior	Promedio	Lim. Superior
Ia	Ideal, dosis estable, incidencia “baja”	636.999.175.820	638.360.437.641	639.721.699.461
Ila	Ideal, dosis reducida, incidencia “baja”	584.559.366.820	585.281.977.909	586.004.588.998
IIla	Actual, dosis estable, incidencia “baja”	808.242.977.244	810.036.654.629	811.830.332.013
IVa	Actual, dosis reducida, incidencia “baja”	636.416.802.180	637.408.465.940	638.400.129.700
Ib	Ideal, dosis estable, incidencia “alta”	835.441.668.904	837.036.151.723	838.630.634.543
IIb	Ideal, dosis reducida, incidencia “alta”	768.797.264.961	769.785.159.493	770.773.054.024
IIIb	Actual, dosis estable, incidencia “alta”	1.065.536.616.850	1.067.692.215.716	1.069.847.814.583
IVb	Actual, dosis reducida, incidencia “alta”	848.645.189.749	849.892.269.413	851.139.349.077

Fuente: Cálculos de los autores

5.1.3. Componentes del costo total EG

La contribución porcentual al costo total durante el período 2008-2022 de los diferentes componentes de costo de la EG se presenta en la Tabla 16. En todos los escenarios los costos de la TRE representan más del 99% del costo total. Los costos diferentes a TRE representan tan sólo entre 0,42 a 0,59% del costo total.

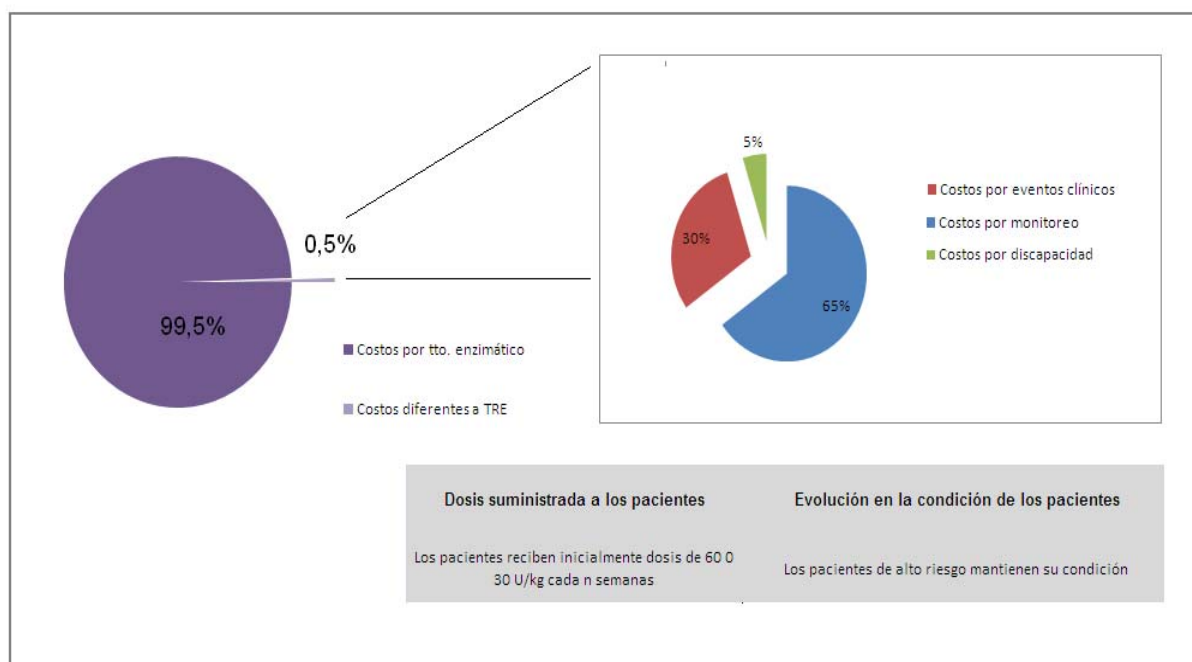
Tabla 16. Distribución porcentual de los componentes de costo de la EG, por escenario

Escenario	Porcentaje sobre el total					
	Costos por tto. enzimático	Costos por monitoreo	Costos por eventos clínicos	Costos por discapacidad y mortalidad prematura	Total costos diferentes a TRE	Costos totales
Ia	99,47%	0,35%	0,16%	0,03%	0,53%	100,00%
Ila	99,42%	0,38%	0,18%	0,03%	0,58%	100,00%
IIla	99,58%	0,28%	0,13%	0,02%	0,42%	100,00%
IVa	99,47%	0,35%	0,16%	0,03%	0,53%	100,00%
Ib	99,46%	0,36%	0,16%	0,03%	0,54%	100,00%
IIb	99,41%	0,39%	0,18%	0,03%	0,59%	100,00%
IIIb	99,57%	0,28%	0,13%	0,02%	0,43%	100,00%
IVb	99,47%	0,35%	0,16%	0,03%	0,53%	100,00%

Fuente: Cálculos de los autores

La distribución de los costos diferentes a la TRE tomando como ejemplo el escenario Ia se ilustra en la Figura 3. Se observa que 65% de los costos totales son costos de monitoreo, 30% costos asociados al manejo clínico de las principales manifestaciones de la enfermedad, y 5% costos por discapacidad y mortalidad prematura.

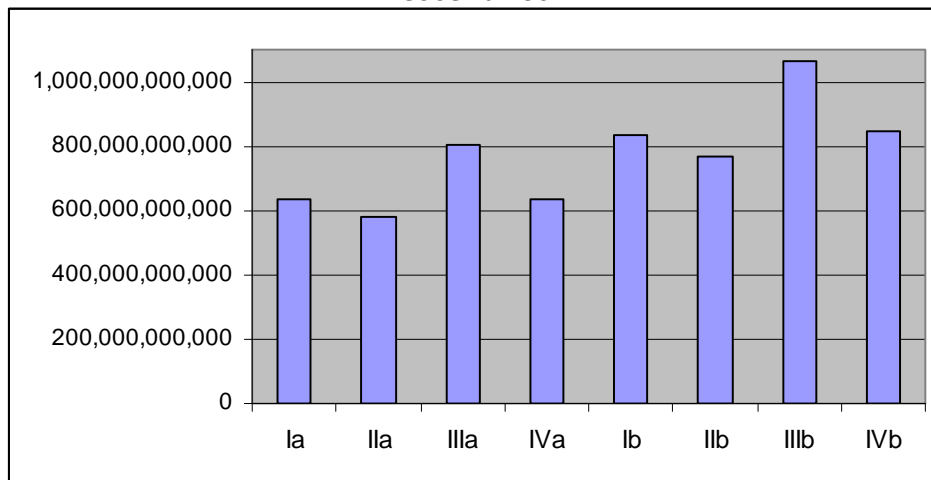
Figura 3. Distribución de costos diferentes a la TRE en EG, escenario Ia



Fuente: Cálculos de los autores

El costo total de la TRE para la EG durante el período 2008-2022 se encuentra entre 581 (escenario IIa) y 1.063 mil millones de pesos (escenario IIIb). El Gráfico 10 muestra la diferencia en el costo total de la TRE para el período 2008-2022 según cada escenario. Habría una reducción de costos en los escenarios en que la dosis de mantenimiento se disminuye (IIa, IVa, IIb y IVb).

Gráfico 10. Costo total de la TRE para EG para el período 2008-2022, por escenarios



Fuente: Cálculos de los autores

5.1.4. Costos anuales por paciente con EG

El costo total anual por paciente con EG para el año 2008 está entre 260 y 330 millones de pesos (Tabla 17). El costo total de toda la cohorte para este año está entre 22 y 33 mil millones de pesos. Los costos para los años restantes están disponibles en el Anexo E.

Tabla 17. Costo total anual por paciente y costo total anual de la cohorte, EG año 2008

Escenario		Costo total anual por paciente	Costo total anual cohorte
Ia	Ideal, dosis estable, incidencia "baja"	261.093.645	22.976.240.738
Ila	Ideal, dosis reducida, incidencia "baja"	260.369.482	22.912.514.403
IIla	Actual, dosis estable, incidencia "baja"	329.767.523	29.019.542.046
IVa	Actual, dosis reducida, incidencia "baja"	329.593.567	29.004.233.879
Ib	Ideal, dosis estable, incidencia "alta"	260.194.619	23.937.904.908
IIb	Ideal, dosis reducida, incidencia "alta"	260.025.246	23.922.322.671
IIIb	Actual, dosis estable, incidencia "alta"	329.293.812	30.295.030.668
IVb	Actual, dosis reducida, incidencia "alta"	329.831.827	30.344.528.061

Fuente: Cálculos de los autores

El costo anual de la TRE por paciente con EG para el año 2008 se encuentra entre 306 y 389 millones de pesos. Las Figuras 4 y 5 ilustran el costo promedio anual de la TRE para los diferentes escenarios y su respectiva dispersión. El costo total por enfermo de EG que no recibe TRE durante el año 2008 está entre 8,4 y 9,2 millones de pesos.

Figura 4. Costo anual TRE por paciente año 2008, según escenarios incidencia "baja"

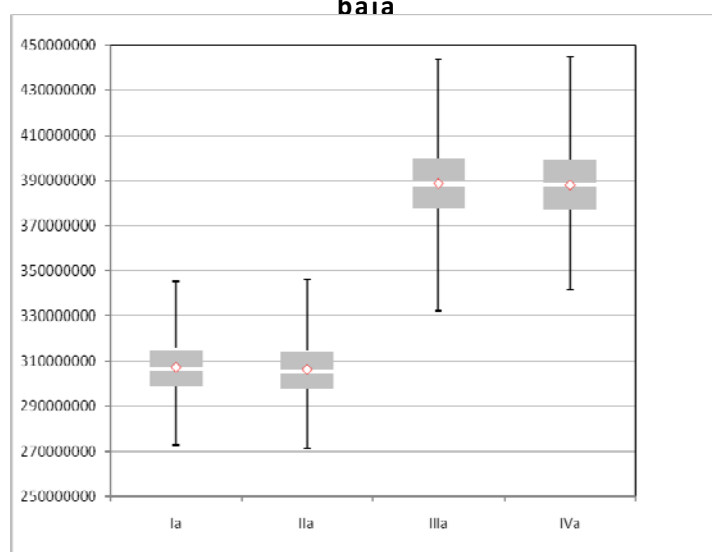
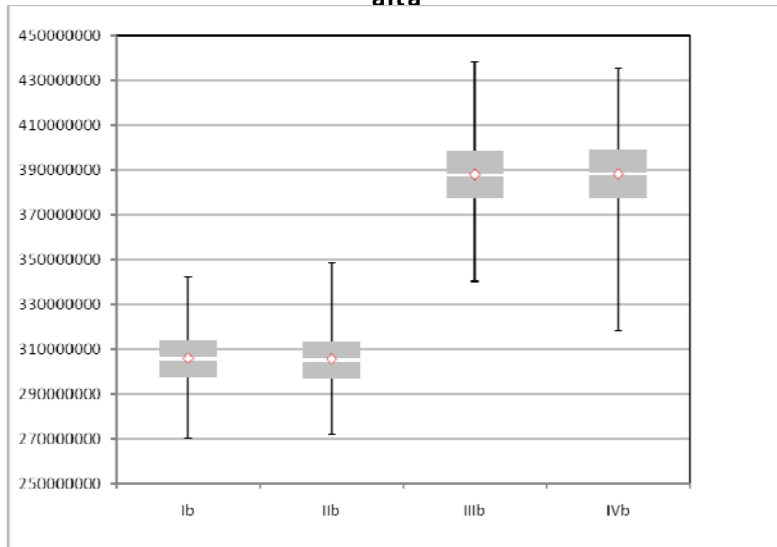


Figura 5. Costo anual TRE por paciente año 2008, según escenarios incidencia "alta"



Se realizó una simulación suponiendo que todos los enfermos reciben TRE, y se observa que en todos los escenarios el costo total anual por paciente se incrementa en un 18%. (Tabla 18).

Tabla 18. Comparación de costo total por paciente – cohorte actual vs TRE para todos los enfermos con Gaucher, año 2008

Escenario	Costo total anual por paciente – año 2008	
	Cohorte actual Tratados y no tratados	Cohorte en la cual todos los enfermos son tratados con TRE
Ia	\$ 261.093.644,75	\$ 308.899.523
IIa	\$ 260.369.481,85	\$ 308.042.767
IIIa	\$ 329.767.523,25	\$ 390.147.492
IVa	\$ 329.593.566,80	\$ 389.941.684
Ib	\$ 260.194.618,57	\$ 307.835.886
IIb	\$ 260.025.246,43	\$ 307.635.502
IIIb	\$ 329.293.811,61	\$ 389.587.044
IVb	\$ 329.831.826,75	\$ 390.223.569

Fuente: Cálculos de los autores

5.2. Costos de la enfermedad de Fabry

5.2.1. Escenarios de costo EF

Para la EF se plantearon cuatro escenarios de costo, según el tipo de TRE y las tasas de prevalencia por 100,000 nacidos vivos reportadas en la literatura (Cuadro 2).

Cuadro 2. Escenarios de costo EF, según prevalencia y tipo de TRE

Escenario	Prevalencia por 100,000 nacidos vivos	Tratamiento enzimático
I	"alta"	Agalsidasa Alfa - Replagal
II		Agalsidasa Beta - Fabrazyme
III	"baja"	Agalsidasa Alfa - Replagal
IV		Agalsidasa Beta - Fabrazyme

Fuente: Los autores

La Tabla 19 muestra el número promedio por año de enfermos en las dos cohortes de EF que se obtuvieron al multiplicar las tasas de prevalencia de EF por 100,000 nacidos vivos con las cifras de proyecciones de crecimiento poblacional a las cuales se les restó el número esperado de enfermos que mueren.

Tabla 19 . Número promedio de enfermos en la cohorte de Fabry, según diferentes tasas de prevalencia por 100,000 nacidos vivos

Tasa de prevalencia por 100,000 nacidos vivos	Número promedio de enfermos														
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
"alta" 0.27 (McDermot)	26,0	28,0	31,0	33,0	36,0	38,0	41,0	42,0	45,0	47,0	49,0	51,0	54,0	57,0	58,0
"baja" 0.21 (Poorthuis)	25,0	27,0	29,0	31,0	33,0	35,0	37,0	37,0	39,0	41,0	42,0	44,0	46,0	48,0	49,0

Fuente: los autores con datos de prevalencia y proyecciones DANE

5.2.2. Costo total de la cohorte con EF 2008-2022

El costo total de toda la cohorte de EF en pesos colombianos durante el período 2008-2022 para cada escenario se presenta en la Tabla 20. Dado que en el país se utiliza la Agalsidasa Beta-Fabrazyme, el costo total puede estar entre 168 y 183 mil millones. Los costos totales podrían ser

menores con el tratamiento con Agalsidasa Alfa-Replagal (aproximadamente 20% menos) y aun menores si la prevalencia es más baja.

Tabla 20. Costo total en pesos para toda la cohorte de EF durante el período 2008-2022, por escenario

Escenario	Costo total		
	Lim. Inferior	Promedio	Lim. Superior
I	158.605.472.620	159.098.671.147	159.591.869.675
II	190.603.642.976	191.223.518.519	191.843.394.062
III	139.998.594.717	140.448.295.314	140.897.995.911
IV	168.152.181.421	168.687.177.707	169.222.173.993

Fuente: Cálculos de los autores

5.2.3. Componentes del costo total, EF

La contribución porcentual al costo total durante el período 2008-2022 de los diferentes componentes de costo de la EF se presenta en la Tabla 21. Se aprecia que en todos los escenarios los costos de la TRE representan más del 94% del costo total. Los costos diferentes a TRE representan entre 4,5 a 5,5 % del costo total.

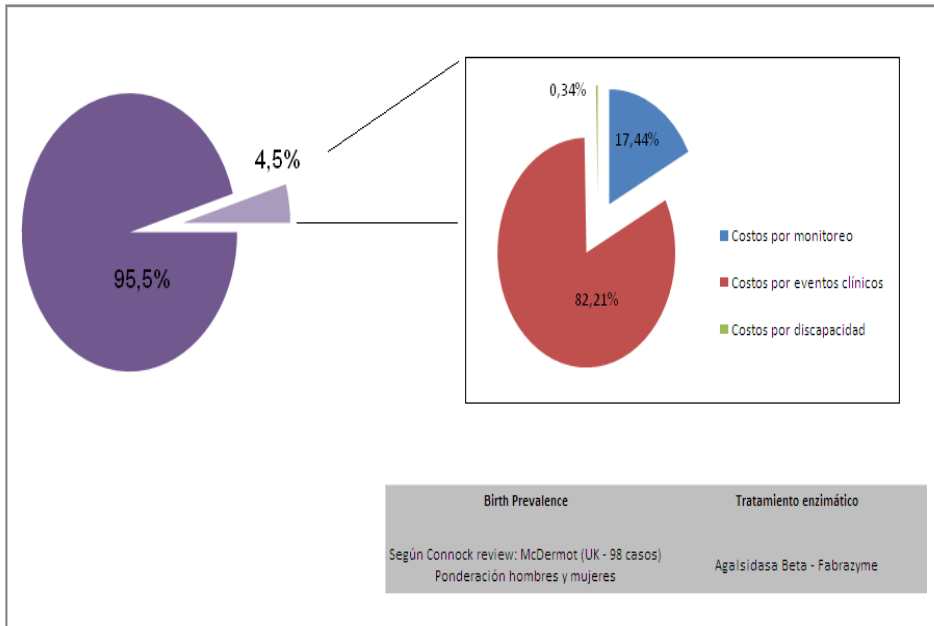
Tabla 21. Distribución porcentual de los componentes de costo de la EF, por escenario

Escenario	Porcentaje sobre el total					
	Costos por tto. enzimático	Costos por monitoreo	Costos por eventos clínicos	Costos por discapacidad	Costos diferentes a TRE	Costos totales
I	94,47%	0,94%	4,57%	0,02%	5,53%	100,00%
II	95,50%	0,78%	3,70%	0,02%	4,50%	100,00%
III	94,44%	0,94%	4,60%	0,02%	5,56%	100,00%
IV	95,38%	0,78%	3,82%	0,01%	4,62%	100,00%

Fuente: Cálculos de los autores

La distribución de los costos diferentes a la TRE en el escenario de alta prevalencia y tratamiento con Fabrazyme se ilustra en la Figura 6, en la cual se observa que 83% son costos asociados al manejo clínico de las principales manifestaciones de la enfermedad, 17% son de monitoreo, y sólo 0.35% de los costos son generados por discapacidad y mortalidad prematura.

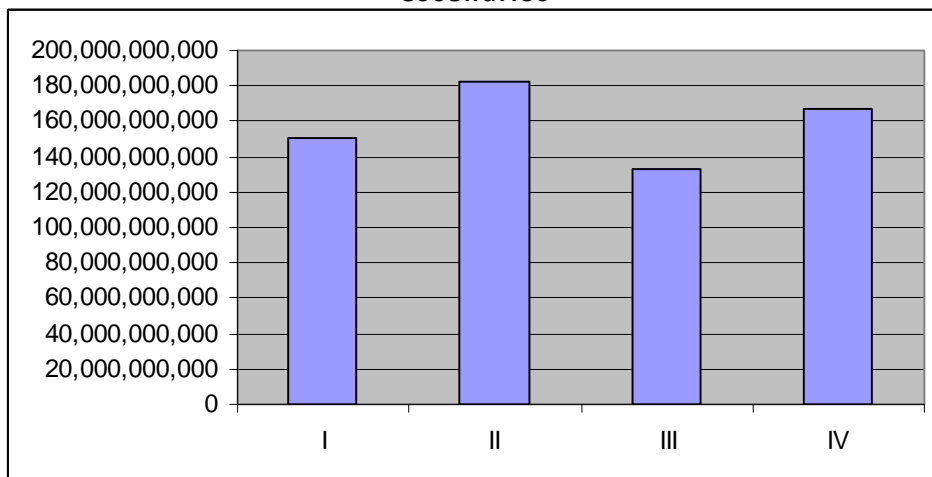
Figura 6. Distribución de costos diferentes a la TRE en EF, escenario II



Fuente: Cálculos de los autores

El costo total de la TRE para la EF durante el período 2008-2022 se encuentra entre 160 (escenario IV-Fabrazyme prevalencia baja) y 183 mil millones de pesos (escenario II Fabrazyme prevalencia alta). El Gráfico 11 muestra la diferencia en los costos de la TRE para los escenarios considerados. Es evidente que el costo es menor si se usara Replagal (entre 133 y 150 mil millones) y se cumple el supuesto de que la prevalencia es baja.

Gráfico 11. Costo total de la TRE para EF para el período 2008-2022, por escenarios



Fuente: Cálculos de los autores

5.2.4. Costos anuales por paciente con EF

Considerando que la TRE disponible en Colombia es Fabrazyme (escenarios II y IV), el costo total anual por paciente para el año 2008 está alrededor de 224 millones de pesos (Tabla 22) . El costo total para el año 2008 de la cohorte en que los pacientes tratados reciben Fabrazyme está entre 5,8 y 6,3 mil millones de pesos. De haber tratamiento con agalsidasa alfa-Replagal (escenarios I y III), estos costos podrían ser 20% menores.

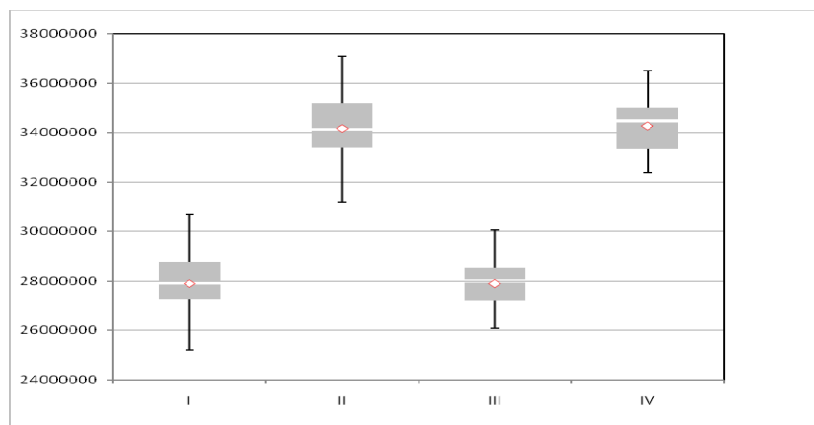
Tabla 22. Costo total anual por paciente y costo total anual de la cohorte, EF año 2008

Escenario	Costo total anual por paciente	Costo total anual cohorte
I	184.614.631	4.799.980.417
II	223.663.338	5.815.246.778
III	184.658.405	4.616.460.120
IV	224.538.301	6.337.251.997

Fuente: Cálculos de los autores

El costo anual de la TRE con Fabrazyme por paciente tratado para el año 2008 se encuentra alrededor de 342 millones de pesos. Con Replagal podría estar alrededor de 280 millones. La Figura 7 ilustra el costo para el año 2008 de la TRE para los diferentes escenarios y su respectiva dispersión. Por otro lado, para este año el costo total anual de un enfermo de Fabry que no recibe TRE está alrededor de 27 millones de pesos.

Figura 7. Costo TRE por paciente según escenarios, año 2008



Fuente: Cálculos de los autores

Se realizó una simulación suponiendo que todos los enfermos reciben TRE, y se observa que en todos los escenarios el costo total para el año 2008 se incrementa en un 60%. (Tabla 23).

Tabla 23. Comparación de costo total anual por paciente – cohorte actual vs TRE para todos los enfermos Fabry, año 2008

Escenario	Costo promedio anual por paciente – año 2008	
	Cohorte actual Tratados y no tratados	Cohorte en la cual todos los enfermos son tratados con TRE
I	184.614.631,41	295.383.410,26
II	223.663.337,63	357.861.340,20
III	184.658.404,81	295.453.447,69
IV	224.612.966,77	359.261.282,08

Fuente: Cálculos de los autores

6. CONCLUSIONES

Los resultados anteriores evidencian que el tratamiento de la EG tipo I y la EF se realiza a un costo extraordinariamente elevado para la sociedad colombiana. Con respecto a los componentes de dicho costo, el costo asociado con la TRE eclipsa todos los demás, siendo éste 30 veces el costo promedio anual del manejo médico de enfermos con Gaucher no tratados y 10 veces el costo promedio anual del manejo médico de enfermos con Fabry no tratados.

Para comprender la escala de magnitud de este costo para el SGSSS se obtiene el equivalente de lo que cuesta financiar la TRE a través del mecanismo de recobro expresado en Unidades de Pago por Capacitación-UPCs, tanto del Régimen Contributivo (RC) como del Subsidiado (RS) del año 2008, ya que esto genera un costo de oportunidad para el sistema en la medida en que disminuye la disponibilidad de recursos cuyo principal destino es asegurar a la población. Para la EG tipo I al convertir los valores del costo de la TRE a UPCs tomando como referencia el mejor y peor escenario de costos de la TRE se observa lo siguiente (Tabla 24):

- El costo total de la TRE para la EG tipo I para el período de análisis 2008-2022, que podría beneficiar entre 122 y 175 personas¹², equivale a la afiliación de 1.3 a 2.4 millones de personas al

¹² Los cálculos del posible número de beneficiarios de la TRE se obtienen de las proyecciones del promedio de pacientes en el mejor y peor escenario, el cual se multiplica por la tasa actual de no tratamiento (15% para EG tipo I y 37% para EF)

RC y de 2.4 a 4.4 millones de personas al RS, en el mejor y peor escenario de costo respectivamente.

- El costo total de la TRE para la EG tipo I para toda la cohorte en el año 2008, que beneficia entre 75 y 78 personas, equivale a la afiliación de 53 a 70 mil personas al RC y de 94 a 124 mil personas al RS, en el mejor y peor escenario de costo respectivamente.
- El costo total de tratar a un paciente con EG tipo I con TRE durante el año 2008 equivale a la afiliación de 711 a 901 personas al RC y de 1.264 a 1.601 personas al RS, en el mejor y peor escenario de costo respectivamente.

Tabla 24. Costos de la TRE para EG tipo I expresados en UPCs del año 2008, peor y mejor escenario de costo

Resultados de costo	Escenario IIa, Ideal, dosis reducida, incidencia "baja"			Escenario IIIb, Actual, dosis estable, incidencia "alta"		
	Millones \$ # Beneficiarios	Equivalente en UPCs RC	Equivalente en UPCs RS	Millones \$ # Beneficiarios	Equivalente en UPCs RC	Equivalente en UPCs RS
Costo total TRE 2008-2022	\$581.000 122	1.349.631	2.397.161	\$1.063.000 175	2.469.291	4.385.856
Costo total TRE cohorte 2008	\$22.780 75	52.917	93.989	\$30.16 78	70.074	124.463
Costo total TRE por paciente 2008	\$306 1	711	1.264	\$388 1	901	1.601

Fuente: Cálculo de los autores. UPC-RC 2008=430.488, UPC-RS 2008= 242.370 (Acuerdo 379 de 2008)

El mismo ejercicio para la EF arroja los siguientes resultados (Tabla 25):

- El costo total de la TRE para la EF para el período de análisis 2008-2022, que podría beneficiar entre 31 y 37 personas, equivale a la afiliación de 424 a 374 mil personas al RC y de 753 a 664 mil personas al RS, en el mejor y peor escenario de costo respectivamente.
- El costo total de la TRE para la EF en el año 2008, que beneficia unas 16 personas, equivale a la afiliación de aproximadamente 12 mil personas al RC y de 22 mil personas al RS, en el mejor y peor escenario de costo respectivamente.
- El costo total de la TRE para un paciente con EF durante el año 2008 equivale a la afiliación de 796 personas al RC y 1.414 al RS, en el mejor y peor escenario de costo respectivamente.

Tabla 25. Costos de la TRE para EF expresados en UPCs del año 2008, peor y mejor escenario de costo

Resultados de costo	Escenario II, Fabrazyme prevalencia alta			Escenario IV, Fabrazyme prevalencia baja		
	Millones \$ # Beneficiarios	Equivalente en UPCs RC	Equivalente en UPCs RS	Millones \$ # Beneficiarios	Equivalente en UPCs RC	Equivalente en UPCs RS
Costo total TRE 2008-2022	\$182.620 37	424.217	753.477	\$160.898 31	373.756	663.851
Costo total TRE cohorte 2008	\$5.554 16	12.901	22.914	\$5.353 16	12.438	22.091
Costo total TRE por paciente 2008	\$342 1	796	1.414	\$343 1	796	1.414

Fuente: Cálculo de los autores. UPC-RC 2008=430.488, UPC-RS 2008= 242.370 (Acuerdo 379 de 2008)

Por otro lado, la magnitud del costo también se puede examinar por lo que representa el costo de la TRE en el presupuesto del FOSYGA, específicamente de los rubros denominados “Apoyo otros eventos y fallos de tutela” de las subcuentas de compensación y de solidaridad (ver Tabla 26). En el caso de la EG tipo I, financiar la TRE durante 15 años bajo escenario de menor costo requeriría 67% del total presupuestado para este rubro para el año 2008, y no sería posible financiar el escenario de mayor costo dado que este superaría el total disponible en un 23%. Financiar la TRE de la cohorte actual con EG tipo I durante el año 2008 requeriría aproximadamente 3% del total de estos recursos. En el caso de la EF, financiar la TRE durante 15 años requeriría entre 19 y 21% del total presupuestado para este rubro para el año 2008, y financiar la TRE para la cohorte actual con EF durante el año 2008 al requeriría aproximadamente 0.7% del total del rubro para recobros. Se puede ver que la financiación de la TRE para ambos trastornos durante 15 años consumiría entre 86 y 144% del presupuesto del 2008 para recobros y tutelas y si se financiara las cohortes completas durante el año 2008 se consumiría aproximadamente 4% de este presupuesto.

Tabla 26. Costos de la TRE para EG tipo I y EF como porcentaje del total presupuestado para el rubro “Apoyo otros eventos y fallos de tutela” FOSYGA, 2008

Resultados de costo	Gaucher		Fabry	
	Escenario IIa	Escenario IIIa	Escenario II	Escenario IV
Costo total TRE 2008-2022	67,2%	123,0%	21,1%	19,4%
Costo total promedio TRE cohorte 2008	2,7%	3,5%	0,7%	0,7%

Fuente: Cálculos de los autores. Nota: el total presupuestado para el rubro “Apoyo otros eventos y fallos de tutela” para el año 2008 es \$864.233.477.564, \$789,296,126,820 en la subcuenta de compensación y \$74,937,350,744 en la subcuenta de solidaridad (Acuerdo 376 de 2007)

Otro aspecto a considerar ante los resultados de costo de la TRE para EG tipo I y EF es si es posible responder a la pregunta “¿Cuál es la ganancia en salud se obtiene del dinero invertido en la TRE?”. Una forma de responder a esta pregunta es llevar a cabo un análisis de costo-efectividad, el cual permitiría calcular una razón de costo efectividad incremental (RCEI), la cual expresa el costo adicional de obtener una unidad adicional de beneficio al suministrar TRE para la EG o EF comparado con no suministrarla. Dado que dicho análisis estuvo fuera del alcance de este estudio, nos referimos a los resultados de los estudios de costo-efectividad de la TRE para EG y EF en el Reino Unido en el año 2006 (Connock 2006a; 2006b), con el fin de dar luces sobre los posibles beneficios por peso invertido en la TRE en Colombia.

En dos estudios separados, estos autores calculan la RCEI de tratar durante el resto de su vida a una cohorte hipotética de enfermos con EG y EF con imiglucerasa (Cerezyme) y Agalsidasa beta (Fabrazyme), respectivamente, comparado con no tratarla. La RCEI está expresada en libras esterlinas por año de vida ajustado por calidad (AVAC)¹³. A continuación se resume los principales hallazgos de estos análisis bajo diferentes escenarios de efectividad, historia natural de la enfermedad y precio de la TRE. Reconociendo que es discutible extrapolar estimaciones de costo efectividad de un país a otro¹⁴, convertimos las cifras a pesos colombianos ajustando por la diferencia en el poder adquisitivo entre Colombia y el Reino Unido para poder situar su posible significado en nuestro contexto.

La Tabla 27 presenta el análisis de costo efectividad de la TRE para EG tipo I. La primera columna corresponde al escenario de base, en que la enfermedad es medianamente agresiva y se asume que la TRE es prácticamente 100% efectiva para todas las manifestaciones de la enfermedad. Bajo los supuestos anteriores el costo de ganar un AVAC ó un año de vida en salud perfecta como resultado de la TRE es £391.000 o 555 millones de pesos del año 2006. Como se ve en las demás columnas, dicho costo podría estar entre £30.000 (42 millones de pesos) y £1.300.000 (1.8 mil millones de pesos) si se redujera el precio del Cerezyme diez veces y si se relaja el supuesto de 100% de efectividad de la TRE.

¹³ Cuando una intervención tiene un efecto tanto en la longevidad como en la calidad de vida, se utilizan medidas que combinan estos dos atributos en un solo índice. La medida más aceptada es el año de vida ajustado por calidad o AVAC (*Quality Adjusted Life Year* o QALY). Un AVAC es el periodo de tiempo en salud perfecta que un paciente considera equivalente a un año en un estado de salud no perfecta. Un año de vida en salud perfecta equivale a 1 AVAC; el costo por AVAC sería el costo de lograr 1 año de salud perfecta. Las evaluaciones económicas que utilizan este tipo de medidas se conocen como análisis de costo-utilidad.

¹⁴ Puede haber diferencias en los costos de los insumos, en la calidad de la atención y en parámetros epidemiológicos que hacen que esas razones no sean comparables.

Tabla 27. Razon de costo incremental para diferentes escenarios, EG tipo I en el Reino Unido, 2006

	Escenarios costo efectividad				
	Escenario de base, TRE 100% efectiva	TRE no es 100% efectiva	Enfermedad más agresiva	Precio TRE=£0.3/U	Precio TRE=£1/U
Razon de costo incremental (£/AVAC)*	£391.000	£1.300.000	£296.000	£30.000	£123.000
Razon de costo incremental (pesos/AVAC)**	555.389.433	1.846.563.333	420.448.267	42.613.000	174.713.300

Notas:* Fuente: Connock (2006a)

**La conversión a pesos colombianos se hizo utilizando la tasa de intercambio en dólares internacionales (PPP) para el año 2005 disponible en World Development Indicators 2007.

**El precio del Cerezyme en el Reino Unido en el año 2006 era £2,97/U

La Tabla 28 corresponde al análisis de costo efectividad de la TRE para la EF. Al igual que la tabla anterior, la primera columna corresponde al escenario de base, en que la enfermedad es medianamente agresiva y se asume que la TRE es prácticamente 100% efectiva para todas las manifestaciones de la enfermedad. Bajo los supuestos anteriores el costo de ganar un AVAC como resultado de la TRE es £252.112 o 358 millones de pesos del año 2006. Como se ve en las demás columnas, dicho costo podría estar entre £30.000 (42 millones de pesos) y £602.831 (856 mil millones de pesos) si se redujera el precio por miligramo del Fabrazyme 14 veces y si se relaja el supuesto de 100% de efectividad de la TRE.

Tabla 28. Razon de costo incremental para diferentes escenarios, EF en el Reino Unido, 2006

	Escenarios costo efectividad				
	Cohorte promedio, TRE 100% efectiva	Enfermedad más agresiva	TRE no es 100% efectiva	Precio TRE (Fabrazyme) =£9/mg	Precio TRE (Fabrazyme) =£50/mg
Razon de costo incremental (£/QALY)*	252.112	241.063	602.831	30.000	192.000
Razon de costo incremental (pesos/QALY)**	358.108.289	342.413.921	856.281.247	42.613.000	272.723.200

Notas:* Fuente: Connock (2006b)

**La conversión a pesos colombianos se hizo utilizando la tasa de intercambio en dólares internacionales (PPP) para el año 2005 disponible en World Development Indicators 2007.

**El precio del Fabrazyme en el Reino Unido en el año 2006 era £65/mg

Para tomar una decisión respecto a si una intervención ofrece un buen “retorno a la inversión” la RCEI se debe comparar con la de otras intervenciones que ya están siendo financiadas o con un umbral implícito o explícito de costo efectividad, el cual representa la cantidad máxima que la sociedad, o un tomador de decisiones estaría dispuesto a pagar por los beneficios en salud obtenidos de una intervención particular. En el Reino Unido, este umbral está entre £20-30,000 por AVAC ganado (Rawlins y Culyer 2004). Para el caso de Colombia, al no haber un umbral definido explícitamente, se puede obtener uno aplicando las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO 2008) de utilizar el PIB per cápita en cada país como el valor de referencia para derivar el umbral de costo efectividad aceptable. La OMS establece que una intervención es muy costo efectiva si la RCEI es menor al PIB per cápita, costo efectiva si la RCEI está entre una y 3 veces el PIB per cápita, y no costo-efectiva si la RCEI es mayor a 3 veces el PIB per cápita. Es así como el umbral de costo efectividad para Colombia hacia el año 2006 podría ser de 18.6 millones de pesos (Tabla 29). Esto implica que en el mejor de los escenarios, la RCEI para el tratamiento de la EG y la EF supera casi 10 veces el valor aceptable de costo efectividad en el Reino Unido, y más de 18 veces el posible umbral para Colombia.

Tabla 29. Valores para diferentes categorías de costo efectividad para Colombia, según PIB per cápita año 2005

Categoría de costo efectividad	Valor de RCEI en pesos*
Muy costo efectiva	<6.224.907
Costo efectiva	6.224.907-18.674.721
No costo efectiva	>18.674.721

* Corresponde a valores entre uno y tres veces el PIB per cápita. Fuente PIB per cápita: UNDP 2008, última información disponible corresponde al año 2005.

Financiar la TRE en la presencia de incertidumbre sobre su efectividad también introduce cuestionamientos de equidad, ya que existen muchas terapias costo-efectivas para enfermedades comunes que no se financian con los limitados recursos del sector. Los costos de oportunidad los asumirán otros pacientes con enfermedades más comunes, quienes no podrán acceder a tratamientos efectivos y mas costo- efectivos, dado que no habrá recursos disponibles para ellos.

7. LIMITACIONES

A pesar de que en este estudio se hizo todo lo posible por incorporar la mejor información disponible, permanece mucha incertidumbre alrededor de varios de los supuestos para el modelo económico, cuyo efecto más probable es una subestimación de los costos, en particular de aquellos diferentes a la TRE. Dentro de las principales limitaciones de la información disponible, destacamos la evidencia limitada sobre la efectividad de la TRE. Sin embargo, aplicar en forma

estricta los criterios de evaluación económica para enfermedades raras tiene algunos problemas. La factibilidad de realizar experimentos clínicos aleatorizados para enfermedades raras como los trastornos lisosomales es muy pequeña y la calidad de la evidencia de efectividad de la TRE para EF reposa en 5 estudios aleatorizados de TRE para EF, con seguimiento a seis meses y con medición de desenlaces intermedios, con una alta posibilidad de que exista un sesgo de reporte de los desenlaces positivos. Los estudios no aleatorizados no reportan seguimiento completo, por lo tanto también puede haber un reporte diferencial.

Otras limitaciones de este estudio incluyen el no haber incluido el costo de diagnosticar la enfermedad, el costo de tratamiento de posibles eventos adversos, la poca información sobre discapacidad de las manifestaciones de la enfermedad, y que las estimaciones de los costos del manejo médico provienen de una sola organización, lo cual limita la posibilidad de generalizar los resultados.

En todo caso, lo más probable es que los costos para la sociedad colombiana de la EG y la EF sean aún más elevados de lo que encontramos en este trabajo, lo cual hace aún más importante avanzar en sus implicaciones financieras para el SGSSS.

8. RECOMENDACIONES

8.1. Aproximaciones al racionamiento de los servicios de salud

Como se menciona en la introducción, uno de los grandes desafíos que enfrentan los sistemas de salud del siglo XXI es lograr distribuir los escasos recursos del sector de manera que se pueda abordar los problemas de salud de la población de la manera más efectiva, eficiente y equitativa posible.

Desde una perspectiva económica, el diseño de políticas para el racionamiento de los servicios de salud juega un papel decisivo en el logro de estos objetivos. En un sentido amplio, racionar es limitar el acceso a servicios de salud con algún beneficio para las personas (Ubel & Arnold 1995). Hay tres formas de racionamiento: 1) el racionamiento explícito, en el que se toma decisiones formales y abiertas acerca de los servicios y tratamientos a financiar con los recursos disponibles, para una población elegible, mediante la aplicación de criterios de priorización y asignación establecidos (Mullen 1998), 2) el racionamiento implícito, en el que se deja a discreción de profesionales, administradores u otro personal de salud la asignación de recursos (por ejemplo, por medio de listas de espera, reglas de elegibilidad), 3) condicionando el acceso a servicios a la capacidad de pago de las personas.

La forma de racionamiento que se adopta en cada sistema de salud está determinada en gran parte por los principios orientadores que priman en la justicia distributiva del país particular. En las decisiones respecto a la financiación de enfermedades raras ha habido una tendencia a aplicar la “regla del rescate”, y se asume el pago de tratamientos en respuesta a argumentos emocionales

en relación a gravedad de la enfermedad en lugar de necesidades objetivas (por ejemplo ver el caso de Ontario en Clarke 2001 y de Israel en Gross 2002). Este enfoque plantea que la sociedad no abandonará a los pacientes con necesidades altamente especializadas a pesar de que haya restricciones de recursos y que se valora más las ganancias en salud de los enfermos en que los casos son pocos, la condición es severa o no existen alternativas de tratamiento (Hughes 2006). No obstante, estas decisiones no sólo tienen desenlaces impredecibles y el potencial de una pérdida de control del gasto, sino que también tienen el riesgo de incurrir en serias inequidades.

Ante las presiones sobre el presupuesto público hay una creciente tendencia a incorporar elementos de racionamiento explícito en las políticas de asignación de recursos para la salud en general, y es así como en muchos países de la Unión Europea, se han creado comités técnicos para la formulación de políticas farmacéuticas y de servicios de salud, cuyas recomendaciones han comenzado a jugar un peso importante en la toma de decisiones (Eisenberg & Zarin 2002; Flood 2002; Banta 2001). Bajo este enfoque utilitario el bien común (o utilidad pública) debe ser maximizado, lo cual se expresa como darle el mayor beneficio al mayor número de personas y constituye la base de la evaluación económica. La aprobación de financiación se condiciona a que el medicamento cumpla con un umbral de costo efectividad dictaminado por la sociedad. Este es el caso del Reino Unido donde se estableció el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en 1999, el cual realiza estudios de evaluación de tecnología para apoyar las decisiones públicas.

Sin embargo, aunque los métodos estándar de evaluación de tecnología pueden mejorar la eficiencia de la provisión de servicios, se reconoce que presenta limitaciones en cuanto a reflejar en forma adecuada las preferencias sociales respecto a enfermedades raras, que son severas y/o que amenazan la vida. Por ejemplo, aunque las decisiones de financiación pública de medicamentos del Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) australiano se centran en el enfoque de costo efectividad, también incorporan criterios tales como la severidad de la enfermedad, la disponibilidad de otras terapias y el costo para el paciente de no recibir financiación con fondos públicos (Drummond 2007).

El otro principio que orienta las decisiones de racionamiento son las consideraciones de equidad (Gross 2002). A pesar de las diferencias en principios entre diferentes sistemas de salud, existe un consenso respecto a la necesidad de proveer cuidados adecuados en las áreas de salud pública, prevención, educación y servicios básicos, los cuales tienen el mayor impacto en indicadores de bienestar general, tales como la mortalidad infantil y la expectativa de vida. En los procesos de priorización se debe asegurar una base equitativa de cuidados primarios para todos los ciudadanos antes de considerar tratamientos de alto costo, y en particular si estos están restringidos a un grupo específico. Ante la necesidad de racionar, la distribución equitativa de los cuidados básicos debería tener prioridad sobre la financiación de tratamientos caros.

Las decisiones de racionamiento son difíciles e impopulares. Reconociendo que la legitimidad y aceptabilidad de las políticas depende de que los cuerpos decisorios comprendan los valores y preferencias de la comunidad, en algunos países se han implementado experiencias de llevar a

cabo procesos de deliberación pública por parte de cuerpos representativos respecto a decisiones de racionamiento (Reino Unido, Israel, EU-Oregon). Estos procesos enfatizan la cooperación, el razonamiento moral y principios de justicia razonables más que la definición y aplicación de reglas de asignación. Se plantea que siempre y cuando los procesos son abiertos, representativos, responsables y no discriminatorios las decisiones que se adopten serían consideradas justas y equitativas (Gross 2002). De esta manera los cuerpos decisorios pueden hacer a un lado los argumentos de maximización de la utilidad a favor de la necesidad, o la solidaridad, bajo la condición que las decisiones reflejan principios mayoritarios y no discriminan casos similares.

En América Latina, Colombia proporciona ejemplos de políticas encaminadas hacia el racionamiento explícito, cuando a partir de la reforma en salud promulgada por la Ley 100 de 1993 se determina que los servicios para los cuales se garantiza el acceso de la población son aquellos incluidos en los diferentes planes de beneficios definidos por el sistema (planes obligatorios de salud: POS y POS-S), pretendiendo que los contenidos de los planes de beneficios sean aquellos que logren el máximo nivel de salud y bienestar posible con los recursos disponibles. Los planes se constituyen en instrumentos para el racionamiento explícito de los recursos públicos y para fijar prioridades, que parten del reconocimiento de que los recursos son limitados y que no es posible dar a la población todos los servicios que aporten algo a la mejora de la salud.

En la implementación de estas políticas el Sistema General de Seguridad Social colombiano ha tenido que enfrentar los desafíos inherentes al racionamiento explícito, siendo uno de estos la definición de un mecanismo para el financiamiento de situaciones clínicas que requieren sobrepasar los límites establecidos en los planes de beneficios. El problema es que la posibilidad de recobrar al FOSYGA genera un plan de beneficios paralelo, prácticamente sin límites, que incluye tecnología médica cuyo costo efectividad y pertinencia terapéutica no es evidente, a costa de ofrecer un plan de beneficios completo a un número mayor de personas. En la medida en que exista esta “válvula de escape”, va a haber grandes limitaciones para poder llevar a cabo procesos para racionalizar el gasto en salud y para dirigir los recursos disponibles hacia aquellas intervenciones que logran el máximo beneficio para toda población. Es difícil justificar el financiamiento de tratamientos caros y poco costo efectivos cuando todavía no se ha asegurado la totalidad de la población y cuando permanecen grandes brechas en términos de beneficios entre el Régimen Subsidiado y Contributivo. Este tema va a ser central dada la orden de la Corte Constitucional de que se plantee un plan concreto para igualar los planes de beneficios¹⁵.

Por lo tanto, se hace necesario profundizar en la evaluación del mecanismo de recobro para darle un debate a sus implicaciones en términos de eficiencia y equidad en el uso de los recursos del sector salud. Es fundamental desarrollar una política de financiación coherente, justificable y compatible con el objetivo primario de proveer servicios comprehensivos bajo la responsabilidad de mantener el presupuesto disponible. Se debe propiciar un diálogo entre todas las instancias de la sociedad, acerca de cuánto estamos dispuestos a pagar para garantizar del derecho a la salud y

¹⁵ Ver Sentencia T-760 de 2008

acerca de cuáles deben ser los criterios de asignación de los recursos para salud de manera que se logre un equilibrio entre las necesidades individuales y las colectivas y se distribuyan los recursos de una forma más justa y transparente.

El papel de la comunidad médica en la asignación responsable de los recursos del SGSSS es fundamental. De hecho, la sentencia de Corte Constitucional resalta este rol al acoger el criterio de que “El concepto científico del médico tratante es el principal criterio para establecer si se requiere un servicio de salud¹⁶”. En este sentido la promoción y aplicación de la medicina basada en la evidencia y el diseño y uso de guías de práctica clínica pueden ser herramientas claves para una óptima práctica profesional.

8.2. Alternativas de política

8.2.1. Centralización de la atención y protocolos de manejo

Varios países han centralizado ya sea la financiación o el manejo clínico de las enfermedades raras, o ambos. Francia y Holanda cuentan con comités de Medicamentos Huérfanos, que manejan procedimientos estandarizados y bien establecidos para la provisión de tratamientos. Gran Bretaña creó el *National Specialist Commissioning Advisory Group* y en Australia los recursos para enfermedades huérfanas provienen de un fondo especial para proveer acceso a medicamentos costosos y que salvan la vida cuya efectividad haya sido probada a pesar de que no sean costo efectivos.

Centralizar la atención (por ejemplo, en centros de excelencia) garantiza buen acceso a estos medicamentos y un manejo uniforme y de buena calidad para todos los pacientes ya que concentra recursos de infraestructura y la experiencia de los escasos profesionales. Esto mejora las posibilidades de éxito de la TRE. Por otro lado, estos centros pueden convertirse en puntos de referencia de mejores prácticas. Al mantener la financiación a nivel nacional y con control central se mantiene la equidad y consistencia, y se evita riesgos financieros inaceptables en los proveedores.

8.2.2. Selección adecuada de los pacientes

Algunos programas estatales para EG priorizan cuáles pacientes reciben tratamiento según criterios clínicos de severidad determinados por un comité de expertos. En Canadá (provincia de Ontario) se financia el tratamiento de pacientes con manifestaciones severas y discapacitantes (MacKenzie 1998). En Israel se considera no se requiere tratamiento para algunos fenotipos para los cuales hay evidencia que las manifestaciones de la enfermedad son leves (Gross 2002; Beutler 2006).

¹⁶ Sentencia T-760 de 2008, Numeral 4.4.2

8.2.3. Control de la dosificación

Varios países han tomado la decisión de no dejar la selección de pacientes y dosificación al médico individual o a centros patrocinados por la industria. Por ejemplo, si en Israel se siguieran las recomendaciones del productor los costos se cuadruplicarían (Beutler 2006). Existe evidencia de que las dosis recomendadas pueden ser reducidas incluso a una décima parte y seguir obteniendo resultados satisfactorios (Beutler 2006). También es posible discontinuar el tratamiento durante un tiempo después de que se han cumplido los objetivos terapéuticos (Zimram 1995).

Algunos gobiernos han designado comités científicos independientes que toman estas decisiones y monitorean los pacientes, como es el caso de Brazil, Israel y el Reino Unido. En estos países se han obtenido importantes ahorros. Por ejemplo, Brazil pasó de tener a casi 80% de sus pacientes con dosis entre 92-140 UI/kg/mes a 75% de sus pacientes con dosis entre 30-60 UI/kg/mes (Beutler 2006). El Cuadro 3 compara la distribución de esquemas de dosificación entre varios países y se ve la notoria diferencia entre estos últimos 3 países y el resto del mundo.

Cuadro. 3 Comparación de dosis /kg mes en países con políticas centralizadas para manejo de EG vs Colombia, América Latina y el mundo

DOSIS UI/kg mes	Países con políticas centralizadas			Colombia	America Latina	Mundo
	Reino Unido	Israel	Brazil			
15-45	75	80	25	7	14	25
45-90	25	12	50	29	52	14
90-150	-	8	25	63	33	61

Fuentes: Elaborado por los autores con datos del RIG y Beutler 2006

8.2.4. Condicionamiento del pago o precio a efectividad

Algunos países han implementado esquemas de riesgo compartido o políticas de “si no hay curación no hay pago” en los cuales se negocia una garantía de desempeño entre la agencia de servicios de salud y la industria. En el Reino Unido el gobierno hizo un acuerdo de riesgo compartido con el productor de medicamentos para esclerosis múltiple, condicionando el precio del medicamento al cumplimiento de objetivos terapéuticos, que de no lograrse, obligan al productor a reducir el precio para que la terapia cumpla con un umbral de costo efectividad determinado durante 20 años (Hughes 2005;Chapman 2003).

8.2.5. Mejorar la calidad de la evidencia sobre la EG y la EF y la TRE

La pobre calidad de la información disponible es un obstáculo para evaluar el verdadero beneficio de financiar estos tratamientos. Es clave procurar que los estudios que se realicen, midan desenlaces clínicos relevantes, recojan y reporten información estandarizada, monitoreen la seguridad y reporten todos los resultados. Hay que mejorar la calidad de información tanto epidemiológica como de efectividad para conocer a largo plazo quien se beneficia más del tratamiento.

Por otro lado es cuestionable que los registros de Gaucher y Fabry sean financiados y manejados por la industria. Las bases de datos existentes no sólo no cumplen con las necesidades de los tomadores de decisiones sino que la calidad de los registros es pobre. Connock (2006a;2006b) relata que algunos países han decidido montar registros manejados por agentes independientes como es el caso del Reino Unido. El mismo autor sugiere condicionar decisiones de financiación de la industria a que ésta cumpla con exigencias mínimas de completud de los datos y sometimiento de la información a evaluación por pares independientes y además propone exigir la participación en un estudio de cohorte nacional como requisito para que los pacientes reciban financiación pública para la TRE.

8.2.6. Otras estrategias en relación al tema del alto costo en general y la tecnología médica no cubierta por los planes de beneficios

Los retos en cuanto al manejo y financiación en relación a estas dos patologías no se limita únicamente al ámbito de las enfermedades de alto costo sino que aplican en forma general a la financiación de tecnología médica ya sea explícitamente en los planes de beneficios o por fuera de ellos. Es prioritario avanzar en el desarrollo de un sistema nacional de evaluación de tecnología en salud¹⁷, que permita contar con mayor información y criterios más claros para tomar decisiones sobre la entrada y adopción de tecnologías en el país, actualización e inclusión de medicamentos y procedimientos en los planes de beneficios y en general, para promover un uso más racional de la tecnología médica. La evaluación de tecnología hace uso del análisis económico para determinar la eficiencia (relación entre costo y efecto) de un tratamiento farmacológico y su comparación con las otras opciones, con el fin de seleccionar aquellas con una relación costo-efecto más favorable.

En el nivel del ejercicio profesional se hace más evidente la importancia de promover y aplicar el ejercicio de la medicina basada en la evidencia y el desarrollo de herramientas para la adecuada toma de decisiones, tales como guías de práctica clínica. Aunque ya existe un esfuerzo por parte

¹⁷ Coates (1992) define la evaluación de tecnología como: "...la categoría de estudios de política dirigidos a brindarle a los tomadores de decisiones información acerca de los impactos y consecuencias de nuevas tecnologías o cambios en tecnologías viejas. Evalúan tanto las consecuencias directas, indirectas y secundarias, beneficios y daños, y señalan las incertidumbres en el uso o transferencia de una tecnología ya sea en el ámbito público o privado. La evaluación de tecnología provee a los tomadores de decisiones con un conjunto ordenado de opciones de política analizadas y un entendimiento de sus implicaciones para la economía, ambiente, y los procesos políticos, legales e institucionales de la sociedad." (traducido de Coates 1992).

de las facultades de medicina en incorporar estas herramientas en el currículo médico y de las asociaciones científicas en apoyar la educación médica continua en el tema, se requiere de políticas públicas que apoyen y generen incentivos positivos para la capacitación de profesionales de la salud en áreas que son un insumo para la evaluación crítica de las intervenciones en salud, tales como la epidemiología y economía clínica .

9. BIBLIOGRAFIA

Adams PF, Hendershot GE, and Marano MA. 1999. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 10(200).

Agencia para la Difusión de la Ciencia y Tecnología-DiCYT. (2008). "Colombia apuesta por mejorar los métodos de diagnóstico de las denominadas 'enfermedades raras'". Disponible en <http://www.dicyt.com/noticias/colombia-apuesta-por-mejorar-los-metodos-de-diagnostico-de-las-denominadas-enfermedades-raras>

Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal - ACOPEL. Reporte sobre los pacientes con enfermedad Gaucher tipo I registrados hasta la fecha en Colombia. Comunicación personal; Febrero, 2008.

Banikazemi M, Desnick RJ. 2006. Does enzyme replacement therapy improve symptoms of Fabry disease in patients undergoing dialysis?. *Nat Clin Pract Nephrol*;2(2):72-3.

Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. 2005. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*;85(4):255-9.

Banta D. 2001. Health policy, health technology assessment and screening in Europe. *Int J Technol Assess Health Care*. Summer, 17(3), 409-17.

[Beutler E](#). 2006. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab*. Jul;88(3):208-15.

Beutler E, Demina A, Laubscher K, Garver P, Gelbart T, Balicki D, *et al*. 1995. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis*;21:86–108.

Beutler E. Treatment regimens in Gaucher's disease. *Lancet* 1995; 346 (8974): 581.

Branton M, Schiffmann R, Kopp J. B. 2002. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*; 13: S139-S143.

Burls A, Austin D, Moore D. 2005. Commissioning for rare diseases: view from the frontline. *BMJ* ;331:1019-1021 (29 October).

Clarke JTR, Amato D y Deber R. 2001. Managing public payment for high-cost, high-benefit

treatment: enzyme replacement therapy for Gaucher's disease in Ontario. *CMAJ* ; 165 (5) 595-6. www.cma.ca/cmaj/vol-165/issue-5/clarkeappendix.pdf

Chapman S, Reeve E, Rajaratnam G, et al. 2003. Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risk sharing in primary care. *BMJ*; 326: 707-9 limited number of eligible patients

Charrow J, Dulisse B, Grabowski G and Weinreb N. 2007. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clinical Genetics*, 71(3), 205-211.

Charrow J, Andersson H, Kaplan P, Kolodny E. H, et. al. 2000. The Gaucher Registry: Demographic and disease characteristics of 1968 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*; Vol. 160: 2835-2843.

Collins, JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990–1992. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 10(194).

Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, et al. 2006a. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess*; 10(24).

Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, et. al. 2006b. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I. *Health Technol Assess* ; 10(20).

Cox TM, Schofield JP. 1997. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillière's Clin Haematol*; 10:657–89.

Crutchfield K. E, Patronas N. J, Dambrosia J. M, et. al. 1998. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology*; 50(6): 1746-1749.

Departamento Administrativo Nacional de Estadística-DANE. Censo General 2005, Boletín de datos desagregados por sexo.

Departamento Administrativo Nacional de Estadística-DANE. Estimaciones 1985-2005 y Proyecciones 2006-2020 anualizadas por Sexo y Edad.

Departamento Administrativo (DANE). 2006. Gran Encuesta Integrada de Hogares.

Desnick RJ. 2004. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inherit Metab Dis*. ;27(3):385-410.

Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. 2003 Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 138(4):338-46.

Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. 2007. "Assessing the economic challenges posed by orphan drugs". *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23:1 (2007), 36–42.

Drummond M, Manca A, Sculpher M. 2006. "Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care*, 21(2):165-71;

Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. 2005. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Third edition. Oxford University Publication.

Eisenberg JM, Zarin D. 2002. Health technology assessment in the United States. Past, present and future. *Int J Technol Assess Health Care*. Spring, 2, 192-198.

Eng C. M, Flectcher J, Wilcox W.R, et. al. 2007. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*; 30: 184-192.

Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. 2006. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* ;8(9):539-48.

Fabry disease. En <http://www.emedicine.com/ped/topic2888.htm#section~AuthorsandEditors>

Flood CM, Stabile M, Hughes TC. 2002. The borders of solidarity. How countries determine the public private mix in spending and the impact on health care. *Health Matrix* 12(2).

Foppa M, Duncan B, Rohde L. 2005. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? Table 2: Left Ventricular Hypertrophy Cut Points. *Cardiovascular Ultrasound*, Vol. 3:17.

Gold MR, Siegel JE, Russell LB, and Weinstein MC 1996. *Cost Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press: New York.

Grupo para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry Guía clínica para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. GETEF (2005); Segunda edición.

Gross ML. 2002. ethics, Policy and Rare genetic disorders: the case of Gaucher disease in Israel. *Theoretical Medicine* 23:151-170.

Hughes DA, Tunnage B y Yeo ST. 2005. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJMed*. 98:829-836.

Hughes DA, et. al. 2005. *Guidelines for the diagnosis and management of Anderson Fabry disease*. National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG). Disponible en http://www.ncg.nhs.uk/documents/lisd_guidelines_for_anderson-fabry_disease-010805.pdf

HGSA. 2003. Guidelines for treatment of Gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase. www.health.gov.au/pbs/general/supply/othersupply.htm

International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. 2005 *Colombia Report: Colombia compared to rest of South America*. Basado en datos actualizados a abril de 2006; Preparado en mayo de 2006.

Kaplan P, Andersson H. C, Kacena K. A, Yee J. D. 2006. The clinical and demographic characteristics of nonneurophatic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediat Adolesc Med* ; Vol. 160: 603.

Kesselman I, et al. 2006. National health budgets for expensive orphan drugs: Gaucher disease in Israel as a model. *Blood Cells Mol Dis* ;37(1):46-9.

MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. 2001. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* ;38:750–60.

MacKenzie JJ, Amato D, Clarke JTR. Enzyme replacement therapy for Gaucher’s disease: the early Canadian experience. *CMAJ* 1998;159(10):1273-8.

Mehta a, Ricci R, Widmer U, et. al. 2004. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation* ;43: 236-242.

Mogyorosy Z and Smith P. 2006. “The main methodological issues in costing health care services. A literature review.” Centre for Health Economics Research Paper No. 7. disponible en: www.york.ac.uk/inst/che/pubs

Mullen P. 1998. Rational rationing? *Health Services Management Research*. 11:113-123.

Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, et al. 2000. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry’s disease. *Transplantation*; **69**:2337–9.

Pomponio R. J, Cabrera-Salazar M.A, Echeverri O. Y, et. al. 2005. Gaucher disease in Colombia: Mutation identification and comparison to other hispanic populations. *Molecular Genetics and Metabolism* ; Vol. 86: 466-472

Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. 1999. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* ;**105**:151–6.

Profamilia. 2005. Informe basado en los resultados de la ENDS 2005, Capitulo XI - Lactancia y estado nutricional. Consultado en http://www.profamilia.org.co/encuestas/01encuestas/pdf_2005

Ramaswami U, et al. 2006. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* ;95(1):86-92.

Rawlins MD, Culyer AJ. 2004. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ*. 2004;329:224-227.

Rice DP. 1996. *Estimating the Cost of Illness*, Health Economics Series No. 6, PHS No. 947-6. Washington, DC: US Government Printing Office.

Segel, J.E. 2006. "Cost-of-Illness Studies: A Primer". Research Triangle Institute. Disponible en http://www.rti.org/pubs/COI_Primer.pdf, consultado mayo 1 de 2006.

Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, *et al.* 2002. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* ; 61:249–55.

Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, *et al.* Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA–EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 7:4–20.

Ubel P, Arnold R. 1996. The unbearable rightness of bedside rationing. *Archives of Internal Medicine*. 135:1837-1842.

Uma R, Whybra C, Parini R, *et al.* 2006. Clinical manifestations of Fabry diseases in children: Data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatrica*; 95: 86-92.

United Nations Development Programme (UNDP). 2008. Human development report 2007-2008. Human development indicators. New York: UNDP. Disponible en <http://hdr.undp.org/en/reports/global/hdr2007-2008/chapters/>.

Wanner C. 2007. Fabry Disease Model: A Rational Approach to the Management of Fabry Disease. *Clinical Therapeutics*; Vol. 9, Supl. A.

Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, *et al.* 2002. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am. J. Med*;113:112–19.

World Bank. 2007. *World Development Indicators*. Washington, DC: World Bank.

World Health Organization (WHO). 2008. Cost effectiveness thresholds. CHOICE PROJECT. Disponible en http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html

Zimran A *et al.* Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease.

Lancet 1995; 345 (8963): 1479–1480.

Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, *et al.* 1992. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine*;71:337–53.