



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Análisis de costo efectividad entre la profilaxis secundaria versus el tratamiento a demanda para la hemofilia A y B**

**Luis Ernesto Fandiño Rojas**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias Económicas, Escuela de Economía  
Bogotá, Colombia  
2016



# **Análisis de costo efectividad entre la profilaxis secundaria versus el tratamiento a demanda para la hemofilia A y B**

**Luis Ernesto Fandiño Rojas**

Trabajo final de Maestría presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Magister en Ciencias Económicas**

Director:

MSc, Ph.D (C) Jorge Augusto Díaz Rojas

Línea de Investigación:

Evaluación económica en salud

Grupo de Investigación:

Grupo de evaluación de tecnologías y políticas en salud

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias Económicas, Escuela de Economía  
Bogotá, Colombia

2016



*Dedicado a mi primer amor*



## **Agradecimientos**

Agradezco en primer lugar a Dios por respaldarme en todo el proceso de desarrollo de la maestría.

También manifiesto mis más sinceros agradecimientos al profesor y director de mi trabajo final de maestría, Jorge Augusto Díaz Rojas de la Universidad Nacional, por su proceso de acompañamiento y apoyo en la consecución del presente documento.

Agradezco a la Empresa Administradora de Planes de Beneficio EAPB Salud Total EPS por proporcionar los datos necesarios para la elaboración de la presente evaluación económica de tecnología sanitaria, especialmente a la doctora Natalia Guarín, Directora Nacional de Epidemiología y Evaluaciones Económicas de Salud Total EPS, así como a los demás funcionarios que facilitaron la recolección de información.



## Resumen

**Objetivo:** Determinar la costo-efectividad entre la profilaxis secundaria versus el tratamiento a demanda en la atención de pacientes con hemofilia A y B.

**Metodología:** Evaluación económica de tecnología sanitaria de tipo costo – efectividad basada en datos retrospectivos obtenidos de 67 usuarios de la cohorte de hemofílicos de la Empresa Administradora de Planes de Beneficio EAPB Salud Total EPS, que compara los costos y las efectividades entre el esquema de profilaxis secundaria con concentrados de factor de coagulación versus el tratamiento a demanda en pacientes con hemofilia tipo A y B para la prevención de las hemartrosis espontáneas, desarrollado desde la perspectiva del tercer pagador, con un horizonte temporal de 12 meses, en el que se usó un modelo de elección discreta tipo árbol de decisión y se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

**Resultados:** El esquema de profilaxis secundaria presenta costos y efectividades incrementales cuando se compara con el tratamiento a demanda, con lo cual la prevención de una hemartrosis espontánea se estima en 133,9 millones anuales para la hemofilia A y 163,9 millones anuales para la hemofilia B. Los análisis de sensibilidad indican que la profilaxis secundaria tiene una probabilidad del 54.5% para hemofilia A y 51.3% para la hemofilia B de ser una tecnología costo efectiva versus su contraparte en la prevención de las hemartrosis espontáneas, siempre y cuando se fije como umbral de disponibilidad a pagar, el costo medio anual que por paciente la EAPB Salud Total EPS actualmente se encuentra pagando en el esquema profiláctico.

**Conclusión:** Los hallazgos indican que la profilaxis secundaria en comparación con el tratamiento a demanda tiene una probabilidad ligeramente superior al 50% de ser una tecnología sanitaria costo-efectiva. No obstante, dado las limitaciones de información y particularidades del caso analizado, dichos resultados no son del todo concluyentes, especialmente si se quieren extrapolar a otros escenarios diferentes al estudiado.

**Palabras clave:** Evaluación económica, Economía de la salud, Hemofilia, Tratamiento, Enfermedad de alto costo.

## Abstract

**Aim:** To determine the cost-effectiveness between Secondary Prophylaxis versus Treatment On-Demand in the care of patients with hemophilia A and B.

**Methodology:** Economic evaluation of health technology type cost-effectiveness based in data obtained retrospectively of 67 patients in the cohort of hemophiliacs of the Enterprise Management of Benefit Plans EAPB Salud Total EPS, which compares the costs and efficacies between the scheme of Prophylaxis Secondary with clotting factor concentrates versus Treatment On-Demand in patients with hemophilia type A and B for the prevention of spontaneous hemarthrosis, developed from the health care payer's perspective, with a time horizon of 12-month, in which it used a discrete choice model type decision tree and they are performed deterministic sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analyses.

**Results:** The scheme of Prophylaxis Secondary presents incrementals costs and incrementals effectivities when it is compared with Treatment On-Demand, thereby, the preventing of one spontaneous hemarthrosis is estimated at 133.9 million annually for hemophilia A and 163.9 million annually for the hemophilia B. The sensitivity analyzes indicate that Secondary Prophylaxis has a probability of to be a cost-effective technology in the preventing of spontaneous hemarthrosis of 54.5% for hemophilia A and 51.3% for hemophilia B, versus its counterpart, as long as they set as the threshold of willingness to pay, the average annual cost per patient that the EAPB Salud Total EPS is currently paying in the scheme of prophylaxis.

**Conclusion:** The findings indicate that Secondary Prophylaxis compared with Treatment On-Demand has a chance slightly higher 50% of being a cost-effective healthcare technology. However, given the limitations of information and particularities of the present case, these results are not entirely conclusive, especially if it be want to extrapolate to other scenarios different of studied.

**Keywords:** Cost-Benefit Analysis, Economic Evaluation, Cost Effectiveness Analysis, Health Economics, Hemophilia, Cost of Illness.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen .....</b>	<b>III</b>
<b>Lista de gráficas.....</b>	<b>VII</b>
<b>Lista de tablas .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Planteamiento del Problema .....</b>	<b>3</b>
1.1 Definición del problema .....	4
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>5</b>
2.1 Objetivo General.....	5
2.2 Objetivos específicos.....	5
<b>3. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>7</b>
3.1 Hemofilia .....	7
3.1.1 Descripción de la condición.....	7
3.1.2 Epidemiología .....	8
3.1.3 Tratamiento.....	9
3.1.4 Complicaciones .....	9
3.1.5 Impacto económico .....	10
3.2 Descripción de las tecnologías .....	11
3.3 Economía de la salud .....	12
3.3.1 Relación economía y salud .....	13
3.3.2 El valor económico de la salud .....	14
3.3.3 Salud y mercado.....	15
3.3.4 Fallas de mercado .....	16
3.3.5 Evaluación microeconómica.....	18
3.3.6 Evaluaciones económicas y enfermedades raras .....	21
<b>4. DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>23</b>
4.1 Tipo de Estudio:.....	23
4.2 Población Objetivo:.....	23
4.3 Perspectiva: .....	24
4.4 Opciones a Comparar: .....	24
4.5 Horizonte Temporal: .....	25
4.6 Tasa de descuento: .....	25
4.7 Selección de resultados: .....	25

---

4.8	Medición de la efectividad:.....	25
4.9	Estimación de uso de recursos y costos:.....	29
4.9.1	Identificación de los eventos generadores de costo.....	29
4.9.2	Cuantificación de los eventos generadores de costo.....	29
4.9.3	Valoración de los eventos generadores de costo.....	30
4.10	Moneda, fecha de precio:.....	31
4.11	Modelización:.....	31
4.12	Supuestos del modelo:.....	32
4.13	Análisis de sensibilidad:.....	32
4.14	Consideraciones éticas.....	33
4.15	Propiedad intelectual.....	34
4.16	Impacto esperado.....	34
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
5.1	Obtención de la Efectividad de las Tecnologías Evaluadas.....	35
5.2	Estimación de los costos.....	43
5.3	Costos incrementales.....	47
5.4	Caracterización de la incertidumbre.....	48
5.5	Caracterización de la heterogeneidad.....	54
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>55</b>
6.1	Principales Hallazgos.....	55
6.2	Limitaciones.....	56
6.3	Generalización de resultados.....	58
6.4	Conclusiones.....	58
	<b>Bibliografía.....</b>	<b>61</b>

## Lista de gráficas

	<b>Pág.</b>
Gráfica 5-1 Gráficas de supervivencia entre el tratamiento profiláctico versus en tratamiento a demanda.....	42
Gráfica 5-2 Razones de costo efectividad incrementales globales para la hemofilia A y B .....	47
Gráfica 5-3 Análisis de tornado para la hemofilia global A y B.....	49
Gráfica 5-4 Análisis de sensibilidad probabilístico para la hemofilia A .....	51
Gráfica 5-5 Análisis de sensibilidad probabilístico para la hemofilia A con precios promedio SISMED .....	52
Gráfica 5-6 Análisis de sensibilidad probabilístico para la hemofilia B .....	53
Gráfica 5-7 Análisis de sensibilidad probabilístico para la hemofilia B con precios promedio SISMED .....	53

## Lista de tablas

Tabla 5.1 Estadísticos descriptivos de la edad de los pacientes al inicio del seguimiento .....	36
Tabla 5.2 Resumen de los resultados en salud.....	36
Tabla 5.3 Distribución de covariables por esquema de tratamiento .....	37
Tabla 5.4 Tabla de estratos y recurrencias de hemartrosis espontáneas.....	38
Tabla 5.5 Pruebas de significación estadística el modelo .....	39
Tabla 5.6 Resultados del modelo de riesgos proporcionales de Cox.....	40
Tabla 5.7 Estimación de riesgos globales y específicos por subgrupos .....	43
Tabla 5.8 Resumen de hallazgos de consumo de factores de coagulación .....	44
Tabla 5.9 Características de los medicamentos empleados para el tratamiento con factores de coagulación.....	45
Tabla 5.10 Resumen de hallazgos de consumo de factores de coagulación anual por paciente ...	46
Tabla 5.11 Razones de costo efectividad incremental por tipo de hemofilia.....	48
Tabla 5.12 Tabla de resultado de análisis de tornado por tipo de hemofilia .....	49
Tabla 5.13 Reporte de análisis de sensibilidad univariado por tipo de hemofilia .....	50
Tabla 5.14 Reporte de caracterización de la heterogeneidad por tipo de hemofilia .....	54

## Introducción

La presente evaluación económica de tecnología sanitaria se realiza como resultado de la necesidad de Empresa Administradora de Planes de Beneficio EAPB Salud Total EPS de resolver la pregunta de si ampliar la implementación del esquema profiláctico secundario con concentrados de factor de coagulación puede resultar costo efectivo en la prevención de hemartrosis en su cohorte de usuarios con hemofilia A y B, en comparación al esquema de tratamiento a demanda, esto debido a que los sangrados articulares o hemartrosis, hacen parte de la cadena causal que conllevan a gran deterioro articular (1), lo que afecta a su vez la calidad de vida de los pacientes y genera altísimos costos en su tratamiento (2,3), pues la hemofilia es considerada una enfermedad huérfana de alto costo, no sólo en Colombia sino incluso en los países con ingresos altos (2,4), pues el principal medicamento que se usa para prevenir (tratamiento profiláctico) o corregir (tratamiento a demanda) los trastornos hemorrágicos, son precisamente los concentrados de factor de coagulación, cuya producción es demasiado costosa y genera la mayor carga económica en el tratamiento de la hemofilia (5).

Las “Guías para el Tratamiento de la Hemofilia” de la Federación Mundial de Hemofilia FMH recomiendan que el cuidado de la hemofilia se concentre en la prevención y tratamiento de las hemorragias mediante las terapias de reemplazo con concentrados de factor de coagulación, para lo cual definió dos protocolos de terapia de reemplazo, el tratamiento por episodios o tratamiento a demanda y la profilaxis, recomendando que esta última sea la estrategia de predilección debido a que la evidencia clínica indica que los pacientes que reciben este último esquema rara vez padecen hemorragias espontáneas (5,6). En efecto, una revisión sistemática de La Colaboración Cochrane usando seis ensayos clínicos aleatorizados que permitieron agrupar un total de 142 participantes, concluyó que la profilaxis preserva la función articular en comparación al tratamiento a demanda, previniendo de manera estadísticamente significativa la frecuencia y severidad de los sangrados articulares hasta en un poco más del 70% (7); No obstante, la misma FMH reconoce las limitaciones de emplear la profilaxis como la principal forma de tratamiento, especialmente en países con bajos ingresos debido a sus restricciones económicas (2).

Para contribuir a resolver este problema de decisión, se usó una metodología de evaluación económica de tecnología sanitaria denominada análisis de costo efectividad, que permite conocer si la relación incremental entre los costos y las efectividades del esquema de profilaxis secundaria comparada con el tratamiento a demanda están dentro del margen de disposición a pagar por unidad de efectividad ganada en la cohorte de pacientes con hemofilia de Salud Total EPS, para así decidir con cual se pudo maximizar los beneficios sanitarios. La determinación de la efectividad de

las alternativas evaluadas se hizo mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia A y B Salud Total y, posteriormente se usó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar la probabilidad de presentar hemartrosis en cada uno de los esquemas de tratamiento.

La revisión de historias clínicas también sirvió como mecanismo para la identificación del consumo de eventos generadores de costo, que en este caso fue el uso de concentrados de factor de coagulación, así como la definición en la frecuencia de su uso. Para la valoración de los eventos generadores de costo se empleó la información del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) y las Circulares de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Con los datos de costos y efectividades se calcularon las Razones de Costo Efectividad Incremental (ICER) mediante un modelo de elección discreta tipo árbol de decisión.

Posteriormente se ejecutaron análisis de sensibilidad (determinístico y probabilístico) para conocer el impacto que sobre los resultados pueden llegar a tener las variaciones de los parámetros que se incluyeron dentro de la evaluación económica, bien sea por cambios en los valores de las variables (como podría suceder con los precios de los medicamentos) o por las diferencias que pueden existir entre los parámetros estimados y los reales. También se hizo una caracterización de la heterogeneidad mediante un análisis por subgrupos, dado que las características clínicas y de pronóstico de la hemofilia pueden variar según sus niveles de severidad.

Dentro de las limitaciones que se presentaron en este trabajo se encuentran que, por tratarse de un diseño empírico, no hubo la posibilidad de asignar la exposición a las tecnologías evaluadas de manera aleatoria, lo que impide una distribución homogénea tanto de las variables observables como las como de las inobservables, sin embargo, en la metodología se usó un modelo de análisis multivariado, que permitió ajustar los resultados por dos variables observables muy importantes como fueron el nivel de severidad y el tipo de deficiencia. Otras limitaciones asociadas con el diseño tienen que ver con su carácter retrospectivo, el reducido número de pacientes que se incluyeron en el análisis y, la elección de un desenlace intermedio en vez de uno final para determinación de la efectividad de los comparadores, sin embargo, es importante recordar que la hemofilia es una enfermedad crónica, cuyos desenlaces finales ocurren a largo plazo, además, que se puede incluir dentro de la categoría de “enfermedades raras”, para las cuales el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica NICE de Inglaterra y el país de Gales las cataloga como de “circunstancias especiales”, es decir que ameritan una flexibilización en su abordaje, pues se constituyen en un desafío metodológico (4).

Por tratarse justamente la hemofilia de una enfermedad huérfana y de alto costo, la información generada podrá servir de insumo para ayudar a los tomadores de decisiones a mejorar la eficiencia del Sistema General de Seguridad Social en Salud, mediante una mejor asignación de los recursos administrativos, técnicos y financieros del Sistema, ya que la perspectiva del trabajo se hizo desde el tercer pagador.

# 1. Planteamiento del Problema

La hemofilia es un trastorno congénito inherente a los desórdenes de coagulación sanguínea que afecta primordialmente a los hombres; se caracteriza por la tendencia permanente a la hemorragia a causa de la deficiencia de unas proteínas en la sangre que controlan el sangrado denominados factores de coagulación, principalmente de los factores VIII (FVIII) para la hemofilia A y, IX (FIX) para la hemofilia B. El tratamiento de la hemofilia incluye la terapia de reemplazo que busca la reposición del factor de coagulación deficiente, inyectándolo al torrente sanguíneo por vía intravenosa en una cantidad suficiente para recuperar la coagulación ordinaria, para ello se utilizan los denominados concentrados de factor de coagulación o simplemente concentrados de factor, que son fabricados mediante su extracción del plasma sanguíneo o elaborándolos genéticamente con tecnología recombinante por medio del ADN (5).

En las terapias de reemplazo se utilizan protocolos con diferentes dosis y regímenes para que el hemofílico lleve una vida lo más normal posible; dentro de estos protocolos se encuentran las profilaxis, que consisten en una infusión periódica de factores de coagulación concentrados con el propósito de sostenerlos en los niveles mínimos requeridos, para reducir el riesgo de hemorragias espontáneas y sus consecuentes daños articulares (2). Existen diferentes tipos de profilaxis, la intermitente se proporciona durante unas cuantas semanas o meses buscando evitar hemorragias en situaciones previsibles, como una cirugía; la continua se administra periódicamente durante varios meses e incluso años (8).

La profilaxis continua se divide a su vez en: primaria, que es el tratamiento periódico continuo iniciado antes de una segunda hemorragia en una articulación mayor (tobillos, rodillas, caderas, codos y hombros) y previo a los tres años de edad; la secundaria, que también es periódica y continua, comienza después de dos o más hemorragias en articulaciones mayores, pero antes de la aparición de una enfermedad articular; la terciaria, difiere de la anterior al iniciar después de presentarse la enfermedad articular, buscando evitar la progresión del daño (2,8). Debido a las restricciones en la disponibilidad de recursos, existe una alternativa adicional a las profilaxis denominado tratamiento a demanda o “episódico” que ya no busca evitar la ocurrencia de hemorragias, sino que se suministra para detenerlas cuando se presenten; esta última alternativa, es la que corresponde a la práctica clínica dominante en el mundo, especialmente en los países con bajos ingresos como Colombia, sin embargo, se sabe que la profilaxis es más efectiva en la prevención de las artropatía hemofílicas, que es complicación más importante de la hemofilia, las

cuales se inician luego de que se producen sangrados articulares a repetición, cuyos costos de atención se elevan significativamente porque requieren procedimientos quirúrgicos demasiado complejos (2).

## 1.1 Definición del problema

Considerando la escasez de recursos del sector salud, es necesario tener información suficiente para implementar una tecnología sanitaria, para que la asignación monetaria maximice los beneficios al optar por las alternativas más eficientes, pues toda decisión tiene un costo de oportunidad (9–11). Pese a que la profilaxis es la medida terapéutica más recomendada por la Federación Mundial de la Hemofilia FMH, es altamente costosa y solamente factible si se asigna una gran cantidad de recursos a la hemofilia, motivo por el cual esta organización aconseja hacer estudios de evaluación económica que faciliten el acceso a las mejores prácticas sanitarias en el mundo, especialmente en países con recursos económicos limitados (2).

La cantidad de concentrados de factor empleados por paciente hace la principal diferencia entre el tratamiento a demanda y el tratamiento profiláctico; estos productos centralizan la mayor carga de costos globales en la terapéutica que se ha estimado en alrededor del 72%, con un rango que va del 45% hasta más del 98% de los gastos, especialmente cuando se incluye el resto de la medicación antihemofílica (12–15). Eso explicaría porque los costos medios asociados al uso de factores son mayores entre los pacientes que reciben profilaxis en comparación al tratamiento a demanda (16); no obstante, los estudios también muestran que el número de complicaciones como el desarrollo de inhibidores, las artropatías hemofílicas, las hemartrosis, las hospitalizaciones y en términos generales, la reducción en la calidad de vida, es mayor en el tratamiento a demanda que en el profiláctico (14,17).

Teniendo presente lo anterior, es necesario determinar bajo qué condiciones un tratamiento continuo como la profilaxis secundaria o uno a demanda, permite maximizar los beneficios y obtener los mejores resultados sanitarios posibles con los recursos destinados para la atención de la población con hemofilia en un país con ingresos medio bajos como Colombia.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo General**

Determinar la costo-efectividad entre la profilaxis secundaria versus el tratamiento a demanda en la atención de pacientes con hemofilia A y B.

### **2.2 Objetivos específicos**

Estimar la efectividad clínica de la profilaxis secundaria y el tratamiento a demanda en la atención de una cohorte de pacientes con hemofilia en la EAPB Salud Total EPS.

Estimar los costos directos de la atención sanitaria de pacientes con hemofilia por alternativa.

Obtener la razón de costo efectividad incremental de las dos alternativas a comparar en el tratamiento de la hemofilia.

Evaluar el impacto sobre los resultados a causa de variaciones en los parámetros incluidos en el análisis.



## 3. MARCO TEÓRICO

### 3.1 Hemofilia

#### 3.1.1 Descripción de la condición

La hemofilia es un trastorno crónico, congénito, hereditario, recesivo asociado al cromosoma X, inherente a los desórdenes de coagulación sanguínea que afecta primordialmente a los hombres; se caracteriza por la tendencia permanente a la hemorragia a causa de la deficiencia de unas proteínas en la sangre que controlan el sangrado denominados factores de coagulación, principalmente de los factores VIII (FVIII) para la hemofilia A y, IX (FIX) para la hemofilia B, cuya deficiencia es el resultado de mutaciones en los respectivos genes de dichas proteínas (2). La gravedad de esta enfermedad depende de los niveles de deficiencia en las concentraciones del factor en la sangre, por lo que se clasifica como severa, que corresponde a tener menos de 1 una Unidad Internacional por decilitro de sangre (<1 UI/dl) o menos del uno por ciento del valor normal; moderado, cuando el rango se encuentra entre 1 a 5 UI/dl (o 1 a 5% de los valores normales); leve, si los valores se encuentran entre 5 a 40 UI/dl (o 5 a < 40%) del valor normal (2); de esta manera, la enfermedad se acompaña de manifestaciones hemorrágicas desde los primeros años de vida, pero que bien pueden pasar desapercibidas dado que la mayoría de ellas son internas (principalmente articulares o musculares), a menos que se acompañen de algún traumatismo o algún procedimiento invasivo (2,7).

Las hemorragias más graves se presentan en las articulaciones y se les denomina hemartrosis, las cuales representan entre el 70 al 80% de los casos de sangrados, afectando principalmente a las articulaciones tipo bisagra como tobillos, rodillas y codos, aunque también comprometen a las articulaciones esféricas (como hombros, muñecas y caderas), así como los compartimentos de los músculos más profundos y hasta el sistema nervioso central (2). La artropatía o enfermedad articular hemofílica es la más importante causa de morbilidad en personas con hemofilia grave, pues una vez establecida ya no es reversible, progresando incluso a pesar de las medidas profilácticas (1). Estas artropatías se deben fundamentalmente a las hemorragias; cuando ocurren de manera repetida y sin el tratamiento adecuado, conllevan a una acumulación de depósitos de hierro que ejercen un efecto tóxico directo y un deterioro progresivo de la articulación, incluso al punto de requerir la extirpación de la membrana sinovial, lo que demanda un importante consumo

de recursos sanitarios (tanto para la cirugía, como para la extensa recuperación), además de un equipo experimentado y un centro especializado en hemofilia (2,3).

La hemofilia puede afectar de manera importante la calidad de vida de las personas que lo padecen debido a que puede comprometer la movilidad articular a causa de los episodios de hemartrosis, que se acompañan de una rápida pérdida en la amplitud del rango articular, acompañado de dolor, y restricciones en el movimiento corporal; el diagnóstico de las hemartrosis es fundamentalmente clínico, con el ánimo de evitar el uso de radiografías y ultrasonido, y se basa en signos clínicos como son aumento de la temperatura local, molestia al movimiento articular acompañado de dolor o sensación inusual en la articulación (cosquilleo), inflamación y calor en la zona de la piel que recubre la articulación (2). Las manifestaciones hemorrágicas se pueden clasificar como “espontáneas” y corresponden a aquellos sangrados que se presentan sin un motivo aparente, y también están las traumáticas que ocurren después de un traumatismo directo, una sobreuso articular o algún procedimiento invasivo (2).

### 3.1.2 Epidemiología

Según la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) hay una frecuencia aproximada de 1 caso por cada 10.000 nacimientos, para un estimado de 400.000 sujetos con este trastorno alrededor en el mundo, de los cuales entre el 80 a 85% de los casos corresponde a individuos con hemofilia A, afectando a los varones del lado materno (2). La prevalencia media varía considerablemente entre países, incluso entre los más ricos que llega a ser de 12,8 por cada 100.000 hombres versus 6,6 para el resto del mundo; además, refleja una tendencia al incremento a lo largo del tiempo que se evidencia en países como Canadá y el Reino Unido que pasaron respectivamente de tener 10,2 en 1989 y 9,3 en 1974 por cada 100.000, a 14,2 en 2008 y 21,6 en 2006 (18).

En países de ingreso medio bajo la prevalencia por cada 100.000 hombres posee un rango entre 0,1 (Indonesia), hasta 16,2 (Macedonia); en Colombia que pertenece a esta clasificación económica, aunque el indicador para hemofilia A para 1998 fue solo de 2,7, el mismo casi se duplica para 2006 al pasar a 5,2, a los que se les agregaría otros 1.1 casos de hemofilia B (18), es decir que de las 5000 personas con hemofilia que se estimaron para comienzos del 2000 (19), se ha pasado en la actualidad a reportar por el sistema SISPRO 1432 casos nuevos entre los años 2009 a 2013, aunque Colombia sólo haya reportado a la FMH 1497 personas con dichos diagnósticos (1497 de hemofilia A y 310 de hemofilia B)(20). Frente a este panorama Stonebraker y sus colaboradores destacan entre otras cosas dos consideraciones importantes, una es que las estadísticas deficientes conllevan a un problema de subregistro; la segunda es que la provisión de mejor información, permite que las entidades de cuidado sanitario evalúen sus necesidades presupuestarias en beneficio del tratamiento (18).

### 3.1.3 Tratamiento

El tratamiento de la hemofilia se concentra en la prevención y tratamiento de las hemorragias e incluye la terapia de reemplazo que busca la reposición plasmática del factor de coagulación deficiente, inyectándolo al torrente sanguíneo por vía intravenosa en una cantidad suficiente para recuperar la coagulación ordinaria, para ello se utilizan los denominados concentrados de factor de coagulación o simplemente concentrados de factor, que son fabricados mediante su extracción del plasma sanguíneo obtenido de sangre de donantes humanos o elaborándolos genéticamente con tecnología recombinante por medio del ADN (5).

### 3.1.4 Complicaciones

#### **Artropatía hemofílica**

La artropatía o enfermedad articular hemofílica es la más importante causa de morbilidad en personas con hemofilia grave, pues una vez instaurada no es reversible, progresando incluso pese a las medidas profilácticas (1). Estas artropatías se deben fundamentalmente a las hemorragias intraarticulares o hemartrosis; cuando ocurren de manera repetida y sin el tratamiento adecuado, conllevan a una acumulación de depósitos de hierro que ejercen un efecto tóxico directo con el deterioro progresivo de la articulación, incluso al punto de requerir la extirpación de la membrana sinovial, lo que demanda un importante suministro de factores de coagulación (tanto para la cirugía, como para la extensa recuperación), además de un equipo experimentado y un centro especializado en hemofilia (2,3).

#### **Desarrollo de inhibidores**

El tratamiento con concentrados de factor puede generar una respuesta del sistema inmunológico, que reacciona a las proteínas de la terapia atacándolas como si fueran sustancias amenazantes mediante la formación de inhibidores (anticuerpos) en la sangre, que impiden corregir las hemorragias, estropeando los tratamientos en estas personas y, los enfrenta a mayores riesgos de sangrado, dolor y daños articulares permanentes, por lo que es considerado la complicación más grave asociada al tratamiento, pues su eliminación es costosa, tarda mucho tiempo y requiere experiencia médica especializada (2).

#### **Transmisión de infecciones**

En la década del 80 y comienzos de los años 90 se generó una alta mortalidad de personas con hemofilia a causa de la transmisión de infecciones como el VIH, la hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC) por el uso de productos derivados de la sangre o hemoderivados, sin embargo, gracias a medidas de mitigación de riesgos como: la selección de donantes, el análisis del plasma, el avance en tecnologías de diagnóstico para la detección de patógenos, el uso de medidas virucidas en la fabricación y la adopción de concentrados de factor recombinantes, se ha logrado disminuir

significativamente los riesgos de infección (2). No obstante, a la amenaza por infecciones emergentes y reemergentes como virus sin envoltura lipídica y priones, que son un desafío para los métodos de diagnóstico y eliminación, se suma el riesgo de contaminación bacteriana por la inserción del catéter para el acceso venoso y las intervenciones quirúrgicas (2).

### 3.1.5 Impacto económico

Los productos usados en las terapias de reemplazo demandan una alta cantidad de recursos, por el cual la aplicación de las profilaxis tiene muchas restricciones en países con grandes limitaciones económicas; en Estados Unidos por ejemplo, para el año 1995 sólo el 33% de la población infantil recibió profilaxis, mientras que para el 2004 únicamente el 51.5% de los menores de 6 años logró beneficiarse (21). Un ensayo clínico aleatorizado calculó que el precio de una profilaxis para un niño de 50 kilogramos podría ascender hasta US\$300.000 por año (21).

El Haemophilia Utilization Group Study (HUGS) estimó para la hemofilia A los costos relacionados al uso de servicios de salud en US\$139.102 promedio para 1995 (SD US\$304.033), a partir de datos obtenidos de los centros de tratamiento de hemofilia en California, de los cuales el uso de concentrados de factor correspondían al 72% de los gastos, que podrían ascender hasta en 83% según la severidad del caso y, que sumado al resto de la medicación antihemofílica acumula el 94% de los costos anuales de atención (13). Partiendo de información de la base de datos sanitarios MedStat MarketScan® que incluye información tanto de los planes de salud comercial, como del Medicare Supplemental y el Medicaid de Estados Unidos, se encontró que la mediana de costos anuales por paciente relacionados a la hemofilia sin inhibidores fueron de US\$63.935 por paciente (ascienden a más de US\$110.000 entre los rangos de 11 a 20 años o, a una mediana general de US\$271.357 sí desarrollan inhibidores) (22).

Usando datos retrospectivos del sistema de vigilancia en hemofilia desarrollado por el CDC, se compararon los gastos sanitarios para pacientes hemofílicos con y sin inhibidores de dos centros de atención en Estados Unidos, hallando que el costo anual promedio para los primeros fue de US\$141.000 versus US\$80.000 para segundos (23). Del mayor centro de tratamiento en hemofilia de Canadá también se analizaron pacientes con y sin inhibidores, detectando que la mediana de costo anual de los primeros fue de CDN\$150.686, mientras que para los segundos fue de CDN\$133.342; estas diferencias se marcan aún más al comparar las medias (CDN\$336.677 Vs CDN\$149.576 respectivamente) (12).

Un estudio multicéntrico europeo de 18 centros de tratamiento para hemofilia CTH, comparó varios resultados asociados al tratamiento a demanda versus la terapia profiláctica, evidenciando que los costos medios asociados al uso de factores FVIII fueron siempre mayores entre los pacientes que recibieron profilaxis, con un rango que varió de €1.574/año<sup>-1</sup> en Alemania, a €11.300/año<sup>-1</sup> en

Italia; no obstante, los costos medios por hospitalización fueron en su mayoría menores para el tratamiento profiláctico (16). En Alemania, un estudio basado en pacientes con hemofilia severa e inhibidores estimó que el costo anual para un niño de 15Kg de peso es de €76.511 y para un adulto de 75Kg, de €353.794; en ambos casos los costos al compararse con pacientes sin inhibidores fueron 2,7 veces más elevados (24).

En Francia, se cuantificó los gastos médicos directos para la atención de la hemofilia A o B severa, desde la perspectiva del sistema nacional de aseguramiento en salud, hallando que para la hemofilia A fueron en promedio de €1.656 Kg/año, mientras que para la hemofilia B de €2.262 Kg/año; estos fluctuaron de €1.626 Kg/año cuando no se desarrollaban inhibidores, a €3.110 Kg/año cuando sí (25). Un estudio longitudinal italiano de pacientes con inhibidores de alta respuesta halló que los costos mensuales promedio derivados del cuidado sanitario fueron de €17.935, procedentes principalmente de los productos para tratamiento (98% de los gastos), especialmente por el uso de factores recombinantes FVIIa que fueron necesarios en el 71% de los pacientes (14).

En Taiwán usando la Base de Datos de Investigación Nacional de Seguridad en Salud encontraron que la mediana de costos anuales por utilización de recursos sanitarios para el 2007 fue de US\$38.862 en pacientes sin inhibidores, mientras que con inhibidores de alta respuesta (5.7%) se elevó a US\$177.348; en ambos casos el porcentaje de gastos atribuibles al uso de concentrados de factor fue superior al 98% (15).

## 3.2 Descripción de las tecnologías

Para las terapias de remplazo se utilizan protocolos con diferentes dosis y regímenes de concentrados de factor de coagulación con el fin de que la persona con hemofilia lleve una vida lo más normal posible; dentro de estos protocolos se encuentran las profilaxis, que consisten en una infusión periódica de factores de coagulación concentrados con el propósito de sostenerlos en los niveles mínimos requeridos, para reducir el riesgo de hemorragias espontáneas a la vez que se previenen los daños articulares (2). Existen diferentes tipos de profilaxis, la intermitente se proporciona durante unas cuantas semanas o meses buscando evitar hemorragias en situaciones previsibles, como por ejemplo, antes y después de una cirugía; la continua se administra periódicamente durante varios meses e incluso años (8).

La profilaxis continua se divide a su vez en: primaria, que es el tratamiento periódico continuo iniciado antes de la segunda hemorragia en una articulación mayor (tobillos, rodillas, caderas, codos y hombros) y antes de cumplir los tres años de edad; la secundaria, que también es periódica y continua, se diferencia porque comienza después de dos o más hemorragias en articulaciones mayores, pero antes de la aparición de una enfermedad articular; la terciaria, difiere de la anterior

al comenzar después de la aparición de la enfermedad articular, para evitar la progresión del daño (2,8). Existe una alternativa adicional a las profilaxis denominado tratamiento episódico o “a demanda” que ya no busca evitar la ocurrencia de hemorragias, sino que se suministra para detenerlas al momento en que se presenten, debido a las restricciones en la disponibilidad de productos para el tratamiento, que es variable entre países del mundo (2).

### 3.3 Economía de la salud

Varios autores coinciden en calificar que fue el interés despertado por el artículo de Kenneth Arrow “Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care”(26) lo que dio inicio formal a la economía de salud (27–29), naciendo así dentro del seno de la Economía del Bienestar, pues Arrow contrastó los teoremas de esta última con el funcionamiento del sector sanitario para así poder determinar la necesidad o no de aplicar políticas o acciones que corrigieran los posibles desfases de un mercado imperfecto (26,30). No obstante, fue un artículo publicado cinco años antes por Selma Mushkin “Toward a definition of health economics”(31), el que definió tempranamente la economía de la salud como “un campo de investigación cuyo objeto de estudio es el uso óptimo de los recursos para la atención de enfermedades y la promoción de la salud”, esto significa, “las formas en las cuales los materiales, los bienes, el recurso humano y la infraestructura son reunidos en el momento y lugar correctos en las proporciones apropiadas para proveer servicios de sanitarios”.

Tanto Mushkin como Arrow hicieron una distinción al aceptar que la salud involucra mucho más que los servicios sanitarios, pues depende de otros determinantes sociales, sin embargo, tratar de abordarlos implicaría cubrir todas las actividades económicas, lo que estaría fuera del alcance de la economía de la salud, por lo que ambos se concentran en la salud como un sector económico, circunscribiendo los análisis al entorno microeconómico (26,31), pues aunque lo que demanda la sociedad es salud, en la práctica, la economía de la salud se centra en la demanda de servicios sanitarios como una derivación de la primera (28). Los servicios sanitarios al poseer oferta, demanda y mercado propios, pueden ser analizados a la luz de la economía, por tanto, la economía de la salud estudia cómo los escasos recursos para el cuidado sanitario pueden ser usados para satisfacer las necesidades de la población, entendiendo que la demanda por los servicios médicos es derivada de la demanda por salud, lo cual la circunscribe dentro de la economía neoclásica (28). Cabe esperar que una mayor demanda de servicios sanitarios aumente el consumo de recursos, especialmente de carácter público, lo cual se ha evidenciado desde los años 70’s, trayendo como consecuencia la necesidad de implementar los razonamientos económicos, que tienen una gran pertinencia en sector salud, por cuanto sus recursos son cada vez más escasos, no precisamente por una reducción de los mismos, sino más bien porque las necesidades tienden a ser ilimitadas (32).

### 3.3.1 Relación economía y salud

Aunque las figuras históricas más destacadas de la economía mostraron poca motivación por el sector sanitario, su atención siempre ha sido capturada por la relación desigual entre la demanda y la disponibilidad de recursos, como le ocurrió a Malthus con el crecimiento poblacional, otros como Marshall evidenciaron su inquietud por el efecto recíproco que la salud tiene sobre la eficiencia de la industria como productora de riqueza material y viceversa (31). En cuanto a la relación entre economía y salud, Arrow identificó dos aproximaciones al respecto, una en la cual la salud es uno de los componentes fundamentales del capital humano y cuyo interés se centra en la comprensión de sus determinantes sociales y económicos desde un abordaje macroeconómico; en la otra aproximación se aborda la salud como un sector económico, por lo que los análisis se enfocan a los servicios sanitarios y en su aproximación se usan las herramientas microeconómicas, reconociendo además que es justamente en este nivel donde se presentan las particularidades del sector que lo hacen diferente de los demás y que motivan el interés económico (26,30).

Todas las sociedades se enfrentan a las preguntas de qué producir, cuál es la mejor manera de hacerlo y cómo lograr distribuirlo entre las personas, emergen dos conceptos de estos interrogantes que concentran la atención de la economía, como son la escasez y el costo de oportunidad, en el caso de la economía de la salud, que es considerada una subdisciplina aplicada de la economía, la función de producción es la salud, que típicamente se ha concentrado en los cuidados sanitarios, aunque sea claro que estos son apenas un bien intermedio que carecen en sí mismos de un valor intrínseco, pero se les reconoce su importancia junto con otros inputs hacia la producción de salud, que su vez contribuye a otras funciones tales como el trabajo o el ocio (28,33,34).

Estos hechos capturaron la atención de la economía, especialmente a partir los años 70 del siglo pasado, cuando la participación de la industria sanitaria alcanzó a bordear hasta el 10% del PIB en algunos países desarrollados, con una alta participación del gasto público en la financiación de dicho sector y una asignación de recursos que desataba dudas sobre su eficiencia por ser efectuada al margen del mercado (35). El interés se reforzó aún más por la presencia de la industria de suministros médicos (especialmente la farmacéutica), de la cual dependía la renta de muchas personas y que además, estaba involucrada en la financiación de investigación, favoreciendo la producción de conocimiento en torno a la economía de la salud (36).

Uno de los sucesos que ha motivado el crecimiento del sector salud es el fenómeno de la transición demográfica, que al provocar un mayor envejecimiento de la población global, conlleva a que el consumo de servicios médicos por parte de las personas mayores de 65 años sea entre tres a cuatro veces superior en comparación con edades inferiores, por lo cual Fuchs predijo que el problema de su financiamiento podría llegar a sobrepasar incluso al de las pensiones (34); a esto se debe agregar que se crea un círculo vicioso, pues parte de dicho envejecimiento puede ser atribuido al éxito de

los avances médicos en el mejoramiento de la calidad de vida, lo que descompensaría aún más la relación entre demanda y disponibilidad de recursos, especialmente debido a que el costo marginal de las mejoras adicionales en salud suelen ser bastante mayores (32,35).

### 3.3.2 El valor económico de la salud

De acuerdo a Mushkin, la economía de la salud también debía incluir como su objeto de estudio la relación entre los servicios sanitarios y la productividad de la fuerza de trabajo (31), como respuesta, Michael Grossman plantea un modelo en el que la salud es considerada como un stock de capital durable, el cual se tiende a depreciar con la edad, pero que se puede incrementar a su vez con inversiones que incluyen desde los servicios sanitarios, hasta alimentación, educación, tiempo de ocio etc (33). Grossman inicia recordando que importantes autores ya han reconocido una relación entre la salud y el capital humano, como son Mushkin, Becker y Fuchs, pero que nadie ha construido un modelo de capital salud en sí mismo, por lo que él se propone a crear uno (33)

Él planteó que los individuos vienen dotados con un Stock de capital de salud que decrece a lo largo del ciclo de vida hasta llegar a un nivel tan bajo que se hace incompatible con ella; dicho Stock es el resultado de una dotación inicial de Salud, menos una depreciación (asociado principalmente al proceso de envejecimiento), más unas inversiones que sobre ella se hacen, es decir que el modelo básico se puede escribir de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \text{(Stock de Salud [H])} \\ &= \text{(Dotación Inicial de Salud [H - 1])} - \text{(Depreciación [Delta])} \\ &+ \text{(Inversiones [I])} \end{aligned}$$

Por tanto, el valor "[H]" depende en gran medida de inversiones eficientes que se hagan sobre la salud, dentro de las cuales están todas las relacionadas con el acceso a los servicios sanitarios (33); y es que una característica de la salud vista como un bien de carácter económico, es que posee un valor de uso pero no de cambio, pues las personas valoran de manera muy importante tener buena salud, pero están imposibilitadas para hacer intercambios con ella, lo que conlleva a que demanden servicios sanitarios en compensación, pues estos a diferencia de la salud, sí tienen tanto valor de uso como de cambio (35).

En su planteamiento Grossman buscó hacer la distinción del capital salud con otras formas de capital humano como son la educación y la experiencia que se asocian más con el nivel de productividad, mientras que por el contrario, el capital salud determinaría en sí mismo la disponibilidad de tiempo productivo a ofertar en el mercado, por lo que hacer inversiones en salud generaría la obtención de retornos, que se reflejan en tiempo saludable para ofrecer en el mercado para la producción de bienes y servicios, aunque aclara que no necesariamente una mayor salud implica mejores ingresos como sí ocurre con el capital humano, sin embargo, también afirma que se necesita un adecuado stock de salud para que los procesos tanto de aprendizaje como obtención

de experiencia se puedan llevar dar (33). Phelps le reconoce a Grossman haber tenido el primer avance conceptual en este sentido, al desarrollar un modelo formal de demanda sanitaria en el que integró los conceptos de capital humano y la producción de los hogares; Sin embargo, a su vez le critica que en su trabajo él ignoró por completo a Arrow, al no tener presente el problema que ejerce la incertidumbre sobre la demanda de servicios sanitarios (27).

### **3.3.3 Salud y mercado**

La teoría económica afirma en su Primer Teorema de Optimalidad que si se cumplen ciertos requisitos del modelo competitivo, como son una inversión, producción, empleo, consumo e intercambio voluntario y autónomo de bienes y servicios de acuerdo a las posibilidades y preferencias individuales de los agentes económicos, entonces no podrá existir ninguna otra forma de mejorar la situación de todos los actores involucrados sino es a través del mercado, por lo que la asignación de recursos necesariamente tendrá que ser óptima, pero si ocurre lo contrario, es indispensable reconocer las fallas que en el funcionamiento de este mecanismo no conllevan a asignaciones socialmente eficientes, por lo que se hace necesario introducir políticas públicas (26,30,35). Lo anterior fue justamente lo que motivó a Arrow a buscar comparar el desempeño ideal del modelo competitivo (por su alta capacidad explicativa y sus implicaciones en la eficiencia económica), con el real presente en la industria del cuidado médico, en lo referente a los flujos de servicios comprados y vendidos, la fijación de precios en el mercado, el comportamiento de los agentes económicos etc (26).

Mushkin ya había señalado que la manera particular como están organizados los servicios de salud y los métodos de pago que se emplean en los mismos, genera una serie de problemas que son de interés en el análisis económico; uno de los primeros inconvenientes que ella identificó en el uso del mercado como mecanismo óptimo para la asignación de recursos, tiene que ver con el hecho de que los consumidores no basan sus decisiones de acuerdo a sus preferencias, es decir que no son racionales económicamente, pues los ciudadanos mientras están saludables tienden a subvalorar los servicios médicos, ya que dicha demanda está condicionada por la enfermedad, lo que motivaría una subproducción de los mismos (31). Y es que precisamente la teoría económica hace énfasis en la importancia que tienen las preferencias personales de los consumidores, pues son estas las que determinan las clases y cantidades de bienes y servicios que se producen, gracias a que las decisiones de los consumidores regulan la distribución de recursos de una forma socialmente eficiente, pero esto sólo puede ocurrir dentro de un modelo de mercado con intercambio competitivo (35).

Justamente la falta de equilibrio competitivo en el sector salud y sus efectos sobre la distribución óptima de recursos fueron explicados por Arrow, principalmente como una medida para resolver los problemas de incertidumbre inherentes a este sector, la cual se puede apreciar a su vez en dos

sentidos, por un lado está la incapacidad de los consumidores de anticipar los cambios en su condición de salud, pues la enfermedad es por lo regular un fenómeno completamente impredecible, y por otro lado, existe falta de certeza en la eficacia de los tratamientos médicos, en lo que además hay una posición claramente dominante por parte del médico con respecto al paciente, que le permite a los primeros mediar en la toma de decisiones de los segundos, en una relación agente-principal que se caracteriza por un alto nivel de confianza y que se espera que no esté distorsionado por los intereses monetarios (conducta bastante inusual en otros mercados), pues existe una aversión social al ánimo de lucro en la prestación de servicios médicos, que despierta muchas suspicacias entre los diferentes agentes (26,30). Al respecto los postulados económicos establecen que el adecuado funcionamiento del sistema de mercado implica que los agentes involucrados en el consumo y la producción posean un suministro de información básica que les permita tener cierta autonomía en la planeación de sus decisiones, premisa que se violaría como consecuencia de la incertidumbre reinante (35).

Arrow analizó que aun en ausencia de incertidumbre, el mercado de la salud no podría lograr una condición óptima debido a la existencia de problemas de comerciabilidad (por ausencia de mercados relevantes, como por ejemplo uno que permita una transferencia de riesgos a terceros u otro que compense mediante el pago de un precio, los efectos tanto positivos como negativos de las externalidades derivadas en las conductas de los agentes), rendimientos crecientes, restricciones a la entrada de agentes (especialmente de los médicos) y restricciones al libre movimiento de precios (por supresión de la competencia abierta vía tarifas) (26,30). Todas estas situaciones que conllevan a que los agentes pierden autonomía e independencia en la toma de sus propias decisiones de producción, consumo, empleo e inversión, es a lo que se le denomina como un “fallo de mercado”, que no sólo imposibilita asignaciones socialmente óptimas, sino que de llegar a un caso extremo, inhibiría la producción de bienes socialmente deseables como algunos relacionados con la salud (35).

### **3.3.4 Fallas de mercado**

El objeto de análisis de Arrow se circunscribió específicamente a los servicios sanitarios, pues de acuerdo a los datos disponibles, eran estos los que presentaban los problemas de competitividad (26,30). Dentro de los factores responsables para que se produzcan fallos de mercado además de la incertidumbre, están la falta de racionalidad del consumidor, la conformación de monopolios u otras formas de competencia imperfecta, la existencia de bienes públicos, la ocurrencia de externalidades, la presencia de bienes meritorios y la información asimétrica. A continuación, se describen brevemente.

### **Incertidumbre**

Es un fenómeno que se presenta por insuficiencia de información sobre los eventos relevantes en la toma de decisiones respecto a fijación de precios, producción, elección de productos y preferencias, que con respecto al sector salud se reflejan principalmente en las variaciones impredecibles que puede tener la condición de salud y, muchas veces la ausencia de certeza en los procesos clínicos de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad (26,30,35).

Frente a este panorama de incertidumbre, Arrow afirmó que la ausencia de pólizas de aseguramiento en el mercado sanitario puede traer consigo externalidades financieras a los pacientes que conllevan a una pérdida de bienestar (26,30). Otra consecuencia de un escenario de incertidumbre es que los agentes asumirán comportamientos estratégicos que en su intención de maximizar su utilidad conllevaran a situaciones subóptimas como son las conductas de selección adversa, selección del riesgo y riesgo moral (26,30).

### **Irracionalidad del consumidor**

Esta conducta se deriva esencialmente por el desconocimiento objetivo de la propia condición de salud y por lo mismo, de los intereses que más le convendrían o interesarían al consumidor (26,31,35).

### **Información asimétrica**

En el sector salud se evidencia claramente por la posesión diferencial de información esencial para la toma de decisiones como ocurre por ejemplo en las relaciones médico – paciente, farmacéutica – médico, usuario – aseguradora. Particularmente en la relación médico-paciente se termina estableciendo una relación de agencia en la que el paciente delega la toma de decisiones al médico, reduciendo de esta manera su autonomía (26,30,35).

### **Presencia de bienes públicos**

La existencia de bienes no exclusivos y cuyo consumo supone una no rivalidad (e incluso una no rechazabilidad) como ocurre con algunos servicios preventivos y de salud pública es otras de las fallas de mercado presente en el campo de salud (26,35).

### **Presencia de externalidades**

En el campo de la salud es relativamente común que las personas reciban algún beneficio o perjuicio por las decisiones tomadas por terceros y en las que sus preferencias no fueron tenidas en cuenta, como sucede por ejemplo con el cambio de probabilidad de un individuo de adquirir una enfermedad infecto contagiosa por las decisiones de vacunarse o no, por parte de una tercera persona (26,35).

### **Bienes meritorios**

Se produce por la reducción en la autonomía de las personas de escoger libremente las cantidades de consumo de un bien determinado, debido a que sus preferencias individuales explícitas son sustituidas por la agregación del conjunto de valoraciones sociales, en la que el Estado termina muchas veces induciendo su consumo, como ocurre por ejemplo con el aseguramiento (35).

### **Fallo de la asignación pública**

La asignación de recursos alternativa al mercado, es decir, la centralizada por parte del Estado, también presenta vulnerabilidades de funcionamiento dentro de las que se pueden mencionar una discordancia entre ingresos y gastos, externalidades, inequidad etc. (35).

## **3.3.5 Evaluación microeconómica**

Desde los primeros padres de la economía moderna se buscó incluir la aplicación de técnicas y métodos de análisis buscando alinearse con el desarrollo de las ciencias naturales dentro del prevalente paradigma modernista de la época, de manera tal que las técnicas matemáticas guiaron los aspectos filosóficos, morales y políticos de la economía (28); es así como la Comisión Mixta de Economía del Congreso de los Estados Unidos estimuló en 1957 una política para que la determinación del presupuesto público se basara en el desarrollo de principios, este hecho contribuyó a pensar en la necesidad de asignar los recursos en salud de una manera eficiente, por tal motivo, la preocupación por evaluar el rendimiento de las inversiones en salud medido por las variaciones en la capacidad productiva motivaron a Mushkin a señalar la importancia de implementar análisis para el uso óptimo de los recursos que condujeran a mejorar la calidad de vida de las personas (31). De acuerdo a Mushkin, después de la Segunda Guerra Mundial Winslow le dio un nuevo significado a las análisis de costo-beneficio pues resaltó cómo las inversiones en salud se reflejan en retornos al capital humano, idea que fue compartida por Myrdal, pues ambos indicaron que los programas sanitarios podrían aumentar la productividad de las personas, al igual que su disponibilidad para trabajar; de esta manera, Winslow mencionó por qué la enfermedad y la pobreza se terminan asociando en un círculo vicioso (31).

Es que fue precisamente después de la culminación de la Segunda Guerra Mundial, que los análisis costo-beneficio fueron ganando impulso gracias a estudios y actividades de algunas organizaciones internacionales, esto se evidenció en el debate Winslow – Myrdal citado por Mushkin, en el que Winslow señaló la importancia de que los programas en salud pública fueran planeados manteniendo una adecuada relación entre sus costos y los resultados obtenidos, procurando estimar los retornos económicos derivados de la morbi-mortalidad reducida; aunque al respecto Myrdal advirtió en ese momento sobre la dificultad de medir el valor económico de los programas dirigidos a la promoción de la salud de la población, pues existía una brecha entre los costos y los beneficios observados en el corto plazo y que en el largo plazo se podría diluir por causa de la interacción con otros factores, por tanto, era necesario que el cálculo del precio de la salud y el

costo de la enfermedad estuviera basado en un valor distinto al monetario asignado por las personas (31).

A pesar de los importantes señalamientos de Arrow sobre los problemas presentes en el mercado sanitario, los primeros economistas de la salud iniciaron sus abordajes al sector haciendo uso de las herramientas, los enfoques y los análisis tradicionales de la economía (27). Quizás por esta razón los estudios efectuados para antes de los años 70 no tuvieron un efecto o aplicación evidente, pues sus preguntas se enfocaron a la demanda y suministro utilizando métodos tradicionales y fuentes de datos transversales altamente agregados, como por ejemplo los promedios de gasto sanitario anuales per cápita agrupados por países (27).

Con el tiempo, al igual como sucedió con las ciencias biológicas o la física, la economía ha visto la necesidad de investigar haciendo uso de unidades de análisis más pequeñas (27). Con respecto a esto, Phelps aseguró que la economía de la salud se concentraría en la toma de decisiones a partir de datos cada vez más desagregados (obtenidos por cada paciente, para enfermedades específicas y episodios específicos), así mismo, que las herramientas para la toma de decisiones se constituyen en un poderoso insumo para la racionalización de los recursos sanitarios, señalando con ello la importancia de recopilar directamente los datos originales (27).

En las publicaciones de Health Economics a lo largo de su historia ha quedado registrada la evolución de las herramientas de análisis económico en salud, mostrando avances tanto en el uso de sus técnicas de evaluación como en las fuentes de obtención de datos, las cuales han servido como insumo para su aplicación en los cuidados médicos y las políticas sanitarias; justamente el incremento de las evaluaciones económicas en salud condujo a que los médicos identifiquen que detrás del uso de recursos sanitarios existe un costo de oportunidad (37). La razón de las evaluaciones económicas en salud se debe en gran medida a que constantemente se produce nueva tecnología que aunque por lo general ofrece mejores resultados sanitarios que sus antecesoras, también se suele acompañarse de precios sustancialmente mayores para la resolución de un mismo problema; dichas variaciones en la práctica clínica por la introducción de una nueva tecnología pueden incluso llegar a afectar el gasto sanitario global y su relación con el PIB (35).

Precisamente los hechos que impulsaron el interés por las evaluaciones económicas y su importancia para la toma de decisiones formales en política pública ocurrieron particularmente en la década de los 90, cuando se usaron datos de costo-efectividad para apoyar solicitudes de reembolso de medicamentos y, el insumo de sus análisis también sirvieron para la introducción de nuevas tecnologías en los sistemas de salud de Australia y Canadá, a lo que le siguió la creación del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica NICE en Inglaterra y el país de Gales (37). Ciertamente han sido las aproximaciones microeconómicas, mediante el uso de sus herramientas de análisis estándar de oferta y demanda, las que quizás más servicios le han aportado históricamente a la economía de la salud, donde se han explotado como en ningún otro campo de la economía (27).

Dichas técnicas utilizan la teoría económica para suministrar información en la toma de decisiones con criterios de eficiencia entre alternativas que compiten por recursos escasos, maximizando los niveles de salud con los recursos disponibles y reduciendo con ello el despilfarro o la renuncia a incrementar el bienestar social por costos de oportunidad (11,35). Las evaluaciones económicas han tenido notables progresos en las últimas décadas en lo que respecta a la caracterización y comunicación de la incertidumbre, por ejemplo, el uso de aproximaciones probabilísticas para los análisis de sensibilidad fueron motivadas por la extracción de datos a través de los ensayos clínicos aleatorizados ECAs, los cuales han servido como fuente para la determinación no sólo de la eficacia clínica de las tecnologías, sino que además proporcionan otros importantes insumos como lo son información más detallada sobre los outcomes de los pacientes, el consumo de recursos y datos con distribuciones parametrizadas de más fácil predicción (37).

Por su puesto, aunque la información proporcionada con los ECAs ha traído consigo importantes contribuciones, lo cierto es que no está exenta de problemas, como lo son los sesgos derivados por la agrupación de datos provenientes de diferentes países y su extrapolación a las realidades locales o, disimilitudes existentes entre la práctica clínica rutinaria y las condiciones de laboratorio tanto para los resultados clínicos como para lo referente al consumo de recursos (37). Aunque al comienzo se presentaron numerosos debates entre el uso alternativo de los ECAs y los modelos de decisión en el marco de las evaluaciones económicas, ya para finales de la década de los 90 se concluyó que los mismos son complementarios más que sustitutos, incluso, que los modelos de decisión siempre serían necesarios (37); así, aunque en la toma de decisiones bajo condiciones de incertidumbre los análisis económicos se han basado en los modelos de maximización de la utilidad esperada, con las estructuras provistas por Neumann y Morgenstern, Phelps afirma que a futuro se requerirá ajustar aún más las herramientas de análisis para la comprensión del rol que ejerce no solo la incertidumbre, sino también las asimetrías de la información tanto en la toma de decisiones, como en la interacción de los agentes económicos entre sí, por cuanto persisten conflictos entre la teoría y el comportamiento de los individuos en el mundo real (27).

No obstante como lo señaló Fuchs, el apoyo de la economía en estructuras teóricas y análisis sistemáticos para la generación de información con datos imperfectos que sirvan de insumo para la toma de decisiones, ofrece ventajas para el abordaje de muchos asuntos sanitarios, lo cual ha sido heredado por la economía de la salud para resolver muchos problemas que han emergido en las últimas décadas en el sector sanitario relacionados con la escasez, sustitución, incentivos, análisis marginal, incertidumbre etc. (34).

La teoría económica dice que el bienestar social puede maximizarse poniendo en práctica las intervenciones más eficientes (38), el criterio entonces que usa esta ciencia social para hacer la escogencia entre diferentes alternativas es justamente la eficiencia, que es la base de las evaluaciones económicas, entendida como el proceso de obtener los mejores resultados posibles con los recursos disponibles, en este caso, se cumpliría cuando se logre el máximo nivel de salud con los recursos a disposición (11). Por tal motivo "el verdadero costo de la atención sanitaria no

es el dinero, sino los beneficios sanitarios que podrían haberse obtenido si se hubieran invertido dichos recursos en la mejor alternativa" (32), esto significa que sólo utilizando las opciones que realmente funcionan y haciéndolo de una manera adecuada, es una forma de ser eficientes (11), con lo cual se lograría hacer una maximización de beneficios.

Para lograr lo anterior es necesario determinar cuándo y en quién una determinada tecnología sanitaria puede resultar efectiva, ya que la eficiencia va en función de cómo se utilicen las opciones, así que la toma de decisiones debe procurarse de manera informada frente alternativas que compiten entre sí (38), pues como afirma Sacristán y colaboradores, "no existen intervenciones eficientes o ineficientes, sino uso eficiente o ineficiente de las intervenciones. Probablemente, casi todas las intervenciones serían eficientes si se utilizasen en los pacientes idóneos" (39). De esta manera, las evaluaciones económicas en salud pretenden aportar información a los planificadores sanitarios sobre la óptima asignación de recursos entre usos alternativos, buscando maximizar los beneficios (40). Para cumplir con este propósito, ellas consideran tres elementos dentro de sus análisis: a) unas alternativas a comparar; b) los recursos que se utilizan, y c) los resultados obtenidos; si se incluyen todos los tres factores dentro de una técnica, ésta será clasificada como una evaluación económica completa, en caso contrario, será parcial (10).

### **3.3.6 Evaluaciones económicas y enfermedades raras**

Existe una brecha entre los avances de la medicina y lo que se puede considerar como económicamente factible, pues el rápido desarrollo de tecnologías sanitarias es en cierta medida endógeno y no va de la mano con las restricciones financieras de los sistemas de salud, por lo que la economía debe proporcionar métodos rigurosos para que los *trade offs* en las elecciones sean cada vez más estrictos y maximicen el bienestar social, especialmente al recordar que muchas de las actuales tecnologías se orientan más a mejorar la calidad de vida que a prolongarla, por lo que se hace necesario cuestionarse si dentro de las preferencias sociales se incluye la extensión de estos beneficios a todos sus miembros sin distinción, especialmente si se tiene presente otras áreas diferentes a la sanitaria que demandan atención y que también son del interés de la sociedad (34).

En la aplicación exhaustiva de las evaluaciones económicas se han encontrado situaciones particulares en las que no logran acomodarse por completo sus principios generales, motivo por el cual requieren unas consideraciones especiales al momento de aplicar sus reglas, tal como sucede con las denominadas "enfermedades raras", esto fue reconocido en un documento del NICE, el cual clasificó este tipo de patologías dentro de la categoría de "circunstancias especiales" (4). Por el anterior motivo, el rechazo de dichas tecnologías (que en su mayoría son los denominados "medicamentos huérfanos"), genera cuestionamientos, pues el motivo principal para este tipo de decisiones se fundamenta en que sus razones de costo efectividad superan los umbrales establecidos, aunque en realidad sea muy inusual que estos fármacos cumplan con el criterio de eficiencia preestablecido, haciendo necesario explicitar los criterios empleados como son la

gravedad de la enfermedad, la existencia de riesgo inmediato o no de perder la vida, la disponibilidad de otros tratamientos etc. (4).

Otro de los problemas asociados a las enfermedades raras tiene que ver con el reducido número de pacientes que reciben estas terapéuticas, lo que condiciona el acceso a los datos clínicos para la ejecución de una evaluación económica ideal, por lo que es indispensable flexibilizar los métodos para la obtención de los resultados clínicos y la selección de las variables de eficacia (aunque se espera que de cualquier forma sean clínicamente relevantes) (4). Incluso en estos casos, los modelos de decisión siempre serán necesarios, aunque los mismos sean construidos con datos disponibles provenientes de estudios empíricos, pues aun los mismos ECAs difícilmente podrían proporcionar información de desenlaces finales cuantos estos se presentan en el largo plazo (37). En estos casos, en los que el análisis de los “micro datos” en el campo de la salud presentan ciertas particularidades, como sucede con la toma de las decisiones más relevantes, que por lo regular son de carácter binario (usar o no una terapéutica) o, en que algunos de los resultados esperados con el uso de las tecnologías evaluadas se miden como el tiempo transcurrido en un estado relativamente saludable o el tiempo transcurrido entre una recaída y otra (eventos recurrentes), es necesario usar técnicas econométricas un poco más sofisticadas como son los modelos de elección discreta (como los árboles de decisión o las regresiones tipo probit o logit) y/o funciones tipo hazard (modelos de riesgos proporcionales) (27), como los que se requieren emplear para el análisis de una condición especial como resulta la hemofilia, que es considerada por el Ministerio de Salud y Protección Social como una enfermedad huérfana, por ser crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia demasiado baja que incluso, figura dentro de la Cuenta de Alto Costo en el Sistema de Seguridad Social en Salud en Colombia, por el alto consumo de recursos que demanda (41).

## 4. DISEÑO METODOLÓGICO

### 4.1 Tipo de Estudio:

Evaluación económica de tecnología sanitaria de tipo costo – efectividad basada en datos retrospectivos, que compara los costos y las efectividades entre la profilaxis secundaria versus el tratamiento a demanda en pacientes con hemofilia tipo A y B.

### 4.2 Población Objetivo:

Pacientes de sexo masculino con diagnóstico médico de trastorno hemorrágico congénito por deficiencia de los factores VIII o XIX de coagulación (hemofilia A y/o B) reportados a la Cuenta de Alto Costo del Ministerio de Salud y Protección Social por parte de la Empresa Administradora de Planes de Beneficio EAPB Salud Total EPS del grupo de sus usuarios a nivel nacional, con niveles de gravedad leve, moderado o severo, edad reportada por historia clínica superior a los tres años al inicio del seguimiento, que se encuentren recibiendo o hayan recibido alguno de los dos esquemas que son objeto del presente análisis, es decir, profilaxis secundaria o tratamiento por episodios hemorrágicos (tratamiento a demanda); en caso de pertenecer a este último esquema, tener las características necesarias para recibir profilaxis secundaria en caso de haberlo requerido, en ese orden de ideas, se excluyen también aquellos pacientes que en el periodo de seguimiento estuvieran recibiendo profilaxis primaria o profilaxis terciaria. El análisis por subgrupos incluye tanto el tipo de hemofilia (A o B), como el nivel gravedad (leve, moderado o severo), dado que dichas variables pueden afectar la estimación de la costo-efectividad.

### **4.3 Perspectiva:**

La perspectiva del análisis corresponde a la del tercer pagador, en este caso, la Empresa Administradora de Planes de Beneficio EAPB Salud Total EPS, es decir que sólo se tendrán en cuenta los costos asociados al uso de recursos directos para la provisión de las intervenciones objeto del presente análisis, específicamente los relacionados con el consumo de factores de coagulación, pues se sabe que representan el mayor gasto dentro de los programas de atención para este tipo de deficiencia, alcanzando a explicar hasta más del 90% del costo global en el cuidado de las personas con hemofilia, por lo que se constituyen en sus mayores predictores (2,7,13,15,42,43). Adicionalmente la estrategia del programa de hemofilia de Salud Total EPS tal como lo recomiendan las “Guías para el Tratamiento de la Hemofilia” de la Federación Mundial de Hemofilia, incentiva que el tratamiento tenga lugar en la casa del paciente y en la medida de lo posible de manera autoadministrada, lo que reduce los gastos asociados con infraestructura, equipamiento, talento humano etc. De este modo, se omiten también los costos directos e indirectos asumidos por el paciente y su familia y, los costos derivados para otros sectores como el productivo o educativo.

### **4.4 Opciones a Comparar:**

Las opciones a comparar corresponden a la profilaxis secundaria versus el tratamiento a demanda. La primera de ellas consiste en la aplicación del protocolo de terapia de remplazo de concentrados de factor de coagulación en cualquier formulación (plasma fresco congelado, crioprecipitado, concentrados de factor de coagulación derivados del plasma liofilizado o concentrado de factor de coagulación recombinante), suministrado de forma periódica y continua (es decir, con la intención de ser aplicada durante 52 semanas por año), bajo cualquier esquema de tratamiento (Malmö, Utrecht, canadiense u otro), con cualquier frecuencia semanal, a cualquier dosis, que se inicie después de los tres años de edad, en aquellos pacientes que ya han tenido al menos dos episodios de hemartrosis en alguna articulación grande (tobillos, rodillas, caderas, codos y hombros) y, antes del inicio de una enfermedad articular documentada por examen físico e imágenes diagnósticas.

La segunda opción corresponde a la aplicación de tratamiento con concentrados de factor de coagulación en cualquier formulación (plasma fresco congelado, crioprecipitado, concentrados de factor de coagulación derivados del plasma liofilizado o concentrado de factor de coagulación recombinante) u otras terapias coadyuvantes hemostáticas, con cualquier frecuencia y a cualquier dosis, que se aplica únicamente cuando el paciente no está en un régimen de profilaxis (primaria, secundaria o terciaria) y haya presentado evidencia clínica de una hemorragia.

#### **4.5 Horizonte Temporal:**

El horizonte temporal es válido para un periodo de 12 meses, que corresponde a un tiempo inferior a la media de seguimiento de pacientes que fueron incluidos en el presente trabajo, el cual es suficiente para determinar tanto los costos promedio que requieren cada una de las alternativas incluidas, así como los resultados esperados seleccionados en el presente análisis. Sin embargo, se sabe que las opciones a comparar ejercen efectos importantes sobre desenlaces finales, que afectan a su vez significativamente a los costos, pero que sólo podrían ser evidenciados a largo plazo, por lo que no alcanzan a ser captados en el presente análisis.

#### **4.6 Tasa de descuento:**

Se acogerán las recomendaciones del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS que en sus guías exhorta a que sólo para horizontes temporales superiores a un año se use en Colombia una tasa de descuento común tanto para los costos como para los desenlaces, motivo por el cual para el presente análisis no se aplicará (44).

#### **4.7 Selección de resultados:**

Se escogió como unidades naturales de medición de la efectividad la prevención de las hemartrosis espontáneas, que hacen parte de la cadena causal en la historia natural de las artropatías hemofílicas que son como tal, las que se constituyen en el desenlace final, no obstante, dado que se trata de un evento crónico que requeriría largos periodos de seguimiento, que superan por mucho los tiempos de registro en las historias clínicas de la cohorte de pacientes de Salud Total EPS, se optó por un resultado intermedio.

Aunque originalmente se había elegido el desarrollo de inhibidores de factor de coagulación como evento adverso asociado al uso de las alternativas evaluadas, este no se pudo incluir debido a que hay un porcentaje importante de pacientes (36%) de los que se desconoce si tienen o no inhibidores, pero por sobre todo, por la imposibilidad de determinar por historia clínica si los tratamientos objeto de la presente evaluación antecedieron al desarrollo de inhibidores.

#### **4.8 Medición de la efectividad:**

La determinación de la efectividad de las tecnologías evaluadas se inició usando la base de datos del “Reporte de información de pacientes diagnosticados con hemofilia y otras coagulopatías asociadas al déficit de factores de coagulación” que las Empresas Administradoras de Planes de Beneficio EAPB, en este caso Salud Total EPS, le deben reportar a la Cuenta de Alto Costo del Ministerio de Salud y Protección Social. La información contenida en dicho archivo permitía

obtener los datos de caracterización de los pacientes solicitados en el Anexo Técnico de la Resolución 123 de 2015 del Ministerio de Salud y Protección Social, que incluye de manera global datos de identificación, diagnóstico, antecedentes, tratamiento inicial y actual, caracterización de hemorragias, complicaciones, equipo multidisciplinario, urgencias y hospitalizaciones.

A la base de datos se le aplicó un filtro para el reconocimiento inicial de los pacientes que serían objeto de análisis. Con los datos de identificación de los mismos se procedió a hacer la correspondiente revisión de las historias clínicas, las cuales se han venido digitalizando desde el 2010, por parte de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud IPS que administran el programa de hemofilia para Salud Total EPS y que le remiten periódicamente a esta última una copia actualizada de las mismas. El programa de hemofilia cuenta con un sistema de vigilancia epidemiológico que usa una estrategia de búsqueda pasiva de eventos hemorrágicos o de cualquier otro tipo de complicación, mediante la disposición de una línea telefónica de atención gratuita tipo 01 8000 que opera las 24 horas a nivel nacional, en la que los pacientes y su familia pueden reportar cualquier signo o síntoma de sangrado u otro tipo de acontecimiento que ponga en riesgo la integridad del paciente con hemofilia, para poder recibir la correspondiente orientación profesional. Esta acción se complementa con una estrategia de búsqueda activa en el cual un profesional de la salud entrenado se comunica telefónicamente con cierta periodicidad con el paciente y/o su cuidador (por lo regular una vez a la semana de acuerdo a las características y antecedentes recientes del paciente) para indagar por cualquier signo o síntoma sugestivo de sangrado o evento programado que pueda desencadenarlo (como procedimientos médicos) y en el que además se le retroalimenta sobre la importancia de informar de manera inmediata la aparición de dichos eventos.

El programa adicionalmente dispone de un equipo multidisciplinario de profesionales sanitarios que incluyen desde médicos hematólogos, ortopedistas, reumatólogos, médicos generales, odontólogos, fisioterapeutas, enfermeras profesionales y auxiliares, químicos farmacéutas, psicólogos y trabajadores sociales que hacen seguimiento periódico a cada uno de los pacientes según sus necesidades. Estos controles se efectúan en forma tanto intramural en las instalaciones de las IPS que administran el programa, como de forma domiciliaria. En ambos escenarios se educa al paciente y a sus cuidadores sobre cómo reconocer los episodios de sangrados y la importancia de reportarlos inmediatamente para procurar la correspondiente atención.

Cuando un paciente presenta un sangrado o un cuadro sugestivo de este tipo de evento, este o su familia debe reportarlo inmediatamente a la línea de atención telefónica a nivel nacional, en donde se evalúa las características iniciales asociadas al mismo y se le dan las orientaciones correspondientes al paciente o su cuidador. De acuerdo a la configuración inicial del caso, se procura agendar una consulta directamente con el médico hematólogo o se hace seguimiento telefónico diario una o varias veces por día para monitorear la evolución del sangrado. Es el médico hematólogo o en su defecto un médico general entrenado propio del programa quien diagnóstica si se trata de una hemartrosis espontánea o traumática, u otro tipo de sangrado o molestia.

Toda la información anteriormente descrita queda consignada en las historias clínicas de la IPS que administra el programa y que luego son reportadas a Salud Total EPS. Esta información se cruzó con el sistema de información de historias clínicas digitalizadas de la red primaria de IPSs de Salud Total EPS, donde se registran tanto las consultas externas como las hospitalizaciones y las urgencias pertenecientes a Salud Total EPS.

De las anteriores fuentes de información se extrajo los datos de ocurrencia de los resultados seleccionados (hemartrosis espontáneas), las fechas del evento y duración de los sangrados, el tiempo transcurrido entre una hemartrosis espontánea y otra, es decir, el tiempo transcurrido libre de hemartrosis o sus recurrencias. Así mismo se identificó la alternativa de tratamiento recibido por el paciente (profilaxis secundaria o tratamiento a demanda), las fechas de inicio y finalización (si aplicaba) de la alternativa terapéutica recibida o los cambios entre una opción y otra; se pudo caracterizar así mismo qué tipo de tratamiento estaba recibiendo el paciente cuando ocurrían las hemartrosis. Estas fuentes también sirvieron para identificar otras covariables de interés para el análisis como son el peso y la edad del paciente al inicio y al final de seguimiento (que posteriormente fueron promediadas), el nivel de gravedad o severidad de la hemofilia, el tipo de deficiencia (A o B), así como el consumo de Unidades de factores de coagulación (que será descrito más ampliamente en la sección “4.9 Estimación de uso de recursos y costos”).

Estos datos fueron organizados en un archivo de Microsoft Excel®, para posteriormente ser totalizados y obtener de ellos la información de frecuencias, estadísticas de tendencia central y de dispersión, así como la distribución de cada una de las covariables entre los grupos de tratamiento, para poder determinar así su comparabilidad, haciendo uso de las herramientas de análisis del Microsoft Excel®.

Dado que las hemartrosis espontáneas corresponden a un desenlace en salud que se pueden medir de forma binaria (1 = Sí ocurre el evento; 0= No ocurre el evento), que además están relacionadas con la supervivencia de un grupo, no en el sentido estricto de mortalidad, sino más bien con el tiempo que transcurre hasta que se produce o no el suceso de interés, es decir que no se miran los desenlaces en un punto fijo del tiempo y, que le pueden ocurrir en más de una ocasión a un mismo sujeto a lo largo de un periodo de seguimiento, se eligió el modelo de riesgos proporcionales de Cox para la estimación de la efectividad de las tecnologías sanitarias, pues además de estimar este resultado bajo las condiciones anteriormente descritas, permite ajustar por otras covariables que podrían confundir los hallazgos, como son la edad de los pacientes, el nivel de severidad de la hemofilia, el tipo de deficiencia o la cantidad de unidades de factor de coagulación empleados por paciente, de las que se espera que no tengan una distribución homogénea entre los grupos a cotejar, dada la imposibilidad de asignar los tratamientos de forma aleatoria, afectando así la comparabilidad de los grupos.

De esta manera se puede modelar la relación entre la supervivencia y varios predictores de la misma, incluyendo la variable de exposición (alternativas de tratamiento) mediante un análisis

multivariante, que permite obtener las Hazard Rate o tasas instantáneas, las cuales indican el tiempo infinitesimal para que ocurra el evento, es decir, la probabilidad condicional que tiene un paciente de presentar una hemartrosis espontánea en el siguiente instante de tiempo.

El modelo empleado corresponde al propuesto por Prentice, Williams y Peterson (45) para el análisis de regresión multivariado de eventos recurrentes, donde el tiempo de seguimiento de las recurrencias se inicia desde el momento de ocurrencia de la hemartrosis inmediatamente anterior, y cuya función de riesgo se puede escribir de la siguiente manera:

$$h [t \setminus \beta_s, X(t)] = h_{0s}(t - t_{s-1}) \exp[x(t)b_s], \quad (4.1)$$

Donde  $X(t)$  denota el vector de covariables  $x(u) = [x_1(u), \dots, x_p(u)]$  de cada paciente  $I$  disponible en el tiempo  $u \geq 0$  incluido en el análisis, así que  $X(t) = x(u): u \leq t$ . De manera equivalente,  $\beta_s = b(u): u \leq t$ , donde  $b(u)$  es el coeficiente de sangrados que presenta un paciente para el tiempo  $u$ .

La función  $h(t)$  corresponde al riesgo infinitesimal de desarrollar una hemartrosis en un estrato específico. El subíndice  $s$  corresponde al estrato en el que se encuentra un paciente  $I$  durante el periodo de tiempo  $t$ . Así, en el primer estrato se reúnen todos los pacientes que presentan por lo menos una hemartrosis espontánea, más aquellos que fueron censurados por no haber presentado ningún sangrado articular durante todo el seguimiento; en el segundo estrato están los pacientes que después de haber presentado una hemartrosis en el primer estrato, tienen una recurrencia del evento o simplemente son censurados por no volver a presentar más sangrados en el transcurso de tiempo restante de análisis; este proceso se repite de manera iterativa hasta que finalice el seguimiento de todos los pacientes.

$\beta_s$  es equivalente a los periodos de tiempo en que se presentan los sangrados  $T_1 < \dots < T_{b(u)}$  en  $[0, s]$ , y  $d_s$  denota las diferencias de tiempo (gap time) de ocurrencia de los sangrados  $t - t_{s-1}$  ordenados en el estrato  $s$ , donde  $t_{s-1}$  corresponde al tiempo del sangrado en el estrato anterior, por lo que para el  $l$ -ésimo sujeto que sangra en el tiempo  $t_{sI}$  su gap time se expresa como  $u_{sI} = t_{sI} - t_{s-1I}$ . Permitiendo que  $u_{s(1)} < \dots < u_{s(d_s)}$  denote los distintos gap times observados y ordenados en el estrato  $s$ , y  $R(u, s)$  corresponde al conjunto de pacientes en situación de riesgo en el estrato  $s$  justo antes del gap time  $u$ , de manera que dicho conjunto sólo incluye aquellos pacientes que no fueron censurados en  $s-1$ . Entonces la probabilidad parcial para el modelo (4.1) puede desarrollarse de la siguiente manera.

$$L(\beta) = \prod_{s \geq 1} \prod_{i=1}^{d_s} \frac{\exp[b_s x_{si}(t_{s(i)})]}{\sum_{I \in R(U_{s(i)}, S)} \exp[b_s x_{sI}(t_{s(i)})]} \quad (4.2)$$

Aunque con este modelo la estimación de los coeficientes de regresión se hace por estrato, el interés principal del presente análisis es conocer la importancia global de las covariables en la predicción de las hemartrosis espontáneas, más que el número de recurrencias y el riesgo de presentar cada una de ellas por estrato, por lo que se estimaron los riesgos globales de hemartrosis para profilaxis y tratamiento a demanda, ajustado por las covariables de mayor interés. Los datos se organizaron para ser corridos en el software SPSS® aplicando un análisis de supervivencia mediante la regresión de Cox para la estimación de los coeficientes comunes de las covariables.

## 4.9 Estimación de uso de recursos y costos:

### 4.9.1 Identificación de los eventos generadores de costo

La estimación del uso de recursos se inició identificando el evento principal generador de costos, que para el caso de ambas alternativas de tratamiento consiste en las infusiones de concentrados factor de coagulación. La identificación de estos eventos se hizo a través de las mismas fuentes información descritas en la sección “4.8 Medición de la efectividad”, es decir, principalmente por medio de la revisión de las historias clínicas digitalizadas parte de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud IPS que administran el programa de hemofilia, lo cual se complementó con la información de la base de datos del reporte de “Información de pacientes diagnosticados con hemofilia y otras coagulopatías asociadas al déficit de factores de coagulación” a la Cuenta de Alto Costo del Ministerio de Salud y Protección Social y el sistema de información de historias clínicas digitalizadas de la red primaria de IPS de Salud Total EPS. En dichas historias clínicas queda consignado cada ocasión en la que el médico tratante prescribe el uso de concentrados, especificando el tipo de factor de coagulación prescrito a un paciente, bien sea que hayan sido ordenados para la atención de un evento hemorrágico, o para administración continua en un esquema de profilaxis.

### 4.9.2 Cuantificación de los eventos generadores de costo

En las historias también se registran las ordenes médicas con la frecuencia de administración del concentrado (días y horarios de aplicación a la semana), las dosis parciales (por cada aplicación) y totales (cantidad total de Unidades de factor ordenadas para dicho paciente), así como la duración de la orden. Este tipo de especificaciones aplicó tanto para el tratamiento a demanda como para el tratamiento profiláctico, la única diferencia consistió como es de esperarse, en que las órdenes para la primera alternativa se hicieron ex post a los eventos hemorrágicos (si los había), mientras

que para la segunda eran ex ante. De esta manera, para la cuantificación de los eventos generadores de costo CEGC para el esquema profiláctico se empleó el siguiente modelo construido en Excel®:

$$CEGC_{Profilaxis} = \sum_{i,j=1}^{N_x} d_{ij} f_{ij} t_{ij} \quad (4.3)$$

Donde,

$N_x$  es número total de pacientes en el esquema de tratamiento de profilaxis secundaria.

El subíndice  $i$  representa al  $i$ -ésimo paciente bajo el esquema de tratamiento  $x$ ; con  $i = 1, 2, \dots, N_x$ .

El subíndice  $j$  representa el tipo específico de medicamento empleado por el paciente  $i$ .

$d$  corresponde a la dosis del medicamento  $j$ , por parte del paciente  $i$ .

$f$  = es la frecuencia de consumo del medicamento  $j$ , por parte del paciente  $i$  a la semana.

$t_{ij}$  = es el número de semanas en las que el paciente  $i$  usó el medicamento  $j$ .

El modelo de CEGC para el tratamiento a demanda es similar al modelo 5.3 de la profilaxis, salvo que cambia  $N_x$  por  $N_y$  que corresponde al número total de pacientes en el esquema de tratamiento a demanda  $y$ ,  $t_{ij}$  por  $e_{ij}$ , donde esta última expresión representa el número de episodios de hemartrosis espontáneas en los que el paciente  $i$  usó el medicamento  $j$ , así:

$$CEGC_{Demanda} = \sum_{i,j=1}^{N_y} d_{ij} f_{ij} e_{ij} \quad (4.4)$$

### 4.9.3 Valoración de los eventos generadores de costo

La valoración monetaria se basó en la información contenida en las Circulares de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos y en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED). Siguiendo las recomendaciones de IETS (20), se verificó los Códigos Únicos de Medicamentos (CUM) de los concentrados de factor registrados en las historias clínicas de los pacientes en el listado CUM del INVIMA, luego de haberlos cotejado y confirmar su coincidencia, se extrajeron de la base de datos del SISMED los precios de cada código CUM del periodo de enero a diciembre de 2015, correspondientes al canal institucional de reporte de precios de venta de laboratorios (o en su defecto, el canal institucional mayorista), tomando como base para las estimaciones el promedio ponderado de precios  $y$ , para el análisis de sensibilidad, la ponderación de precios mínimo y máximo, reemplazando estos últimos, por el precio máximo establecido en las Circulares de la Comisión Nacional de Precios cuando diere a lugar.

Teniendo en cuenta la variedad de concentrados de factor que se emplean en el tratamiento de la hemofilia, para la obtención de los Costos del Caso Base CCB que servirán de referencia para las estimaciones del presente análisis, se modificaron las ecuaciones 5.3 para profilaxis y 5.4 para tratamiento a demanda, agregándoles la variable  $c_j$  que corresponde al costo del medicamento  $j$ -ésimo, y promediando por el número de pacientes de cada alternativa, con lo que quedan así:

$$CCB_{Profilaxis} = \frac{1}{N_x} \sum_{i,j=1}^{N_x} d_{ij} f_{ij} t_{ij} c_j \quad (4.5)$$

$$CCB_{Demanda} = \frac{1}{N_y} \sum_{i,j=1}^{N_y} d_{ij} f_{ij} e_{ij} c_j \quad (4.6)$$

Nótese que la direccionalidad en la construcción del costeo usa un modelo Bottom up, ya que se toma a partir de los costos unitarios por cada paciente y concentrado de factor empleado de manera ascendente, hasta estimar el costo general de todo el tratamiento por cada tecnología evaluada.

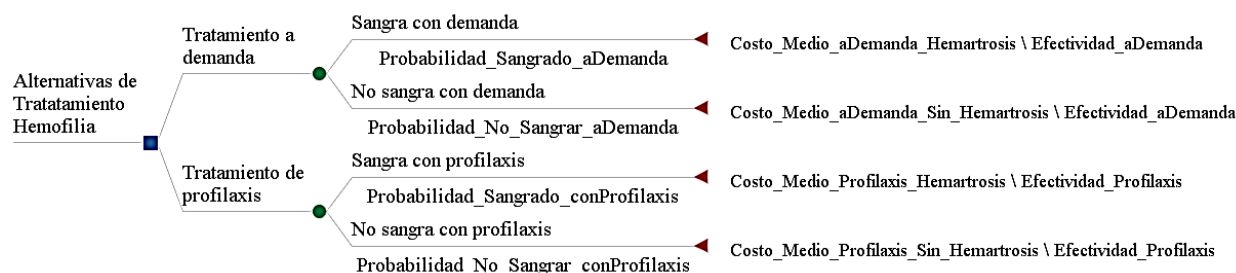
#### 4.10 Moneda, fecha de precio:

Para los resultados de los costos se usó como año de referencia el 2015 y como moneda, los pesos colombianos.

#### 4.11 Modelización:

Para hacer los correspondientes análisis de escenarios económicos de las efectividades y los costos, se usó un modelo de elección discreta tipo árbol de decisión construido con el software TreeAge®, diseñado con la capacidad de variar los diferentes valores que pueden asumir los acontecimientos fundamentales incluidos en la presente evaluación económica, que en este caso son las probabilidades de desarrollar hemartrosis espontáneas, la efectividad de las dos alternativas medida como reducción de riesgo de sangrados articulares y, sus correspondientes efectos sobre el consumo de recursos monetarios estimados en pesos colombianos, ejecutados para un periodo de tiempo de un año, los cuales fueron elaborados por tipo de deficiencia (A o B), con sus correspondientes niveles de severidad; la figura 4.1 provee el esquema base del modelo.

Figura 4.1: Estimación de riesgos específicos por subgrupos



Fuente: Elaborado el por autor

La elección de un modelo de árbol de decisión se debe básicamente a su simplicidad para ensamblar los parámetros necesarios en la estimación de los costos y los resultados en salud, los cuales ocurren en un periodo relativamente breve de tiempo, además que por las características del estudio, no se cuenta ni con desenlaces finales ni con diferentes estados de salud a través de los cuales transiten los pacientes y, que ameriten un modelo más complejo para aportar los elementos necesarios para la toma de decisiones.

#### 4.12 Supuestos del modelo:

En el modelo se asume que las únicas hemartrosis que se pueden prevenir con las tecnologías evaluadas son las espontáneas y que las traumáticas son derivadas de eventos que en su mayor proporción son contingentes, por tanto, se presentarían en igual magnitud independientemente del tipo de terapia de remplazo utilizado. Así mismo se asume que el consumo de recursos sanitarios diferentes a los factores de coagulación es similar entre las dos alternativas, esto quiere decir que se considera que los costos asociados al uso de otros medicamentos, así como a las consultas médicas generales y con otros especialistas sanitarios y demás eventos generadores de costo son similares en ambos grupos.

Como restricción presupuestal para la determinación del nivel de costo efectividad de los comparadores, se consideró como disponibilidad a pagar por hemartrosis evitada el valor medio anual del tratamiento profiláctico por paciente usando precios máximos SISMED, esto en consideración a que la hemofilia es una enfermedad de alto costo y, que para este tipo condiciones de salud difícilmente se pueden cumplir los umbrales tradicionalmente establecidos, como el uso los tres PIB per cápita propuesto por la OMS, además que se correspondería a una carga económica que ya se encuentra asumiendo la EAPB Salud Total EPS (4).

#### 4.13 Análisis de sensibilidad:

Teniendo en cuenta que capturar la realidad de los efectos de una intervención, así como los verdaderos costos derivadas de estas puede resultar una tarea imposible, dado la variabilidad que

pueden llegar a tener los diferentes elementos que se incluyen dentro de una evaluación económica o, las diferencias que pueden existir entre los parámetros estimados y los reales (9,46,47), se planteó un análisis de sensibilidad determinístico univariado para identificar en primer lugar, cuáles son variables que generan el mayor impacto en los resultados y, posteriormente comprobar de qué manera cambian los hallazgos conforme se varían los datos introducidos en el modelo de decisión. El análisis de sensibilidad determinístico se complementó con uno probabilístico mediante una simulación tipo Monte Carlo con las variables de costos y probabilidades de sangrado articular para cada alternativa, para lo cual se utilizaron distribuciones de probabilidad tipo LogNormal programando en el TreeAge® la ecuación  $U = \ln(\text{Valor\_Medio})$ ;  $\text{Sigma} = (\ln(\text{Limite\_Superior}) - \ln(\text{Limite\_Inferior}))/4$ , lo anterior para que los costos siempre tomaran valores positivos y se contemple también los valores extremos; del mismo modo se usaron distribuciones Beta para las probabilidades programando en el TreeAge® la ecuación  $\text{Alfa} = ((\text{Valor\_Medio}^2)^{(1 - \text{Valor\_Medio})}) / (\text{Desviacion\_Estandar}^2)$ ;  $\text{Beta} = (\text{Valor\_Medio} * (1 - \text{Valor\_Medio})) / (\text{Desviacion\_Estandar}^2) - ((\text{Valor\_Medio}^2)^{(1 - \text{Valor\_Medio})}) / (\text{Desviacion\_Estandar}^2)$ , esto con el fin de garantizar que las probabilidades nunca vayan a tener valores ni mayores de uno ni inferiores a cero. Considerando además la disparidad introducida por las características clínicas diferenciales de los dos tipos de deficiencia, así como por las variaciones en el pronóstico de la enfermedad derivadas del nivel de gravedad de la hemofilia, se realiza un análisis por subgrupos para hacer la correspondiente caracterización de la heterogeneidad que conduzca a identificar los cambios en los costos, los resultados y/o la costo-efectividad introducidos por dichas particularidades clínicas.

#### **4.14 Consideraciones éticas.**

Conforme a lo establecido en la Resolución Número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que regula las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, se considera que es improbable el riesgo de las personas bajo estudio, por cuanto este cumple con las características establecidas en su Artículo 11, sobre las investigaciones sin riesgo: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”

Sin embargo, debido a que se hace necesario recolectar información de carácter personal de historias clínicas relacionados con aspectos clínicos y antecedentes médicos, que pueden vulnerar la privacidad de los pacientes de Salud Total EPS, se adoptaran medidas para anonimizar a los sujetos sobre los cuales se haga análisis de sus historias clínicas, como es la abstención de obtener datos que revelen la identidad directa de los pacientes de la institución.

#### **4.15 Propiedad intelectual.**

Según lo estipulado por el Consejo Académico de la Universidad Nacional de Colombia en el Artículo 24 del Acuerdo 035 de 2003 (48), la autoría del documento final del trabajo de grado la conserva el estudiante, quien junto con el director aparecerán como autores de las obras que de dicho documento se deriven.

#### **4.16 Impacto esperado**

Los resultados permitirán conocer si la relación incremental entre los costos y las efectividades del tratamiento a demanda y la profilaxis secundaria están dentro del margen de disposición a pagar por unidad de efectividad ganada en la cohorte de pacientes con hemofilia de Salud Total EPS, para así decidir con cual se puede maximizar los beneficios sanitarios. Por tratarse de una enfermedad considerada huérfana y de alto costo, la información generada también podrá servir de insumo para ayudar a los tomadores de decisiones a mejorar la eficiencia del Sistema General de Seguridad Social en Salud, mediante una mejor asignación de los recursos administrativos, técnicos y financieros del Sistema.

Este conocimiento también podrá ser de utilidad para la comunidad científica y académica de diferentes disciplinas, interesados en ampliar su comprensión en la relación entre la hemofilia y sus aspectos económicos. Así mismo se obtendrá también el fortalecimiento del talento científico nacional mediante la obtención de un trabajo final de maestría en Ciencias Económicas.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Obtención de la Efectividad de las Tecnologías Evaluadas

Se revisó una base de datos de 114 pacientes pertenecientes a la Empresas Administradoras de Planes de Beneficio EAPB Salud Total EPS del “Reporte de información de pacientes diagnosticados con hemofilia y otras coagulopatías asociadas al déficit de factores de coagulación” reportada a la Cuenta de Alto Costo del Ministerio de Salud y Protección Social (con corte hasta febrero de 2015), de los cuales se identificaron inicialmente 78 pacientes con hemofilia A o B que potencialmente podrían ser objeto de análisis. A estos pacientes se les hizo una revisión completa de sus historias clínicas desde el momento en que las mismas se empezaron a digitalizar, para la extracción de datos necesaria en la estimación de la efectividad de las tecnologías evaluadas. Finalmente se conservaron en el análisis 67 pacientes, pues luego de la revisión de las historias clínicas fue necesario excluir a 11 pacientes por los siguientes motivos:

- 6 pacientes que recibían tratamiento a demanda, pero que en todo el tiempo de observación no superaron los de 3 años de edad, lo que los inhabilitaba a recibir profilaxis secundaria en caso de haberlo necesitado.
- 3 pacientes por ingresar finalizando enero de 2015, con un aporte insuficiente de datos.
- 1 paciente que murió y del cual no se encontró información de su historia clínica.
- 1 paciente al que se le descartó el diagnóstico.

El registro más antiguo donde arrancó el seguimiento a las historias clínicas proviene del 05 de enero de 2010, mientras que el registro del paciente más reciente que se incluyó data del 18 de diciembre de 2014, con lo cual la fecha mediana de inicio de seguimientos se ubicó en octubre 19 de 2010, es decir que la mitad de pacientes comenzó a aportar información de sus historias clínicas entre el 05 de enero de 2010 al 19 de octubre del mismo año, mientras que la otra mitad lo hizo entre el 19 de octubre de 2010 hasta los último días de febrero de 2015.

Tabla 5.1 Estadísticos descriptivos de la edad de los pacientes al inicio del seguimiento

<i>Edad al inicio del seguimiento</i>	
Media	24,0
Error típico	2,3
Mediana	22,6
Moda	3
Desviación estándar	18,8
Varianza de la muestra	352,8
Curtosis	0,3
Coficiente de asimetría	0,9
Rango	75,0
Mínimo	3,0
Máximo	78,0
Suma	1606,5
Cuenta	67
Mayor (1)	78,0
Menor(1)	3,0

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS

En la tabla 5.1 se puede apreciar que la edad que tenían los pacientes al inicio de la recopilación de información de sus historias clínicas tiene una media y mediana que difieren en tan solo año y medio, mostrando una mayor concentración en los grupos etarios más jóvenes, pero también con la existencia de algunos pacientes con edades un poco más avanzadas, en el cual el mayor de ellos estuvo cercano a los 80 años.

Tabla 5.2 Resumen de los resultados en salud

<b>Descripción</b>	<b>Tratamiento Recibido</b>	
	<b>Profilaxis</b>	<b>Demanda</b>
Número de pacientes por esquema recibido	21	54
Número de pacientes que recibieron ambos esquemas	8	
Promedio de meses de seguimiento por esquema	42,6	36,8
Número de total de hemartrosis espontáneas en el periodo de seguimiento	41	29
Promedio de hemartrosis espontáneas en el periodo de seguimiento por persona	1,95	0,54
Tasa cruda de incidencia de eventos espontáneos por persona-mes	0,0458	0,0146
Hazard Ratio sin ajustar	3,1 (IC95%: 2,1 - 5,7)	

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS

En la tabla 5.2 se resume una porción de los hallazgos más importantes respecto a la revisión de las historias clínicas de los pacientes de Salud Total EPS, de donde se puede apreciar que la mayor parte de ellos reciben el tratamiento a demanda en una relación de 2,7:1. Del total 67 pacientes incluidos en el análisis, 8 de ellos recibieron en algún momento durante su seguimiento ambas estrategias de tratamiento, es decir que perteneciendo al esquema de profilaxis transitó al de demanda o viceversa; el promedio de tiempo aportado por los pacientes al análisis en ambas opciones de tratamiento mostró una diferencia de 5,8 meses, aunque el número de hemartrosis espontáneas fue 3,6 veces mayor entre el grupo que recibió profilaxis.

Tabla 5.3 Distribución de covariables por esquema de tratamiento

	Tipo de Esquema	
	Demanda	Profilaxis
Deficiencia		
Hemofilia A	84,0%	64,7%
Hemofilia B	16,0%	35,3%
Severidad		
Leve	72,0%	11,8%
Moderado	24,0%	29,0%
Severo	4,0%	58,8%
Edad		
Mediana	26,7 años	15,8 años

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS

De esta manera, la razón de tasas de incidencia se calculó en 3,49 sangrados espontáneos por cada 100 personas-mes acumulados, por lo que el Hazard Ratio estaría en principio indicando que la velocidad de ocurrencia de hemartrosis espontáneas es casi tres veces y medio mayor entre los pacientes que reciben el tratamiento profiláctico; no obstante, es importante aclarar que dicho indicador es crudo y por tanto está sobrestimando el verdadero riesgo en el grupo profiláctico como me mostraré más adelante, esto debido a que las características de los pacientes en ambos grupos difieren, como se puede apreciar en la tabla 5.3, la cual muestra que menos del cinco por ciento de los pacientes con tratamiento a demanda presentaban una hemofilia severa pues prevalece en más dos tercios la severidad leve, en contraste, en el grupo profiláctico en un poco más de la mitad de pacientes su gravedad es severa, seguido de la moderada. Las otras características en las que mostraron diferencias los dos grupos fueron en la mediana de edad, la cual fue en el grupo profiláctico casi 11 años menor, así como el tipo de deficiencia, pues hubo un mayor porcentaje de hemofilia A en el grupo a demanda.

Tabla 5.4 Tabla de estratos y recurrencias de hemartrosis espontáneas

Estado del estrato <sup>a</sup>			
Estrato	Evento	Censurado	Porcentaje censurado
0	17	50	74,6%
1	9	7	43,8%
2	8	1	11,1%
3	8	0	0,0%
4	7	1	12,5%
5	3	2	40,0%
6	2	0	0,0%
7	2	0	0,0%
8	2	0	0,0%
9	2	0	0,0%
10	2	0	0,0%
11	2	0	0,0%
12	1	1	50,0%
13	1	0	0,0%
14	1	0	0,0%
15	1	0	0,0%

a. La variable de estratos es: No Recurrencia

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS

Empleando análisis de supervivencia mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox que tiene en cuenta el carácter recurrente del desenlace escogido para la medición de la efectividad, se encontró como se puede apreciar en la tabla 5.4, que 50 pacientes fueron censurados por no presentar ningún caso de hemartrosis durante el tiempo de seguimiento como se observa en el estrato cero; encontraste, hubo un par de pacientes que llegaron a registrar hasta más de 10 episodios de sangrados articulares espontáneos (estrato nueve en adelante), aunque la mayoría de los pacientes que tuvieron hemartrosis, fueron censurados después del estrato cuatro, es decir que desarrollaron desde uno hasta cinco sangrados.

Tabla 5.5 Pruebas de significación estadística el modelo

Paso	-2 log de la verosimilitud	Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo <sup>d</sup>								
		Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
		Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1 <sup>a</sup>	230,387	15,508	5	0,008	15,009	5	0,01	15,009	5	0,01
2 <sup>b</sup>	230,393	15,475	4	0,004	0,006	1	0,937	15,003	4	0,005
3 <sup>c</sup>	231,935	13,646	3	0,003	1,542	1	0,214	13,461	3	0,004

a. Variables introducidas en el paso número 1: Tt Sv Ed Df UAK  
b. Variable eliminada en el paso número 2: Ed  
c. Variable eliminada en el paso número 3: UAK  
d. Bloque inicial número 1. Método = Por pasos hacia atrás (RV condicional)  
Tt: Tratamiento  
Ed: Edad  
Sv: Severidad  
Df: Deficiencia  
UAK: UI de Factor por año y por kilogramos

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS

La tabla 5.5 muestra que luego de aplicar el análisis de Cox usando el método “Atrás Condicional” del SPSS®, la regresión arranca con las cinco variables explicativas que se incluyeron en el modelo, es decir, tratamiento recibido, edad de los pacientes, severidad de la hemofilia, tipo de deficiencia (A o B) y cantidad de Unidades de factor recibido, con lo que se obtiene una significancia estadística sobre los coeficientes igual a 0,01; sin embargo, en la iteración del método se elimina la variable edad en segundo bucle y, para el tercero se elimina también la variable de Unidades de factor, con lo que el proceso finaliza en el tercer bucle mejorando el ajuste del modelo con una significancia estadística menor de 0,01; de esta manera se puede rechazar la hipótesis nula de que los coeficientes del modelo son cero.

Tabla 5.6 Resultados del modelo de riesgos proporcionales de Cox

		Variables en la ecuación						95,0% IC para Exp(B)	
		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1	Tt	-1,092	0,515	4,502	1	0,034	0,335	0,122	0,92
	Sv	1,038	0,347	8,933	1	0,003	2,824	1,43	5,578
	Ed	-0,001	0,011	0,006	1	0,937	0,999	0,978	1,02
	Df	-0,646	0,421	2,348	1	0,125	0,524	0,229	1,198
	UAK	0	0	1,471	1	0,225	1	1	1
Paso 2	Tt	-1,084	0,505	4,613	1	0,032	0,338	0,126	0,91
	Sv	1,046	0,332	9,941	1	0,002	2,847	1,486	5,457
	Df	-0,653	0,412	2,506	1	0,113	0,521	0,232	1,168
	UAK	0	0	1,56	1	0,212	1	1	1
Paso 3	Tt	-0,71	0,403	3,104	1	0,078	0,492	0,223	1,083
	Sv	1,109	0,332	11,18	1	0,001	3,031	1,582	5,805
	Df	-0,784	0,4	3,838	1	0,05	0,457	0,208	1

Tt (Tratamiento: A demanda=0; Profilaxis=1)  
Ed (Edad: medida como años cumplidos al inicio del seguimiento)  
Sv (Severidad: Leve=0; Moderado=1; Severo=2)  
Df (Deficiencia: Hemofilia A=0; Hemofilia B=1)  
UAK (UI de Factor por año y por kilogramos)

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS

Los resultados finales del modelo de riesgos proporcionales de Cox se encuentran en la tabla 5.6, en la se observa que en el “Paso 1” sólo los coeficientes de tratamiento y severidad son estadísticamente significativos (<.05), suceso que se mantiene también en el “Paso 2” luego de que en el proceso sale la variable edad; en el “Paso 3” quedan finalmente las variables severidad, tipo de deficiencia y tratamiento, con lo que termina la iteración eliminando la variable unidades de factor. En los tres pasos se mantienen consistentes los signos negativos de los coeficientes tanto de la variable tratamiento como de la deficiencia, indicando que recibir profilaxis o tener hemofilia B en comparación con sus contrapartes confiere cierto grado de protección contra las hemartrosis espontáneas; en oposición y como es de esperar, el nivel de severidad tiene signo positivo, revelando que, a mayor severidad aumenta el riesgo de sangrados articulares.

En las salidas del modelo sólo el coeficiente de la severidad se mantiene estadísticamente significativo en los tres pasos (<.01), mientras que la deficiencia y el tratamiento no logran dicha significancia al 0,05, pero sí al 0,1; no obstante, en los pasos 1 y 2 el tratamiento sí la llegó a tenerla con menos de 0,05, sugiriendo la existencia de un posible error  $\beta$  o de falta de poder estadístico por el reducido tamaño del número de personas incluidos en el análisis.

De esta manera, la probabilidad parcial de la ecuación (4.2) tiene la misma forma que los datos de una función de supervivencia, con la excepción del argumento de tiempo y la definición del conjunto de riesgos, por lo que, con las salidas del modelo que se encuentran en la tabla 5.1 puede estimarse los hazards de las variables de interés como se muestra a continuación:

$$Hazard_{Profilax} = \frac{1}{1+e^{-(\beta_{Tratamiento} * Tratamiento_{Profilaxis})}} \quad (5.1)$$

La ecuación 5.1 muestra la formula necesaria para calcular el hazard de los pacientes que reciben tratamiento profiláctico.

$$= \frac{1}{1+e^{-(-0.71*1)}} = 0.33 \quad (5.2)$$

Remplazando los términos de la ecuación (5.1) y utilizando el valor del coeficiente estimado en el modelo y, el valor de la dummy de tratamiento recibido, que en este caso sería de 1 para profilaxis, se obtiene los resultados de la ecuación (5.2).

$$Hazard_{Demanda} = \frac{1}{1+e^{(\beta_{Tratamiento})}} \quad (5.3)$$

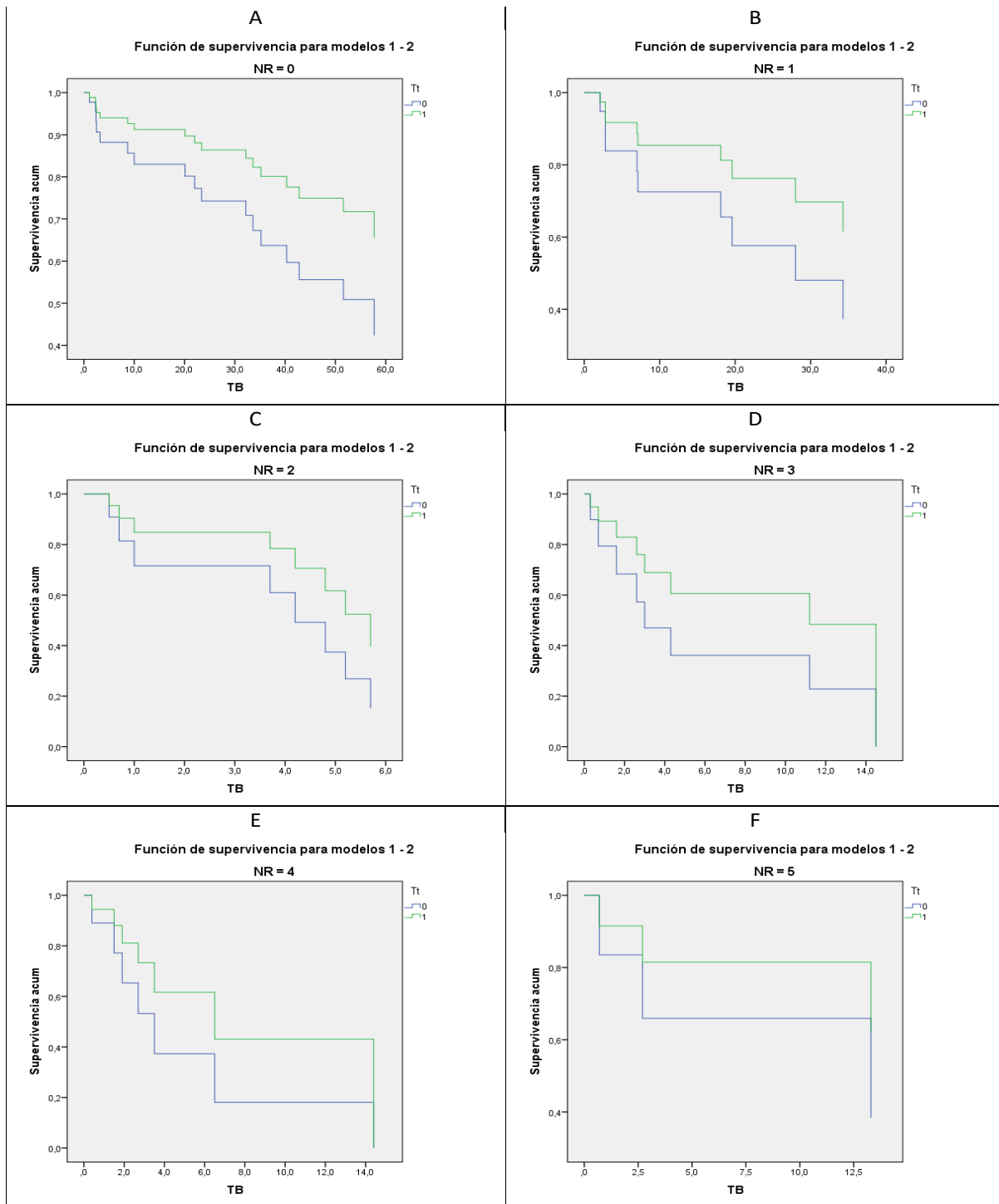
La fórmula para el hazard del tratamiento a demanda se aprecia en la ecuación (5.3)

$$Hazard Ratio = \frac{Hazard_{Profilaxis}}{Hazard_{Demanda}} = \frac{0.33}{0.67} = 0.492 \quad (5.4)$$

Con los hazards de los tratamientos a demanda y profiláctico se calcula el Hazard Ratio en la ecuación (5.4), que desde luego coincide con el valor "Exp(B)" en las salidas del modelo de riesgos proporcionales de Cox estimadas con el SPSS®. Este resultado muestra que el tratamiento profiláctico efectivamente es protector y que de hecho logra reducir a casi en la mitad la velocidad con que se presentan las hemartrosis entre los pacientes que reciben dicha terapéutica.

El efecto protector de la profilaxis se puede constatar de manera visual en las gráficas de supervivencia 5.1, las cuales muestran los resultados de los 6 primeros estratos (panel A - F) que es en donde se concentran el mayor número de pacientes, y en los que es bastante claro que existe un mayor nivel de supervivencia entre aquellos pacientes que recibieron tratamiento profiláctico en comparación con el tratamiento a demanda, pues estos últimos presentan a menor periodo de tiempo los sangrados articulares.

Gráfica 5-1 Gráficas de supervivencia entre el tratamiento profiláctico versus en tratamiento a demanda.



Tt: (Tratamiento: A Demanda=0; Profilaxis=1)

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS

Tabla 5.7 Estimación de riesgos globales y específicos por subgrupos

Deficiencia	Hazard de los Tratamientos			
	Profilaxis (IC al 90%)	Demanda (IC al 90%)	Ratio	Difference (IC al 90%)
<b>Hemofilia A</b>				
Global	0,330 (0,200 a 0,461)	0,670 (0,581 a 0,749)	1,492	-0,341 (-0,476 a -0,182)
Leve	0,330 (0,220 a 0,461)	0,670 (0,581 a 0,749)	0,492	-0,341 (-0,476 a -0,182)
Moderado	0,598 (0,466 a 0,717)	0,752 (0,667 a 0,821)	0,796	-0,153 (-0,303 a -0,007)
Severo	0,819 (0,697 a 0,899)	0,902 (0,835 a 0,944)	0,908	-0,083 (-0,212 a 0,021)
<b>Hemofilia B</b>				
Global	0,183 (0,103 a 0,305)	0,687 (0,598 a 0,763)	0,267	-0,503 (-0,614 a -0,352)
Leve	0,183 (0,103 a 0,305)	0,313 (0,237 a 0,402)	0,585	-0,130 (-0,250 a 0,014)
Moderado	0,405 (0,285 a 0,537)	0,581 (0,490 a 0,666)	0,697	-0,176 (-0,322 a -0,016)
Severo	0,673 (0,542 a 0,783)	0,808 (0,727 a 0,869)	0,834	-0,134 (-0,279 a 0,002)

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS

La tabla 5.7 especifica los escenarios alternativos que se pueden presentar mediante el uso de la profilaxis en comparación con el tratamiento a demanda, según el tipo de deficiencia y nivel de gravedad de la hemofilia. Así por ejemplo, en el caso de la hemofilia A, la efectividad de la profilaxis es inversamente proporcional al nivel de severidad, ya que la reducción en la velocidad de los eventos de hemartrosis pasa del 50% en una condición leve, a solo el 10% para los casos severos; algo similar ocurre en la hemofilia B, cuya efectividad desciende en 25 puntos porcentuales cuando se compara el nivel preventivo de la profilaxis en una condición leve versus una severa. Estos resultados sugieren que en el tratamiento profiláctico secundario tiene mejor pronóstico en la prevención de las hemartrosis espontáneas en aquellos trastornos cuya severidad es leve, motivo por el cual los casos más graves demandarán mayores esfuerzos para conseguir resultados equivalentes.

## 5.2 Estimación de los costos

Después de revisar las historias clínicas de los 67 pacientes con hemofilia incluidos en el análisis, la utilización de recursos se resume en la tabla 5.8, en la que se revelan las diferencias en cuanto al consumo de Unidades de factor recibidos por persona, pues los pacientes que pertenecieron al grupo de profilaxis en comparación con el esquema a demanda obtuvieron en promedio una cantidad de 406 452,7 Unidades de factor adicionales en el periodo de seguimiento, es decir 113 606,1 Unidades demás por año, esto significa que la cantidad de factores consumidos con la profilaxis fue al menos 111 veces superior al esquema a demanda.

Tabla 5.8 Resumen de hallazgos de consumo de factores de coagulación

Descripción	Tratamiento Recibido	
	Profilaxis	Demanda
Número de pacientes por esquema recibido	21	54
Número de pacientes que recibieron ambos esquemas	8	
Promedio de meses de seguimiento por esquema	42,6	36,8
Total de UI de Factor recibidos en el periodo de seguimiento	8 540 135	173 900
UI de Factor recibidos en promedio por persona en el periodo de seguimiento	406 673,1	3 220,4
UI de Factor recibidos en promedio por persona por año	114 640,8	1 034,7

UI: Unidades Internacionales

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS

En la tabla 5.9 se describen las características de los factores de coagulación que se utilizaron en ambos esquemas de tratamiento, de la cual llama la atención que, de los concentrados de coagulación usados, el 44% de ellos no están incluidos en el POS (y se caracterizan por ser más costosos que los medicamentos POS), mientras un 56% tienen fijado un tope máximo de precios por parte de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. En las tablas 5.10 y 5.11 se observa que, de los nueve medicamentos empleados en el tratamiento de los pacientes con hemofilia, la totalidad se usaron en el esquema profiláctico, pero en el tratamiento a demanda se emplearon solo el 44% de ellos, de los cuales solo el “Immunine®” no está dentro del POS y también hace parte de los medicamentos con regulación de precios.

Tabla 5.9 Características de los medicamentos empleados para el tratamiento con factores de coagulación

CUM	Nombre	Principio Activo	Unidad Medida	Cantidad	POS	Regulado	Precios		
							Mínimo	Promedio	Máximo
35076	Factor Humano Antihemofílico Método M Hemofil M	FACTOR ANTIHEMOFILICO (HUMANO) 220 - 1700 U.I.	IU	1000	SI	NO	195 000	198909,7	237750
228737	BERIATE® 500U.I.	FRACCIÓN DE PLASMA HUMANO CON FACTOR VIII* (400-600UI)	IU	500	SI	NO	250000	392335,2	437621
19904609	BENEFIX 500 U.I. Polvo Liofilizado para Reconstituir A Solución Inyectable	FACTOR IX DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE RFIX (DCI: NONACOG ALFA)	IU	500	SI	SI	1829	849344,7	934010
19913650	IMMUNINE® 600 U.I. Concentrado de Factor IX	FACTOR IX HUMANO	IU	600	NO	SI	474000	499022,6	531478
19947689	KOGENATE FS 500 UI Factor Antihemofílico Recombinante Formulado con Sucrosa.	FACTOR ANTIHEMOFILICO (RECOMBINADO) FORMULADA CON SUCROSA	IU	500	SI	NO	1272	12494,4	773000
20009720	RECOMBIMATE® Factor Antihemofílico (Recombinante) 500 UI	FACTOR ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE	IU	500	SI	NO	1065	1271,4	1476
20015482	NOVOSEVEN® RT 2 MG	FACTOR VIIIA RECOMBINANTE DE COAGULACION (RFVIIA)	mg	2	NO	SI	2677358	2814482,5	3076929
20021985	NOVOSEVEN RT 1 MG	FACTOR VIIIA RECOMBINANTE DE COAGULACION (RFVIIA) EPTACOG ALFA ACTIVADO	mg	1	NO	SI	1350990	1398599,4	1538464
226747	FEIBA 500 U	PROTEINA PLASMATICA HUMANA CON ACTIVIDAD CONTRA LOS INHIBIDORES DEL	U	500	NO	SI	1095000	1095000	1137824

Fuente: Elaborado por autor a partir del “Listado código único de medicamentos vigentes 2015” del INVIMA, el “Listado de precios promedio y unidades en la cadena de comercialización de medicamentos” de enero a diciembre de 2015 del Sistema de Información de Precios de Medicamentos – SISMED y las Circulares de la Comisión Nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos.

Adicionalmente la tabla 5.10 permite apreciar el consumo promedio anual por paciente de unidades de factor discriminado por esquema de tratamiento y por tipo de medicamento (tercera columna), de la cual sobresale el “Benefix” como el concentrado con mayor cantidad de unidades de factor consumido para el tratamiento profiláctico, mientras que para el tratamiento a demanda lo fue el “Factor Humano Antihemofílico método M”; el primero de ellos se usó para el tratamiento de la deficiencia tipo B, mientras que el segundo para la tipo A, lo cual es coherente, porque para la atención de la hemofilia A en el esquema de profilaxis existieron siete medicamentos alternativos y sólo dos opciones para la hemofilia B, en contraste con el tratamiento a demanda, que aunque usó un solo medicamento para la hemofilia B, las alternativas para la hemofilia A se redujeron a sólo tres medicamentos. En la misma tabla también se muestra la información de los costos anuales promedio por paciente y alternativa de tratamiento, discriminando por cada medicamento, por

costos generales (columnas de la 4 a la 6), costos por tipo de deficiencia (columnas 7 y 8) y costos por nivel de severidad (columnas 9 a la 11).

Tabla 5.10 Resumen de hallazgos de consumo de factores de coagulación anual por paciente

CUM	Nombre	Unidades de factor	Consumo promedio anual por paciente							
			Generales			Por tipo de deficiencia		Por nivel de gravedad		
			Mínimo	Promedio	Máximo	Hemofilia A	Hemofilia B	Leve	Moderada	Severa
<b>Tratamiento profiláctico</b>										
35076	Factor Humano	83577,1	16297535,3	16624300,5	19870456,5	16624300,5	0,0	0,0	16407324,1	16678544,5
228737	BERIATE® 500U.I.	100480,4	50240194,6	78843990,7	87944656,8	78843990,7	0,0	0,0	44489310,7	113198670,8
19904609	BENEFIX 500 U.I.	113902,4	416654,9	193484764,5	212771912,0	0,0	193484764,5	0,0	193484764,5	0,0
19913650	IMMUNINE® 600 U.I.	62712,1	49542556,5	52157918,1	55550166,3	0,0	52157918,1	0,0	0,0	52157918,1
19947689	KOGENATE FS 500 UI	110794,8	281861,9	2768617,9	171288733,9	2768617,9	0,0	3954733,9	2278263,5	2665914,4
20009720	RECOMBINATE® 500 UI	54075,1	115180,0	137502,7	159629,7	137502,7	0,0	0,0	137502,7	0,0
20015482	NOVOSEVEN® RT 2 MG	55,4	74114137,4	77909994,0	85174989,1	77909994,0	0,0	0,0	0,0	25944028,0
20021985	NOVOSEVEN RT 1 MG	36,1	48793547,9	50513049,4	55564524,5	50513049,4	0,0	0,0	0,0	16820845,5
226747	FEIBA 500 U	47863,6	104821363,6	104821363,6	108920788,4	104821363,6	0,0	0,0	0,0	34905514,1
	Promedio de costos (Profilaxis)		38291448,0	64140166,8	88582873,0	47374117,0	122821341,3	3954733,9	51359433,1	37481633,6
<b>Tratamiento a demanda</b>										
35076	Factor Humano	6394,0	1246829,3	1271828,2	1520172,6	1271828,2	0,0	0,0	1556198,2	134348,0
228737	BERIATE® 500U.I.	767,7	383843,5	602381,2	671911,8	602381,2	0,0	956723,1	425210,3	0,0
19913650	IMMUNINE® 600 U.I.	2440,0	1927562,4	2029318,8	2161301,7	0,0	2029318,8	0,0	0,0	2029318,8
19947689	KOGENATE FS 500 UI	5360,7	13637,6	133956,6	8287624,1	133956,6	0,0	0,0	133956,6	0,0
	Promedio de costos (Demanda)		892968,2	1009371,2	3160252,6	669388,7	2029318,8	956723,1	705121,7	1081833,4

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS.

En resumen, los resultados de los costos generales de la tabla 5.10 indica que el tratamiento profiláctico puede llegar a ser entre 28 hasta 60 veces más costoso comparado con el esquema a demanda, el primer caso aplica si se usan los precios máximos de medicamentos del SISMED, el segundo si se utilizan los precios promedio. En cuanto al tipo de hemofilia, esta relación puede ser de 60 hasta 350 veces mayor para el tratamiento profiláctico, es decir que por cada peso que se gasta en el tratamiento de un paciente con hemofilia A en el esquema a demanda, se requerirán 60,5 pesos para el mismo paciente, pero en el esquema profiláctico; del mismo modo, por cada peso consumido por un paciente con hemofilia B en el tratamiento a demanda, uno con profilaxis necesitaría 353,6 pesos. De acuerdo al nivel de severidad, la profilaxis fue entre 4 a casi 73 veces más costosa (el primero aplica para la severidad leve, mientras que el segundo para la moderada).

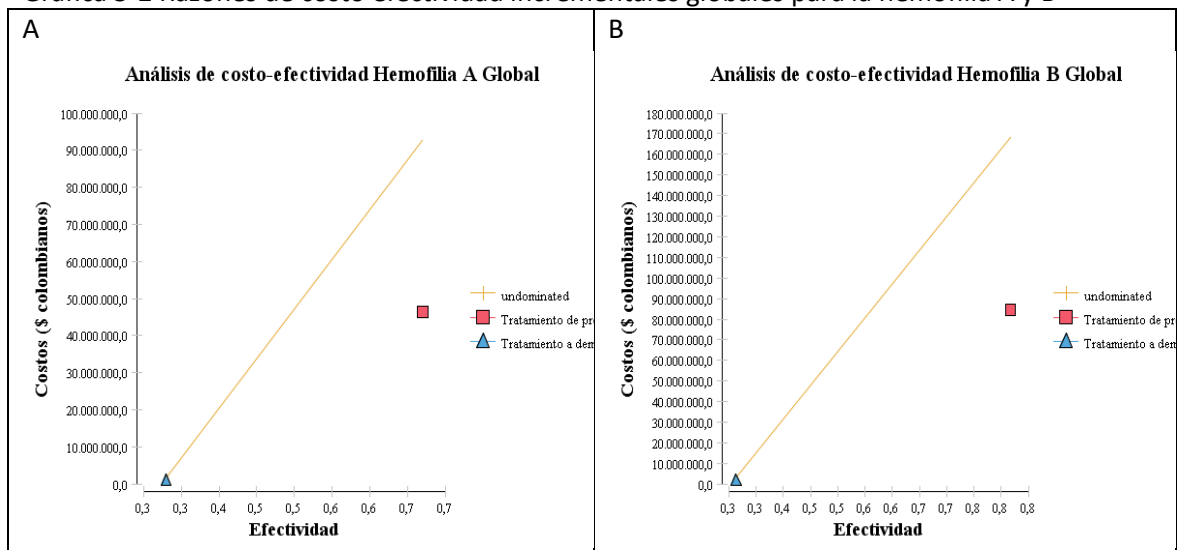
Los costos promedio del esquema profiláctico variaron desde casi cuatro millones de pesos para el tratamiento de la hemofilia leve, hasta más de 100 millones de pesos para la atención de la hemofilia B; mientras que, en el esquema a demanda, dichos costos oscilaron entre 670 mil pesos (hemofilia A) hasta 3 millones de pesos para tratamiento general usando precios máximos SISMED. De acuerdo al uso específico de un medicamento, los costos promedios anuales más altos se asociaron con el concentrado de factor "BENEFIX" empleado para el tratamiento de la hemofilia B

y que se usó exclusivamente en los pacientes con el esquema profiláctico, que además se caracteriza por ser un medicamento no POS y estar regulado por la Comisión Nacional de precios; en contraste, los costos más bajos se relacionaron con el uso de los medicamentos “RECOMBINATE®” que fue empleado únicamente en profilaxis y “KOGENATE” para el caso del esquema a demanda, ambos concentrados de factor están incluidos dentro del POS y actualmente a sus precios no se les ha fijado un tope máximo de venta por medio de Circulares.

### 5.3 Costos incrementales

En la gráfica 5.2 se aprecia el comportamiento costo incremental por sangrado articular evitado con cada tecnología (panel A para hemofilia A y panel B para hemofilia B), en la que es evidente que el tratamiento profiláctico es más efectivo que el tratamiento a demanda, pero aumenta de forma directamente proporcional sus costos de acuerdo a sus resultados en efectividad. La efectividad conseguida con la profilaxis en la reducción de sangrados articulares es mucho mayor para la hemofilia B en comparación a la A, pero a su vez es más costosa y se ubica por encima de los 50 millones, a diferencia de la Hemofilia A que se ubica por debajo de ese valor.

Gráfica 5-2 Razones de costo efectividad incrementales globales para la hemofilia A y B



Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS.

En la tabla 5.11 se describen numéricamente los resultados costo incrementales de las tecnologías comparadas para ambos tipos de deficiencia de forma global, en la que tanto como los costos incrementales como las efectividades incrementales se asocian al tratamiento profiláctico, con lo que se obtiene una Razón de Costo Efectividad Incremental (ICER) de un poco más de 130 millones de pesos para la hemofilia A, que se encuentra por debajo de los 148,9 millones que corresponde al costo medio anual del tratamiento profiláctico por paciente tratado en Salud Total EPS usando

precios máximos SISMED, que fue el valor de disponibilidad a pagar propuesto en el presente análisis; por el contrario, ICER de la hemofilia sobrepasa en un 10% este valor.

Tabla 5.11 Razones de costo efectividad incremental por tipo de hemofilia

Estrategia	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	ICER*
<b>Hemofilia A Global</b>					
Tratamiento a demanda	838345,7	0,0	0,3	0,0	0,0
Tratamiento de profilaxis	46360140,5	45521794,8	0,7	0,3	133887631,7
<b>Hemofilia B Global</b>					
Tratamiento a demanda	1458300,6	0,0	0,3	0,0	0,0
Tratamiento de profilaxis	84059189,6	82600888,9	0,8	0,5	163890652,6

\* ICER = Razón de costo efectividad incremental

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS.

## 5.4 Caracterización de la incertidumbre

Para iniciar describiendo los efectos que sobre los resultados presentan los cambios en los valores de los parámetros incluidos en el análisis, se realizó un análisis de tornado cuyos resultados se pueden consultar en la tabla 5.12, la cual ilustra que los parámetros que mayores aportes hicieron a la variabilidad de los resultados fueron los costos asociados al tratamiento profiláctico, que para el caso de la hemofilia A explican más del 60% de las variaciones que pueden llegar a tener los resultados, bien sea por modificación de los costos o disparidad de los mismos con los parámetros reales; de esta manera el ICER puede oscilar entre un poco menos de 115 millones, hasta 350 millones; en el caso de la hemofilia B, los costos del tratamiento profiláctico tiene un impacto sobre los resultados menores al 50%, por lo que el ICER pude variar un poco menos en comparación a la hemofilia A (entre 100 a 170 millones de pesos). La otra variable que introduce riesgo de variaciones en el resultado, es la probabilidad de desarrollar sangrados con el tratamiento profiláctico que afecta a ambos tipos de hemofilia, aunque esta explica los mayores cambios que podría sufrir el ICER en el tratamiento de la hemofilia B. Los hallazgos anteriormente descritos se pueden visualizar gráficamente en la gráfica 5.3, en la cual las barras horizontales representan el

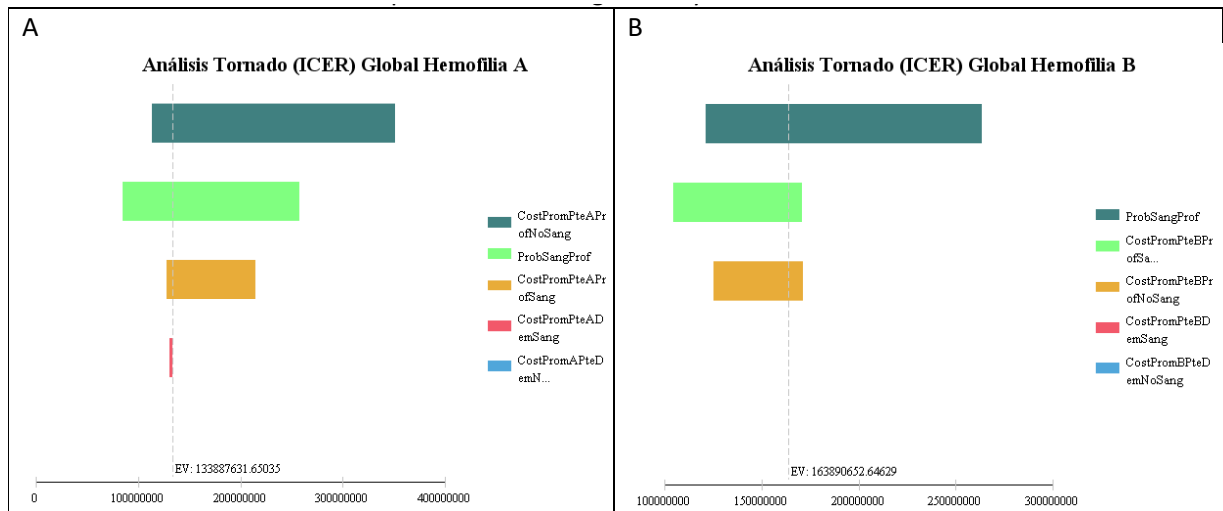
impacto que sobre las Razones de Costo Efectividad Incremental ICER pueden llegar a tener dichos parámetros.

Tabla 5.12 Tabla de resultado de análisis de tornado por tipo de hemofilia

Variable	Range	Low EV	High EV	Spread	Spread^2	Risk %	Cumulative Risk %
<b>Hemofilia A Global</b>							
Costo Promedio en profilaxis del paciente que no sangra	15095367,9 to 135310955,5	114045870,1	350941292,6	236895422,4	56119441175952400,0	55,90	55,90
Probabilidad de sangrado con profilaxis	0,22 to 0,461	85458937,3	258066471,5	172607534,2	29793360860152700,0	29,68	85,57
Costo Promedio en profilaxis del paciente que sangra	83591490,8 to 172905111,8	128255711,0	214942460,8	86686749,8	7514592596598930,0	7,49	93,06
<b>Hemofilia B Global</b>							
Probabilidad de sangrado con profilaxis	0.103 to 0.305	121146491,4	263544972,1	142398480,7	20277327295639200,0	55,53	55,53
Costo Promedio en profilaxis del paciente que sangra	41320517,6 to 224040668,1	104426378,2	170771194,7	66344816,5	4401634681204970,0	28,92	84,45
Costo Promedio en profilaxis del paciente que no sangra	33076407,9 to 61421443,8	125192011,2	171140214,4	45948203,2	2111237375672950,0	15,71	100

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS.

Gráfica 5-3 Análisis de tornado para la hemofilia global A y B



Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS.

Tabla 5.13 Reporte de análisis de sensibilidad univariado por tipo de hemofilia

Valores*	Nombre de la variable	ID	Estrategia	Costo	Efectividad	Costo Efectividad	Costo Incremental	Efectividad Incremental	ICER 8
<b>Hemofilia A</b>									
15,095	CPPNS §	0	Demanda †	838345,7	0,33	2540441,5	0,0	0,00	0,0
15,095	CPPNS §	1	Profilaxis ‡	39613941,5	0,67	59125285,9	38775595,8	0,34	114045870,1
45,149	CPPNS §	0	Demanda †	838345,7	0,33	2540441,5	0,0	0,00	0,0
45,149	CPPNS §	1	Profilaxis ‡	59750052,4	0,67	89179182,8	58911706,8	0,34	173269725,8
75,203	CPPNS §	0	Demanda †	838345,7	0,33	2540441,5	0,0	0,00	0,0
75,203	CPPNS §	1	Profilaxis ‡	79886163,4	0,67	119233079,6	79047817,7	0,34	232493581,4
105,257	CPPNS §	0	Demanda †	838345,7	0,33	2540441,5	0,0	0,00	0,0
105,257	CPPNS §	1	Profilaxis ‡	100022274,3	0,67	149286976,5	99183928,6	0,34	291717437,0
135,311	CPPNS §	0	Demanda †	838345,7	0,33	2540441,5	0,0	0,00	0,0
135,311	CPPNS §	1	Profilaxis ‡	120158385,2	0,67	179340873,4	119320039,5	0,34	350941292,6
0,220	PSP J	0	Demanda †	838345,7	0,33	2540441,5	0,0	0,00	0,0
0,220	PSP J	1	Profilaxis ‡	39294867,5	0,78	50378035,3	38456521,8	0,45	85458937,3
0,280	PSP J	0	Demanda †	838345,7	0,33	2540441,5	0,0	0,00	0,0
0,280	PSP J	1	Profilaxis ‡	43164710,2	0,72	59971809,9	42326364,5	0,39	108598754,3
0,341	PSP J	0	Demanda †	838345,7	0,33	2540441,5	0,0	0,00	0,0
0,341	PSP J	1	Profilaxis ‡	47034552,9	0,66	71318503,2	46196207,2	0,33	140200932,3
0,401	PSP J	0	Demanda †	838345,7	0,33	2540441,5	0,0	0,00	0,0
0,401	PSP J	1	Profilaxis ‡	50904395,6	0,60	84946842,8	50066049,9	0,27	185946331,9
0,461	PSP J	0	Demanda †	838345,7	0,33	2540441,5	0,0	0,00	0,0
0,461	PSP J	1	Profilaxis ‡	54774238,2	0,54	101621963,3	53935892,6	0,21	258066471,5
<b>Hemofilia B</b>									
0,103	PSP J	0	Demanda †	1458300,6	0,31	4659107,5	0,0	0,00	0,0
0,103	PSP J	1	Profilaxis ‡	72207851,6	0,90	80499277,2	70749551,0	0,58	121146491,4
0,154	PSP J	0	Demanda †	1458300,6	0,31	4659107,5	0,0	0,00	0,0
0,154	PSP J	1	Profilaxis ‡	79689008,7	0,85	94139407,8	78230708,1	0,53	146636753,6
0,204	PSP J	0	Demanda †	1458300,6	0,31	4659107,5	0,0	0,00	0,0
0,204	PSP J	1	Profilaxis ‡	87170165,8	0,80	109510258,5	85711865,1	0,48	177457277,7
0,255	PSP J	0	Demanda †	1458300,6	0,31	4659107,5	0,0	0,00	0,0
0,255	PSP J	1	Profilaxis ‡	94651322,9	0,75	126963545,1	93193022,2	0,43	215475195,9
0,305	PSP J	0	Demanda †	1458300,6	0,31	4659107,5	0,0	0,00	0,0
0,305	PSP J	1	Profilaxis ‡	102132480,0	0,70	146953208,6	100674179,3	0,38	263544972,1
41,321	CPPS ¥	0	Demanda †	1458300,6	0,31	4659107,5	0,0	0,00	0,0
41,321	CPPS ¥	1	Profilaxis ‡	54089195,2	0,82	66204645,3	52630894,6	0,50	104426378,2
87,001	CPPS ¥	0	Demanda †	1458300,6	0,31	4659107,5	0,0	0,00	0,0
87,001	CPPS ¥	1	Profilaxis ‡	62448642,1	0,82	76436526,5	60990341,5	0,50	121012582,3
132,681	CPPS ¥	0	Demanda †	1458300,6	0,31	4659107,5	0,0	0,00	0,0
132,681	CPPS ¥	1	Profilaxis ‡	70808089,0	0,82	86668407,6	69349788,4	0,50	137598786,4
178,361	CPPS ¥	0	Demanda †	1458300,6	0,31	4659107,5	0,0	0,00	0,0
178,361	CPPS ¥	1	Profilaxis ‡	79167535,9	0,82	96900288,7	77709235,2	0,50	154184990,6
224,041	CPPS ¥	0	Demanda †	1458300,6	0,31	4659107,5	0,0	0,00	0,0
224,041	CPPS ¥	1	Profilaxis ‡	87526982,8	0,82	107132169,8	86068682,1	0,50	170771194,7

\* Los valores de CPPNS y CPPS son expresados en millones de pesos colombianos. Los valores de PSP se expresan como

probabilidades de 0 a 1

§ Costo Promedio en profilaxis del paciente que no sangra

J Probabilidad de desarrollar sangrados con el tratamiento profiláctico

¥ Costo Promedio en tratamiento a demanda del paciente que sangra

‡ Tratamiento de profilaxis

† Tratamiento a demanda

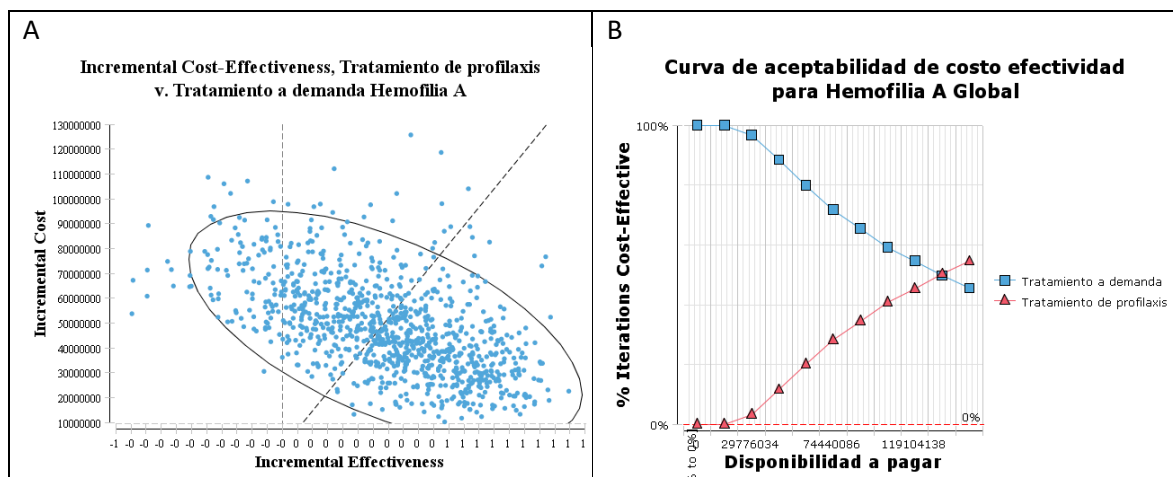
8 Razón de costo efectividad incremental

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS.

Una vez identificados los parámetros que mayor variabilidad introducían a los resultados se ejecutó un análisis de sensibilidad univariado cuyos resultados se encuentran en la tabla 5.13, que para el caso de la hemofilia A fueron incluidas las variables de costos promedio anuales del paciente que no presenta hemartrosis en el del esquema profiláctico (CPPNS) y la probabilidad de desarrollar sangrados bajo el esquema profiláctico (PSP); de la primera variable se puede decir que cuando sus costos son de aproximadamente 15 millones, la reducción de un sangrado tiene un costo un poco mayor a 114 millones, pero, si el consumo en factores de coagulación en estos pacientes con el esquema profiláctico asciende hasta los 135 millones anuales, entonces el ICER también aumentaría, aunque no en la misma proporción que los costos, pues estos últimos se elevarían tan solo 3 veces, cuando los costos crecen hasta nueve veces. Con respecto a la segunda variable que es la probabilidad de sangrar con el tratamiento, se puede notar que cuando este se duplica, el costo incremental de reducir un sangrado se triplica.

Para la hemofilia B se incluyeron en el análisis de sensibilidad las variables de probabilidad de desarrollar sangrados bajo el esquema profiláctico y el costo promedio anual del paciente que sangra bajo el esquema de profilaxis, que fueron los dos parámetros con mayor riesgo de introducir variaciones en el modelo de la hemofilia B. Con la primera variable el análisis muestra que el incremento en la probabilidad de desarrollar hemartrosis se acompaña de un aumento en los costos de prevención de los sangrados, solo que como ocurrió con las variables anteriormente descritas, dichos acrecentamientos no ocurren en la misma relación, pues en un escenario en el que el riesgo de sangrados se triplique, el ICER sólo se duplicaría; en cuanto a los costos promedio del paciente que sangra en profilaxis, si estos aumentan 5.4 veces, es decir que pasan de 41 millones a 224, el ICER se eleva hasta en un 61%.

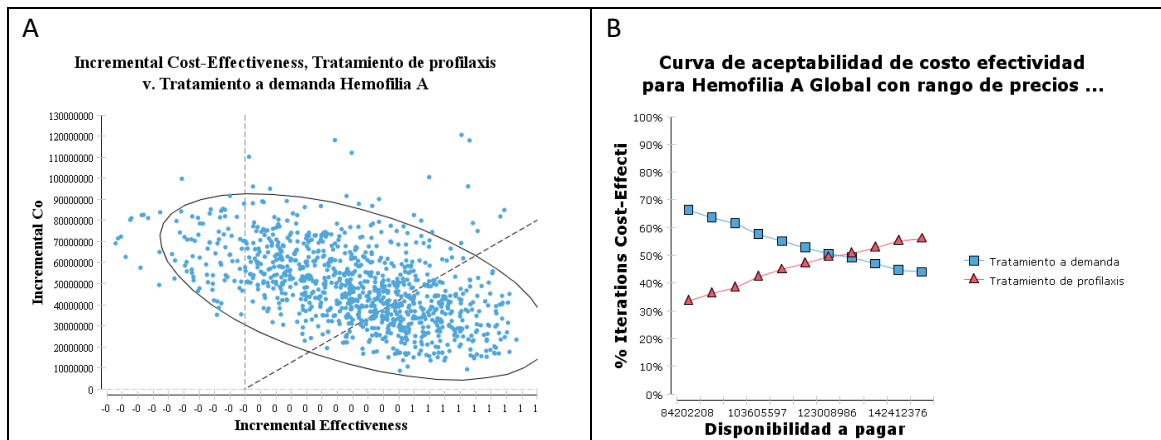
Gráfica 5-4 Análisis de sensibilidad probabilístico para la hemofilia A



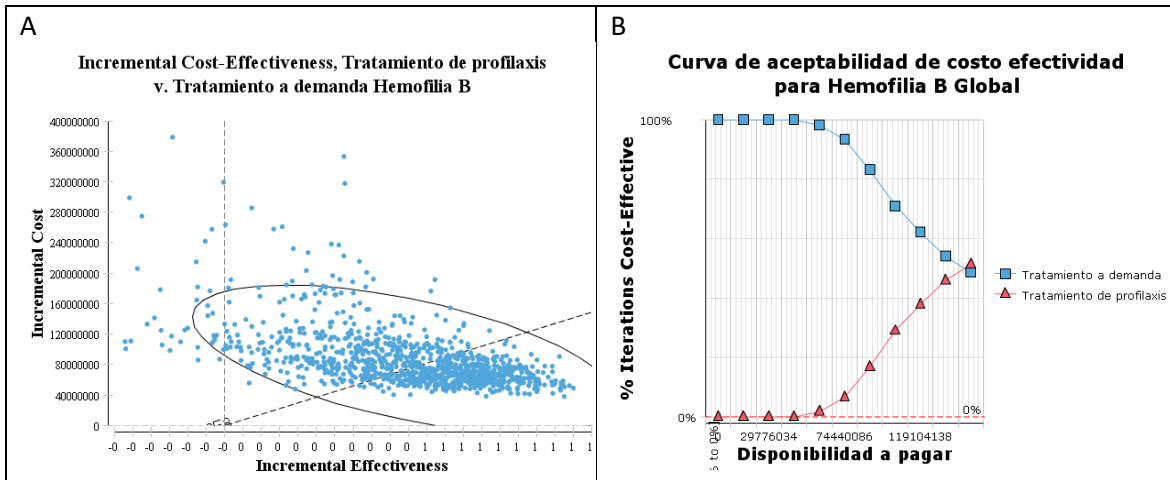
Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS.

En la gráfica 5.4A se puede apreciar la distribución de los mil ICER para hemofilia A que se estimaron con el análisis probabilístico mediante la simulación de Monte Carlo, de los cuales 545 de ellos, se ubicaron en el cuadrante I dentro del plano de costo efectividad con valores de ICER por debajo de la disponibilidad a pagar, es decir, que la alternativa de profilaxis fue la que tuvo tanto efectividad como costos incrementales en comparación al tratamiento a demanda, que se localizaron dentro de la zona de aceptación presupuestal de la tecnología evaluada, con lo que la profilaxis tiene una probabilidad del 54.5% de ser costo efectiva a un umbral de 148,9 millones, como se puede apreciar en la figura de curva de aceptabilidad de costo efectividad para hemofilia A (gráfica 5.4B). No obstante, otros 347 ICER estimados que también se ubicaron en el mismo cuadrante I, sobrepasaron el umbral de disponibilidad a pagar. El resto de los ICER (10.8%) se localizaron en el cuadrante II, indicando que la profilaxis podría llegar a ser más costosa, pero menos efectiva. Sin embargo, si se cambia el criterio del umbral y se elige por ejemplo el mismo valor medio anual del tratamiento profiláctico por paciente usando precios SISMED, pero ya no precios máximos sino promedios que pasarían de 148,9 millones a 84,2 millones, entonces la probabilidad de que la profilaxis sea costo efectiva se reduce a sólo el 33,7% como se observa en las gráficas 5.5 A y B.

Gráfica 5-5 Análisis de sensibilidad probabilístico para la hemofilia A con precios promedio SISMED



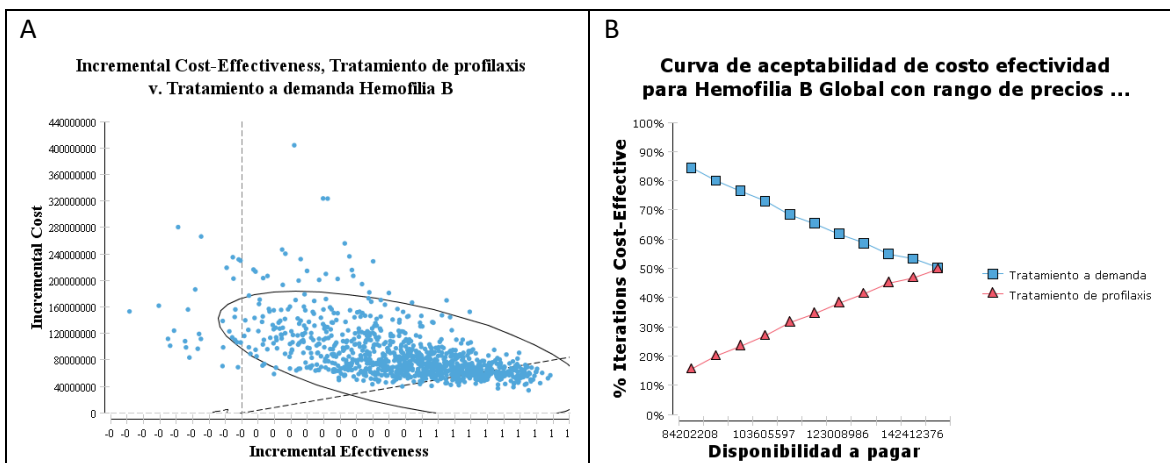
Gráfica 5-6 Análisis de sensibilidad probabilístico para la hemofilia B



Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS.

En el caso de la hemofilia B, los resultados de la simulación de Monte Carlo arrojaron que 963 de los mil ICER estimados se ubicaron también dentro del cuadrante I del plano de costo efectividad (más costoso y más efectivo) (Gráfica 5.6A), pero 513 de ellos por debajo del umbral de disponibilidad a pagar, mientras que los otros 450 por encima; solo el 3,7% de los ICER mostraron ser menos efectivos y más costoso (cuadrante II del plano de costo efectividad). De esta manera, la probabilidad de que la profilaxis secundaria sea costo efectiva para la hemofilia B es del 51.3% (Gráfica 5.6B). No obstante, como sucedió con la hemofilia A, cuando se usa como valor de umbral el valor medio anual del tratamiento profiláctico por paciente usando precios promedio SIMMED, la probabilidad de que la profilaxis sea costo efectiva se reduce a sólo el 15% como se observa en las gráfica 5.7 A y B.

Gráfica 5-7 Análisis de sensibilidad probabilístico para la hemofilia B con precios promedio SIMMED



## 5.5 Caracterización de la heterogeneidad

Teniendo en cuenta que las características clínicas, así como el pronóstico de los niveles de gravedad afectan tanto el consumo de recursos, que en este caso se enfocan en el uso de concentrados de factor de coagulación, como la efectividad del tratamiento, se realizó un análisis por subgrupos para determinar en qué medida las variaciones de los resultados pueden ser explicados por la severidad de la condición; sin embargo, debido a que no se contaron con datos suficientes de pacientes con hemofilia B leve, específicamente atendidos en la cohorte de profilaxis, esta subpoblación no se incluyó dentro del análisis. Estos resultados son los que se presentan en la tabla 5.14, en la que se observa que, con respecto al valor del ICER global estimado para hemofilia A, hay una diferencia de -31% y +44% para los niveles de gravedad leve y moderado respectivamente, sin embargo, con respecto al nivel de gravedad severo, el ICER de este último alcanza a duplicar el global. En cuanto a la hemofilia B, la diferencia entre el ICER por subgrupo y el ICER global alcanza a ser hasta seis veces mayor en los primeros, lo cual mostraría una mayor heterogeneidad en los pacientes que tienen hemofilia B.

Tabla 5.14 Reporte de caracterización de la heterogeneidad por tipo de hemofilia

Estrategia	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	ICER*
<b>Hemofilia A Leve</b>					
Demanda †	565525,8	0,0	0,33	0,00	0,0
Profilaxis ‡	31958227,8	31392702,0	0,67	0,34	92331476,6
<b>Hemofilia A Moderada</b>					
Demanda †	1122177,4	0,0	0,25	0,00	0,0
Profilaxis ‡	28566322,5	27444145,1	0,40	0,15	178208734,4
<b>Hemofilia A Severa</b>					
Demanda †	191661,7	0,0	0,10	0,00	0,0
Profilaxis ‡	85839020,9	85647359,2	0,40	0,30	281734734,2
<b>Hemofilia B Moderada</b>					
Demanda †	1233293,7	0,0	0,42	0,00	0,0
Profilaxis ‡	151169752,8	149936459,1	0,60	0,18	851911699,2
<b>Hemofilia B Severa</b>					
Demanda †	1715148,2	0,0	0,19	0,00	0,0
Profilaxis ‡	102249584,1	100534435,9	0,33	0,14	744699525,5

\* ICER = Razón de costo efectividad incremental  
‡ Tratamiento de profilaxis  
† Tratamiento a demanda

Fuente: Elaborado el por autor con los datos de las historias clínicas de los pacientes con hemofilia de la EAPB Salud Total EPS.

## 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

### 6.1 Principales Hallazgos

Los resultados del presente trabajo muestran que el uso de la profilaxis secundaria reduce el riesgo instantáneo de ocurrencia de hemartrosis espontáneas, lo cual la hace una alternativa más efectiva en el tratamiento de la hemofilia en comparación con el tratamiento a demanda independientemente de si se trata del tipo A o B, no obstante, en cuanto a la hemofilia A dicha efectividad es inversamente proporcional a su nivel de gravedad, lo que sugiere que los resultados del esquema profiláctico al margen de la severidad son decrecientes, por lo que se requerirán mayores esfuerzos y con ello, mayor consumo de recursos para la obtención de efectividades equivalentes entre los pacientes con una gravedad severa en comparación a los resultados que se pueden lograr en un caso leve, como se pudo comprobar con el análisis por subgrupos. En cuanto a la deficiencia B, los hallazgos indican que el pronóstico en la efectividad en esta condición tiende a ser relativamente constante, aunque la hemofilia B por sí misma se asocia a una tasa de sangrados menor, sin embargo, el efecto de la profilaxis en este tipo de deficiencia, específicamente para los niveles de gravedad moderado y severo no es tan marcado, por tal motivo la obtención de iguales resultados de efectividad que en la hemofilia global demandaron un mayor incremento de costos.

La capacidad preventiva del tratamiento profiláctico en estos resultados concuerdan con la evidencia, pues una revisión sistemática muestra que cuando se comparan los tratamientos profilácticos con los tratamientos a demanda, los primeros tienen la capacidad de prevenir la frecuencia de sangrados generales hasta en un 70% (IC 95%: 0,12 – 0,76) y, cuando lo que se compara son específicamente las hemartrosis, los resultados son aún más prometedores, pues evita hasta un 78 % (IC 95%: 0,08 – 0,63) de los sangrados articulares (7); no obstante, las características de los estudios que se incluyeron en la estimación agrupada de los indicadores anteriormente descritos difieren del presente, pues trabajaron únicamente con población infantil, además de que sus diseños fueron ensayos clínicos aleatorizados, por lo que sus resultados estiman la eficacia (resultados bajo condiciones controladas) en vez de efectividad (resultados bajo condiciones reales), lo que podría explicar las diferencias en la capacidad preventiva de la profilaxis.

Por otro lado, es evidente que el uso de recursos sanitarios expresados mediante el consumo de factores de coagulación es muchísimo mayor entre los pacientes que reciben tratamiento

profiláctico versus el tratamiento a demanda, esto desde luego es también consistente con el uso de recursos monetarios, el cual fue siempre superior en el esquema profiláctico. Otras evaluaciones económicas que han comparado el uso de la profilaxis con el manejo convencional de la hemofilia que por lo regular es el tratamiento a demanda han encontrado que el esquema profiláctico siempre está asociado a mayores consumos de factores de coagulación, en Europa por ejemplo, el consumo de unidades adicionales de concentrados con el tratamiento profiláctico en comparación al de demanda en un año fue de hasta 250 mil Unidades en los Países Bajos, 77 mil Unidades en Alemania, 160 en Reino Unido y hasta más de 270 mil Unidades en Suiza (49), en Estados Unidos encontraron que esta diferencia era de 2300 Unidades por Kilogramo de peso por año (50); en todos los casos, este mayor consumo de factores se asoció a mayores costos.

Llama la atención que los mayores costos monetarios se asociaron al tratamiento de la hemofilia B, especialmente en el esquema profiláctico, sin embargo, esto tiene coherencia por al menos dos razones, la primera de ellas es porque el medicamento "BENEFIX" empleado para la hemofilia B aunque no es el más costoso, sí está entre los más caros (es un medicamento no POS con regulación de precio máximo), adicionalmente fue también uno de los que mayor consumo de unidades de factor en promedio tuvo en el tratamiento profiláctico, pero cuyo uso fue inexistente en el tratamiento a demanda, lo que sugiere que la elección por un determinado medicamento puede hacer diferencia en la carga monetaria para el tratamiento de la hemofilia.

La prevención de una hemartrosis espontánea con el esquema profiláctico en comparación con el tratamiento a demanda cuesta para la hemofilia A un poco más de 130 millones de pesos y, para la hemofilia B más de 160 millones de pesos, superando así este último esquema el umbral establecido de \$148.9 millones que se fijó como disponibilidad a pagar; no obstante, al ejecutar los análisis de sensibilidad, específicamente mediante la simulación de Monte Carlo, se encontró que la probabilidad de que el tratamiento sea costo efectivo con el umbral establecido es del 54.5% para hemofilia A y 51.3% para la hemofilia B, sin embargo, si el criterio a utilizar fuera el sugerido por la Organización Mundial de la Salud, que es de hasta tres PIB per Cápita por año, es evidente que la profilaxis estaría muy lejos de ser una tecnología costo efectiva para ambos tipos de deficiencia.

## 6.2 Limitaciones

Dentro de las limitaciones que se evidencian en el presente trabajo se incluye que por tratarse de un diseño empírico, no hubo la posibilidad de asignar la exposición a las tecnologías evaluadas de manera aleatoria, lo que impide una distribución homogénea tanto de las variables observables (como la edad, severidad, tipo de deficiencia) como de las inobservables (nivel de autocuidado, adhesión a los protocolos del tratamiento, red de apoyo social, capacidad de detectar los sangrados etc) que pueden afectar de manera diferencial los resultados, especialmente aquellos relacionados con la efectividad. Sin embargo, en la metodología se usó un modelo de análisis multivariado, que permitió ajustar los resultados por dos variables observables muy importantes como fueron el nivel

de severidad y el tipo de deficiencia, lo que se vio reflejado en los resultados del modelo que pasaron de mostrar una asociación causal entre la profilaxis y los sangrados articulares, a una preventiva. En cuanto a una repartición desigual de las variables inobservables, es posible pensar que por ejemplo el nivel de autocuidado sea menor entre los pacientes con hemofilia leve que se concentraron en el grupo de tratamiento a demanda, lo que conllevaría a un menor reporte de sangrados, aunque esto se contrarrestaría con una mayor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes con hemofilia severa que por el contrario, prevalecieron en el tratamiento profiláctico; así las cosas, es muy difícil prever en qué dirección afectarían los resultados de la efectividad.

Otra limitación asociada con el diseño tiene que ver con su carácter retrospectivo, pues los datos fueron recolectados hacia atrás en la línea de tiempo por medio de las historias clínicas, por lo que no fue posible identificar sí la presencia de un evento adverso tan importante como es el desarrollo de inhibidores está asociada más con algún tipo de tratamiento que con el otro, lo cual tiene una influencia bastante significativa en los resultados, dado que esta complicación se asocia con una reducción en la efectividad, así como un mayor consumo de recursos que podría alterar los resultados de las razones de costo efectividad incremental; no obstante, la evidencia señala que los inhibidores se presentan con mayor frecuencia en pacientes con hemofilia A grave, en comparación con las severidades leves o moderadas con un riesgo de desarrollarlos a lo largo de la vida que va desde el 20 al 30% para las primeras en contraste con un 5 a 10% para las segundas, aunque paradójicamente son los pacientes con hemofilia A leve los que mayor riesgo tienen de desarrollar inhibidores, cuando reciben por primera vez concentrados de una manera intensiva y adicionalmente, es justo en este tipo de nivel de severidad donde la presencia de inhibidores es más grave, porque neutraliza el FVIII endógeno, a diferencia de la hemofilia severa, en quienes los inhibidores no afectan ni el lugar, ni la frecuencia, ni la gravedad de las hemorragias (2).

Una paradoja similar ocurre con la hemofilia B, pues aunque tienen un bajo riesgo de desarrollar inhibidores (< 5%), cerca de la mitad de quienes presentan esta complicación pueden presentar reacciones alérgicas graves ante la exposición de factores (2). Con respecto a la asociación de los inhibidores con alguno de los dos esquemas de tratamiento evaluados, una revisión sistemática de La Colaboración Cochrane usando ensayos clínicos aleatorizados encontró que en los dos estudios que revisaron, esta complicación muestra una leve diferencia de riesgos a favor del tratamiento a demanda, no obstante, la diferencia de riesgos agrupada fue muy insignificante (de solo 0.14) y no fue estadísticamente significativa (7).

Otra restricción del estudio es ocasionada por el reducido número de sujetos incluidos en el análisis, lo que hace a las estimaciones vulnerables al error sistemático, esto se evidenció en la falta de precisión en la efectividad del tratamiento, cuyos resultados no fueron estadísticamente significativos al cinco por ciento para la variable de tratamiento, no obstante, los intervalos de confianza sí muestran la tendencia protectora del tratamiento profiláctico, lo que es coherente con la evidencia. Otra dificultad relacionada por el número reducido de pacientes tiene que ver con el fenómeno de variabilidad aleatoria que se puede presentar en los análisis por subgrupos. Así

mismo es preciso señalar que por el horizonte temporal del estudio, no fue posible seleccionar desenlaces finales como la muerte o el desarrollo de artropatías hemofílicas para la medición de la efectividad, sin embargo, estas últimas en su gran mayoría no comienzan a presentarse sino hasta después de la segunda década de vida (51), de modo que el tiempo necesario de seguimiento para identificar este tipo de resultados excede por mucho los alcances del presente trabajo.

### **6.3 Generalización de resultados**

La generalización de los resultados de la presente evaluación económica tiene algunas limitaciones, la primera de ellas tiene que ver con las características propias del sistema de salud colombiano, que en años recientes ha desarrollado políticas de control de tarifas de medicamentos, especialmente para los de alto costo, por lo que la validez externa de los presentes hallazgos en un país diferente de Colombia podría presentar restricciones relacionados con los costos y las razones de costo efectividad incremental. Teniendo en cuenta además que la perspectiva del análisis fue desde el tercer pagador, que el horizonte temporal es de 12 meses y, que únicos eventos generadores de costo que se consideraron fueron el consumo de factores de coagulación, la adición de otros costos como los asociados al tratamiento de complicaciones (especialmente por el desarrollo de artropatías hemofílicas e inhibidores) o los costos asumidos por el paciente y su familia, podrían alterar los resultados del análisis, especialmente a largo plazo.

Pese a lo anterior, el presente trabajo empleó un sofisticado modelo para la estimación de la efectividad de las tecnologías evaluadas, que tuvo en cuenta el carácter recurrente de los sangrados, además de ajustar por otras covariables mediante un análisis multivariado, por lo que sus hallazgos pueden servir de insumo para otras Empresas Administradoras de Planes de Beneficio EAPB e IPS especializadas en el tratamiento de las hemofilias en Colombia, especialmente porque la estimación de la efectividad se hizo desde un escenario real y no controlado como ocurre con los ensayos clínicos aleatorizados.

### **6.4 Conclusiones**

Los resultados del presente trabajo sugieren que el esquema profiláctico es más costoso y más efectivo que el tratamiento a demanda en la prevención de sangrados articulares, sin embargo, la probabilidad de que sea una alternativa costo efectiva depende principalmente de los costos de tratar a cada paciente bajo el esquema profiláctico, así como en su capacidad de prevención de sangrados. Los costos del esquema profiláctico a su vez están asociados a los precios de los concentrados de factor de coagulación, por lo cual, la elección del tipo de medicamento juega un papel determinante en la aceptabilidad de la tecnología.

La probabilidad de elección de la profilaxis secundaria como una alternativa costo efectiva es un poco más del 50% cuando se hacen variaciones de los parámetros de costos y efectividades mediante la simulación de Monte Carlo, no obstante, estos resultados pueden variar si el umbral

de disponibilidad cambia y se elige, por ejemplo, los tres PIB per cápita propuestos por la Organización Mundial de la Salud.



## Bibliografía

1. Bossard D and CY and SN and LJP and LY and MV and DG. Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* [Internet]. 2008;14:11–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01734.x>
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2013;19(1):e1–47. Available from: [http://ez.urosario.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=84187484\(=es&site=eds-live](http://ez.urosario.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=84187484(=es&site=eds-live)
3. LlinÁS A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* [Internet]. 2008;14:177–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01763.x>
4. Espín Balbino J, Brosa Riestra M, Oliva Moreno J, Trapero-Bertran M. [Controversial Issues in Economic Evaluation (III): health Care Interventions in Special Situations]. *Rev española salud pública* [Internet]. MSSSI; Jan [cited 2016 Apr 21];89(3):237–47. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272015000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272015000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
5. Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates. *World Fed Hemoph Montr*. 2008;
6. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. In: *Haemophilia*. Department of Paediatrics, University Medical Center Utrecht, The Netherlands. k.fischer@azu.nl; 2002. p. 745–52.
7. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 May 1];(9):CD003429. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901684>
8. Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost* [Internet]. 2009;101(4):674–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1160/TH08-07-0483>
9. García-Altés A, Navas E, Soriano MJ. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. *Gac Sanit*. 2011;25:25–31.

10. Rodríguez JFG, Fariñas AG, León GAR, Gálvez AM. Herramientas de la evaluación económica y la investigación operacional que apoyan la toma de decisiones en salud. *Salud en Tabasco*. 2010;16(2-3):933–8.
11. Sacristána JA, Ortún V, Rovirac J, Prieto L. Evaluación económica en medicina. *Med Clin*. 2004;122(10):379–82.
12. Chang H, Sher GD, Blanchette VS, Teitel JM. The impact of inhibitors on the cost of clotting factor replacement therapy in Haemophilia A in Canada. In: *Haemophilia*. St. Michael's Hospital, Hospital for Sick Children, Canadian Red Cross Society, and the University of Toronto, Toronto, Canada.; 1999. p. 247–52.
13. Globe DR, Curtis RG, Koerper MA. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). In: *Haemophilia*. Department of Pharmaceutical Economics and Policy, School of Pharmacy, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA. globe@usc.edu; 2004. p. 63–70.
14. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. In: *Blood*. Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, University of Milan, Italy.; 2003. p. 2358–63.
15. Tu TC, Cheng SN, Chen JD, Cham TM, Chung MI. Economic burden of high-responding inhibitors in patients with hemophilia A in Taiwan. *Yonsei Med J*. School of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, No 100 Shi-Chuan 1st Road, Kaohsiung 807, Taiwan, ROC.; 2013;54(2):358–65.
16. Schramm W, Royal S, Kroner B, Berntorp E, Giangrande P, Ludlam C, et al. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. In: *Haemophilia*. Department of Haemostasis and Transfusion Medicine, University Hospital, Munich, Germany. wolfgang.schramm@medinn.med.uni-muenchen.de; 2002. p. 33–43.
17. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. In: *Haemophilia*. Research Triangle Institute, Washington, USA.; 2002. p. 44–50.
18. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* [Internet]. (1)North Carolina State University, College of Management (2)Department of Clinical Haematology, Manchester Royal Infirmary (3)Division of Blood Disorders, National Center for Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and P; 2010;16(1):20–32. Available from: <http://ez.urosario.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-73949126440&es&site=eds-live>
19. Buelvas AC. Hemofilia: terapéutica en las alteraciones hemostáticas. Parte I. [Internet].

- Colombia Médica. 1999 [cited 2016 May 2]. p. 32–42. Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/119>
20. MinSalud, IETS. Protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia a severa sin inhibidores [Internet]. [cited 2016 May 2]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Protocolo-hemofilia-marzo-2015.pdf>
  21. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(6):535–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa067659>
  22. Valentino LA, Pipe SW, Tarantino MD, Ye X, Xiong Y, Luo MP. Healthcare resource utilization among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia*. 2011/11/03 ed. Department of Pediatrics, Rush Hemophilia and Thrombophilia Center, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA.; 2012;18(3):332–8.
  23. Bohn RL, Aledort LM, Putnam KG, Ewenstein BM, Mogun H, Avorn J. The economic impact of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia. In: *Haemophilia*. Brigham and Women’s Hospital, Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Harvard Medical School, Boston, MA 02120, USA. [rlbohn@attbi.com](mailto:rlbohn@attbi.com); 2004. p. 63–8.
  24. Auerswald G, von Depka Prondzinski M, Ehlken B, Kreuz W, Kurnik K, Lenk H, et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. In: *Haemophilia*. Prof.-Hess-Kinderklinik, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Bremen, Germany. [guenterauerswald@aol.com](mailto:guenterauerswald@aol.com); 2004. p. 499–508.
  25. Nerich V, Tissot E, Faradji A, Demesmay K, Bertrand MA, Lorenzini JL, et al. Cost-of-illness study of severe haemophilia A and B in five French haemophilia treatment centres. *Pharm World Sci*. 2007/12/19 ed. Department of Pharmacy, University Hospital of Besancon, Besancon, 25030, France.; 2008;30(3):287–92.
  26. Arrow KJ. Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. *Am Econ Rev* [Internet]. American Economic Association; 1963;53(5):941–73. Available from: <http://www.jstor.org/stable/1812044>
  27. Phelps CE. Perspectives in health economics. *Health Econ* [Internet]. 1995 Sep 1 [cited 2016 Mar 23];4(5):335–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hec.4730040501>
  28. Edwards RT. Paradigms and research programmes: is it time to move from health care economics to health economics? *Health Econ* [Internet]. 2001 Oct [cited 2016 Mar 22];10(7):635–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11747046>
  29. Zea JHR, López KKR. La génesis de la Economía de la Salud en Kenneth Arrow (1963). *Lect Econ* [Internet]. Universidad de Antioquia; 2016 Jan 1 [cited 2016 Mar 24];84(84):209–42. Available from: <https://doaj.org/article/54f02ec355bc4990917409c20fe9bd81>
  30. Restrepo Zea JH, Rojas López KK. The genesis of Health Economics in Kenneth Arrow

- (1963) [Internet]. *Lecturas de Economía*. Centro de Investigaciones Economicas; 2016 [cited 2016 Mar 23]. p. 209–42. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5329334&info=resumen&idioma=SPA>
31. MUSHKIN SJ. Toward a definition of health economics. *Public Health Rep* [Internet]. 1958 Sep [cited 2016 Mar 23];73(9):785–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1951624&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  32. Ortún-Rubio V, Pinto-Prades JL, Puig-Junoy J. La economía de la salud y su aplicación a la evaluación. *Atención primaria*. 2001;27(1):62–4.
  33. Grossman M. On the concept of health capital and the demand for health. *J Polit Econ*. 1972;80(2):223.
  34. Fuchs VR. The future of health economics. *J Health Econ* [Internet]. 2000 Mar [cited 2016 Apr 14];19(2):141–57. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629699000338>
  35. Gisbert Gelonch R. *Economía y salud: economía, gestión económica y evaluación económica en el ámbito sanitario*. Masson; 2002.
  36. Pinto-Prades JL, Ortún-Rubio V, Puig-Junoy J. El análisis coste-efectividad en sanidad. *Atención primaria*. 2001;27(4):275–8.
  37. Hutton J. “Health Economics” and the evolution of economic evaluation of health technologies.
  38. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J, et al. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin*. 2004;122(13):505–10.
  39. Sacristán JA, Rovira J, Ortún V, García-Alonso F, Prieto L, Antoñanzas F, et al. Utilización de las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin*. 2004;122(20):789–95.
  40. Abellán Perpiñán JM, Sánchez Martínez FI, Martínez Pérez JE. Evaluación económica de tecnologías sanitarias: ¿valen lo que cuestan? *Cuad Económicos ICE*. 2008;(75):191–210.
  41. *Enfermedades huérfanas* [Internet]. [cited 2016 May 1]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>
  42. Miners A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia* [Internet]. 2009;15(4):881–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02019.x>
  43. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-Utility Analysis of Primary Prophylaxis versus Treatment On-Demand for Individuals with Severe Haemophilia. Health Economics Research Group, Brunel University, Uxbridge, United Kingdom Department of Primary Care and Population Sciences, Royal Free Hospital and University College Medical School,

- London, United Kingdom GlaxoSmithKline, Stockley Park, Uxbridge, Un; 2002;20(11):759–74. Available from:  
<http://ez.urosario.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=eoh&AN=EP7265061<=es&site=ehost-live>
44. Moreno M, Mejía A, Castro H. Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud. 2014 Sep 23 [cited 2016 May 3]; Available from:  
[https://www.researchgate.net/publication/266967877\\_Manual\\_para\\_la\\_Elaboracion\\_de\\_Evaluaciones\\_Economicas\\_en\\_Salud](https://www.researchgate.net/publication/266967877_Manual_para_la_Elaboracion_de_Evaluaciones_Economicas_en_Salud)
  45. PRENTICE RL, WILLIAMS BJ, PETERSON A V. On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika* [Internet]. 1981 Aug 1 [cited 2016 Feb 17];68(2):373–9. Available from: <http://biomet.oxfordjournals.org/content/68/2/373.abstract>
  46. Chicaíza Becerra LA, Gamboa O, García Molina M. INSTRUCTIVO PARA LA INCORPORACIÓN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA. UN-RCE-CID; 2009.
  47. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154–70.
  48. Académico C. ACUERDO 035 DE 2003 “Por el cual se expide el Reglamento sobre Propiedad Intelectual en la Universidad Nacional de Colombia” [Internet]. [cited 2016 Mar 2]. Available from: <http://www.legal.unal.edu.co/sisjurun/normas/Norma1.jsp?i=34248>
  49. Lippert B, Berger K, Schramm W, Siebert U, Berntorp E, Giangrande P, et al. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Issue. 2005;16(7):477–85.
  50. Smith Ps TSMSPARHEB. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis [Internet]. 3rd ed. p. 424. Available from:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-00129936>
  51. Srivastava A, You SK, Ayob Y, Chuansumrit A, De Bosch N, Bianco RP, et al. Hemophilia treatment in developing countries: Products and protocols. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. A. Srivastava, Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore-632004, India; 2005;31(5):495–500. Available from:  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41642561>