



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad de la  
prueba de actividad enzimática de la  
glucocerebrosidasa en pacientes con  
enfermedad de Gaucher en  
Colombia**

**Octubre 2014**

**Reporte N° 101**

## Tabla de contenido

<b>Grupo desarrollador</b> .....	4
<b>Autores</b> .....	4
<b>Agradecimientos</b> .....	4
<b>Fuentes de financiación</b> .....	5
<b>Conflictos de interés</b> .....	5
<b>Citación</b> .....	5
<b>Derechos de autor</b> .....	5
<b>Correspondencia</b> .....	6
<b>Lista de abreviaturas y siglas</b> .....	6
<b>Resumen ejecutivo</b> .....	7
<b>Introducción</b> .....	10
<b>1. Metodología</b> .....	12
1.1. Tipo de evaluación económica.....	12
1.2. Pregunta de investigación para la EE.....	12
1.3. Revisión de la literatura económica.....	12
1.3.1. Bases de datos utilizadas en la búsqueda.....	13
1.3.2. Estrategias de búsqueda.....	13
1.3.3. Criterios de inclusión.....	14
1.3.4. Criterios de exclusión.....	14
1.3.5. Resultados de la búsqueda.....	14
<b>2. Problema de decisión</b> .....	15
2.1. Población objetivo.....	15
2.2. Intervención.....	15
2.3. Comparador.....	15
2.4. Desenlace.....	16

2.5. Horizonte temporal.....	16
2.6. Perspectiva.....	16
2.7. Tasa de descuento.....	16
2.8. Descripción de tecnología de interés.....	16
2.8.1. Recolección de la muestra.....	17
2.8.2. Conservación de la muestra y envío.....	17
2.8.3. Procesamiento y medición.....	17
<b>3. Costos.....</b>	<b>18</b>
3.1. Identificación de eventos generadores de costos.....	18
3.2. Medición y consumo de recursos.....	19
3.3. Valoración del consumo de recursos.....	20
<b>4. Modelo de decisión.....</b>	<b>22</b>
4.1. Supuestos del modelo.....	22
4.2. Presentación de resultados.....	25
4.3. Interpretación de resultados.....	26
<b>5. Conclusiones y discusión.....</b>	<b>28</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>29</b>

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

Lina María Vera Cala. Médica Cirujana, MSc en Epidemiología, PhD (c) en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander – UIS.

Alexandra Cortés Aguilar. Economista, MSc en Ciencias Económicas, MSc en Economía, PhD en Economía. Universidad Industrial de Santander – UIS.

Sergio Eduardo Serrano Gómez. Médico y Cirujano, MSc (c) en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander – UIS.

Ismael Estrada Cañas. Economista. Universidad Industrial de Santander – UIS.

Aurora Inés Gáfarro Rojas. Licenciada en Matemáticas y Computación, Especialista en Educación Matemática, MSc en Estadística e Investigación Operativa, PhD en Estadística, Matemática e Informática. Universidad Industrial de Santander – UIS.

Paul Anthony Camacho López. Médico Cirujano, Especialista en Gerencia de Servicios de Salud, MSc en Epidemiología, MSc en Efectividad Clínica. Universidad Industrial de Santander – UIS.

### **Agradecimientos**

A los representantes de las asociaciones médicas y de pacientes involucrados, por su constante apoyo y valiosos comentarios a lo largo de todo el proceso de evaluación:

Dr. Jesús Alfredo Uribe. Centro de Investigaciones en Bioquímica – CIBI (Universidad de los Andes).

Dra. Raisa Mónica España. Centro de Investigaciones en Bioquímica – CIBI (Universidad de los Andes).

Dr. Luis Alejandro Barrera. Instituto de Errores Innatos del Metabolismo – IEIM (Pontificia Universidad Javeriana).

Dra. Adriana Linares. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO.  
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica – ACHOP.

Dra. Heidi Mateus. Asociación Colombiana de Genética Humana – ACGH.

Dra. Luz Victoria Salazar. Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal – ACOPEL.

Dra. Stella Páez de Bolívar. Colegio Nacional de Bacteriología – CNB.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, en el marco del Convenio de asociación 1003 de 2013.

### **Conflictos de interés**

Este reporte fue elaborado y revisado con la participación de todos los autores citados, quienes declararon los conflictos de intereses que luego de ser evaluados, fueron considerados como no inhabilitantes para el desarrollo de este reporte, debido a que no ponen en riesgo la validez de los resultados presentados.

### **Citación**

Este documento debe citarse como:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Evaluación de Tecnología en Salud de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en pacientes con sospecha de enfermedad de Gaucher. Bogotá D.C.: IETS; 2014.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.



## **Correspondencia**

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Autopista Norte 118 - 30 Of. 201

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014

### Lista de abreviaturas y siglas

<b>ACE</b>	Análisis de costo-efectividad
<b>ACU</b>	Análisis de costo-utilidad
<b>AMC</b>	Análisis de minimización de costos
<b>AVAC</b>	Años de vida ajustados por calidad
<b>CUPS</b>	Compilación de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud
<b>DANE</b>	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
<b>EE</b>	Evaluación económica
<b>EG</b>	Enfermedad de Gaucher
<b>EPS</b>	Entidad promotora de salud
<b>GPC</b>	Guía de práctica clínica
<b>IETS</b>	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
<b>IPC</b>	Índice de Precios al Consumidor
<b>POS</b>	Plan Obligatorio de Salud
<b>SGSSS</b>	Sistema General de Seguridad Social en Salud
<b>TRE</b>	Terapia de reemplazo enzimático

## Resumen ejecutivo

<p>Problema de investigación</p>	<p>La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de los glucoesfingolípidos producido por la deficiencia de la enzima <math>\beta</math>-glucosidasa ácida (o glucocerebrosidasa) que es responsable del catabolismo del glucocerebrósido. Esta deficiencia enzimática favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido (en forma predominante de glucosilceramida) en los lisosomas de los macrófagos (células de Gaucher) y monocitos, lo cual conduce eventualmente a hipertrofia del sistema lisosomal celular, con infiltraciones en el tejido esquelético, médula ósea, bazo, hígado, pulmones y cerebro; causando daño celular y disfunción orgánica.</p>
<p>Tipo de evaluación económica</p>	<p>Se realiza un análisis de costo-efectividad. Sin embargo, dado que ambas tecnologías a evaluar implican realizar la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos, sus unidades de efectividad son idénticas. Por ello se efectuó un AMC y se evaluaron las posibles consecuencias de la adopción de una u otra.</p>
<p>Población objetivo</p>	<p>La población considerada son todos los pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Gaucher. Esta población no se ha dividido en subgrupos etarios, de sexo o por tipo de la enfermedad (I, II o III) debido a que no existen diferencias intergrupales en la validez diagnóstica de las pruebas ni en sus valores predictivos.</p>
<p>Intervención y comparadores</p>	<p>El objetivo de esta EE es determinar cuál de las opciones de diagnóstico de EG (la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos para confirmar un resultado positivo de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca sobre papel de filtro o la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos sola) implica un menor costo para el SGSSS y es más favorable para el correcto diagnóstico de la entidad en pacientes con sospecha clínica.</p>
<p>Horizonte temporal</p>	<p>El horizonte de tiempo considerado corresponde a un aproximado de 20 días hábiles, equivalentes al tiempo transcurrido antes de que el laboratorio entregue los resultados de la prueba. Este lapso captura todos los efectos clínicos y los costos derivados de las alternativas consideradas. Sin embargo, el tiempo no es un factor relevante para el diagnóstico de la entidad.</p>
<p>Perspectiva</p>	<p>La perspectiva de análisis es la del sistema de salud colombiano (SGSSS).</p>



Tasa de descuento	El hecho de que el horizonte temporal sea menor a un año implica que la tasa de descuento debe ser del 0%.
Estructura del modelo	Se diseñó un árbol de decisión en Microsoft Office Excel 2007 ® que muestra el esquema diagnóstico de comparación (prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos) y la alternativa (prueba en leucocitos como confirmatorio ante un resultado positivo de la prueba en sangre seca sobre papel de filtro). Se asumió que la sospecha clínica de EG surge tras una primera consulta especializada (generalmente de hematología). El especialista toma las muestras de sangre y las envía a un centro de diagnóstico especializado para su posterior procesamiento bioquímico.
Fuentes de datos de validez diagnóstica	La información de validez diagnóstica para la elaboración del modelo económico se extrajo de la revisión de la literatura especializada y fue discutida en conjunto con los expertos temáticos y metodológicos. La validez de las pruebas bioquímicas para el diagnóstico de EG fue relacionada con sus características operativas (sensibilidad, especificidad y valores predictivos).
Desenlaces y valoración	Como unidad natural de desenlace se toma el número de casos correctamente diagnosticados con enfermedad de Gaucher (tipo I, II o III). Cabe resaltar que esta medida corresponde a un desenlace final de salud para las tecnologías evaluadas.
Costos incluidos	Se consideran eventos generadores de costos todos los recursos directos asociados al diagnóstico de EG. Específicamente, se incluyen los costos de las pruebas diagnósticas, de las consultas de medicina especializada y de los insumos necesarios para la toma y envío de las muestras de sangre al laboratorio. No se incluyen los costos de transporte del material biológico debido a que son costos indirectos comunes a las dos alternativas. Tampoco se incluyen gastos de bolsillo de los pacientes ni sus cambios de productividad.
Fuentes de datos de costos	Como fuente de costos de las consultas especializadas se tomaron los precios del Manual de Tarifas ISS del 2001 con un incremento del 30%. Los costos de las pruebas diagnósticas fueron tomados de los portafolios de servicios de los únicos dos centros especializados que actualmente las realizan en el país. Por su parte, para los costos de los insumos necesarios para tomar y enviar las muestras sanguíneas al laboratorio se recurrió a los precios de mercado registrados en los catálogos de productos de diferentes proveedores, puesto que esta información no se encuentra registrada en ninguna base de datos oficial.

<p>Análisis de sensibilidad</p>	<p>En el escenario base el costo de realizar la secuencia diagnóstica es mayor en \$ 36.200 si se compara con realizar sólo la prueba en leucocitos. Esta cifra disminuye \$1.360 en el escenario mínimo, donde el ahorro esperado es de \$34.840. En el escenario máximo el ahorro esperado de realizar únicamente la prueba en leucocitos –y no la secuencia– es de \$ 325.560; en este caso se espera que el laboratorio especializado establezca el máximo precio de mercado para la secuencia.</p>
<p>Conclusiones y discusión</p>	<p>La prueba de actividad enzimática de la <math>\beta</math>-glucosidasa ácida en sangre seca sobre papel de filtro seguido de la prueba en leucocitos como confirmatorio ante un resultado positivo es una estrategia dominada en todos los escenarios debido a que tiene un costo más elevado que la prueba en leucocitos, aun asumiendo que ambas diagnostican correctamente igual número de pacientes sospechosos.</p>

## Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), en el marco del Art. 6, Ley 1392 de 2010 que establece el deber de garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas de enfermedades huérfanas basado en la mejor evidencia científica disponible, realizó un proceso extraordinario metodológico de actualización del POS, con el fin de dar cumplimiento al mismo e igualmente, en concordancia con el Programa de Corto y Mediano Plazo de la Mesa de Enfermedades Huérfanas que lidera el mismo MSPS. Este proceso contó con la participación de expertos especialistas delegados por las sociedades científicas y universidades del país, para validar en primera instancia las pruebas diagnósticas para las principales enfermedades huérfanas identificadas a partir del Censo preliminar, efectuado por la Cuenta de Alto Costo en el año 2013 y en una segunda parte, para valorar el orden de importancia para proceder a su evaluación. Igualmente participaron los delegados de asociaciones de usuarios de enfermedades huérfanas, quienes expresaron su preferencia en el orden de evaluación de las ayudas diagnósticas para este tipo de patologías.

Como resultado de este proceso, se seleccionaron un conjunto de tecnologías con el fin de realizar la evaluación de su utilidad diagnóstica, costo-efectividad e impacto presupuestal. En particular, este análisis de costo-efectividad (ACE) del anticuerpo anticitrulina comparado con el diagnóstico clínico para la detección de artritis psoriásica, contribuye con el cumplimiento de lo estipulado en la Ley 1392 de 2010, la cual reconoce el problema particular que representan las enfermedades huérfanas para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) dado su elevado costo de atención.

La enfermedad de Gaucher (EG) es ocasionada por la deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucosidasa ácida (o glucocerebrosidasa) que es responsable del catabolismo del glucoesfingolípido denominado glucocerebrósido. Este es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo derivado de mutaciones en el gen que codifica la  $\beta$ -glucosidasa ácida (GBA 1), el cual se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1, región 1q21 (1, 2). A la fecha, se han descrito más de 350 mutaciones que pueden generar EG. Esta deficiencia enzimática favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido en los lisosomas de los macrófagos (células de Gaucher) y monocitos, lo cual conduce eventualmente a hipertrofia del sistema lisosomal celular, con infiltraciones en el tejido esquelético, médula ósea, bazo, hígado, pulmones y cerebro; causando daño celular y disfunción orgánica (3).

La EG es la enfermedad de depósito lisosomal más común y afecta a hombres y mujeres por igual. Es un padecimiento relativamente común en la población judía Askenazi, su prevalencia aproximada es de 1/450 nacidos vivos, mientras que la prevalencia en población general es de 1/40.000 a 1/60.000 nacidos vivos, dependiendo del subtipo de la enfermedad. La frecuencia de portadores (heterocigotos) es de 1/14 en individuos de ascendencia judía Askenazi y 1/500 en la población general. La EG se ha clasificado tradicionalmente en tres formas clínicas, basándose en la ausencia (tipo I) o presencia (tipos II y III) de afección neurológica (4). Sin embargo, cada vez se encuentra mayor heterogeneidad fenotípica entre

estos grupos (se conocen reportes recientes de fenotipos intermedios entre los tipos II y III). El tipo I es el más frecuente en todas las poblaciones (alrededor del 90% de los casos reportados), los tipos II y III se observan en menor proporción (cerca del 5% de los casos reportados para cada tipo).

El diagnóstico y la clasificación temprana de la EG son importantes para el pronóstico y tratamiento de los pacientes. El espectro clínico varía desde pacientes prácticamente asintomáticos con leves alteraciones de sus líneas celulares hasta pacientes con cuadros neurológicos severos no compatibles con la vida. La EG tipo I se puede desarrollar a cualquier edad, la progresión puede ser lenta o rápida y el grado de afectación visceral moderado o severo. Por lo general, causa hepatoesplenomegalia, pancitopenia, dolor óseo, fracturas y necrosis avascular, sin compromiso del sistema nervioso (4). El tipo II de esta enfermedad suele aparecer en recién nacidos y causa daño cerebral grave, desencadenando la muerte de la mayoría de los pacientes antes de los dos años de edad (4). Por su parte, el desarrollo de la EG tipo III comienza en la niñez o adolescencia y puede causar hepatoesplenomegalia. Este tipo de EG implica una afectación neurológica progresiva que, dependiendo de su velocidad evolutiva, puede llegar a ser mortal (4).

Actualmente esta enfermedad no tiene cura. Sin embargo, el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (TRE) para los tipos I y III suele ser muy eficaz. No existe un tratamiento efectivo para el daño cerebral causado en los tipos II y III. Las manifestaciones clínicas en los tejidos viscerales y en el endotelio vascular que sugiere el diagnóstico de EG dependen de la densidad de los macrófagos en los órganos afectados, de modo que la expresión clínica es variable y se puede presentar desde los primeros años de vida hasta la edad adulta (3).

Lo inespecífico de los síntomas de la EG frecuentemente dificulta el diagnóstico clínico preciso y oportuno. No obstante, realizar un diagnóstico temprano es importante para la prevención de las complicaciones irreversibles y para el retraso del desarrollo de la entidad debido a las implicaciones que ello tiene en la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico de la EG se debe sospechar con base en los datos clínicos, pero requiere confirmación mediante pruebas de laboratorio que midan la actividad de la enzima glucocerebrosidasa. En los individuos afectados el nivel de actividad enzimática de la  $\beta$ -glucosidasa ácida suele estar entre el 0% y 15% de su actividad normal (5). Un número muy reducido de pacientes pueden llegar a presentar niveles de actividad enzimática borderline (entre 15% y 20% de la actividad normal). En estos casos está indicado realizar un análisis de la mutación del gen de la cerebrosidasa (GBA 1) (6). Así mismo, la prueba biomolecular puede ser practicada a parientes cercanos de pacientes diagnosticados con el fin de darles asesoría y consejería genética (3, 6). La determinación inicial de biomarcadores como la quitotriosidasa o la lyso-Gb1 son recomendables para poder monitorear la respuesta a la TRE de los pacientes con diagnóstico positivo que luego recibirán el tratamiento (7, 8).

La prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos es el patrón de oro para el diagnóstico de la entidad (9), además, es práctica habitual en Colombia. Sin embargo, algunos expertos clínicos consideran que puede ser pertinente realizar una

secuencia de pruebas bioquímicas para dar mayor validez y confiabilidad a los resultados, aunque la evidencia consignada en la literatura especializada no hace referencia a este hecho para el correcto diagnóstico de los pacientes sospechosos.

Algunos expertos sugieren practicar la prueba en leucocitos en dos laboratorios distintos, puesto que ello aseguraría un estándar de calidad técnica de los resultados. Otros expertos, por su parte, recomiendan realizar, en un mismo laboratorio, la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca sobre papel de filtro y, ante un resultado positivo, realizar la prueba en leucocitos. Esta última secuencia de pruebas es una alternativa recomendada por varias GPC a nivel mundial debido a que permite la reproducibilidad de los resultados para establecer la validez diagnóstica de la prueba en sangre seca. Actualmente esta práctica diagnóstica es utilizada en el contexto colombiano. Es oportuno precisar que ninguna de las prácticas actuales en Colombia para el diagnóstico de EG se encuentra incluida dentro del POS.

Teniendo en cuenta las prácticas actuales en Colombia y la equiefectividad de las tecnologías a evaluar, el objetivo de esta EE es establecer los costos de cada estrategia diagnóstica de EG (en función de sus características operativas) para determinar cuál es la opción menos costosa para el SGSSS. Los resultados de esta evaluación serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con el diagnóstico de la enfermedad en los casos sospechosos. El presente informe sigue las recomendaciones expresas del Manual Metodológico para la elaboración de Evaluaciones Económicas en salud (10).

## **1. Metodología**

### **1.1. Tipo de evaluación económica**

Esta evaluación económica de tecnología en salud abarca el ámbito intrapatología y sus resultados se expresan en términos de unidades clínicas naturales, de modo que se pensó inicialmente en efectuar un análisis de costo-efectividad (ACE). Sin embargo, dado que ambas alternativas a evaluar implican realizar la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos (patrón de oro) las unidades de efectividad son idénticas. Por ello fue necesario efectuar un análisis de minimización de costos (AMC) y evaluar las posibles consecuencias de la adopción de una u otra tecnología. Tampoco fue posible expresar los resultados en salud en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) a causa de la falta de información sobre la calidad de vida y las valoraciones de los estados de salud de los pacientes, por lo que no se pudo realizar análisis de costo-utilidad (ACU). Un argumento adicional en favor del AMC es que una prueba diagnóstica por sí sola no genera cambios reales en el estado de salud de los pacientes, por lo que no es posible medir la efectividad en términos de AVAC u otra medida subjetiva.

## 1.2. Pregunta de investigación para la EE

En pacientes con sospecha clínica de EG tipos (I, II o III), ¿cuál de las opciones de diagnóstico (la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos para confirmar un resultado positivo de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca sobre papel de filtro o la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos) implica un menor costo para el SGSSS y es más favorable para el correcto diagnóstico de la entidad?

## 1.3. Revisión de la literatura económica

Previo a la definición del modelo de AMC se realizó una revisión de la literatura especializada para tratar de identificar posibles EE sobre las pruebas diagnósticas de interés. A diferencia de la revisión sistemática de literatura sobre validez diagnóstica cuyo objetivo es buscar, seleccionar y evaluar críticamente la información obtenida para emitir recomendaciones a partir de evidencia de alta calidad, la revisión de EE busca identificar métodos que se pudieron utilizar en EE similares (en caso de que existieran), modelos de decisión, supuestos empleados para la construcción de los mismos, posibles dificultades y resultados obtenidos en esos casos. Las estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de literatura sobre validez diagnóstica de la pruebas de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa fueron modificados para ajustarlas a las características de la preguntas económica objeto de evaluación.

Esta revisión de literatura económica se justifica por hecho de que la inclusión al POS de una tecnología diagnóstica que sea viable en un país no significa que lo sea en el resto del mundo, ni que constituya evidencia desde el punto de vista económico. En este sentido, los resultados de una EE no son extrapolables puesto que están sujetos a diferencias en precios relativos entre países, al contexto geográfico de cada territorio y a la disponibilidad de las tecnologías.

### 1.3.1. Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Las búsquedas de EE se realizaron en las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- Econlit
- Embase
- PubMed/MEDLINE
- NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)

### 1.3.2. Estrategias de búsqueda

**Econlit:** (SU (cost minimization OR cost effectiveness OR cost utility OR cost benefit OR economic analysis) OR EG (gaucher disease OR glucosylceramidase OR glucocerebrosidase OR acid beta glucosidase)) AND SU (dried blood spot analysis OR leukocytes).

**Embase:** ('screening'/exp OR 'screening' OR 'diagnosis'/exp OR diagnosis') AND ('gaucher disease'/exp OR 'gaucher disease' OR 'glucosylceramidase'/exp OR 'glucosylceramidase' OR 'glucocerebrosidase'/exp OR 'glucocerebrosidase' OR 'acid beta glucosidase'/exp OR 'acid beta glucosidase') AND ('cost minimization analysis'/exp OR 'cost minimization analysis' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR 'economic analysis'/exp OR 'economic analysis') AND [humans]/lim AND [embase]/lim.

**PubMed/MEDLINE:** (((("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND minimization[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) OR (("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND utility[All Fields]) OR (("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) AND ("analysis"[Subheading] OR "analysis"[All Fields]))) AND (("gaucher disease"[MeSH Terms] OR ("gaucher"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "gaucher disease"[All Fields] OR ("glucosylceramidase"[MeSH Terms] OR "glucosylceramidase"[All Fields] OR "glucocerebrosidase"[All Fields]) OR ("glucosylceramidase"[MeSH Terms] OR "glucosylceramidase"[All Fields])) AND (sreening[All Fields] OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]))).

**NHSEED:** (cost minimization OR cost benefit OR cost effectiveness OR cost utility OR economic analysis) AND (gaucher disease OR glucosylceramidase OR glucocerebrosidase OR acid beta glucosidase) AND (screening OR diagnosis) AND (dried blood spot analysis OR leukocytes).

### 1.3.3. Criterios de inclusión

De acuerdo con el objetivo de esta EE, los artículos considerados debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- Enfermedad de Gaucher
- Evaluaciones económicas
- Pruebas diagnósticas

### 1.3.4. Criterios de exclusión

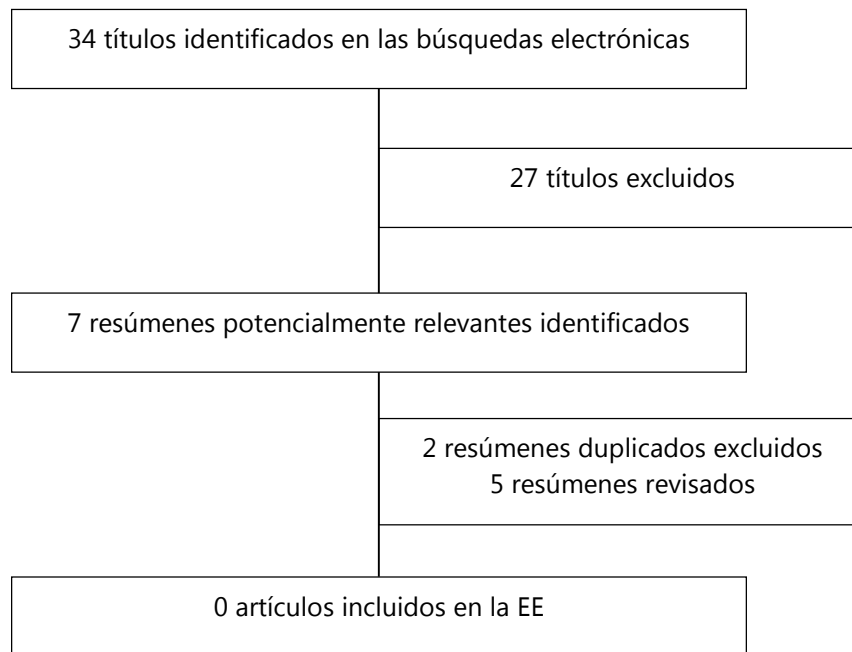
Dado que se previó un bajo número de resultados, la búsqueda se realizó sin ningún tipo restricción de estudios.

### 1.3.5. Resultados de la búsqueda



La búsqueda realizada en las bases disponibles produjo 34 resultados, de los cuales 27 títulos no cumplieron con los criterios de inclusión y, por lo tanto, no fueron considerados para este estudio. Se removieron 2 artículos duplicados. Así mismo, de los 5 títulos potenciales se revisaron sus respectivos resúmenes, encontrándose que ninguno cumplía los criterios de inclusión. Al final del ejercicio no se identificaron estudios de evaluación económica para pruebas diagnósticas de enfermedad de Gaucher. En su totalidad, las EE existentes se han realizado para evaluar la ratio de costo-efectividad de la TRE. En la Figura 1 se describe el proceso de lectura crítica de la literatura económica.

**Figura 1.** Búsqueda sistemática de estudios para revisión de literatura económica



**Fuente:** elaboración propia

## 2. Problema de decisión

### 2.1. Población objetivo

En esta EE se tiene en cuenta a todos los pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Gaucher. No es necesario ni apropiado estratificar la población en subgrupos etarios, de sexo o por tipo de la enfermedad (I, II o III) en razón a que no se observan diferencias intergrupales en la validez diagnóstica de las pruebas ni en sus valores predictivos (9).



## 2.2. Intervención

La tecnología de interés es la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos como confirmatorio ante un resultado positivo de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca sobre papel de filtro.

## 2.3. Comparador

El referente de comparación es la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos.

## 2.4. Desenlace

Como unidad de desenlace se toma el número de casos correctamente diagnosticados con enfermedad de Gaucher (tipo I, II o III). Cabe resaltar que esta medida corresponde a un desenlace final de salud para las tecnologías evaluadas.

## 2.5. Horizonte temporal

El horizonte temporal que se considera en esta EE corresponde a un aproximado de 20 días hábiles, equivalentes al tiempo transcurrido hasta que el laboratorio entrega los resultados de la prueba. Este lapso captura todos los efectos clínicos y los costos derivados de las alternativas consideradas. No obstante, el tiempo no es un factor relevante para el diagnóstico de la entidad.

## 2.6. Perspectiva

Esta EE se realiza desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

## 2.7. Tasa de descuento

Dado que el horizonte temporal es menor a un año, la tasa de descuento es del 0%.

## 2.8. Descripción de tecnología de interés

### *Prueba de actividad enzimática de la $\beta$ -glucosidasa ácida en sangre seca sobre papel de filtro*

La medición de la actividad enzimática en sangre seca para diagnóstico de las enfermedades de depósito lisosomal es una tecnología de aparición relativamente reciente, fue desarrollada en Latinoamérica a inicios del siglo XXI, inicialmente se aplicó para el diagnóstico de la enfermedad de Fabry (11), la enfermedad de Hurler (12), y la enfermedad de Gaucher (13). En el año 2005 Civallero y colaboradores realizaron pruebas de sangre seca para 12 diferentes enzimas relacionadas con enfermedades hereditarias del metabolismo, entre ellas la glucocerebrosidasa, describiendo su utilidad inicialmente como una prueba de primera línea de impresión diagnóstica de la enfermedad (14).

Los valores de referencia de la medición de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca han sido establecidos en diversos estudios en diferentes países como Brasil (15), Turquía (16) y en Colombia por el Dr. Uribe (17).

#### 2.8.1. Recolección de la muestra

- Se obtiene una muestra de sangre venosa o capilar sobre el papel de filtro grado médico (18).
- Las muestras se dejan secar a temperatura ambiente entre 8 y 12 horas (19).

#### 2.8.2. Conservación de la muestra y envío

- Se guardan las muestras en una bolsa plástica auto sellante (con el fin de evitar el deterioro de la muestra por humedad). En caso que no vayan a ser enviadas inmediatamente al laboratorio especializado deben ser conservadas a 4° C.
- El envío se realiza en la bolsa plástica auto sellante en la que se conservó la muestra una vez término su proceso de secado.

#### 2.8.3. Procesamiento y medición

- Un punto de 3 mm de diámetro de sangre seca (• 3,6µl de sangre) es colocado en un tubo de ensayo de 2 mm al cual se le agregan secuencialmente:
  - 40 microlitros de taurodesoxicolato de sodio en agua destilada al 0,75%.
  - 30 µl de buffer de citrato fosfato con una concentración de 0,4 mol/l.
  - 50 µl de 4-metilumbeliferil-β-D-glucopiranosido en agua destilada con una concentración de 0,02mol/l.
- Se mezcla el contenido del tubo.
- Se incuba a 37° C durante 20 horas en un baño de agua con agitador.
- Se adiciona 300 µl de etilendiamina con una concentración de 0,13mol/l.
- Se prepara un tubo blanco adicionando 300 µl de etilendiamina con una concentración de 0,13 mol/l a una mezcla de papel de filtro en el líquido de elución que ha sido incubada por separado.
- Se mide la fluorescencia del producto de la enzima (4-metilumbeliferona) con un fluorómetro.
- Se corrige la lectura con el valor de medición del tubo blanco.
- Se comparan los resultados corregidos con la fluorescencia de un calibrador de 4 – metilumbeliferona y se expresan los resultados como µmol de sustrato hidrolizado/litro de sangre/hora.

En la actualidad se realizan múltiples variaciones de la técnica de medición descrita. Las variaciones se encuentran principalmente en el tamaño de la muestra de sangre seca, el tiempo de incubación o la concentración y volumen de los reactivos (17). Estos cambios son dependientes del proceso interno del laboratorio pero la prueba de Chamoles (13), que se describió en el presente apartado, es el protocolo estándar para la realización de la misma.

### 3. Costos

El proceso de estimación de costos para la evaluación se realizó en tres etapas consecutivas. En primer lugar se identificaron los eventos generadores de costos, luego estos fueron cuantificados y, finalmente, se procedió a su respectiva valoración. Para contrastar los resultados del escenario base se construyeron dos escenarios adicionales: uno moderado y otro en el cual los costos de las tecnología podían llegar a su punto máximo.

#### 3.1. Identificación de eventos generadores de costos

La identificación de los eventos generadores de costos en esta EE partió de la especificación de las alternativas a comparar. Los eventos identificados fueron todos aquellos recursos directos asociados al diagnóstico de EG. Específicamente, se incluyen los costos de las pruebas diagnósticas, de las consultas de medicina especializada y de los insumos que son necesarios para la toma y envío de las muestras de sangre al laboratorio. No se incluyen los costos de transporte del material biológico debido a que estos son costos indirectos comunes a ambas alternativas. Tampoco se incluyen gastos de bolsillo de los pacientes ni sus cambios de productividad. Una vez identificada la totalidad de eventos generadores de costos se realizó un consenso con los miembros del grupo evaluador para definir cuáles harían parte del AMC, dando relevancia en todo momento a la práctica clínica actual en Colombia.

Como fuente de costos de las consultas por medicina especializada se tomaron los precios del Manual de Tarifas ISS del 2001 (20) con un incremento del 30%. En los análisis de sensibilidad por escenarios esta cifra toma valores de 25% a 35%. Dichos incrementos porcentuales fueron establecidos por el equipo evaluador mediante un consenso no formal con representantes de una EPS. Los costos de las pruebas diagnósticas fueron tomados de los portafolios de servicios de los dos únicos centros especializados que actualmente las realizan en el país. No se efectúan análisis de sensibilidad sobre los valores de estas pruebas en razón a que el procesamiento bioquímico de las muestras supone unos costos fijos muy elevados que hacen que su precio sea inelástico. Por su parte, para los costos de los insumos necesarios para tomar y enviar las muestras sanguíneas al laboratorio se recurrió a los precios de mercado registrados en los catálogos de productos de diferentes proveedores, puesto que esta información no se encuentra registrada en ninguna base de datos oficial. El equipo evaluador estableció variaciones (positiva y negativa) del 20% sobre el costo total de los insumos para realizar análisis de sensibilidad.

### 3.2. Medición y consumo de recursos

Para estimar el consumo de recursos se propuso un caso tipo con la asesoría de los expertos clínicos en consensos no formales. Dicho de otro modo, se estableció un caso sospechoso de EG representativo de la población colombiana. Para este paciente representativo se identificó la cantidad y el grado de uso de cada tecnología. Este método permitió hacer un estimado del porcentaje real de pacientes sospechosos a los cuales se les suministra el evento generador de costo.

Siguiendo las recomendaciones de los expertos temáticos se asumió que la sospecha clínica de EG surge únicamente cuando el paciente ha asistido a consulta de medicina especializada (en mayor medida consulta de hematología). De acuerdo con la práctica actual en Colombia, el especialista toma dos muestras de sangre a cada uno de los pacientes sospechosos -junto con una muestra de un individuo completamente sano- y envía inmediatamente el material biológico al centro de diagnóstico especializado. Se supone, con base a la evidencia disponible, que en el país los especialistas de este tipo sólo se encuentran ubicados en las cabeceras municipales de las ciudades capitales, lo cual facilita su transporte hasta el centro de diagnóstico. Una vez el laboratorio emite los resultados de las pruebas bioquímicas el paciente debe volver a consulta con el especialista para la respectiva lectura de los hallazgos. En las tablas 1 y 2 se presentan la identificación de los eventos generadores de costo y el consumo de recursos asociado a cada prueba diagnóstica.

**Tabla 1.** Procedimientos generadores de costos para diagnóstico de EG en el caso tipo

PROCEDIMIENTOS			
Código CUPS	Procedimiento	Cantidad	Porcentaje de uso
890202	Consulta de primera vez por medicina especializada	1	100%
890302	Consulta de control o seguimiento por medicina especializada	1	100%
N/A	$\beta$ -glucosidasa ácida en sangre seca sobre papel de filtro + eucocitos	1	100%
N/A	$\beta$ -glucosidasa ácida en eucocitos	1	100%

**Fuente:** cálculos propios con base en indicación de expertos clínicos

**Tabla 2.** Insumos generadores de costos para diagnóstico de EG en el caso tipo

INSUMOS			
Insumo	Indicación de uso	Cantidad	Porcentaje de uso
Tubo tapa verde (con kit de aislamiento leucocitario)	Envase primario: para extracción de sangre por sistema de vacío	3	100%
Bolsa plástica con sello hermético y material absorbente	Envase secundario: para impermeabilización y aislamiento de envases primario y terciario	1	100%
Contenedor de poliestireno	Embalaje exterior: cava o nevera para transporte refrigerado de las muestras	1	100%
Dióxido de Carbono sólido (hielo seco)	Refrigerante (kilogramos)	3	100%

Papel de filtro grado 903	Absorción de gotas de sangre para toma de muestras secas	2	100%
---------------------------	--	---	------

**Fuente:** cálculos propios con base en indicación de expertos clínicos

### 3.3. Valoración del consumo de recursos

La valoración de los costos se realizó mediante un costeo por actividades de abajo hacia arriba (metodología conocida como *bottom-up*) donde el costo total de un evento equivale al producto de multiplicar la cantidad total consumida del recurso por su porcentaje de uso y por el costo unitario del mismo. Todos los valores monetarios fueron traídos a pesos colombianos de 2014 de acuerdo con el incremento del Índice de Precios al Consumidor (IPC) estimado por el DANE.

En las tablas 3 y 4 se presenta la valoración del consumo de recursos para todos los eventos generadores de costos asociados al diagnóstico de EG. Es pertinente aclarar que el precio unitario de la secuencia diagnóstica de EG (sangre seca + leucocitos) se incrementa considerablemente en el escenario del valor máximo debido a que el único laboratorio especializado que la realiza actualmente está subsidiando el costo correspondiente a la prueba en sangre seca por motivos de investigación. No obstante, se prevé que ante una eventual inclusión al POS el centro decida suspender este subsidio, de modo que su precio potencial puede ser homologado con el precio actual de la medición enzimática de la quitosidasa, que es de \$ 288.000. El argumento de los expertos bioquímicos de los centros diagnósticos para adoptar el precio de medición de la quitosidasa como referente del costo de la prueba en sangre seca es que ambos procedimientos son similares y requieren las mismas cantidades de reactivo.

**Tabla 3.** Costos procedimientos para el diagnóstico de EG: caso tipo

Procedimientos									
Código o CUPS	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario			Valor total		
				Valor mínimo	Escenario base	Valor máximo	Valor mínimo	Escenario base	Valor máximo
890202	Consulta de primera vez por medicina especializada	1	100%	\$ 27.163	\$ 28.593	\$ 30.023	\$ 27.163	\$ 28.593	\$ 30.023
890302	Consulta de control o seguimiento por medicina especializada	1	100%	\$ 27.163	\$ 28.593	\$ 30.023	\$ 27.163	\$ 28.593	\$ 30.023
N/A	$\beta$ -glucosidasa ácida en sangre seca sobre papel de filtro + leucocitos	1	100%	\$ 216.000	\$ 216.000	\$ 504.000	\$ 216.000	\$ 216.000	\$ 504.000
N/A	$\beta$ -glucosidasa ácida en Leucocitos	1	100%	\$ 186.600	\$ 186.600	\$ 186.600	\$ 186.600	\$ 186.600	\$ 186.600

**Fuente consultas especializadas:** tarifario ISS 2001

**Fuente pruebas diagnósticas:** portafolio de servicios centros de diagnóstico

**Tabla 4.** Costos insumos para el diagnóstico de EG: caso tipo

Insumos									
Nombre elemento médico	Indicación de uso	Cantidad	Valor unitario			Valor total			
			Valor mínimo	Escenario base	Valor máximo	Valor mínimo	Escenario base	Valor máximo	
Tubo tapa verde (con kit de aislamiento leucocitario)	Envase primario: para extracción de sangre por sistema de vacío	3	\$ 384	\$ 480	\$ 576	\$ 1.152	\$ 1.440	\$ 1.728	
Bolsa en polietileno con sello hermético y material absorbente	Envase secundario: para impermeabilización y aislamiento de envases primario y terciario	1	\$ 240	\$ 300	\$ 360	\$ 240	\$ 300	\$ 360	
Contenedor de poliestireno	Embalaje exterior: cava o nevera para transporte refrigerado de las muestras	1	\$ 6.400	\$ 8.000	\$ 9.600	\$ 6.400	\$ 8.000	\$ 9.600	
Dióxido de Carbono sólido (hielo seco)	Refrigerante (kilogramos)	3	\$ 7.200	\$ 9.000	\$ 10.800	\$ 21.600	\$ 27.000	\$ 32.400	
Papel de filtro grado 903	Absorción de gotas de sangre para toma de muestras secas	2	\$ 2.720	\$ 3.400	\$ 4.080	\$ 5.440	\$ 6.800	\$ 8.160	

**Fuente insumos:** cálculos propios con base en catálogos de productos de diferentes proveedores

#### 4. Modelo de decisión

Tras explorar exhaustivamente la literatura especializada no se evidenciaron modelos económicos que aborden el problema de decisión entre alternativas diagnósticas para EG. El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS por sus siglas en inglés) se encuentra realizando una evaluación específica al respecto, pero sus resultados no estarán disponibles antes de marzo de 2015. Por tal motivo el equipo evaluador procedió a diseñar un modelo de decisión de *novo*. Este modelo fue ampliamente discutido al interior del grupo y refinado en conjunto con los actores de las asociaciones médicas y de pacientes relacionadas con EG, de conformidad con lo estipulado en el *Manual Metodológico de participación y deliberación* (21).

##### 4.1. Supuestos del modelo

Un estudio publicado con información del caso colombiano señala que en el periodo comprendido entre los años 2005 y 2011 se presentaron 4.700 casos sospechosos de enfermedades de depósito lisosomal en todo el territorio nacional. De estos, 103 resultaron positivos para EG a partir de la prueba de actividad enzimática de la  $\beta$ -glucosidasa ácida en sangre seca sobre papel de filtro. A estos pacientes positivos se les practicó la prueba en leucocitos. La confirmación diagnóstica permitió establecer que habían dos casos de falsos positivos y 101 verdaderos positivos (17). Con estos datos y la información suministrada por los dos laboratorios especializados de diagnóstico que actualmente funcionan en el país se estimó que el promedio anual de pacientes con sospecha de EG en Colombia es de aproximadamente 700 casos, de los cuales cerca de 15 resultan correctamente diagnosticados. Así mismo, se supone que la prevalencia poblacional puede variar entre 13 y 17 casos diagnosticados cada año. Estas estimaciones fueron validadas por una representante de la Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal (ACOPEL). En la tabla 5 se muestran los resultados calculados para estas prevalencias.

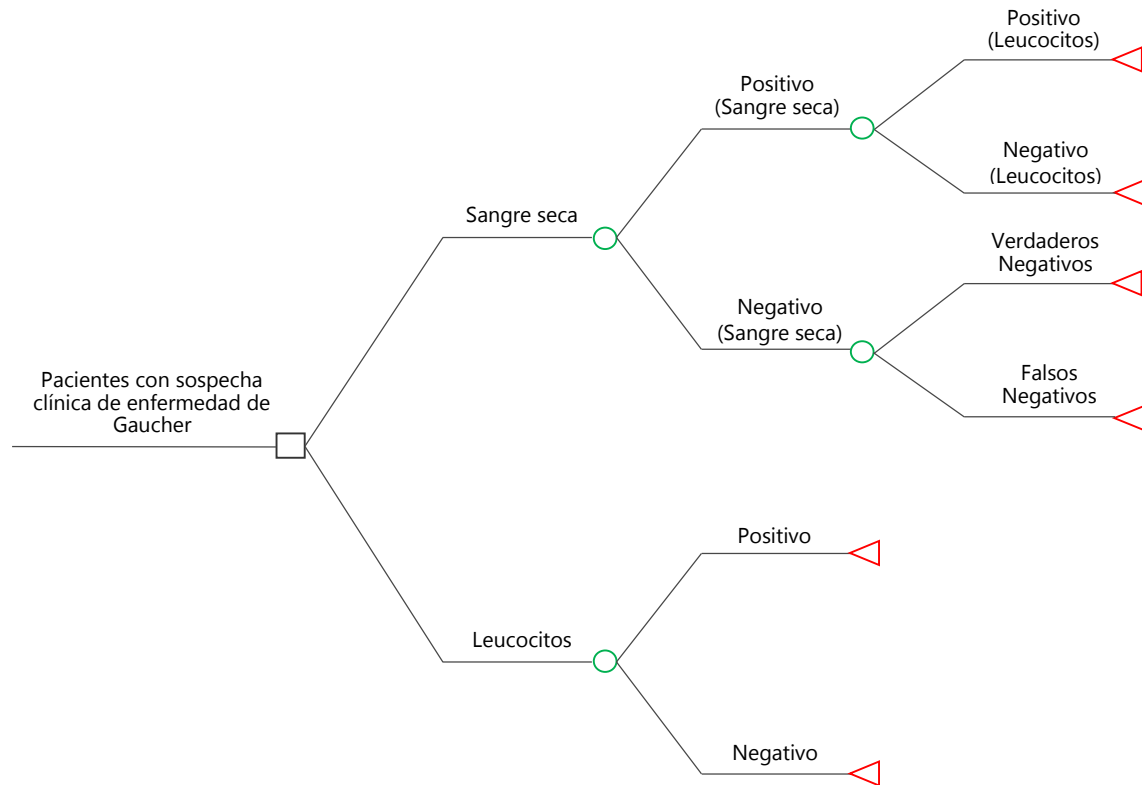
**Tabla 5.** Número anual de casos sospechosos y positivos de EG en Colombia

Promedio anual de pacientes con sospecha clínica de EG: 700 casos	Mínimo	Escenario base	Máximo
Casos correctamente diagnosticados	13	15	17

**Fuente:** cálculos propios con base en ACOPEL y centros diagnósticos nacionales

En la figura 2 se presenta el árbol de decisión con el que se hace el AMC de los costos sanitarios directos de las pruebas diagnósticas de EG. El árbol muestra el esquema diagnóstico de comparación (prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos) y la alternativa (prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos como confirmatorio ante un resultado positivo de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca sobre papel de filtro).

**Figura 2.** Árbol de decisión



**Fuente:** elaboración propia

Para el diseño del modelo se partió del supuesto que la sospecha clínica de EG surge tras una primera consulta especializada (generalmente de hematología). El especialista toma las muestras de sangre y las envía a un laboratorio especializado para su posterior procesamiento. Actualmente sólo dos centros diagnósticos operan en el país (específicamente en la ciudad de Bogotá), pero existe un tercero (en la ciudad de Bucaramanga) que cuenta con la infraestructura física, tecnológica y el capital humano idóneo para procesar las muestras y emitir resultados exactos y de calidad en el corto plazo.

Es importante señalar que, en algunos casos, las pruebas son realizadas en laboratorios del exterior con financiación de las casas farmacéuticas que comercializan los medicamentos de la TRE. En estos casos el especialista toma las muestras en sangre seca y posteriormente las remite para su procesamiento. Estos laboratorios devuelven los resultados cerca de una semana después de recibir las muestras. Los resultados contienen mediciones de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa, la secuenciación genética del paciente por prueba molecular y una medición inicial de la lyso-Gb1 como biomarcador. No obstante, en esta EE sólo se toman en consideración las prácticas actuales en Colombia.

El proceso diagnóstico es diferente en cada uno de los dos centros de referencia que actualmente operan el país. En uno de ellos sólo se realiza la prueba en leucocitos a partir



de muestras de sangre en estado líquido. En el otro centro se reciben las muestras de sangre líquida y, como parte del proceso, primero se practica la medición en sangre seca a partir de un punch tomado en el laboratorio; cuando el resultado de esta prueba es positivo se procede a la medición en leucocitos, pero cuando el resultado en sangre seca es negativo no se realiza la prueba confirmatoria en leucocitos.

El modelo toma como comparador al patrón de oro (prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos). En el brazo de la secuencia (sangre seca + leucocitos), los casos de falsos negativos se refieren a los pacientes sospechosos para los cuales la prueba en sangre seca arroja un resultado negativo siendo que en realidad tenían la enfermedad. Por su parte, los verdaderos negativos son aquellos pacientes sospechosos para los cuales la prueba en sangre seca resulta negativa cuando efectivamente no están enfermos.

Las probabilidades que alimentan los brazos del modelo provienen de las características operativas de las pruebas (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) en el punto de corte convencional para población general y de la prevalencia poblacional de EG en Colombia (ver tablas 6, 7, 8 y 9). Para el brazo de la prueba en leucocitos como confirmatorio de un resultado positivo de la prueba en sangre seca, las primeras probabilidades de obtener resultados positivos o negativos corresponden a las características de la prueba en sangre seca. Cuando dicho resultado es positivo y se aplica la prueba en leucocitos, las probabilidades subsiguientes serán inmediatamente los verdaderos y los falsos positivos que había capturado la prueba en sangre seca (que son confirmados por leucocitos). Cuando el resultado es negativo, la probabilidad de que éste sea verdadero o falso corresponde a las características operativas de la prueba en sangre seca. Finalmente, se supuso que las unidades de efectividad del modelo son los casos correctamente diagnosticados asociados a los brazos de verdaderos positivos.

**Tabla 6.** Características operativas de la prueba en sangre seca sobre papel de filtro

	Punto de corte convencional		Punto de corte ajustado	
	0 - 2,75	Intervalo de Confianza 95%	0 - 4,4	Intervalo de Confianza 95%
Sensibilidad	82,30%	(64% - 100%)	88,20%	(72,9% - 100%)
Especificidad	94%	(91% - 96%)	88,50%	(85,5% - 91,5%)
Valor predictivo positivo (VPP)	34%		23,4%	
Valor predictivo negativo (VPN)	99,2%		99,5%	

Fuente: (22)

**Tabla 7.** Matriz tetracórica de la prueba en sangre seca. Escenario base.

	Leucocitos (patrón de oro)			Total
		Positivo	Negativo	
Sangre seca	Positivo	1,76%	5,87%	<b>7,64%</b>
	Negativo	0,38%	91,99%	<b>92,37%</b>
	<b>Total</b>	<b>2,14%</b>	<b>97,86%</b>	<b>100%</b>

Fuente: cálculos propios con base en (22)

**Tabla 8.** Matriz tetracórica de la prueba en sangre seca. Escenario Mínimo.

	Leucocitos (patrón de oro)			Total
		Positivo	Negativo	
Sangre seca	Positivo	1,53%	5,89%	<b>7,42%</b>
	Negativo	0,33%	92,25%	<b>92,58%</b>
	<b>Total</b>	<b>1,86%</b>	<b>98,14%</b>	<b>100%</b>

Fuente: cálculos propios con base en (22)

**Tabla 9.** Matriz tetracórica de la prueba en sangre seca. Escenario Máximo.

	Leucocitos (patrón de oro)			Total
		Positivo	Negativo	
Sangre seca	Positivo	2,00%	5,85%	<b>7,85%</b>
	Negativo	0,43%	91,72%	<b>92,15%</b>
	<b>Total</b>	<b>2,43%</b>	<b>97,57%</b>	<b>100%</b>

Fuente: cálculos propios con base en (22)

#### 4.2. Presentación de resultados

En la tabla 10 se observan los resultados del AMC. Los cálculos de los costos totales asociados a cada una de las alternativas diagnósticas de EG y del ahorro de costos en todos los escenarios propuestos se realizaron en el software Microsoft Office Excel 2007 ®.

**Tabla 10.** AMC y análisis de sensibilidad por escenarios para las opciones de diagnóstico de pacientes sospechosos de EG

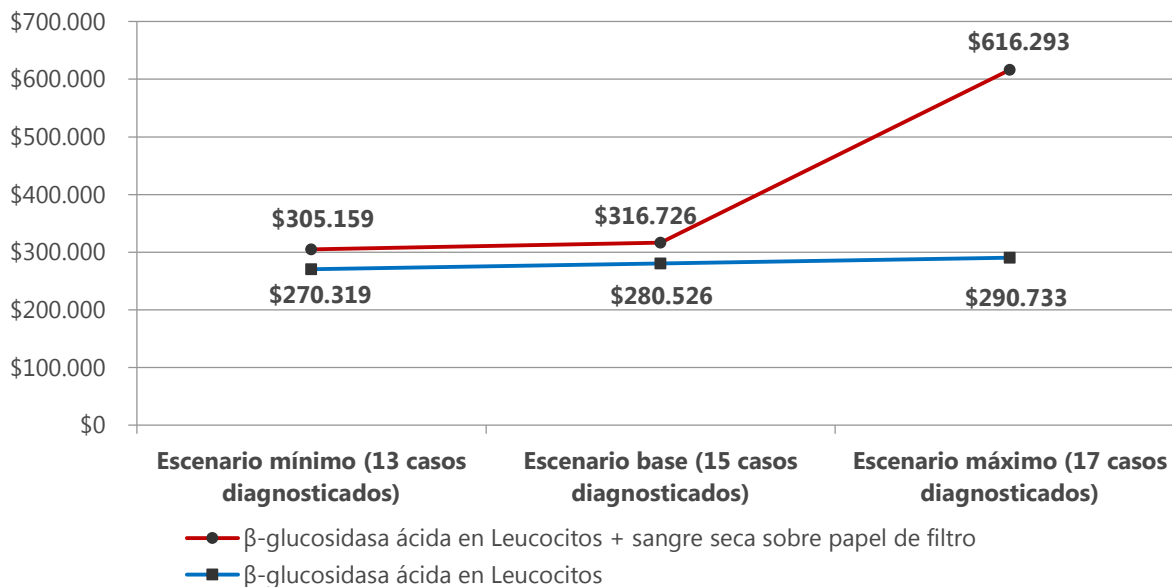
Costo total del diagnóstico de EG en caso tipo	Mínimo	Escenario base	Máximo
β-glucosidasa ácida en sangre seca sobre papel de filtro + leucocitos	\$ 305.159	\$ 316.726	\$ 616.293
β-glucosidasa ácida en leucocitos	\$ 270.319	\$ 280.526	\$ 290.733
<b>DIFERENCIA</b>	<b>\$ 34.840</b>	<b>\$ 36.200</b>	<b>\$ 325.560</b>

Fuente: cálculos propios

### 4.3. Interpretación de resultados

Los resultados del AMC muestran que la alternativa diagnóstica correspondiente a la prueba de actividad enzimática de la β-glucosidasa ácida en sangre seca sobre papel de filtro seguido de la prueba en leucocitos como confirmatorio ante un resultado positivo, es una estrategia dominada en todos los escenarios debido a que tiene un costo más elevado que la prueba en leucocitos sola, aun suponiendo que ambas tienen igual efectividad (igual número de pacientes sospechosos clínicamente de EG correctamente diagnosticados). En el gráfico 1 se ilustra esta situación.

**Gráfico 1.** Costos totales y ahorros esperados por alternativa diagnóstica para el caso tipo



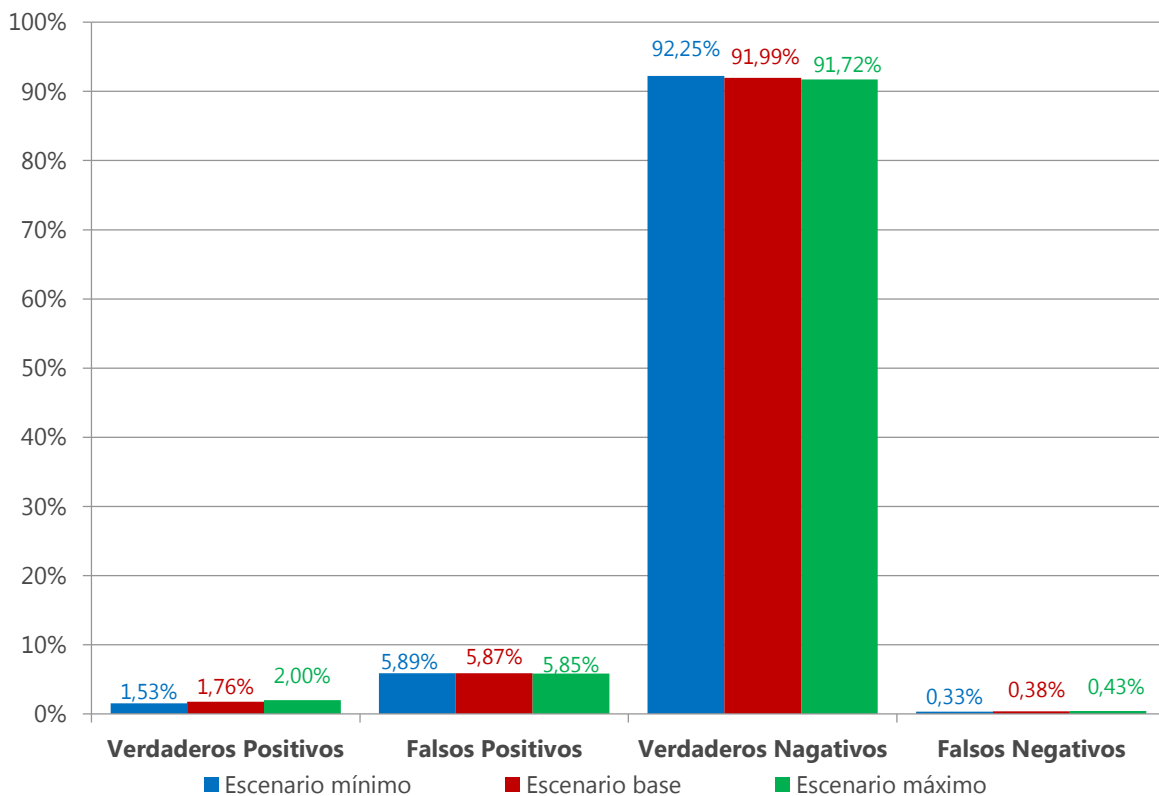
Fuente: elaboración propia

En el escenario base el ahorro esperado para un caso tipo es de \$ 36.200. Esta cifra tiene una disminución de tan sólo \$1.360 en el escenario mínimo, en el que el ahorro esperado es de \$34.840. La moderada disminución en este escenario (3,75%) obedece, tal como se había

señalado, a que el precio de las pruebas es inelástico a causa de sus elevados costos fijos. Por su parte, en el escenario máximo el ahorro esperado de realizar únicamente la prueba en leucocitos –y no la secuencia– es de \$ 325.560. Este importante aumento con respecto al escenario base se debe al supuesto de que ante una eventual inclusión de la secuencia diagnóstica (sangre seca + leucocitos) al Plan Obligatorio de Salud el centro diagnóstico ya no tendrá incentivos para subsidiar el rubro concerniente al valor de la prueba en sangre seca y, por lo tanto, establecerá el máximo precio de mercado para la secuencia.

Adicionalmente, es necesario tener en cuenta que el hecho de que la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca sobre papel de filtro no sea 100% específica admite la posibilidad de obtener algunos resultados falsos negativos (ver gráfico 2). Lo anterior implica que todo paciente sospechoso de EG que sea diagnosticado negativamente mediante la prueba en sangre seca tiene una probabilidad positiva de estar realmente enfermo. En cuanto a los falsos positivos no hay más problemas que el costo adicional que se debe soportar para confirmar el diagnóstico, porque cuando se practique la prueba en leucocitos se eliminarán estos casos.

**Gráfico 2.** Capacidad diagnóstica de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca sobre papel de filtro



**Fuente:** elaboración propia con base en (22)

La prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos sola, por ser el patrón de oro, no admite la posibilidad de diagnosticar falsos positivos o falsos negativos. Desde esta perspectiva, la prueba en leucocitos no sólo es mejor que la secuencia diagnóstica (sangre seca sobre papel de filtro + leucocitos) por tener un costo más bajo en todos los escenarios evaluados, sino también porque reduce a cero la probabilidad de emitir cualquier diagnóstico equívoco.

## 5. Conclusiones y discusión

Si bien en la literatura especializada existen algunos estudios que evalúan económicamente la terapia de reemplazo enzimático como tratamiento para los pacientes diagnosticados positivamente con enfermedad de Gaucher, no existen evaluaciones económicas previas de las opciones diagnósticas de la entidad. Por tal motivo, fue necesario diseñar un modelo de *novo* para determinar cuál de las prácticas actuales en Colombia es la más adecuada para diagnosticar correctamente a los pacientes sospechosos de EG. En el proceso de diseño del árbol de decisiones se tomó en consideración la prevalencia de la enfermedad en el país y se dio prioridad en todo momento a la valoración y el consumo de recursos del caso nacional.

El análisis desagregado de los costos y consecuencias mostró que la prueba de actividad enzimática de la  $\beta$ -glucosidasa ácida en leucocitos está asociada a un ahorro económico en el diagnóstico de los pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Gaucher, debido a que la secuencia diagnóstica correspondiente a la prueba de actividad enzimática de la  $\beta$ -glucosidasa ácida en sangre seca sobre papel de filtro seguido de la prueba en leucocitos como confirmatorio ante un resultado positivo implica un mayor consumo de recursos. Este hecho, junto a la hipótesis de que la prueba en sangre seca dejará de ser subsidiada si la secuencia diagnóstica se llegara a incluir en el POS, sugiere que la secuencia es una alternativa dominada. Los análisis de sensibilidad por escenarios validan la solidez de estos resultados.

Finalmente, es preciso señalar que la secuencia diagnóstica entraña cierta probabilidad de diagnosticar algunos casos como negativos cuando en realidad son pacientes que padecen la enfermedad. Esto se debe a que la prueba en sangre seca no es totalmente específica. De acuerdo con la evidencia expuesta, la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos debería ser la opción de elección para el diagnóstico de los pacientes sospechosos de EG en Colombia. No obstante, las secuenciaciones moleculares del gen GBA 1 que codifica la  $\beta$ -glucosidasa ácida y las mediciones iniciales de biomarcadores podrían ser complementos estratégicos indicados para esta alternativa.

## Referencias bibliográficas

1. Degan P, Hughes D, Mehta A, Cox TM. UK National Guidelines for Adult Gaucher's Disease [guidelines on internet] 2005 April. Disponible en: <http://www.dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/publications/publicationpolicyandguidance>
2. González DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, Zahrieh D, Crombez E, Bhirangi K, Barton NW, Zimran A. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol*. 2013;88(3):166-171.
3. Franco-Ornelas, Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48(2):167-186.
4. Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood*. 2010;115: 4651-4656.
5. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011. Prepublished online June 13, 2011; doi: 10.1182/blood-2011-04-308890.
6. Bodamer OA, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(23-24):600-4.
7. Aerts JM, Hollak CE, van Breemen M, Maas M, Groener JE, Boot RG. Identification and use of biomarkers in Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(447):43-6.
8. Aerts JM, van Breemen MJ, Bussink AP, Ghauharali K, Sprenger R, Boot RG, et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2008;97(457):7-14.
9. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Blanco-Favela F, Terreros-Muñoz E, Solorio-Meza S, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011; 118(22):5767-5773.
10. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
11. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*. 2001;308(1-2):195-6.

12. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem*. 2001;47(12):2098-102.
13. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases--enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta*. 2002;317(1-2):191-7.
14. Civallero G, Michelin K, de Mari J, Viapiana M, Burin M, Coelho JC, et al. Twelve different enzyme assays on dried-blood filter paper samples for detection of patients with selected inherited lysosomal storage diseases. *Clin Chim Acta*. 2006;372(1-2):98-102.
15. Müller KB, Rodrigues MD, Pereira VG, Martins AM, D'Almeida V. Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples - a Brazilian experience. *Diagn Pathol*. 2010;5:65.
16. Aldemir O, Ergun P, Güneş S, Köroğlu OA, Yalaz M, Kültürsay N, et al. Reference intervals of  $\alpha$ -glycosidase,  $\beta$ -glycosidase, and  $\alpha$ -galactosidase in dried blood spot in a Turkish newborn population. *Eur J Pediatr*. 2013;172(9):1221-7.
17. Uribe A, Giugliani R. Selective screening for lysosomal storage diseases with dried blood spots collected on filter paper in 4,700 high-risk colombian subjects. *JIMD Rep*. 2013;11:107-16.
18. Mei JV, Zobel SD, Hall EM, De Jesús VR, Adam BW, Hannon WH. Performance properties of filter paper devices for whole blood collection. *Bioanalysis*. 2010;2(8):1397-403.
19. Elbin CS, Olivova P, Marashio CA, Cooper SK, Cullen E, Keutzer JM, et al. The effect of preparation, storage and shipping of dried blood spots on the activity of five lysosomal enzymes. *Clin Chim Acta*. 2011;412(13-14):1207-12.
20. Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo No. 256 de 2001, Por el cual se aprueba el "Manual de tarifas" de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social "EPS-ISS". 2001 Dic. [Consultado agosto 2014].
21. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual de Procesos Participativos. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
22. Stroppiano M, Calevo MG, Corsolini F, Cassanello M, Cassinerio E, Lanza F, et al. Validity of  $\beta$ -D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem*. 2014 [in press]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24945105>