



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Análisis de impacto presupuestal de anticuerpos anti-NMO (acuaporina4) para el diagnóstico de le enfermedad de Devic o neuromielitis óptica para la población mayor de 18 años en Colombia**

**Octubre 2014**

**Reporte N° 90**

## TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS .....	5
RESUMEN EJECUTIVO .....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
COMPARADORES .....	8
Práctica actual .....	9
Práctica evaluada.....	9
INSUMOS Y MÉTODOS .....	10
Perspectiva.....	10
Horizonte temporal.....	10
Población total .....	10
Población objeto de análisis .....	10
Población con la condición de salud .....	10
Población refinada .....	15
Discusión y decisión .....	15
Tratamientos.....	15
Métodos de costeo y costos.....	16
MODELO .....	18
Escenarios .....	18
RESULTADOS.....	19
Impacto total e incremental.....	19
Impacto por escenarios .....	19
Análisis de sensibilidad.....	19
ANEXOS .....	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

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**

Diego Rosselli, Camilo Castañeda, Rafael Eduardo Ruiz, Ana María de la Hoz, Hoover Quitián, Natalia Castaño, Andrés Acosta, Iván Camilo Baracaldo, Alejandro Ruiz, Carlos Gómez-Restrepo.

### **Agradecimientos**

A la Asociación Colombiana de Neurología, Asociación Colombiana de Neurología Infantil, Asociación Colombiana de Oftalmología, Federación Colombiana de Enfermedades Raras, Colegio Nacional de Bacteriólogos.

### **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**

Rosselli D, Castañeda-Cardona C, Ruiz RE, De la Hoz AM, Quitián H, Castaño N, Acosta A, Baracaldo IC, Ruiz A, Gómez-Restrepo C. Análisis de costo-efectividad de la determinación de anticuerpos anti-NMO (acuaporina-4, AQP4) para el diagnóstico de le enfermedad de Devic o neuromielitis óptica. (Borrador)

### **Derechos de autor**

El contenido de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas enunciadas, es propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, constituirá violación a la normativa nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

### **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**

AIP	Análisis Impacto Presupuestal
AQP4	Aquaporin-4
CBA	Inmunofluorescencia indirecta de estudio basado en células
EM	Esclerosis Múltiple
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
FCCBA	Citometría de flujo de células transfectadas
FIPA	Fluoro inmunoprecipitación,
IHC	Inmunofluorescencia indirecta en tejidos
IFI	Inmunofluorescencia Indirecta
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
NMO	Neuromielitis óptica
POS	Plan Obligatorio de Salud
RIPA	Radio inmunoprecipitación
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISPRO	Sistema Integral de Información de la Protección Social
SGD	Sistema de Gestión de Datos
WB	Western Blot

## RESUMEN EJECUTIVO

<b>Tecnologías evaluadas</b>	Realizar la prueba diagnóstica de anticuerpos IgG tipo aquaporin-4 (AQP4) en el país para la detección y evaluación de la NMO por medio del método inmunofluorescencia en células transfectadas (CBA) comparado con el realizar esta prueba diagnóstica en otros países.
<b>Población</b>	Pacientes mayores de 18 años con sospecha clínica de neuromielitis óptica
<b>Perspectiva</b>	Bajo la perspectiva del tercero pagador, que en el caso colombiano corresponde al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).
<b>Horizonte temporal</b>	Tres años
<b>Costos incluidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kit diagnóstico</li> <li>▪ Envío e importación.</li> </ul>
<b>Fuente de costos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Byo Latin America C.A.</li> <li>▪ Instituto de Referencia Andino.</li> <li>▪ United Parcel Service, Inc</li> <li>▪ Manual tarifario ISS 2001</li> </ul>
<b>Escenarios</b>	Se realizó un análisis por escenarios que contempló que la tasa de inserción de la tecnología de la nueva práctica sea del 100 % y uno donde no se implemente la nueva práctica en el horizonte del modelo.
<b>Resultados</b>	Se concluye que, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la introducción de esta prueba diagnóstica representa un ahorro significativo en el presupuesto del país, comparado con el envío de las muestras al exterior.

## INTRODUCCIÓN

El Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Ministerio de Salud y Protección Social. 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.

La neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central (1,2). Se caracteriza por afectar los nervios ópticos y la médula espinal (2–5), además de ser catalogada como una patología relativamente rara debido a su baja incidencia y prevalencia en el mundo (6). Dentro de los trastornos autoinmunes del sistema nervioso central en comparación con la esclerosis múltiple (EM) se considera que su frecuencia es menor (7). Es una enfermedad que afecta tanto a hombres como a mujeres aunque se estima que la proporción de mujeres afectadas por esta enfermedad es mayor (1,6).

Al igual que otras enfermedades raras, esta enfermedad es crónica, progresiva y discapacitante ocasionando deterioro significativo en la calidad de vida. El diagnóstico y tratamiento resulta complejo (8). Actualmente, el manejo de la enfermedad busca tratar los síntomas y este difiere con el de otras enfermedades del sistema nervioso central, principalmente con la EM, con la cual suele confundirse. (9,10), por lo que dar un diagnóstico temprano de la patología, permite disminuir las complicaciones, la mortalidad, los costos y ayuda a mejorar el control de los pacientes.

En 1999, Wingerchuk y colaboradores (4) diseñan los criterios diagnósticos de NMO, permitiendo distinguir de las características clínicas, de laboratorio y de imagen de la EM, lo cual mejoró diagnóstico en los pacientes con NMO. Pero no fue hasta el 2004, con el descubrimiento del anticuerpo AQP4 y su nueva clase de autoantígeno IgG que se logró definir un amplio espectro de trastornos relacionados con neuromielitis óptica además de diferenciar a esta enfermedad de la EM (11,12). Este anticuerpo, se encuentra generalmente en los nervios ópticos y la médula espinal aunque también se puede

evidenciar en otras partes del cerebro. Este descubrimiento se ha convertido en un marcador serológico valioso para el diagnóstico de dicha patología.

Así fue que en el 2006, se llevó a cabo la validación de criterios incorporando las pruebas inmunológicas empleadas para la detección de anticuerpos AQP4. Estos criterios son los que se utilizan para el diagnóstico de dicha patología en la actualidad y se encuentran divididos en absolutos (neuritis óptica y mielitis aguda) y de apoyo o suplementarios (resonancia magnética cerebral que no cumple criterios para esclerosis múltiple, resonancia magnética medular con una lesión que se extiende tres o más segmentos medulares y seropositividad para AQP4) (13).

A pesar de esto, en Colombia no se cuenta con los test diagnósticos para la identificación de dicha patología por medio de este anticuerpo (14) y en la práctica clínica los especialistas han recurrido a la aplicación de pruebas en centros de referencia ubicados en el extranjero. Por lo tanto, dada la importancia de un temprano diagnóstico se hace determinante que en país cuente con este tipo de pruebas, el presente estudio estima el impacto presupuestal de incorporar la prueba diagnóstica de neuromielitis óptica por medio de la proteína NMO-IgG/ anti-AQP4 a través del método de inmunofluorescencia en células transfectadas (CBA), el cuál es el método con mejor efectividad en la identificación de pacientes (15), al Plan Obligatorio de Salud (POS) en adultos mayores de 18 años.

## COMPARADORES

Los actuales criterios para el diagnóstico definitivo NMO son: dentro de los absolutos, están la neuritis óptica y mielitis aguda, y de apoyo o suplementarios, la resonancia magnética cerebral que no cumple criterios para esclerosis múltiple, la resonancia magnética medular con una lesión que se extiende tres o más segmentos medulares y la seropositividad para anti-AQP4. Para concluir que el paciente padece NMO se requieren dos criterios absolutos y, al menos, dos de apoyo o suplementarios.

Como se mencionó previamente, la seropositividad para anti-AQP4 indica en gran medida si el paciente padece neuromielitis óptica, esta prueba debe ser aplicada en pacientes con sospecha de diagnóstico, lo cual implica un cuadro clínico de neuritis óptica atípica y/o mielitis aguda.

Para su identificación se han desarrollado varios métodos, en el momento existen siete: CBA, inmunofluorescencia indirecta en tejidos (IHC), ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), fluoro inmunoprecipitación, radio inmunoprecipitación (RIPA), Western Blot (WB) y ciotria de flujo de células transfectadas (FCCBA). Donde el método CBA es el que arroja mejores resultados de efectividad y en relación al costo de implementación.



Este método al igual que las demás pruebas de inmunofluorescencia, se usa para visualizar la distribución de una proteína o antígeno específico conjugando colorantes fluorescentes (15,16). Específicamente el método CBA, utiliza líneas de células que han sido transfectadas con el antígeno de interés con el fluoróforo, y las células no transfectadas. En el cual, la unión de suero de paciente al antígeno transfectado permite indicar la presencia de los anticuerpos específicos (15,17). En otras palabras, esta prueba consiste en combinar los sustratos con la muestra de suero del paciente. Si la reacción es positiva, los anticuerpos específicos de, IgG se unen a los antígenos. Los unidos se tiñen con anticuerpos humanos marcados con fluorescencia y son visibles con un microscopio de fluorescencia.

Para realizar la prueba AQP4 se extrae una pequeña muestra de sangre del paciente y se requiere que la muestra de sangre sea previa al manejo de un inmunosupresor, puesto que este tipo de fármacos hacen que disminuya el número de anticuerpos en el paciente lo cual impide identificación de AQP4.

### **Práctica actual**

En Colombia no se comercializan las pruebas para detectar anticuerpos IgG tipo AQP4 (14). Por lo que para realizar el correcto diagnóstico de la enfermedad y dado que es una prueba con un alto poder predictivo positivo, las instituciones clínicas en el país envían muestras de laboratorio para la identificación AQP4 a otros países del mundo, a través de centros de referencia de esta patología como lo son la Clínica Mayo y la Universidad de Oxford. El envío se puede hacer a través del Centro Andino de Referencia o directamente en el caso de convenios interinstitucionales. Allí las procesan y realizan el análisis del AQP4.

Sin embargo, dada la perspectiva del estudio la prueba diagnóstica en la práctica actual para esta condición de salud no se encuentra dentro de la cobertura del plan de beneficios POS, por lo tanto se considera también como nueva.

### **Práctica evaluada**

Se va a evaluar la implementación y la adopción de esta prueba diagnóstica de anticuerpos IgG tipo AQP4 en el país para la detección y evaluación de la NMO por medio del método CBA.

Para realización de la prueba diagnóstica y determinación de anticuerpos IgG tipo AQP4 en el país, se necesitan los reactivos transfectados con el anticuerpo y adicionalmente que las muestras sean procesadas en laboratorios donde se cuente con análisis por inmunofluorescencia. En cuanto a los reactivos, Euroimmun Medizinische Labordiagnostika es la empresa productora de estos con los respectivos sustratos, como organización ellos comercializan los kits de laboratorio para la aplicación in vitro de anticuerpos humanos en suero o plasma, y con respecto a los laboratorios con la técnica inmunofluorescencia en el país ya existen; sin embargo, son utilizados para la identificación y diagnóstico de otras

patologías (18), por lo tanto para implementar esta prueba no se necesitaría adecuar e implementar estos laboratorios .

## **INSUMOS Y MÉTODOS**

### **Perspectiva**

El Análisis de Impacto Presupuestal (AIP) se desarrolló bajo la perspectiva del tercer pagador, en el caso colombiano el tercer pagador corresponde al SGSSS.

### **Horizonte temporal**

El AIP se realizará con un horizonte temporal de 3 años.

### **Población total**

Colombianos con sospecha de diagnóstico de NMO. Es decir personas con diagnóstico clínico de mielitis y neuritis

### **Población objeto de análisis**

#### **Población con la condición de salud**

- **Hallazgos en Guías**

No existe Guía de Práctica Clínica (GPC) para NMO en Colombia, además en las entidades más reconocidas a nivel mundial en el desarrollo de guías de práctica clínica como lo son National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE), Cochrane y International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) no han desarrollado GPC para esta enfermedad.

- **Revisión de literatura**

Esta consistió en la revisión de estudios existentes para identificar la incidencia y prevalencia de NMO tanto en la población Colombiana como a nivel mundial. Esta búsqueda excluyó estudios con datos calculados únicamente para subgrupos diferentes a los de género, y nacionalidad, y estudios anteriores al 2009.

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos:

MEDLINE, CRD, Econlit, Embase, Scielo, ISI Web Of Science

Se emplearon los siguientes términos de búsqueda, En MEDLINE mediante el motor de búsqueda PUBMED, se definió la estrategia de búsqueda así: (("Prevalence"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh]) OR ("Prevalence"[Mesh] AND "Incidence"[Mesh])) AND ("Neuromyelitis Optica"[Mesh]).

En CRD: prevalence'/exp OR 'incidence'/exp OR ('prevalence'/exp AND 'incidence'/exp) AND 'Neuromyelitis Optica'

En Econlit: (prevalence OR incidence) AND 'Neuromyelitis Optica'.

En Embase: prevalence'/exp OR 'incidence'/exp AND "Neuromyelitis Optica".

En Scielo: (prevalence OR incidence) AND "Neuromyelitis Optica".

ISI Web Of Science: " (((prevalence OR incidence) AND ""Neuromyelitis Optica""))".

- **Resumen de hallazgos:**

La última actualización de la búsqueda se realizó el 16 de julio de 2014, a esa fecha la búsqueda arrojó 439 títulos, y se revisaron 34 de los cuales 10 reportaron tasas de incidencia y prevalencia como estudios primarios(19–28):

**Tabla 1.** Resumen de búsqueda de evidencia en bases de datos

Título	Fuente -Año	Autor(es)	Información
<b>Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica (NMO).</b> <i>Población:</i> Dinamarca	Dan Med J. 2013	Asgari N.	<b>Incidencia:</b> 0,4 (IC: 0,30-0,54) <b>Prevalencia:</b> 4,4 ( IC 3,1-5,7) <b>N:</b> 105
<b>Incidence and prevalence of neuromyelitis optica in Auckland, New Zealand.</b> <i>Población:</i> Nueva Zelanda	Múltiple Sclerosis Journal. 2013	Brownlee W., Pereria J., Mason D., Willoughby E.	<b>Incidencia:</b> 2,4 (IC: 0,9 – 6,8) <b>Prevalencia:</b> 16 (IC: 10,6 – 24,3) <b>N:</b> 1.000.000
<b>Descriptive epidemiology of neuromyelitis optica in the Caribbean basin.</b> <i>Población:</i> Las Antillas Francesas	Rev Neurol (Paris). 2009	Cabre, P; González-Quevedo, A; Lannuzel, A; Bonnan, M; Merle, H; Olindo, S; Chausson, N; Lara-Rodríguez, R; Smadja, D;	<b>Incidencia:</b> 0,2 (IC: 0,05-0,35) <b>Prevalencia:</b> 4,2 ( IC 3,7-5,7) <b>N:</b> 100.000

		Cabrera-Gómez, J	
<p><b>An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba.</b> <i>Población: Cuba</i></p>	J Neurol. 2009	Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R.	<p><b>Incidencia:</b> 0,053 (IC: 0,040–0,068) <b>Prevalencia:</b> 0,52 ( IC 0,394–0,671) <b>N:</b> 100.000</p>
<p><b>Neuromyelitis optica in France: A multicentre retrospective study of 125 patients meeting the 2006 criteria.</b> <i>Población: Francia</i></p>	Neurology. 2010	<p>Collongues N., Marignier R., Zephir H., Papeix C., Blanc F., Tchikviladze M., Outteryck O., Vukusic S., Fleury M., Mignot C., Brassat D., Clanet M., Milh M., Pelletier J., Ruet A., Lebrun C., Thouvenot E., Camu W., Debouverie M., Creange A., Moreau T., Labauge P., Castelnovo G., Edan G., Lepage E., Defer G., Barroso B., Heinzlef O., Gout O., Rodriguez D., Augustin J., Wiertlewski S., Laplaud D., Borgel F., Slassi I., Berroir S., Tourniaire P., Grimaud J., Brochet B.,</p>	<p><b>Incidencia:</b> No hay información <b>Prevalencia:</b> 1 <b>N:</b> 500.000</p>

		Vermersch P., Confavreux C., De Seze J.	
<b>Estimated incidence and prevalence of neuromyelitis optica in the England from 1998 to 2011.</b> <i>Población:</i> Reino Unido	Neurology (Supplement). 2014	Constantinescu C., Chou I.-J., Kuo C.-F., Tanasescu R., Whitehouse W.	<b>Incidencia:</b> 3,8 (IC: 1,7-7,2) <b>Prevalencia:</b> 19,6 ( IC 15,9-23,8) <b>N:</b> 1.000.000
<b>Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis.</b> <i>Población:</i> Estados Unidos	Archives of neurology. 2012	Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M.	<b>Incidencia:</b> No hay información <b>Prevalencia:</b> 1% a 2% <b>N:</b> No hay información
<b>Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico.</b> <i>Población:</i> México	Journal of neurology. 2008	Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona V T 5th.	<b>Incidencia:</b> No hay información <b>Prevalencia:</b> 1,3 ( IC 0,9-1,8) <b>N:</b> 100.000
<b>The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales.</b> <i>Población:</i> Reino Unido	European Journal of Neurology. 2012	Cosburn M, Tackley G, Baker K, Ingram G, Burtonwood M, Malik G, Pickersgill T, Te Water Naudá J, Robertson N.	<b>Incidencia:</b> No hay información <b>Prevalencia:</b> 20 ( IC 12,2-29,7) <b>N:</b> 1.000.000
<b>The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom.</b> <i>Población:</i> Reino Unido	Journal of neurology. 2012	Jacob A, Panicker J, Lythgoe D, Elson L, Mutch K, Wilson M, Das K, Boggild M.	<b>Incidencia:</b> 7,2 (IC: 3,1-14,2) <b>Prevalencia:</b> 0,8 ( IC 0,3-1,6) <b>N:</b> 1.000.000

- **Búsqueda de reportes en SISPRO:**

Para obtener información de la población colombiana con esta patología se consultaron los cubos de RIPS del sistema de gestión de datos – SGD – del Sistema Integral de Información de la Protección Social – SISPRO. Estos arrojaron los siguientes datos respecto a personas diagnosticadas con NMO, aunque al ser una prueba diagnóstica el refinamiento se aplicará sobre la población incidente solamente.

**Tabla 2.** Característica de la enfermedad

<b>Códigos CIE10</b>	<b>Nombre</b>	<b>Frecuencia promedio reportada por 100.000</b>
G360	Neuromielitis óptica (Devic)	0,36

**Tabla 3.** Resumen de hallazgos SISPRO

<b>Diagnóstico Principal</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>
	<b>Número Personas Atendidas</b>				
De 0 a 04 años	1	1	1		1
De 05 a 09 años	4	2			
De 10 a 14 años	1	3		2	1
De 15 a 19 años	3	4	3	4	2
De 20 a 24 años	3	6	8	14	7
De 25 a 29 años	10	10	19	15	12
De 30 a 34 años	8	10	8	22	17
De 35 a 39 años	12	12	17	21	13
De 40 a 44 años	14	18	24	31	20
De 45 a 49 años	10	14	25	24	24
De 50 a 54 años	7	9	15	25	21
De 55 a 59 años	3	6	10	23	11
De 60 a 64 años	7	4	7	8	10
De 65 a 69 años	1	5	6	9	3
De 70 a 74 años	2	1	2	6	4
De 75 a 79 años	1	1	1	7	
De 80 años o más		1			
<b>Total general</b>	82	103	145	205	292*
<b>Crecimiento</b>		26 %	41 %	41 %	

<b>Población Total (Proyecciones del DANE)</b>	44.978.832	45.509.584	46.044.601	46.581.823	47.121.089
<b>Prevalencia por 100.000</b>	0,18	0,23	0,31	0,44	0,62

\* Estimado a partir de la tasa de crecimiento.

### **Población refinada**

Por otro lado, se identifica que es una enfermedad que afecta principalmente a las mujeres (9,29–31), en tanto se tomó la razón reportada en SISPRO para ajustar la prevalencia e incidencia por sexo siendo está de 3:1. Además se estimó que la prueba se hará también a unos pacientes que no tienen la enfermedad (el panel estimó un 40 % adicional).

Adicionalmente a esto, no se realizó ningún otro refinamiento a la población que es susceptible a realizar el diagnóstico de NMO por medio de la AQP4.

### **Discusión y decisión**

De los reportes SISPRO se encontraron datos específicos de personas con el diagnóstico de NMO para Colombia a través de los cuales se calculó las tasas de prevalencia; estos se contrastaron con los datos extraídos de la literatura. Estos no distan mucho de los encontrados en estudios internacionales, por lo tanto en este análisis se emplearon los datos de SISPRO para la prevalencia. Cuyos datos emplear serán: 0.24 para las mujeres y 0.12 para los hombres, por cada 100.000.

Dado que no tenemos cifras de incidencia de NMO en Colombia, ni en los países vecinos, nos basamos en el supuesto de que la mitad de los casos reportados en los RIPS año a año son casos nuevos o casos incidentes. Apoyamos ese supuesto en el hecho de que entre 2009 y 2011 hubo 431 pacientes atendidos, mientras que si suma los pacientes atendidos en cada uno de los 4 años se tiene un total de 543. Eso sugiere que los pacientes con NMO consultaron 1,26 veces en ese lapso de 4 años. Con este supuesto, la incidencia promedio en Colombia en el lapso 2009-2012 sería de 2,29 por millón (1,45 para hombres y 4,35 para mujeres), este sería el dato a utilizar en la modelo, lo cual está en el rango de lo reportado en la literatura internacional y fue el valor que se empleó en el análisis.

### **Tratamientos**

La prueba diagnóstica de anticuerpos AQP4 se realiza únicamente una vez a los pacientes con sospecha de diagnóstico de NMO, antes de empezar el tratamiento con inmunosupresores e independientemente de si se realiza directamente en el país o en el exterior.

Mientras que se analiza la prueba se inicia tratamiento por medio de plasmaféresis. Este procedimiento previene y controla los síntomas de la enfermedad por un periodo de

tiempo, por lo tanto, un supuesto del AIP es que no existen diferencias en eventos evitados entre las prácticas a evaluar.

**Tabla 4.** Características de los comparadores

Comparadores	Descripción
Prueba diagnóstica de anticuerpos AQP4 en el país – práctica evaluada	Traer un kit de laboratorio diseñado para 50 pacientes a Colombia para la identificación de anticuerpos AQP4 <sup>1</sup> .
Prueba diagnóstica de anticuerpos AQP4 en el exterior – práctica actual	Envío de muestra biológica a centro de referencia – Clínica mayo y Universidad de Oxford – para el análisis y procesamiento de anticuerpos AQP4.

### Métodos de costeo y costos

Para la estimación de los costos únicamente se tuvo en cuenta el costo de los kits de laboratorio necesarios para la aplicación de la prueba por el método CBA, ya que no habría diferencia en desenlaces clínicos evitados entre el envío de la prueba, y su realización en el país.

Los eventos generadores de costos y cantidad del consumo de recursos de la nueva práctica se extrajeron de la empresa fabricante de este tipo de productos Euroimmun Medizinische Labordiagnostika por medio de su distribuidor en Latinoamérica - Byo Latin America C.A y los costos de transporte se estimaron a través de la empresa de paquetería United Parcel Service, Inc. En cuanto a los costos de la práctica actual, se consultó al Centro de Referencia Andino, a la Clínica mayo y a la Universidad de Oxford.

El precio del kit para cincuenta pacientes es de 750,75 EUR. Este valor fue convertido a pesos utilizando el promedio de la tasa de cambio peso/euro del mes julio de 2014 (1 Euro=2.513 pesos) reportada por el Banco de la República, cuyo valor sería de \$ 1.886.670 y el costo de transporte del kit de Alemania a Bogotá se estimó en \$ 1.256.524. En tanto, el costo por paciente del kit incluyendo el costo de transporte es de \$3.143.194.

Adicionalmente a estos valores se le incorporó el valor del análisis de los anticuerpos por el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI), este corresponde al procesamiento, análisis y lectura de la respectiva muestra mediante el uso de esta técnica.

<sup>1</sup> Vienen 10 laminillas funcionan como envases para cada una de las pruebas.



**Tabla 5 Costo de procedimiento requerido para la aplicación de la técnica CBA**

CUPS	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total	Valor mínimo	Valor máximo
906418	DNA N, anticuerpos por IFI	1	100%	\$34.574	\$34.574	\$31.914	\$37.233

En la Tabla 6 se presentan los costos copilados para cada uno de los comparadores. En el caso de la práctica evaluada, los valores mínimos, caso base y máximos se construyeron considerando que la capacidad de uso del kit por paciente ya que dada la baja prevalencia de la enfermedad puede que no se utilicen todas las muestras por laminilla o a que se utilicen algunas muestras de control para las pruebas, lo cual operativamente es común. Entonces, en el caso base se supuso una capacidad de uso del 80% y para el valor máximo al 60%, y para el caso de la práctica actual, los costos mínimos y máximos fueron construidos suponiendo una variabilidad en los precios de envío de las muestras del 20% del valor de base suministrado por el Centro Andino de Referencia.

**Tabla 6.** Costos de las prácticas para el diagnóstico de NMO

Nombre elemento médico	Indicación de uso	Cantidad	Valor por paciente		
			Valor mínimo (uso potencial al 100%)	Caso base (uso potencial al 80%)	Valor máximo (uso potencial al 60%)
AQP4 en laboratorio internacional de referencia	100%	1	\$800.000	\$1.000.000	\$1.200.000
AQP4 mediante la técnica CBA hecho en el país	100%	1	\$99.778	\$113.153	\$142.006

Adicionalmente, dado que esta prueba no se encuentra disponible en el país, para poder importarla la entidad competente deberá realizar el registro sanitario automático de reactivos de diagnóstico in vitro a través del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA. Este proceso para obtener la autorización y así poder importar la prueba tiene un precio de \$1.232.000 pesos a 2014, siendo un costo fijo adicional que incurría el gobierno. Este no fue contemplado en el AIP pues para la comparación se asume que esta tecnología ya está disponible en el país.

## MODELO

Para desarrollar el modelo que dicta el Manual para la elaboración de Análisis de Impacto Presupuestal del IETS (32), fueron utilizados los parámetros que se muestran en la Tabla 7. La población objetivo sobre la que se calculó el AIP es 223, a partir de los datos de incidencia, prevalencia y costos previamente especificados.

**Tabla 7.** Datos del modelo

Población Objetivo	223
Costo total de la práctica actual (por persona al año):	\$1.000.000
Costo total práctica nueva (por persona al año):	\$113.153

## Escenarios

Dado que existe incertidumbre sobre cómo será la adopción de esta práctica en el país una vez se cuente con este tipo de prueba diagnóstica, se realizó un análisis por escenarios. Estos consisten en contemplar el proceso de difusión e implementación progresivo de la prueba en todas las regiones del país a través de las instituciones de salud. Por lo tanto, se construyeron dos escenarios.

- **Escenario 1:** Se supuso que se realiza una adopción progresiva a través del horizonte temporal contemplado hasta que no se envíen las pruebas al exterior, es decir, todas las muestras se analizarían en el país, teniendo así una participación de mercado del 100%.
- **Escenario 2:** Se establece un escenario en el que no se implemente esta prueba en el país en el horizonte temporal del modelo.

▪ **Tabla 8.** Escenarios del modelo

	<b>Escenario 1</b>		
<b>Comparadores</b>	<b>Año 1</b>	<b>Año 2</b>	<b>Año 3</b>
Práctica nueva	33,33 %	66,67 %	100 %
Práctica actual	66,67 %	33,33 %	0 %
	<b>Escenario 2</b>		
<b>Tecnologías</b>	<b>Año 1</b>	<b>Año 2</b>	<b>Año 3</b>
Práctica nueva	0 %	0 %	0 %
Práctica actual	100 %	100 %	100 %

## RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal en el caso base, escenarios planteados, y análisis de sensibilidad, se presentan en el archivo que arroja la plantilla. Este muestra el costo que el gobierno nacional incurriría al incluir esta prueba diagnóstica dentro de la cobertura del plan de beneficios.

### Impacto total e incremental

La prueba diagnóstica no se encuentra en el POS, en tanto el gobierno no incurre en ningún costo por la realización de esta prueba diagnóstica, este costo es asumido por otros agentes. Sin embargo, aplicar la prueba en el caso de que ésta estuviera disponible en el país sería de \$ 25.233.119 y en un centro de referencia \$ 223.000.000, para la población objetivo (n=269).

### Impacto por escenarios

Si decide financiar la aplicación de la prueba diagnóstica, dado el escenario 1, el impacto presupuestal en el año 1 sería de \$ 409.000.000, pero al ganar mayor participación en mercado la realización de esta prueba en el país, se convierte en la opción más barata comparada con enviarla al exterior, lo que se traduce en un ahorro del sistema.

Teniendo en cuenta el escenario 2, si se decide incluir en el POS esta prueba bajo el esquema de procesamiento y análisis en un laboratorio internacional de referencia, el costo para todos los pacientes con NMO sería de \$ 487.000, con costos más elevados para el sistema de salud en los años posteriores (el segundo y tercer año).

### Análisis de sensibilidad

Bajo los supuestos estipulados en el modelo se concluye que, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la introducción al POS de la prueba diagnóstica de AQP4 en todos los casos representa un impacto presupuestal significativo que oscila entre \$ 276 y \$ 584 millones de pesos.

## ANEXOS

- Archivo en ACCESS con plantilla de AIP diligenciada.
- Archivo en PDF con los resultados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012 Jun;11(6):535–44.
2. Jarius S, Wildemann B. [Neuromyelitis optica]. *Nervenarzt.* 2007 Dec;78(12):1365–77.
3. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* 2010 Aug 1;17(8):1019–32.
4. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999 Sep 22;53(5):1107–14.
5. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004 Dec 11;364(9451):2106–12.
6. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014;261:1–16.
7. Freitas E, Guimarães J. Neuromyelitis optica spectrum disorders associated with other autoimmune diseases. *Rheumatol Int.* 2014 Jun 22;1–11.
8. Daza Barriga J, Roncallo Del Portillo A. Neuromyelitis optica: State of the art. *Rev Salud Uninorte.* 2007 Oct;23(2):204–19.
9. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014 Jan;261(1):1–16.
10. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004 Dec 17;364(9451):2106–12.
11. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wright H, Littleton E, Palace J, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007 Mar 27;68(13):1076–7.
12. Paul F, Jarius S, Aktas O, Bluthner M, Bauer O, Appelhans H, et al. Antibody to Aquaporin 4 in the Diagnosis of Neuromyelitis Optica. *PLoS Med.* 2007 Apr 17;4(4):e133.

13. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485–9.
14. Pinzón A, Echeverry T, Rodríguez AB. Devic's Disease (Neuromyelitis optica). *Acta Medica Colomb*. 2010 Jan;35(1):21–5.
15. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2013 Nov;23(6):661–83.
16. Fritschy J-M, Härtig W. Indirect immunofluorescence of cultured cells. eLS [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2001 [cited 2014 Jul 7]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/npg.els.0002627/abstract>
17. Waters P, Vincent A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J MS Forum*. 2008 Sep;15(3):99–105.
18. Ministro de Salud y Protección Social [Internet]. 2014. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/Paginas/default.aspx>
19. Asgari N. Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica (NMO). *Dan Med J*. 2013 Oct;60(10):B4730.
20. Brownlee W, Pereria J, Mason D, Willoughby E. Incidence and prevalence of neuromyelitis optica in Auckland, New Zealand. *Mult Scler J*. 2013;19(11) Suppl 89.
21. Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A, Bonnan M, Merle H, Olindo S, et al. Épidémiologie descriptive de la neuromyélie optique dans le bassin caraïbéen. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Aug;165(8-9):676–83.
22. Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol*. 2009 Jan;256(1):35–44.
23. Collongues N, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Blanc F, Rittleng C, et al. Neuromyelitis optica in France A multicenter study of 125 patients. *Neurology*. 2010;74(9):736–42.
24. Constantinescu C, Chou I-J, Kuo C-F, Tanasescu R, Whitehouse W. Estimated Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica in the England from 1998 to 2011 (P2.265). *Neurology*. 2014 Apr 8;82(10 Supplement):P2.265–P2.265.
25. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the united states: A multicenter analysis. *Arch Neurol*. 2012 Sep 1;69(9):1176–80.

26. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona V T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol*. 2008 May;255(5):710–5.
27. Cossburn M, Tackley G, Baker K, Ingram G, Burtonwood M, Malik G, et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol*. 2012 Apr 1;19(4):655–9.
28. Jacob A, Panicker J, Lythgoe D, Elson L, Mutch K, Wilson M, et al. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol*. 2013 Aug 1;260(8):2134–7.
29. Marrie RA, Gryba C. The Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica. *Int J MS Care*. 2013;15(3):113–8.
30. Papadopoulos MC, Verkman A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):535–44.
31. Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: Changing concepts. *J Neuroimmunol*. 2007 Jul;187(1–2):126–38.
32. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal. Bogotá D.C.: IETS; 2014.