



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad de la
determinación de anticuerpos anti-NMO
(acuaporina-4, AQP4) por la técnica de
inmunofluorescencia indirecta de estudio
basado en células (CBA) comparado con el
ensayo por inmunoabsorción ligado a
enzimas (ELISA) para el diagnóstico de la
enfermedad de Devic o neuromielitis
óptica en Colombia**

Octubre 2014

Reporte N° 99

Tabla de Contenido

1. Introducción	8
2. Metodología.....	9
2.1. Problema de decisión	9
2.1.1 Población objetivo.....	9
2.1.2 Elección de tecnologías en salud.....	9
2.1.3 Desenlace.....	10
2.1.4 Pregunta de investigación.....	10
2.2 Horizonte temporal.....	10
2.3 Perspectiva	10
2.4 Tasa de descuento.....	10
2.5 Desenlaces y valoración	10
2.6 Costos.....	11
2.7 Modelo de decisión	30
2.8 Presentación de resultados.....	35
2.9 Interpretación de resultados	35
2.10 Análisis de incertidumbre.....	37
2.11 Conclusiones y discusión.....	38
Referencias bibliográficas	40

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.

Declaración de independencia editorial

El Ministerio de Salud y Protección Social ha brindado acompañamiento a la elaboración del presente reporte garantizando con ello la aplicabilidad de su contenido al contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud. El desarrollo de esta evaluación, así como las conclusiones incluidas en el presente documento, fueron realizados de manera independiente, transparente e imparcial por sus autores.

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.

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. Bogotá DC: Pontifica Universidad Javeriana, Instituto de Evaluación Tecnológica - IETS; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014

Lista de abreviaturas y siglas

ACE	Análisis de costo-efectividad
AQP4	Acuaporina-4
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CBA	Inmunofluorescencia indirecta de estudio basado en células
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EM	Esclerosis múltiple
FCCBA	Citometría de flujo de células transfectadas
FIPA	Fluoroimmunoprecipitación
IHC	Inmunofluorescencia indirecta en tejidos
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NMO	Neuromielitis óptica
RIPA	Radioimmunoprecipitación
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
SNC	Sistema nervioso central
WB	Western Blot

Resumen ejecutivo

Problema de investigación	Determinar la costo-efectividad del anticuerpo específico en sangre, llamado NMO-IgG tipo acuaporina-4 (AQP4) para el diagnóstico de la enfermedad de Devic o neuromielitis óptica en Colombia.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad.
Población objetivo	Pacientes mayores de 18 años con sospecha clínica de neuromielitis óptica.
Intervención y comparadores	Intervención: técnica de inmunofluorescencia indirecta de estudio basado en células (CBA) Comparador: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).
Horizonte temporal	Un año.
Perspectiva	Tercero pagador, que en el caso colombiano corresponde al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).
Tasa de descuento	No se aplicó ya que el horizonte temporal es de un año.
Estructura del modelo	Árbol de decisión.
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudio observacional.
Desenlaces y valoración	Casos correctamente diagnosticados y número de recaídas evitadas.
Costos incluidos	Kit de laboratorio, transporte, tratamiento y hospitalización.
Fuentes de datos de costos	SISMED 2013, manual tarifario ISS 2001, Circulares de regulación de medicamentos, fabricantes de los kit y empresa de mensajería internacional.
Resultados del caso base	El método CBA es la estrategia más costo-efectiva en la identificación de anticuerpos AQP4 para el diagnóstico de NMO. Presenta un mayor número de casos diagnosticados correctamente y evita más recaídas respecto a la técnica ELISA.
Análisis de sensibilidad	Se desarrolló el análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, encontrando

	que la estrategia CBA es dominante frente a ELISA en 95,2 % de las simulaciones.
Conclusiones y discusión	La NMO es una enfermedad de baja prevalencia y por esto la evidencia clínica es limitada. No obstante, la aplicación de esta prueba puede generar beneficios para su correcta detección y manejo.

1. 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) de la determinación de anticuerpos anti-NMO (acuaporina-4, AQP4) para el diagnóstico de la enfermedad de Devic o neuromielitis óptica (NMO), 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 NMO o enfermedad de Devic es una enfermedad crónica poco frecuente que se caracteriza por lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central (SNC). Es causada por unas lesiones inflamatorias, principalmente en la médula espinal y el nervio óptico, que pueden llevar a desenlaces incapacitantes como debilidad severa, ceguera y hasta la muerte (1,2). Estas implicaciones representan una carga económica y social que impactan al sistema de salud de manera significativa.

La NMO puede ser distinguida por la presencia de un autoanticuerpo específico en sangre llamado NMO-IgG tipo acuaporina-4 (AQP4) (3-6). Este autoanticuerpo se encuentra generalmente en los nervios ópticos y la médula espinal, pero también en otras partes del cerebro, incluyendo corteza cerebral, regiones periventriculares, hipotálamo y cerebelo (6). El correcto diagnóstico de la enfermedad juega un papel determinante en la evolución de la enfermedad, ya que el tratamiento óptimo difiere sustancialmente de su diagnóstico diferencial más frecuente que es la esclerosis múltiple (EM) (4,7).

Para la identificación de la enfermedad el paciente debe ser sometido a exámenes clínicos por parte de un especialista en neurología, así como la toma de neuroimágenes y pruebas de laboratorio que ayuden a la detección del anticuerpo AQP4. En cuanto a la metodología de las pruebas de laboratorio, no existe en la actualidad un consenso, ya que existen varias metodologías dentro de las cuales se destacan la citometría de flujo

de células transfectadas (FCCBA), inmunofluorescencia indirecta de estudio basado en células (CBA), la inmunofluorescencia indirecta en tejidos (IHC), ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), la fluoroinmunoprecipitación (FIPA), la radioinmunoprecipitación (RIPA) y el Western Blot (WB) (8). Las pruebas RIPA y WB son poco frecuentes y aunque la FCCBA es considerada la de mayor precisión, los estudios que aplican estas metodologías son pocos.

En la población mundial la prevalencia de la NMO se estima entre 1,0 y 4,4 por cada 100.000 personas; es una enfermedad más común en el mundo occidental, aunque la mayor incidencia la reporta el Japón (3). La edad media de aparición es 39 años y afecta más a las mujeres que a los hombres (razón 5-9, 1 a 1) (3,4,9,10). Los estudios muestran la tendencia a que la tasa de prevalencia aumente a medida que la prueba para detectar los anticuerpos AQP4 se convierta en una práctica generalizada y se logre mejorar la sensibilidad de los ensayos.

Con el fin de apoyar el proceso de toma de decisiones y teniendo en cuenta que en Colombia aún no se comercializan las pruebas para detectar anticuerpos AQP4 (11), la siguiente evaluación económica busca determinar la razón de costo-efectividad entre las pruebas para detección de anticuerpos AQP4.

2. Metodología

Se diseñó un modelo de árbol de decisión que compara los costos, casos correctamente diagnosticados y recaídas esperadas en pacientes con sospecha clínica de NMO que son sometidos a las pruebas diagnósticas para la detección de anticuerpos AQP4. Las pruebas seleccionadas para el ACE fueron la CBA y la ELISA, teniendo en cuenta la información sobre efectividad y la disponibilidad comercial de los kits de laboratorio necesarios para la aplicación de cada una de ellas.

2.1. Problema de decisión

2.1.1 Población objetivo

Pacientes mayores de 18 años con sospecha clínica de NMO (aunque los hallazgos se aplican también a población menor de edad, los estudios clínicos que sirven de evidencia son en adultos).

2.1.2 Elección de tecnologías en salud

Intervención

La prueba CBA usa líneas celulares de riñón, embrión humano u ovario de hámster chino transfectadas con el antígeno de interés y usando las mismas líneas celulares no transfectadas como control (8).

Comparador

La técnica ELISA se basa en el uso de antígenos o anticuerpos marcados con una enzima, de forma que los conjugados resultantes tengan actividad tanto inmunológica como enzimática (12).

2.1.3 Desenlace

Casos correctamente diagnosticados y número de recaídas evitadas.

2.1.4 Pregunta de investigación

La pregunta de investigación económica a la cual se busca dar respuesta es: ¿Cuál es la costó-efectividad de la técnica CBA comparado con la técnica ELISA en la detección de anticuerpos AQP4 para el diagnóstico de NMO en la población colombiana mayor de 18 años?

La pregunta de investigación fue sometida a deliberación en un panel de expertos integrado por pacientes y representantes de las siguientes organizaciones: Asociación Colombiana de Neurología, Asociación Colombiana de Neurología Infantil, Asociación Colombiana de Oftalmología, Federación Colombiana de Enfermedades Raras y Colegio Nacional de Bacteriólogos.

2.2 Horizonte temporal

Teniendo en cuenta que el alcance de la evaluación se limita a la prueba diagnóstica de anticuerpos AQP4, el modelo utilizado es un árbol de decisión estático, que no necesita una definición explícita del tiempo. Sin embargo, el horizonte temporal del árbol será de un año pues se contemplarán los costos anuales de tratamiento de pacientes para los posibles resultados de la prueba: verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos.

2.3 Perspectiva

El ACE entre las diferentes pruebas para detección del anticuerpo AQP4 se llevó a cabo bajo la perspectiva del tercero pagador, que en el caso colombiano corresponde al SGSSS.

2.4 Tasa de descuento

Dado que el horizonte de tiempo no es superior a un año no se descontaron los resultados clínicos ni los costos futuros.

2.5 Desenlaces y valoración

Una vez evaluada la existencia y la calidad de la evidencia, se seleccionaron los desenlaces a tener en cuenta. La capacidad de predicción de las pruebas en el diagnóstico de la NMO se consideró como desenlace de interés y fue medido a través del número de casos correctamente detectados. Adicionalmente, se evaluó la efectividad en la disminución en el número de recaídas, dado que un correcto diagnóstico conlleva un mejor manejo de la enfermedad. Tanto el paciente que es tratado como NMO y en realidad tiene EM, como el caso contrario, presentan más recaídas y generan mayores costos al sistema. No se valoraron resultados en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) debido a que no se encontró información sobre utilidades relacionadas con la NMO.

Los datos efectividad de las pruebas fueron tomados de la literatura, explícitamente se tomaron los resultados del metaanálisis presentado en el reporte de validez diagnóstica de la detección de anticuerpos anti-acuaporina 4 (AQP4) para el

diagnóstico clínico de neuromielitis óptica (NMO) (documento complementario a esta evaluación). Los estudios incluidos corresponden a estudios primarios de validez diagnóstica. En el caso de las tasas de recaída de EM las fuentes fueron ensayos clínicos aleatorizados, mientras que para las tasas de recaída de NMO solo se contó con un estudio observacional retrospectivo. Los valores y fuentes bibliográficas se presentan en las tablas Tabla **10** y Tabla **12**.

2.6 Costos

Para la identificación de los costos de las pruebas diagnósticas, medicamentos, procedimientos y otros recursos requeridos se siguió la metodología propuesta en el manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (13).

Insumos

Dado que los kits de laboratorio necesarios para la aplicación de pruebas no se encuentran disponibles en el país, se acudió a la consulta directa de los precios con los fabricantes a nivel mundial para las dos pruebas. Las firmas fabricantes tienen su casa matriz en Alemania, por lo cual al costo reportado del kit le fue sumado un valor por gastos de transporte desde este país. Los valores fueron convertidos a pesos utilizando el promedio de la tasa de cambio peso/euro del mes julio de 2014 (1 Euro=2513 pesos) reportada por el Banco de la República (14).

De igual manera, se plantearon posibles escenarios respecto al número potencial de pacientes que podrían ser testeados por kit. En la Tabla 1, se presentan los costos utilizados para los kits CBA y ELISA con los valores mínimos, caso base y máximos, éstos se construyeron considerando que la capacidad del kit en número de pacientes podría no ser utilizada al 100 % a causa de dos factores: el primero es la baja prevalencia de la enfermedad, esto podría implicar que no se espere completar el número de muestras (8 por tira reactiva en ELISA o 10 laminillas en el caso de CBA, ver fichas técnicas adjuntas a este documento). El segundo factor obedece a que operativamente es común que se utilicen algunas muestras de control para los test. Para reflejar los escenarios, asumimos que el valor mínimo obedece a un uso del 100 %, mientras que el caso base y valor máximo corresponde a 80 % y 60 % respectivamente. Finalmente al costo se le adicionó el valor por análisis de laboratorio tomando del manual tarifario ISS 2001 + 30% el valor de pruebas similares, tomando para el análisis ELISA el código CUPS 906249 y para CBA el código CUPS 906418 aplicando para el valor mínimo y máximo un ajuste del 20% y 40% respectivamente.

El valor del kit por paciente corresponde entonces a total del costo del kit incluido transporte, dividido por el número de pacientes que pueden analizarse (ajustados por el uso potencial) y adicionando a este resultado, el costo por análisis de laboratorio. Por ejemplo, El valor de caso base para el kit Elisa es igual al valor del kit (que incluye los costos de transporte) dividido entre 77 pacientes (80% del potencial que es 96) y sumando el análisis de laboratorio que en este caso se tomó como referencia el CUPS 906249 +30% (\$30765).

Tabla 1. Insumos requeridos para la aplicación de anticuerpos AQP4.

Nombre elemento médico	Indicación de uso	Cantidad	Valor kit*	Valor unitario (Por paciente)**		
				Valor mínimo (uso potencial al 100 %)	Caso base (uso potencial al 80 %)	Valor máximo (uso potencial al 60 %)
Kit ELISA 8 x 12 (96 pacientes)	100 %	1	\$ 3.003.092	\$ 59.680	\$ 69.766	\$ 84.908
Kit CBA 10 x 5 (50 pacientes)	100 %	1	\$ 3.143.194	\$ 94.778	\$ 113.153	\$ 142.006

* Incluye costo de transporte.

** Incluye el costo de análisis de laboratorio

Medicamentos y procedimientos

Para la identificación de los medicamentos, procedimientos y frecuencias de uso correspondientes al tratamiento anual de pacientes se estableció un caso base a partir de información suministrada por expertos temáticos (especialistas en neurología). Como la evaluación económica se practicó bajo la perspectiva del sistema de salud, solo se tuvieron en cuenta los costos médicos directos.

Los costos de medicamentos fueron consultados en la base de datos de Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) 2013 y su estimación refleja el precio promedio ponderado por el número de unidades reportadas en canal institucional-laboratorio. De cada medicamento se tomó para el promedio aquellos que correspondían a la forma farmacéutica indicada y que reportaran unidades vendidas.

Para los medicamentos que tenían establecido un precio máximo en circulares de regulación de precios expedidas por el gobierno nacional, su valor mínimo y promedio se obtuvo del SISMED, mientras que el máximo correspondió al valor reportado en las circulares vigentes. Todos los valores de medicamentos se ajustaron a 2014, utilizando el índice de precios al consumidor (IPC) para medicamentos reportado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Por su parte, el valor de los procedimientos fue tomado del manual tarifario ISS 2001 ajustado al 30% para el caso base y con un 20% y 40% para los valores mínimo y máximo, respectivamente.

El análisis de costos incluido en esta evaluación económica implicó la identificación de los eventos asociados con cada una de las alternativas de tratamiento derivadas de los resultados de las pruebas diagnósticas. Como se observará en la sección 2.7 (Modelo de decisión), se incorporó el tratamiento anual de la EM teniendo en cuenta que es el principal diagnóstico diferencial de la NMO. En este sentido se estimaron los costos del tratamiento anual de estas dos enfermedades y del manejo de recaídas con hospitalización. Los costos se presentan en las Tablas Tabla 2 a la Tabla 9.

Para el cálculo de los costos se tomaron las siguientes consideraciones: frecuencia de uso entre los medicamentos rituximab y azatriopina usados para tratar la NMO a través de consenso de expertos, ya que estos son utilizados en el tratamiento de otras patologías, mientras que en el caso de los medicamentos para tratar EM (interferones, fingolimod y acetato de glatiramer) se utilizó la participación en el mercado, ya que sus indicaciones de uso son específicas para esta enfermedad. Se tomó como referencia un promedio de 8 días de hospitalización para los pacientes de NMO y 4 días en el caso de pacientes con EM (validado en reunión de expertos). Para el cálculo de la dosis del medicamento prednisolona se asumió un peso de paciente de 64 kg tomando el peso promedio de la población colombiana reportado en la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) 2010 y se ajustó ponderando por la razón mujer/hombre (razón 5-9:1) (3,4,9,10) de la NMO, tomando específicamente una razón (7:1).

Tabla 2. Costo medicamentos requeridos para el tratamiento anual de NMO

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg, ml o mcg presentación†
				Dosis (mg, ml o mcg diarios)	Cantidad anual mg, ml o mcg	
Rituximab	Solución / Suspensión inyectable de 100 mg o 500 mg	20010363; 226777	42,5 %	2.000	6.000	500
Azatriopina	Tabletas de 50mg	19966222; 201072; 20023909; 19936773; 39888; 46266;	57,5 %	100	36.500	10.000
Prednisolona*	Tabletas por 5Mg	19988085; 54371; 19990437; 19962041; 20600; 20017682; 19953438; 1984100; 19914128; 12529; 19915531; 20011084; 226287; 20004387; 31826;	100 %	65	11.250	2.500
Omeprazol	Cápsulas o tabletas de 10 mg y 20 mg	20024772; 20006985; 20006984; 19905581; 19929991; 20020558; 19942717; 200085; 227660; 227534; 19955826; 39065; 20044134; 20044178; 20020711; 37640; 20016704; 19994903; 19940971; 20037876; 19948264; 19948144; 19941718; 48011; 19963176; 40432; 16478; 211848; 19978829; 41072; 57376; 19947045; 39118; 20038476; 19935328; 19924512; 56997;	100 %	20	7.300	30.000

Nombre	Concentración y forma	CUM	% de uso	Posología		Total mg, ml o
		19928498; 19982841; 46415; 47006; 55121; 19921769; 210735; 20034020; 19942122; 19905098; 55501; 53101; 19934404; 20024410; 47921; 226459; 19968252; 20037187; 19946825; 19980160; 36637; 19965702; 20014936; 20019785; 19969813; 20035947; 39117; 19908307; 19911013; 20034537; 20028020; 20028017; 41649; 19983110; 20017191; 19942064				
Calcio	Tabletas 600 mg	207110; 19972666; 51106; 19900617; 20001806; 19918918; 19948515; 223766	100	600	219.000	600.000
Calcitriol	Cápsulas 0.25 mcg o 0.5 mcg	19934690; 19934148; 19976873; 19947737; 19963292; 19932660; 19932363; 45353; 224453; 19942545; 19942975; 19967485; 19935323; 19919043; 19919042; 19987303; 19942095	100	0,5	182,5	9.000

*1 mg/kg durante 3 meses. Después de los 3 meses se disminuye la dosis 10 mg por mes

† Como las presentaciones pueden variar en el contenido, lo reportado en esta columna corresponde al mayor valor total de contenido dentro de los CUM analizados.

Continúa Tabla 2.

Nombre	Vlr mín ponderado mg, ml o mcg	Vlr promedio mg, ml o mcg	Vlr máximo ponderado mg, ml o mcg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr promedio dosis	Vlr máximo dosis	Vlr mín anual	Vlr promedio anual	Vlr máximo anual
Rituximab	\$ 5,530	\$ 5,762	\$5,762	04/2013	\$11.059.861	\$11.524.500	\$11.524.500	\$14.101.323	\$14.693.738	\$14.693.738
Azatriopina	\$ 0,006	\$ 19	\$33		\$0,566	\$1,939	\$3,334	\$119	\$406.921	\$699.649
Prednisolona	\$ 3	\$ 4	\$16		\$203	\$284	\$176.029	\$35.206	\$49.171	\$176.029
Omeprazol	\$ 8	\$ 9	\$22		\$163	\$185	\$440	\$59.334	\$67.563	\$160.650
Calcio	\$ 0,11	\$ 0,12	\$0,13		\$68	\$69	\$80	\$24.866	\$25.202	\$29.240
Calcitriol	\$ 46	\$ 96	\$266		\$23	\$48	\$133	\$8.432	\$17.532	\$48.621

Tabla 3. Costo de intervenciones o procedimientos requeridos durante el tratamiento anual de NMO

Procedimientos							
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total	Valor mínimo	Valor máximo
906711	Linfocitos b, cuantificación [totales CD19 y maduros CD20] por citometría de flujo +	1	42,5 %	\$42.504	\$18.064	\$16.674	\$19.454
890302	Consulta de control o de seguimiento por medicina especializada +	5	100 %	\$16.263	\$81.315	\$75.060	\$87.570
902210	Hemograma IV [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma,	1	57,5 %	\$14.320	\$8.234	\$7.600	\$8.867

Procedimientos							
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total	Valor mínimo	Valor máximo
	recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático+						
883101	Resonancia nuclear magnética de cerebro	2	100 %	\$475.846	\$951.691	\$878.484	\$1.024.898
883210	Resonancia nuclear magnética de columna cervical simple	2	100 %	\$475.846	\$951.691	\$878.484	\$1.024.898

Tabla 4. Costo medicamentos requeridos para el tratamiento anual de EM

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg, ml o mcg presentación ^T
				Dosis (mg, ml o mcg diarios)	Cantidad anual mg, ml o mcg	
Rebif	Solución inyectable mcg 44	228018; 19977936	20,2 %	44	2.112	528
Avonex	Solución inyectable mcg 30	20013593; 224764; 19900028; 19900427; 19900426	23,9%	30	1.560	120
Betaferon	Solución inyectable mcg 250	202595	35,3 %	250	45.625	250
Fingolimod	Tabletas 0.5 mg	20032912	8,1%	0,5	182,5	4800
Acetato de	Jeringas	19995178	12,4%	20	7.300	560

Nombre	Concentración y	CUM	% de	Posología		Total mg, ml
glatiramer	prellenadas 20 mg					
Acetaminofén	Tabletas 500 mg	19914355; 19927639; 19954763; 19965340; 19940411; 19908969; 206744; 19914655; 19936063; 19935303; 19936309; 217338; 19972249; 19960696; 38737; 20003224; 20024323; 20001191; 20024803; 29883; 25040; 207410; 38867; 42103; 25732; 45597; 19907946; 52478; 44348; 218873; 43814; 46893; 19986458; 19984803; 53560; 19953509	91,9%	500	198.042	500.000

† Como las presentaciones pueden variar en el contenido, lo reportado en esta columna corresponde al mayor valor total de contenido dentro de los CUM analizados

Continúa Tabla 4.

Nombre	Vlr mín ponderado mg. ml o mcg	Vlr prom ponderado mg. ml o mcg	Vlr máx ponderado mg. ml o mcg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
Rebif	\$15.723	\$15.723	\$15.723	Circular 05 de 2013	\$139.879	\$139.879	\$139.879	\$6.714.205	\$6.714.205	\$6.714.205
Avonex	\$15.045	\$15.720	\$15.720	Circular 05 de 2013	\$451.360	\$471.594	\$471.594	\$5.618.211	\$5.870.066	\$5.870.066
Betaferon	\$524	\$524	\$524	Circular 04 de 2013	\$130.965	\$130.965	\$130.965	\$8.442.007	\$8.442.007	\$8.442.007
Fingolimod	\$3.819	\$3.819	\$3.819		\$190.965	\$190.965	\$190.965	\$5.632.604	\$5.632.604	\$5.632.604

Nombre	Vlr mín ponderado mg. ml o mcg	Vlr prom ponderado mg. ml o mcg	Vlr máx ponderado mg. ml o mcg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
Acetato de glatiramer	\$236	\$433	\$8.025		\$4.729	\$8.668	\$160.496	\$214.767	\$393.665	\$7.289.063
Acetaminofén	\$0.04	\$0.04	\$0.16		\$19	\$21	\$82	\$7.549	\$8.264	\$32.405

Tabla 5. Costo de intervenciones o procedimientos requeridos para el tratamiento anual de EM

Procedimientos							
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total	Valor mínimo	Valor máximo
890302	Consulta de control o de seguimiento por medicina especializada	4	100 %	\$16.263	\$65.052	\$60.048	\$70.056
903866	Transaminasa glutamicopiruvica o alanino amino transferasa [TGP-ALT]	4	79,5 %	\$5.889	\$18.721	\$17281	\$20.162
903867	Transaminasa glutámico oxalacetica o aspartato amino transferasa [TGO-AST]	4	79,5 %	\$5.889	\$18.721	\$17.281	\$20.162
902210	Hemograma IV [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático	1	8,1 %	\$14.320	\$1.157	\$1.068	\$1.246
895101	Electrocardiograma de ritmo o de superficie	1	8,1 %	\$17.726	\$1.432	\$1.322	\$1.543
890402	Interconsulta por medicina	1	8,1 %	\$21.710	\$1.754	\$1.619	\$1.889

Procedimientos							
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total	Valor mínimo	Valor máximo
	especializada						

Tabla 6. Costo medicamentos requeridos para el manejo de la hospitalización por recaída en NMO

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg, ml o mcg presentación †
				Dosis (mg, mcg o ml diarios)	Cantidad por recaída mg, mcg o ml	
Omeprazol	Cápsulas o tabletas de 10 mg y 20 mg	20024772; 20006985; 20006984; 19905581; 19929991; 20020558; 19942717; 200085; 227660; 227534; 19955826; 39065; 20044134; 20044178; 20020711; 37640; 20016704; 19994903; 19940971; 20037876; 19948264; 19948144; 19941718; 48011; 19963176; 40432; 16478; 211848; 19978829; 41072; 57376; 19947045; 39118; 20038476; 19935328; 19924512; 56997; 19928498; 19982841; 46415; 47006; 55121; 19921769; 210735; 20034020; 19942122; 19905098; 55501; 53101; 19934404; 20024410;	100%	20	160	30.000

Nombre	Concentración y	CUM	% de uso	Posología		Total mg, ml o mcg
		47921; 226459; 19968252; 20037187; 19946825; 19980160; 36637; 19965702; 20014936; 20019785; 19969813; 20035947; 39117; 19908307; 19911013; 20034537; 20028020; 20028017; 41649; 19983110; 20017191; 19942064				
Enoxaparina	Solución inyectable de 40 mg/0 4 ml	19986091; 19947837; 36241; 20007986; 20010473; 20001617; 19995362; 20013938; 19960640; 20005499; 20011505; 19993915; 19983739	100 %	40	320	4.000
Anti parasitario Ivermectina	Gotas de 1 ml, 3ml, 5ml , 8ml, 10ml , 14ml, 15ml, 30ml y 60 ml	19931504; 19928433; 19980678; 19940990; 19954649; 19938585; 19979253; 19943755; 20018236; 20006667; 19938258; 19959751; 19954817; 19912727; 19951421	100 %	3,20	3,20	60
Corticoides (Metilprenidisolona de 500 mg)	Solución inyectable de 500 mg	20007753; 19987975; 19948220; 19994118; 19990590; 19977253; 202576; 29822; 19974253; 28833	100 %	1.000	4.000	4.000
Prednisolona	Tabletas por 5mg	19988085; 54371; 19990437; 19962041; 20600; 20017682; 19953438; 1984100; 19914128; 12529; 19915531; 20011084; 226287; 20004387; 31826	100 %	65	260	2500
Calcio	Tabletas de 600 mg	207110; 19972666; 51106;	100 %	600	4.800	600.000

Nombre	Concentración y	CUM	% de uso	Posología		Total mg, ml o mcg
		19900617; 20001806; 19918918; 19948515; 223766				
Calcitriol	Cápsulas 0.25 o 0.5 mcg	19934690; 19934148; 19976873; 19947737; 19963292; 19932660; 19932363; 45353; 224453; 19942545; 19942975; 19967485; 19935323; 19919043; 19919042; 19987303; 19942095	100 %	0,5	4	9.000

† Como las presentaciones pueden variar en el contenido, lo reportado en esta columna corresponde al mayor valor total de contenido dentro de los CUM analizados

Continúa Tabla 6.

Nombre	Vlr mín ponderado mg, ml o mcg	Vlr prom ponderado mg, ml o mcg	Vlr máx ponderado mg, ml, o mcg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín recaída	Vlr prom recaída	Vlr máx recaída
Omeprazol	\$8	\$9	\$22		\$159	\$181	\$431	\$1.273	\$1.450	\$3.448
Enoxaparina	\$119	\$210	\$1.078		\$4.754	\$8.381	\$43.101	\$38.033	\$67.048	\$344.808
Anti parasitario Ivermectina	\$173	\$316	\$530		\$554	\$1.014	\$1.699	\$554	\$1.014	\$1.699
Corticoides (Metilprednisolona de 500 mg)	\$19	\$24	\$51		\$18.742	\$23.899	\$50.863	\$74.966	\$95.597	\$203.451
Prednisolona	\$3	\$4	\$15		\$199	\$278	\$996	\$797	\$1.113	\$3.983
Calcio	\$0,11	\$0,11	\$0,13		\$67	\$68	\$78	\$534	\$541	\$627
Calcitriol	\$ 46	\$ 96	\$266		\$23	\$48	\$133	\$185	\$384	\$1.066

Tabla 7. Costo de intervenciones o procedimientos requeridos para el manejo de las hospitalizaciones por recaídas en NMO

Procedimientos							
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total	Valor mínimo	Valor máximo
911302	Plasmaféresis terapéutica o de recambio	5	100%	\$360.081	\$1.800.403	\$1.661.910	\$1.938.895
906223	Hepatitis B, anticuerpos s [anti-HBD]	1	100%	\$35.672	\$35.672	\$32.928	\$38.416
906225	Hepatitis B, anticuerpo [anti-HVC]	1	100%	\$47.561	\$47.561	\$43.902	\$51.219
906249	VIH 1 y 2, anticuerpos	1	100%	\$30.765	\$30.765	\$28.398	\$33.131
906317	Hepatitis B, antígeno de superficie [AG HBS]	1	100%	\$31.759	\$31.759	\$29.316	\$34.202
902210	Hemograma IV [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices	1	100%	\$14.320	\$14.320	\$13.218	\$15.421

Procedimientos							
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total	Valor mínimo	Valor máximo
	plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático+						
903864	Sodio+	1	100%	\$7.748	\$7.748	\$7.152	\$8.344
903859	Potasio +	1	100%	\$10.881	\$10.881	\$10.044	\$11.718
903854	Magnesio+	1	100%	\$9.698	\$9.698	\$8.952	\$10.444
903810	Calcio por colorimetría *+	1	100%	\$4.485	\$4.485	\$4.140	\$4.830
902024	Fibrinógeno, coagulación	4	100%	\$7.612	\$30.446	\$28.104	\$32.788
890701	Consulta de urgencias, por medicina general	1	100%	\$16.153	\$16.153	\$14.910	\$17.395
I39135	Consulta de urgencias por médico especialista	10	100%	\$12.116	\$121.160	\$111.840	\$130.480
890602	Cuidado (manejo) intrahospitalario por medicina especializada	8	100%	\$156.988	\$1.255.904	\$1.159.296	\$1.352.512
S11101-04;S11201-04; S11301-04	Hospitalización	8	100%	\$651.166	\$5.209.325	\$4.808.608	\$5.610.043
883101	Resonancia nuclear magnética de cerebro	1	100%	\$475.846	\$475.846	\$439.242	\$512.449
883210	Resonancia nuclear magnética de columna cervical simple	1	100%	\$475.846	\$475.846	\$439.242	\$512.449

Tabla 8. Costo medicamentos requeridos para el manejo de las hospitalización por recaída en EM

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg,ml o mcg presentación †
				Dosis (mg, ml o mcg diarios)	Cantidad por recaída mg, ml o mcg	
Omeprazol	Cápsulas o tabletas de 10 mg y 20 mg	20024772; 20006985; 20006984; 19905581; 19929991; 20020558; 19942717; 200085; 227660; 227534; 19955826; 39065; 20044134; 20044178; 20020711; 37640; 20016704; 19994903; 19940971; 20037876; 19948264; 19948144; 19941718; 48011; 19963176; 40432; 16478; 211848; 19978829; 41072; 57376; 19947045; 39118; 20038476; 19935328; 19924512; 56997; 19928498; 19982841; 46415; 47006; 55121; 19921769;	100%	20	80	30.000

Nombre	Concentración y	CUM	% de uso	Posología		Total mg,ml o mcg
		210735; 20034020; 19942122; 19905098; 55501; 53101; 19934404; 20024410; 47921; 226459; 19968252; 20037187; 19946825; 19980160; 36637; 19965702; 20014936; 20019785; 19969813; 20035947; 39117; 19908307; 19911013; 20034537; 20028020; 20028017; 41649; 19983110; 20017191; 19942064				
Enoxaparina	Solución inyectable de 40 mg/0 4 ml	19986091; 19947837; 36241; 20007986; 20010473; 20001617; 19995362; 20013938; 19960640; 20005499; 20011505; 19993915; 19983739	100%	40	160	4.000
Anti parasitario Ivermectina	Gotas de 1 ml, 3ml, 5ml , 8ml, 10ml , 14ml, 15ml, 30ml y 60 ml	19931504; 19928433; 19980678; 19940990; 19954649; 19938585; 19979253; 19943755; 20018236; 20006667; 19938258; 19959751; 19954817; 19912727; 19951421	100%	3,20	3,20	60
Corticoides (Metilprenidolona de 500 mg)	Solución inyectable de 500 mg	20007753; 19987975; 19948220; 19994118; 19990590; 19977253; 202576; 29822; 19974253; 28833	100%	1.000	3.000	4.000
Prednisolona*	Tabletas por 5mg	19988085; 54371; 19990437; 19962041; 20600; 20017682; 19953438; 1984100; 19914128; 12529; 19915531; 20011084;	100%	65	316,9	2500

Nombre	Concentración y	CUM	% de uso	Posología		Total mg,ml o mcg
		226287; 20004387; 31826;				
Calcio	Tabletas de 600 mg	207110; 19972666; 51106; 19900617; 20001806; 19918918; 19948515; 223766	100%	600	2.400	600.000
Calcitriol	Cápsulas 0.25 o 0.5 mcg	19934690; 19934148; 19976873; 19947737; 19963292; 19932660; 19932363; 45353; 224453; 19942545; 19942975; 19967485; 19935323; 19919043; 19919042; 19987303; 19942095	100%	0,5	2	9.000

*Durante los cuatro días de hospitalización se administra 1 kg/mg y después del alta durante tres días se continúa 1/2 de la dosis intrahospitalaria el quinto día, luego 1/4 el sexto día y finalmente 1/8el séptimo día.

† Como las presentaciones pueden variar en el contenido, lo reportado en esta columna corresponde al mayor valor total de contenido dentro de los CUM analizados

Continúa Tabla 8.

Nombre	Vlr mín ponderado mg, ml o mcg	Vlr prom ponderado mg, ml o mcg	Vlr máx ponderado mg, ml o mcg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
Omeprazol	\$8	\$9	\$22		\$159	\$181	\$431	\$637	\$725	\$1.724
Enoxaparina	\$119	\$210	\$1.078		\$4.754	\$8.381	\$43.101	\$19.017	\$33.524	\$172.404
Anti parasitario - Ivermectina	\$173	\$316	\$530		\$554	\$1.014	\$1.699	\$554	\$1.014	\$1.699
Corticoides (metilprenidolona)	\$19	\$24	\$51		\$18.742	\$23.899	\$50.863	\$56.225	\$71.698	\$152.588

de 500 mg)										
Prednisolona	\$3	\$4	\$15		\$199	\$278	\$996	\$971	\$1.356	\$4.855
Calcio	\$0,11	\$0,11	\$0,13		\$67	\$68	\$78	\$267	\$270	\$314
Calcitriol	\$46	\$96	\$266		\$23	\$48	\$133	\$92	\$192	\$533

Tabla 9. Costo de intervenciones o procedimientos requeridos para el manejo de las hospitalizaciones por recaídas en EM

Procedimientos							
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total	Valor mínimo	Valor máximo
890701	Consulta de urgencias, por medicina general	1	100%	\$161.53	\$16.153	\$14.910	\$17.395
I39135	Consulta de urgencias por médico especialista	4	100%	\$12.116	\$48.464	\$44.736	\$52.192
890602	Cuidado (manejo) intrahospitalario por medicina especializada	4	100%	\$156.988	\$627.952	\$579.648	\$676.256
S11101-04;S11201-04; S11301-04	Hospitalización	4	100%	\$651.166	\$2.604.663	\$2.404.304	\$2.805.021
902210	Hemograma IV [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático	1	100%	\$14.320	\$14.320	\$13.218	\$15.421
903864	Sodio+	1	100%	\$7.748	\$7.748	\$7.152	\$8.344
903859	Potasio +	1	100%	\$10.881	\$10.881	\$10.044	\$11.718



Procedimientos							
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total	Valor mínimo	Valor máximo
903854	Magnesio+	1	100%	\$9.698	\$9.698	\$8.952	\$10.444
903810	Calcio por colorimetria	1	100%	\$4.485	\$4.485	\$4.140	\$4.830
883101	Resonancia nuclear magnética de cerebro	1	100%	\$475.846	\$475.846	\$439.242	\$512.449
883210	Resonancia nuclear magnética de columna cervical simple	1	100%	\$475.846	\$475.846	\$439.242	\$512.449
883220	Resonancia nuclear magnética de columna torácica simple	1	100%	\$475.846	\$475.846	\$439.242	\$512.449

2.7 Modelo de decisión

El ACE se centró en la comparación de dos métodos para la aplicación de pruebas de anticuerpos AQP4 en el diagnóstico de NMO; para esto se diseñó un árbol de decisión utilizando TreeAge Pro Software (2009 versión; TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA) (

Figura 1). El modelo propuesto fue sometido a deliberación en panel de expertos conformado por pacientes y representantes de las siguientes organizaciones: Asociación Colombiana de Neurología, Asociación Colombiana de Neurología Infantil, Asociación Colombiana de Oftalmología, Federación Colombiana de Enfermedades Raras y Colegio Nacional de Bacteriólogos

En modelo, los pacientes con sospecha de NMO (aquellos con un cuadro clínico de neuritis óptica atípica y/o mielitis aguda) entran en un nodo de decisión y se les puede aplicar ya sea la prueba diagnóstica por el método CBA o por el método ELISA. La estructura del árbol fue idéntica para las dos ramas.

De los pacientes con sospecha, se tomó como supuesto epidemiológico que una proporción de 60% pueden tener efectivamente la patología y los demás presentan el diagnóstico diferencial más común que es EM (este dato no se encuentra en la literatura; lo obtuvimos de la reunión de expertos. Dados los valores operativos de sensibilidad (proporción de individuos que tienen la enfermedad y que la prueba identifica correctamente) y especificidad (proporción de individuos que no tienen la enfermedad y que la prueba arroja negativo) de las pruebas (ver

Tabla **12**) se obtiene la probabilidad en el modelo de los verdaderos positivos (la prueba da positiva y tiene la enfermedad), falsos positivos (la prueba da positiva pero no tiene la enfermedad), verdaderos negativos (la prueba da negativa y no tiene la enfermedad) y falsos negativos (la prueba da negativa pero sí tiene la enfermedad).

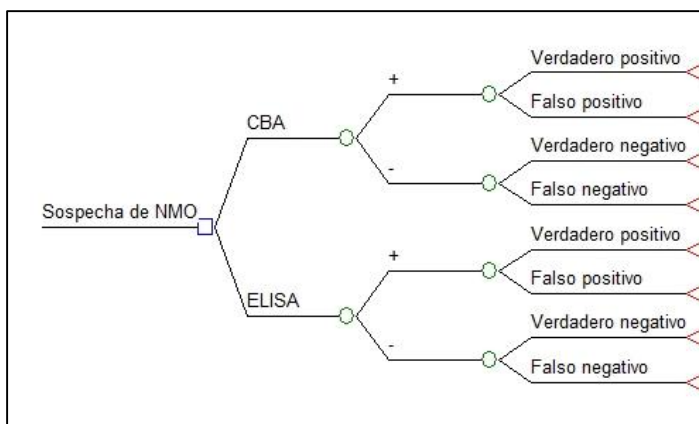
A cada uno de los resultados se les asignó un costo, contemplando que la correcta identificación de la enfermedad permite llevar el tratamiento adecuado de los pacientes disminuyendo las tasas de recaídas con hospitalización y caso contrario si no se realiza una correcta identificación.

El objetivo del análisis fue identificar cuál de los dos métodos presenta los mejores resultados en términos de costos de tratamiento a un año, casos correctamente detectados (verdaderos positivos + verdaderos negativos), así como recaídas evitadas.

En resumen los supuestos del modelo son:

- De los pacientes con sospecha de NMO se asume que el 60% tiene realmente la enfermedad.
- El diagnóstico diferencial que se contemplo fue EM, dado que lo más común es que se confundan estas patologías.
- Las recaídas implican hospitalización.

Figura 1. Árbol de decisiones empleado para la evaluación de costo-efectividad de las pruebas AQP4



Los costos asignados en los nodos terminales se construyeron de manera tal que reflejaran los valores esperados a un año del diagnóstico (correcto o incorrecto) de la enfermedad. Al valor de cada una de las pruebas se adicionaron costos de tratamiento y de recaídas con hospitalización de acuerdo al caso.

Para los verdaderos positivos, se asumió que los pacientes recibían tratamiento para NMO y el costo de hospitalización se ajustó con la tasa de recaídas de la enfermedad en pacientes bien tratados. Por otro lado, a los falsos positivos se les cargaron costos por tratamiento de NMO y se ajustaron los costos de hospitalización con la tasa de recaídas de pacientes con EM mal tratados recordando que uno de los supuestos del modelo es que el diagnóstico diferencial de la NMO es EM. A los verdaderos negativos se les asignaron los costos de tratamiento y recaídas de pacientes con EM con tratamiento adecuado para la enfermedad, y finalmente, para los falsos negativos se cargaron costos de tratamiento de EM y los costos de hospitalizaciones se ajustaron a la tasa de recaídas de pacientes con NMO tratados erróneamente.

Los parámetros clínicos, costos y características operativas de las pruebas diagnósticas utilizados en el modelo se presentan en las tablas Tabla 10-Tabla 13. De igual manera, se aplicaron las distribuciones de probabilidad que mejor se ajustaran a los valores esperados y a los tipos de variables (ver tablas Tabla 14Tabla 18).

Tabla 10. Parámetros clínicos incluidos en el modelo

Parámetros	Valor esperado	Rango análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máx	
Proporción de pacientes enfermos NMO	0,6	0,5	0,7	Consenso
Tasa de recaída EM mal tratada	0,88	0,48	1,28	(15–23)
Tasa de recaída EM bien	0,43	0,43	0,56	(15–23)

Parámetros	Valor esperado	Rango análisis de sensibilidad		Fuente
tratada				
Tasa de recaída NMO mal tratada	2,2	0	4,9	(24)
Tasa de recaída NMO bien tratada	0,7	0	1,4	(24)

Tabla 11. Costos incluidos en el modelo

Parámetros	Valor esperado	Rango análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máx	
Costo prueba CBA	\$115.773	\$94.778	\$142006	Byo Latin America C.A; United Parcel Service, Inc
Costo prueba ELISA	\$71.136	\$59.680	\$84.908	DLD Diagnostika GmbH ; United Parcel Service
Costo de hospitalización EM	\$4.880.683	\$4.404.830	\$5.138.968	ISS 2001; SISMED
Costo de hospitalización NMO	\$9.745.124	\$9.718.507	\$10.137.073	ISS 2001; SISMED
Costo de tratamiento EM	\$27.167.650	\$26.735.782	\$34.095.407	ISS 2001; SISMED
Costo de tratamiento NMO	\$17.271.876	\$16.085.947	\$17.975.709	ISS 2001; SISMED

Tabla 12. Características operativas de las pruebas diagnósticas

Parámetros	Valor esperado	Rango análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máx	
Sensibilidad CBA	0,76	0,68	0,83	(25–42)
Sensibilidad ELISA	0,62	0,515	0,715	(25,30,43–45)
Especificidad CBA	0,997	0,974	0,999	(25–42)
Especificidad ELISA	0,974	0,954	0,985	(25,30,43–45)

Tabla 13. Distribución por frecuencias para el costo de las pruebas

Variable	Parámetros de la distribución			Fuente
	25%	50%	75%	
Costo kit CBA x paciente	\$37.733	\$47.167	\$62.889	Byo Latin America C.A
Costo Kit Elisa x paciente	\$22.683	\$18.193	\$30.113	DLD Diagnostika GmbH
Costo transporte x paciente kit CBA	\$25.130	\$31.413	\$41.884	United Parcel Service, Inc.
Costo transporte x paciente kit ELISA	\$16.318	\$13.089	\$21.664	United Parcel Service, Inc.

Tabla 14. Distribución gamma para el costo de los tratamientos

Variable	Valor caso base	Parámetros de la distribución		Fuente
		k	λ	
Costo de tratamiento NMO	\$17.271.876	848,44	0,0000491	ISS 2001; SISMED
Costo tratamiento MS	\$27.167.650	61,51	0,0000023	ISS 2001; SISMED

Tabla 15. Distribución beta para la sensibilidad y especificidad de las pruebas

Variable	Valor caso base	Parámetros de la distribución		Fuente
		α	β	
Sensibilidad ELISA	0,62	58,43	35,81	(25–42)
Sensibilidad CBA	0,76	86,64	27,36	(25,30,43–45)
Especificidad ELISA	0,974	246,66	6,58	(25–42)
Especificidad CBA	0,997	20,71	0,06	(25,30,43–45)

Tabla 16. Distribución uniforme para la tasa de recaída anual

Variable	Valor caso base	Parámetros de la distribución		Fuente
		a	b	
Tasa recaídas NMO año mal tratada	2,2	0	4,40	(14)
Tasa recaídas NMO año tratada	0,7	0	1,40	(14)
Tasa recaídas MS año mal tratada	0,88	0,48	1,28	(15–23)
Tasa recaídas MS año tratada	0,43	0,30	0,56	(15–23)

Tabla 17. Distribución uniforme† para el costo de procedimientos en la hospitalización y para el análisis de laboratorio de la prueba

Variable	Valor caso base	Parámetros de la distribución		Fuente
		a	b	
Costo procedimientos hospitalización NMO	\$9.577.969	\$8.841.202	\$10.314.736	ISS 2001;
Costo procedimientos hospitalización MS	\$4.771.899	\$4.404.830	\$5.138.968	ISS 2001;
Costo análisis de laboratorio CBA	\$30.765	\$31.914	\$37.233	ISS 2001;
Costo análisis de laboratorio ELISA	\$30.765	\$28.398	\$33.131	ISS 2001;

† Se utilizó una distribución uniforme para el costo de procedimientos en vez de una distribución gamma porque las variaciones corresponden a cambios en tarifas ISS y no reflejan las variaciones de costos complejos.

Tabla 18. Distribución log-normal para el costo de los medicamentos en la hospitalización

Variable	Valor caso base	Parámetros de la distribución		Fuente
		μ	σ	
Costo medicamentos hospitalización NMO	\$167.155	11,85	0,59	SISMED
Costo medicamentos hospitalización MS	\$108.784	11,26	0,82	SISMED

2.8 Presentación de resultados

Para el análisis de resultados se tomó como principal medida de efectividad el número de casos correctamente diagnosticados, y se estimó adicionalmente el número de recaídas evitadas. Los resultados se muestran en la Tabla 19 y Tabla 20.

2.9 Interpretación de resultados

En el caso base, para una cohorte de 1000 pacientes, los casos correctamente diagnosticados indican que la identificación de anticuerpos AQP4 por medio del método CBA es una estrategia dominante, es decir que resulta menos costosa y más efectiva, con 855 casos frente a 765 de la prueba ELISA y un costo año esperado de \$29.799.087 frente a \$31.742.745. El Gráfico 1 muestra los resultados para este desenlace.

En cuanto a las recaídas evitadas la comparación entre estrategias arroja 809 recaídas esperadas con el método CBA, frente a 939 por ELISA. En el mismo orden de ideas se esperaría que utilizar CBA ayude a evitar 130 recaídas anuales en pacientes con sospecha de NMO.

Aunque para las medidas de efectividad utilizadas en el modelo no se cuenta con un umbral específico para Colombia, es importante resaltar que al comparar con el PIB per cápita anual colombiano (aproximadamente \$14.400.000) los costos esperados anuales de un paciente con sospecha de NMO, para cualquiera de las pruebas analizadas se encuentran entre 2 y 3 PIB per cápita. En términos de la Razón de costo efectividad incremental se encuentra que La prueba CBA reporta un valor menor que el esperado a través de la técnica ELISA, representando un ahorro de \$20.885 por caso correctamente diagnosticado. De igual manera la prueba ELISA genera un costo incremental de \$14.935 por recaída evitada frente a CBA.

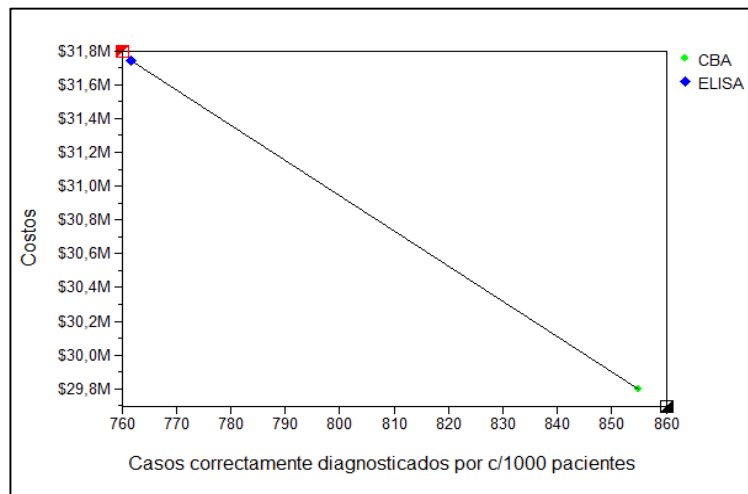
Tabla 19. Resultados del caso base, en costo anual por paciente y casos correctamente diagnosticados (por cada mil pacientes)

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Casos correctamente diagnosticados	No. Incremental de casos correctamente detectados	Razón de costo-efectividad incremental
CBA	\$29.799.087		855		
ELISA	\$31.742.745	1.943.659	762	-93	Dominada

Tabla 20. Resultados del caso base, en costo anual por paciente y recaídas evitadas (por cada mil pacientes)

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Recaídas	No. Incremental de recaídas	Razón de costo-efectividad incremental
CBA	\$29.799.087		809		
ELISA	\$31.742.745	1.943.659	939	130	\$14.935

Gráfico 1. Resultados de costo-efectividad en casos correctamente diagnosticados para el caso base

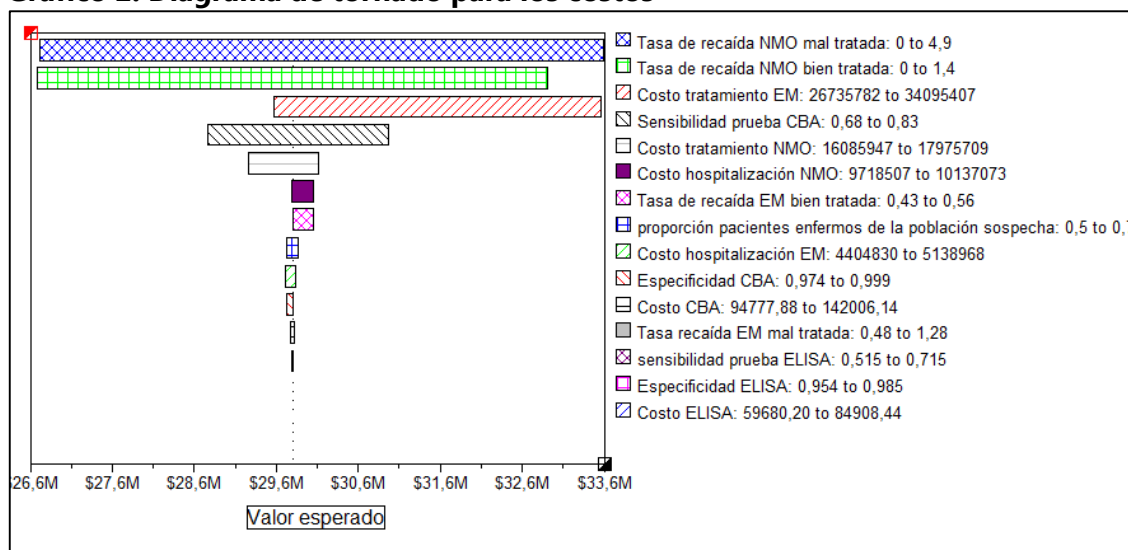


2.10 Análisis de incertidumbre

Se realizó un análisis de sensibilidad univariado para todos los parámetros del modelo, empleando los valores extremos reportados en la literatura y obtenidos por consenso (Gráfico 2). Se buscó determinar los parámetros que podían generar la mayor variabilidad respecto al costo anual esperado por paciente con sospecha de NMO. Teniendo en cuenta la dominancia obtenida por parte de la técnica CBA no se consideró relevante conducir un análisis de beneficios monetarios netos.

El resultado de este análisis muestra que las tasas de recaída de NMO (bien tratada y mal tratada), el costo de tratamiento de la EM y la sensibilidad de la prueba CBA son las variables que pueden tener mayor efecto sobre los costos totales, puntualmente explican un 99% de la variabilidad. En ningún caso el empleo de ELISA resultó menos costoso que el de CBA, lo que permite concluir que los resultados son robustos.

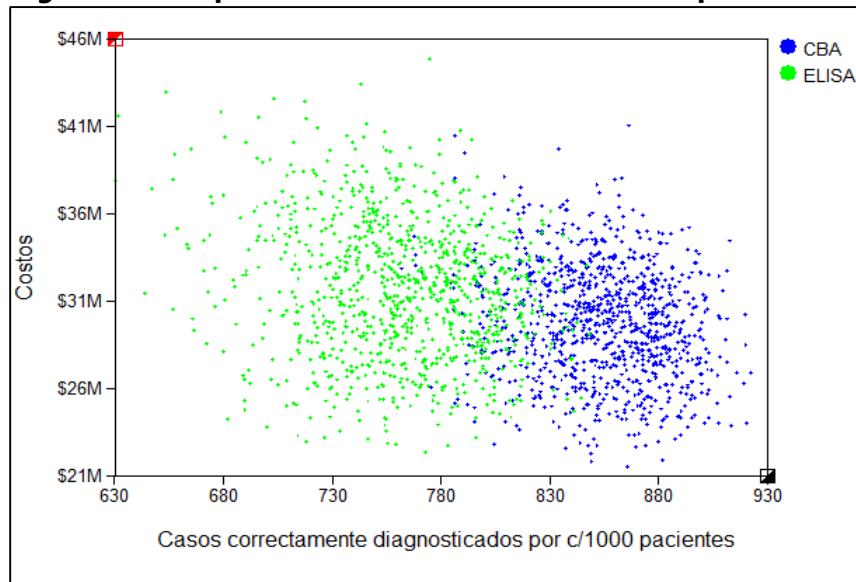
Gráfico 2. Diagrama de tornado para los costos



Análisis de sensibilidad probabilístico

Para el análisis de sensibilidad probabilístico se hicieron 1.000 simulaciones en cada uno de los cuales las variables podían tomar un valor diferente de acuerdo con una función de densidad de probabilidad determinada (ver tablas Tabla 13-Tabla 18). Para este análisis se decidió tomar en cuenta todas las variables con sus respectivas distribuciones, con el fin de recoger toda la variabilidad y así comparar los resultados. La simulación muestra que en el 95.2% de las veces el método CBA resulta dominante (menos costoso y más efectivo frente a ELISA). No se presentan curvas de aceptabilidad, dado que una estrategia siempre es dominante independientemente del umbral escogido.

Gráfico 3. Diagrama de dispersión del análisis de sensibilidad probabilístico



2.11 Conclusiones y discusión

La identificación de anticuerpos AQP4 por el método CBA resulta ser una prueba diagnóstica costo-ahorradora y dominante frente al método ELISA, al asociarse con más pacientes correctamente diagnosticados, y con disminución de recaídas con hospitalización en pacientes con sospecha de NMO, al tiempo que su costo global es menor que el método ELISA. Esto implica que la implementación de la prueba puede llevar a un mejor pronóstico de la progresión de la enfermedad y en consecuencia a menores costos para el SGSSS. De igual forma, los resultados no son sensibles a las variaciones en los costos y efectividades usados en el análisis.

Es importante destacar que la incorporación de esta prueba en Colombia puede ser fundamental en el correcto diagnóstico de la enfermedad lo que llevaría a que los médicos especialistas puedan dar un manejo óptimo a esta patología y a sus principales diagnósticos diferenciales como el caso presentado en esta evaluación con EM. En este sentido el este estudio aporta en términos de equidad al desarrollo de análisis para las enfermedades huérfanas, de forma tal que se pueda garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas que a futuro permitan mayor oportunidad en la atención a los pacientes.

La principal limitación del estudio de costo-efectividad está relacionada con la escasa información en la literatura dada su caracterización de “enfermedad rara”, por lo cual fue necesario acudir al consenso de expertos temáticos para la identificación de algunos parámetros. Sin embargo, el análisis de incertidumbre reveló que las variaciones en los parámetros no afectan las conclusiones del estudio. Otra limitación del estudio está dada por la imposibilidad de contrastar los resultados obtenidos con otros estudios, ya que, no

fue posible encontrar en la literatura estudios similares para las pruebas diagnósticas de anticuerpos AQP4.

Por otro lado, se recomienda realizar un análisis de impacto en el presupuesto que considere la viabilidad de la provisión de esta prueba en el país, ya que la práctica actual implica el envío de muestras a centros de referencia en el exterior, lo cual no solo representa un costo mayor, sino que dificulta el manejo oportuno de los pacientes con sospecha de la enfermedad y la efectiva identificación de la patología.

Referencias bibliográficas

1. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012 Sep;44(9):1519–30.
2. 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.
3. Marrie RA, Gryba C. The Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica. *Int J MS Care.* 2013;15(3):113–8.
4. 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.
5. De Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, Gauvrit J-Y, Montagne C, Mounier-Vehier F, et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci.* 2002 May 15;197(1–2):57–61.
6. Saini H, Fernandez G, Kerr D, Levy M. Differential expression of aquaporin-4 isoforms localizes with neuromyelitis optica disease activity. *J Neuroimmunol.* 2010 Apr 15;221(1–2):68–72.
7. 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. *The Lancet.* 2004 Dec 17;364(9451):2106–12.
8. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 Antibodies (NMO-IgG) as a Serological Marker of Neuromyelitis Optica: A Critical Review of the Literature. *Brain Pathol.* 2013 Nov 1;23(6):661–83.
9. Papadopoulos MC, Verkman A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012 Jun;11(6):535–44.
10. 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.
11. Pinzón A, Echeverry T, Rodríguez AB. Devic's Disease (Neuromyelitis optica). *Acta Medica Colomb.* 2010 Jan;35(1):21–5.
12. Turgeon ML. Immunology and serology in laboratory medicine. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 2009. 527 p.

13. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
14. Países disponibles [Internet]. [cited 2014 Sep 1]. Available from: <http://www.banrep.gov.co/es/tasas-cambio-mundo>
15. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 1991 Apr;41(4):533–9.
16. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):290–7.
17. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285–94.
18. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1268–76.
19. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387–401.
20. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903–14.
21. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009 Oct;8(10):889–97.
22. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1496–506.

23. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655–61.
24. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AML, Smith CY, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1197–204.
25. Apiwattanakul M, Asawavichienjinda T, Pulkes T, Tantirittisak T, Hemachudha T, Horta ES, et al. Diagnostic utility of NMO/AQP4-IgG in evaluating CNS inflammatory disease in Thai patients. *J Neurol Sci*. 2012 Sep 15;320(1-2):118–20.
26. Chan KH, Kwan JSC, Ho PWL, Ho JWM, Chu ACY, Ramsden DB. Aquaporin-4 autoantibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison between tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays. *J Neuroinflammation*. 2010;7:50.
27. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, et al. Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2009 Oct;15(10):1153–63.
28. Höftberger R, Sabater L, Marignier R, Aboul-Enein F, Bernard-Valnet R, Rauschka H, et al. An optimized immunohistochemistry technique improves NMO-IgG detection: study comparison with cell-based assays. *PLoS One*. 2013;8(11):e79083.
29. Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A, Killestein J, Hamann D, Hintzen RQ. Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011 Dec;17(12):1527–30.
30. Kim Y-J, Jung S-W, Kim Y, Park Y-J, Han K, Oh E-J. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: comparison of tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays and ELISA. *J Clin Lab Anal*. 2012 May;26(3):184–9.
31. Long Y, Qiu W, Lu Z, Bao J, Wu A, Wang Y, et al. Aquaporin 4 antibodies in the cerebrospinal fluid are helpful in diagnosing Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(2):96–102.
32. Long Y, Qiu W, Hu X, Peng F, Lu Z, Wang Y, et al. Anti-aquaporin-4 antibody in Chinese patients with central nervous system inflammatory demyelinating disorders. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Oct;114(8):1131–4.
33. Marnetto F, Hellias B, Granieri L, Frau J, Patanella AK, Nytrova P, et al. Western blot analysis for the detection of serum antibodies recognizing linear Aquaporin-4

- epitopes in patients with Neuromyelitis Optica. *J Neuroimmunol*. 2009 Dec 10;217(1-2):74–9.
34. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Dec;82(12):1360–4.
 35. Siritho S, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwivat N. AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. *Neurology*. 2011 Aug 30;77(9):827–34.
 36. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain J Neurol*. 2007 May;130(Pt 5):1235–43.
 37. Unni N, Barhate K, Ahmad N, Ganeshan M, Singhal B. Neuromyelitis optica-IgG testing in an Indian cohort with neuromyelitis optica and related demyelinating disorders: Our experience. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Jul;16(3):376–9.
 38. Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol*. 2008 Jul;65(7):913–9.
 39. Woodhall M, Çoban A, Waters P, Ekizoğlu E, Kürtüncü M, Shugaiv E, et al. Glycine receptor and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in Turkish patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2013 Dec 15;335(1-2):221–3.
 40. X W, Z L, J Y, H D, C W, P C. Seropositivity rates of water channel protein 4 antibodies compared between a cell-based immunofluorescence assay and an enzyme-linked immunosorbent assay in neuromyelitis optica patients. *Neural Regen Res*. 2011 Nov 1;6(32):2490.
 41. Yang C-S, Zhang D-Q, Wang J-H, Jin W-N, Li M-S, Liu J, et al. Clinical features and sera anti-aquaporin 4 antibody positivity in patients with demyelinating disorders of the central nervous system from Tianjin, China. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Jan;20(1):32–9.
 42. Yang Y, Huang D, Wu W, Wu L, Chen L, Wu Q. The role of aquaporin-4 antibodies in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2013 Jan;20(1):94–8.
 43. Hayakawa S, Mori M, Okuta A, Kamegawa A, Fujiyoshi Y, Yoshiyama Y, et al. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol*. 2008 May 30;196(1-2):181–7.

44. Kim W, Lee J-E, Li XF, Kim S-H, Han B-G, Lee BI, et al. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012 May;18(5):578–86.
45. Xiaoli Wu, Zhangyuan Liao, Jing Ye, Huiqing Dong, Chaodong Wang, Piu Chan. Seropositivity rates of water channel protein 4 antibodies compared between a cell-based immunofluorescence assay and an enzyme-linked immunosorbent assay in neuromyelitis optica patients. *Neural Regen Res*. 2011 Nov 1;6(32):2490.