

**“COMPARACIÓN FARMACOECONOMICA (COSTO – UTILIDAD /
BENEFICIO / EFECTIVIDAD) DEL RITUXIMAB, CON EL TRATAMIENTO
CONVENCIONAL PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKINS”**

**PRESENTADO POR:
YENNY ROCÍO BARRIOS ROBAYO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO PARA MAESTRÍA EN
ADMINISTRACIÓN EN SALUD**

**MAESTRÍA EN ADMINISTRACIÓN EN SALUD
FACULTAD DE ADMINISTRACIÓN DE EMPRESAS
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO BOGOTA - CES
BOGOTA D. C., FEBRERO 2013**

**“COMPARACIÓN FARMACOECONOMICA (COSTO – UTILIDAD /
BENEFICIO / EFECTIVIDAD) DEL RITUXIMAB, CON EL TRATAMIENTO
CONVENCIONAL PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKINS”**

PRESENTADO POR:

YENNY ROCÍO BARRIOS ROBAYO

TUTOR:

DR. JAVIER LEONARDO GONZALEZ

**MAESTRÍA EN ADMINISTRACIÓN EN SALUD
FACULTAD DE ADMINISTRACIÓN DE EMPRESAS
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO BOGOTA - CES
BOGOTA D. C., FEBRERO 2013**

TABLA DE CONTENIDO

1	ABSTRACT	10
2	MARCO TEÓRICO	16
2.1	LINFOMA	16
2.1.1	Definición	16
2.1.2	Clasificación	16
2.2	LINFOMA NO HODGKIN	17
2.2.1	Características	17
2.2.2	Curso Clínico	18
2.2.3	Incidencia del Linfoma No Hodgkin	19
2.2.4	Clasificación	20
2.2.4.1	Linfomas De Crecimiento Lento	21
2.2.4.2	Linfomas De Rápido Crecimiento	21
2.2.5	Estadificación	22
2.2.6	Tratamiento	23
2.2.6.1	Terapia Biológica	24
2.2.6.2	Rituximab	25
2.3	FARMACOECONOMÍA	25
2.3.1	Aspectos Valorados En La Evaluación	26
2.3.1.1	Seguridad	26
2.3.1.2	Eficacia	27
2.3.1.3	Efectividad	27
2.3.1.4	Utilidad	27
2.3.1.5	Impacto Económico: La Eficiencia	28
2.3.2	Nociones Básicas Sobre Farmacoeconomía	29
2.3.3	Evaluaciones Parciales Y Complejas	31

2.3.4	Tipos De Evaluaciones Económicas Completas	32
2.3.4.1	Análisis De Minimización De Costes	32
2.3.4.2	Análisis De Coste – Efectividad	33
2.3.4.3	Análisis De Coste – Utilidad	33
2.3.4.4	Análisis De Coste – Beneficio	33
2.3.4.5	Principales Diferencias Entre Los Cuatro Tipos De Evaluaciones Económicas Completas.	33
2.3.5	Características de los resultados	34
2.3.5.1	Transferibilidad De Los Resultados	34
2.3.5.2	Aplicabilidad	34
2.3.5.3	Generabilidad	35
2.3.5.4	Transferibilidad	35
2.4	CALIDAD DE VIDA	35
2.4.1	Mecanismos De Evaluación	37
2.4.1.1	SF-36	38
2.4.1.2	HAQ- 20	39
2.5	Medidas De Utilidad En Salud	40
2.5.1	QALY´s	40
2.5.2	DALY´s	40
2.5.2.1	Calculo de APVP	41
2.5.2.2	Calculo de AVD	41
3	METODOLOGIA	43
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	43
3.1.1	Tipo De Estudio	43
3.1.2	Determinación De La Población	44
3.1.2.1	Criterios De Inclusión	45
3.1.2.2	Criterios De Exclusión	45
3.1.2.3	Criterios De No Inclusión	45

3.1.3	Tamaño De Muestra	46
3.2	INSTRUMENTOS	47
3.3	CONSIDERACIONES ÉTICAS	47
3.4	DIMENSIONES GENERALES DEL CRONOGRAMA	48
3.5	DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES	48
3.5.1	Procedimiento Del Análisis De Costos	48
3.5.2	Procedimiento Del Análisis de Costo – Utilidad	50
3.5.3	Procedimiento Del Análisis De Costo – Efectividad	51
3.5.4	Procedimiento Del Análisis De Costo – Beneficio	52
4	APLICACIÓN METODOLOGICA Y RESULTADOS	54
4.1	ANÁLISIS DE COSTOS	54
4.1.1	Costos Generales De La Atención	54
4.1.2	Costos por año de atención	54
4.1.3	Costos Por Intervención	55
4.2	ANÁLISIS DE COSTO – EFECTIVIDAD	57
4.3	ANÁLISIS DE COSTO – UTILIDAD	58
4.3.1	Análisis De Calidad De Vida	59
4.3.2	Análisis De QALY's	59
4.4	ANÁLISIS DE COSTO – BENEFICIO	60
5	CONCLUSIONES	62
6	RECOMENDACIONES	63

TABLA DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustración 1. Características Generales de los Tipos de Linfoma.</i>	17
<i>Ilustración 2. Tipos de Comparaciones</i>	32
<i>Ilustración 3. Tipos de Evaluaciones Farmacoeconomicas</i>	32
<i>Ilustración 4. Diferencias Entre Evaluaciones</i>	34
<i>Ilustración 5. Clasificación de los Instrumentos de Evaluación</i>	38
<i>Ilustración 6 Comparación entre el costo de las 2 intervenciones vs compensación usuarios</i>	55
<i>Ilustración 7 Calculo de Años de Vida Saludable en pacientes con Linfoma No Hodgkin</i>	57
<i>Ilustración 8 Calculo de Distribución por Sexo de AVISA</i>	58
<i>Ilustración 9 Comparativo Calidad de Vida Por Intervenciones</i>	59

TABLA DE TABLAS

<i>Tabla 1 Distribución de la población por Departamento.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabla 2 Cronograma de Trabajo.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabla 3 Relación gasto ingreso en EPS por tratamiento para Linfoma No Hodgkin</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 4 Costos Por Quimioterapia.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 5 Costos Por Rituximab.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 6 Numero de Pacientes Necesarios para Compensar.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 7 Análisis Costo Beneficio.....</i>	<i>61</i>

GLOSARIO

- **Economía De La Salud**→ Es la rama de la economía que estudia cómo se utilizan los recursos para satisfacer las necesidades de salud, ya sea en el contexto de un individuo o en el de un grupo de población. Se basa en las premisas de la economía (medir, comparar y administrar costos e insumos para obtener productos o consecuencias deseados) aplicadas a la producción en el campo de la salud. (Rodríguez Ledesma & Vidal Rodríguez, 2007)
- **Análisis De Costo – Beneficio**→ en este tipo de análisis se compara el costo de una intervención médica con el beneficio que produce. Tanto los costos como los beneficios son medidos con las mismas unidades monetarias. Puede usarse básicamente para dos fines: para comparar los costos y los beneficios totales de un tratamiento con lo de otro o bien para comparar los costos y beneficios adicionales al uso de uno u otro tratamiento (Laporte, 2001)
- **Análisis De Costo – Efectividad**→ es la comparación de los costos de una intervención expresada en términos monetarios con su efectividad, medida en términos clínicos. Los resultados se presentan como una razón entre costos y efectos clínicos (Laporte, 2001)
- **Análisis De Costo – Utilidad**→ Es el análisis de una intervención y expresados en unidades monetarias y los resultados son medidos como lo que los pacientes ganan con el tratamiento médico, este análisis es medido con valoraciones subjetivas que los pacientes hacen del efecto del tratamiento, un valor de utilidad es una medida de las preferencias de los pacientes en relación con su estado de salud o resultado de una intervención determinada (Laporte, 2001)

- Calidad De Vida → La percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores, que él vive en relación a sus objetivos, expectativas, patrones y preocupaciones (WHOQOL GROUP, 1995)
- AVISA (Años De Vida Ajustados Por Discapacidad) → Estiman la carga de la enfermedad, de acuerdo a las distintas causas o problemas de salud consideradas, en años vividos con discapacidad más los perdidos por muerte prematura. Un AVISA correspondería a un año de vida sana perdido y la medición de la carga de enfermedad por este indicador significaría la brecha existente entre la situación actual de salud de una población y la ideal en la que cada miembro de esa población podría alcanzar la vejez libre de enfermedad y discapacidad. (Rodríguez García, Acosta Ramirez, Peñaloza, & Rodriguez García, 2008)
- EVISA (Esperanza de vida saludable) → se integran, por edad y sexo, las prevalencias de condiciones de salud incapacitantes que se incorporan en la construcción de una tabla de vida para modificar una de las funciones de la misma, generando estimaciones de los años que se espera vivir, en condiciones que tienen en cuenta el nivel de discapacidad de la población de interés. (Rodríguez García, Acosta Ramirez, Peñaloza, & Rodriguez García, 2008)

1 ABSTRACT

El Linfoma no Hodgkin es un cáncer maligno que tiene baja incidencia a nivel nacional pero altos costos en la atención catalogándose por su manejo como enfermedad de alto costo

El tratamiento de acuerdo a fase de tratamiento, clasificación histológica y respuesta a tratamiento se consideran las alternativas de tratamiento determinadas en guías clínicas en este trabajo se revisará el tratamiento con quimioterapia (CHOP) y el tratamiento con Rituximab + CHOP

Objetivo: Evaluar comparativamente el tratamiento con quimioterapia y el Rituximab en cuanto a costo beneficio / utilidad /efectividad y el efecto de ambas terapias sobre la calidad de vida y carga de enfermedad, desde la perspectiva del marco normativo vigente y la aplicación del mismo en una EPS

Resultados: en los análisis de costo beneficio, utilidad y efectividad, se evidenció que los costos del tratamiento del Rituximab superan los de quimioterapia, pero al comparar los resultados obtenidos mediante AVISA, y QALY, confirmaron los resultados evidenciados en literatura, siendo estas las variables más sensibles para determinación de protocolos de manejo de Linfoma No Hodgkin.

Conclusiones: aunque el Rituximab es una buena opción terapéutica para el Linfoma No Hodgkin, los costos que se ocasionan por este medicamento sobrepasan la compensación recibida por estos usuarios, es necesario que las políticas públicas relacionen este tipo de análisis para adecuar los

ingresos a los egresos y permitir el equilibrio económico de la atención, no permitir que por cuestiones de economía empresarial se tomen alternativas equivocadas que pueden ir el menos cabo de la salud de los usuarios.

Palabras Clave: Farmacoeconomía, Costo – utilidad, Costo – beneficio, Costo – efectividad, Calidad de Vida

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar una evaluación comparativa entre tratamientos convencionales y el Rituximab en cuanto a costo beneficio / utilidad y el efecto de ambas terapias sobre la Calidad de Vida de los pacientes

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar el costo del tratamiento convencional (Quimioterapia), en comparación con el tratamiento con el Rituximab, para el Linfoma No Hodgkin

Evaluar la eficacia del tratamiento del linfoma no Hodgkin al tratamiento con quimioterapia en comparación con Rituximab

Desarrollar estudios de costo beneficio / utilidad como base para la toma de decisiones en escenarios futuros.

Evaluar comparativamente el impacto en la calidad de vida determinado por los dos tratamientos (quimioterapia vs Rituximab)

INTRODUCCIÓN

El sistema de salud colombiano a consecuencia de las nuevas tecnologías ha incurrido en altos costos en la atención, entre los que actualmente se cuenta con los medicamentos biológicos.

Al revisar las bases de información disponibles del Observatorio de Medicamentos y de ACEMI, se encuentra que el medicamento que se ha recobrado en mayor cantidad y por mayor valor es el Rituximab, pero al revisar la literatura disponible de este medicamento, es limitada la información en cuanto a mejora de calidad de vida y respuesta terapéutica, para las patologías en las cuales se ha utilizado

La farmacoeconomía, permite el desarrollo de métodos de evaluación, de medicamentos en diferentes frentes principales: utilidad (comparación de QALY'S), beneficio (Comparación de efectos positivos y negativos obtenidos con el tratamiento) y efectividad (Comparación de AVISA) y realizando correlación de cada uno de estos resultados con los costos obtenidos los dos tratamientos en comparación

En este trabajo se comparara en tratamiento para Linfoma no Hodgkin con Quimioterapia bajo esquemas convencionales y guias clínicas determinas y el tratamiento con Rituximab, tomando como fuente de información para la evaluación la población asegurada en una EPS

La finalidad de estos estudios es realizar de manera comparativa la toma decisiones y aplicarlo a nuestra población, recursos y sistema de atención, esto debido a que los resultados de un adecuado estudio farmacoeconomico

debe ser extrapolable a otros medicamentos y patologías, además de colaborar en la toma de decisiones para desarrollo de guías de manejo y protocolos de atención, en este caso y desde la perspectiva de la EPS

Dentro de los alcances de este trabajo de investigación es evaluar comparativamente los tratamientos para el Linfoma no Hodgkin y el impacto en la calidad de vida de los pacientes de una muestra determinadas mediante el uso de herramientas validadas para esta medición como es la SF-36 (aunque esta herramienta no es exclusiva para medición de calidad de vida en cáncer, existen estudios que soportan el uso de esta herramienta en este tipo de estudios)

Cabe aclarar que este estudio solo se aplicará desde la perspectiva de la EPS, con un grupo de población reducida

NOTA DE ACEPTACIÓN

Firma del Presidente del Jurado

Ciudad y fecha (día, mes, año)

2 MARCO TEÓRICO

2.1 LINFOMA

2.1.1 DEFINICIÓN

Los linfomas son un tipo de cáncer maligno que se puede originar en los ganglios linfáticos, puede tener un origen extra ganglionar como tubo digestivo, pulmón, piel bazo, médula hematopoyética, en otras palabras donde se encuentre tejido linfoide adyacente a mucosas.

2.1.2 CLASIFICACIÓN

Hay dos grupos principales de linfoma: el linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

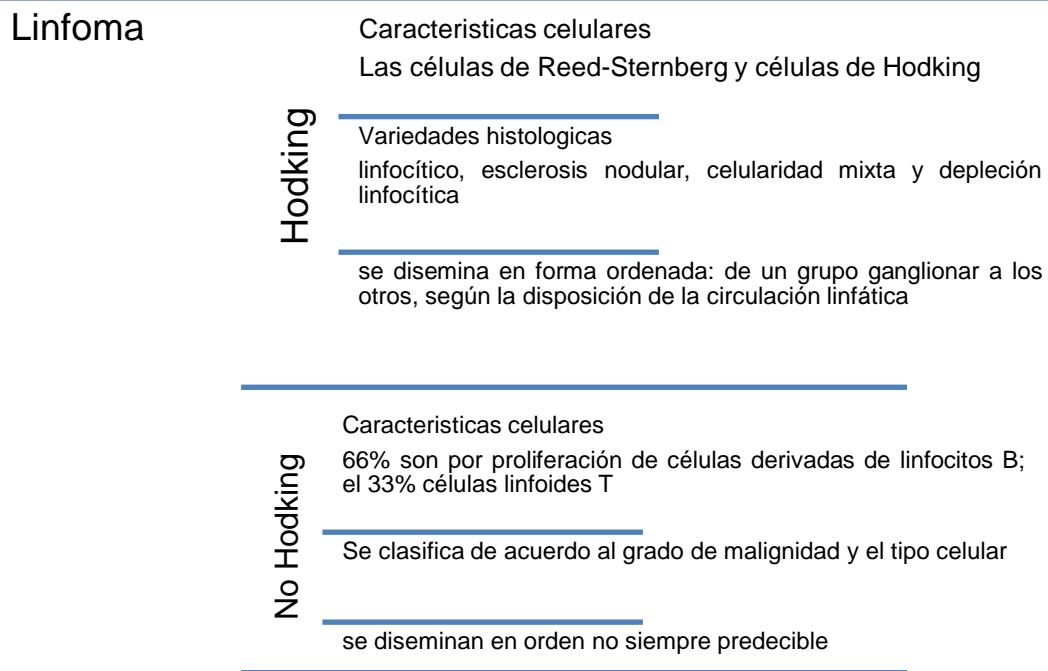


Ilustración 1. Características Generales de los Tipos de Linfoma.

Fuente: Creación del Autor

2.2 LINFOMA NO HODGKIN

2.2.1 CARACTERÍSTICAS

Los Linfoma No Hodgkin constituyen un grupo heterogéneo de cánceres linfoproliferativos que tienen diferentes modelos de comportamiento y diversas respuestas al tratamiento. (JO, 1993)

El linfoma no Hodgkin es un tipo de cáncer producido en el sistema linfático. El sistema linfático está constituido por la linfa, los vasos linfáticos, ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, timo y médula ósea (Sociedad Española de Oncología

Médica, 2012), de manera poco previsible teniendo mayor predilección por diseminarse a sitios extra ganglionares.

Por tanto, dadas las múltiples localizaciones del sistema linfático, la degeneración cancerosa puede presentarse en cualquier parte de nuestro organismo, con implicación de los órganos linfáticos comentados o más raramente en otras localizaciones orgánicas.

Sin embargo, el pronóstico depende del tipo histológico, el estadio y el tratamiento.

2.2.2 CURSO CLÍNICO

Las combinaciones de los siguientes síntomas y signos justificar un examen completo, realización de exámenes de extensión (sangre o imágenes): (National Health Service UK, 2005)

- Fatiga
- Sudoración nocturna
- Fiebre
- Pérdida de peso
- Picazón generalizada
- Falta de aliento
- Moretones
- Sangría
- Infecciones recurrentes
- Dolor en los huesos
- El dolor inducido por el alcohol
- Dolor abdominal
- Linfadenopatía

- Esplenomegalia.

Por lo general, comienza como una masa que crece rápidamente, siendo un ganglio linfático palpable, en el pecho, abdomen, cuello o en la axila.

Aunque este linfoma comúnmente comienza en los ganglios linfáticos, también puede aparecer en otras áreas como en los intestinos, en los huesos, o incluso en el cerebro o en la médula espinal.

Alrededor de uno de cada tres linfomas está localizado cuando se diagnostica, siendo más fáciles de tratar. (American Cancer Society, 2012)

2.2.3 INCIDENCIA DEL LINFOMA NO HODGKIN

El linfoma no Hodgkin es uno de los cánceres más comunes en los Estados Unidos, representando alrededor de 4% de todos los cánceres.

En los Estados Unidos, los cálculos más recientes de la Sociedad Americana Contra el Cáncer en cuanto al linfoma no Hodgkin indican que para el 2012 es de: (American Cancer Society, 2010)

- Aproximadamente 70.130 personas (38.160 hombres y 31.970 mujeres) serán diagnosticados con linfoma no Hodgkin.
- Se calcula que 18.940 personas (10.320 hombres y 8.620 mujeres) morirán debido a este cáncer.

La incidencia de este cáncer de acuerdo a la distribución por sexo en los Estados Unidos es de 23,4 para hombres y de 16,3 para mujeres por cada 100000 habitantes (American Cancer Society, 2010)

El riesgo promedio del estadounidense de padecer linfoma no Hodgkin durante la vida es de alrededor de 1 en 50.

Aproximadamente 7.000 casos de adultos se presentan en el Reino Unido, de estos el 67% de los casos ocurren en pacientes mayores de 60 años, pero todas las edades puede ser afectadas (National Health Service UK, 2005)

En 2003 en México, el linfoma no Hodgkin constituyó la tercera causa de cáncer en hombres (7.83% de las neoplasias registradas), después del cáncer de piel y próstata. En mujeres, el linfoma fue la sexta causa de cáncer (3.97% del total de cáncer en este sexo). (Hernandez Rivera, Aguayo Gonzalez, Cano Castellanos, & Loaraca Piña, 2008)

En Colombia el Linfoma es la séptima causa de cáncer más frecuente en la población. En el país se cuenta con incidencia estimada del periodo 2002 a 2006, en hombres de 8,6 y en mujeres para ese mismo periodo de 6,2 (Instituto Nacional de Cancerología Empresa Social del Estado, 2008)

2.2.4 CLASIFICACIÓN

Los Linfoma No Hodgkin se pueden dividir en dos grupos de acuerdo con su pronóstico:

2.2.4.1 LINFOMAS DE CRECIMIENTO LENTO

- Tienen un pronóstico relativamente bueno, con supervivencia media de hasta 10 años, pero generalmente no son curables en sus estadios clínicos avanzados.
- Los primeros estadios (I y II) se pueden tratar eficazmente con radioterapia sola. La mayoría de los tipos poco activos tienen morfología ganglionar (o folicular). (National Cancer Institute, 2010)
- Es sensible a la radioterapia y a la quimioterapia, por lo general se observa una tasa continua de recidiva en los estadios más avanzados. Sin embargo, los pacientes a menudo pueden volver a tratarse con bastante éxito mientras que la histología de la enfermedad permanezca de grado bajo. (Bastion Y, 1997) (Yuen AR, 1995)

2.2.4.2 LINFOMAS DE RÁPIDO CRECIMIENTO

- Tienen una historia clínica natural más corta, pero un número significativo de estos pacientes puede curarse con regímenes intensivos de quimioterapia combinada.
- En general, con tratamientos modernos para pacientes la supervivencia general a cinco años es de aproximadamente 50 a 60%. Entre 30 y 60% de los pacientes con Linfoma No Hodgkin de rápido crecimiento pueden curarse. La gran mayoría de recidivas se presenta en los primeros dos años después de terminar el tratamiento. El riesgo de recidiva tardía es mayor en los pacientes

con una histología divergente tanto de enfermedad poco activa como dinámica. (Cabanillas, Velasquez, Hagemeister, & et al., 1992)

- Los pacientes pueden tener remisiones completas sostenidas con regímenes de quimioterapia en combinación o con consolidación agresiva por medio de apoyo de células medulares o de células madre (Bastion Y, 1997) (Yuen AR, 1995)

2.2.5 ESTADIFICACIÓN

Los estadios (etapas) de linfoma no Hodgkin son: (National Cancer Institute, 2010)

- Estadio I: Las células de linfoma se encuentran en un grupo de ganglios linfáticos (como en el cuello o en la axila). O, si las células anormales no están presentes en los ganglios linfáticos, se encuentran solamente en una parte de un tejido u órgano (como los pulmones, pero no en el hígado o en la médula ósea).
- Estadio II: Las células de linfoma se encuentran en dos grupos de ganglios linfáticos, por lo menos, que están en el mismo lado del diafragma (ya sea arriba o abajo). O, las células del linfoma están en una parte de un órgano y en los ganglios linfáticos cerca de dicho órgano (en el mismo lado del diafragma). Es posible que las células de linfoma se presenten en otros grupos de ganglios linfáticos situados en el mismo lado del diafragma.
- Estadio III: El linfoma está en los ganglios linfáticos situados arriba y abajo del diafragma. Es posible detectarlo también en una parte de un tejido u órgano cerca de dichos grupos de ganglios linfáticos.

- Estadio IV: Las células de linfoma se encuentran en varias partes de uno o más órganos o tejidos (además de estar presentes en los ganglios linfáticos). O, el linfoma está en el hígado, en la sangre o en la médula ósea.

Cáncer recurrente: El cáncer regresa después de terminar el tratamiento.

Además de estos números de estadificación, se puede describir el estadio con las letras A o B:

- A: si no ha presentado disminución de peso, diaforesis nocturna o fiebre.
- B: si ha presentado disminución de peso, diaforesis nocturna o fiebre.

2.2.6 TRATAMIENTO

La selección del tratamiento depende principalmente de:

- El tipo de linfoma no Hodgkin que padezca
- El estadio de su enfermedad
- La ubicación del linfoma
- Rapidez de progresión del linfoma
- Edad del paciente
- Problemas asociados de salud

Las opciones de tratamiento contemplan

- La espera vigilante o tratamiento expectante
- Quimioterapia
- Terapia biológica
- Radioterapia
- Trasplante de Células Madre

Durante aproximadamente 2 décadas el tratamiento del linfoma se basó en el uso de esquemas de quimioterapia que comparativamente el que ocasionó menor toxicidad, en los linfomas de alto grado fue el esquema denominado CHOP (750 mg/m² de Ciclofosfamida + 50 mg/m² de Adriablastina + 1.4 mg/m² de Vincristina + 100 mg/m² de Prednisona durante cinco días y después cada 21 días por 6 ciclos), adicionalmente era considerado adecuado por la facilidad de administración, seguridad y bajo costo (Hernandez Rivera, Aguayo Gonzalez, Cano Castellanos, & Loaraca Piña, 2008)

Con el desarrollo de tecnologías el estudio celular y molecular permitió la identificación de la proteína CD20 (regulación de los canales de calcio e inicia la estimulación de apoptosis a través de bcl2), se expresa únicamente en los linfocitos maduros, y se puede identificar mediante técnicas de inmunocitometría de flujo e inmunohistoquímica; estas técnicas permiten identificar a los pacientes con linfoma no Hodgkin tipo B susceptibles de beneficiarse del tratamiento con anticuerpos antiCD20 (Rituximab). (Hernandez Rivera, Aguayo Gonzalez, Cano Castellanos, & Loaraca Piña, 2008)

2.2.6.1 TERAPIA BIOLÓGICA

Las terapias biológicas utilizan al sistema inmune del organismo ya sea directa o indirectamente reparando, estimulando y mejorando la respuesta inmune. Las ventajas de estos nuevos fármacos son:

- Permiten detener, controlar o suprimir los procesos que permitan el avance de determinadas patologías.
- Refuerzan el poder destructor del sistema inmune e impiden la diseminación de las células neoplásicas y precancerosas.

- Modifican el curso de la enfermedad y permiten obtener un mayor sinergismo con las terapias convencionales. (Campos, y otros)

2.2.6.2 RITUXIMAB

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico altamente específico, que bloquea el CD20 induce la destrucción de las células del linfoma B mediante cuatro mecanismos: (Feugier, y otros, 2005)

- Toxicidad mediada por complemento
- Citotoxicidad
- Inducción de apoptosis
- Sensibilización a la quimioterapia (sobre expresa CD55).

La introducción de Rituximab ofrece a los pacientes una mayor posibilidad de curación (76% a cinco años) en los linfomas agresivos, y aumenta el periodo sin enfermedad de 7 a 27 meses en los linfomas indolentes. (Hernandez Rivera, Aguayo Gonzalez, Cano Castellanos, & Loaraca Piña, 2008)

2.3 FARMACOECONOMÍA

Surge secundaria al análisis de tecnologías, soportadas en los análisis de Medicina Basada en la Evidencia, siendo el análisis farmacoeconomico un estudio más amplio debido a que incluye otras variables como: datos económicos, impacto del medicamento, acción terapéutica, desarrollo tecnológico en salud y efecto sobre calidad de vida

La evaluación económica es el nombre genérico que se da a un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad (Ortega, 1995)

La farmacoeconomía es una herramienta de la economía, que tiene aplicabilidad en la salud, en sus inicios la aplicación básica fue en la industria farmacéutica, pero actualmente se ha extendido al uso de tecnologías en salud

La Office of Technology Assessment de Estados Unidos, define como tecnología en salud a: "los medicamentos, instrumentos y procedimientos médico-quirúrgicos utilizados en la atención en salud, así como los sistemas organizativos y de soporte en los que se provee dicha atención" (Badia X, 1994).

A su vez, la OMS amplía esta definición incluyendo cualquier medida orientada a promover la salud, prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar la enfermedad, rehabilitar a los enfermos y a los incapacitados. (Sacristan JA, 1995)

2.3.1 ASPECTOS VALORADOS EN LA EVALUACIÓN

2.3.1.1 SEGURIDAD

Medida o evaluación del nivel de daño inducido por la aplicación de la tecnología en cuestión.

Para que el balance riesgo/beneficio sea positivo para el paciente, el nivel de riesgo debe ser, primero, evaluado y conocido y, después, aceptable. (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III, 1998)

2.3.1.2 EFICACIA

Medida o evaluación del nivel de logro alcanzado respecto del objetivo pretendido, en condiciones ideales o de laboratorio.

En este ámbito se pretende establecer hasta que punto, por ejemplo, un medicamento o un procedimiento quirúrgico obtiene el fin pretendido (corrección anatómica, erradicación de una infección, modificación de un parámetro fisiológico alterado) en condiciones ideales y controladas, o sea, utilizando pacientes seleccionados, profesionales y medios especialmente cualificados, evitando además la presencia de circunstancias que puedan interferir en el proceso. (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III, 1998)

2.3.1.3 EFFECTIVIDAD

Medida o evaluación del nivel de logro alcanzado en relación con el objetivo pretendido en condiciones habituales de uso de la tecnología en cuestión. A diferencia de la eficacia, la efectividad se refiere a los resultados obtenidos por una tecnología, cuando se usa en las condiciones habituales o generales de la práctica médica. (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III, 1998)

2.3.1.4 UTILIDAD

Medida o evaluación del grado en que una tecnología contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes que se encuentran afectados por una condición médica, y que son beneficiarios directos de la causal de estudio

Ciertas tecnologías (particularmente las diagnósticas) pueden ser seguras, eficaces e incluso efectivas, pero han de demostrar que lo que proporcionan (información en el caso de las técnicas de diagnóstico) contribuye a mejorar la esperanza o calidad de vida de los ciudadanos a los que se aplican. (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III, 1998)

2.3.1.5 IMPACTO ECONÓMICO: LA EFICIENCIA

Este aspecto se presenta como complemento de los aspectos anteriormente analizados. De hecho en la práctica, pocas tecnologías realmente efectivas han dejado de aplicarse en países industrializados por razones económicas

Las evaluaciones económicas pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- Estudios de costes → Analizan y miden los costes globales de implantación y uso de las tecnologías sanitarias en contextos diversos. La estimación puede referirse tanto al coste por unidad de servicio producido (coste unitario), como al coste total del número de unidades de servicio que se estima van a producirse, asumiendo la obtención de un número de unidades de servicio que se estima van a servirse, en un ámbito concreto a partir de la predecible demanda o necesidad (coste agregado).
- Análisis de coste-resultado → Una vez conocida y medida la efectividad y/o utilidad de una tecnología concreta, podremos relacionar su coste con su resultado, de tal modo que sea posible saber cuanto cuesta cada unidad de

medida de efectividad o de utilidad conseguida, y comparar ese valor en diferentes alternativas. (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III, 1998)

2.3.2 NOCIONES BÁSICAS SOBRE FARMACOECONOMÍA

Sobre estos aspectos se fundamentan las evaluaciones económicas de medicamentos y que puede ayudar a entender que la farmacoeconomía es una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas. (Drummond, Stoddart, & Lebel, 1987)

- Los deseos del ser humano, al igual que las necesidades que experimentan los pacientes para resolver sus problemas son ilimitados mientras que los recursos son limitados: es de tener en cuenta que de acuerdo a que se van llenando las necesidades, estas generan aumento progresivo en el límite inferior de un servicio, aumentando las necesidades esto desencadena aumentos en los costos de atención, en algunas ocasiones asociados a comodidades, hotelería y uso de tecnología
- La economía trata tanto de beneficios como de costos: El costo real de adoptar una determinada medida o actividad, es el beneficio perdido por no utilizar esos recursos en la mejor alternativa en que podían haber sido utilizados. Siempre que se obtiene un bien o un servicio se debe renunciar a otra cosa, en este caso la renuncia es económica, con el fin de retribuir al usuario en beneficios
- El coste de los programas de salud y tratamientos no se restringe sólo al hospital o incluso al sector sanitario. Al cuantificar los gastos y costos de la

atención no solo se debe incluir la parte asistencial en la IPS, sino se deben adicionar los componentes económicos de las actividades en salud que el paciente realiza en sus cambios de hábitos de vida, conducta y de actividades no asistenciales

- Las elecciones en salud (en planificación o en tratamiento) implican inevitablemente juicios de valor. El problema está en quién valora los beneficios, cuando un clínico prescribe hace un juicio de valor en nombre del paciente. Es complejo saber qué valoración se debe usar cuando se toman decisiones médicas. Es claro para las personas que reciben servicios, realizan consideraciones de las necesidades son subjetivas que requieren o consideran mínimas necesarias aunque no indispensables para su prestación
- Muchas de las reglas simples de las operaciones de mercado no se pueden aplicar a salud. Porque los consumidores no tienen conocimiento suficiente, no pagan directamente por el servicio. Adicionalmente se debe sumar la asimetría del mercado y la información, en la salud. En cada uno de sus componentes no se puede comparar con un mercado común, de acuerdo a nuestro modelo de salud, se realiza un pago anticipado por un servicio que no siempre se demanda, situación que no se evidencia en el resto de mercados
- La consideración de costes no es necesariamente antiética. Normalmente se dice que la labor del clínico es dar el mejor cuidado posible a sus pacientes. Pero no existe un paciente aislado, y de acuerdo con el principio de coste de oportunidad lo que se gasta en un paciente no se puede gastar en otro paciente o en otro servicio como educación, que puede mejorar la salud. En la evaluación de costos en la atención en salud, no se debe limitar al paciente en lo que requiere por pertinencia, continuidad, acceso y racionalidad técnico científica, se debe evitar incurrir en limitaciones que puedan afectar la

seguridad de la atención, no se deben tomar medidas que incurran lesionando los principios éticos

- Es propio de la gestión clínica evaluar y definir estrategias que conduzcan a una óptima utilización de los recursos pero teniendo en cuenta el beneficio del paciente
- La mayoría de las elecciones en salud hacen referencia a cambios en el nivel o la extensión de una actividad, la relevancia de la elección concierne a los cambios marginales no a la actividad total. Por lo tanto los datos relevantes para la toma de la decisión van a ser los beneficios y costes marginales no los de la actividad total.
- La provisión de cuidados sanitarios es sólo una forma de mejorar la salud de la población.
- Como comunidad preferimos posponer los costes y adelantar los beneficios.
- Es deseable buscar la igualdad en el cuidado sanitario, pero reducir las desigualdades normalmente cuesta un precio.

2.3.3 EVALUACIONES PARCIALES Y COMPLEJAS

Para que exista una evaluación económica completa tienen que cumplirse dos condiciones: que se comparen dos o más alternativas y que se comparen tanto los efectos sobre los recursos (costes) como los efectos sobre la salud (llamados en ocasiones beneficios o resultados) (Ortega, 1995)

		¿Se examinan costes y resultados?		
		No		Sí
¿Se comparan dos o más alternativas?	No	Sólo resultados	Sólo costes	Descripción coste-resultado
		Descripción de resultados	Descripción de costes	
	Sí	Evaluación de eficacia o efectividad	Análisis de costes	Evaluación económica completa

Ilustración 2. Tipos de Comparaciones

Fuente: (Ortega, 1995)

2.3.4 TIPOS DE EVALUACIONES ECONÓMICAS COMPLETAS

Tipo de evaluación económica completa	Valoración de los efectos sobre la salud	Valoración de los efectos sobre los recursos
Minimización de costes	Alternativas con igual efecto sobre la salud	Unidades monetarias
Coste-efectividad	Unidades de efectividad	Unidades monetarias
Coste-utilidad	Unidades de efectividad ajustadas por calidad de vida (ej AVAC)	Unidades monetarias
Coste-beneficio	Unidades monetarias	Unidades monetarias

Ilustración 3. Tipos de Evaluaciones Farmacoeconomicas

Fuente: (Ortega, 1995)

2.3.4.1 ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES

Este tipo de evaluación económica, es poco frecuente, se realiza en los casos en que se comparan dos o más opciones, permite la comparación de costos, se selecciona la alternativa económica más viable, de acuerdo a las necesidades de la particulares

2.3.4.2 ANÁLISIS DE COSTE – EFECTIVIDAD

Este tipo de análisis compara los efectos de la salud, y el costo general de la intervención en salud, los efectos se evalúan en unidades naturales de efectividad, que dependen de lo que se está evaluando (años de vida, supervivencia, disminución de presión en milímetros de mercurio, etc.) y los costos en unidades monetarias

2.3.4.3 ANÁLISIS DE COSTE – UTILIDAD

En la evaluación de realiza se ajusta por la calidad de vida (la unidad más frecuentemente usada son los QALY), por lo tanto se comparan varias alternativas, los efectos sobre los recursos se valoran en unidades monetarias.

2.3.4.4 ANÁLISIS DE COSTE – BENEFICIO

En este tipo de evaluación económica en la que tanto los efectos sobre la salud como los efectos sobre los recursos se valoran en unidades monetarias.

2.3.4.5 PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE LOS CUATRO TIPOS DE EVALUACIONES ECONÓMICAS COMPLETAS.

Tipo de evaluación económica completa	Efectos sobre la salud		Efectos sobre los recursos
	Iguales en las alternativas	Unidades	Unidades
Minimización de costes	sí	----	monetarias
Coste-efectividad	no	de efectividad	monetarias
Coste-utilidad	no	de efectividad corregida por calidad de vida	monetarias
Coste-beneficio	no	monetarias	monetarias

Ilustración 4. Diferencias Entre Evaluaciones

Fuente: (Ortega, 1995)

2.3.5 CARACTERÍSTICAS DE LOS RESULTADOS

2.3.5.1 TRANSFERIBILIDAD DE LOS RESULTADOS

Para el adecuado uso de la información farmacoeconómica dentro de otros contextos diferentes al original, (situación que no siempre es viable), hay que comprobar que el estudio sea transferible, debido a que los pacientes, los costos, la epidemiología, así como otras variables relevantes, pueden ser diferentes. Afectando la validez interna y externa del estudio (JG, 2002)

2.3.5.2 APLICABILIDAD

Esta examina la validez interna del estudio y hace referencia a la calidad del mismo para su utilización en el contexto original. (Mason & Mason, 2006)

2.3.5.3 GENERABILIDAD

Se refiere a la validez externa y analiza el grado en que los resultados de un estudio pueden ser aprovechados en otros contextos distintos al original en que se realizó (Boulenger, Nixon, Drummond, & et al., 2005)

2.3.5.4 TRANSFERIBILIDAD

Se refiere a la validez externa. Examina el grado en que los datos, métodos y resultados de un estudio dado pueden ser transferidos a otro contexto y, de esta forma, valora su utilidad (y posibles ajustes) en el contexto específico (Boulenger, Nixon, Drummond, & et al., 2005)

2.4 CALIDAD DE VIDA

Actualmente, los clínicos, investigadores, políticos y grupos de pacientes han tomado conciencia de la importancia de la medición de la salud y la calidad de vida en la práctica clínica, así como en la investigación y en la toma de decisiones políticas.

En la medición de la calidad de vida, son muchas las metodologías descritas para concluir en qué proporción la enfermedad y o los tratamientos suministrados al paciente afectan el estado físico, laboral, social y emocional de los pacientes.

Debido al gran auge de las tecnologías en salud, ha ocasionado que la medición de la calidad de vida se desplace a un segundo plazo en el manejo de pacientes, por parte del cuerpo asistencial, no siendo este un factor en las decisiones de

manejo de los pacientes, pero como esta variable si es de gran importancia para los pacientes, puede evaluar la adherencia o no a un tratamiento y con esto determinar el pronóstico vital del mismo

En la medición de la calidad de vida, se deben tener en cuenta múltiples variables, como son los aspectos físicos, psíquicos, emocionales, familiares y laborales, entre otros.

Sin embargo, la evaluación de la calidad de vida no es un concepto nuevo, y ya en el año 1947, (Karnofsky & Burchenal, 1947) introdujeron estos aspectos en estudios de quimioterapia en el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Pero no fue hasta 1952, y después de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) definiera el concepto de calidad de vida, que algunos investigadores clínicos se plantearon considerar la calidad de vida como una medida a tener en cuenta, ya que representa el resultado final de una actuación médica desde la importante visión de su protagonista, el propio paciente. (Mones, 2004)

Los instrumentos de medida de la calidad de vida deben tener una serie de características, sin las cuales un cuestionario no puede ser considerado como válido. El cuestionario debe ser: (Espantoso, y otros, 2007)

- Amplio, que incorpore una parte considerable de los aspectos de la salud.
- Seguro, en el que se pueda precisar conceptos, que sea reproducible y que tenga consistencia interna, de manera que no haya contradicciones en las respuestas y, en caso de haberlas, que puedan ser detectadas. La correlación entre los dominios puede contrastarse mediante el test de Cronbach.
- Sensible, capaz de detectar variaciones incluso pequeñas en el estado de salud y, por tanto, capaz de reflejar las variaciones sintomáticas tras un determinado tratamiento.

2.4.1 MECANISMOS DE EVALUACIÓN

Aunque es muy interesante elaborar un instrumento nuevo, es importante recordar que la elaboración y validación consumen mucho tiempo y no se tiene la certeza de que será útil.

Es por ello que se recomienda usar instrumentos ya diseñados, aplicados y validados; muchos de ellos son adecuados y pueden aplicarse a los propósitos del estudio. No existe el instrumento perfecto, por lo cual debe buscarse su función y aplicación dependiendo del tipo de padecimiento, y población de enfermos. (Velarde Jurado & Avila Figueroa, 2002)

Los cuestionarios genéricos más utilizados son:

- Sickness Impact Profile – SIP (Bergner, Pollard, & Bobbitt, 1976).
- Psychological General Well-Being Index – PGWB. (Dupuy, Wenger, Mattson, Furberg, & Elinson, 1984)
- Psychological Adjustment to Illness Scale – PAIS-SR. (Derogatis, 1986)
- Nottingham Health Profile – NHP. (Hunt SM, 1981)

Los cuestionarios se pueden clasificar en:

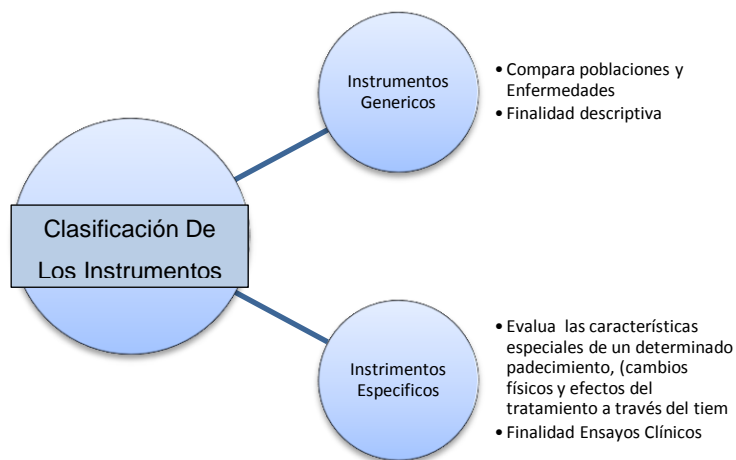


Ilustración 5. Clasificación de los Instrumentos de Evaluación

Creación de Autor, basado en (Velarde Jurado & Avila Figueroa, 2002)

Las encuestas que enfocan la medición de diferentes aspectos del estado de salud deben ser cortas, aplicables a diversos grupos poblacionales, preferiblemente autoadministradas, y sus resultados deben presentar de manera clara los aspectos de salud medidos.

La SF – 36 tiene el potencial de cumplir con estos requerimientos; además, permite la evaluación multidimensional del concepto de salud e incluye aspectos de incapacidad, incomodidad e insatisfacción, componentes todos de la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud.

2.4.1.1 SF-36

Fue originalmente desarrollado para su uso en los Estados Unidos, siendo traducido y adaptado para ser utilizado internacionalmente a través del proyecto International Quality of Life Assessment (IQOLA).

La traducción al castellano del cuestionario siguió un protocolo común a todos los países que participan en el proyecto IQOLA. (Prieto L & Antó, 1995)

Es un cuestionario de calidad de vida que se desarrolló a partir de una extensa batería de cuestionarios utilizados en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study –MOS-). El test detecta cambios en la “calidad de vida” de las personas, tanto estados positivos de salud, como negativos.

Este cuestionario consta de 36 ítems agrupados en 8 dimensiones. El contenido de los ítems se centra en el estado funcional y en el bienestar emocional. Su ámbito de aplicación abarca población general y pacientes y se emplea en estudios descriptivos y de evaluación. (Alonso, y otros, 2004), (Stewart, Geenfield, & Hays, 1989), cuestionario ampliamente utilizado y validado en nuestro país. (Lugo A, García G, & Gómez, 2006); (Massa, 2010)

2.4.1.2 HAQ- 20

El HAQ – 20 (The Health Assessment Questionnaire), es un instrumento que evalúa la disfunción física para las actividades de la vida diaria (AVD).

Contiene ocho categorías: vestido y arreglo personal, levantarse, comer, caminar, higienizarse, alcanzar, agarrar y otras AVD. Asimismo, describe si se requieren regularmente en el desempeño de las mismas, ayuda de otra persona o uso de adaptaciones.

El puntaje final del mismo es de 0 a 3 donde:

- Puntajes hasta 1: leve a moderada dificultad en el desempeño de AVD.
- Puntajes hasta 2: moderada a severa dificultad en el desempeño de AVD.

- Puntajes hasta 3: severa dificultad a discapacidad grave en el desempeño de AVD. (Bruce & Fries, 2003)

2.5 MEDIDAS DE UTILIDAD EN SALUD

2.5.1 QALY's

El término “Quality Adjusted Life Year” (QALY) fue usado por primera vez en 1976 por Zeckhauser y Shepard como medida de resultado de salud que combina duración y calidad de vida.

El QALY es una unidad de medida respecto a la calidad de vida que se ha producido mediante una intervención sanitaria, combinada con los años ganados respecto de un determinado estado de salud. (Avila & Valenzuela, 2010)

El calculo de QALY's, es el producto de la combinación de dos variables: la calidad de vida con la cantidad de vida (Ruiz Morales & Morillo Zárate, 2004)

$$QALY = \text{Calidad de Vida} \times \text{Años ganados}$$

2.5.2 DALY's

Los DALY's o AVISA combinan los años potenciales de vida perdidos (APVP) más los años vividos con discapacidad (AVD) dentro del proceso salud enfermedad.

Su principal utilidad se refiere a los estudios de carga de la enfermedad, los cuales se definen como un indicador que permite medir las pérdidas de salud que para una población representan la mortalidad prematura y la discapacidad asociada a las enfermedades.

$$AVISA_i = APVP_i + AVD_i$$

AVISA (AVAD): años de vida saludables perdidos por enfermedad

APVP: años de vida perdidos por muerte prematura por la enfermedad

AVD: años vividos con discapacidad por la enfermedad

i: es una enfermedad o condición. (Avila & Valenzuela, 2010)

2.5.2.1 CALCULO DE APVP

Este cálculo es la diferencia entre la edad de muerte y un límite de edad arbitrario

$$APVP = \sum_{i=l}^L [(L - i) \times d]$$

l: es la edad límite inferior establecida

L: es la edad límite superior establecida, esta se equipara a la esperanza de vida

i: es la edad de la muerte

d: es el número de defunciones a la edad i, se tiene en cuenta las muertes por la causal analizar (Avila & Valenzuela, 2010)

2.5.2.2 CALCULO DE AVD

$$AVD = \sum_0^L N_j \times I \times T_j \times D$$

AVD: total Años Vividos con Discapacidad.

N_j : Población susceptible de enfermar a cada edad.

I_j : Incidencia de la enfermedad a cada edad.

T_j : Duración media de la enfermedad desde la edad de inicio.

D : Valor que pondera la discapacidad.

(Seuc & Domínguez, 2002), (Avila & Valenzuela, 2010)

3 METODOLOGIA

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico, transversal, y observacional, con recolección de datos, basado en encuestas mediante la aplicación de la herramienta SF – 36.

En cada una de las fases del trabajo se realizará de la siguiente forma

1. Evaluar el costo del tratamiento convencional (Quimioterapia), en comparación con el tratamiento con el Rituximab, para la enfermedad del estudio
 - a. Tipo de estudio→ observacional
 - b. Metodologías→ realizar comparación de costos incurridos por la atención de los pacientes con la enfermedad seleccionada, se realizará inclusión de todos los servicios generados al paciente de acuerdo a las atenciones recibidas por el usuario ambulatoria y hospitalariamente, valores tomados desde la provisión (la cual institucionalmente se realiza con los precios contratados)
 - c. Fuentes de información→ bases de datos de autorizaciones emitidas por EPS, con este diagnóstico por CIE-10, durante los años 2007 a 2011
2. Evaluar el impacto en la calidad de vida comparativa de los tratamientos evaluados para la enfermedad seleccionada
 - a. Tipo de estudio→ transversal

- b. Metodologías→ realizar comparación de la efectividad percibida por el usuario al tratamiento realizando la aplicación del instrumento SF-36 V2, este instrumento se aplicará a las muestras determinadas con base en la base de información (universo establecido)
 - c. Fuente→ base de información generada con resultados de aplicación de instrumento SF-36
3. Desarrollar estudios de costo beneficio / utilidad como base para la toma de decisiones en escenarios futuros
- a. Tipo de estudio→ analítico
 - b. Realizar comparación de resultados obtenidos en cuanto a costo (gastos incurridos en la atención de los pacientes) y la efectividad percibida por el usuario de cualquiera de los dos tratamientos realizados
 - c. Fuente→ los resultados de la aplicación de la encuesta SF-36, y el cálculo de los QALY's y AVISAS de esta población a estudiar

3.1.2 DETERMINACIÓN DE LA POBLACIÓN

La población a observar es el conjunto de pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (de acuerdo a los códigos CIE – 10, para esta patología), que recibieron tratamiento clínico, farmacológico y hospitalario por parte de esta EPS durante los años 2007 a 2011.

La información fue dada por la EPS, mediante la entrega de una base de datos de pacientes que han recibido atenciones o servicios mediante autorización de servicios, durante los años anteriormente citados

3.1.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Usuarios de la EPS, en estado activo
- Población con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin, en alguna de las autorizaciones de servicios o atenciones
- Que hayan recibido tratamiento con quimioterapia y/o Rituximab para esta patología
- Mayores de Edad
- Con identificación tipo Cedula de Ciudadanía, Cedula de extranjería o Pasaporte
- Que contaran con número telefónico que permitiera la comunicación con el usuario
- Pacientes que recibieron tratamiento único con Rituximab sin haber recibido Quimioterapia previamente

3.1.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes muertos en el momento de la encuesta

3.1.2.3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión
- Pacientes que no participaron voluntariamente en el estudio
- Usuarios que aunque estén diagnosticados con Linfoma No Hodgkin, no hayan recibido tratamiento con Quimioterapia y/o Rituximab, durante los años 2007 a 2011

3.1.3 TAMAÑO DE MUESTRA

La EPS cuenta con una población total de 1.441.009 afiliados a nivel Nacional, para Septiembre de 2012, cabe tener en cuenta que cuenta con 1.689 afiliados tienen el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin, que corresponde al 0.0012% del total de la población afiliada a la EPS.

Por parte de la EPS, se recibieron 1691 usuarios, de los cuales con la aplicación de los criterios de inclusión anteriormente citados, se cuenta con una población de 228 pacientes

Con las siguientes características:

- 124 hombres
- 104 mujeres

- 159 recibieron tratamiento con Rituximab
- 224 con Quimioterapia

Ubicados en los siguientes departamentos

Departamento	Cantidad
Antioquia	1
Bolívar	3
Boyacá	3
Cundinamarca	40
Distrito Capital	182
Santander	1
Tolima	1
Total General	231

Tabla 1 Distribución de la población por Departamento

Fuente: Tomado de Base de Datos

Para la realización de las encuestas se adicionó otro criterio de inclusión el cual fue la residencia en Bogotá, disminuyendo la población a encuestar a 105 pacientes, los cuales se encuentran distribuidos en grupos homogéneos, comparables en cada uno de los tipos de tratamiento

3.2 INSTRUMENTOS

- Bases de datos de pacientes con diagnóstico de Linfoma previo al 2007, que han recibido tratamiento con Rituximab y/o Quimioterapia, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
- Cuestionario de SF – 36: instrumento que mide calidad de vida en relación con la salud. En varias escalas o dimensiones del paciente
- Aplicativo de SF – 36 (App Store)

3.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los aspectos éticos de esta investigación están amparados en la Resolución 8430 de 1993, Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (Consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias médicas en colaboración con la OMS (versión 2002) y en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (versión 2008); según la Resolución la investigación se clasificaría en la categoría: Investigación sin riesgo, toda vez que usa fuentes secundarias y no se pretende la modificación de variables.

Se brindó información a la EPS sobre el propósito y metodología del estudio, la cual emitió autorización para realización de la misma, bajo los criterios de confidencialidad y seguridad de la información entregada.

3.4 DIMENSIONES GENERALES DEL CRONOGRAMA

	sep-11	oct-11	nov-11	dic-11	ene-12	feb-12	mar-12	abr-12	may-12	jun-12	jul-12	ago-12	sep-12	oct-12	nov-12	dic-12	Fecha de Inicio	Fecha de Terminación
Revisión Bibliografica	■	■	■	■	■												01-sep-11	04-ene-12
Elaboración De Marco Teorico					■	■	■	■	■								05-ene-12	09-may-12
Elaboración De Metodología							■	■	■								12-mar-12	11-may-12
Busqueda Y Analisis De Datos									■	■	■	■					14-may-12	17-ago-12
Redacción Del Documento Preliminar												■	■	■			20-ago-12	02-oct-12
Aplicación De Metodología														■	■		29-oct-12	23-nov-12
Entrega De Documento Final															■	■	26-nov-12	14-dic-12

Tabla 2 Cronograma de Trabajo

3.5 DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES

3.5.1 PROCEDIMIENTO DEL ANÁLISIS DE COSTOS

Se calculan los costes incurridos por las diferentes alternativas de tratamiento para un mismo problema, siempre y cuando existan evidencias de que los resultados son iguales o equivalentes para pacientes homogéneos. (Inesta Garcia, 2011)

Se realizó comparación de costos de cada una de las terapias aplicadas en los pacientes, de la siguiente forma

- Se tomo la base de datos entregada, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión de los usuarios
- Se revisaron los periodos de compensación ante el FOSYGA de cada uno de los usuarios, tomando en cuenta la fecha de afiliación
- Se tomaron los costos generados bajo provisión de autorización de los tratamientos de quimioterapia y de Rituximab
- Se realizaron los siguientes análisis con la información obtenida
 1. Costos generales por atención, durante el periodo de tiempo, se sumo el total del costo del Rituximab, se sumo el total del costo de quimioterapia y se sumo el total del dinero recibido por compensación, se calcula la diferencia entre los costos por los tratamientos y lo recibido por compensación de los mismos, obteniendo la utilidad final de la atención de estos usuarios
 2. Costos por año de atención, se tomaron los costos ocasionados por cada uno de los tratamientos del estudio y se diferenciaron los costos por años y se realizo comparación versus lo compensado en cada año por cada uno de estos usuarios. Al plasmar los análisis de costos es necesario realizar homologación monetaria de la utilidad en el 2007 al valor de la unidad monetaria del 2011, esta se realiza teniendo en cuenta la inflación anual y se ajusta en los 5 años del análisis
 3. Costos anuales por intervención, se realizó la relación del total de costos en cada uno de los años en los tratamientos de análisis, y la cantidad de pacientes que anualmente recibieron autorización para el medicamento, posteriormente se obtuvo el costo promedio de atención, con esto se obtiene el numero de casos nuevos año y los costos que se generan por esta intervención. Adicionalmente se analizó la población necesaria para lograr el equilibrio financiero de la EPS, de acuerdo a la compensación recibida por estos usuarios a lo largo de los años por cada una de las intervenciones de tratamiento

3.5.2 PROCEDIMIENTO DEL ANÁLISIS DE COSTO – UTILIDAD

En este análisis se comparan los costos de diferentes procedimientos medidos en unidades usadas en utilidad QALY's

Se realizó comparación de utilidad de cada una de las terapias aplicadas en los pacientes, de la siguiente forma

- Se aplicó la encuesta de medición de la calidad de vida, mediante el cuestionario SF – 36
- Se evalúan los resultados obtenidos de en la evaluación de calidad de vida (SF – 36)
- Se tomaron 2 grupos equivalentes y comparables de cada una de las intervenciones y se determino la media de cada una de las dimensiones y del valor total
- Se realiza el análisis de calidad de Vida
- Al obtener la calificación final de este cuestionario, se realiza ponderación de la misma, se realiza una escala de puntuación (de acuerdo a metodología), de 1 a 0, en la que 1 es el estado de salud más deseado y 0 es el menos deseado (discapacidad severa) o la muerte
- Se realiza producto del resultado de esta ponderación con el tiempo definido de la intervención, como el estudio se realiza sobre 5 años y se obtienen los QALY's por cada uno de los grupos de intervención
- Teniendo esta información se realiza el producto del aumento del tiempo en esperanza de vida con el valor ponderado de la calidad de vida. Sin tratamiento en promedio una persona con Linfoma No Hodgkin puede sobrevivir 5 años, pero con el tratamiento de quimioterapia aumenta 20% y con Rituximab

aumenta un 40% se calcula la diferencia entre en los años sin tratamiento y con tratamiento (las dos opciones) se define como el QALY del tratamiento.

- Para el calculo del costo de los QALY para obtener la proporción coste/QALY, se tomó el costo del de los años del estudio (2007 al 2011), de las 2 intervenciones realizadas y se dividen por el valor obtenido de los QALY de cada una de las intervenciones

3.5.3 PROCEDIMIENTO DEL ANÁLISIS DE COSTO – EFECTIVIDAD

En este análisis se comparan los costes de diferentes procedimientos en unidades monetarias con sus resultados medidos en unidades basadas en utilidad —Años de Vida Ajustados por Calidad AVISA

Con base en la información necesaria la medición de AVISA, se realiza el calculo de la siguiente forma

- APVP: años de vida perdidos por muerte prematura por la enfermedad
 1. Se separaron las poblaciones en grupos etareos
 2. Se toman los datos del DANE de mortalidad por Linfoma, de acuerdo a los grupos etareos establecidos
 3. Se calcula la edad media de cada grupo etéreo
 4. Se Toma la esperanza de vida para el país de acuerdo a la información del Banco Mundial
 5. De acuerdo a la formulación para el calculo de APVP, se obtiene los resultados
 6. Estos mismos pasos se realizaron tanto en población general, como en discriminación por sexo
- AVD: años vividos con discapacidad por la enfermedad

1. Se separaron las poblaciones en grupos etareos, los mismos del punto anterior
 2. Se toman los datos del DANE de población, de acuerdo a los grupos etareos establecidos
 3. Se determina la incidencia nacional
 4. Con base en la población general y la incidencia se calcula la población en riesgo a enfermar
 5. Se toma la media de tiempo de duración de la enfermedad con base en la literatura y las diferentes intervenciones (tratamiento con Quimioterapia y tratamiento con Rituximab)
 6. Con base en los resultados de la Herramienta de medición de calidad de vida (SF-36), se realiza ponderación de los resultados, de acuerdo a metodología, en el que 0 equivale a salud perfecta y 1 a máxima discapacidad o muerte
 7. De acuerdo a la formulación para el calculo de APVP, se obtiene los resultados
 8. Estos mismos pasos se realizaron tanto en población general, como en discriminación por sexo, y por las diferentes intervenciones
- AVISA
 1. Se suman los resultados de AVD y APVP
 2. Se toma el PIB anual per cápita y se multiplica con los AVISA, obteniendo el costo de este resultado se aplica en cada una de las intervenciones

3.5.4 PROCEDIMIENTO DEL ANÁLISIS DE COSTO – BENEFICIO

Se realiza comparación de los beneficios reportados en la literatura por cada uno de los manejos terapéuticos, estos beneficios pueden ser positivos, y/o negativos

Posteriormente se realiza cruce de esta información con los costos ocasionados por los diferentes tratamientos a suministrar

4 APLICACIÓN METODOLOGICA Y RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DE COSTOS

4.1.1 COSTOS GENERALES DE LA ATENCIÓN

Total Costo Quimioterapia	\$ 1.391.687.248,81
Total Costo Rituximab	\$ 6.100.341.475,44
Total Recibido por Compensación	\$ 761.927.052,34
Utilidad Final de la Atención	(\$ 6.730.101.671,91)

Tabla 3 Relación gasto ingreso en EPS por tratamiento para Linfoma No Hodgkin
Fuente desarrollado por el Autor

Con base en la información obtenida se evidencia que los costos totales de la atención de estos pacientes sobrepasan lo recibido por compensación, obteniendo un resultado final de utilidad por atención negativo.

Superando el dinero recibido por compensación en el caso del tratamiento con quimioterapia en 1,83 veces y en el caso del Rituximab 8,01

4.1.2 COSTOS POR AÑO DE ATENCIÓN

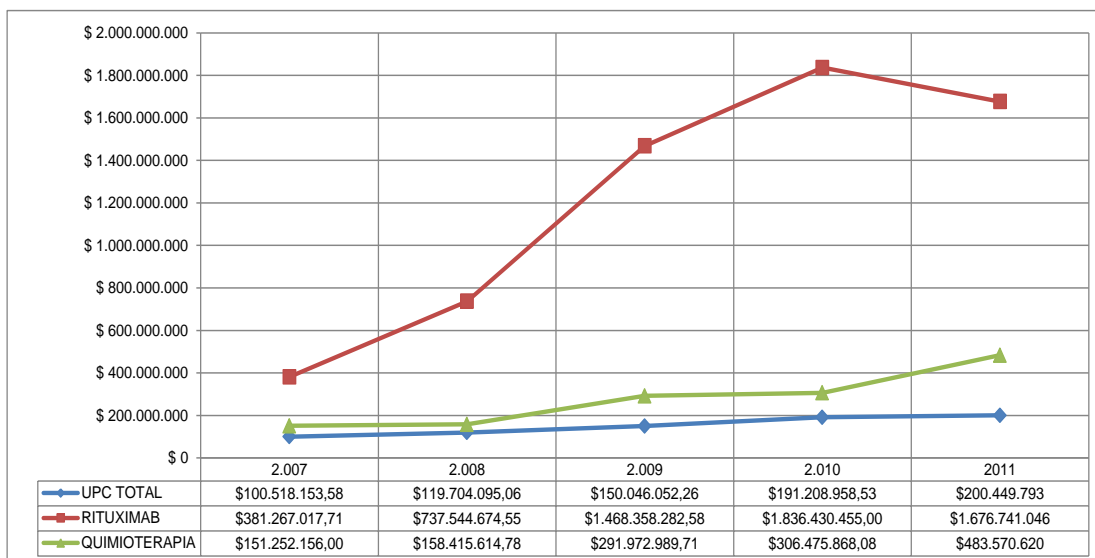


Ilustración 6 Comparación entre el costo de las 2 intervenciones vs compensación usuarios

Fuente: Desarrollo del Autor

Al evaluar la relación anual de lo percibido por la EPS en compensación de la UPC de estos pacientes vs cada uno de los tratamientos encontramos que el manejo con Rituximab ha ido en aumento progresivo, al igual que el manejo con la quimioterapia, en relación similar a la presentada en el análisis anterior

Posterior a la homologación financiera, se encuentra que la utilidad final supera la del 2011 en 3,13 veces a la del 2007

4.1.3 COSTOS POR INTERVENCIÓN

AÑO	COSTO TOTAL AÑO	PACIENTES AÑO	COSTO PROMEDIO AÑO
2.007	\$ 151.252.156,00	36	\$ 4.201.448,78
2.008	\$ 158.415.614,78	45	\$ 3.520.347,00
2.009	\$ 291.972.989,71	58	\$ 5.034.017,06
2.010	\$ 306.475.868,08	64	\$ 4.788.685,44
2.011	\$ 483.570.620,24	105	\$ 4.605.434,48
TOTAL	\$ 1.391.687.248,81	308	\$ 4.518.465,09

Tabla 4 Costos Por Quimioterapia

Fuente: Desarrollo del Autor

AÑOS	COSTO TOTAL AÑO	PACIENTES AÑO	COSTO PROMEDIO AÑO
2.007	\$ 377.190.320,49	26	\$ 14.507.320,02
2.008	\$ 737.544.674,55	27	\$ 27.316.469,43
2.009	\$ 1.468.358.282,58	44	\$ 33.371.779,15
2.010	\$ 1.805.575.888,00	54	\$ 33.436.590,52
2.011	\$ 1.653.028.250,60	70	\$ 23.614.689,29
TOTAL	\$ 6.041.697.416,22	221	\$ 27.337.997,36

Tabla 5 Costos Por Rituximab

Fuente: Desarrollo del Autor

Posterior a la observación de las tablas anteriores, se encuentra, que en el caso de la quimioterapia a lo largo de los años el costo promedio se ha mantenido estable, con variación leve, esto a pesar que los casos se han triplicado durante los años del análisis

Comparativamente con el tratamiento con Rituximab, el numero de caso se han triplicado, pero los costos se han aumentado comparativamente desde el 2007 al 2011 en un 1,67

La EPS en el 2007 requirió compensar 18 usuarios en tratamiento con quimioterapia y 112 con Rituximab, para poder encontrar el equilibrio entre lo gastado en el tratamiento y lo compensado por usuario, en el 2011, secundario al aumento de casos y costos se requieren 148 pacientes de quimioterapia y 684 de Rituximab; los pacientes deben cumplir con las mismas características de genero, edad y con el fin de disminuir los costos de atención estos pacientes deben ser sanos

	2.007	2.008	2.009	2.010	2011
Quimioterapia	18	15	55	39	148
Rituximab	112	175	472	551	684

Tabla 6 Numero de Pacientes Necesarios para Compensar

Fuente: Desarrollo del Autor

4.2 ANÁLISIS DE COSTO – EFECTIVIDAD

En 1997 se perdieron 8.956.872,08 años de vida saludable por presentar enfermedad de Linfoma no Hodgkin, cifra que incremento en un 59,32 % en los 5 años para un total de 15.099.935,6.

Como se observa en el grafico 7, presenta tendencia al incremento, el manejo de esta enfermedad es considerada de alto costo debido a que se consideran patologías de baja frecuencia con costos elevados en atención

El mayor porcentaje del avisa se encuentra dado por la mortalidad prematura que por la discapacidad y se debe que el tratamiento bien sea con quimioterapia o con Rituximab, lentificación de la enfermedad, sin lograrse con ninguno de los tratamientos la cura definitiva

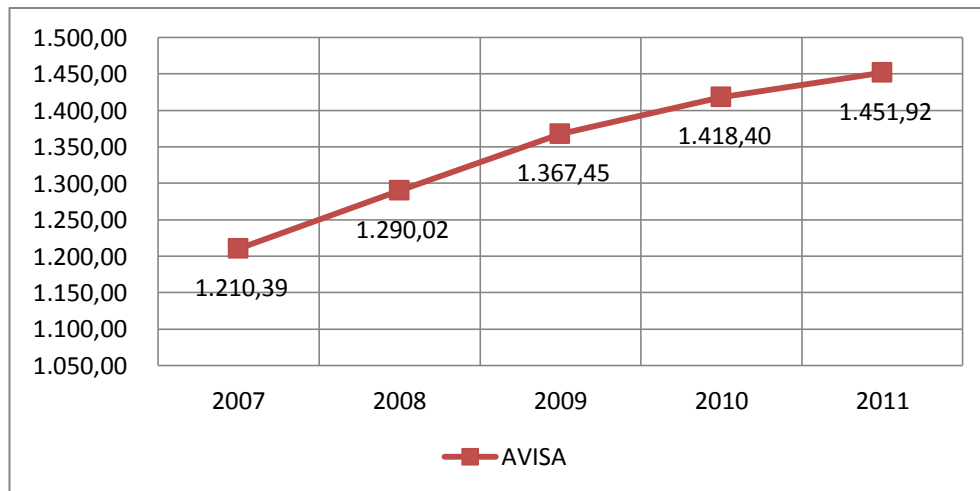


Ilustración 7 Cálculo de Años de Vida Saludable en pacientes con Linfoma No Hodgkin

Fuente: Desarrollo del Autor

Al evaluar la distribución de los avisa por sexo, estos fueron mayores en los hombres en 4 de los 5 años del estudio, solo en el año 2009, esto debido a que en el calculo de los AVISA se evidenció aumento de las defunciones totales en ese año

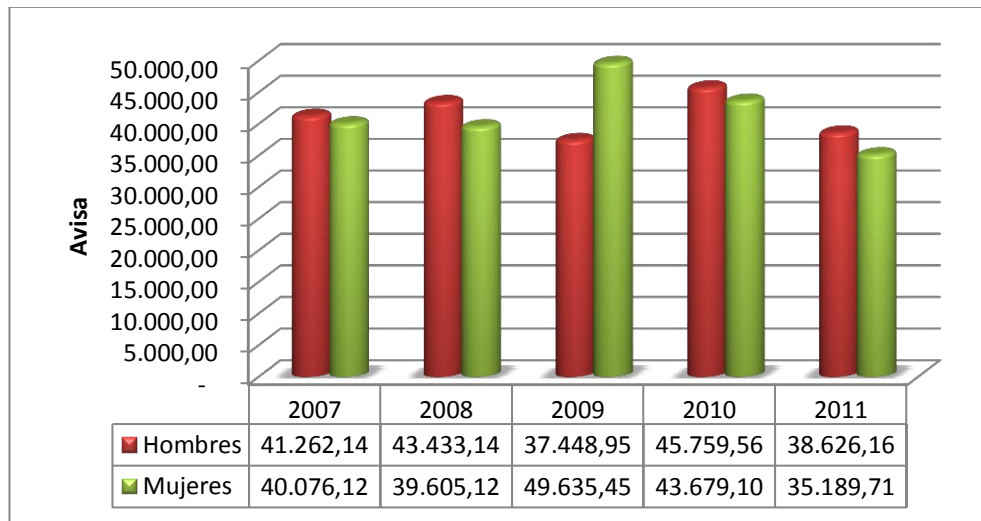


Ilustración 8 Calculo de Distribución por Sexo de AVISA

Fuente: Creación del Autor

De acuerdo a los AVISA, la perdida de ingresos asociados al Linfoma No Hodgkin, para el 2007 fue de \$8.956.872,08, dicha cifra llevada al 2011 corresponde a \$15.099.935,57, aproximadamente, evidenciando las perdidas por discapacidad y muerte prematura. Este valor correspondió en el 2007 al 0,027% de PIB, y con el aumento progresivo del costo se llevo a 0,032% del PIB en el 2011, a este valor hay que sumarle los costos por atenciones asociadas al Linfoma, o las complicaciones de la misma

4.3 ANÁLISIS DE COSTO – UTILIDAD

4.3.1 ANÁLISIS DE CALIDAD DE VIDA

Posterior a la realización de la aplicación de la herramienta SF -36, encontramos los siguientes resultados:

- Se comparan los resultados de las 2 intervenciones en cuanto a calidad de vida y en la mayoría el Rituximab presenta una mejor respuesta por parte de las personas encuestadas, excepto en las dimensiones de Limitación por problemas emocionales y Vitalidad, energía o fatiga
- El valor total de la media de cada una de las intervenciones, evidencia que el Rituximab como tratamiento brinda mejor calidad de vida (aunque la diferencia no es muy amplia, este resultado se debe correlacionar para el desarrollo de los QALY's
- Los resultados de las evaluaciones del componente de salud mental y salud física se correlacionan con lo citado anteriormente

	Quimioterapia	Rituximab
Dimensión 1 BP	81,85	81,94
Dimensión 2 DIV	55,77	67,92
Dimensión 3 BT	51,15	54,06
Dimensión 4 VH	54,15	59,47
Dimensión 5 BF	42,02	43,30
Dimensión 6 RE	75,00	73,58
Dimensión 7 RP	64,90	58,49
Dimensión 8 SF	67,35	72,09
Valor Total	57,60	60,66
Salud Física	64,78	70,36
Salud Mental	58,27	57,36

Ilustración 9 Comparativo Calidad de Vida Por Intervenciones

Fuente: Creación del Autor

4.3.2 ANÁLISIS DE QALY'S

En el análisis de Utilidad se evaluaron los QALY, obteniendo los siguientes datos, en cada una de las intervenciones de tratamiento

- Con Quimioterapia de 2,88
- Con Rituximab de 3,03

La diferencia calculada de los QALY de cada una de las intervenciones, obtenemos

- Con Quimioterapia de 0,69
- Con Rituximab de 0,85

Finalmente, el cálculo del costo del QALY nos evidencia que el tratamiento con Rituximab sobrepasa el de Quimioterapia en costo en 4,26 veces, teniendo un valor en el caso del Rituximab de \$1.042.927.964,25 mientras que el de la quimioterapia es de \$244.535.165,70

4.4 ANÁLISIS DE COSTO – BENEFICIO

Diferencia entre costos de tratamiento: El tratamiento habitual de acuerdo a el esquema de ciclos tiene un costo anual por usuario de:			
Quimioterapia	\$2.690.200,05	Rituximab	\$52.412.273,55
Diferencia entre la remisión del cuadro posterior al tratamiento			
Quimioterapia	35 - 70%	Rituximab	90%
Se recomienda iniciar tratamiento con esquema de Rituximab en esquema semanal por 1 mes (Monoterapia)	\$50.519.000	Se recomienda iniciar tratamiento con esquema de Rituximab en esquema semanal por 1 mes (Monoterapia)	\$50.519.000
Estancia para a administración			
Quimioterapia	100%	Rituximab	0,01%
Se requiere	\$620.276,25	No se requiere	\$620

estancia en habitación unipersonal por 3 a 5 días		normalmente, excepto en caso de reacción anafiláctica o complicación mayor	
---	--	--	--

Tabla 7 Análisis Costo Beneficio

Fuente: Desarrollo del Autor

Al revisar comparativamente los beneficios Vs los costos, evidencia que los altos costos del tratamiento con Rituximab sobrepasan el de quimioterapia en 19 veces aproximadamente, pero al evaluar los beneficios de remisión del cuadro y no necesidad de estancia hospitalaria (reduciendo colateralmente, el riesgo de infección intahospitalaria), el beneficio neto es cero, siendo este un tratamiento rentable

5 CONCLUSIONES

Al comparar los resultados obtenidos en los análisis realizados para el manejo del Linfoma No Hodgkin en la EPS, se encuentra:

- El Rituximab y la quimioterapia brindan al paciente aumento en la calidad de vida, de acuerdo a la literatura y a lo evidenciado en estos análisis, aunque es mayor con el uso del Rituximab, pero por otra parte se evidencia los altos costos que se ocasionan por la prestación del servicio o por los años perdidos por la enfermedad
- Al evaluar los resultados económicos encontrados, se evidencia que los costos del tratamiento con Rituximab excede en 8,01 veces la compensación recibida, evidenciándose desequilibrio en la utilidad percibida por la EPS
- Al comprar el resultado anterior con los QALY's el Rituximab sigue sobrepasando la intervención con Quimioterapia en 4,26 veces con referencia al costo

Al evaluar los AVISA, de la enfermedad se encuentra que en estos 5 años de análisis, el gasto generado por el tratamiento ha sido aproximadamente la mitad del valor en el 2011 en pérdidas por discapacidad y muerte prematura, esto sin sumarle los costos por atenciones asociadas al Linfoma, o las complicaciones de la misma

6 RECOMENDACIONES

Debido al alto costo de la enfermedad es recomendable, asegurar el adecuado diagnóstico, seguimiento y cumplimiento de protocolos de manejo, uno de los inconvenientes de la información es no contar con el adecuado seguimiento a las recaídas presentadas por los pacientes de este grupo

Teniendo en cuenta, que los casos han aumentado progresivamente, puede ser por aumento de incidencia del Linfoma No Hodgkin o porque han mejorado las acciones de intervención para la detección oportuna del mismo, es necesario que se mire con una visión crítica el control de costos en atención en salud

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. (1998). *Evaluación de Tecnologías Médicas Basadas en la Evidencia*. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. Alonso, J., Ferrer, M., Gandek, B., Ware, J., Aaronson, N., Mosconi, P., . . . IQOLA Project Group. (Marzo de 2004). Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Quality of Life Research*, 13(2), 283 - 298.
3. American Cancer Society. (2010). *Linfoma no Hodgkin*. United States: American Cancer Society.
4. American Cancer Society. (2012). *Cancer Facts & Figures 2012*. United States: American Cancer Society.
5. Avila, N., & Valenzuela, M. (2010). Los QALYs y DALYs como indicadores sintéticos de salud. *Revista Medica de Chile*, 138(Suplemento 2), 83-87.
6. Badia X, R. J. (1994). Evaluación económica de medicamentos. *Du Pont Pharma*.
7. Bastion Y, S. C. (1997). Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *Journal Clinin Oncol*, 4(15), 1587-94.
8. Bergner, M., Pollard, M., & Bobbitt, R. (1976). The sickness impact profile. Validation of a health status measure. *Medical Care*, 14, 57 - 67.
9. Boulenger, S., Nixon, J., Drummond, M., & et al. (2005). Can economic evaluations be made more transferable? 334-346. *European Journal of Health Economics*, 6(4).

10. Bruce, B., & Fries, J. (2003). The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. Review. *Health and Quality of Life outcomes*.
11. Cabanillas, F., Velasquez, W., Hagemester, F., & et al. (1992). Clinical, biologic, and histologic features of late relapses in diffuse large cell lymphoma. *Blood*, 4(79), 1024-8.
12. Campos, L., Carrozo, M., Dell Acqua, M., Mendieta, M., Milanese, P., & Viera, A. (s.f.). Terapias Biologicas, Conceptos Genarales y Participación en Esquea de costos Global de Medicamentos. *Monografía: Curso Anual de Auditoria Medica del Hospital Aleman*.
13. Derogatis, L. (1986). The Pcychosocial Adjustment to Illness Scale (PAIS). *Journal of Psychosom*, 30, 77 - 91.
14. Drummond, M., Stoddart, G., & Lebelle, R. (1987). Health economics: An introduction for clinicians. *Ann Intern Medicine*, 107, 88 - 92.
15. Dupuy, H., Wenger, N., Mattson, M., Furberg, C., & Elinson, J. (1984). Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. *Atlanta: Le Jacp*, 170 - 183.
16. Espantoso, R., Fernández, C., Padierna, C., Amigo, I., Villoria, E., Gracia, J., . . . Peláez, I. (2007). Calidad de vida en pacientes oncológicos un año después de finalizado el tratamiento. *Psicooncología*, 4(1), 43 - 57.
17. Feugier, P., Van Hoof, A., Ceban, C., Solal-Celigny, P., Boiabdallah, R., Fermé, C., & et al. (2005). Long-term results of R-CHOP Study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal Clinic of Oncology*, 23, 1-10.
18. Hernandez Rivera, G., Aguayo Gonzalez, A., Cano Castellanos, R., & Loaraca Piña, L. (2008). Actualidades terapéuticas en el tratamiento de linfoma no Hodgkin. *Gaceta Medica Mexicana*, 4(8), 275-277.

19. Hornberger, J., & Best, J. (2005). Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*, 103, 1644-1651.
20. Hunt SM, M. S. (1981). The Nottingham Health Profile: subjective health and medical consultations. *Social Scientific Medical*, 15, 221 - 229.
21. Inesta Garcia, A. (Octubre de 2011). Sobre Medicamentos y Farmacoeconomía. Madrid: Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación.
22. Instituto Nacional de Cancerología Empresa Social del Estado. (2008). Obtenido de Instituto Nacional de Cancerología Empresa Social del Estado - Incidencia por Tipo de Cáncer: <http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=434&conID=790&pagID=1303>
23. JG, G. P. (2002). Developing a scoring system to quality assess economic evaluations. *European Journal Health Economics*, 3(2), 131-136.
24. JO, A. (1993). Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 328(14), 1023 - 30.
25. Karnofsky, D., & Burchenal, J. (1947). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. 37-56.
26. Laporte, J. R. (2001). *Principios básicos de investigación clínica*. AstraZeneca.
27. Lugo A, L., García G, H., & Gómez, C. (Julio - Diciembre de 2006). Confiabilidad del cuestionario de calidad de vida en salud sf-36 en Medellín, Colombia. *Revista de la Facultad Nacional de Salud Pública*, 24(2), 37 - 50.
28. Mason, J., & Mason, A. (2006). The generalisability of pharmacoeconomic studies: issues and challenges ahead. *Pharmacoeconomics*, 24(10), 937-945.

29. Massa, E. R. (Marzo - Abril de 2010). Confiabilidad del cuestionario de salud SF-36 en pacientes postinfarto agudo del miocardio procedentes de Cartagena de Indias, Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología*, 17(2), 41 - 46.
30. Mones, J. (2004). ¿Se puede medir la calidad de vida? ¿Cual es su importancia? *Cirugía Española*, 76(2), 71-77.
31. National Cancer Institute, N. (2010). *Instituto Nacional de Cancer de los Institutos Nacionales de Salud EEUU*. Recuperado el 11 de 12 de 2011, de <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/nohodgkin>:
<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/nohodgkin>
32. National Health Service UK. (20 de Abril de 2005). *Referral Guidelines for Suspected Cancer*. Obtenido de <http://www.doh.gov.uk/cancer/proforma.htm>:
<http://www.doh.gov.uk/cancer/proforma.htm>.
33. Ortega, A. (1995). Farmacoeconomía. En R. J. Badía X, *Introducción a la evaluación económica de medicamentos y otras tecnologías sanitarias*. Madrid: Luzan.
34. Prieto L, A., & Antó, J. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medical Clinic*, 104, 771 - 776.
35. Rodrigues Ledesma, M., & Vidal Rodriguez, C. (2007). Conceptos de economía de la salud para médicos generales. *Revista Medica del Instituto Mexicano de Seguro Social*, 45(5), 523 - 532.
36. Rodríguez García, J., Acosta Ramirez, N., Peñaloza, R. E., & Rodriguez García, J. (2008). *Carga De Enfermedad Colombia2005: Resultados Alcanzados Proyecto Desarrollar El Plan De Análisis Y La Elaboración De Informes Del Análisis De Situación De Salud De Colombia 2002 – 2007*. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá: CENDEX. Cento de Proyectos Para el Desarrollo.

37. Ruiz Morales, A., & Morillo Zárata, L. E. (2004). *Epidemiología clínica: Investigación clínica aplicada*. Editorial Médica Panamericana.
38. Sacristan JA, B. X. (1995). Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. *Editores Médicos*.
39. Seuc, A. H., & Domínguez, E. (2002). Introducción al Cálculo de Esperanza de Vida Ajustada por Discapacidad. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 40(2), 95-102.
40. Sociedad Española de Oncología Médica. (30 de Julio de 2012). *Sociedad Española de Oncología Médica*. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGIA MÉDICA (SEOM)) Recuperado el 29 de Octubre de 2012, de <http://www.seom.org/es/infopublico/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/linfoma-no-hodgking/1494-ique-es>
41. Stewart, A., Geenfield, S., & Hays, R. (1989). Functional status and wellbeing of patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*, 262, 909 - 913.
42. Velarde Jurado, E., & Avila Figueroa, C. (Septiembre - Octubre de 2002). Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida. *Salud Pública de México*, 44(5), 448 - 463.
43. WHOQOL GROUP. (1995). The world Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Special issue "Quality of life". *Social Science Medical*, 10, 1403 - 1409.
44. Yuen AR, K. O. (1995). Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *Journal Clinic of Oncology*, 13(7), 1726-33.