

Evaluación de costo efectividad de la profilaxis versus tratamiento a demanda en pacientes con Hemofilia A moderada y severa para prevenir sangrado articular de una Aseguradora en Colombia

Evaluación Costo Efectividad en Hemofilia A

Evaluation of cost-effectiveness of prophylaxis and on-demand treatment in patients with hemophilia A moderate and severe to prevent joint bleeding from an insurer in Colombia

Alexander Duran-T¹, Milena Tamayo- E², Luis Carlos Rojas-U³

¹ Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

² Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

³ Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Datos de Correspondencia:

Alexander Duran Toro

Dirección: Calle 152 B # 56-10 Torre 1 Apto 1007- Colina Campestre

Teléfono: 320 806 73 13

Dirección electrónica: alexdut1@yahoo.com

Contribución de los autores:

Milena Tamayo: diseño, búsqueda y revisión de literatura, análisis e interpretación de los datos y escritura del manuscrito.

Alexander Duran: concepción y diseño, análisis e interpretación de los datos y escritura del manuscrito.

Luis Carlos Rojas: diseño, análisis e interpretación de los datos y escritura del manuscrito.

Todos los autores participaron en la revisión del manuscrito.

Resumen

Introducción: En Colombia existe un protocolo de manejo para pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores que recomienda el manejo de profilaxis primaria y secundaria con FVIII.

Objetivos: Estimar la relación incremental de costo-efectividad (RICE) de la profilaxis con Factor VIII vs tratamiento a demanda para prevenir sangrados articulares en pacientes con hemofilia A moderada y severa de una aseguradora en Colombia.

Materiales y Métodos: Se adaptó un modelo de Markov desde la perspectiva del tercer pagador. Las probabilidades de transición se ajustaron mediante un modelo de regresión logística multinomial explicadas por la edad y el peso. Las tasas de eventos son anuales. Las efectividades se extrajeron de la cohorte de la aseguradora y de la literatura. Los costos incluyeron el FVIII, medicamentos, hospitalización, procedimientos quirúrgicos, apoyo diagnóstico y consultas médicas. La tasa de descuento fue del 3%.

Resultados: En pacientes con hemofilia A moderada y severa la profilaxis con FVIII evitará en promedio 7 sangrados articulares, el RICE para el sangrado articular es de \$303.457.

Conclusiones: La profilaxis con Factor VIII es una estrategia costo-efectiva en el manejo de pacientes con hemofilia A moderada y severa para la aseguradora, disminuyendo el número de sangrados articulares al año.

Palabras Claves:

Costo-Efectividad, Evaluación Económica, Hemofilia A, profilaxis, ICER, sangrado articular.

Abstract

Introduction: In Colombia there is a management protocol for patients with severe hemophilia A without inhibitors recommended handling primary and secondary prophylaxis with FVIII.

Objectives: To estimate the incremental cost-effectiveness ratio (RICE) prophylaxis with FVIII vs demand treatment to prevent joint bleeding in patients with moderate and severe A hemophilia from an insurer in Colombia.

Materials and Methods: A Markov model was adapted from the perspective of the third payer. The transition probabilities were adjusted using a logistic regression model multinomial explained by age and weight. Event rates are annual. The effectivities were removed from the cohort of the insurance and literature. Costs included FVIII, drugs, hospitalization, surgical procedures, diagnostic support and medical consultations. The discount rate was 3%.

Results: In patients with moderate and severe hemophilia A prophylaxis with FVIII prevent an average of 7 joint bleeds, bleeding RICE to articulate is \$ 303,457.

Conclusions: Prophylaxis with Factor VIII is a cost-effective strategy in the management of patients with hemophilia A moderate and severe for an insurer, decreasing the number of joint bleeds per year.

Keywords

Cost-Effectiveness, Economic Assessment, Hemophilia A, prophylaxis, ICER, joint bleeding.

Introducción

La hemofilia, la más común de las enfermedades denominadas raras o huérfanas, es un trastorno de la coagulación, de carácter hereditario ligado al sexo. La Federación Mundial de la Hemofilia indica que existen registrados 137.352 pacientes hemofílicos en 77 países, sin embargo, se estima que deben existir cerca de 400.000 personas en todo el mundo. Un reciente estudio de carga de enfermedad genética estima que existirían 2931 colombianos con hemofilia, considerando el período de 1996 a 2025 (1).

La hemofilia es una enfermedad que afecta de manera importante la calidad vida de quienes la padecen y al mismo tiempo genera un impacto económico y social de magnitud desproporcionada en relación con su prevalencia. Estudios recientes señalan que el costo promedio de un paciente con hemofilia en los Estados Unidos de América es de casi USD 150,000 anual (2). Así mismo, se ha descrito que la resolución de un episodio hemorrágico en un paciente con hemofilia puede costar entre USD 10,000 y USD 40,000, mientras que en Pacientes con inhibidores de alta respuesta el costo puede alcanzar USD 83,000 (2).

Ahora bien, dentro de los eventos presentados por pacientes con hemofilia, las hemorragias en articulaciones pueden ser muy dolorosas y debilitantes e incluso poner en riesgo la vida, de allí que su tratamiento precoz sea decisivo (3). En un estudio realizado en Estados Unidos, se resalta que en el año 2007 la hemofilia genero 13.148 años perdidos por muerte prematura y 96.677 años de vida ajustados por discapacidad perdidos (2). Más del 90% de los episodios de

sangrado en pacientes hemofílicos se producen dentro del sistema músculo-esquelético y, de éstos, el 80% se producen en las articulaciones (4).

Dentro de los manejos de los sangrados, se encuentra la terapia de reemplazo la cual se puede dar de dos maneras: como tratamiento a demanda, el cual se aplica en el domicilio del paciente o en una institución de salud en el momento en que presenta el episodio de sangrado; y el tratamiento profiláctico, que consiste en la administración regular y programada del factor deficiente, generalmente a largo plazo, a fin de prevenir hemorragias y sus complicaciones (5).

El tratamiento profiláctico es el manejo estándar en los países desarrollados, especialmente en los pacientes jóvenes con hemofilia severa y está acorde con las recomendaciones de las guías clínicas de la Federación Mundial de Hemofilia. En este abordaje el principal componente del costo total del tratamiento (72-96%) corresponde al costo del FVIII (6).

Como una enfermedad rara, para la hemofilia es imperante la necesidad de un apoyo continuo, por parte de los sistemas de salud pública (7).

La hemofilia es una condición de salud cuyo tratamiento requiere de una gran cantidad de recursos financieros, que se destinan principalmente a la adquisición de factores hemostáticos y la atención de eventos de sangrado (2), por lo cual el presente estudio permitirá contribuir a ser más eficiente la asignación de recursos por parte del asegurador para la atención de los pacientes con esta condición.

Ante este panorama, se ha despertado la necesidad de establecer la costo-efectividad entre el uso de la profilaxis y el tratamiento a demanda, por lo cual en un estudio realizado en 2013, se estimó la razón costo-incremental de estos para

prevenir episodios de sangrado y hemorragias articulares en adultos con hemofilia A severa en Colombia, desde la perspectiva del tercer pagador, en dicho estudio se concluyó que si la profilaxis se inicia a una edad más temprana, se prevendrán más episodios de sangrado (8).

Así mismo, en un seguimiento retrospectivo realizado en una cohorte de 52 pacientes con diagnóstico confirmado de Hemofilia A y B severa, atendidos por una institución prestadora de servicios de alta complejidad en Colombia, no se observó diferencia significativa en la tasa de sangrados en los grupos de profilaxis secundaria y demanda. Al excluir los inhibidores el costo promedio/paciente/mes en profilaxis secundaria es 4,6 veces mayor que el costo en tratamiento a demanda.(9)

El estado de las articulaciones puede evaluarse mediante resonancia magnética en pacientes con hemofilia A grave. La profilaxis, en general, es beneficiosa contra el tratamiento a demanda para mantener la salud de las articulaciones con el tiempo. En un estudio controlado con pacientes con hemofilia A se evidenció que la profilaxis con factor VIII (FVIII) reduce la frecuencia de hemorragias y daño de la articulación en comparación con el tratamiento a demanda (10)

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) ha jugado un papel esencial para lograr que el tratamiento y la atención a muchas partes del mundo y está bien posicionada para continuar la búsqueda de lograr tratamiento para todos en los años venideros (11).

El objetivo de este trabajo es estimar la relación incremental de costo-efectividad (RICE) de la profilaxis con Factor VIII versus tratamiento a demanda para prevenir

sangrados articulares en pacientes con hemofilia A moderada y severa de una aseguradora en Colombia.

Método y Materiales

Se desarrolló una Evaluación Económica para estimar la relación incremental de costo-efectividad (RICE) de la profilaxis versus tratamiento a demanda para prevenir episodios de sangrado articulares en pacientes con hemofilia A moderada y severa pertenecientes a una cohorte de 38 pacientes afiliados a una aseguradora, del régimen contributivo en Colombia. El análisis por ende se realizó desde la perspectiva del tercer pagador (asegurador), pues los costos y efectividades se tomaron de la cohorte específica de la institución, siguiendo algunos de los lineamientos del Manual para la elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud, del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud en Colombia (12).

La población elegida correspondió a los pacientes con diagnóstico de Hemofilia A clasificados según grado de severidad, como moderada y severa, pertenecientes a una aseguradora en Colombia en el año 2015. Para efectos de correr el modelo se organizó la población de un total de 38 pacientes, en dos cohortes, una cohorte de 31 pacientes que corresponden a los que recibieron profilaxis y la segunda cohorte conformada por 7 pacientes a demanda. Cada cohorte se sometió a los supuestos del modelo planteado.

Para calcular los costos y las efectividades de las dos alternativas en estudio, se planteó un modelo de Markov, que buscó describir la historia natural de la enfermedad si los pacientes son sometidos a las dos intervenciones propuestas,

considerando dos estados de salud como excluyentes: sin sangrado articular, en el cual se ubican los pacientes que no presentaron ningún evento de sangrado articular; con sangrado articular, en el que los pacientes presentan por lo menos un evento de sangrado articular; y la muerte como estado absorbente (Figura 1). Al modelo ingresan dos cohortes hipotéticas de 1000 pacientes, se realiza una simulación de pacientes que pueden manejarse con profilaxis y otra con tratamiento a demanda y se incorporan al estado sin sangrado, en el cual permanecen durante un ciclo de 1 año (ciclo de Markov). Al término de este, afrontan la probabilidad de pasar a los estados de sangrado, muerte o permanencia en el mismo estado (sin sangrado). La probabilidad de pasar a otros estados de salud o permanecer en el mismo estado está relacionada directamente con la eficacia de cada intervención y con la probabilidad de muerte. Una vez transcurrido el segundo ciclo de Markov, cada paciente enfrenta nuevamente la probabilidad de cambiar de estado de salud, proceso que se repite hasta que los pacientes mueren. El modelo se corrió con el dato real de las cohortes para el caso de las efectividades, cuya medida se estableció a través del número de sangrados articulares presentados. La efectividad de la profilaxis en pacientes de sangrado articular evitado fue 0.83 para el caso de la cohorte de la aseguradora, de la cual se extrajo el dato. Sin embargo, para el caso de la efectividad del tratamiento a demanda, los datos disponibles de la cohorte no la proporcionaron, por lo cual, se manejó como efectividad de esta alternativa 18.6 (13), este dato se extrajo de la publicación realizada por la Cuenta de Alto costo donde se consolidaron los indicadores reportados por las Empresas Administradoras de

Planes de Beneficio e Instituciones Prestadoras de servicios de Salud, de acuerdo con lo indicado en la Resolución 0123 de 2015 (13).

Las probabilidades crudas de transición entre un estado y otro (Cuadro 1), se corrigieron a través de un modelo de regresión logística multinomial explicado por el peso y la edad del paciente, utilizando distribución logística y Weibull respectivamente (14). La probabilidad de muerte para los pacientes que están en el estado sin sangrado se tomó de los datos de mortalidad general reportados por el DANE y para los pacientes con sangrado se trabajó con 40.4 muertes/1000 (15).

El horizonte temporal elegido para esta evaluación económica es hasta el final de la vida de la cohorte simulada, partiendo de la edad de intervención, esto a través de un proceso de simulación con el software *@Risk2005*. La duración de cada ciclo del modelo corresponde a 1 año de vida debido a que el seguimiento de las cohortes fue de un año. Se asumió, tanto para los costos como los beneficios una tasa de descuento del 3%, la cual se estableció del perfil económico de hemofilia Europeo (8), que si bien no es la recomendación de la guía metodológica del IETS (12), se traslapa mayormente a la población con el diagnóstico estudiado.

La identificación y medición de los costos de las atenciones de estos pacientes se hizo mediante la revisión del protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores (16) y se extrajeron los costos de estos, de las bases de datos del asegurador donde se incluyeron: el Factor VIII, medicamentos, hospitalización, procedimientos quirúrgicos, apoyo diagnóstico y consultas médicas. Los costos de estos rubros se extrajeron directamente del

asegurador toda vez que el interés es evidenciar los resultados para el caso específico. Los costos institucionales se resumen en la Cuadro 2.

La relación incremental de costo-efectividad (RICE), es la regla de decisión frente a los resultados obtenidos. Aunque no existe un acuerdo de la definición del umbral de dominancia, se siguió la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (17), que indica fijar un umbral de máximo tres veces el PIB per cápita del país, que para 2016 es de \$ 73.578.336 frente al cual se compararán los resultados.

Para tener en cuenta la incertidumbre en los resultados, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico utilizando 1000 simulaciones de Montecarlo, cada simulación con una cohorte de 1000 pacientes.

Una vez se obtuvieron todos los datos para alimentar el modelo y se ajustaron las probabilidades crudas a través del modelo de regresión logística multinomial (Cuadro 3).

En las simulación realizada de la cohorte hipotética de 1000 paciente, en el primer año para la cohorte con Profilaxis 983 pacientes continuaron en riesgo, 16 presentaron por lo menos un evento de sangrado articular y 1 murió.

Mientras que en el primer año para la cohorte con tratamiento a demanda 955 pacientes continuaron en riesgo, 42 presentaron por lo menos un evento de sangrado articular y 3 murieron.

Los costos se calcularon para cada ciclo y para cada estado según la evolución de las cohortes. Por lo cual se ajustó la distribución del costo mediante una distribución lognormal con los parámetros especificados en la Cuadro 2, que corresponde a los costos institucionales de ambas cohortes durante el tiempo de

estudio, luego se calcula el descuento para cada ciclo. Estos ajustes nos arrojaron los costos con los cuales se realizaría el cálculo de la RICE (Cuadro 4).

Para calcular las efectividades en cada ciclo y cada evento, medidas estas, como el número de sangrado articulares evitados, se analiza cada cohorte con el descuento del 3% (Cuadro 5).

Resultados

Al evaluar los hallazgos del modelo de costo efectividad de los resultados en salud de sangrados articulares evitados, se obtuvo que la alternativa de tratamiento a demanda reportó para el periodo de un año una media de 7.56 sangrados articulares, en tanto que la intervención de la profilaxis reportó una media de 0.59 sangrados articulares para el mismo periodo. Esto representa una reducción de 6.97 sangrados articulares comparados con el manejo de tratamiento a demanda (Figura 2).

Con la estrategia de tratamiento a demanda se obtuvo un delta de costo promedio de 125.647 millones de pesos por paciente, en tanto que la estrategia de profilaxis para el mismo periodo de un año reportó un delta de costo promedio de 2.179.500 millones de pesos, lo cual representó un costo incremental de 2.053.853 millones entre ambas estrategias (Figura 3). Resultado de la combinación anterior, se tiene la RICE por sangrado evitado o el costo por la reducción de un sangrado con profilaxis sobre el costo del tratamiento a demanda, que se ubicó en \$ 303.457 millones pesos/sangrado articular (Figura 4).

Los resultados del análisis de sensibilidad que se aplicó con las 1000 simulaciones de Montecarlo graficados en el plano de costo efectividad Incremental evidencia que el 100% de las cohortes se ubicaron en el cuadrante superior derecho

(Cuadrante I), lo cual demuestra la dominancia de la alternativa. En el plano de Costo efectividad Incremental, cada punto representa el valor promedio de 1000 pacientes para 1000 cohortes simuladas (Grafica 5).

Discusión y Conclusiones

Los hallazgos de esta investigación son congruentes con lo hallado en otras evaluaciones económicas realizadas para pacientes con Hemofilia A, los cuales han indicado, aunque con alguna variabilidad, que la profilaxis con Factor VIII es costosa pero efectiva para la prevención de sangrados (18).

El uso del modelo de regresión logística multinomial para el ajuste de las probabilidades crudas de transición en el Modelo de Markov, permite obtener el resultado de reincidencia de la cohorte en los eventos de sangrado articular ajustado a factores de riesgo con correlación importante en el requerimiento de factor (FVIII), la edad y el peso de los pacientes. (14)

Si bien el grado de incertidumbre que trae consigo la elección de una intervención en salud frente a otra, es una preocupación constante en los tomadores de decisiones, la metodología empleada permite afrontarla. Lo anteriormente expuesto es posible, ya que se describe la dinámica de los pacientes de las dos cohortes que se compararon en términos probabilísticos. (19)

Uno de los aportes en este modelo es que los datos de efectividad con los cuales se trabajaron pertenecen a una cohorte colombiana, que si bien no representa la media nacional de los pacientes con Hemofilia A, si refleja el resultado de costo efectividad de la profilaxis que se ha planteado para esta intervención en otros estudios (18).

Con los resultados de este estudio, se puede indicar que la profilaxis es una alternativa costo efectiva para pacientes con Hemofilia A moderada y severa en la aseguradora, y teniendo en cuenta que el programa ejecutado para esta intervención está basado en el protocolo del Ministerio de Protección social (16), se podría inferir que su costo efectividad es similar en la población de otros aseguradores del mismo régimen en Colombia. Lo anterior se debe a la reducción del número de sangrados articulares prevenidos.

El uso de la profilaxis en pacientes adultos se encuentra en fase de acumulación de evidencia, en dos estudios realizados diseñados de manera similar, se concluyó que esta reduce las hemorragias recurrentes añadiendo además evidencia de apoyo para los beneficios de la profilaxis en adultos (20).

La profilaxis en el tratamiento de la hemofilia ha sido crucial en la mejoría del pronóstico y calidad de vida en las personas con hemofilia. A pesar de ello, no está globalmente implementado y no ha sido ejecutado satisfactoriamente en Latinoamérica, donde es difícil evaluar la situación (21).

En Colombia, se ha trabajado desde los entes regulatorios en la normatización de la atención de pacientes con Enfermedades Huérfanas, es así como en 2010 el Congreso de Colombia, aprobó la Ley 1392 de 2010 (22), en la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se establecen medidas para garantizar la protección social a la población que padecen estas patologías y sus cuidadores. Sin embargo, solo hasta 2012, el Ministerio de Salud y Protección social a través del Decreto 1954 de 2012 (23) establece la necesidad de contar con un sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas. Este paso, obligó a establecer, mediante la Resolución 0430 de 2013 (24) y Resolución

3681 de 2013 (25), el listado oficial de las enfermedades y su respectiva codificación, clasificadas dentro de este grupo. Dichas disposiciones, fueron respaldadas y actualizadas en la Resolución 2048 de 2015 (26). En 2015, la Cuenta de Alto Costo, organismo técnico no gubernamental del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia creado mediante el Decreto 2699 de 2007, da un gran paso al realizar un Consenso basado en evidencia, donde se establecen los indicadores necesarios para evaluar los resultados en gestión del riesgo en pacientes de Hemofilia A o B en Colombia (27). Y a través de la Resolución 0123 de 2015, se estableció la obligatoriedad de reporte de información de pacientes con Hemofilia a la cuenta de Alto Costo(28).

Sin embargo, teniendo en cuenta el alto costo de esta intervención, su adopción va a depender de las restricciones de presupuesto en salud y de los protocolos de obligatorio cumplimiento establecidos por las autoridades sanitarias.

Se identifica la necesidad de realizar estudios económicos adicionales, con una cohorte mayor de pacientes colombianos, que incluya tanto la hemofilia A como la hemofilia B, y que consideren como medida de efectividad los reemplazos articulares, tanto los realizados como los que cuentan con indicación médica.

Conflicto de intereses:

Los autores declaramos que no existieron conflictos de intereses con respecto a la concepción, desarrollo y la publicación de este trabajo.

Financiación:

La financiación del proyecto se realizó con recursos propios de los investigadores.

Referencias:

1. **Bryon A, Leisewitz T, Salgar L, Rodriguez F.** Análisis de costo-efectividad para el manejo farmacológico de la Hemofilia A severa en 5 entidades de aseguramiento en Colombia. Value Health. 2013;16:A727.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2279>
2. **Acscsadc V, Mexicano I, México S.** Impacto Económico de la Hemofilia tipo A y B en México. Gac Med Mex. 2016;152:19–29.
3. **Hermans C, De moerloose P, Fischer K, Holstein K, Lambert T, Lavigne-lissalde G, Perez R.** Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors : literature review , European survey and recommendations. Haemophilia. 2011;17:383–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2275>
4. **Rodriguez EC.** Aspects of current management : orthopaedic surgery in haemophilia. Haemophilia. 2012;18:8–16.
5. **Federacion Mundial de Hemofilia.** Guías para el tratamiento de la hemofilia. [Fecha de consulta: Junio 18 del 2016]. Disponible en:
<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1513.pdf>
6. **Salinas G, Galindo R, Rely K, Carrillo M, Muciño E.** Cost-effectiveness analysis of prophylaxis vs on demand approach in the management in children with hemophilia A in Mexico. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013;70:290-297.
7. **O'mahony B, Noone D.** Haemophilia care in Europe – a survey of 35 countries. Haemophilia. 2013;19:e239–47.
8. **Molina J, Giraldo J.** Análisis de costo-efectividad del tratamiento profiláctico versus a demanda en adultos jóvenes con hemofilia a severa en Colombia.

Value Health. 2013;16:A721. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2247>

9. **Ruiz AF, Guarín NE, Díaz JA, Arevalo HO, Portilla A, Machado JE.**
Análisis económico de la profilaxis secundaria versus el tratamiento a demanda de una cohorte de pacientes colombianos con hemofilia A y B Severa. Value Health. 2012;16:A726.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2275>
10. **Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, Theodossiades G, Zanon E.**
Controlled , cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs on demand. Haemophilia. 2015;21:171–9.
11. **Skinner M.** World Federation of Hemophilia : 50 years of advancing treatment for all. Haemophilia. 2013;19:475–80.
12. **Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.** Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. [Fecha de consulta: Mayo 28 del 2016]. Disponible en:
<http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Manual%20Evaluacion%20economica.pdf>
13. **Cuenta de Alto Costo.** Bogotá D.C.: 2015. Situación de la Hemofilia en Colombia 2015. [Fecha de consulta: Junio 2 del 2016]. Disponible en <https://cuentadealtocosto.org/site/index.php/publicaciones#hemofilia>
14. **Salgado, K .** Un modelo de Markov probabilístico aplicado en la evaluación económica de datos de rehabilitación cardíaca. Maestría thesis, Universidad Nacional de Colombia. [Fecha de consulta: Junio 2 del 2016]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/51109/#sthash.1rgCdM8I.dpuf>

15. **Soucie JM, Nuss R, Evatt B.** Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The hemophilia surveillance system project investigators. *Blood*. 2000; 96: 437–42.
16. **Ministerio de Salud y Proteccion Social.** Protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia a severa sin inhibidores. [Fecha de consulta: Junio 2 del 2016]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Protocolo-hemofilia-marzo-2015.pdf>
17. **Organización Mundial de la Salud.** Macroeconomics and Health: Investing in Health for economic development. [Fecha de consulta: Junio 18 del 2016]. Disponible en:
<http://www1.worldbank.org/publicsector/pe/PEAMMarch2005/CMHReport.pdf>
18. **Miners A.** Economic evaluations of prophylaxis with clotting factor for people with severe haemophilia: why do the results vary so much?. *Haemophilia*. 2012; 19:174-180.
19. **Mar A, Antonanzas &** Los modelos de markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: Una guía práctica. *Gaceta Sanitaria*. 2010; 24:209–214.
20. **Tiede A, Oldenburg J, Lissitchkov T, Knaub S, Manco-Johnson MJ.** Prophylaxis vs on-demand treatment with Nuwiq (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;1–7.
21. **Clin I, Municipal B, Capital D.** Tratamiento profiláctico en la hemofilia en países de la región Latinoamericana . Un reporte del Grupo Latinoamericano para el Impulso del Tratamiento de la Hemofilia (GLAITH). *Invest Clin*.

2015;56:264–75.

22. **Congreso de Colombia.** Ley 1392 de 2010: Por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores. [Fecha de consulta: Junio 2 del 2016]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
23. **Ministerio de Salud y Protección social.** Decreto 1954 de 2012. Por el cual se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas. [Fecha de consulta: Junio 2 del 2016]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-1954-de-2012.PDF>
24. **Ministerio de Salud y Protección social.** Resolución 0430 de 2013. Por la cual se define el listado de Enfermedades Huérfanas. [Fecha de consulta: Junio 2 del 2016]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%200430%20de%202013.pdf
25. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Resolución 3681 de 2013. Por la cual se actualiza el listado de enfermedades y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas. [Fecha de consulta: Junio 2 del 2016]. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-3681-de-2013.pdf>

26. **Ministerio de Salud y Protección social.** Resolución 2048 de 2015. Por la cual se actualiza el listado de enfermedades y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas. [Fecha de consulta: Junio 2 del 2016]. Disponible en:
https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%202048%20de%202015.pdf
27. **Cuenta de Alto Costo.** Bogota D.C.: 2015. Consenso basado en evidencia: Indicadores necesarios para evaluar los resultados en gestión del riesgo en pacientes de Hemofilia A o B para aseguradores y prestadores en Colombia. [Fecha de consulta: Junio 2 del 2016]. Disponible en:
https://cuentadealtocosto.org/site/images/consenso_indicadores_hemofilia_2015.pdf
28. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Resolución 0123 de 2015. Por la cual se establece el reporte de información de pacientes diagnosticados con hemofilia y otras coagulopatías asociadas a déficit de factores de la coagulación a la Cuenta de Alto Costo. [Fecha de consulta: Junio 2 del 2016]. Disponible en:
https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%200123%20de%202015.pdf

Cuadro 1. Matriz de transición cruda para las dos cohortes

Cohorte con profilaxis			
	Sin sangrado	Sangrado	Muerte
Sin sangrado	0,060	0,840	0,100
Sangrado	0	0,92	0,08
Muerte	0	0	1

Cohorte a demanda			
	Sin sangrado	Sangrado	Muerte
Sin sangrado	0,0000104	0,8431472	0,1568424
Sangrado	0	0,92	0,08
Muerte	0	0	1

Cuadro 2. Costos promedio institucionales para cada intervención en pacientes con Hemofilia A.

Estados	Costos/ Tratamiento a Demanda	Costos / Con profilaxis
Sin Sangrado Articular	\$12.923.276	\$128.105.689
Con Sangrado Articular	\$14.290.375	\$169.351.058
Muerte	-	-
Total	\$19.290.375	\$297.456.747

Cuadro 3. Resultados ajuste del modelo de regresión logística

Resultados parámetros del modelo de regresión logística multinomial arrojado por el Software SPSS		
	Sin profilaxis	Con profilaxis
Intercepto M	-9,5	-4,3829
Intercepto E	-5,7414	-2,701
Beta_Edad	0,0416	0,25
Beta_Peso	-0,0133	0,006
ZM	-7,8493	5,6231
ZE	-4,0907	7,305

Cuadro 4. Costos Promedio institucionales para cada intervención en pacientes con Hemofilia A resultado de la simulación de las cohortes con tasa de descuento del 3%.

Estados	Costos/ Tratamiento a Demanda	Costos / Con profilaxis
Sin Sangrado Articular	\$ 52.178.182.985	\$ 1.099.667.746.879
Con Sangrado Articular	\$72.418.030.327	\$ 1.099.667.746.879
Muerte	-	-
Total	\$ 124.596.213.312	\$1.099.667.746.879

Cuadro 5. Evolución de Efectividad de las Cohortes con Profilaxis y con tratamiento a Demanda.

Descuento	Ciclo	Sangrado Articular	Muerto
1	1	44	0
0,97087379	2	93	0
0,94259591	3	136	0
0,91514166	4	174	0
0,88848705	5	205	0
0,86260878	6	232	0
0,83748426	7	266	0
0,81309151	8	279	0
0,78940923	9	285	0
0,76641673	10	305	0
0,74409391	11	311	0
0,72242128	12	320	0
0,70137988	13	311	0
0,68095134	14	306	0
0,66111781	15	304	0
0,64186195	16	298	0
0,62316694	17	296	0
0,60501645	18	303	0
0,58739461	19	299	0
0,57028603	20	291	0
0,55367575	21	279	0
0,53754928	22	276	0
0,5218925	23	265	0

Descuento	Ciclo	Sangrado Articular	Muerto
1	1	1079	0
0,97087379	2	1842	0
0,94259591	3	2525	0
0,91514166	4	3268	0
0,88848705	5	3553	0
0,86260878	6	3931	0
0,83748426	7	4097	0
0,81309151	8	4461	0
0,78940923	9	4625	0
0,76641673	10	4676	0
0,74409391	11	4761	0
0,72242128	12	4555	0
0,70137988	13	4501	0
0,68095134	14	4294	0
0,66111781	15	4119	0
0,64186195	16	3844	0
0,62316694	17	3651	0
0,60501645	18	3308	0
0,58739461	19	3005	0
0,57028603	20	2662	0
0,55367575	21	2348	0
0,53754928	22	2060	0
0,5218925	23	1689	0

Figura 1. Modelo de Markov propuesto para la cohorte de pacientes con Hemofilia

A.

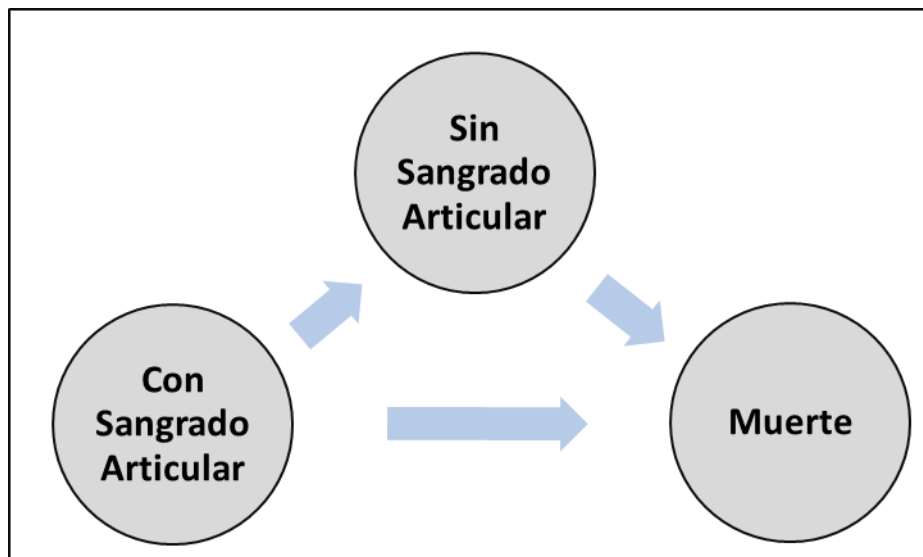


Figura 2. Simulaciones del Costo Incremental en 1000 cohortes

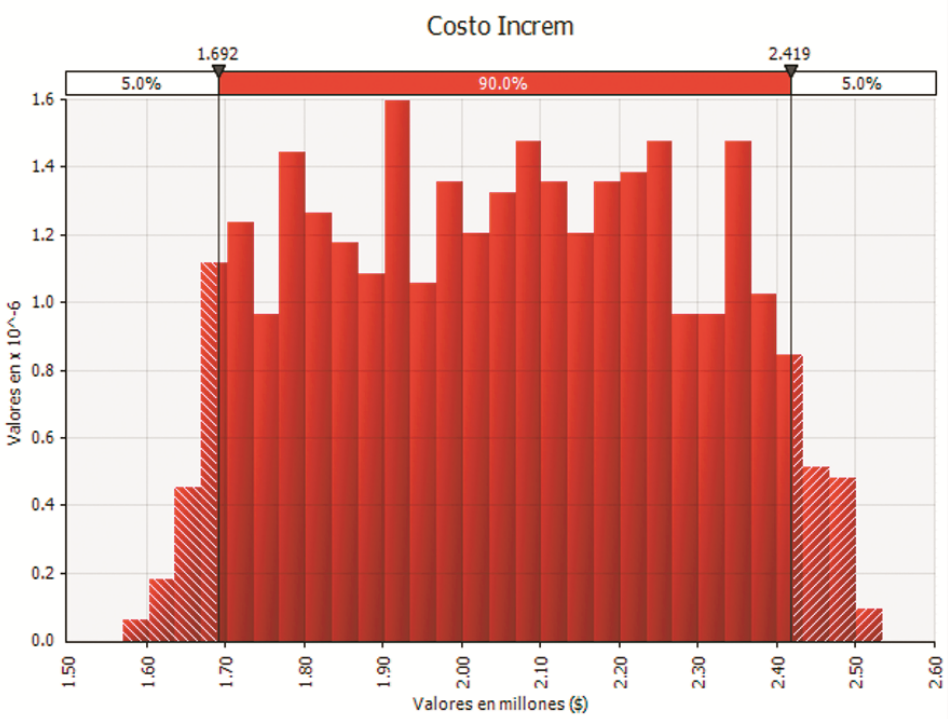


Figura 3. Simulaciones de Efectividad Incremental en 1000 cohortes

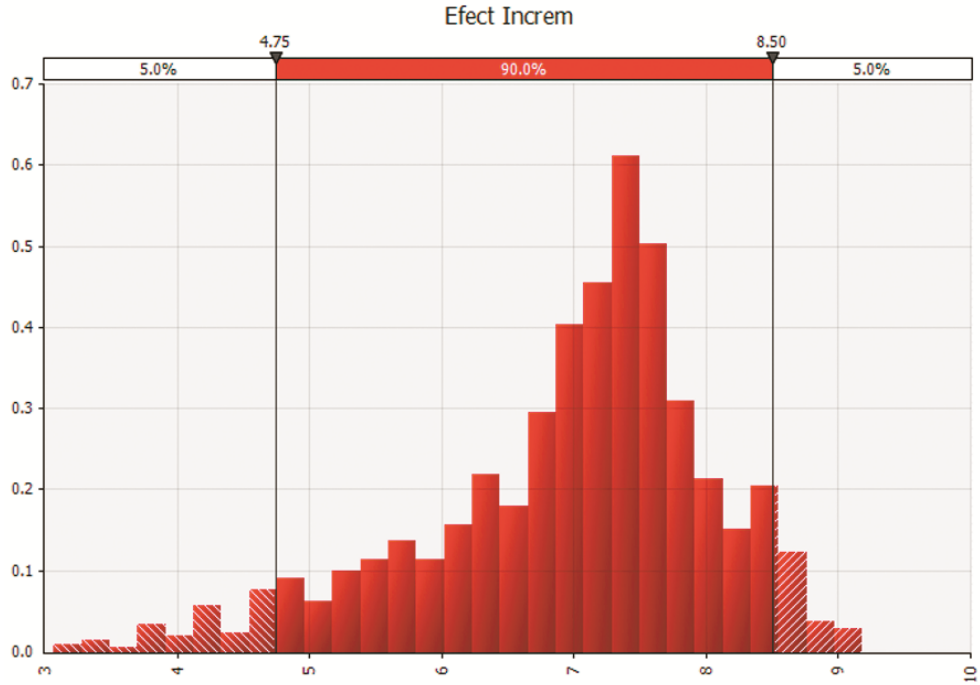


Figura 4. Relación de Costo Efectividad Incremental

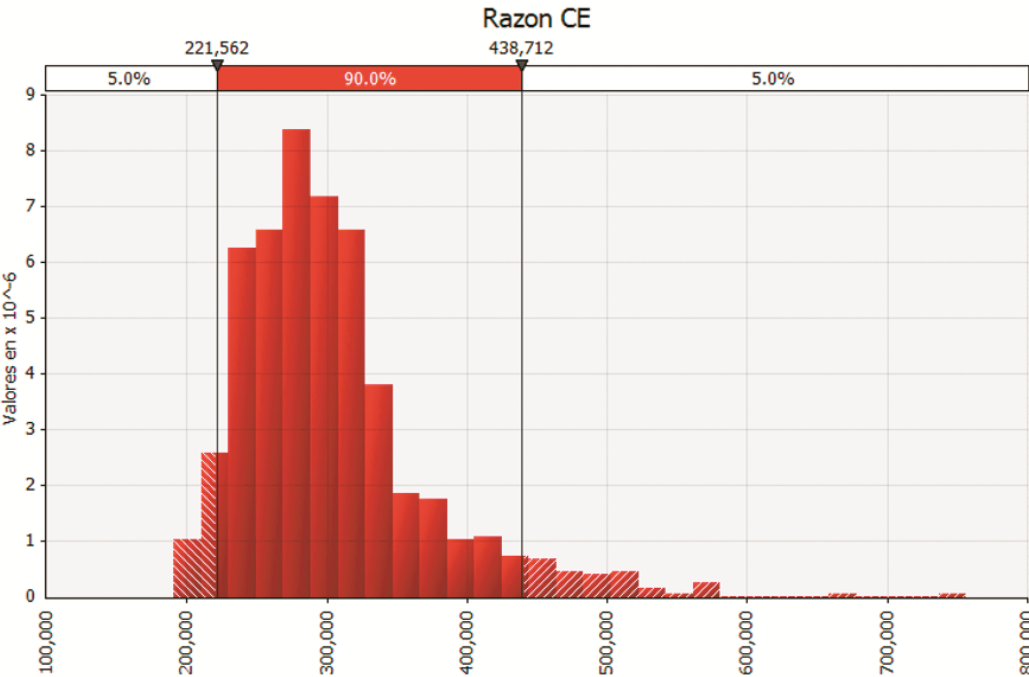


Figura 5. Plano de Costo Efectividad Incremental

