UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Análisis de Costo-Efectividad de la Enfermedad de Gauche en México

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ACTUARIA

P R E S E N T A :

ELIZABETH RODRÍGUEZ RUÍZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA CRISTINA GUTIÉRREZ DELGADO

2013

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1. Datos del alumno
   Rodríguez
   Ruíz
   Elizabeth
   54 24 21 46
   Universidad Nacional Autónoma de México
   Facultad de Ciencias
   Actuaría
   303858342

1. Datos del tutor
   Dra.
   María Cristina
   Gutiérrez
   Delgado

2. Datos de sinodal 1
   Ing.
   Silvia
   Alonso
   Reyes

3. Datos de sinodal 2
   M. en D.
   Alejandro
   Mina
   Valdés

4. Datos de sinodal 3
   Dra.
   Laura Elena
   Gloría
   Hernández

5. Datos de sinodal 4
   Act.
   Silvia Leticia
   Malpica
   Flores

6. Datos del trabajo escrito
   Análisis de Costo-Efectividad de la Enfermedad de Gaucher en México
   99 p
   2013

Dedicatoria

Principalmente dedico mi tesis a Dios por: haberme guiado a lo largo de mi carrera, hacerme fuete frete a los retos, ha no desesperarme cuando los problemas vistos en clase no eran fáciles de comprender y sobre todo por hacerme saber cada mañana que nunca estoy sola.

Agradezco a mis padres Horacio Rojano Rivera y Rosa Rodríguez Ruíz por apoyarme en cada una de las etapas de mi vida y hacerme saber que siempre serán mis incondicionales. A mis hermanos: Areli, Eloy, Roberto, Rocio, José Luís, Ana, Abigail, Sarai y Angélica, les agradezco su paciencia, su amor y apoyo.

A la Dra. María Cristina Gutiérrez Delgado, agradezco su tiempo y paciencia para enseñarme, así como, su apoyo ofrecido durante está investigación.

Al Mtro. Gustavo Rivera, agradezco el haber compartido conmigo sus conocimientos, en torno a la evaluación economía de la salud.

Al Dr. Sergio Franco Ornelas, agradezco el haberme apoyado con su experiencia, en el tratamiento de paciente con Gaucher, pues cada vez que tuve alguna duda respecto al tema, siempre estuvo dispuesto a orientarme.

Por ultimo agradezco a mis amigos Thalia C., Mayte M., Abraham F., Alejandra M., Paulina S., Martha A., Juan Pablo R. y Alberto S., por todas las desveladas que pasamos juntos para resolver una tarea o para estudiar para un examen, así como, los divertidos y bellos momentos que pase a su lado.

Se prepara el caballo para el día de la batalla, pero la victoria es del SEÑOR
(Proverbios 21:31)

Índice de contenido

Introducción ____ *10*

Capítulo 1. Antecedentes ____ *12*

1.1 Definición de la Enfermedad de Gaucher ____ **12**

1.2 Definición de los tipos de la Enfermedad de Gauchear ____ **17**

1.3 Diagnostico ____ **19**

1.3 Terapias ____ **22**

1.4 Nuevas investigaciones para tratar la enfermedad de Gauchear ____ **28**

1.6. Conclusiones del capitulo ____ **30**

CAPITULO 2 Metodología ____ *32*

2.1. Selección del modelo para el análisis ____ **32**

2.2. Fuentes de información ____ **36**

2.2.1. Bases de datos de egresos hospitalarios. ____ 36

2.2.1.1. Descripción de la hoja de egresos hospitalario ____ 37

2.2.1.2. Manejo de la base de datos SAEH ____ 38

2.2.2. Base de datos SECTORIAL de egresos hospitalarios (SAEHS) ____ 39

2.2.2.1. Manejo de la base de datos del SAEHS ____ 39

2.2.3. Base de datos del Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED) ____ 41

2.2.3.1. Certificado de defunción ____ 41

2.2.3.2. Manejo de la base de datos SEED ____ 42

2.2.4. Parámetros del modelo ____ 43

2.2.4.1. Población objetivo ____ 43

2.2.4.2. Prevalencia, incidencia y probabilidad de muerte ____ 43

2.2.4.3. Peso ____ 45

2.2.4.4. Eventos clínicos asociados a la EG ____ 46

2.2.4.5. Información relacionada con la TRE ____ 49

2.2.4.6. Ajustes por inflación ____ 50

2.2.4.7. Horizonte temporal ____ 50

2.3 Método de evaluación económica ____ **50**

2.4 Análisis de Sensibilidad ____ **53**

2.4.1 Escenarios de sensibilidad ____ 54

CAPITULO 3 Resultados ____ *56*

3.1 Estadísticas iníciales ____ **56**

3.2 Características demográficas de la cohorte de EG. ____ **57**

3.3 Componente del costo total de la EG ____ **62**

3.4 Beneficios económicos del TRE 64

3.5. Razón de costo efectividad 65

3.6. Impacto Presupuestal (IP) 67

3.7. Análisis de sensibilidad del TRE 68

3.8. Análisis de sensibilidad de la tasa de descuento 69

3.9. Análisis de sensibilidad sobre la efectividad del TRE 70

Conclusiones *72*

Bibliografía *76*

Anexo A *81*

Anexo B *82*

Anexo C *85*

Anexo D *87*

Anexo E *88*

Anexo F *88*

Anexo G *89*

Anexo H *90*

Anexo I *92*

Anexo J *93*

Anexo K *94*

Anexo L *95*

Anexo M *97*

Anexo N *98*

Anexo 0 *99*

Índice de Tablas

Tabla 1. Funciones del hígado..... 14

Tabla 2. Síntomas de la Enfermedad de Gauchear..... 17

Tabla 3. Resumen de tipos de la Enfermedad de Gauchear..... 19

Tabla 4. Índice de gravedad (Severity score indexa (SSI))..... 21

Tabla 5. Criterios para iniciar el tratamiento. 23

Tabla 6. Monitoreo para las personas con enfermedad de Gauchear tipo I 27

Tabla 7. Monitoreo para las personas con enfermedad de Gauchear tipo II y III 28

Tabla 8. Registro por año en el SAEH (2000-2010) 38

Tabla 9. Selección de variables que se incluyeron en la matriz, de base de datos 38

Tabla 10. Registro por año en el SAEH (2004-2009) 40

Tabla 11. Selección de variables que se incluyeron en la matriz, de la base de dato 40

Tabla 12. Registro por año en el SEED (2000-2010)..... 42

Tabla 13. Selección de variables, de la base de datos SEED..... 42

Tabla 14. Incidencia 45

Tabla 15. Trombocitopenia en niños..... 46

Tabla 16. Anemia en niños 47

Tabla 17. Dolor óseo crónico en niños 47

Tabla 18. Crisis óseas en niños..... 48

Tabla 19. Porcentaje de pacientes que presentan fracturas bajo TRE..... 48

Tabla 20. Lesiones líticas en niños 49

Tabla 21. Unidad de vial prescrita por edad 49

Tabla 22. Parámetros principales estimados para el periodo de proyección 2011-2025 . 56

Tabla 23. Casos Incidentes de EG, México 2011-2025. 59

Tabla 24. Casos prevalentes de EG en población de 2 a 20 años, México 2011-2025 60

Tabla 25. Análisis de Costo–Efectividad para la población mexicana de 2 a 20 años con EG, periodo 2011-2025 66

Tabla 26. Análisis de sensibilidad sobre el precio de la ampolleta del TRE ofertado a México. (Pesos de 2011) 68

Tabla 27. Análisis de sensibilidad de la tasa de descuento 0% al 7%, México2011-2025, montos a pesos de 2011 69

Tabla 28. Análisis de sensibilidad de eventos complicados evitados bajo TRE, Población mexicana 2011- 2025 70

Tabla 29. SECTORIAL (2004-2009) 82

Tabla 30. Población SAEHS 83

Tabla 31. Población total SEED y su porcentaje, México 2000-2009 85

Tabla 32. Segmentación de la clave CIE-10 E75.2 86

Tabla 33. Población en riesgo SECTORIAL 87

Tabla 34. Incidencia de la Población Objetivo 88

Tabla 35. Incidencias de las enfermedades lisosomales asociada a la Clave CIE-E75.2 ... 88

Tabla 36. Peso general de la población mexicana 89

Tabla 37. Población por edad SAEH y SAEHS 90

Tabla 38. Porcentaje de pacientes adultos con dolor óseo crónico, EG 92

Tabla 39. Reporte de crisis óseas de 219 pacientes con EG 93

Tabla 40. Porcentaje de pacientes con crisis óseas 93

Tabla 41. INPC enero 2000-octubre 2011 94

Tabla 42. Costos Tratamiento 95

Tabla 43. Costo seguimiento 95

Tabla 44. Costo Diagnostico 96

Tabla 45. Casos Incidentes 2011-2025 97

Tabla 46. Casos Prevalentes 2011-2025 98

Tabla 47 Número de ampolletas a utilizar según la edad 99

Tabla 48 Número de ampolletas a usar según tipo de EG, 2011-2025 99

Índice de Gráficas

Grafica 1. Distribución porcentual de la población con EG por edad México 2000-2010. 58

Gráfica 2. Tasa de incidencia de la EG por 1, 000,000 habitantes, México 2000-2010. 58

Gráfica 3. Tasa de mortalidad por edad por 1, 000,000 personas con EG, México 2000-2009. 60

Gráfica 4. Número de ampolletas por grupo de edad, México..... 61

Gráfica 5. Distribución porcentual de la dosis del TRE, por tipo de EG, periodo 2011-2025, México..... 61

Gráfica 6. Costo total de atención de toda la cohorte con EG, México 2011-2025. Montos en millones de pesos 62

Gráfica 7. Distribución porcentual de los Costos totales del tratamiento de EG en población mexicana de 2 a 20 años en el periodo 2011-2025. 63

Gráfica 8. Distribución porcentual de los costos totales del tratamiento de EG diferentes del TRE en la población de 2 a 20 años mexicana, periodo 2011-2025. 63

Gráfica 9. Distribución porcentual de los costos diferentes al TRE de la población mexicana de 2 a 20 años en el periodo 2011-2025. 64

Gráfica 10 Costo de tratamiento de complicaciones de la EG con y sin TRE, población de 2 a 20 años, México 2011-2025. 65

Gráfica 11 SECTORIAL Med. Mov. K=2 82

Gráfica 12. SECTORIAL Med. Mov.K=3 83

Gráfica 13 Población SAEHS (2000-2010)..... 84

Gráfica 14 Edad Vs. %Población total SEED..... 85

Gráfica 15. Ajuste de la población por edad SAEH..... 91

Gráfica 16. Ajuste de la probabilidad por edad 2-20 años, bases SAEH (2000-2010)..... 91

Gráfica 17 INPC Mexicano 2000-2010 94

Índice de Ilustraciones

Ilustración 1. Comparativos de células normales y de Gauchear 12

Ilustración 2. Esquema de la nueva tecnología para el tratamiento de EG 28

Ilustración 3. Modelo de Markov para el análisis de la EG en México..... 33

Introducción

Las enfermedades “huérfanas o raras “se definen como aquellas que son poco frecuentes o raras en la población. Esto indica que su prevalencia (número de casos existente en una población) es baja, inferior a cinco por cada 10,000 habitantes. La mayoría de estas enfermedades, se caracterizan por un diagnóstico complicado y porque son causadas en muchas ocasiones por complejas alteraciones del metabolismo de origen genético que hace muy complicado su tratamiento (OMS, 2012).

La Enfermedad de Gauchear (EG) es el trastorno metabólico de depósito lisososmal “más común”, causada por la ausencia o deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa ácida. Es un padecimiento crónico, progresivo, multisistémico y con un patrón de herencia autosómico que resulta de mutaciones en el gen de la glucocerebosidasa ácida (Ornelas , 2010). La EG se divide en 3 tipos: tipo 1 no–neuropática, tipo 2 infantil o neuropática aguda y tipo 3 neuropática subaguda o tipo juvenil. A partir del 1991 (Termeer, 2010), las personas que padecen EG tienen la opción de recibir una Terapia de Remplazo Enzimático (TRE), la cual consiste en suministrarle al paciente una enzima exógena (externa) que en su organismo está siendo sintetizada de forma anormal, con el objetivo de reducir las complicaciones de la enfermedad, aumentando la esperanza y calidad de vida de los pacientes.

Todo tratamiento farmacológico para cualquier enfermedad requiere de la investigación y desarrollo de un medicamento. Cuando el medicamento sale por fin a la venta el negocio farmacéutico espera un retorno sobre la investigación y el desarrollo (que se calcula en mil millones de dólares por compuesto), que proviene del número de unidades vendidas. Este número está obviamente ligado al número de pacientes que padecen la enfermedad en cuestión.

En el caso de las enfermedades “huérfana o rara”, el número de pacientes es tan bajo que es difícil que una empresa farmacéutica quiera asumir el “riesgo” económico de invertir en investigar y producir un tratamiento. Peor aún si dentro de este número tan bajo de pacientes (en el mundo), la mayor parte de ellos no cuentan con un servicio médico que pague por su tratamiento; por lo que, el costo final por unidad pasa de ser alto a ser altísimo (Orphanet, 2010).

Debido a que el presupuesto público destinado para la atención en salud es finito y debe repartirse de la manera más efectiva, eficiente y equitativamente posible para garantizar la

disponibilidad de tratamientos, terapias y tecnologías que mejoren y prolonguen la vida de la población, el financiamiento público de la TRE genera un problema realmente serio de sustentabilidad a corto y mediano plazo.

Bajo el contexto anterior, esta investigación tiene por objetivo realizar un análisis costo-efectividad de pacientes diagnosticados con EG entre las edades de 2 a 20 años para el entono mexicano. Con el propósito de generar información que apoye a la toma de decisiones para la elaboración e introducción de modificaciones en las políticas públicas de salud que ayuden a financiar el tratamiento para la EG en México.

La presente investigación se divide a groso modo en tres capítulos. El capítulo I describe la historia natural de EG, las características de cada uno de sus tipos y prevalencia a nivel mundial de cada una de ellas; así como, el proceso de diagnóstico de la EG, el tratamiento (medicamento) que requerido para el control de la enfermedad y las investigaciones que se desarrollan alrededor de la EG hasta el 2010.

Capítulo II, se desarrolla un modelo de Markov con el objetivo de obtener los costos de monitoreo clínico y manejo medico (manejo de complicaciones), así como, la efectividad de la TRE. También se exponen los supuestos del modelo de Markov y se hace una descripción de cada una de las variables que se utilizaron para poblarlo.

Capítulo III, se presentan los principales resultados obtenidos del modelo de Markov como: los costos de diagnóstico, monitoreo, TRE y eventos complicados tratados; los cuales se utilizaron para realizar el análisis de costo-efectividad para la EG. También se muestra en este apartado el impacto presupuestal (considerando los supuestos específicos en el presente estudio bajo la TRE), así como, los resultados obtenidos de los análisis de sensibilidad sobre: costo del TRE, la tasa de descuento y la efectividad del TRE.

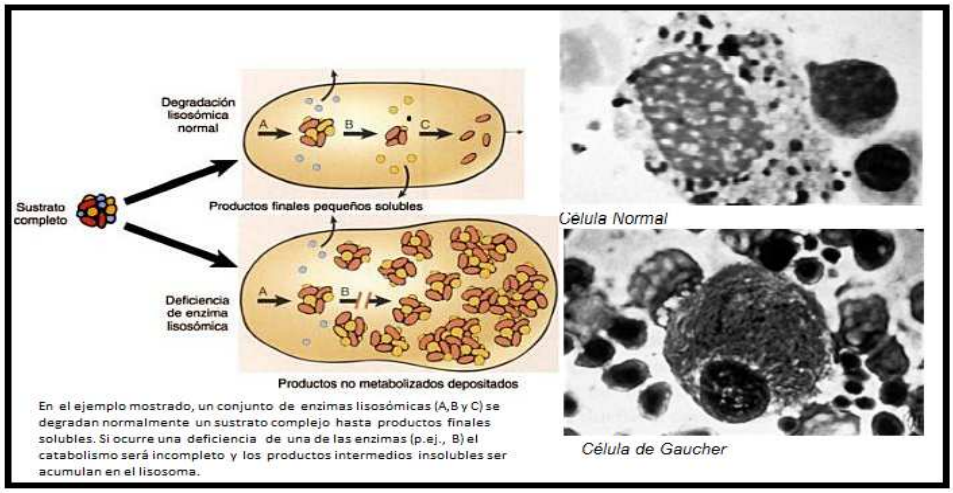
Finalmente, se presentan las conclusiones derivadas del análisis de costo-efectividad y los análisis de sensibilidad. Lo anterior con el propósito de generar información especializada que apoye a la secretaria de salud pública en la toma de decisiones respecto al tratamiento para la EG.

Capítulo 1. Antecedentes

1.1 Definición de la Enfermedad de Gaucher

La Enfermedad de Gauchear (EG) está considerada como un error innato del metabolismo y es un trastorno lisosomal, crónico, progresivo y de **herencia autosómica recesiva**[1], descrito por primera vez en 1882 por el médico francés Philippe Charles Ernest Gauchear. Esta enfermedad es provocada por la deficiencia de una enzima específica denominada **glucocerebrosidasa ácida** la cual se encuentra dentro de los lisosomas. Esta enzima degrada y recicla ciertos lípidos (grasas). En las personas con enfermedad de Gauchear, estos lípidos, los **glucocerebrósidos,** se acumulan en las células haciendo que se agranden (ver Ilustración 1). A estas células agrandadas se les conoce con el nombre de células de Gauchear, las cuales interfieren en el funcionamiento normal de varios órganos (hígado, bazo, pulmones, medula ósea y cerebro).

Ilustración 1. Comparativos de células normales y de Gauchear



Fuente: elaboración propia, basado en (Apelra, 2007) y (Kumar, Cotran, & Robbins, 2007)

[1]La Enfermedad de Gaucher es **hereditaria**. La herencia es la transferencia del material genético (DNA), contenido en los cromosomas, de una generación a la siguiente. Los cromosomas están dentro del núcleo de la célula y en los seres humanos hay 46 que se ordenan por pares, por lo tanto hay 23 pares. Uno de los cromosomas en el par proviene de la mamá y el otro del papá. El gen de la enzima glucocerebrosidasa se encuentra en el par del cromosoma 1 (1q21).La EG es una **"enfermedad autosómica recesiva"**, lo que quiere decir que el gen se encuentra en el cromosoma 1 y para expresar clínicamente el padecimiento el individuo afectado debe heredar dos copias alteradas del gen, generalmente sucede que se hereda un alelo mutado, alterado del papá y el otro de igual manera mutado, alterado de la mamá (infogen, 2011).

El gen de la enzima glucocerebrosidasa ácida se encuentra en el par del cromosoma 1 (1q21). De los 23 pares de cromosomas, solamente un par es llamado "par sexual" y los otros 22 se denominan "autosomas". Los alelos (variedades) del gen para producir la enzima glucocerebrosidasa ácida se encuentran en un par de los cromosomas autosómicos y no en el par sexual, por lo tanto, puede transmitirse tanto a hombres como a mujeres (infogen, 2011) .

El órgano que contiene las células de Gauchear se agranda y deja de funcionar normalmente lo que da como resultado la presencia de síntomas que están asociados con esta enfermedad. Las células de Gauchear tienden a acumularse en el **bazo**, haciendo que se agrande este órgano y que su función se acelere. El agrandamiento puede hacer que el abdomen se distienda por lo que la persona se ve pasada de peso o como embarazada.

El **bazo** se encarga de degradar las células sanguíneas viejas (glóbulos rojos y blancos) al mismo tiempo que las nuevas células sanguíneas se están produciendo en la médula ósea. Cuando la función del bazo se acelera tiende a romper los glóbulos rojos y blancos más rápidamente de lo que pueden ser producidos. El acelerado rompimiento de los glóbulos rojos hace que se produzca anemia. La deficiencia de glóbulos blancos reduce la capacidad del organismo para combatir las infecciones bacteriales. Otro componente de la sangre que Igualmente se reduce es el número de plaquetas lo que a su vez reduce la capacidad del organismo de formar coágulos por lo que se aumenta la tendencia a sangrados y a moretones. Es frecuente que las personas con la enfermedad de Gauchear presenten sangrados constantes y fuertes por la nariz (infogen, 2011).

El **hígado** es un órgano muy importante para el correcto funcionamiento del organismo debido a que en él se llevan a cabo fundamentales funciones (ver Tabla 1) y es otro de los sitios donde frecuentemente se acumulan células de Gauchear haciendo que este órgano se agrande (hepatomegalia) y no funcione correctamente afectando la función hepática[2], por ejemplo, algunos de los problemas que podrían presentar el hígado por la acumulación de células de Gaucher son: la cirrosis (en la cirrosis el hígado desarrolla tejido cicatrizal) y la predisposición a

[2]**Función hepática:** Función relativa al hígado (Valenzuela & Catalán, 2004).

formar cálculos en la vesícula biliar[3]. En algunos individuos el hígado se agranda junto con el bazo (causando lo que se llama "hepatoesplenomegalia"). En las personas a las que se les ha extraído el bazo, el hígado puede agrandarse exageradamente debido al traslado de las células de Gauchear que estaban en el bazo hacia el hígado.

Tabla 1. Funciones del hígado

Funcionamiento Hepático
• La producción de bilis, que ayuda a eliminar los desechos y a descomponer las grasas en el intestino delgado durante la digestión. • La producción de determinadas proteínas del plasma sanguíneo. • La producción de colesterol y proteínas específicas para el transporte de grasas a través del cuerpo. • La conversión del exceso de glucosa en glucógeno de almacenamiento (glucógeno que luego puede ser convertido nuevamente en glucosa para la obtención de energía). • La regulación de los niveles sanguíneos de aminoácidos, que son las unidades formadoras de las proteínas. • El procesamiento de la hemoglobina para utilizar su contenido de hierro (el hígado almacena hierro). • La conversión del amoníaco tóxico en urea (la urea es un producto final del metabolismo proteico y se excreta en la orina). • La depuración de la sangre de drogas y otras sustancias tóxicas. • La regulación de la coagulación sanguínea. • La resistencia a las infecciones mediante la producción de factores de inmunidad y la eliminación de bacterias del torrente sanguíneo.

Fuente: elaboración propia, basado en (Gamboa, 2011)

La **médula ósea**[4] es afectada también por la acumulación de células de Gauchear. Esta acumulación reduce la función normal de la médula ósea, puede llevar a una variedad de problemas óseos que están comúnmente presentes en las personas con esta enfermedad. Las células de Gauchear en la médula ósea interfieren en la producción de células de la sangre lo que complica las deficiencias producidas por un bazo agrandado e hiperactivo. La infiltración de

[3] **cálculos en la vesícula biliar**: Son depósitos duros y similares a cristales de roca que se forman dentro de la vesícula biliar. Estos cálculos pueden ser tan pequeños como un grano de arena o tan grandes como una pelota de golf (Vorvick & Tango, 2011).

[4] La **medula ósea** ocupa el espacio libre del hueso , ocupando aproximadamente el 85% del hueso y representa el 5% del peso corporal, con una distribución diferente de sus componentes en su porción hematopoyética (40% grasa, 40% agua y 20% proteínas) y su composición grasa amarilla (80% grasa, 15% agua y 5% proteínas) (Valenzuela & Catalán, 2004).

la medula ósea con células de Gauchear lleva a un aumento de presión intraósea que a su vez produce atrofia cortica (adelgazamiento de la corteza cerebral) y medular. Además, se produce obstrucción mecánica vascular que causa necrosis[5]ósea.

Las áreas adyacentes a los sitios de infiltración ósea frecuentemente exhiben osteopenia (disminución en la densidad mineral ósea). Los pacientes con enfermedad de Gauchear tienden a tener un menor índice de masa ósea en comparación con las personas sanas. Usualmente la osteopenia es asintomática, pero puede llevar a fracturas patológicas[6] que ocasionan dolor, pérdida de movilidad articular o deformidad en los huesos largos. La infiltración de la médula ósea también produce una falla de remodelación ósea que es un proceso fisiológico por el cual el hueso "viejo" es reabsorbido por los osteoclastos[7] y el hueso "nuevo" es depositado en camadas por osteoblastos[8]. Algunos estudios han demostrado que pacientes con la enfermedad de Gauchear tienen elevado recambio óseo y disminución de la tasa de depósito óseo, sugiriendo que la actividad osteoclástica se encuentra alterada. También se presentan "crisis óseas" cuando existe una súbita falta de oxígeno en un área donde las células de Gauchear han interferido con el flujo normal de la sangre. Estos episodios pueden ser extremadamente dolorosos y se sienten como "un ataque al corazón del hueso". La restricción del flujo sanguíneo puede ser causa de una destrucción del tejido óseo (osteonecrosis) y esto puede llevar a problemas permanentes de movilidad. Si las fracturas ocurren en la columna vertebral, se llaman "fracturas de compresión" y pueden causar daño a los nervios. Por lo que los individuos afectados por la Enfermedad de Gauchear se quejan frecuentemente de dolor general de los huesos y de las articulaciones (Ronald, 2004) .

[5]La **necrosis** (del griego: Νεκρός. Pronunciación aproximada: nekrós. Significado: muerte) es la muerte patológica de un conjunto de células o de cualquier tejido del organismo, provocada glucolipídico en por un agente nocivo que causa una lesión tan grave que no se puede reparar o curar (Bibliomed, 2000).

[6] **fracturas patológicas:** Los traumatismos intensos pueden ocasionar fracturas aún en huesos sanos, sin embargo no es habitual que un traumatismo menor cause fractura, cuando esto ocurre se habla de una fractura patológica (Definiciones de medicina , 2011).

[7]El **osteoclasto** es una célula multinucleada que degrada y reabsorbe hueso (Vicente Ballester , Sanchez , & Serrano, 1999) .

[8]Los **osteoblastos** proceden de células osteoprogenitoras provenientes del periostio y en la médula ósea, son células del hueso, sintetizadoras de la matriz ósea, por lo que están involucradas en el desarrollo y el crecimiento de los huesos (universal, 2010).

Otras manifestaciones generales de la enfermedad de Gauchear son: Manifestaciones cutáneas: Entre las manifestaciones cutáneas se incluyen hiperpigmentación generalizada o pinguécula[9], correspondientes a depósitos de material dermis y esclerótica (Alfonso, y otros, 2009).

Manifestaciones pulmonares: Se han descrito tres patrones de patología pulmonar de la EG: 1)infiltración intersticial de células de Gauchear, a nivel perivascular, peribronquial y septal acompañado de fibrosis, 2) consolidación alveolar como consecuencia del llenado de los espacios alveolares por células de Gauchear semejando una neumonía lobar y 3) células de Gauchear ocluyendo los capilares con hipertensión pulmonar secundaria[10].

Manifestaciones cardiovasculares: Se ha encontrado infiltración miocárdiaca por células de Gauchear, así como también calcificaciones de la aorta ascendente, válvula mitral y aorta. Las alteraciones cardiovasculares suelen detectarse en la edad adulta y en ocasiones se produce la muerte súbita por fallo cardiaco (Rite Garcia , 2002).En la Tabla 2 se muestran los síntomas más comunes de la EG.

[9]Una **pinguécula** Es un tumor común y benigno del tejido delgado y transparente (conjuntiva). El tumor se eleva ligeramente desde la superficie de la parte blanca del ojo (esclerótica) (W. Lusby, 2012).

[10] En **la hipertensión pulmonar (HTP) secundaria** (postcapilar o venosa pasiva) la elevación de la presión de la arteria pulmonar es secundaria a la elevación de la presión del capilar pulmonar venoso que se transmite a la arteria pulmonar en forma pasiva pudiendo producir en las etapas avanzadas de la enfermedad cambios vasculares irreversibles de los vasos arteriales pulmonares, finalmente comprometiendo el lado del corazón derecho (cardiovascular) .

Tabla 2 Síntomas de la Enfermedad de Gauchear

SINTOMAS
• Dolor y fracturas óseas. Se estima que mas del 80% de los pacientes con la enfermedad de Gaucher (EG) tienen cierto grado de afectación esquelética y que más de la mitad de ellos experimentan complicaciones graves. • Deterioro cognitivo • Tendencia a la formación de hematomas • Agrandamiento del bazo (esplenomegalia), el bazo puede ser 1500-3000ml, en comparación con el tamaño normal de 50-200ml • Agrandamiento del hígado (hepatomegalia) 70 -80% • Osteoporosis:75% desarrolla normalidades huesudas visibles • Fatiga • Problemas con las válvulas cardíacas • Enfermedad pulmonar • Convulsiones • Hinchazón (edema) grave al nacer • Cambios cutáneo • Anemia • Trombocitopenia(disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales) que lleva a infecciones y sangrados frecuente

Fuente: elaboración propia, basado en (K. Kaneshiro , 2011)

En general estos síntomas son muy variables de paciente a paciente y dependen del tipo de Gauchear que presente la persona, pudiendo comportarse de forma asintomática hasta formas muy severa que lleva a la muerte temprana.

1.2 Definición de los tipos de la Enfermedad de Gauchear

La manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Gauchear (EG) van a estar condicionadas por el acumulo del material (grasas) no degradado en las células. Clásicamente se ha distinguido tres tipos de EG, división propuesta por primera vez en 1962 por Knudson y Kaplan.

Tipos de la enfermedad de Gauchear:

- **La enfermedad tipo 1**. Es un trastorno no neuropático que puede manifestarse en la infancia o en la edad adulta con afección visceral lenta o rápida progresiva. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de cerca de 20 años en las poblaciones caucásicas y un poco menor en otros grupos. Este patrón es típicamente bimodal, con picos de incidencia máxima entre menos de 10 y 15 años de edad, y alrededor de los 25 años. Los pacientes más jóvenes tienen hepatomegalia y hepatocitopenia más

acentuadas, mientras que en los grupos de mayor edad es mayor la tendencia a la enfermedad ósea crónica. Virtualmente todos los paciente sintomáticos presentan hepatoesplenomegalia, ya sea leve o moderada, anemia, hipertensión pulmonar[11],en los niños con manifestaciones precoces de EG tipo I presentan generalmente retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios y menor desarrollo estaturoponderal (Harrison, 2005).

- **La enfermedad tipo 2** (infantil neuropatía). Es un trastorno muy raro, generalmente comienza durante la lactancia con un compromiso neurológico grave y es una forma que lleva a una muerte rápida y temprana antes de los 2 primeros años de vida (Harrison, 2005).

- **La enfermedad tipo 3** (forma juvenil con afectación neurológica y visceral). Se presenta como una variante intermedia entre los tipos 1 y 2 .La hepatomegalia y síntomas neurológicos inician entre las primeras décadas de la vida, con síntomas neurológicos como retraso mental progresivo, oftamoplejía, convulsiones y espasticidad. La esplenomegalia es severa. Los síntomas esqueléticos pueden comprender fracturas patológicas y comprensión vertebral (Ornelas , 2010). Los individuos con tipo 3 que llegan a la adolescencia pueden sobrevivir hasta la tercera o cuarta década (Harrison, 2005). En la Tabla 3 se muestra un resumen de los tres tipos de EG.

[11]**hipertensión pulmonar**: Es un aumento de la presión en las arterias de los pulmones. Es un cuadro serio para el cual existen tratamientos, pero no una cura. En esta enfermedad, los vasos sanguíneos que transportan la sangre con poco oxígeno desde el corazón hasta los pulmones, se endurecen y se estrechan. El corazón debe hacer un mayor esfuerzo para bombear sangre. Con el transcurso del tiempo, el corazón se debilita, no puede cumplir su función y puede desarrollarse una insuficiencia cardiaca (MedlinePlus, 2012) .

Tabla 3. Resumen de tipos de la Enfermedad de Gauchear

Aspectos clínicos	TIPO 1 (no neuropático)	TIPO 2 (neuropático agudo)	TIPO 3 (neuropático subagudo)
incidencia	1/40 000 a 1/60 000*	1/100 000	1/50 000 a 1/100 000
Comienzo	A cualquier edad > 1 año	Primer año de vida < 1 año	niñez > 5 años
Hepatoesplenomegalia	++	±	++
Enfermedad ósea	++	-	+++
Enfermedad cardiaca vascular	-	-	+
Compromiso neurológico	-	+++	++
Apraxia oculomotora	-	+	+
Opacidad corneales	-	-	±
Curso de la enfermedad	Progresiva	Rápidamente progresiva	Progresiva
Fallecimiento	60 años	< 2 años	< 40 años

* 1/500 a 1/1000 en judíos Ashkenazi

Fuente: elaboración propia, basada en (Ornelas , 2010) y (Harrison, Enfermedad por almacenamiento lisosomal, 2005)

En nuestro país la enfermedad de Gauchear tipo 1 constituye el 90% de los casos, mientras que el tipo II y III afectan al 1 y 2% respectivamente, con 7% de casos no definidos. La enfermedad afecta más al sexo femenino en una relación 2:1 respecto al masculino (Pompa Garza , 2010).

1.3 Diagnostico

El diagnóstico de la Enfermedad de Gauchear (EG) es muy complicado ya que generalmente la persona afectada acude al médico por otro problema que parece ser ajeno a la enfermedad como puede ser: una gripa o un dolor no específico. El médico empezará a pedirle al paciente que se haga algunos estudios que le ayuden a eliminar la posibilidad de que exista otro padecimiento mucho más común que pueden confundirse con la enfermedad. Por ejemplo, en los casos en que se observa una disminución de los niveles de plaquetas en sangre, el médico primero deberá descartar la posibilidad de una leucemia. Si el paciente se queja de dolor en las articulaciones, se puede suponer que tiene artritis. El médico realmente empezará a sospechar de la presencia de la EG cuando la persona afectada tiene un bazo muy agrandado y una tendencia al sangrado, dolor de los huesos o de las articulaciones y sufra fracturas espontáneas; asimismo el paciente puede tener problemas con los movimientos del ojo, problemas cardíacos

o pérdida de la audición. Con estos síntomas el médico remitirá al paciente con un hematólogo (especialista en el estudio de la sangre), que le ayude a distinguir los síntomas de la EG de los síntomas de otros padecimientos (Orphanet, 2010). El diagnóstico se establece cuando se demuestra la insuficiencia en la actividad de la enzima glucocerebrocidasa ácida (Ornelas , 2010).

Para diagnosticar la EG se debe realizar algunos de los siguientes análisis:

- ***Análisis de sangre*** para medir la actividad de la enzima glucocerebrosidasa ácida. La ausencia de actividad o actividad baja de la enzima dan clara confirmación de la EG.

- ***Pruebas genéticas.*** Se llevan a cabo obteniendo médula ósea o sangre. Las pruebas genéticas se pueden utilizar para confirmar los exámenes de sangre, verifica el estado de portador.

- ***Biopsia del hígado y bazo***. En el hígado se pueden encontrar signos de crecimiento visceral, nódulos e hipertensión portal[12]. En el bazo, además del crecimiento visceral, se pueden encontrar lesiones focales de abscesos.

- ***Imagines por Resonancia Magnética*** (IRM), Tomografía Computarizada (TC) y/o radiografía del esqueleto. Las radiografías simples de huesos ayudan a demostrar lesiones ya establecidas, como la deformidad en el matraz Erlenmeyer, lesiones líticas, infartos, necrosis vascular, fracturas y osteopenia. La resonancia magnética, por su parte, resulta una técnica muy útil para la detección de afectación ósea temprana tal como la infiltración medular, tanto en huesos largos como en vértebras y para detectar signos tempranos de infartos óseos precedentes de necrosis vasculares.

- ***Otra de las pruebas útiles en el diagnóstico de*** **EG** es la determinación de la Fosfatasa ácida resistente al tartrato, la cual se incrementa en las células de Gauchear. También, la

[12]Aumento de la presión sanguínea en el interior de la vena porta. La vena porta es una de las venas más gruesas e importantes del sistema vascular del cuerpo humano. Su misión es recoger la sangre procedente del bazo, páncreas, estómago, intestino delgado, intestino grueso y vesícula biliar y conducirla hacia el hígado para ser filtrada. El aumento de la presión en el interior de la vena porta puede hacer que ésta se dilate pudiendo romperse y sangrar con facilidad o puede producir una dificultad para el paso de la sangre a su través lo que hace que se formen otras venas más pequeñas a través de las cuales pueda fluir la sangre y que a su vez pueden dilatarse (formando varices) y sangrar con facilidad (Muñoz Gil, 2011).

enzima convertidora de angiotensina (ACE) por sus siglas en inglés, que aumenta en los pacientes con enfermedad de Gauchear. Por último, la fosfatasa alcalina que puede elevarse en aquellos pacientes con afección ósea. La evaluación clínica es de gran importancia en el diagnóstico de la EG y sumada a las pruebas de laboratorio, darán una clara determinación de la enfermedad.

En un intento de establecer de forma objetiva la gravedad y extensión de la EG, hace más de 15 años el doctor A. Zimran estableció un sistema de puntuación o "índice de gravedad" denominado Severity Score Index (SSI). Según la puntuación alcanzada se establecen tres grados de intensidad de la enfermedad: Leve (0-10 puntos), moderada (11-25) y grave (>25) (Palacín, Arruaga , & Castellano, 2009) , ver Tabla 4.

Tabla 4. Índice de gravedad (Severity score indexa (SSI))

Datos analizados	Puntuación	Datos analizados	Puntuación
Citopenia		Afectaciòn del SNC	20
No espenectomizado	1		
Esplectomizados:		Afectación de otros órganos	4
Anemia	1		
Leucemia	1		
Trombocitopenia	1	Afectación ósea**	
Esplenomegalia *		Objetividad	
No	0	No dignos no síntomas	0
Leve	1	Signos radiológicos	1
Moderada	2		
Masiva	3	Subjetiva	
Esplenectomía	3	Ausencia de dolor	0
Hepatomegalia		Dolor ocasional moderado	2
No	0	Dolor cronico	3
Leve	1		
Moderada	2	Fracturas	
Masiva	3	Postraumáticas	1
Funcionalismo hepático		Patológicas	5
(ALT, AST, LDH, FA, GGT)		Necrosis aséptica	5
Todas normales	0		
Alguna alterada	1		
Todas alteradas	2		
Clínico de hepatopatía	4		

* Leve: por encima del ombligo; moderada entre ombligo y pelvis; masiva hasta fosa ilíaca

**Elegir uno para cada categoria

Fuente: Adaptado de (Palacín, Arruaga , & Castellano, 2009)

1.3 Terapias

Después de diagnosticado el paciente, se procede a seguir terapias específicas. El objetivo principal de las terapias son la eliminación de los síntomas, la prevención del daño irreversible y la mejoría de la salud, así como, en calidad de vida para la persona con la EG. A continuación se presentan las dos terapias empleadas principalmente:

- **Terapia de remplazo enzimático (TRE):** En el año 1991 se comenzó a emplear esta terapia con aglucerasa derivada de la placenta humana y en 1994 se comercializo la imiglucerasa en su forma recombinante. La TRE consiste en suministrarle al paciente una enzima exógena que en su orga.nismo está siendo sintetizada anormalmente; el paciente recibe un análogo de la enzima alterada o faltante debido a su enfermedad, la célula la identifica como propia y la absorbe en el lisosoma. Con el déficit corregido, la célula está en capacidad de metabolizar los compuestos de la célula que estaban acumulándose y produciendo el daño; el paciente entonces empieza a manifestar mejoría de los síntomas. Es una terapia que generalmente es bien tolerada por el paciente y requiere de un protocolo de infusión específico para evitar efectos adversos y propiciar la remisión de síntomas. Dado que el organismo no es capaz de producir la enzima faltante por sí mismo se requiere de un ciclo permanente con esta terapia [13]. Se han desarrollado dos enzimas utilizadas en el tratamiento de la TRE una es la Imiglucerasa, (Cerezyme®), de la compañía Gezyme Co, y el otro es la velaglucerasa alfa, (Vpriv®), de la compañía Shire Pharmaceuticals S.A. de C.V. estas enzimas se suministran en una dosis de 30 a 120 U/kg cada 2 o 4 semanas de forma intravenosa (infogen, 2011). La dosis inicial suele elegirse en forma individualizada de acuerdo a la edad de presentación de la sintomatología, las condiciones **comórbidas**[13] y la presencia de patología irreversible. La dosis se ajusta en función de la respuesta.

  La importancia de adquisición de esta enzima se debe a los resultados obtenidos en una serie de 1,028 casos, seguidos durante 2 a 5 años que fue publicada por el Registro de Gauchear. En este reporte, se describe un aumento en los niveles de

[13] La **comorbilidad:** Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Implica la coexistencia de dos o más patologías médicas no relacionadas **(Enciclopedia de salud, 2010)**.

hemoglobina y de plaquetas, con reducciones de hasta 60% en la hepatomegalia y esplenomegalia. **El dolor óseo se ha resuelto en un 52% de los casos y en un 94% remitieron la crisis ósea**. También se describió que aquellos que comenzaron con el tratamiento durante la primera década de su vida, tuvieron mejor probabilidades de tener un crecimiento y desarrollo puberal normal. Por lo anterior los estudios encontraron resultados favorables, principalmente en términos de sintomatología hematológica, ósea y visceral. La evidencia es aún menor en sintomatología neurológica. Basándose en el Registro de Gauchear, diversos paneles de expertos han publicado guías proponiendo el uso de imiglucerasa en niños sintomáticos y en pacientes con enfermedad severa .Sin embargo, la evidencia se encuentra limitada por la falta de seguimiento a largo plazo, por lo cual no hay una clara evidencia sobre resultados tales como mortalidad o calidad de vida (IECS, 2007). En la Tabla 5 se muestras los criterios para iniciar el tratamiento.

Tabla 5. Criterios para iniciar el tratamiento.

Iniciar el tratamiento	1. Pacientes sintomáticos 2. Pacientes asintomáticos con afectación radiológica ósea grave
Considerar firmemente Inicio de tratamiento	1. Niños menores de 5 años con síntomas aún más leves 2. Niños con hermanos afectados de enfermedad grave o progresiva ya en edad pediátrica
Considerar la posibilidad de tratamiento	Enfermos que presenten signos de progresión , aún de modo subclínico, a cualquier edad

Fuente: Adaptado de (Rite Garcia , 2002)

Algunas limitantes de TRE son las siguientes: La enzima no puede cruzar la barrera hemato-encefálica (sangre–cerebro) y por ende no detiene el deterioro de las manifestaciones cerebrales y por lo tanto no mejoraría los síntomas neurológicos de la EG Tipo 2 o 3.L a enzima puede producir reacciones alérgicas, aunque con un protocolo adecuado de infusión formulado por un médico especialista, estos efectos adversos se pueden prevenir y controlar en un gran porcentaje de los casos. En algunos pacientes, la

infusión repetitiva hace que el cuerpo identifique a la enzima como extraña y bloquee su efecto, pero cada vez se perfeccionan los protocolos de infusión para evitar que esto ocurra.

Los efectos adversos del TRE:

En pacientes tratados con Cerezyme (imiglucerasa inyectable) ha demostrado que aproximadamente 1.8% de los pacientes experimentaron efectos adversos. pues han sido observados síntomas sugestivos de hipersensibilidad en aproximadamente 6,6% de los pacientes. El comienzo de los síntomas han ocurrido durante o inmediatamente después de las infusiones; estos síntomas incluyen prurito, urticaria, angioedema, molestia en el pecho, disnea, tos, cianosis e hipotensión. También se ha informado reacción anafiláctica. Cada uno de los eventos ocurrió en <15% de la población total de pacientes. Otras reacciones adversas en aproximadamente 6,5% de los pacientes tratados con imiglucerasa inyectable, incluyen, náuseas, dolor abdominal, vómito, diarrea, erupción cutánea temporal, dolor de cabeza, fiebre, mareo, escalofrío, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos eventos ocurrió en <15% de la población total de pacientes.

Los eventos adversos más comúnmente en niños (definidos como de edades 2 y 12 años) incluyeron disnea, fiebre, náusea, enrojecimiento, vómito y tos, mientras que en los adolescentes (>12-16 años) y en adultos (>16 años) los eventos reportados más comúnmente incluyeron dolor de cabeza, prurito y erupción cutánea temporal (Información Para Prescribir (IPP)).

- **Terapia de reducción de sustratos (TRS)**: El objetivo de esta terapia es minimizar la cantidad de producción y acumulación de material residual en las células. Este es un tratamiento oral con miglustat llamado (Zavesca®), de la compañía Actelion Pharmaceuticals (infogen, 2011) que fue aprobada en Europa a finales del 2002, en Estados Unidos en el 2003. Adicionalmente se ha aprobado en Canadá e Israel para EG Tipo 1. El tratamiento oral con miglustat, se ha utilizado para tratar a pacientes adultos que no pueden o no quieran ser tratados con TRE. Los ensayos clínicos han demostrado los beneficios de TRS en el tratamiento de las manifestaciones en la EG1 leve o moderada.

En estudios realizados en España con más de 40 pacientes con EG1 de grado leve o moderado en tratamiento con miglustat, se observó que tanto los pacientes que recibieron como primer tratamiento de su enfermedad el miglustat así como los que habían recibido previamente TRE experimentaron mejoría de los síntomas clínicos y normalización de los parámetros hematimetricos[14] (Palacín, Arruaga , & Castellano, 2009).

Una ventaja de esta molécula es su tamaño pequeño, lo que facilita el atravesar la barrera hematoencefálica[15], pudiendo ejercer un efecto terapéutico sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). Teniendo en cuenta que la molécula de miglustat es pequeña y sus propiedades físico químicas favorecen la distribución a través de los tejidos. Se ha sugerido la posibilidad de actuar en lugares que son poco accesibles tales como el hueso, pudiendo inducir cambios en el número y función de los osteoclastos y como consecuencia provocar una mejoría en la estructura ósea de los pacientes con EG.

En un metaanálisis[16] realizado sobre el efecto de miglustat en las manifestaciones óseas y en la densidad mineral ósea utilizando los datos recogidos prospectivamente durante dos años en tres ensayos clínicos realizados, se observó un incremento de la densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello femoral en los pacientes tratados en monoterapia (tratamiento con un único fármaco). El incremento es significativamente

---

[14] Los parámetros hematimetricos son los que se utilizan para evaluar los diferentes grupos celulares: los glóbulos rojos (hematíes), los glóbulos blancos (leucocitos), las plaquetas y el contenido de hemoglobina y otros parámetros relacionados con su cantidad, forma y contenido. (Hematimetría y bioquímica, 2011).

[15] La **barrera hematoencefálica** es una barrera formada por células epiteliales en los capilares que irrigan al sistema nervioso central. Esta barrera permite en forma selectiva la entrada de sustancia nutritivas y vitales como glucosa, algunos iones, y oxígeno, bloqueando al mismo tiempo la entrada de otras sustancias tóxicas o nocivas para el tejido cerebral. En otras palabras, la barrera hematoencefálica es una barrera selectiva entre la sangre circulante y el sistema nervioso central (Medicina y Farmacología, 2010).

[16] **Metaanálisis**: es el análisis estadístico de una colección amplia de resultados procedentes de varios experimentos con el propósito de integrar los hallazgos. Esencialmente es una síntesis de la literatura científica disponible sobre un tema (Sánchez, 2011).

más evidente con respectos a valores basales a los 6, 12 y 24 meses. Este incremento fue superior en los pacientes esplenectomizados y que tenían osteoporosis. Durante los dos años de seguimiento, no se registraron episodios de crisis óseas, necrosis vascular o fracturas. En los pacientes que pasaron de tratamiento enzimático a tratamiento oral las manifestaciones óseas permanecían estables a los 36 meses de seguimiento, lo que sugiere que los pacientes en mantenimiento con miglustat no experimentarón progresión de la enfermedad. Los efectos de miglustat sobre la infiltración medular a los 72 meses de tratamiento mostraron marcada y progresiva mejoría de la fracción grasa de la medula ósea, lo que indica aclaramiento de las células de Gauchear de la medula ósea (Palacín, Arruaga , & Castellano, 2009).

Otro estudio realizado con un protocolo clínico denominado asistencia en práctica clínica habitual (ZAGAL) se demostró que la eficiencia del TRS a los 6 meses es superior a la del TRE y con un costo considerablemente menor.
Los efectos adversos del TRS incluyen pérdida de peso, trastornos gastrointestinales, diarrea y flatulencias (Palacín, Arruaga , & Castellano, 2009).

Algunos tratamientos complementarios

- **Trasplantar la médula ósea y poner macrófagos que funcionen normalmente**. Este método se ha llevado a cabo en humanos con resultados bastante buenos, pero por el momento no se acepta como el ideal porque tiene alto riesgo de complicaciones y alta tasa de mortalidad.

- **Tratamiento de Manejo de los síntomas**:
    - terapias de reducción del dolor, ya que la patología esquelética asociada con las manifestaciones clínicas de la EG (infartos cardiacos, crisis óseas, fracturas y osteonecrosis) está acompañada con severos y debilitante dolores. Con esta terapia se busca disminuir el dolor del paciente suministrándole acetaminofeno, medicamentos anti inflamatorios no esteroideos o altas dosis de prednisolona oral. Para los casos severos de crisis ósea se le administrará al paciente

hidratación intravenosa y otros medicamentos necesarios para el control del dolor.

- transfusiones de sangre cuando el paciente presenta un número bajo de plaquetas
- cirugía ortopédica cuando existen fracturas
- posiblemente, esplenectomía (extirpación del bazo) cuando el bazo es excesivamente grande.

- **Atención psicológica**: el asesoramiento psicológico profesional puede ayudar a los pacientes y a sus familiares a manejar mejor las dificultades de su enfermedad y los cambios de estilo de vida que podrían ser necesarios.

El paciente además de recibir las terapias correspondientes, deberá de ser valorado constantemente para así poder tener un panorama claro respecto a la respuesta al tratamiento (es decir, si el paciente está mejorando, empeorando o no tiene ningún cambio). La Tabla 6 muestra un resumen de cuáles deben de ser los mínimos monitoreos que se le debe hacer el especialista a un paciente con EG tipo I, para el tipo II y III los mínimos monitorios se muestran en el Tabla 7 además de los ya mencionadas en la Tabla 6

Tabla 6. Monitoreo para las personas con enfermedad de Gauchear tipo I

Minimas recomendaciones para el monitoreo para niños con enfermedad de Gaucher no neuropatica

evaluación	Paciente que no recibieron terapia enzimática		Pacientes que recibieron terapia enzimática		lograr meta terapéutica	En el momento de cambiar la dosis o la complicación clínica significativa
	cada 12 meses	cada 12-24 meses	No se lograron los objetivos terapéutico cada 3 meses	cada 12 meses	cada 12-24 meses	
Examen físico	cada 6 meses			Cada 6-12 meses		X
Hematología						
Hemoglobina	X		X		X	X
Plaquetas	X		X		X	X
Bioquímica						
Citotriosidasa y/o TRAP y/o ACE (enzima convertidora de angiotensina)	X		X		X	X
Visceral						
Volumen del bazo(IRM/ecografía)		X		X	X	X
Volumen HEPATICO (IRM/ecografía)		X		X	X	X
Pruebas de función pulmonar	X					
Función cardio bascular	X			X	X	
(ecocardiograma y ECG)				X	X	
Sistema Esquelético						
MRI(sagital T1 exploración de la columna vertebral; coronal T1 exploración del fémur)		Rutinaria cada 24 meses		X	X	X
rayos X´s (pecho, columna vertebral, pelvis y huesos largos)		X		X	X	X
DXA columna vertebral y cadera		X		Cada 12 meses	Cada 24 meses	X
Otros						
dolor	X			Cada 6-12meses	X	X
QoL(utilizando el sistema de puntuación pediátrica)	X			X	X	X

Fuentes: Adaptado de (Baldellou A, 2004)

Tabla 7. Monitoreo para las personas con enfermedad de Gauchear tipo II y III

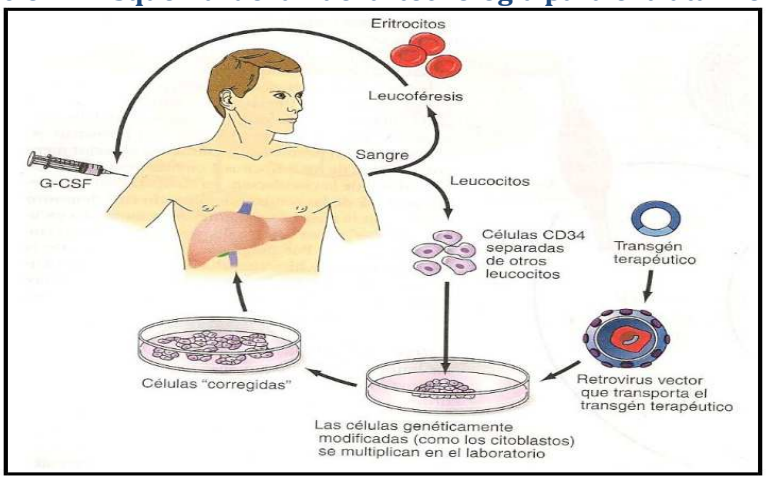
Seguimiento del involucro neurológico en niños con enfermedad de Gaucher
1 Examen clínico
Exámenes neurológicos: cada 3 meses durante 1 años, cada 6 mese posteriormente
Examen oculomotriz cada 6 meses
2 Neuroimagen
Solo si es clínicamente indicado
3 Neurofisiología
EEG: solo si es clínicamente indicado, e.g por presencia de convulsiones
Potenciales evocados del umbral cerebral: cada 12 meses
4 Neuropsicometría
cada 12 meses

Fuentes: Adapt ado de (Baldellou A, 2004)

1.4 Nuevas investigaciones para tratar la enfermedad de Gauchear

Aunque las terapias TRE Y TRS han resultado eficientes para la EG. Están en marcha investigaciones para obtener hemocitoplastos[17] de un paciente, insertar una copia normal del gen que codifica la glucocerebrosidasa y para ello usar retrovirus y retornar las células afectadas al paciente (Harrison, modificación genética de los citoblastos , 2005), como se muestra en el esquema de la Ilustración 2.

Ilustración 2. Esquema de la nueva tecnología para el tratamiento de EG



Fuente: Adaptado de (Harrison, modificación genética de los citoblastos , 2005)

[17] Los **hemocitoblastos** son las células madres precursoras de los eritrocitos,leucocitos, y plaquetas. Los mismos se encuentran en la médula ósea de los huesos. Los hemocitoblastos al dividirse, producen células hijas, que es la réplica de la célula-madre, y otras que se diferencian en los microambientes del tejido medular o bajo la influencia de mediadores químicos, para especializarse en la producción de determinado tipo de célula sanguínea (Farmacología, 2011).

Otras tecnologías modernas están surgiendo alrededor del mundo. En febrero de 2011 se reunieron más de 40 especialistas médicos de las diferentes comunidades autónomas españolas para discutirlos últimos avances en los tratamientos de la EG. En dicha reunión anunciaron la próxima aprobación en España de varios medicamentos para tratar esta patología, entre ellos la Velaglucerasa Alfa. Ésta es una gran novedad terapéutica para abordar la enfermedad de Gauchear tipo I, la enfermedad lisosomal más frecuente que afecta a más de 900 personas en España, según la Fundación Española para el estudio y terapéutica de la enfermedad de Gauchear (FEETEG) con sede en Aragón

En este encuentro Doctor Atul Mehta, hematólogo del Hospital Royal Free de Londres resaltó que la Velaglucerasa Alfa ha demostrado según los estudios realizados con el mayor número de pacientes hasta la fecha en Estado Unidos América, Europa y Latinoamérica que la Velaglucerasa Alfa es un tratamiento seguro y eficaz, indicado en la enfermedad de Gauchear tipo I en adultos y niños mayores de 4 años. “Uno de los factores que han contribuido a crear nuestra confianza en este nuevo tratamiento ha sido la baja frecuencia de formación de anticuerpos, inferiores al 1% por su origen procedente de tecnología de ingeniería genética humana. Hemos comprobado que Velaglucerasa Alfa prácticamente no provoca anticuerpos frente a la Imiglucerasa, el otro medicamento de sustitución enzimática que existía hasta ahora, cuyo origen proviene del cultivo de células de ovario de hámster chino y, por lo tanto, genera anticuerpos entre un 15% y un 25% de los pacientes”, explicó el Doctor Atul Mehta (RIDi PRESS, 2011).

1.6. Conclusiones del capitulo

Por lo analizado en las secciones anteriores se puede decir que las personas con EG tienen una mala calidad de vida y la mayoría de ellos muren por infecciones o complicaciones propias de la enfermedad a edades tempranas. Los tratamientos TRE y TRS, son no curativos. Solo ayudan a que la enfermedad no progrese y provoque más daños en el organismo.

Dado que los recursos disponibles del Sistema de Salud Pública son finitos y no alcanzan para brindarles a todos los usuarios el acceso a los recursos humanos (doctores, enfermeras, etc.) y tecnológicos necesarios para resolver sus problemas de salud, se pone al sistema en por lo menos tres situaciones simultáneamente en conflicto: a) la disponibilidad casi inmediata de muchas intervenciones que mejoran y/o prolongan la vida; b) proveer acceso amplio e irrestricto al sistema a la mayor cantidad posible de usuarios y c)contener los costos del sistema dentro de límites "aceptables". Por lo tanto uno de los grandes desafíos que enfrenta nuestro sistemas de salud pública en el siglo XXI es lograr distribuir los escasos recursos del sector salud público de tal manera que se pueda abordar los problemas de salud de la población de manera más efectiva, eficiente y equitativamente posible incluyendo las enfermedades huérfanas.

Este desafío se hace aún mayor en el contexto de las Enfermedades Raras (ER) como en el caso de la EG. Dada su rareza en condiciones normales de mercado, la industria farmacéutica no tiene un gran interés en invertir en la investigación y desarrollo de moléculas para el diagnóstico, prevención o tratamiento de estas enfermedades por su baja rentabilidad. Por tal motivo gobiernos de países desarrollados han establecido incentivos económicos y regulatorios, tales como beneficios tributarios y exclusividad del mercado durante un periodo de tiempo para promover el desarrollo de estos productos. Bajo este tipo de legislación ha habido un creciente desarrollo de tratamientos para muchas ER, a los cuales se denomina medicamentos huérfanos, en el caso de la EG la TRE.

Los medicamentos huérfanos son costosos por dos razones principales. Primero, la industria busca compensar el bajo volumen de ventas contra los costos de desarrollo y producción. Segundo, la posición monopólica de los productores. Un ejemplo es el TRE para la EG. Los altos costos de estos productos generan grandes dilemas para los tomadores de decisiones

en los sistemas de salud, quienes deberán definir las políticas de financiación de estos tipos de medicamentos.

A pesar del costo del tratamiento, el Sistema de Salud Pública en México cubre los costos de la TRE y el tratamiento de las complicaciones de EG. Sin embargo, debido a que su costo es extremadamente alto, resulta necesario estimar la carga económica de la EG para la sociedad mexicana así como también cuantificar el potencial impacto sobre las finanzas del Sistema de Salud Público, permitiendo de un modelo económico que permita comprender el potencial impacto sobre las finanzas del sistema de salud pública, mejor el orden de magnitud financiera de esta enfermedad y por ende beneficiar a la sociedad mexicana .

CAPITULO 2 Metodología

2.1. Selección del modelo para el análisis

La Enfermedad de Gauchear (EG) tiene un tratamiento elevadamente costoso, por ello es indispensable conocer el número de personas que padecen dicha enfermedad (prevalencia) en nuestro país, así como las principales manifestaciones, complicaciones y mortalidad de esta enfermedad. Dicha información será indispensable para poder determinar qué tan costoso será el financiamiento del tratamiento de remplazo enzimático (TRE) para la EG con base a los casos esperados por año. Dicho enfoque se conoce como análisis de impacto financiero presupuestal (IFP).

Para poder hacer el análisis de Costo Efectividad e IFP, se desarrolló un modelo de Markov, el cual se utiliza en enfermedades con complicaciones o acontecimientos repetitivos, irreversibles y de largo plazo. Un modelo de Markov puede definirse como un modelo estocástico, para fines de este trabajo el modelo es aplicado para el análisis de la historia natural de una enfermedad en el que se asume que el paciente se encuentra siempre en uno de un número finito de estados de salud (denominados estados de Markov) y mutuamente excluyentes, es decir un individuo no puede estar en dos estados al mismo tiempo. Los estados pueden ser de dos tipos: absorbentes (aquellos que no pueden abandonarse, siendo el más habitual y obvio el estado de "muerte") y los no absorbentes (cualquier estado desde el que se puede pasar a otro distinto). Los acontecimientos se modelan como pasos o transiciones de un estado a otro y con probabilidades de transición que dependen del estado en que se encuentra el individuo en cada momento (Rubio Terrés & Echevarría , 2006).

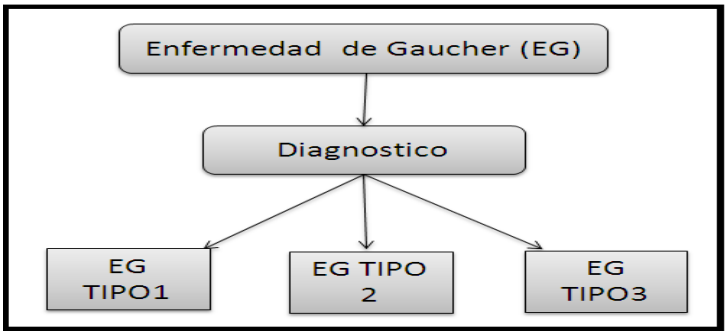
La representación gráfica de los Modelos de Markov puede hacerse mediante diagramas de influencia o mediante árboles de decisiones. Los árboles de decisión son diagramas que representan en forma secuencial condiciones y acciones; en el que se muestra qué condiciones se consideran en primer lugar, en segundo lugar y así sucesivamente. Este método permite mostrar la relación que existe entre cada condición y el grupo de acciones permisibles asociado con ella. Un árbol de decisión sirve para modelar funciones discretas, en las que el objetivo es determinar el valor combinado de un conjunto de variables, y basándose en el valor de cada una de ellas, determinar la acción a ser tomada. Cada vez que se ejecuta un árbol de decisión, solo un

camino será seguido dependiendo del valor actual de la variable evaluada. Por lo tanto se debe enfatizar la diferencia entre un modelo de Markov y un árbol de decisión puesto que el primero es cíclico y el otro solo se ejecuta una vez (Rubio Terrés & Echevarría , 2006).

En la Ilustración 3 se puede apreciar la representación gráfica del modelo de Markov aplicado a la EG. Debido a que el modelo es demasiado grande, se dividió en cuatro secciones. La raíz del árbol se observa en la sección 3 (a) donde después de haber sido diagnosticada la enfermedad se procede a clasificar al paciente en uno de los tres tipos de la EG, los cuales se muestran en las secciones 3(b) a 3(d), donde se puede observar el desarrollo de los modelos de Markov.

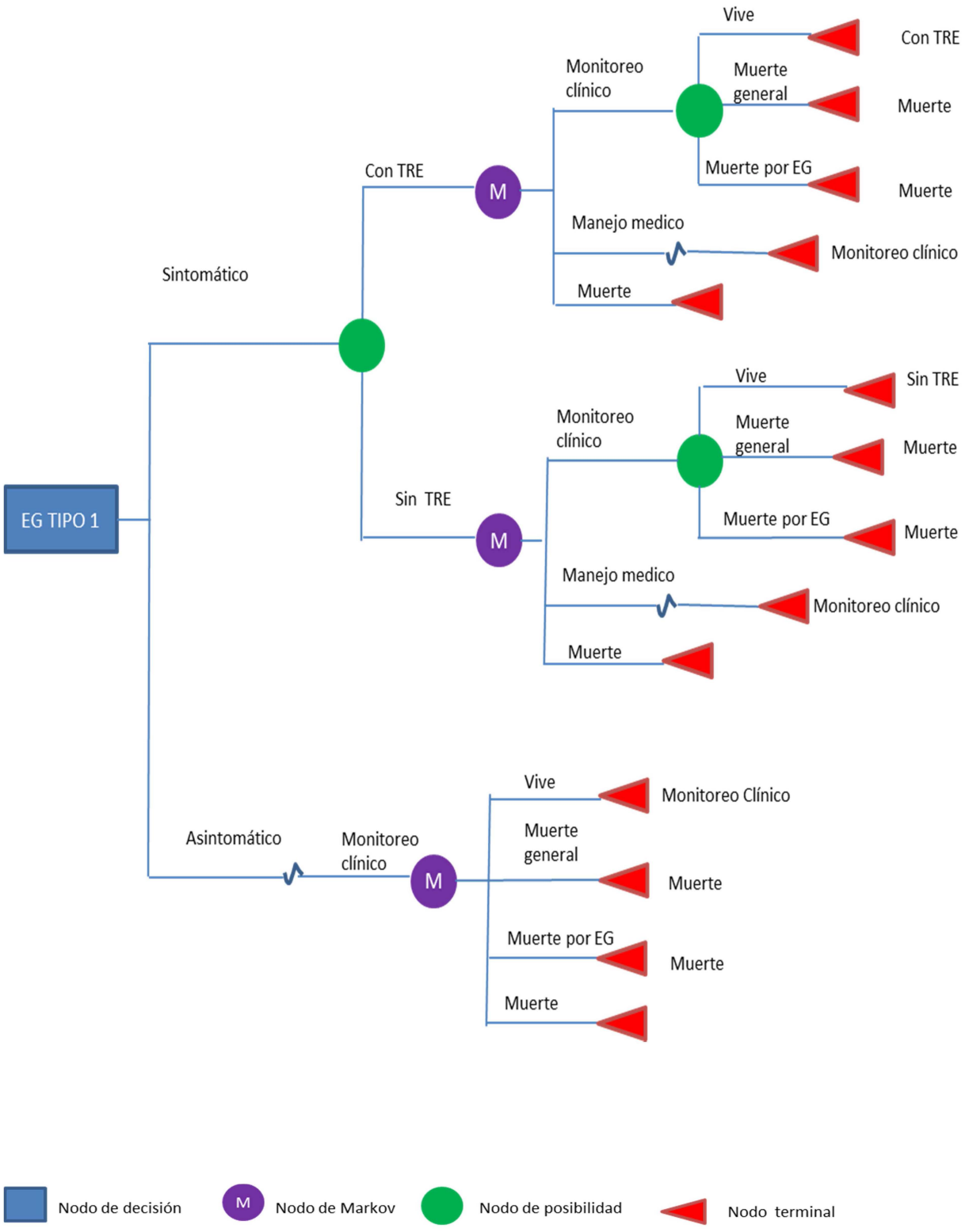
Ilustración 3. Modelo de Markov para el análisis de la EG en México

(a) Raíz del árbol de decisiones

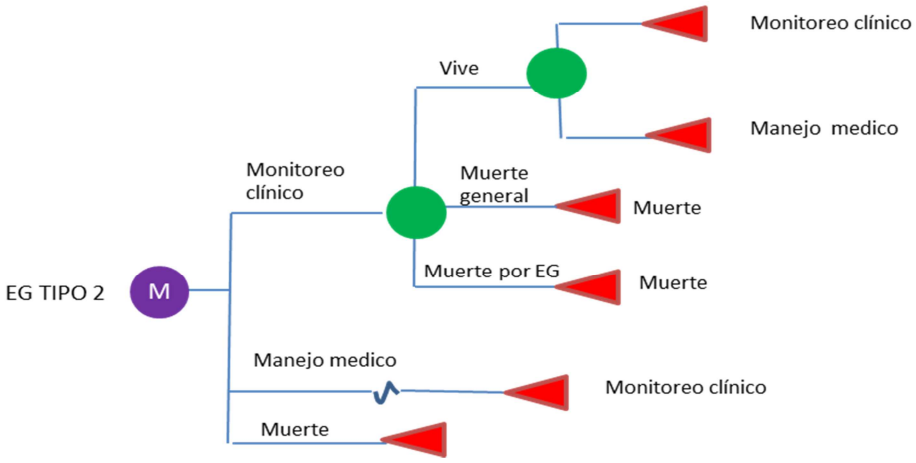


Fuente: elaboración propia

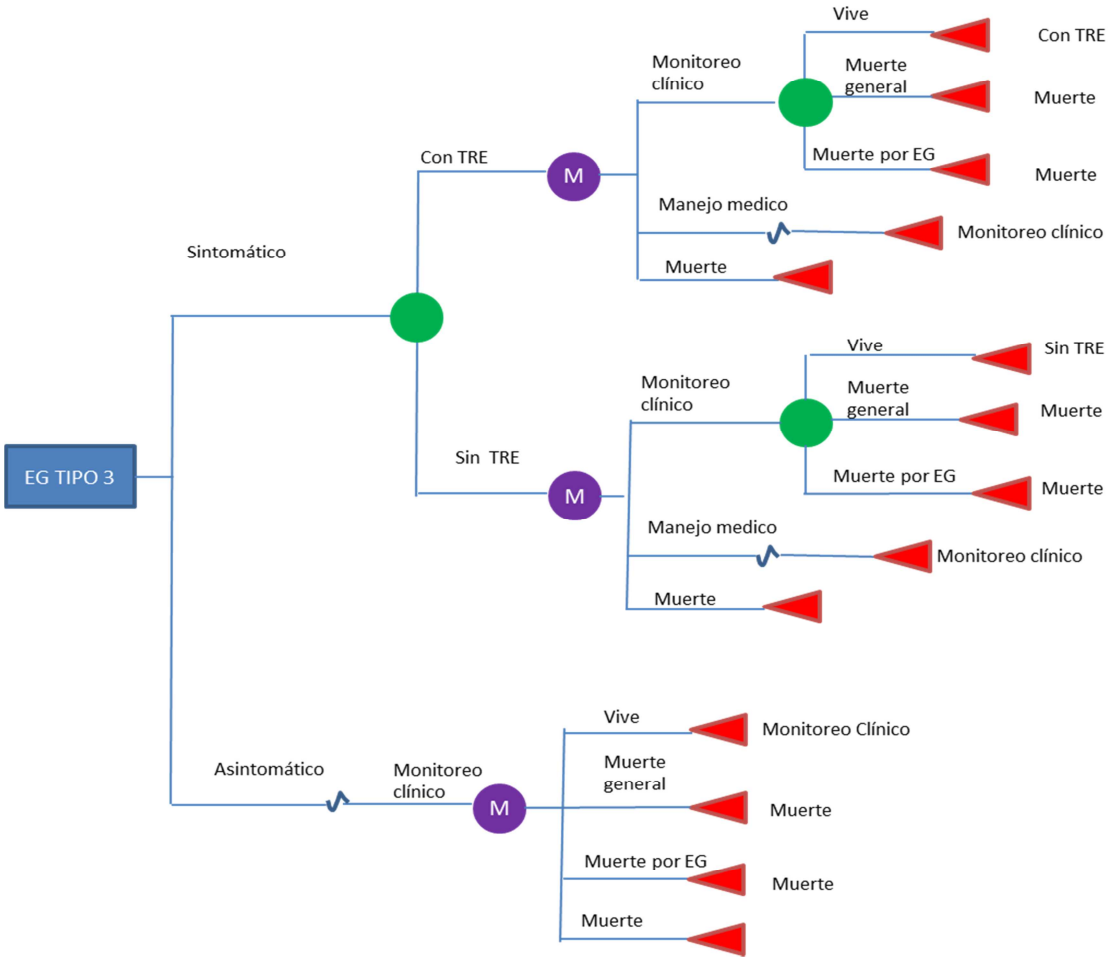
(b) Modelo de Markov para la EG TIPO1



(c) Modelo de Markov para la EG TIPO 2



(d) Modelo de Markov para la EG TIPO 3



Fuente: Elaboración de la autora basada en (Pinto Mesís, Parra Ortega, & Dennis Verano, 2008) , (CENETEC, 2011) y (Baldellou, Dalmau, & Sanjurjo, 2006)

Como se puede observar, las ramas de la EG tipo 1 y la EG tipo 3 son casi iguales. Las diferencias entre estas dos tipologías se encuentran en términos de sus transiciones. Las personas con EG tipo 3 tienen una mayor probabilidad de morir a edad temprana (menor a 40 años) bajo TRE y sin TRE, mientras la probabilidad de morir en las personas con EG tipo 1 es menor bajo TRE y sin TRE, ya que sin TRE su esperanza de vida se reduce en promedio 15 años respecto al valor normal, mientras que bajo TRE se considera prácticamente normal. Adicionalmente las personas con EG tipo 1 no presentan transiciones a desarrollar problemas neurológicos.

En las tres ramas de decisión del modelo de la EG representados en las ilustraciones anteriores se desarrolla la historia natural de la enfermedad bajo tratamiento con TRE y sin TRE. Posteriormente el modelo fue analizado por el **Dr. Sergio Joaquín Franco Ornelas**, experto en enfermedades lisosomales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), quien sugirió la eliminación de la rama EG tipo 2, pues todos los niños que padecen dicho tipo no reciben el TRE debido a que no responden al tratamiento. Otras modificaciones que se hicieron al modelo fueron la eliminación de las ramas de asintomático de EG tipo 1 y 3, la razón de esto es que no se pudo contar con ninguna fuente de información que ayudara a distinguir entre diagnosticados sintomáticos de los asintomáticos.

Una vez planteado el modelo y ajustado para la EG, se realizó una recopilación de estudios médicos de la historia natural así como de los resultados del TRE para la EG, con el fin de obtener los parámetros necesarios para el desarrollar el modelo.

2.2. Fuentes de información

2.2.1. Bases de datos de egresos hospitalarios.

Las bases de datos utilizadas, fueron proporcionadas por la Dirección General de Información en Salud (DGIS) de la Secretaría de Salud, las cuales pertenecen al Sistema Automatizado de Egresos Hospitalarios (SAEH) de los Servicios Estatales de Salud (SESA), los Hospitales Federales de Referencia, los Institutos Nacionales de Salud y los Hospitales Regionales de Alta Especialidad. En general el SAEH reporta anualmente la actividad de más de 600 unidades

hospitalarias. El SAEH es un medio por el cual se obtiene información de la cantidad de personas que acuden anualmente a recibir servicios hospitalarios. Por medio de su análisis es posible conocer los principales padecimiento e intervenciones para los cuales la población demandó atención hospitalaria. La información reportada en las bases de datos del SAEH, proviene de la hoja de egreso hospitalario.

2.2.1.1. Descripción de la hoja de egresos hospitalario

Siempre que una persona acude a un hospital para recibir algún tipo de atención médica, al momento de ser dado de alta, el médico que atendió esa persona debe llenar una hoja de egresos. En dicha hoja se registran los datos personales de la persona que recibió atención médica, así como el motivo de atención y el motivo de egreso al hospital.

Los datos de la hoja de egreso se divide en dos partes, datos del paciente y datos de la estancia. En los datos del paciente se incluye el nombre completo, edad cumplida al momento de ingresar en años en caso de que el paciente sea mayor a un año de edad, en el caso contrario se deberá reportar los meses, días u horas. Se registra también el sexo, la derechohabiencia, residencia habitual, el número de expediente, y su CURP.

En los datos de la estancia se incluye la fecha de ingreso así como la de egreso para con ello poder determinar los días de estancia, el tipo de servicios; su procedencia ya sea de consulta externa, urgencias, referencias de otro hospital; el motivo de su egreso el cuál puede ser por curación, mejoría, voluntario, pase a otro hospital, defunción, entre otros motivos. También en esta parte se incluye el motivo de atención en el que se registra la afección principal diagnosticada y tratada, así como aquellas afecciones secundarias que se le diagnosticaron y trataron durante su estancia hospitalaria, los procedimientos quirúrgicos y terapéuticos que se llevaron a cabo una vez que se diagnosticó la afección principal. La afección principal y las secundarias se reportan en clave CIE-10.

2.2.1.2. Manejo de la base de datos SAEH

Una vez identificada la información contenida en la base de datos del SAEH se realizó un análisis con el fin de encontrar inconsistencias o errores, enfatizando en la detección de claves CIE-10 incorrectas para las afecciones secundarias de la 1 a la 3 y afección principal. Las bases que se analizaron comprenden del año 2000 al año 2010. Para su análisis se utilizaron los programas STATA 11 y Office Excel. En la **Tabla 8**, se muestra el número de registros anuales de las bases.

Tabla 8. Registro por año en el SAEH (2000-2010)

Año	Número de registros	Año	Número de registros	Año	Número de registros
2000	1.375.939	2004	1.795.952	2008	2.463.847
2001	1.428.960	2005	1.981.051	2009	2.598.366
2002	1.532.271	2006	2.099.946	2010	2.634.339
2003	1.619.278	2007	2.311.826		

Fuente: Información reportada en las bases de datos SAEH-DGIS.

Nuevamente se procedió a realizar un segundo análisis, pero esta vez con la finalidad de identificar que variables dentro de la base eran relevantes para el modelo. Las variables, identificadas como las más importantes se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Selección de variables que se incluyeron en la matriz, de base de datos

Variable	Descripción
PATERNO	Apellido paterno
MATERNO	Apellido materno
NOMBRE	Nombre del paciente
SEXO	Sexo
EDAD	Edad cumplida al ingreso
CVEEDA	Clave de edad
EGRESO	Fecha de egreso
INGRE	Fecha de ingreso
CLUES	Clave única de establecimientos en salud. En el caso de los años 2000-2003 no se encontró la variable CLUES, por lo que se tomaron en cuentas las siguientes variables: CEDOCVE-Estado de la Unidad Médica CJURCVE-Jurisdicción de la Unidad Médica CMPOCVE-Municipio de la Unidad Médica CLOCCVE-Localidad de la Unidad Médica CTUNCVE-Tipo de Unidad de la Unidad Médica
CAUSABAS	Código CIE-10 de la causa básica
AFECPRIN	Afección principal
AFEC01, AFEC02, AFEC03	Afeccciones secundarias
DIAS_ESTA	Días de estancia
NUMPROMED	Número de procedimiento médico por urgencia del 1-N
PROMED	Código de procedimiento médico CIE-10 (los primeros tres)

Fuente: Información reportada en las bases de datos SAEH

Después de seleccionar las variables relevantes para el modelo, se procedió hacer un filtro con la clave CIE-10 E75.2vinculada con la EG en las variables de afecciones (ver Anexo A para mayores detalles sobre la clave CIE-10), con lo que se obtuvieron matrices muy pequeñas para cada año llegando a tener como máximo 42 registros, lo cual concuerda con la idea de las enfermedades raras (enfermedades poco frecuentes). Con las nuevas matrices obtenidas se hizo un segundo filtro por medio de las variables: nombre, apellido paterno y materno, con la finalidad de eliminar los registros que se duplicaban en ese año así como en los años siguientes, para poder obtener solamente los casos.

2.2.2. Base de datos SECTORIAL de egresos hospitalarios (SAEHS)

La base del SAEHS en estructura es semejante a la del SAEH, pues en ella se incluyen algunas variables de la hoja de egresos hospitalarios. La base de datos SAEHS no solo contiene información de las unidades de atención médica de la Secretaría de Salud a diferencia de la base del SAEH, sino que también comprende a todas las unidades hospitalarias de instituciones públicas que brindan servicios médicos en el país. La encargada de concentrar dicha información es la Secretaría de Salud (SSa), bajo la coordinación de la Dirección General de Información en Salud (DGIS). La información que solicita la SSa a través de la DGIS es desagregada por unidad médica, localidad, municipio, entidad federativa, sexo, etc., de conformidad a los acuerdos que se generen entre la SSa y las instituciones públicas participantes.

2.2.2.1. Manejo de la base de datos del SAEHS

Se analizaron las bases que comprenden del año 2004 al año 2009. Para lo cual utilizaron los programas STATA 11 y Office Excel; en la Tabla 10 se muestra el número de registros anuales de las bases. Posteriormente se hizo una selección de las variables que fueran representativas para el modelo las cuales se señalan en la Tabla 11. En un siguiente paso se hizo una búsqueda de la clave CIE-10 “E75.2” en la variable de afección principal.

Tabla 10. Registro por año en el SAEH (2004-2009)

Año	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Número de registros	4,416,533	4,539,477	4,658,305	4,922,227	5,123,575	5,243,898

Fuente: información de la base de datos del SAEHS

Tabla 11. Selección de variables que se incluyeron en la matriz, de la base de dato

VARIABLES DE LA MATRÍZ	
Derechohabiencia	Edad
CEDOCVE-Estado de la Unidad Médica	dias de estancia
Sexo	afección principal

Fuente: Información reportada en las bases de datos del SAEHS

Posteriormente se eliminaron todos los registros con clave 1 en la variable derechohabiencia, ya que dicha clave está vinculada a las unidades de atención médica de la Secretaría de Salud que han sido reportadas en las bases del SAEH. Como se pude observar en la Tabla 11 se cuanta con muy poca información y a diferencia de la base de datos del SAEH, la de egresos no contiene las variables nombre, apellido paterno y materno, por lo cual es difícil identificar si una persona ingreso al hospital más de una vez en el año. Por lo anterior se analizaron las variables sexo, edad, derechohabiencia y CEDOCVE, con la finalidad de eliminar los casos duplicados en cada año. Como fue imposible hacer un seguimiento a los registros en los posteriores años se asumirá que el número de caso es igual al número de registros de cada año. Este supuesto genera una sobre-estimación de casos. Con los casos totales obtenidos de cada año se realizó un ajuste por medias móviles con la finalidad de obtener información que señalara el comportamiento de la población en los años faltantes. (Ver cálculos en el Anexo B).

2.2.3. Base de datos del Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED)

El SEED es un sistema de apoyo a la vigilancia epidemiológica activa de la mortalidad, es el resultado de la coordinación entre las áreas de la Dirección General de Epidemiología y de la Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño, cuyos inicios se dieron desde 1998. El SEED captura la información de los certificados de defunción que son expedidos en el país. Las causas de defunción ya sea muerte natural, complicación de una enfermedad, uso de drogas, etc. son capturadas por el sistema del SEED en claves CIE-10.

2.2.3.1. Certificado de defunción

El certificado de defunción es estructurado y distribuido por toda la república por la Secretaría de Salud de forma triplicada (original y dos copias) a las autoridades, profesionales de la salud y personas autorizadas para expedirlos, a efecto de garantizar su disponibilidad y lograr que toda defunción sea objeto de certificación. El médico es el principal certificante de la defunción, ya que si la defunción fue por causas naturales el médico debe sentar las enfermedades que a su mejor juicio clínico condujeron a la muerte del paciente. En contraste, si el médico sospecha que la defunción ocurrió por accidente, homicidio o suicidio deberá dar aviso a las autoridades judiciales, ya que en estos casos es el médico legista o alguna otra autoridad designada quien deberá certificar la defunción. El certificado original así como sus dos copias se entregan a los familiares del difunto quienes a su vez deberán entregarlas al Registro Civil para obtener el acta de defunción.

El certificado de defunción se encuentra estructurado en seis secciones (datos personales del fallecido, datos de la defunción, datos de las muertes accidentales y violentas, datos del informante, datos del Registro Civil) y de estas secciones se extrae la información necesaria para la obtención de un registro en el ámbito nacional y a su vez para el análisis del fenómeno de mortalidad.

2.2.3.2. Manejo de la base de datos SEED

Las bases del SEED que se analizaron comprenden del año 2004 al año 2009. Para su análisis se utilizaron los programas STATA 11 y Office Excel. En la Tabla 12 se muestra el número de registros anuales de las bases por año. En una primera instancia se realizó una identificación de las variables que integran la base del SEED con el único objetivo de seleccionar solo aquellas que fueran relevantes para el modelo. En la Tabla 13 se muestran las variables seleccionadas.

Tabla 12. Registro por año en el SEED (2000-2010)

Año	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Número de registros	420,024	424,113	435,437	456,089	451,437	473,570	473,800	492,802	518,833	528,486

Fuente: Información reportada en las bases de datos SEED – DGIS

Tabla 13. Selección de variables, de la base de datos SEED

Variables				
causa principal	3°causas secundarias	7° causas secundarias	10° causas secundarias	13° causas secundarias
1°causas secundarias	4°causas secundarias	8° causas secundarias	11° causas secundarias	
2°causas secundarias	5°causas secundarias	9° causas secundarias	12° causas secundarias	

Fuente: Información reportada en las bases de datos SEED –DGIS

Una vez seleccionadas las variables relevantes para el modelo, se procedió a realizar un filtro con la clave CIE-10 E75.2, con lo que se obtuvieron matrices muy pequeñas para cada año. Una vez obtenidas las nuevas matrices, se procedió a hacer un análisis de las variables mencionadas en la Tabla 13 con el fin de seleccionar solo aquellas que se apegaban a las características de la EG. Desafortunadamente este último filtro no fue posible debido a que se contaba con muy pocos registros y las causas secundarias no se adecuaban totalmente a las características de la EG. Por lo anterior se procedió a realizar una desagregación de los datos con la incidencia de la EG para con ello obtener el número promedio de muertes por dicha enfermedad (Ver cálculos en anexo C).

2.2.4. Parámetros del modelo

Para reunir la información necesaria que permita desarrollar el modelo, se recurrió a la búsqueda de estudios relacionados con la historia natural de la EG así como el beneficio que proporciona el TRE a los pacientes con dicha enfermedad. Para los parámetros poblacionales se recurrió a la información publicada por el Consejo Nacional de Población (CONAPO) y el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).

2.2.4.1. Población objetivo

El rango de edades que se consideró para el modelo esde2 a 20 años. El límite inferior es debido a que el modelo no considera la EG tipo 2; para eliminar estos casos se sabe de la literatura que los niños que padecen dicho tipo de EG mueren antes de los 2 años (Ornelas , 2010).En el caso del límite superior se sabe también de la literatura que el 67% de los diagnósticos se hacen antes de los 20 años (Joel Charrow, y otros, 2000). Este rango de edad se utilizará para los casos del SAEH, SEED y SAEHS. En el caso de la base SAEHS se tomó el promedio de la población objetivo de los años observados (2004-2009), para posteriormente ser aplicado al ajuste que se le hizo a dicha base (los cálculos se presentan en el Anexo D y E).

2.2.4.2. Prevalencia, incidencia y probabilidad de muerte

Para calcular los casos nuevos, prevalentes, defunciones en general y defunciones por la EG, se aplican las tasas de incidencia, prevalencia, así como las probabilidades de muerte general y las probabilidades de muerte por la EG. Estas tasas se aplicaron a las proyecciones de población a mitad de año que se encuentran disponibles en la página de CONAPO en el rango de edades correspondiente a la población objetivo.

- Incidencia: La tasa de incidencia relaciona el número de casos nuevos de una enfermedad diagnosticada en un periodo específico con la población expuesta al riesgo de desarrollarla. La tasa de incidencia es un valor dinámico que mide la velocidad de la enfermedad.

$$incidencia = \frac{C}{p} * 100\,000$$

C=Casos nuevos de una enfermedad en un periodo especifico

P=Población expuesta al riesgo

- Prevalencia: La prevalencia mide el número de casos de una enfermedad registrados u observados en la población al momento de estudio sin distinguir el periodo en el cual fueron diagnosticados.

$$prevalecia = \frac{C(t_0, t)}{P(t_0, t)} * 100\,000$$

$C(t_o, t)$= Casos detectados (acumulados) en el periodo t_0, t

$P(t_0, t)$=Población expuesta al riesgo en el periodo $t_o\ , t$

Para obtener las tasas de incidencia y prevalencia de la clave asociada a la enfermedad de Gauchearse juntaron los casos anuales de la base del SAEH y SAEHS (ver tabla en el anexo E). Pero debido a que la EG comparte la misma clave CIE-10 con otras tres enfermedades lisosomales, se realizó una búsqueda de las incidencias de dichas enfermedades a nivel mundial ya que no se encontraron datos nacionales. Los resultados de dicha búsqueda se pueden ver en la Tabla. El objetivo de la búsqueda de las incidencias fue para poder separar los casos de la EG de las demás enfermedades (ver cálculos en anexo F). Posteriormente, se realizó una segunda segmentación con la proporción que le corresponde a la EG para dividirla en sus dos subtipo: 1) EG no-neuropatía (tipo 1) que es la de mayor prevalencia reportada a nivel internacional con el 94% y 2) EG neuropatía crónica (Tipo3) con una prevalencia del 5% (Joel Charrow, y otros, 2000). Debido a que el modelo solo comprende al tipo 1 y 3, se ponderaron los porcentajes de estos dos tipos, asignando el 95% a EG tipo 1 y 5% a EG tipo 3.

Tabla 14. Incidencia

Enfermedad	Incidencia	Enfermedad	Incidencia
Gaucher*	1/50,000-1,100,000	Niemann-Pick A/B	1/250,000
Fabry	1/117,000	Niemann-Pick C	1/150,000
Krabbe*	1/100,000-1/200,000		

* Se tomará el punto intermedio del intervalo

Fuentes: Adaptado por la autora basado en (Shire, 2011), (Shire, 2010), (Trusted medcal information support, 2011) y (Genetic home reference , 2008)

- Probabilidad de muerte General: Se utilizaron las proyecciones de probabilidad de muerte por edad, disponibles en la página de CONAPO.
- Probabilidad de muerte por EG: Para calcular esta probabilidad se utilizaron las bases del SEED, así como las proyecciones de población de CONAPO, utilizando la siguiente fórmula:

$$Prob.de\ morir\ por\ EG = \left(\frac{\sum\ muertos\ por\ EG\ a\ edad\ x}{\sum\ población\ a\ edad\ x}\right)/10$$

Debido a que la mortalidad varía según la edad y a la poca información que se obtuvo de las bases del SEED (ver anexo C) se optó por sumar todos los casos encontrados que estuvieran dentro del rango de edad de la población objetivo, durante los 10 años disponibles que se tuvieron del SEED. La fórmula anterior se aplicó para cada edad, por lo tanto las probabilidades obtenidas de este cálculo se supondrán contantes a lo largo de la proyección.

2.2.4.3. Peso

Esta variable se modelará para cada paciente en función de su edad. La información del peso de la población bajo estudio se obtuvo de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada en el año 2006 (ENSANUT 2006).Ésta información es representativa de la población que estamos considerando para este análisis y para la población mexicana debido a que tiene una representatividad a nivel nacional, (ver anexo G).

Debido a que el peso varía según la edad, se observó el comportamiento de la variable edad de los casos encontrados en las bases SAEH y SAEHS. De ambas bases se obtuvo el porcentaje individual por edad de los años analizados. De lo observado en las bases y la información obtenida del estudio demográfic *The Gauchear Registry* (Joel Charrow, y otros, 2000), se ajustó una distribución para toda la población por edad. Esta distribución se mantendrá contante a lo largo de las proyecciones (Ver anexo H)

2.2.4.4. Eventos clínicos asociados a la EG

Los eventos clínicos que se incluirán en el modelo son aquellos que generan los principales costos del manejo médico para los diferentes subtipos de EG:

- Trombocitopenia
- Anemia
- Dolor crónico óseo
- Crisis ósea
- Fractura

Además cabe aclarar que la esplenomegalia y la hepatomegalia son manifestaciones universales que, se incluyen en el costeo como una consulta externa ya que el manejo médico es de observación.

- Trombocitopenia (Cantidad baja de plaquetas en el torrente sanguíneo)

  Se sabe que para los mayores de 18 años el porcentaje que presenta trombocitopenia severa es de 2% (M Connock, 2006); para menores a 18 años se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Trombocitopenia en niños

Edad	0 < 6	6 < 12	12 < 18
Trombocitopenia	9%	7%	13%

Fuente: Adaptado de (Kaplan P, 2006)

- Anemia

  Se sabe que las personas que están bajo TRE después de un periodo de dos años sus niveles de hemoglobina serán normales (Weinreb NJ, 2002). Por lo tanto después del segundo año del TRE los costos para el tratamiento de la anemia ya no serán relevantes. La probabilidad de presentar anemia en mayores de 18 años es de 36% (M Connock, 2006), para los niños se usaran los porcentajes señalados en la Tabla 16.Los datos se utilizarán para EG1 y EG3.

Tabla 16. Anemia en niños

Edad	0 < 6	6 < 12	12 < 18
Anemia	45%	34%	37%

Fuente: Adaptado de (Kaplan P, 2006)

- Dolor óseo crónico

  De acuerdo con la información reportada en (Charrow J, 2007), la frecuencia con la que se presenta este evento en pacientes con EG se reduce a 5% al cabo del quinto año bajo tratamiento con TRE (Ver estimaciones en el Anexo I). También se sabe del mismo documento que el 49% de los diagnosticados presentan dolor óseo crónico antes de iniciar con el TRE; este parámetro se supondrá para las personas mayores de 18 años. Para los menores de 18 años se supondrán los valores correspondientes según la Tabla 17.En cuanto a la efectividad del TRE será la misma para toda la población.

Tabla 17. Dolor óseo crónico en niños

Edad	0 < 6	6 < 12	12 < 18
Dolor óseo crónico	15%	35%	39%

Fuente: Adaptado de (Kaplan P, 2006)

- Crisis óseas

  Con los datos obtenidos de (Charrow J, 2007), para 219 pacientes con EG se modeló a partir de una Cadena de Markov de tiempo discreto los eventos de presencia o ausencia de crisis óseas, definida para el año de diagnóstico y los tres años sucesivos al mismo (Ver cálculos en el Anexo J).De este mismo artículo se sabe que después de 5 años del TRE la incidencia de nuevas crisis en pacientes con crisis ósea se reduce al 5% (Charrow J, 2007). La presencia de crisis óseas en niños menores a 18 años se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18. Crisis óseas en niños

Edad	0 < 6	6 < 12	12 < 18
Crisis óseas	4%	11%	15%

Fuente: Adaptado de (Kaplan P, 2006)

- Fractura – Lesiones líticas

El porcentaje de fracturas se reduce durante los 3 años sucesivos para los pacientes bajo tratamiento hasta que a partir del cuarto año la incidencia de este evento es casi nulo (Pinto Masís , Parra Ortega , & Dennis Verano, 2008) ver Tabla 19.

Tabla 19. Porcentaje de pacientes que presentan fracturas bajo TRE

Año	%	Año	%
1	2%	3	0.72%
2	1.20%	4	0%

Fuente: adaptado de (Pinto Masís , Parra Ortega , & Dennis Verano, 2008)

La probabilidad de presentar una lesión lítica al momento del diagnóstico es de un 23% de los pacientes adultos, mientras que en niños es menor como se puede ver en la Tabla 20. Este porcentaje de presentar una lesión lítica bajo TRE decrece hasta que su incidencia es cercana al 5% a partir del cuarto año. En cuanto al fracaso en la TRE en manifestaciones

óseas se utiliza la información asociada con la progresión de la enfermedad esquelética bajo TRE reportado por (Charrow J, 2007) de 5-10% en adultos y menos de 5% en pacientes pediátricos.

Tabla 20 Lesiones líticas en niños

Edad	0 < 6	6 < 12	12 < 18
leciones liticas	5%	9%	7%

Fuente: Adaptado (Kaplan P, 2006)

2.2.4.5.Información relacionada con la TRE

- Dosis recibida.

  La dosis del TRE se aplica cada 15 días, esta dosis se ajusta según peso y respuesta. Por lo tanto es importante saber con cuantas unidades de viales el paciente se estabilizará, pues existe el caso en que dos personas con el mismo peso son estabilizadas con diferentes unidades de vial. De lo anterior para fines del modelo, las dosis que se darán a los enfermos de EG se calcularán según el peso estimado por edad al momento del diagnóstico del paciente como se muestra en la Tabla 21. Esta estimación se basará en la siguiente fórmula:

$$\frac{Peso\ del\ paciente\ x\ unidad\ prescripta}{400} = \#\ viales\ de\ 400U\ a\ utilizar$$

Tabla 21 Unidad de vial prescrita por edad

Edad	EG Tipo 1	EG Tipo 2
2 a 4	60 U/Kg	120 U/Kg
5 a 10	60 U/Kg	120 U/Kg
11 a 20	60 U/Kg	120 U/Kg

Fuente: (CENETEC, 2011)

2.2.4.6. Ajustes por inflación

El cálculo de los costos a lo largo del horizonte bajo estudio, se evalúa tomando en cuenta un efecto inflacionario. Para este ajuste se usó la serie histórica mensual del INPC del 1 de enero del 2000 al 1 octubre 2011 que se encuentra disponible en la página del Banco de México. Al graficar dicha serie se observó que tenía una tendencia lineal por lo que se realizó una regresión lineal (ver Anexo K), con el objetivo de obtener la ecuación de la recta y así poder proyectar el INPC de los años siguientes. Para obtener la inflación de la serie histórica INPC se utilizó la siguiente fórmula.

$$inflación = \frac{INPC_t - INPC_{t-1}}{INPC_{t-1}}$$

2.2.4.7. Horizonte temporal

Determina el periodo en el cual se considerarán los costos y las consecuencias de las intervenciones sanitarias en la evaluación. El horizonte temporal no presenta necesariamente la duración de la intervención, sino el tiempo en el cual se prolongan sus efectos o costos. Para este estudio el horizonte temporal será de 15 años que comprende del 2011-2025.

2.3 Método de evaluación económica

En una evaluación económica se desarrolla una relación entre costos y beneficios obtenidos de algún proyecto, tratamiento, etc., considerando siempre los mismos escenarios y parámetros. Para una evaluación económica se necesitan tres componentes principales los cuales son: los recursos consumidos (costos), los programas específicos (por ejemplo los tratamientos, terapias, etc.) y los resultados (beneficios en salud).

Es importante señalar que mediante una evaluación económica en salud se busca maximizar el beneficio de las intervenciones de salud considerando los recursos limitados existentes (costos). Los cuatro métodos principales para realizar una evaluación económica en salud son: análisis de costos, análisis de costo-efectividad, análisis de costo utilidad y análisis de costo-beneficio. A continuación se describen estos métodos (Ruíz Martínez , 2009).

- El análisis de costo se basa en la comparación de los costos de los programas específicos manejados. Es decir, haciendo un análisis de medición y valoración de los diferentes costos considerados – costos de organización y operación (en los cuales incurre una institución de salud), y de los costos indirectos (a cargo de terceros). — En este tipo de análisis es importante considerar una tasa de descuento en el caso de haber diferencia de tiempos en los costos obtenidos, así como considerar la depreciación y la inflación.

- En el análisis de costo- efectividad se compárala relación que se tiene entre los cambios obtenidos del costo y beneficio en salud producido por las intervenciones evaluadas. Algunos de los parámetros de beneficio en salud que se pueden estimar son los años de vida ganados, vidas salvadas (o muertes evitadas), casos detectados, días libres de dolor (o de síntomas), complicaciones evitadas, el número de pacientes curados- La razón que existe entre los costos y los beneficios obtenidos. Para calcular la razón de costo-efectividad Incremental , se realiza el siguiente cociente:

$$RCEI = \frac{\Delta Costo}{\Delta Beneficio}$$

RCEI: Coeficiente o razón del costo-efectividad Incremental

Δ Costo: Es el cambio debido al costo de la aplicación de algún programa, tratamiento, intervención, etc.

Δ Beneficio: Es el cambio en el beneficio de salud debida a la aplicación de alguna intervención en salud.

El RCEI indica la proporción que existe entre el costo y el beneficio en salud generado. De lo anterior entre más pequeño sea el cociente, de la intervención analizada, resultará ser más costo efectiva. Por convención internacional, la Organización Mundial de la Salud propone considerar tres umbrales de costo-efectividad para calificar a las intervenciones de salud. Si el RCEI de la intervenciones menor o igual a 1 Producto Interno Bruto (PIB)[18] per cápita se dice que es muy costo-efectiva; si el cociente es mayor a 1 PIB per cápita pero menor o igual a 3PIB per cápita, se dice que es costo-efectiva; por último si el cociente es mayo a 3 PIB per cápita se dice que es no costo-efectiva.

Cabe resaltar que para realizar un análisis de costo-efectividad en el rubro de salud, debe existir evidencia de efectividad médica, para evitar la incertidumbre en los efectos generados. En caso de no contar con esta evidencia, se pueden tomar supuestos sobre algún parámetro médico y realizar un análisis de sensibilidad de los resultados económicos o bien se puede generar la evidencia de efectividad médica mediante un estudio.

- El análisis de costo-utilidad mide la cantidad de salud generada por las intervenciones de salud analizadas. Este análisis puede ser comparado con los dos anteriores, en particular con los resultados en salud obtenidos. Este tipo de análisis puede aplicarse cuando se buscan resultados con respecto a calidad de vida.

- Finalmente el análisis de costo-beneficio es un método tradicional en la evaluación económica, debido a que se evalúan en términos monetarios los beneficios que conlleva la aplicación de las intervenciones evaluadas. En el análisis costo-beneficio se calcula la rentabilidad de las intervenciones.

De acuerdo al modelo planteado y a la evidencia de eficacia del tratamiento para la EG, en el presente estudio se realizará un análisis de costo-efectividad, ya que se tienen costos y beneficios en salud.

[18]El PIB per cápita se calcula como la división del PIB (estimado por el INEGI) entre la población estimada para el año que se analice. En este caso, se estimó el PIB per cápita para 2010, por lo que se usó la población total del censo de población y vivienda de ese año levantado por el INEGI.

2.4 Análisis de Sensibilidad

Se trata de un proceso analítico que examina los cambios que experimentarían los resultados de las evaluaciones aplicadas a los programas y a las tecnologías sanitarias, ante las situaciones de incertidumbre que pueden plantear las posibles modificaciones de valor de las principales variables que intervienen en un modelo de evaluación económica (Gimeno, Rubio, & Tamayo, 2006) . El sentido común aconseja que deben someterse a un análisis de sensibilidad:

- Aquellos parámetros con mayor grado de incertidumbre
- Los que presenten mayor grado de variación y
- Los que tengan mayor influencia sobre los resultados finales

En la práctica, las variables habitualmente más susceptibles de estar sometidas a incertidumbre son: los valores de efectividad y de utilidad, los costos más relevantes, las tasas de descuento y los diferentes subgrupos de pacientes objetivo de la intervención analizada. Siguiendo la tipología sugerida por la comunidad de expertos (Gimeno, Rubio, & Tamayo, 2006), en la práctica se suele distinguir diferentes técnicas de análisis de sensibilidad:

- El análisis simple : que a su vez puede subdividirse en:
    a) Simple univariante, y
    b) Simple multivariante
- El análisis de umbral
- El análisis de extremos
- El análisis probabilístico
- Otros análisis estadísticos

Para los fines del presente estudio solo se aplicarán las dos primeras técnicas mencionadas, las cuales se describirán a continuación:

- Análisis simple: El análisis de sensibilidad simple trata de contestar a la siguiente cuestión ¿Cambiarán las conclusiones si se modifican, dentro de un rango razonable, las probabilidades de los acontecimientos?

El análisis de sensibilidad simple univariante constituye la forma más intuitiva de aproximar el problema de la incertidumbre. De esta forma se juzga cada variable de forma independiente; es decir manteniendo inalterables todas las demás es sus valores disponibles. Se aplica realizando una variación razonable de los parámetros sometidos a incertidumbre; para observar el impacto aislado que cada uno de ellos produce sobre los resultados y, por lo tanto, sobre el proceso de toma de decisiones.

De la información así obtenida se puede inferir si la variable analizada afectará o no al criterio de aceptabilidad, así como el grado de dicha influencia. Sus dos principales ventajas son: facilidad de uso y flexibilidad en la elección de la variable.

- El análisis Umbral

  El análisis de sensibilidad umbral identifica el valor crítico de los parámetros por encima o por debajo del cual puede variar las conclusiones de un estudio o quedar afectada una regla de decisión.

  A este aspecto, se conoce como valor de cruce al punto crítico de algunas de las variables de un proyecto, programa o intervención, que se corresponde con su nivel de variabilidad. Las pruebas de cruce o de umbral son útiles para comprender mejor los valores de los que depende la elección más eficiente, tratando así de precisar más las estimaciones de las variables relevantes y reducir con ello el grado de incertidumbre. Conociendo este valor umbral, puede deducirse por encima de tales costes será eficiente la opción y por debajo de ellos no lo será.

2.4.1 Escenarios de sensibilidad

Para el presente trabajo se define el escenario base como aquel que resulta del uso de los datos disponibles tanto de la literatura como de las bases de egresos. Para el análisis de sensibilidad se identificaron tres variables. La primera sobre el precio del TRE. La segunda es la tasa de descuento y por último la efectividad del TRE en los eventos complicado.

El análisis de la tasa de descuento se basa en el hecho de que dado que los costos como los efectos de una intervención se pueden experimentar en distintos momentos del

tiempo (dependiendo del horizonte temporal de la intervención), es necesario presentarlo en valor presente. Con este fin, en un análisis de evaluación económica tanto costos como beneficios se deben descontar por una tasa de descuento definida a nivel nacional. Por lo tanto Bajo el escenario base, tanto los costos como las ganancias en salud futuras deben ser descontadas a una tasa del 5%. Además, debe de llevarse a cabo un análisis sensibilidad invariado sobre la tasa de descuento para los costos en el intervalo del 0% al 7% y para los efectos en salud también se utilizará el intervalo de 0% al 7% (Instituto Nacional de Salud Pública , 2008).

Finalmente, el precio se analizará bajo la óptica de precio umbral. Los criterios de costo efectividad de la Comisión de Macroeconomía y Salud de la Organización Mundial de la Salud son: muy costo-efectivo: <= 1 PIB, Costo-efectivo: >1 &<= 3 PIB, No costo-efectivo > 3 PIB.

CAPITULO 3 Resultados

3.1 Estadísticas iníciales

En este capítulo se presentan los principales resultados del análisis de costo efectividad, para la Terapia de Remplazo Enzimático (TRE) de la Enfermedad de Gauchear (EG). Cabe enfatizar que las tasas de incidencia usadas se ajustaron por el 34%, ya que este es el porcentaje que le corresponde a la EG de la clave CIE-10 respectiva (ver sección 2.2.4.2 del capítulo 2).Los parámetros base que fueron considerados en el análisis se ajustaron a la inflación anual proyectada para el periodo 2011 al 2025. Estas proyecciones se presentan en la Tabla 22. Dicha información fue utilizada posteriormente para la obtención de los costos anuales de la cohorte así como el costo total de la cohorte durante los 15 años de proyección. Con los datos obtenidos se realizó el cálculo de la razón de costo-efectividad.

Cabe aclarar que se decidió no ajustar por inflación el costo del TRE, porque tradicionalmente el financiador, que en este caso es el sistema público de salud, realiza un proceso de negociación de precios con la finalidad de obtener descuentos.

Tabla 22. Parámetros principales estimados para el periodo de proyección 2011-2025

Año	Originales	2011	2012	2013	2014	2015
Concepto						
Incidencia *	N.A.	0.0000015	0.0000016	0.0000017	0.0000018	0.0000019
Inflación (1)	N.A.	1.916852%	3.435182%	3.321096%	3.214345%	3.114242%
Costo del TRE (2)	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44
Costo por diagnostico (2)	$10,749.05	$10,955.09	$11,331.42	$11,707.74	$12,084.07	$12,460.40
Costo por monitoreo (2)	$4,632.79	$4,721.60	$4,883.79	$5,045.99	$5,208.18	$5,370.38
Trombocitopenia (3)	$274.09	$279.34	$288.94	$298.53	$308.13	$317.72
Anemia (3)	$274.09	$279.34	$288.94	$298.53	$308.13	$317.72
Observ. Hígado y bazo (3)	$274.09	$279.34	$288.94	$298.53	$308.13	$317.72
Dolor crónico óseo (3)	$440.00	$630.31	$651.96	$673.61	$695.26	$716.92
Crisis ósea (4)	$850.00	$866.29	$896.05	$925.81	$955.57	$985.33
Fractura (3)	$18,380.00	$26,329.62	$27,234.09	$28,138.57	$29,043.04	$29,947.51
Leciones liticas (3)	$9,190.00	$13,164.81	$13,617.05	$14,069.28	$14,521.52	$14,973.75

Año	Originales	2016	2017	2018	2019	2020
Concepto						
Incidencia *	N.A.	0.0000020	0.0000021	0.0000022	0.0000023	0.0000024
Inflación (1)	N.A.	3.020186%	2.931645%	2.848148%	2.769275%	2.694652%
Costo del TRE (2)	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44
Costo por diagnostico (2)	$10,749.05	$12,836.72	$13,213.05	$13,589.38	$13,965.71	$14,342.03
Costo por monitoreo (2)	$4,632.79	$5,532.57	$5,694.77	$5,856.97	$6,019.16	$6,181.36
Trombocitopenia (3)	$274.09	$327.32	$336.92	$346.51	$356.11	$365.70
Anemia (3)	$274.09	$327.32	$336.92	$346.51	$356.11	$365.70
Observ. Hígado y bazo (3)	$274.09	$327.32	$336.92	$346.51	$356.11	$365.70
Dolor crónico óseo (3)	$440.00	$738.57	$760.22	$781.87	$803.52	$825.18
Crisis ósea (4)	$850.00	$1,015.09	$1,044.85	$1,074.60	$1,104.36	$1,134.12
Fractura (3)	$18,380.00	$30,851.98	$31,756.45	$32,660.92	$33,565.39	$34,469.86
Leciones liticas (3)	$9,190.00	$15,425.99	$15,878.22	$16,330.46	$16,782.69	$17,234.93

Año	Originales	2021	2022	2023	2024	2025
Concepto						
Incidencia *	N.A.	0.0000025	0.0000026	0.0000027	0.0000028	0.0000029
Inflación (1)	N.A.	2.623946%	2.556856%	2.493110%	2.432466%	2.374702%
Costo del TRE (2)	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44	$17,199.44
Costo por diagnostico (2)	$10,749.05	$14,718.36	$15,094.69	$15,471.01	$15,847.34	$16,223.67
Costo por monitoreo (2)	$4,632.79	$6,343.55	$6,505.75	$6,667.94	$6,830.14	$6,992.33
Trombocitopenia (3)	$274.09	$375.30	$384.89	$394.49	$404.09	$413.68
Anemia (3)	$274.09	$375.30	$384.89	$394.49	$404.09	$413.68
Observ. Hígado y bazo (3)	$274.09	$375.30	$384.89	$394.49	$404.09	$413.68
Dolor crónico óseo (3)	$440.00	$846.83	$868.48	$890.13	$911.78	$933.44
Crisis ósea (4)	$850.00	$1,163.88	$1,193.64	$1,223.40	$1,253.16	$1,282.92
Fractura (3)	$18,380.00	$35,374.33	$36,278.80	$37,183.27	$38,087.74	$38,992.21
Leciones liticas (3)	$9,190.00	$17,687.16	$18,139.40	$18,591.64	$19,043.87	$19,496.11

*Incidencia de la clave CIE-10 ligada a la EG, no ajustada al porcentaje correspondiente para la EG

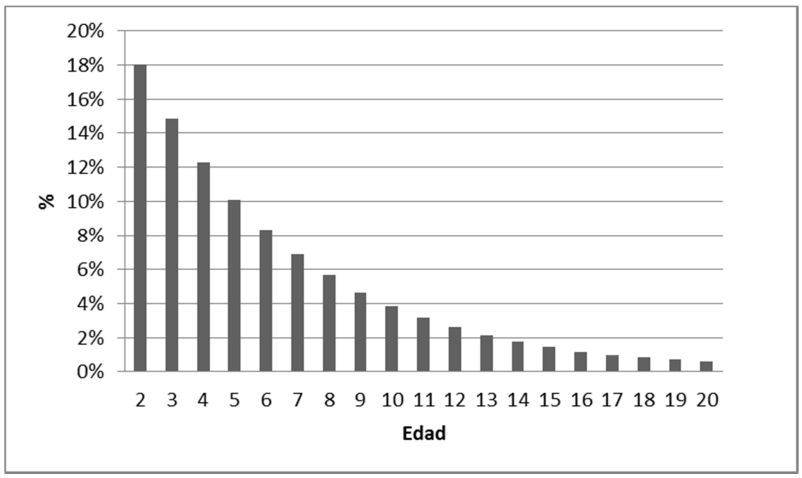
Fuente: Cálculos de la autora basados en (1) INPC, (2) Anexo L, (3) Tabulador de costos Guadalajara, (4) Tabulador de costos ISSSTE.

3.2 Características demográficas de la cohorte de EG.

El modelo de Markov realizó un seguimiento de la evolución clínica de la cohorte de enfermos con EG tipo 1 y tipo 3 en México, la cual se divide en una cohorte de partida y en una cohorte de casos nuevos (casos incidentes).

a) Corte de partida: Personas con diagnóstico de EG en el 2010. Dicha cohorte inicia con 146 enfermos, dicho dato fue obtenidos de los años anteriores observados en las bases del SAEH y SAEHS, de los cuales el 95% son tipo 1 y el resto tipo 3 (ver sección 2.2.4.2).De las bases ya mencionadas se obtuvo la distribución por edades de la población de 2 a 20 años, donde la gran mayoría de la población es menor a 7 años de edad. En la Grafica 1 se muestra la distribución ajustada de la población por edad en porcentaje, para la EG.

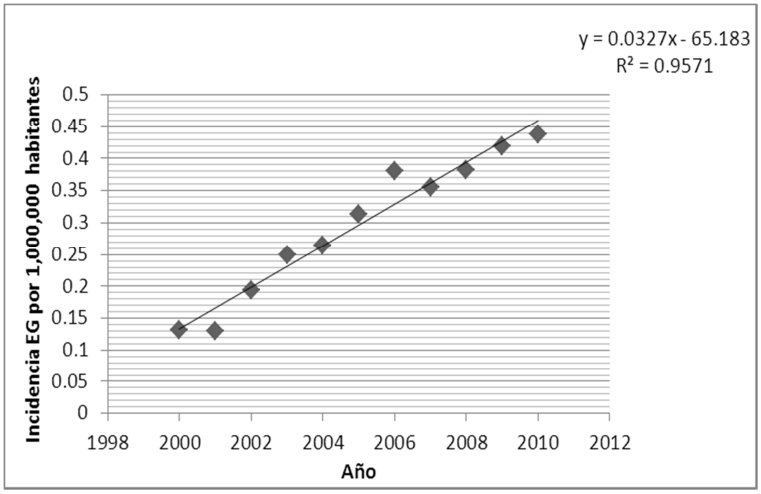
Grafica 1. Distribución porcentual de la población con EG por edadMéxico2000-2010.



Fuente: Cálculos de la autora con base en SAEH, SAEHS y Anexo H.

b) Corte de nuevos individuos (incidencia): Corresponde a los individuos a quienes se les hará el diagnóstico de EG durante los años posteriores, los cuales entrarán al inicio de la simulación. Estos individuos aparecerán de forma proporcional al crecimiento demográfico en la población mexicana y a los niveles de incidencia obtenidas de la bases del SAEH y SAEHS ajustados al porcentaje correspondiente a la EG. El comportamiento de la incidencia de la EG durante el periodo 2000-2010 puede observarse en la Gráfica 2 (Ver Anexo E).

Gráfica 2. Tasa de incidencia de la EG por 1, 000,000 habitantes, México 2000-2010.



Fuente: Cálculos de la autora con base en el Anexo E, SAEH, SAEHS 2000-2010.

Como se observa en la gráfica anterior la incidencia de la EG es lineal. Este fenómeno podría deberse a que una vez que se diagnostica a una persona con EG, sus familiares que aún no han manifestado síntomas de la enfermedad, se hagan los estudios correspondientes para saber si son o no son portadores; lo anterior debido a que la EG tipo 1 puede manifestarse en cualquier etapa de la vida y representa el 95% de la población diagnosticada. Con la información obtenida de la regresión lineal se obtuvieron los casos incidentes para la EG, los cuales se presentan en la Tabla. Para observar la incidencia por edad véase anexo M.

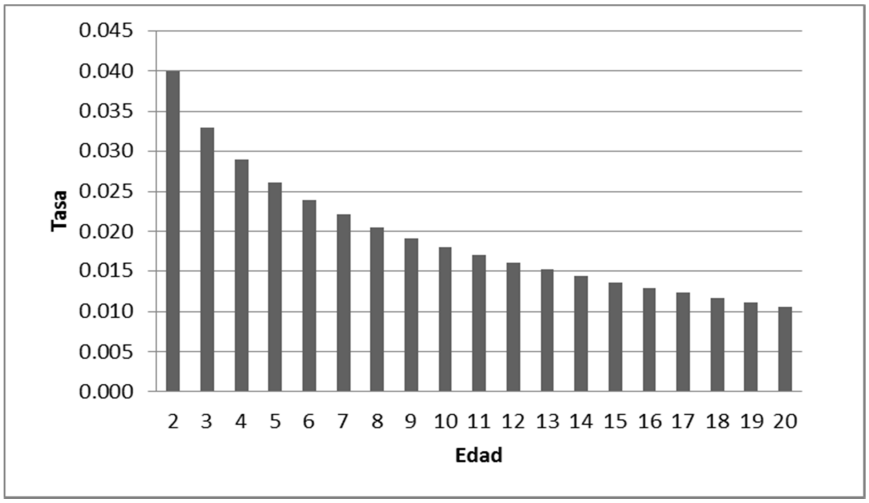
Tabla 23 Casos Incidentes de EG, México 2011-2025.

Año	Población	Año	Población	Año	Población
2011	31	2016	33	2021	38
2012	33	2017	34	2022	39
2013	33	2018	35	2023	41
2014	33	2019	36	2024	43
2015	33	2020	37	2025	45

Fuente: Cálculos de la autora.

Para poder obtener los casos prevalentes para los quince años de proyección no solo fue necesario saber el número de casos observados al año 2010 y los casos incidentes proyectados, pues se debe considerar también la probabilidad de muerte por la EG. En la Gráfica 3 se muestra la distribución por edad de la tasa de mortalidad por la EG obtenida de la base del SEED. Se puede observar que la gráfica es concordante con la información obtenida de la literatura, la cual señala que entre más temprana edad se manifieste la EG mayor probabilidad hay de morir por ella a una edad joven. Cabe enfatizar que aunque la probabilidad de morir por EG a los 2 años de edad es mayor que a la de 20 años, aún ésta es pequeña. Lo anterior es debido a la esperanza de vida, para la EG tipo 1 es de 60 años y para EG Tipo 3 se encuentra entre 30 a 40años. Por lo ya explicado en la sección 2.2.3.2 la tasa de defunción por EG para cada edad se mantuvo constante durante la proyecciones del 2011 al 2025.

Gráfica 3. Tasa de mortalidad por edad por 1, 000,000 personas con EG, México 2000-2009.



Fuente: Cálculos de la autora basados en la base del SEED, 2000-2009

Con las estimaciones de incidencia, la tasa de mortalidad por EG y la tasa de mortalidad general obtenida de las proyecciones de CONAPO, así como también la cohorte de partida, se obtuvieron los casos prevalentes anuales, los cuales se muestran en la Tabla. Para observar casos prevalentes por edad consultar el anexo N.

Tabla 24. Casos prevalentes de EG en población de 2 a 20 años, México 2011-2025

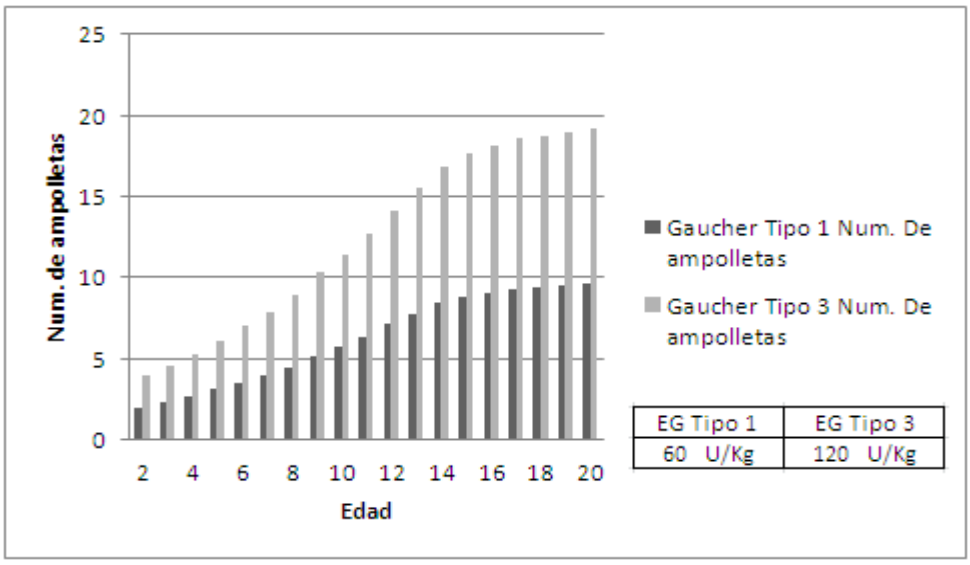
Año	Población	Año	Población	Año	Población
2011	177	2016	341	2021	521
2012	210	2017	375	2022	560
2013	242	2018	410	2023	601
2014	275	2019	446	2024	644
2015	308	2020	483	2025	689

Fuente Cálculos de la autora basados en los casos encontrados en la bases SAEH, SAEHS, SEED y CONAPO

Como dato clínico relevante de la EG, se tiene el número de ampolletas utilizadas por paciente. Debido a que el número de viales suministrada al paciente depende de su peso, la cual tiene una relación directa con la edad. En la Gráfica 4 se muestra el número de ampolletas utilizadas de acuerdo al tipo de EG por edad, en donde se puede observar que los pacientes con EG tipo 3 requieren mayor número de ampolletas, esto es debido a que la unidad de viales por kilogramo que reciben es mayor. En la Gráfica 5 se muestra el porcentaje de dosis recibidas del TRE a lo largo de la proyección en donde predomina la dosis de 60 U/kg lo que no es de sorprenderse

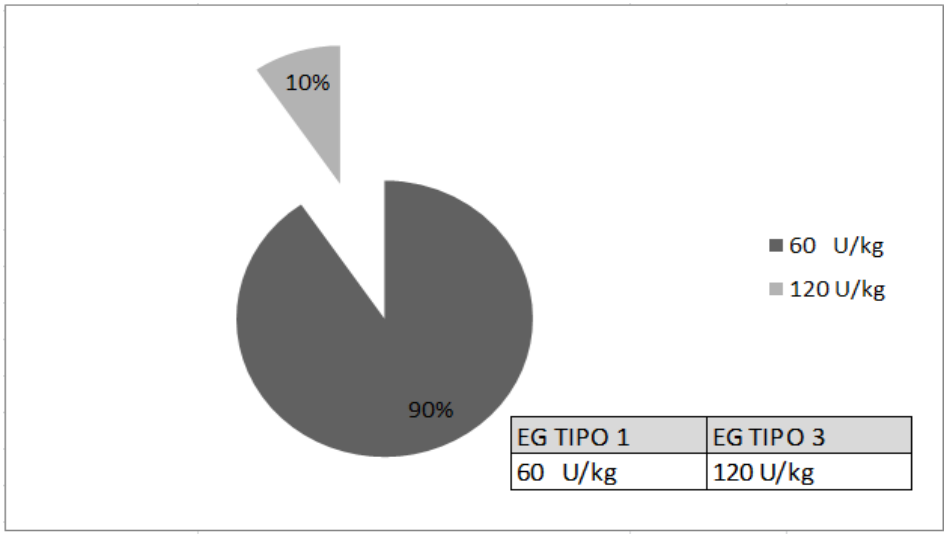
debido a que el 95% de los pacientes son diagnosticados con EG tipo 1. Se debe recalcar que la dosis del TRE se definió de acuerdo al tipo de EG, así como también que a cada paciente se le suministra la dosis correspondiente del medicamento cada 2 semanas.

Gráfica 4. Número de ampolletas por grupo de edad, México



Fuente: Cálculos de la autora con base en el Anexo O

Gráfica 5. Distribución porcentual de la dosis del TRE, por tipo de EG, periodo 2011-2025, México



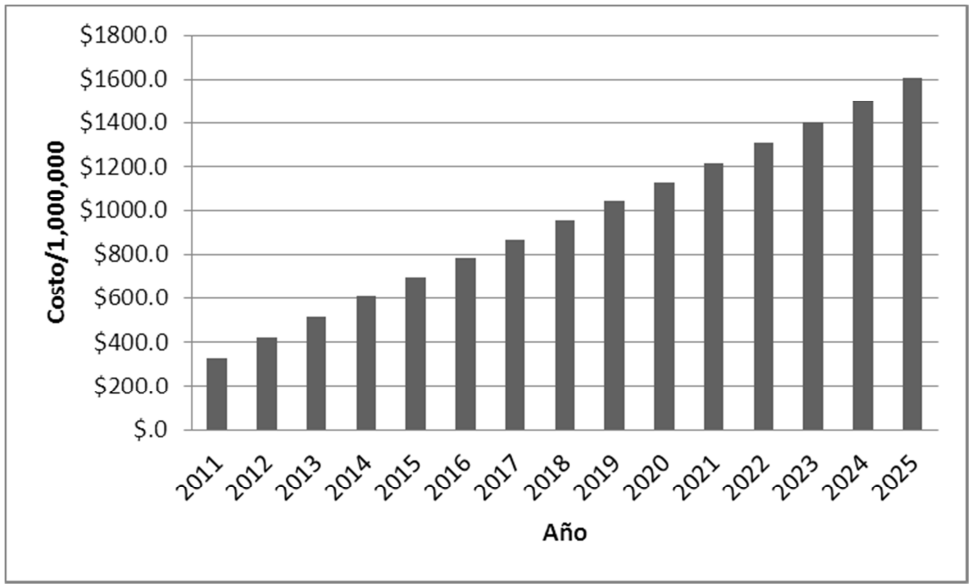
Fuente: Cálculos de la autora con base en el Anexo O

3.3 Componente del costo total de la EG

Para obtener el costo total de la EG se tomaron en cuenta los costos anules de diagnóstico, seguimiento, TRE y tratamiento de complicaciones causadas por la enfermedad. Dichos costos están sujetos a la incidencia y prevalencia de los pacientes con EG.

En la sección anterior se analizó el crecimiento de la población objetivo la cual es modelada en forma lineal, por lo que a medida que la población crece, los costos totales también se incrementarán con la misma tendencia a excepción del TRE ya para fines de este estudio se mantuvo constante durante el periodo de proyección. En la Gráfica 6 se muestra los costos anules para la EG durante los 15 años de proyección.

Gráfica 6. Costo total de atención de toda la cohorte con EG, México 2011-2025. Montos en millones de pesos

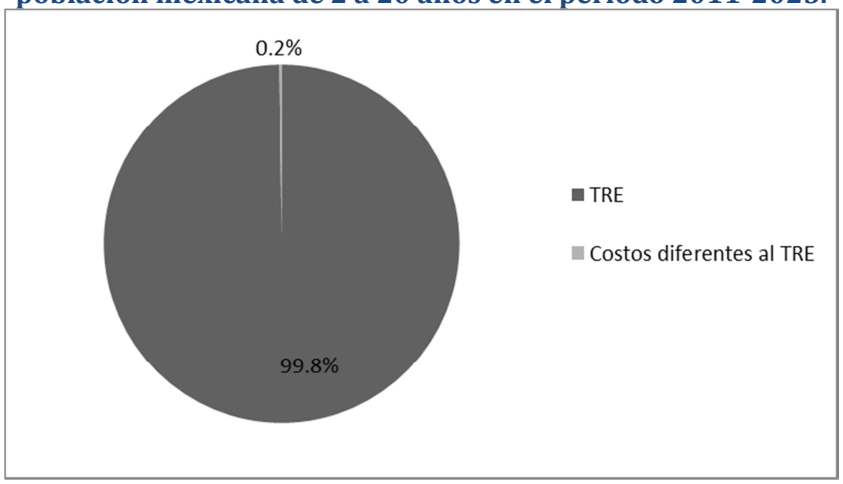


Fuente: Cálculos de la autora con base en Anexos N, y lo costos presentados en Tabla 22

La contribución porcentual al costo total del 2011-2025 de la EG se muestra en la Gráfica 7 donde se puede observar que el TRE representa el 99.8% del costo total; por lo tanto es notorio que la variable dominante en el modelo es el TRE, lo cual no es de sorprender ya que el costo del TRE de un año para una persona diagnosticada a la edad de 2 años con EG tipo1 es de $

812,416.58 mientras que para EG tipo 3 es de $1,624,833.16., ahora bien si considermos a una persona persona que entra al modelo a la edad de 2 y que sale de este hasta la edad de 20 años, elcosto solamente del TRE para la EG tipo 1 es de $89,079,694.33 y para EG tipo 3 es de $97,225,000.07.

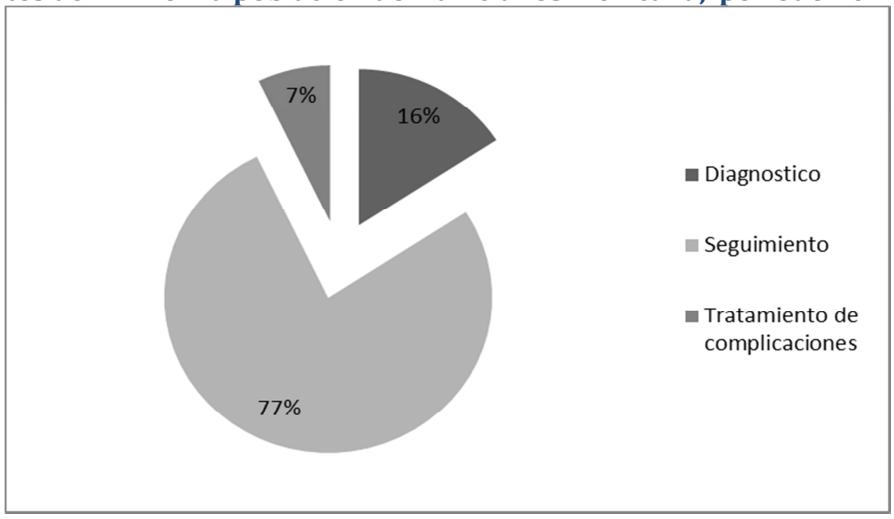
Gráfica 7. Distribución porcentual de los Costos totales del tratamiento de EG en población mexicana de 2 a 20 años en el periodo 2011-2025.



Fuente: Calculos de la autora basados en el modelo de la seccion 2.1 de capítulo 2 , Anexo L y Anexo N

En la Gráfica 8se muestra la distribucion porcentual de los costos diferentes al TRE, donde la variable dominate es el seguimiento o monitoreo ya que esta establecido en las guías clinicas de la EG que el monitoreo para las personas que reciben tratamiento deben de ser evaluadas 1 vez al año.

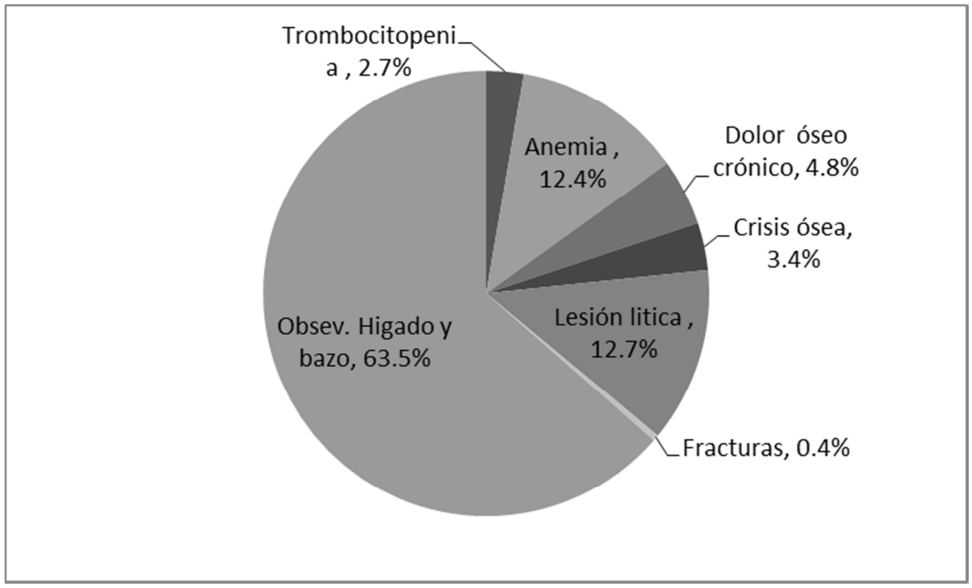
Gráfica 8.Distribución porcentual de los costos totales del tratamiento de EG diferentes del TRE en la población de 2 a 20 años mexicana, periodo 2011-2025.



Fuente: Calculos de la autora basados en ell anexo L

El aporte porcentual de las variables que comprenden el costo de tratamiento de la complicaciones por EG se muestran en la Gráfica 9. Ya que el bazo y el higado agrandado son características generales de la enfermedad ya que esta indicado en todas las guías clinicas hacer un chequeo o seguimiento de la evolución de estos horganos pués estos son los más afectados por la EG, por lo cual no es raro que dicho chequeo sea la variable con mayor aporte porcentual.

Gráfica 9. Distribución porcentual de los costos diferentes al TRE de la población mexicana de 2 a 20 años en el periodo 2011-2025.



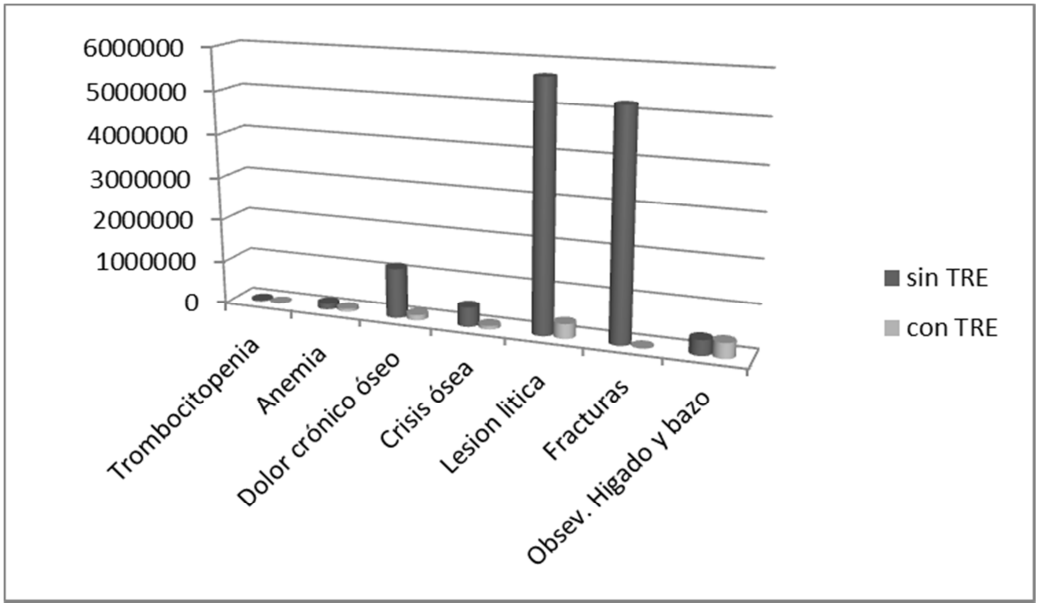
Fuente: Cálculos de la autora

3.4 Beneficios económicos del TRE

En la sección 2.2.4.4 se señalaron los beneficios que se obtiene en salud al estar bajo el tratamiento del TRE. En la Gráfica 10 se muestra los costos del tratamiento de complicaciones con TRE y sin TRE. Es evidente que al disminuir los eventos de complicaciones causados por la EG también disminuyan los costos, en especial en los eventos de fracturas el cual bajo TRE reduce su costo 482.21 veces y en las lecciones líticas disminuyen 5.76 veces su costo, los dos eventos mencionados son los más costosos de tratar. Puesto que existe un ahorro en los eventos de complicaciones y por lo tanto una ganancia en calidad de vida, se debe analizar si esto es

suficiente para compensar el uso del TRE. Por lo observado en la Gráfica 7, existe evidencia de que los beneficios no compensan el uso del tratamiento.

Gráfica 10 Costo de tratamiento de complicaciones de la EG con y sin TRE, población de 2 a 20 años, México 2011-2025.



Fuente: Cálculos de la autora basado en (Kaplan P, 2006) y (Charrow J, 2007)

3.5. Razón de costo efectividad

Debemos recordar que el término análisis de costo-efectividad se refiere al análisis económico de una intervención de salud. El análisis se centra en comparar los costos y los beneficios de una intervención en relación a otra intervención. Para el presente trabajo dicho análisis compara el número de complicaciones evitadas con el uso o no uso del TRE. Para la comparación, intervienen varios factores como son: el costo de la intervención, el número de personas alcanzadas (cobertura), incidencia de la EG y la eficacia de la intervención. Siendo el propósito del análisis de costo-efectividad cuantificar si vale la pena invertir en la intervención (el TRE) respecto a los beneficios en salud esperados (complicaciones evitadas).Para obtener la Razón de Costo-Efectividad Incremental (RCEI) se tomaron en cuenta los costos totales anuales de la atención médica con TRE y sin TRE así como los beneficios en salud, los cuales se trajeron a valor presente con una tasa de descuento del 5%, ver Tabla 25.

Tabla 25. Análisis de Costo–Efectividad para la población mexicana de 2 a 20 años con EG, periodo 2011-2025

Concepto	Costos		Eventos clínicos	
	Con TRE	Sin TRE	Con TRE	Sin TRE
TRE	$9,079,785,111.20	$0.00	4009.81	4009.81
Costos de diagnostico	$4,933,294.69	$4,933,294.69	367.73	367.73
Costos seguimiento	$23,994,199.50	$23,994,199.50	4009.81	4009.81
Trombocitopenia	$60,486.35	$120,972.71	171.01	342.02
Anemia	$275,948.29	$551,896.59	780.12	1560.24
Dolor crónico óseo	$107,982.35	$969,487.14	141.54	1209.53
Crisis ósea	$76,833.57	$442,804.02	69.69	401.65
Lesión lítica	$283,836.43	$4,750,956.37	17.19	284.28
Fracturas	$9,463.46	$4,249,873.92	0.31	126.34
Obsev. Hígado y bazo	$1,419,551.40	$1,419,551.40	4009.81	4009.81
TOTAL	$9,110,946,707.25	$41,433,036.34	13577.04	16321.23
Δ Costos = $9,069,513,670.91 Ahorro económico				
Δ Beneficios = 2744.19 Casos evitados				
Criterio de la Organización Mundial de la Salud OMS de Costo-Efectividad				
Muy costo efectivo RCEI<= 1 PIB per cápita				
Costo efectivo RCEI > 1 PIB per cápita & RCE<=3 PIB per cápita				
No costo efectivo RCEI > 3 PIB per cápita				
1 PIB per cápita (México)= $127,766.69				

Fuente: cálculos de la autora basados en las Tabla 22 y anexo N

$$RCEI = \frac{\Delta Costo}{\Delta Beneficio} = \$3{,}304{,}987.61 \qquad \text{Por complicación evitada}$$

Los resultados anteriores indican que la RCEI es 25.87 veces 1 PIB per cápita por lo que la TRE se clasificaría como no costo-efectiva. Como complemento de la evaluación económica es necesario hacer un análisis de impacto presupuestal para dar elementos al decisor sobre si la introducción de la TRE es financieramente sustentable en el mediano plazo.

3.6. Impacto Presupuestal (IP)

Debe recordarse que un análisis de IP se define como una estimación de la alteración prevista en el gasto sanitario asociado a la atención de una patología o grupo de pacientes concretos al incluir una nueva intervención sanitaria en el tratamiento. Para el desarrollo del impacto presupuestal se tomaron en cuenta todos los costos presentados en la Tabla 25 .El resultado de la estimación puede presentarse en veces el monto original del gasto sanitario o en porcentaje de aumento de dicho gasto. Para el análisis de la EG, el resultado del IP se presenta en la siguiente ecuación:

$$\frac{9{,}110{,}946{,}707.25}{41{,}433{,}036.34} = 220 \qquad \text{veces el gasto original}$$

Por lo tanto el presupuesto de gasto para implementar el TRE debe aumentarse a un nivel poco sustentable. Desde el punto de vista económico tanto el resultado del RCEI como del IP indican que resulta ser más conveniente no implementar la TRE, sin embargo dichos resultados son un buen ejemplo de que a pesar de lo que señala la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en el artículo 4, donde se explica que toda persona tiene derecho a la protección de la salud. El Sistema Nacional de Salud y el contexto macro-económico del país cuentan con recursos limitados, por lo que debe analizarse con mucho cuidado la implementación de una terapia tan costosa y con resultados en salud tan pobres.

Por otro lado la finalidad más importante de un sistema público de salud es la provisión de servicios hacia la población que sirve. Bajo esta perspectiva es obligación de las instituciones públicas de salud el generar mecanismos para poder hacer un uso eficiente de los recursos financieros disponibles.

Bajo esta situación se torna importante el realizar un análisis de sensibilidad sobre variables que tengan un peso importante en el resultado de la RCEI que puedan ser sujetas a modificación. Para el presente análisis las variables a ser estudiadas son: el precio por ampolleta, la tasa de

descuento y el nivel de efectividad del TRE. Estos análisis se presentan en las siguientes secciones.

3.7. Análisis de sensibilidad del TRE

El análisis de sensibilidad es un proceso analítico que examina los cambios que experimentarían los resultados de las evaluaciones aplicadas a los programas y a las tecnologías sanitarias, ante las situaciones de incertidumbre que pueden plantear las posibles modificaciones de valor de las principales variables que intervienen en un modelo de evaluación económica (Rubio, Tamayo, Gimeno , & Repullo, 2006). De lo analizado en la Gráfica 7 la variable más influyente en el modelo es el TRE, por lo que cualquier variación en el precio del TRE, tendrá un fuerte impacto en la RCEI.

El análisis de sensibilidad realizado sobre el precio de la ampolleta del TRE permitirá identificar el precio umbral para que la RCEI sea costo-efectivo o muy costo-efectivo de acuerdo con el rango de costo-efectividad propuesto por la OMS. En la Tabla 26 se muestra cual debería ser el descuento del TRE para ser costo-efectivo (CE).

Tabla 26. Análisis de sensibilidad sobre el precio de la ampolleta del TRE ofertado a México. (Pesos de 2011)

Umbral costo efectividad	Descuento	Precio por ampolleta
Costo-efectivo (3 veces el PIB per cápita)	88.30%	$2,011.94
Muy Costo-efectivo (1 PIB per cápita)	96.03%	$683.64

Fuente Cálculos de la autora

3.8. Análisis de sensibilidad de la tasa de descuento

La tasa de descuento es utilizada para descontar los flujos futuros de efectivo y beneficio a su valor presente. A medida que se modifica la tasa de descuento habrá cambios en los costos y en la efectividad.Nótese que el Valor Presente de cualquier flujo futuro aumentará si la tasa de descuento disminuye. Por lo tanto, cuanto mayor sea la tasa de descuento y cuanto más lejano esté en el tiempo este flujo, menor será el valor presente, ver Tabla 27.

En la Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México, se establece una análisis de sensibilidad de la tasa de descuento del 0% al 7% (Instituto Nacional de Salud Pública , 2008).Como se observa en el cuadro de esta sección la RCEI no deja de estar por arriba de los $3,000,000.00, lo que hace evidente que la tasa de descuento no es una variable suficientemente influente como para hacer un cambio relevante en la RCEI.

Tabla 27. Análisis de sensibilidad de la tasa de descuento 0% al 7%, México2011-2025, montos a pesos de 2011

Tasa de descuento	Costo CON TRE	Costos SIN TRE	Eventos complicados CON TRE	Eventos complicados SIN TRE	RCEI
0%	$14,377,526,081.02	$66,055,074.89	1830	6162	3,303,725.11
1%	$13,059,240,392.57	$59,872,163.42	1668	5602	3,303,978.06
2%	$11,891,604,128.39	$54,405,667.97	1524	5106	3,304,231.45
3%	$10,855,112,973.38	$49,561,948.80	1396	4666	3,304,484.62
4%	$9,933,026,422.45	$45,260,726.57	1282	4274	3,304,736.91
5%	$9,110,946,707.25	$41,433,036.34	1180	3924	3,304,987.61
6%	$8,376,465,943.19	$38,019,514.35	1089	3612	3,305,236.01
7%	$7,718,869,831.17	$34,968,960.52	1007	3332	3,305,481.41

Fuente: Cálculo de la autora basado en Tabla 22 y Cálculos de la autora basado en anexo L

3.9. Análisis de sensibilidad sobre la efectividad del TRE

En este análisis se desea observar que tan sensible es el modelo al incremento de la efectividad del TRE medido en el número de eventos complicados evitados los resultados de dicho análisis de pueden observar en la Tabla 28.

Tabla 28 Análisis de sensibilidad de eventos complicados evitados bajo TRE, Población mexicana 2011- 2025

Trombocitopenia	Δ Efectividad del TRE	Eventos complicados evitados	Costos total de eventos tratados con TRE	RCEI
Efectividad del TRE	30%	222	$42,340.45	$3,244,328.05
50%	50%	257	$30,243.18	$3,205,110.31
	75%	299	$15,121.59	$3,157,401.47
Dolor òseo				
	Δ Efectividad del TRE			
Efectividad del TRE	30%	1110	$75,587.65	$3,254,614.55
9%	50%	1139	$53,991.18	$3,221,876.81
	75%	1174	$26,995.59	$3,181,869.08
Leciòn litica				
	Δ Efectividad del TRE			
Efectividad del TRE	30%	272	$198,685.50	$3,257,677.81
6%	50%	276	$141,918.22	$3,253,638.57
	75%	280	$70,959.11	$3,248,603.53
Anemia				
	Δ Efectividad del TRE			
Efectividad del TRE	30%	1014	$193,163.81	$3,010,204.22
50%	50%	1170	$137,974.15	$2,861,976.50
	75%	1365	$68,987.07	$2,696,027.82
Crisis òsea				
	Δ Efectividad del TRE			
Efectividad del TRE	30%	353	$53,783.50	$3,239,374.08
17.4%	50%	367	$38,416.79	$3,223,321.18
	75%	384	$19,208.39	$3,203,477.33
Fracturas				
	Δ Efectividad del TRE			
Efectividad del TRE	30%	126	$6,624.42	$3,263,643.50
0.4%	50%	127	$4,731.73	$3,263,568.90
	75%	128	$2,365.86	$3,263,475.66

Fuente: Cálculos de la autora

En la Tabla 28, se puede ver que la anemia y la trombocitopenia son los eventos más frecuentes en la historia natural de la EG, por lo que son las variables que tiene un “impacto en

la RCEI significativo", sin embargo el incremento en los beneficios en los dos eventos mencionados anteriormente no son lo suficientemente significativo para modificar el RCEI. Dichos resultados refuerzan la idea de que los beneficios del TRE no compensan el gasto económico del tratamiento.

Conclusiones

Antes de implementar un nuevo servicio o una nueva tecnología en el sector salud, se debe realizar un análisis de los beneficios y consecuencias que traería el implementar o no implementar dicho servicio, tanto a nivel económico como de los beneficios en salud. Este tipo de análisis es fundamental para países como México en, donde los recursos financieros son limitados.

Por lo anterior, el objetivo principal del presente estudio fue llevar a cabo el análisis costo-efectividad del tratamiento de remplazo enzimático (TRE), para la enfermedad de Gauchear (EG) en el contexto mexicano, tomando en cuenta las siguientes variables: la efectividad del TRE, costo del TRE, diagnóstico, seguimiento clínico, así como el manejo de las complicaciones causadas por la EG. Para dicho análisis se desarrolló un modelo de Markov que representó la historia natural de la EG, ya que está justificado utilizar este tipo de modelos principalmente cuando se trata de enfermedades con complicaciones o acontecimientos repetitivos, irreversibles y de largo plazo.

Los resultados presentados en el capítulo 3 evidencian que el tratamiento integral de la EG tipo 1 y EG tipo 3 se realiza a un costo extraordinariamente elevado para el sector salud mexicano. Con respecto a los componente de dicho costo, el monto asociado al TRE representa el 99.8%;del 0.2% restante de los gastos totales, el 77% de éste lo representa el seguimiento clínico, 16% el diagnóstico y solo el 7% representa el tratamiento de eventos clínicos causados por la EG. Para el periodo de análisis 2011-2025 el costo total del TRE para una cohorte de 689 niños con edades entre 2 y 20 años, es de $9, 110, 946, 707.25 pesos.

Por lo anterior se debe hacer la siguiente pregunta ¿vale la pena invertir en el TRE? La forma en que se respondió está pregunta fue calculando la razón de costo efectividad Incremental (RCEI). Para dicho cálculo se compararon los costos totales de la atención médica con y sin TRE así como los beneficios en salud del periodo 2011-2025. El resultado de la RCEI fue de $3, 304, 987.61 por evento complicado evitado, el cual equivale a 25.87 veces el PIB per capital. Lo cual equivaldría a incrementar el presupuesto del gasto original destinado para la EG tipo 1 y EG tipo 3, 220 veces.

El resultado del RCEI anterior, de acuerdo al rango de costo-efectividad propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS)[19], indica que el tratamiento de la EG es no costo-efectivo, pues su RCEI está muy por arriba del rango de Costo-efectividad, lo que indica que los beneficios en salud no justifican la inversión en el TRE.

Dada la naturaleza de enfermedad rara que ostenta la EG, es de sumo interés para el sistema de salud contar con resultados que permitan conocer las condiciones para las cuales el TRE para EG sí sea costo-efectivo. Por lo cual se hizo un análisis de sensibilidad sobre la variable más influyente en el modelo,—el precio del TRE—, con la finalidad de encontrar el precio umbral de la RCEI, la cual debe de ubicarse entre 1 PIB per capital y 3 PIB per cápita. Para que la RCEI se ubicara dentro del rango ya mencionado el TRE debiese tener un descuento del 88.30% para ser costo-efectivo y 96.03% para ser muy costo-efectivo. El resultado anterior abre la siguiente interrogante, ¿Es factible que el sector Salud Mexicano obtenga dicho descuento?. Por los gastos que genera el desarrollar y producir dicha tecnología para el fabricante, así como la baja demanda del medicamento en el mercado es obvio que dicho descuento es poco factible en el mediano plazo, por lo cual el sector salud debe de negociar un descuento razonable del TRE que beneficie a todos los involucrados (paciente, productor y pagador público).

El segundo análisis de sensibilidad que se realizó fue sobre la tasa de descuento anual en un rango de 0% a 7%, pues a mayor tasa, el tomador de decisiones le da mayor peso al dinero que tiene hoy y a menor tasa el tomador de decisión le da menor peso al dinero que tiene hoy, por lo que se considera una variable influyente en el modelo. Sin embargo, los resultados de este análisis se observó que la RCEI nunca se encontró por debajo de $3, 000,000 por lo tanto la influencia de esta variable es poco significativa.

Como último análisis de sensibilidad se aumentó la efectividad del TRE en cada uno de los eventos clínicos complicados por la EG hasta un 75%, ya que la efectividad es una variable que se considera relevante para la RCEI. Se observó que el dolor óseo redujo la RCEI a $3 181, 869.08 por evento complicado evitado y la anemia a $ 2,969, 027.82; para los demás eventos complicados la RCEI tuvo muy poca variación. Lo cual consolida la idea de que aunque se

[19]El rango de costo-efectividad de la OMS establece que una intervención es muy costo-efectiva si la RCE es menor a un PIB per capital, costo-efectiva si la RCE está entre una y tres veces el PIB per cápita y no costo-efectiva si la RCE es mayor a 3 veces el PIB per cápita.

aumente los beneficios esto no justificará la implementación del TRE al precio base por ampolleta propuesto.

A pesar de que en este estudio se hizo todo lo posible por incorporar la mayor información disponible, existe mucha incertidumbre alrededor de varios supuestos para el modelo económico. El principal de ellos fue el que se hizo sobre la incidencia de la EG ya que, por un lado no se cuenta con un registro nacional de enfermos y por otro lado la EG comparte la Clave CIE-10 con otras tres enfermedades raras. Lo anterior imposibilitó estimar con mayor precisión el número de enfermos esperados por año en el contexto mexicano. Si bien el uso de la incidencia a nivel mundial es la información que se tiene disponible, su uso en México puede traer como consecuencia una sobre o sub estimación de los casos.

Por la forma en que se construyó la RCEI, no se pudo hacer un análisis de sensibilidad de la incidencia de la enfermedad, pues está estipulado que todo paciente con edad al diagnóstico entre 2 y 20 años tiene garantizado el financiamiento público de su TRE., De lo anterior, a medida de que aumenta la población, aumentan los costos y los beneficios en la misma proporción, por lo tanto la RCEI se mantiene dentro del rango de los $3, 303, 000-$3,306,000,es decir, la RCEI nuca está dentro de los limites necesarios para ser considerada costo efectiva (1 y3 PIB per capital); cabe destacar que pasa lo mismo en el caso contrario pues a medida que disminuye la población lo hacen los costos y los beneficios.

Otra gran limitante del modelo es el acotamiento de la edad, pues el modelo solo analiza a las personas con edad entre 2 años y 20 años. Esta restricción se debió a que en el análisis de las bases de egresos hospitalarios del sector público (SAEHS y SAEH) se identificó una concentración en dicho rango de edades.

En esta evaluación económica no se incluyeron los costos indirectos de la enfermedad como años de vida económicamente activa perdidas por la EG debido a que en el periodo de análisis de la cohorte solo se incluirían cinco años de vida económicamente activa. Tampoco se incluyó en el modelo la pérdida económica que causaría si alguno de los familiares deja de trabajar para cuidar a la persona con EG durante el periodo de análisis.

Para tratar de solventar las limitantes que se tienen en este trabajo, se sugiere establecer un registro nacional de pacientes con EG, en donde se capten tanto la dosificación de TRE que están recibiendo como la evolución en términos de eventos clínicos. Dichos datos, que pueden ser

captados a través de sistemas informáticos vinculados con expedientes clínicos electrónicos, permitirán contar con información valiosa para la negociación del precio del TRE.

Los resultados estimados en el presente estudio informan sobre los beneficios en salud; así como sobre los costos de implementación del TRE. Se debe tener en cuenta que puede haber diferencias entre las estimaciones del estudio y la realidad, debido a la escasa información epidemiológica, tanto internacionalmente como en México; así como a la forma en cómo será efectuada la estrategia de compra del TRE mediante los supuestos asumidos, el costo del TRE, objetivos, recursos, etcétera. Los resultados aquí presentados forman parte de un escenario conservador.

Finalmente, se concluye que de acuerdo a los resultados estimados en el presente estudio, y el gran desafío que enfrenta actualmente el sector salud, el cual es lograr distribuir los escasos recursos del sector de modo que pueda abordar los problemas de salud de la población en forma efectiva, eficiente y equitativa, el financiamiento público del TRE debe sujetarse a un muy estricto control de resultados y a un proceso de negociación de precio muy agresivo que esté en función de los beneficios reales obtenidos por los pacientes con EG.

Sugerencia de estudios futuros: uso de modelos similares en otras enfermedades raras. Actualizar el presente estudio conforme se tengan más datos del contexto mexicano, así como, información del surgimiento de otras opciones de tratamiento para pacientes con EG cuando dichas opciones se desarrollen.

Bibliografía

Genetic home reference . (enero de 2008). Recuperado el 14 de septiembre de 2011, de http://ghr.nlm.nih.gov/condition/niemann-pick-disease

Medicina y Farmacología. (26 de Febrero de 2010). Recuperado el 8 de julio de 2011, de http://medicinafarmacologia.blogspot.mx

(2011). Enfernedad de Gaucher de inicio en la edad pediatrica. Estudio de la correlación genotipo-fenotipo, del crecimiento de los pacientes y de la respuesta al tratamiento enzimatico sustitutivo .

Hematimetría y bioquímica. (30 de junio de 2011). Recuperado el 12 de julio de 2011, de http://www.xuletas.es/ficha/hematimetria-y-bioquimica/

Alfonso, P., Guraldo castellano, P., Girnberg, D., laclérica Giménez , A., P., L., Vale Mota, M., y otros. (2009). manifestaciones cutáneas . *la afectación ósea de la enfermedad de gaucher*, 67.

Apelra. (2007). *Asociación de pacientes con enfermedades lisosomales de la republica argentina* . Recuperado el 23 de febrero de 2011, de enfermedades lisosomales : http://web.apelra.org.ar/enfermedades2.php?enfe=gaucher

Baldellou A, A. G. (2004). Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr.* , 163(2):67-75.

Baldellou, A., Dalmau, J., & Sanjurjo, P. (2006). Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher en la infancia. *Acta Pediatr Esp*, 64: 175-180.

Bibliomed. (2000). *buenaSALUD.* Recuperado el 2011 de marzo de 3, de dicciomario médico: http://www.buenasalud.com/dic/DicSearchResults.cfm?Search=necrosis+&x=29&y=5

cardiovascular, A. d. (s.f.). *Hipertensión pulmonar*. Recuperado el 16 de marzo de 2011, de http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integradotercero/mec-231_clases/mec-231_cardiol/cardio3_29.html

CENETEC. (2011). Diagnósico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo1. *Guía de practica clinica* , 11-46.

Charrow J, D. B. (2007). The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet.* , 71(3):205-11.

Definiciones de medicina . (2011). *Definiciones completas de medicina.* Recuperado el marzo de 5 de 2011, de http://www.definicionesdemedicina.com/

Enciclopedia - medicina . (2012). *enciclopedia básica de medicina interna, orientada a pacientes*. Recuperado el 22 de marzo de 2012, de http://www.enciclopedia-

medicina.com21x.com/info/medicina-familiar/CONVULSIONES-MIOCLONICAS-Enciclopedia-basica-de-medicina-familiar_807543808_p.html

Enciclopedia de salud. (6 de Octubre de 2010). *Enciclopediasalud.com*. Recuperado el 9 de marzo de 2011, de La enciclopedia de artículos y respuestas de salud, dietética y psicología: http://www.enciclopediasalud.com/definiciones/comorbilidad

Farmacología, M. y. (12 de Marzo de 2011). *Medicina y Farmacología*. Recuperado el 2 de septiembre de 2011, de http://medicinafarmacologia.blogspot.mx/2011/03/hemocitoblastos.html

Gamboa, G. (2011). *Anatomia y la función del hígado*. Recuperado el 2011 de febrero de 24

Gimeno, J. A., Rubio, S., & Tamayo, P. (2006). *Economía de la salud:intrumentos.* Díaz de santos.

Harrison. (2005). Enfermedad por almacenamiento lisosomal. En Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, & Jameson, *Principios de medicina interna Vol ll* (págs. 2549-2552). Mc Graw Hill.

Harrison. (2005). modificación genética de los citoblastos . En Kasper, Braunwald , Fauci, Hauser, Longo, & Jameson , *Principio de medicina interna* (pág. 443). Mc Graw Hill.

IECS. (2007). Terapia de reemplazo enzimático en Enfermedad de Gaucher. *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria*, 10.

infogen. (27 de enero de 2011). *sindrome de Gaucher* . Recuperado el 2011 de febero de 12, de http://www.infogen.org.mx/Infogen1/servlet/CtrlVerArt?clvart=9472

Información Para Prescribir (IPP), C. (s.f.). *Informació para prescribir.* Recuperado el 22 de febrero de 2011, de http://www.genzyme.com.co/prod/cz/gzla_p_pd_co_cz-pi.pdf

Instituto Nacional de Salud Pública . (2008). *Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del cuadrp básico de insumos del sector salud en méxico.* México.

Joel Charrow, M., Hans C. Andersson, M., Paige Kaplan, M., Edwin H. Kolodny, M., Pramod Mistry, M., Gregory Pastores, M., y otros. (2000). The Gaucher Registry - Demographics and Disease Characteristics of 1698 Patients With Gaucher Disease . *Arch Intern Med*, 160(18):2835-2843.

K. Kaneshiro , N. (2011). *MedlinePlus*. Recuperado el 6 de marzp de 2011, de Enfermedad de Gaucher: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000564.htm

Kaplan P, A. H. (2006). The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 160(6):603-8.

Kumar, V., Cotran, R. S., & Robbins , S. L. (2007). patologia humana. Ea.

Kumar, V., Cotran, R. S., & Robbins, S. L. (2007). Patología humana. En *Patoligía humana* (pág. 224). España: ELSEVIER.

M Connock, A. B.-S.-G. (2006). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess*, 10(24):iii-iv, ix-136.

MedlinePlus. (29 de junio de 2012). *MedlinePlus*. Recuperado el 4 de julio de 2012, de http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/pulmonaryhypertension.html

MedlinePlus. (mayo de 21 de 2012). *oftamoplejía supranuclear*. Recuperado el 12 de junio de 2012, de http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001624.htm

Mota, R. (2004). Complicaciones esqueleticas de la Enfermedad de Gaucher. *Monográfia clínica*, 3-5.

Muñoz Gil, C. (2011). *MAPFRE*. Recuperado el 3 de mayo de 2011, de http://www.mapfre.com/salud/es/cinformativo/hipertension-portal.shtml#

OMS. (2012). unidos para combatir las enfermedades raras . *Boletín de la Organización Mundial de la Salud* , 401-476.

Ornelas , S. F. (2010). Consenso Méxicano de Enfermedad de Gaucher . *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*, 167-186.

Orphanet. (15 de Septiembre de 2010). *orphanet- España* . Recuperado el 12 de Marzo de 2011, de www.infogen.org.mx/Infogen1/servlet/CtrlVerArt?clvart=9472

Palacín, A., Arruaga , G., & Castellano, G. (2009). La afectación ósea de la enfermedad de gaucher. *Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG)*, 63 -67, 152.

Pinto Masís , D., Parra Ortega , O., & Dennis Verano, R. (2008). *La carga económica de la enfermedad de Gaucher y Fabry en Colombia.* Colombia.

Pinto Mesís, D., Parra Ortega, O., & Dennis Verano, R. (2008). *La carga económica de la enfermedad de Gaucher y Fabry en Colombia.* colombia: Tesis .

Pompa Garza , M. T. (2010). Experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher . *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*, 48 (6): 653-656.

RIDi PRESS. (12 de 02 de 2011). *El portal de noticias I+D+i*. Recuperado el marzo de 1 de 2011, de Nuevas terapias para abordar la enfermedad de Gaucher y se abren nuevas investigaciones para otras patologías con afectación neurológica: http://www.rdipress.com/12/02/2011/expertos-anuncian-que-se-aprobaran-en-espana-

nuevas-terapias-para-abordar-gaucher-y-se-abren-nuevas-investigaciones-para-otras-patologias-con-afectacion-neurologica/#, 1

Rite Garcia , S. (2002). *Enfermedad de gaucher de inicio en la edad pediatrica. Etudio de la correlación genotipo-fenotipo, del crecimiento de los pacientes y de la respuesta al tratamiento enzimático sustitutivo.* España : tesis .

Ronald, M. (2004). Complicaciones esqueléticas de la Enfermedad de Gaucher . *Monografía clínica* , 3-5.

Rubio Terrés , C., & Echevarría , A. (2006). Modelos de Markov: Una herramienta útil para el análsis farmacoeconómico. *Pharmaeconomics -Spanish Research Articles*, 71-78.

Rubio, S., Tamayo, P., Gimeno , J., & Repullo, J. (2006). *Economia en la salud: intrumento.* Díaz de Santos.

Ruíz Martínez , J. (2009). *evaluación económica de la salud para el tratamiento de la población Méxicana .* México .

Sánchez, J. L. (2011). *Apuntes de Medicina*. Recuperado el 21 de junio de 2011, de METAANÁLISIS: http://mural.uv.es/safu/preventiva.htm

Shire. (10 de fedrero de 2010). *Shire Human Genetic Therapies* . Recuperado el 3 de junio de 2011, de http://www.focusonfabry.co.uk/disease_incidence.aspx

Shire. (2011). *Shire Human Genetic Therapies S.A.* Recuperado el 3 de junio de 2011, de http://www.shireargentina.com.ar/shire-argentina/enfermedad-de-gaucher.aspx

Termeer, H. (20 de septiembre de 2010). *Diez años de terapia de reemplazo enzimático*. Recuperado el 18 de febrero de 2011, de http://www.gaucherdisease.org.uk/es/etenyearsapr03.htm

Trusted medcal information support. (19 de agosto de 2011). *Patient.co.uk*. Recuperado el 12 de septiembre de 2011, de http://www.patient.co.uk/doctor/Krabbe's-Disease.htm

universal, E. l. (6 de octubre de 2010). Recuperado el 7 de marzo de 2011, de http://es.wikipedia.org/wiki/Osteoblasto

Valenzuela , R., & Catalán, H. (2004). Screening oseo panesqueletico: estudio de medula ósea con RM usando secueciass T1 (SORM). *revista chilena de radiología*, 17.

Vicente Ballester , J., Sanchez , M., & Serrano, A. K. (1999). Avances en biología osea: el Osteoclastos. *universidad nacional de colombia*, 217-220.

Vorvick, J., & Tango. (8 de noviembre de 2011). *Medlineplus* . Recuperado el 2011 de diciembre de 21, de cálculos biliares: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000273.htm

W. Lusby, F. (20 de noviembre de 2012). *MedlinePlus*. Recuperado el 25 de noviembre de 2012, de http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001025.htm

Weinreb NJ, C. J. (2002). Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med.*, 113(2):112-9.

Anexo A

Descripción de la clave CIE

La clave CIE-10 (Clasificación Estadística **I**nternacional de **E**nfermedades y Problemas relacionados con la Salud-edición 10), es un sistema de códigos con categorías y sub-categorías, las cuales son asignadas a diagnósticos médicos. Las categorías de las claves o código CIE-10 están compuestas por tres caracteres que corresponde a una enfermedad o diagnóstico médico, el primer carácter corresponde a una letra, los otros dos caracteres restantes son numéricos. Las categorías se encuentran ordenadas de forma alfabética (de la letra A la Z).

La sub-categoría es la división de una categoría CIE a la cual le corresponde un término diagnostico el cual consta de cuatro caracteres los primero tres pertenecen a la categoría y el ultimo carácter se encuentra separado por un punto y es numérico, este último carácter indica la sub-categoría. Las categorías por lo general tienen sub-categorías, siendo el máximo de estas 10 que van del 0 al .9, en algunos casos las categorías no tienen sub-categorías, entonces se agrega después del punto una X, esto con tan solo la finalidad de igualar la longitud del campo de captura.

Tanto las categorías como las sub-categorías están ordenadas en grupos y éstos a su vez en capítulos. La CIE-10 está compuesta por XXI capítulos, cada capítulo se conforma por conjuntos de categorías relacionadas con algún tipo de enfermedad u órgano del cuerpo.

Clave CIE-10 para identificar la EG

La EG se encuentra clasificada en el capítulo IV (Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas), categoría E75 (Trastornos del metabolismo de los esfingolípidos y otros trastornos por almacenamiento de lípidos) y sub-categoría (clave CIE-10) E75.2. Cabe mencionar que dicha clave CIE-10 es compartida por la enfermedad de Anderson Fabry, Krabbe y Niemann-Pick.

Anexo B

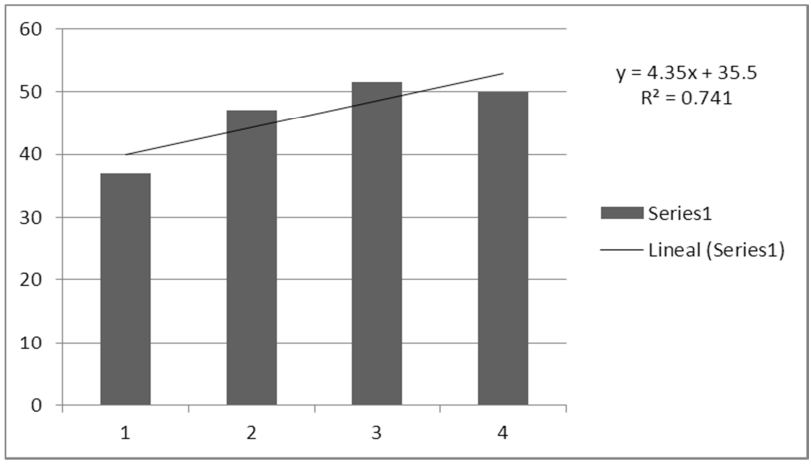
En la Tabla 29 en la columna SECTORIAL se muestran el número de casos obtenidos para cada año encontrados en la bases del SAEHS, en las otras dos columnas restantes los resultados de los ajustes por medias móviles. En una primera instancia se intentó ajustar por polinomios ya que los datos no mostraban ningún tipo de tendencia conocida pero se observó que al proyectar los años faltantes este tipo de ajuste no era bueno, el segundo ajuste que se hizo fue por promedios móviles ya que tiene la propiedad de tender a reducir la cantidad de variación presente en un conjunto de datoses decir suaviza las fluctuaciones de los valores, con este tipo de ajuste se pudo obtener una tendencia para proyectar los años faltante.

Tabla 29SECTORIAL (2004-2009)

AÑO	SECTOROIAL	Media Mov K=2	Media Mov K=3
2004	32		
2005	42		
2006	52	37	
2007	51	47	42
2008	49	52	48
2009	47	50	51

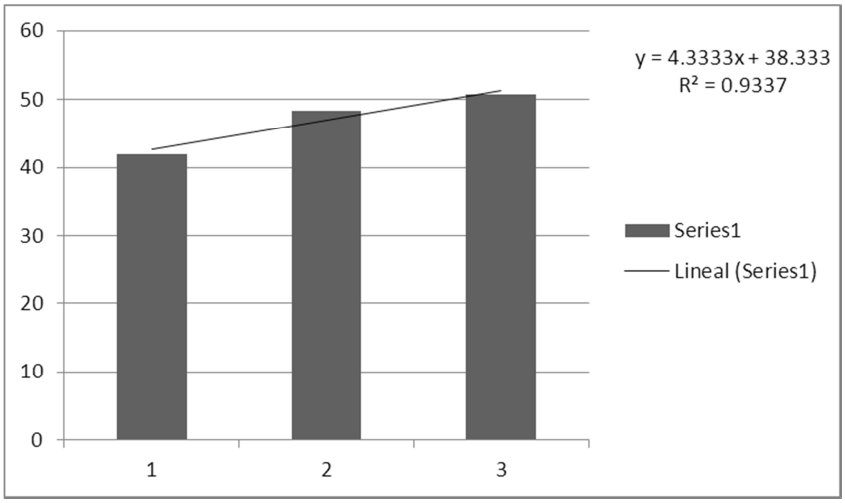
Fuente: información de la base de datos del SAEHS

Gráfica 11 SECTORIAL Med. Mov. K=2



Fuente: información de la base de datos del SAEHS

Gráfica 12. SECTORIAL Med. Mov.K=3



Fuente: información de la base de datos del SAEHS

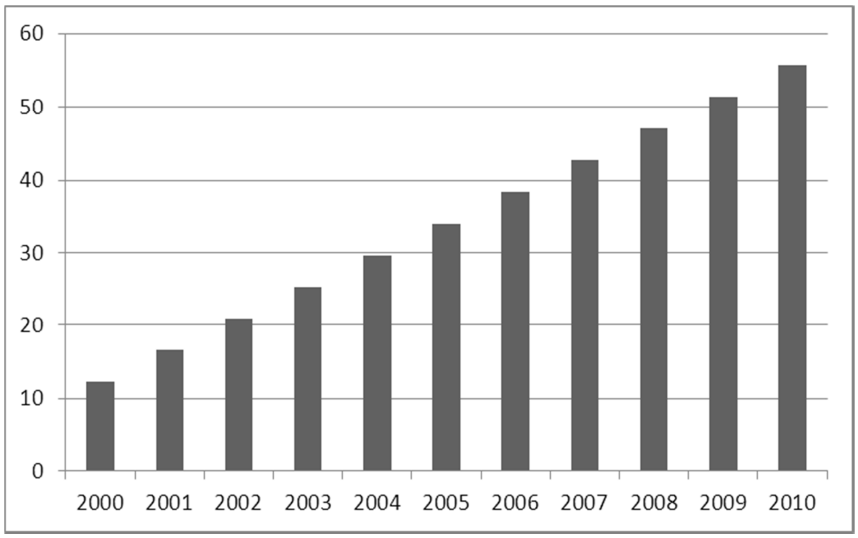
Con la tendencia que se observa en medias móviles k=3 se procedió hacer una proyección para los años restantes los resultados se muestran en la siguiente grafica

Tabla 30 Población SAEHS

año	pob. Sectorial
2000	12
2001	17
2002	21
2003	25
2004	30
2005	34
2006	38
2007	43
2008	47
2009	51
2010	56

Fuente: información de la base de datos del SAEHS

Gráfica 13 Población SAEHS (2000-2010)



Fuente: información de la base de datos del SAEHS

Anexo C

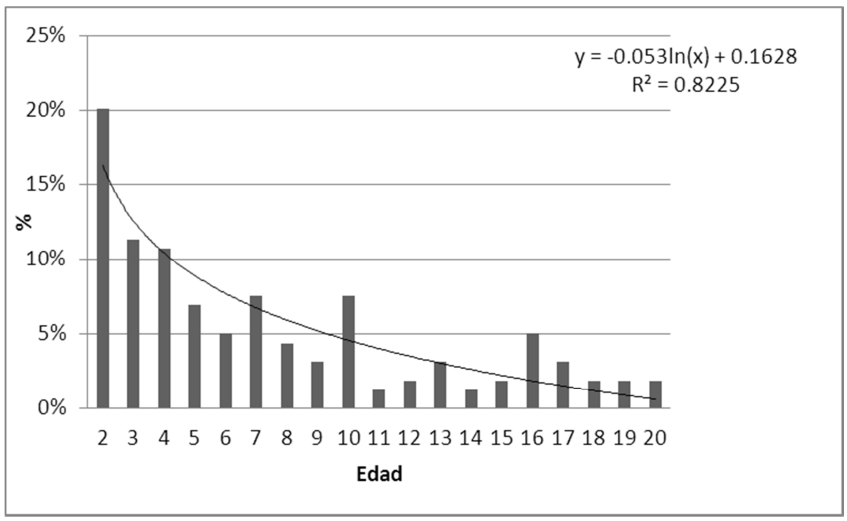
En la Tabla 31se muestra el número de registros obtenidos de la bases del SEED por sexo y año. Al iniciar la desagregación se pensó en hacerlo para cada sexo pero debido a la poca cantidad de registros se decidió no hacerlo, por lo cual las probabilidades que se obtengan por morir de EG, será la misma para hombres y mujeres.

Tabla 31 Población total SEED y su porcentaje, México 2000-2009

Distribución de la Poblacion 2000-2009		
edad	sum. 10 años	%
2	32	20%
3	18	11%
4	17	11%
5	11	7%
6	8	5%
7	12	8%
8	7	4%
9	5	3%
10	12	8%
11	2	1%
12	3	2%
13	5	3%
14	2	1%
15	3	2%
16	8	5%
17	5	3%
18	3	2%
19	3	2%
20	3	2%

Fuente: Información reportada en las bases de datos SEED – DGIS

Gráfica 14 Edad Vs. %Población total SEED



Fuente: Información reportada en las bases de datos SEED – DGIS

Como es posible ver en la gráfica anterior conforme aumenta la edad la probabilidad de morir por la enfermedad es menor y se puede observar por la R^2 que la función logarítmica es un buen ajuste para el comportamiento de la población.

En un segundo paso para separaron las defunciones por EG de las otras lisosomales con las que comparte la clave CIE-10se realizó una búsqueda de las incidencia de cada una de ellas. Ver la Tabla 32

Tabla 32. Segmentación de la clave CIE-10 E75.2

Secmentacion de la clave CIE.E75.2					
Gaucher	Fabry	Krabbe	Niemann-Pick A/B	Niemann-Pick C	TOTAL
1/750,00	1/117,000	1/150,000	1/250,000	1/150,000	3.92137E-05
34%	22%	17%	10%	17%	100%

Fuente: cálculos de la autora basado en (Shire, 2011), (Shire, 2010), (Trusted medcal information support, 2011) y (Genetic home reference , 2008)

Como tercer paso se ponderaron las incidencias para obtener un porcentaje de participación de cada una de las enfermedades lisosomales que se muestra en el cuadro anterior. Posteriormente se hizo el siguiente cálculo.

$$\frac{(suma\ total\ de\ las\ defunciones\ a\ edad\ x) * (34\%)}{(suma\ de\ \ la\ población\ total\ a\ edad\ x\ \ a\ mitad\ del\ año)}$$

Este cálculo se aplicó para cada edad para obtener así la probabilidad de defunción por edad para la EG y estas probabilidades se supondrán constantes a lo largo de la proyección.

Anexo D

Para obtener la población en riesgo de la base SECTORIAL se hizo primeramente un análisis con el número de casos edad de riesgo pero no se pudo hacer ningún ajuste ya que su comportamiento era muy errático por lo cual se decidió tomar el porcentaje de la población en riego para cada año y se sacó el promedio de los cinco años, este dato se utilizó para obtener el número de población en riesgo para los años faltantes, ver Tabla 33.

Tabla 33. Población en riesgo SECTORIAL

AÑO	rieg_hom	rieg_ muj	total
2004	41%	31%	72%
2005	33%	45%	79%
2006	31%	25%	56%
2007	25%	22%	47%
2008	33%	20%	53%
2009	40%	36%	77%
		Promedio	**64%**

Fuente: Información reportada en las bases de datos SAEHS

Con los casos que se obtenidos del ajuste de la base SECTORIAL y de los encontrados en la del SAEH se sumaron para obtener el número total de casos en edad de riesgo para cada año, con la finalidad de ser usados más tarde para cálculos de incidencia y prevalencia.

Anexo E

Tabla 34. Incidencia de la Población Objetivo

Poblacion en riesgo				
AÑO	SAEH	SECTORIAL	TOTAL	INCIDENCIA
2000	7	8	15	3.62407E-07
2001	4	11	15	3.56277E-07
2002	10	13	23	5.68467E-07
2003	14	16	30	7.32314E-07
2004	13	19	32	7.76861E-07
2005	17	22	39	9.45769E-07
2006	22	24	46	1.1431E-06
2007	14	27	41	1.0225E-06
2008	16	30	46	1.15097E-06
2009	18	33	51	1.28264E-06
2010	15	36	51	1.28993E-06
			Prevalencia	0.00001

Fuente: información de la base de datos del SAEH y SAEHS

Anexo F

Se decidió tomar el punto intermedio de la Enfermedad de Gauchear (EG), ya que de no hacerse se tendrían tres modelos de EG (el milite superior, inferior y el punto medio de la incidencia) con tres estudios de sensibilidad en cada uno (optimista, moderado y pesimista), es decir tres caminos distintos con tres respuestas para cada uno y esto haría que se perdiera el objetivo de estudio. Para darle el porcentaje correspondiente se sumaron las cuatro incidencias y posteriormente se dividió la suma total de las incidencias ente la incidencia de cada enfermedad respectivamente obteniendo los porcentajes que se muestran en la Tabla 35

Tabla 35. Incidencias de las enfermedades lisosomales asociada a la Clave CIE-E75.2

Secmentacion de la clave CIE.E75.2					
Gaucher	Fabry	Krabbe	Niemann-Pick A/B	Niemann-Pick C	TOTAL
1/750,00	1/117,000	1/150,000	1/250,000	1/150,000	3.92137E-05
34%	22%	17%	10%	17%	100%

Fuente: cálculos de la autora basado en (Shire, 2011), (Shire, 2010), (Trusted medcal information support, 2011) y (Genetic home reference , 2008)

Anexo G

Aunque el peso solo varia desacuerdo a la edad sino que también al sexo, se decidió tomar la media del peso de la población por edad en general con sus respectivas desviaciones (ver Tabla 36).Para cada edad se simulo su peso 1000 veces en el programa @RISK con una distribución triangular para poder obtener el peso más probable para cada edad.

Tabla 36Peso general de la población mexicana

Edad	Media peso (general)	Desviación estándar peso (general)	Simulación @Risk
2	13.12085	1.983816	13.12085
3	15.17178	2.267761	15.17178
4	17.40376	2.849751	17.28366
5	20.36572	7.742423	20.36572
6	23.35833	10.940040	23.35831
7	26.27723	8.678811	26.27723
8	29.59945	9.487710	29.59945
9	34.37570	15.802480	34.37570
10	37.97085	13.880080	37.97085
11	42.11013	12.607110	42.11013
12	47.17967	15.668150	47.17967
13	51.74040	14.029900	51.74040
14	56.01376	16.058510	56.01376
15	58.95383	15.068620	58.95383
16	60.35473	15.367420	60.35473
17	61.80155	14.540500	61.80155
18	62.34019	14.406130	62.34019
19	63.07697	14.513120	63.07697
20	64.01638	14.510780	64.01638

Fuente: ENSANUT 2006

Anexo H

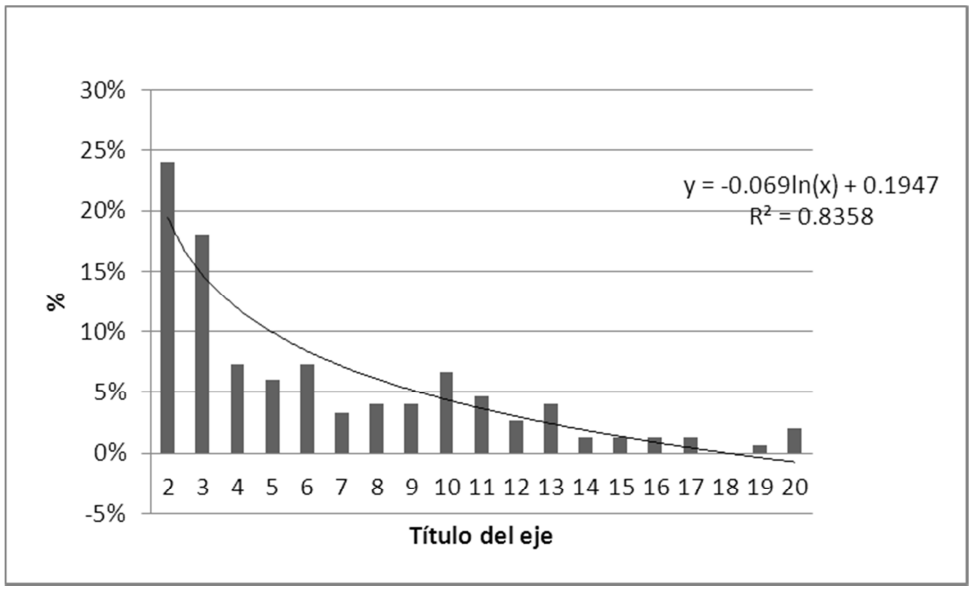
Puesto que el peso depende de la edad es importante conocer como está distribuida la población en las bases SAEH y SECTORIAL. Se sumaron los casos obtenidos de la bases de SAEH y SECTORIAL, se puedo observar claramente una tendencia (ve Tabla 37y Gráfica 15), así que se intentó ajustarle una distribución conocida, distribución logarítmico pero no fue un buen ajuste ya que a edad 18 la distribución ajustada se va a cero , por tal motivo se realizó un suavisamiento de los datos por medio de medias móviles y obtuvo un mejor ajuste de ellos, ver Gráfica 16.

Tabla 37. Población por edad SAEH y SAEHS

(POBLACION OBJETIVO)			
Edad	Num	%	Med. Mov. k=2
2	36	24%	
3	27	18%	
4	11	7%	21%
5	9	6%	13%
6	11	7%	7%
7	5	3%	7%
8	6	4%	5%
9	6	4%	4%
10	10	7%	4%
11	7	5%	5%
12	4	3%	6%
13	6	4%	4%
14	2	1%	3%
15	2	1%	3%
16	2	1%	1%
17	2	1%	1%
18	0	0%	1%
19	1	1%	1%
20	3	2%	0%

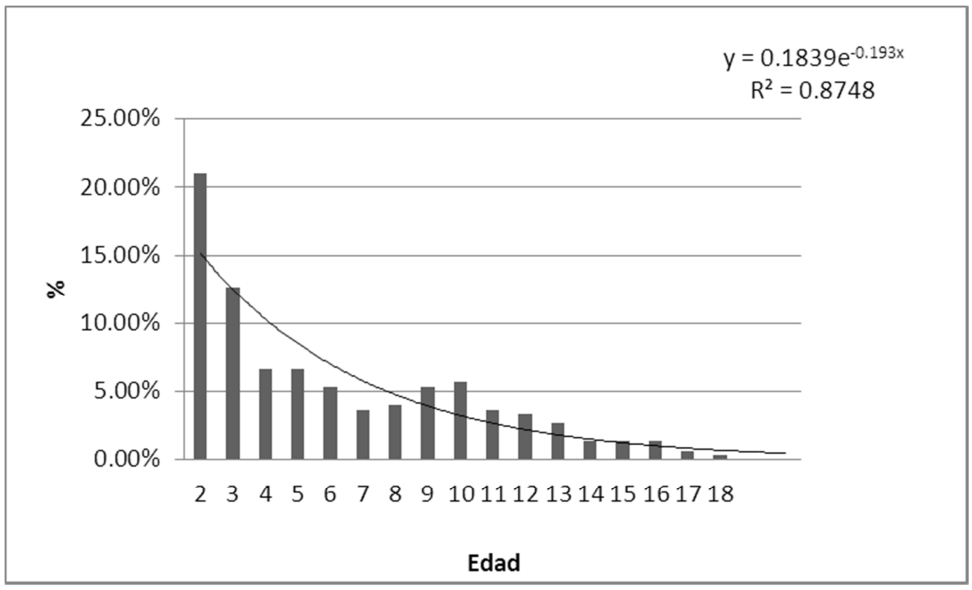
Fuente: Base de datos del SAEH y SAEHS

Gráfica 15. Ajuste de la población por edad SAEH



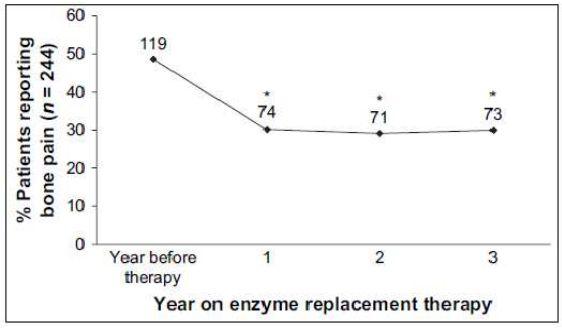
Fuente: Elaborado por la autora basado en las base de datos del SAEH y SAEHS

Gráfica 16. Ajuste de la probabilidad por edad 2-20 años, bases SAEH (2000-2010)



Fuente: Elaborado por la autora basado en las base de datos del SAEH y SAEHS

Anexo I



$$\frac{119}{244} = 0.48 \qquad \frac{74}{244} = 0.303$$

$$\frac{71}{244} = 0.291 \qquad \frac{73}{244} = \quad 0.299$$

Con los datos anteriores se desarrolló el siguiente cuadro

Tabla 38. Porcentaje de pacientes adultos con dolor óseo crónico, EG

Años	0	1	2	3	4	5	6	7
Casos	**119**	**74**	**71**	**73**	15	6	6	6
Porcentajes	**49%**	**30%**	**29%**	**30%**	12%	5%	5%	5%
Años	8	9	10	11	12	13	14	15
Casos	6	6	6	6	6	6	6	6
Porcentajes	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%

Fuente: Cálculos de la autora basado en la afectación de la EG (Charrow J, 2007)

Anexo J

Tabla 39. Reporte de crisis óseas de 219 pacientes con EG

Reporte de 219 pacientes con Gaucher tipo 1 con crisis ósea

	Antes del TRE	1° año de TRE		2° año de TRE		3° año de TRE	
	Total de paciemtes	Pacientes sin crisis óseas	Pacientes con crisis óseas	Pacientes sin crisis óseas	Pacientes con crisis óseas	Pacientes sin crisis óseas	Pacientes con crisis óseas
Pacientes sin crisis óseas	181	177	4	180	1	180	1
Pacientes con crisis óseas	38	32	6	36	0	33	5
Total de pacientes	219	209	10	216	1	213	6

Fuente:Datos reportados por (Charrow J, 2007)

Con los datos anteriores se desarrolló el siguiente cuadro

Tabla 40. Porcentaje de pacientes con crisis óseas

Crisis óseas								
Año		Si	No	Totales		Si	No	Totales
0		38	181	219		17,4%	82,6%	100%
1	Si	6	32	38	Si	2,7%	14,6%	17,4%
	No	4	177	181	No	1,8%	80,8%	82,6%
		10	209	219		4,6%	95,4%	100%
2	Si	0	38	38	Si	0,0%	17,4%	17,4%
	No	1	180	181	No	0,5%	82,2%	82,6%
		1	218	219		0,5%	99,5%	100%
3	Si	5	33	38	Si	2,3%	15,1%	17%
	No	1	180	181	No	0,5%	82,2%	83%
		6	213	219		2,7%	97,3%	100,0%

Fuente: Datos reportados por (Charrow J, 2007)

Anexo K

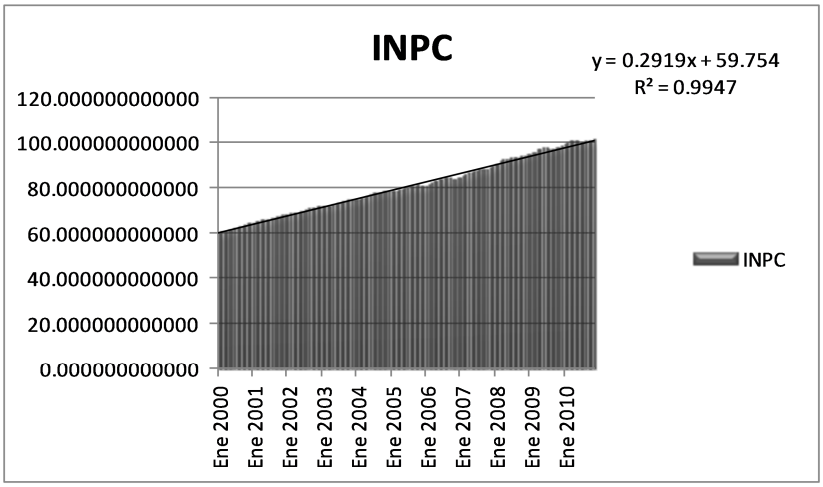
En la Tabla 41se muestra la serie del Índice Nacional de Precios al Consumidor (INPC) obtenida de la página de Banco de México, con los dato mensuales de Enero de 2010-Octubre 2011 se hizo una regresión lineal (ver Gráfica 17)ara proyectas INPC los siguientes años.Con los resultados obtenidos del INPC proyectado se obtendrá la inflación para cada año con el propósito de poder llevar a valor presente las variables de costo.

Tabla 41. INPC enero 2000-octubre 2011

MESES/AÑO	INPC	MESES/AÑO	INPC	MESES/AÑO	INPC	MESES/AÑO	INPC	MESES/AÑO	INPC	MESES/AÑO	INPC
Ene 2000	59.808326584513	**Ene 2002**	67.754636301573	**Ene 2004**	74.242309310200	**Ene 2006**	80.670698489101	**Ene 2008**	86.989442325860	**Ene 2010**	96.575479439774
Feb 2000	60.338844724266	**Feb 2002**	67.711079179108	**Feb 2004**	74.686407425541	**Feb 2006**	80.794135698179	**Feb 2008**	87.248039830912	**Feb 2010**	97.134050050685
Mar 2000	60.673355802583	**Mar 2002**	68.057434733438	**Mar 2004**	74.939488183818	**Mar 2006**	80.895505920159	**Mar 2008**	87.880396929930	**Mar 2010**	97.823643397489
Abr 2000	61.018565121748	**Abr 2002**	68.429198616676	**Abr 2004**	75.052581492694	**Abr 2006**	81.014115975809	**Abr 2008**	88.080379000503	**Abr 2010**	97.511947204733
May 2000	61.246666912622	**May 2002**	68.567893678498	**May 2004**	74.864322509016	**May 2006**	80.653458655431	**May 2008**	87.985215118645	**May 2010**	96.897519532732
Jun 2000	61.609451911208	**Jun 2002**	68.902213711874	**Jun 2004**	74.984311751360	**Jun 2006**	80.723107583458	**Jun 2008**	88.349320405757	**Jun 2010**	96.867177425472
Jul 2000	61.849780261080	**Jul 2002**	69.100011723087	**Jul 2004**	75.180845855199	**Jul 2006**	80.944467047782	**Jul 2008**	88.841690055374	**Jul 2010**	97.077503396247
Ago 2000	62.189640459821	**Ago 2002**	69.362746788219	**Ago 2004**	75.644942177598	**Ago 2006**	81.357533462517	**Ago 2008**	89.354747505396	**Ago 2010**	97.347134394847
Sep 2000	62.643933633536	**Sep 2002**	69.779950763035	**Sep 2004**	76.270403343149	**Sep 2006**	82.178839138560	**Sep 2008**	89.963658430623	**Sep 2010**	97.857433471482
Oct 2000	63.075302000510	**Oct 2002**	70.087509395709	**Oct 2004**	76.798631846800	**Oct 2006**	82.538117272245	**Oct 2008**	90.576706915932	**Oct 2010**	98.461517243282
Nov 2000	63.614607979974	**Nov 2002**	70.654355126782	**Nov 2004**	77.453745526263	**Nov 2006**	82.971181894037	**Nov 2008**	91.606269782709	**Nov 2010**	99.250412032025
Dic 2000	64.303307262108	**Dic 2002**	70.961913759456	**Dic 2004**	77.613731182722	**Dic 2006**	83.451138863412	**Dic 2008**	92.240695661768	**Dic 2010**	99.742092088296
Ene 2001	64.659787943150	**Ene 2003**	71.248784591726	**Ene 2005**	77.616489556109	**Ene 2007**	83.882134705164	**Ene 2009**	92.454469599277	**Ene 2011**	100.228000000000
Feb 2001	64.616994979760	**Feb 2003**	71.446697882259	**Feb 2005**	77.875087061160	**Feb 2007**	84.116596443078	**Feb 2009**	92.658589229931	**Feb 2011**	100.604000000000
Mar 2001	65.026393744009	**Mar 2003**	71.897691931068	**Mar 2005**	78.226090074683	**Mar 2007**	84.298649086634	**Mar 2009**	93.191644887010	**Mar 2011**	100.797000000000
Abr 2001	65.354409466737	**Abr 2003**	72.020439546799	**Abr 2005**	78.504685786792	**Abr 2007**	84.248308772317	**Abr 2009**	93.517822540048	**Abr 2011**	100.789000000000
May 2001	65.504375883541	**May 2003**	71.788046588927	**May 2005**	78.307462089606	**May 2007**	83.837311137622	**May 2009**	93.245433168061	**May 2011**	100.046000000000
Jun 2001	65.659309337784	**Jun 2003**	71.847351616752	**Jun 2005**	78.232296414804	**Jun 2007**	83.937991766255	**Jun 2009**	93.417141911415	**Jun 2011**	100.041000000000
Jul 2001	65.488710598360	**Jul 2003**	71.951480212119	**Jul 2005**	78.538475860785	**Jul 2007**	84.294511526553	**Jul 2009**	93.671601856385	**Jul 2011**	100.521000000000
Ago 2001	65.876712887810	**Ago 2003**	72.167322929668	**Ago 2005**	78.632260555950	**Ago 2007**	84.637929013261	**Ago 2009**	93.895719694096	**Ago 2011**	100.680000000000
Sep 2001	66.489951356085	**Sep 2003**	72.596939584727	**Sep 2005**	78.947404715439	**Sep 2007**	85.295111472765	**Sep 2009**	94.366711949963	**Sep 2011**	100.927000000000
Oct 2001	66.790457310724	**Oct 2003**	72.863122616593	**Oct 2005**	79.141180445891	**Oct 2007**	85.627495465924	**Oct 2009**	94.652203595540	**Oct 2011**	101.608000000000
Nov 2001	67.042057015578	**Nov 2003**	73.467895981740	**Nov 2005**	79.710784550351	**Nov 2007**	86.231579237724	**Nov 2009**	95.143194058464		
Dic 2001	67.134902470813	**Dic 2003**	73.783729734576	**Dic 2005**	80.200395826581	**Dic 2007**	86.588098998021	**Dic 2009**	95.536951859488		

Fuente: Cálculos de la autora basado en la información de Banco de México

Gráfica 17 INPC Mexicano 2000-2010



Fuente: Cálculos de la autora basado en la información de Banco de México

Anexo L

Tabla 42. Costos Tratamiento

CONCEPTO	Unidad de Medida	Cantidad	Costo por unidad medica	Costo total	ponderacion	Total
Recursos Humanos						
Medico especialista	Minuto	60	11.01	660.60	100%	
Enfermera General	Minuto	30	11.01	330.3	100%	
Sub total						-
capacidad instalada Admisióm/ Urgencias	Minutos	120	1.86	223.2	100%	
Sub total						-
Medicamento						
5545 Imiglucerasa 60 a 120 U/kg 2 semanas IV		151.2	**17,199.44**	2600555.33	100%	2,600,555.33
Sub total						2,600,555.33
TOTAL						**2,600,555.33**

Fuente: Secretaría de Salud

Tabla 43. Costo seguimiento

CONCEPTO	Unidad de Medida	Cantidad	Costo por unidad medica	Costo total	% de ponderacio	Total
Recursos Humanos						
Medico especialista	Minuto	60	11.01	660.60	100%	
Enfermera General	Minuto	60	11.01	660.60	100%	
Sub total						-
Laboratorio						
Biometría Hemática completa	Prueba	2	47.83	95.66	100%	95.66
Sub total						-
Gabinete						
Densitometria ósea de ambos femúres y columna	Examen	1	1,084.94	1,084.94	100%	1,084.94
Electrocardiograma	Examen	1	50.82	50.82	100%	50.82
Radiografia simple de articulaciones	Examen	1	291.00	291		$ 0.00
Radiografia simple de cuello	Examen	1	229.5	229.5		$ 0.00
TAC contrastada de craneo	Examen	1	2,891.00	2891		$ 0.00
Ultrasonido hepatico esplénico	Examen	1	413	413		$ 0.00
Ecocardiograma	Examen	1	171.86	171.86	100%	$ 171.86
Prueba de función pulmonar	Examen	2	1,614.76	3229.51312	100%	$ 3,229.51
sub total						*$ 4,537.13*
TOTAL						**$ 4,632.79**

Fuente: Secretaría de Salud

Tabla 44. Costo Diagnostico

CONCEPTO		Unidad de Medida	Cantidad	Costo por unidad medica	Costo total	% de ponderacio	Total
Recursos Humanos							
	Medico especialista	Minuto	60	11.01	660.60	100%	
	Enfermera General	Minuto	30	11.01	330.3	100%	
	Sub total						-
Laboratorio							
	Biometría hemática completa	Prueba	1	47.83	47.83	100%	47.83
	Velocidad de sedimentación Globular (VSG)	Prueba	1	41.54	41.54	100%	41.54
	Química Sanguinea de 3 elementos (Glucosa, Urea y Creatinina)	Prueba	1	91.05	91.05	100%	91.05
Generales	Perfil Hepático	Prueba	1	335.37	335.37	100%	335.37
	Perfil Lipidico	Prueba	1	169.97	169.97	100%	169.97
	Tiempo de Protrombina	Prueba	1	72.31	72.31	100%	72.31
	Tiempo parcial de Tromboplastina TTP	Prueba	1	72.31	72.31	100%	72.31
Especificos							
	Actividad de b-glucosidasa (Arisulfatasa B)	Prueba	1	63.00	63.00	100%	63.00
	Estudio Molecular	Prueba	1				
sud total							893.37
Gabinete							
	Ultrasonografía abdominal	Examen	1	262.85	262.85	100%	262.85
	Placa simple de mano	Examen	1	174.61	174.61	100%	174.61
	TAC contrastada (T Abdominal c/contraste)	Examen	1	3,670.00	3670	50%	1835
	Resonancia magnetica columna y femur	Examen	1	4,714.55	4714.55	50%	2357.275
	Resonancia magnetica abdomen	Examen	1	4,829.80	4829.8	50%	2414.9
	Electrocardiograma	Examen	1	50.82	50.82	50%	25.41
	Ecocardiograma	Examen	1	171.86	171.86	50%	85.93
	Densitometría ósea de ambos femures y columna	Examen	1	1,084.94	1084.94	100%	1084.94
	Prueba de función pulmonar (Gamagrama pulmonar)	Examen	1	1,614.76	1614.76	100%	1614.76
sub total							9855.68
							10749.05

Fuente: Secretaría de Salud

Anexo M

Tabla 45. Casos Incidentes 2011-2025

Año Edad	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
5	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3
6	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3
7	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3
8	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3
9	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3
10	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3
11	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
12	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
13	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
14	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2
15	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2
16	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2
17	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
18	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
19	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
20	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
TOTAL	31	33	33	33	33	33	34	35	36	37	38	39	41	43	45

Fuente: Cálculos obtenidos de la autora

Anexo N

Tabla 46. Casos Prevalentes 2011-2025

Año Edad	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
2	28	30	32	35	37	40	42	45	48	51	54	57	60	64	67
3	23	25	27	29	31	34	36	39	41	44	47	50	53	57	60
4	19	20	22	24	26	28	31	33	36	39	42	44	48	51	54
5	16	17	18	20	22	24	26	29	31	34	37	40	42	46	49
6	13	15	16	17	19	21	23	25	27	30	33	35	38	41	44
7	11	13	14	15	16	18	20	22	24	27	29	32	35	37	40
8	10	11	12	13	15	16	17	20	22	24	26	29	31	34	37
9	8	10	11	12	14	15	16	18	20	22	24	26	29	32	34
10	7	9	10	12	13	14	15	16	18	20	22	25	27	29	32
11	6	8	10	11	12	14	15	16	17	19	21	23	25	28	30
12	6	7	9	11	12	14	15	16	17	18	20	22	24	26	29
13	5	7	9	10	12	13	15	16	17	18	19	21	23	25	28
14	5	6	8	10	12	13	15	16	17	19	20	21	23	25	27
15	4	6	8	10	12	13	15	16	18	19	20	21	22	24	26
16	4	6	8	10	12	13	15	17	18	19	21	22	23	24	26
17	4	6	8	10	12	13	15	17	18	20	21	22	24	25	26
18	3	6	8	10	12	14	15	17	19	20	22	23	24	26	27
19	3	5	8	10	12	14	16	17	19	21	22	24	25	26	28
20	1	3	5	7	9	12	13	15	17	19	21	22	24	25	26
TOTAL	177	210	242	275	308	341	375	410	446	483	521	560	601	644	689

Fuente: Cálculos obtenidos de la autora

Anexo 0

Tabla 47 Número de ampolletas a utilizar según la edad

Edad	EG Tipo 1	EG Tipo 3
	Núm. de ampolletas	Núm. de ampolletas
2	2	4
3	2	5
4	3	5
5	3	6
6	4	7
7	4	8
8	4	9
9	5	10
10	6	11
11	6	13
12	7	14
13	8	16
14	8	17
15	9	18
16	9	18
17	9	19
18	9	19
19	9	19
20	10	19

Fuente: Cálculos de la autora

Tabla 48 Número de ampolletas a usar según tipo de EG, 2011-2025

Enf. Gaucher	Dosis	Núm. Apolletas 2011-2025	% Apolletas 2011-2025
tipo 1	60 U/kg	753,715	90%
tipo 3	120 U/kg	79,338	10%

Fuente: Cálculos de la autora