

**IMPACTO DEL INGRESO PROGRAMADO A DIÁLISIS Y EL  
INCREMENTO DE INCIDENTES EN DIÁLISIS PERITONEAL EN  
COLOMBIA**

**INCREASING PERITONEAL DIALYSIS AND SCHEDULE-  
DIALYSIS PATIENTS INCOME IN COLOMBIA**

**Camilo Alberto González González**

Universidad el Bosque  
Facultad de medicina  
Maestría en epidemiología

**Universidad El Bosque  
Maestría en Epidemiología general**

**Bogotá D.C. Diciembre de 2014**

**Universidad El Bosque  
Facultad de medicina  
Maestría en epidemiología**

**IMPACTO DEL INGRESO PROGRAMADO A DIÁLISIS Y EL  
INCREMENTO DE INCIDENTES EN DIÁLISIS PERITONEAL EN  
COLOMBIA**

**Línea de investigación en epidemiología general  
Investigación de postgrado Maestría**

**Investigador principal  
Camilo Alberto González González**

**Asesor metodológico y dirección de tesis  
Dr. Nelson Alvis**

## **Responsabilidad Institucional**

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

## **Agradecimientos**

Esencialmente agradezco a mi familia por el apoyo y paciencia durante la realización de la maestría y el trabajo de grado. Un agradecimiento especial a la doctora Lizbeth Acuña Merchán directora de la Cuenta de alto costo de Colombia y su equipo, por compartir la información del registro de la enfermedad renal crónica. Al Doctor Nelson Alvis agradezco inmensamente por los conocimientos transmitidos en economía de la salud su apoyo fue vital para llevar a cabo este trabajo.

## **Tabla de contenido**

1. Introducción
2. Marco teórico
  - 2.1 Aspectos clínicos de la Enfermedad renal crónica
    - 2.1.1 Factores de riesgo para el inicio de la ERC y su progresión
    - 2.1.2 Complicaciones de la ERC
  - 2.2 Epidemiología de la Enfermedad renal crónica
  - 2.3 Aspectos político-administrativos
  - 2.4 Tratamiento de la enfermedad renal crónica avanzada
  - 2.5 Terapias de remplazo renal en ERC estado 5
    - 2.5.1 Hemodiálisis versus diálisis peritoneal
    - 2.5.2 Terapia de remplazo renal y calidad de vida
    - 2.5.3 Costos y análisis de costo-efectividad de la terapias de remplazo renal
3. Problema de Investigación
4. Justificación
5. Objetivos
6. Propósito
7. Aspectos metodológicos
  - 7.1 Tipo de Estudio
  - 7.2 Población de referencia y muestra
  - 7.3 Hipótesis
  - 7.4 Técnicas de recolección de la información
8. Materiales y métodos
9. Plan de análisis y aspectos estadísticos
  - 9.1 Revisión sistemática de literatura
  - 9.2 Análisis de supervivencia
  - 9.3 Análisis de costo-efectividad
10. Aspectos éticos
11. Organigrama
12. Cronograma
13. Presupuesto
14. Resultados
  - 14.1 Fase 1: Datos de efectividad
  - 14.2 Estimación de otros datos de efectividad y supervivencia de una fuente secundaria
  - 14.3 Fase 2: Estimación de índice de utilidad
  - 14.4 Fase 3: Estimación de costos y análisis de costo-efectividad
  - 14.5 Análisis de costo efectividad (costo-utilidad)
15. Discusión
16. Conclusiones
17. Referencias
18. Anexos

## Lista de tablas

- Tabla 1. *Clasificación de la enfermedad renal crónica*  
Tabla 2. *Variables*  
Tabla 3. *Proporción de pacientes incidentes por estrategia*  
Tabla 4. *Cronograma*  
Tabla 5. *Presupuesto*  
Tabla 6. *Resumen de datos de prevalencia e incidencia de la enfermedad renal crónica en Colombia*  
Tabla 7. *Resumen de datos de efectividad en supervivencia*  
Tabla 8. *Resumen de datos epidemiológicos de la enfermedad renal crónica en Colombia año 2013.*  
Tabla 9. *Supervivencia anual por modalidad de terapia de soporte renal en Colombia*  
Tabla 10. *Supervivencia anual estimada por supervivencia media*  
Tabla 11. *Índices de utilidad para trasplante renal*  
Tabla 12. *Índices de utilidad para pacientes en Hemodiálisis*  
Tabla 13. *Índices de utilidad para pacientes en diálisis peritoneal*  
Tabla 14. *Índice de utilidad en pre-diálisis*  
Tabla 15. *Resumen índices de utilidad revisión sistemática de la literatura*  
Tabla 16. *Resumen de resultados estudio de corte transversal para estimación de índices de utilidad*  
Tabla 17. *Resumen de costos en pesos Colombianos año 2013*  
Tabla 18. *Resumen de costos en dólares americanos año 2013.*  
Tabla 19. *Resumen de resultados*

## Lista de Figuras

- Figura 1. *Clasificación de la Enfermedad renal crónica por grado de severidad.*  
Figura 2. *Modelo de Markov resumido*  
Figura 3. *Organigrama*  
Figura 4. *Curva de Kaplan Meier de estimación de supervivencia*  
Figura 5. *Frontera eficiente*  
Figura 6. *Diagrama de tornado escenario A o referente año 2013.*  
Figura 7. *Diagrama de tornado escenario B: Incremento de proporción de pacientes en diálisis peritoneal para razón de costo efectividad.*  
Figura 8. *Diagrama de tornado escenario B: Incremento de proporción de pacientes en diálisis peritoneal para índice de costo efectividad incremental*  
Figura 9. *Diagrama de tornado escenario C aumento de ingreso programado a diálisis para razón de costo efectividad*  
Figura 10. *Diagrama de tornado escenario C aumento de ingreso programado a diálisis para incide de costo efectividad incremental.*  
Figura 11 *Diagrama de tornado escenario D, estrategia combinada de aumento de ingreso programado a diálisis al 30% y aumento de pacientes que ingresan en modalidad de diálisis peritoneal en razón de costo-efectividad*  
Figura 12. *Diagrama de tornado escenario D, estrategia combinada de aumento de ingreso programado a diálisis al 30% y aumento de pacientes que ingresan en modalidad de diálisis peritoneal en índice de costo-efectividad incremental.*

## Resumen

**Objetivo:** determinar el efecto y costo de aumentar los incidentes en diálisis peritoneal y/o el ingreso programado a diálisis sobre el modelo de terapia de remplazo renal (TRR) del año 2013 de Colombia.

**Diseño y Métodos:** tres fases: estimación variables efectividad, índices de utilidad y estudio de costo-utilidad en costo por años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) y razón de costo efectividad incremental (ICER). Estrategias: incremento de pacientes incidentes en diálisis peritoneal (60%), incremento de incidentes programados a diálisis (30%) y combinación de las dos estrategias. Se realiza modelo de Markov con los 2.583 incidentes en diálisis año 2013, horizonte temporal 5 años, ciclos mensuales, 7 estados, muerte absorbente, datos de supervivencia cruda de la cuenta de alto costo, índice de utilidad de literatura y estudio en 3 unidades renales. Costos en modalidad de tercero pagador tarifa ISS2001 más 35%. Análisis de sensibilidad uni-variado.

**Resultados:** se estima la supervivencia anual cambiante hasta 5 años para cada modalidad de soporte renal, índice de utilidad por modalidad de terapia media de 0.59 para hemodiálisis, 0.67 diálisis peritoneal, 0.79 trasplante renal. El escenario combinado de aumentar al 60% el ingreso a diálisis peritoneal y al 30% el ingreso programado a diálisis aporta 0.066 AVAC por paciente adicional, con un costo a pagar por AVAC adicional de COP 11.851.216. El análisis de sensibilidad es consistente con resultado.

**Conclusión:** aumentar el ingreso programado a diálisis y la proporción en diálisis peritoneal es costo-efectivo, se requiere programas de prevención renal y usar la estrategia “peritoneal primero”.

### Palabras clave.

**Terapia de remplazo renal, enfermedad renal crónica, diálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal.**

## Abstract

**Objective:** To determine the effect and cost of increasing the incidents in peritoneal dialysis and / or scheduled- dialysis income on the model of renal replacement therapy (RRT) in 2013 of Colombia

**Design and Methods:** three stages: estimate effectiveness, utility rates and cost-utility in cost per quality-adjusted life year (QALY) and incremental cost effectiveness ratio (ICER). Strategies: increasing incidents peritoneal dialysis patients (60%), increased scheduled-dialysis income (30%) and combination of the two strategies. Markov model of 2,583 incident dialysis 2013 was realized, time horizon 5 years, monthly cycles, seven states, one absorbent (death), survival data from "*Cuenta de alto costo*", utility index from literature and study in 3 renal units is performed. Costs estimated by ISS2001 plus 35%. One-way sensitivity analysis.

**Results:** the changing year survival was estimated to five years for each type of renal support modality, utility index average 0.59 for hemodialysis, peritoneal dialysis 0.67 and kidney transplantation 0.79. The combined scenario of 60% increase from peritoneal dialysis income and 30% scheduled dialysis income, provides 0.066 additional QALY per patient, cost to pay for additional QALY was COP 11,851,216 Sensitivity analysis is consistent with results

**Conclusion:** increase the dialysis scheduled income and the proportion of peritoneal dialysis patients is cost-effective, kidney prevention programs are required with the "peritoneal first" strategy.

### Key words

**Renal replacement therapy, chonic kidney failure, dialysis, peritoneal dialysis, hemodialysis.**

## 1. Introducción

La enfermedad renal crónica se define como la pérdida irreversible de la función y/o estructura del riñón sostenida por un mínimo de 3 meses y con implicaciones para la salud del individuo.(1) De acuerdo al grado de compromiso se clasifica en 5 estados, donde el estado 5 es el más avanzado, con mayor carga de morbi-mortalidad y requerimiento de una terapia de remplazo renal ya sea: hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal. En Colombia la prevalencia de enfermedad renal crónica estado 5 es de 621 pacientes por millón de población en el 2012 con incremento gradual en los años anteriores pero muy discreto al 2013 con 658 por millón de población (2, 3), comparativamente hay un esperado aumento referenciado por los países con mayor senilidad y desarrollo como Estados Unidos (1901 por millón de población en el 2011).(4) Para el 2013 en Colombia el 55.5% de los pacientes con ERC estado 5 estaba en hemodiálisis, 23.9% en diálisis peritoneal, 18.1% con trasplante renal y 2.2% con tratamiento médico. (2) La mortalidad en el primer año ajustada para ese misma fecha fue de 8.1% (2, 3) mientras que en EEUU a 5 años la tasa de mortalidad fue 229 por mil pacientes año a riesgo.(4) En Colombia con datos del 2002 los gastos directos relacionados con la terapia de remplazo renal representaron el 2% del gasto en salud del país y el 4% del gasto en seguridad social.(5) En un país como Colombia con restricción de recursos e intenciones firmes de lograr la equidad en la asignación de los mismos, las estrategias políticas de asignación de gastos en la terapia de soporte renal deben ser guiados seleccionando la terapia de soporte renal que ofrezca mejor calidad de vida a costo razonable sin generar un conflicto ético y percepción individual. El objetivo de

este trabajo es encontrar la estrategia más costo-efectiva de asignación de la terapia de remplazo renal en Colombia comparando la situación actual con dos estrategias propuestas que incrementan la proporción de pacientes en diálisis peritoneal y aumentando el ingreso programado a diálisis como una estrategia de reducción de gastos directos no médicos y con el aporte aparentemente mayor en calidad de vida de la diálisis en casa como lo es la diálisis peritoneal en Colombia.

## 2. Marco teórico

### 2.1 Aspectos clínicos de la Enfermedad Renal Crónica:

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la pérdida irreversible de la función y/o estructura del riñón por más de 3 meses, con implicaciones para la salud del individuo.(1) La alteración funcional está dado por disminución de la filtración glomerular menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, según las guías internacionales, estimada por la fórmula de CKD EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology* por sus siglas en inglés) para creatinina y/o cistatina C; o de ser necesario medida. Las alteraciones estructurales por otra parte están dadas por: presencia de proteinuria (micro albuminuria persistente, albuminuria), sedimento urinario, disfunción tubular, hallazgos histopatológicos compatibles, cambios estructurales por imágenes diagnósticas, o historia de trasplante renal.(1)

La enfermedad renal crónica se clasifica según la severidad del compromiso de la función y el grado de albuminuria, en 5 estados (Tabla1, figura 1)

Tabla 1. *Clasificación de la enfermedad renal crónica.(1)*

		Albuminuria persistente (descripción y rango)			
Categorías de filtración glomerular		FG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Normal o leve incremento <30 mg/g	Moderado incremento 30-300 mg/g	Severo incremento >300 mg/g
G1	Normal o alta	>90	G1 A1	G1 A2	G1 A3
G2	Leve descenso	60-89	G2 A1	G2 A2	G1 A3
G3a	Leve a moderado descenso	45 – 59	G3a A1	G3a A2	G3a A3
G3b	Moderado a severo descenso	30 – 44	G3b A1	G3b A2	G3b A3
G4	Severo descenso	15 – 29	G4 A1	G4 A2	G4 A3
G5	Falla renal	<15	G5 A1	G5 A2	G5 A3

Figura 1. Clasificación de la Enfermedad renal crónica por grado de severidad (1)

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Esta reciente clasificación se correlaciona con el grado de severidad y manifestación de las complicaciones de la ERC, riesgo de progresión a enfermedad terminal o falla renal y riesgo de mortalidad. (1) Las guías Colombianas del 2005 para el manejo y la prevención de la ERC recomiendan estimar la filtración glomerular con ecuaciones de predicción que contengan las variables raza, edad, sexo y creatinina como la ecuación de MDRD4 (*Modification of Diet in Renal Disease* por sus siglas en ingles) o Cockcroft- Gault ajustado a la superficie corporal. Y no se contempla la división del estado 3 en a y b ni la clasificación según la presencia de albuminuria.(6)

La progresión de la ERC parece ser muy variable, una gran proporción de pacientes mantienen una función renal estable y fallecen prematuramente de enfermedad cardiovascular antes de llegar al estado 5 de la enfermedad. Parece que el deterioro de la

función renal en el tiempo esta mediado por episodios intercurrentes como de lesión renal aguda, cambios en la presión arterial, deshidratación y el uso de nefrotóxicos. La causa de la ERC y la comorbilidad también se relacionan con la tasa de disminución de la filtración glomerular, por ejemplo, esta descrito mayor tasa de deterioro en nefropatía diabética con la presencia de proteinuria. (7, 8)

### *2.1.1 Factores de riesgo para el inicio de la ERC y su progresión:*

Algunos factores de susceptibilidad para el desarrollo de la ERC son: genéticos como la raza (Afro descendiente y asiáticos), factores materno fetales (bajo peso al nacer, prematuros), la edad y el sexo masculino. Los factores que inducen el desarrollo de ERC son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, dislipidemia, obesidad, hiperuricemia, tabaquismo, enfermedades autoinmunes y la exposición a nefrotóxicos. (9)

Dentro del curso natural de la enfermedad se requieren adicionalmente unos factores que perpetúan la progresión de la ERC. Estos factores pueden ser modificable o no modificables. Los no modificables son la edad (0.7 ml/min de pérdida de filtración glomerular por año) aunque en algunos estudios longitudinales una proporción de pacientes no pierde función renal con la edad,(10) el sexo masculino,(10) la raza ya sea por la asociación con enfermedades precursoras (diabetes mellitus en hispanos y afroamericanos) o el riesgo directo de progresión mas rápida a ERC estado 5 en afro-americanos comparado con caucásicos,(11) la pérdida de masa renal con los episodios de lesión renal aguda o el efecto de nefrectomía en donantes sin adecuado seguimiento,(12-14) factores genéticos

relacionados por ejemplo con el sistema renina-angiotensina-aldosterona o expresado fenotípicamente en la diabetes mellitus con historia familiar de enfermedad cardiovascular o hipertensión.(11)

Los factores asociados con la progresión de la ERC que pueden ser modificables son la hipertensión arterial aunque su control intensivo no tiene efectos en la progresión a menos que se relacione con la presencia de proteinuria,(15) la proteinuria independientemente por diabetes o no y específicamente cuando esta es mayor a 1 gr/24 horas,(16) el control de la glicemia,(17, 18) dislipidemia,(19) tabaquismo, hiperuricemia y los mismos tóxicos (antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, drogas ilícitas, y exposición a metales pesados). (16, 20, 21)

La diabetes mellitus es la principal causa de enfermedad renal crónica en el mundo y se espera un incremento con su epidemia mundial. La historia natural clásica de la nefropatía diabética esta dado por un incremento en la filtración de albumina que suele aparecer en 5 a 10 años del diagnóstico de la diabetes mellitus, y si no es tratada gradualmente progresa a proteinuria (albuminuria mayor a 300 mg/24 h o 300 mg/gr de creatinina). La filtración glomerular usualmente al inicio es normal pero en una gran proporción se preside de una hiperfiltración glomerular. La filtración glomerular suele disminuir progresivamente una vez se tiene una alta micro-albuminuria (>100 mg/gr de creatinina) o proteinuria temprana; se dice que mas del 85% de los que desarrollan micro-albuminuria persistente progresan a proteinuria y si esta no es tratada la enfermedad progresa a estado 5 en un plazo promedio de 9 años. Con al advenimiento de los tratamientos para la diabetes y la nefropatía se ha denotado algunas modificaciones en el curso natural de la nefropatía diabética. Algunos

pacientes presentan deterioro de la función renal con albuminuria normal o cerca de lo normal, mediado por el compromiso intersticial renal y vascular con mínimos cambios glomerulares. Actualmente la regresión de la micro-albuminuria a valores normales es mayor y no necesariamente es un marcador de nefropatía diabética establecida, el pico de incidencia de nefropatía diabética se ha prolongado a los 19 a 30 años de diabetes. El retardo en la progresión de la ERC se ha logrado con el mejor control de glucosa, control de la presión arterial y de la dislipidemia. (22)

### *2.1.2 Complicaciones de la ERC*

La ERC condiciona un alto riesgo de morbi-mortalidad para el individuo. Especialmente es un factor de riesgo cardiovascular independiente, se liga a complicaciones derivadas del deterioro renal como: anemia, alteración de metabolismo óseo y calcifilaxis, alteraciones metabólicas, trastornos de la coagulación, insuficiencia cardíaca, entre otros. Los factores de riesgo tradicional y algunos marcadores adicionales asociados a la ERC anotados parecen tener relevancia asociada a la mortalidad cardiovascular más prevalente que en la población general. (23) De tal manera que los instrumentos de predicción de riesgo de enfermedad cardiovascular no tienen un buen desempeño en pacientes con ERC. (24)

El mecanismo por el cual la uremia se relaciona con la aterosclerosis acelerada probablemente esta dado por un mayor estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial, calcificación vascular, productos avanzados de la glicación y la retención de toxinas como homocisteína, guanidina, sulfatos, p- cresol, que tienen propiedades aterogénicas.(21)

Una de las consecuencias más frecuente de la ERC es la aparición de la anemia. La uremia y el estrés oxidativo reducen el tiempo de vida de los eritrocitos y que no se compensa por la producción inadecuada de eritropoyetina en el riñón enfermo. La presencia de inflamación crónica con la regulación a la alta de la hepcidina bloquea la absorción de hierro en el intestino y aumenta el secuestro de este por los macrófagos. (25) La anemia explica gran parte de los síntomas asociados a la ERC y el compromiso en la calidad de vida, se asociada a hipertrofia del ventrículo izquierdo y posterior dilatación, el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis ha demostrado reducir esta hipertrofia ventricular izquierda sin embargo la normalización de la hemoglobina no es el único factor asociado a las complicaciones cardiovasculares. (21)

Los trastornos del metabolismo óseo usualmente aparecen en el estado 3 y 4 de la ERC, la hiperfosfatemia, los niveles elevados de hormona paratiroidea, y en menor grado niveles elevados de calcio se asocian con la aparición de enfermedad cardiovascular acelerada. (21)

Otra de las consecuencias de la ERC es la diátesis hemorrágica asociada con la disfunción plaquetaria por uremia, esta es una causa importante de morbilidad y mortalidad especialmente en los casos avanzados de la ERC que ingresan a diálisis y las subsecuentes complicaciones de sangrado en los procedimientos o sangrados espontáneos.(21) También esta descrito un nivel de inmunosupresión por la disfunción en la respuesta inmune innata y adaptativa. Las toxinas urémicas median esta disfunción en la respuesta celular especialmente en los polimorfo-nucleares neutrófilos, células dendríticas y linfocitos T, sin embargo, esta consecuencia curiosamente coexiste con niveles elevados de citoquinas y reactantes de fase aguda. Las infecciones son una causa frecuente de hospitalizaciones y

muerte en estados avanzados de la enfermedad sin diálisis y con diálisis no solamente por la necesidad de dispositivos intra-vasculares. (26, 27)

La calidad de vida de los pacientes con ERC muestra un compromiso mayor a la población general, suelen ser más afectados a nivel físico que mental, y este compromiso de calidad de vida es mas marcado en las mujeres y a mayor edad, un estudio Colombiano lo demuestra y es concordante con los datos internacionales. (28, 29)

## *2.2 Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica*

La prevalencia estimada a nivel mundial de ERC es del 8 a 16%. (30) Varía de país a país, teniendo la mayor prevalencia en Taiwán, Japón y EEUU; y la mayor incidencia en Taiwán, seguido de EEUU y México.(30) En 1990 la ERC se clasificó como la 27ª causa de muerte a nivel mundial y para el 2010 asciende a la 18ª causa con mayor número de muertes a nivel global (mortalidad anual ajustada para el 2010 de 16.3 por 100.000 habitantes) y fue considerada como la tercera condición con mayor aumento global de años de vida perdidos por muerte prematura (82%) después de la infección por VIH SIDA y la diabetes mellitus. (30)

### *2.2.1 Epidemiología de la ERC estado 5 y terapias de remplazo renal:*

El número estimado de personas en terapia de remplazo renal en el mundo es de 1.4 millones,(31) con un incremento de la incidencia anual de 8%.(32) Las mejores fuentes de información provienen de los países desarrollados con sus registros como el *United States*

*Renal Data System* (USRDS) en Estados Unidos, el ANZDATA en Nueva Zelanda y Australia, el *Canadian Organ Replacement Register* y el *United Kingdom Renal Registry* en Canadá y el Reino Unido respectivamente. Según la USDRS en USA en el 2011 la incidencia de enfermedad renal crónica terminal era de 357 pacientes por millón de población (ppm) y una prevalencia de 1.901 ppm. Por modalidad el 64.24% de los prevalentes estaba en hemodiálisis, 30% con trasplante renal y solo un poco más del 5% en diálisis peritoneal. La mortalidad anual fue de 254 muertes por mil pacientes año en el primer año (2010) y a 5 años ajustada de 229 por mil pacientes año, con una probabilidad ajustada de supervivencia a 5 años de solo 34%. (4)

En Latinoamérica año 2006 con una población estimada de 561.211 millones de habitantes y un crecimiento anual estimado de 1.3%, la ERC estado 5 a tenido un incremento en la prevalencia de 6.8% entre el 2000 y el 2005 y un incremento en la incidencia de 33.3 pacientes por millón de población (pmp) en 1993 a 167.8 pmp en el 2005. Este incremento deriva del aumento en la expectativa de vida, la epidemia de diabetes mellitus como una de las principales causas de ERC en el mundo y los cambios en los estilos de vida de la población con el movimiento de personas de las áreas rurales a las grandes ciudades.(33) El último reporte de la sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), anotó una prevalencia de 478.2 pmp. En diciembre de 2005, el registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal documentó en 20 países del SLANH, incluido Colombia; un total de 147.158 pacientes estaba en hemodiálisis (44% en Brasil) 50.251 en diálisis peritoneal (65% en México) y más de 52000 con trasplante renal. La prevalencia para el 2005 entre los países de Latinoamérica varia significativamente, mayor que 600 ppm en Puerto Rico, Argentina, Chile y Uruguay entre 300 y 600 ppm en

Colombia, Brasil, México, Panamá y Venezuela. La diabetes mellitus es la causa más frecuente de ERC estado 5 (30.3% de la población incidente) con mayor proporción en Puerto Rico (65%), México (51%) Venezuela (42%) y Colombia (35%). La tasa de trasplante renal ha aumentado desde 1987 con 3.7 pmp a 15 pmp en el 2005. (33) Sin embargo se mantiene bajo con respecto a países Europeos.

En el reporte del año 2013 de la cuenta de alto costo CAC (datos de Junio de 2012 a Junio de 2013) indica que la prevalencia de enfermedad renal crónica estado 5 en Colombia es de 658 pmp, con un incremento en los últimos años: 621 pmp en el 2012, 571 pmp en el 2011, 573 pmp en el 2010 y 454 pmp en el 2009. En el año 2013 habían 28.880 pacientes con enfermedad renal crónica estado 5 repartidos proporcionalmente según la terapia así: 55.5% en hemodiálisis, 23.9% en diálisis peritoneal, 18.1% con trasplante renal y 2.2% en manejo médico.

La incidencia desde junio de 2011 a Julio de 2012 fue baja, estimada en 81.1 pacientes pmp y la tasa de mortalidad ajustada en hemodiálisis fue de 10.1 % y del 10.97 % en diálisis peritoneal; para una tasa total de mortalidad del país ajustada del 9.85% para prevalentes en ese período. En el 2013 la incidencia de ERC 5 fue de 64.8 pmp y una tasa de mortalidad ajustada de 8.1%.

Es llamativo el nivel reportado tan bajo de mortalidad comparado por ejemplo con EEUU (22.9% por año en los últimos 5 años) lo cual es probablemente relacionado con la exclusión de pacientes con menos de 3 meses en diálisis para el análisis propuesto por la CAC. Al respecto, existe un estudio realizado en 4 unidades renales de Bucaramanga en el

año 2002. Se incluyeron 119 pacientes que ingresaron a hemodiálisis, identificando una mortalidad a 90 días del inicio de 17.54%. En este mismo estudio, se encontró que el 84% de los pacientes ingresaron a diálisis de manera intrahospitalaria, el resto fue ambulatoria, y sólo el 9.24% de los pacientes tenía fístula arterio-venosa. (34)

### *2.3 Aspectos político-Administrativos*

En Colombia el organismo encargado del control epidemiológico, diseño de guías, y control de calidad para la ERC, es el ministerio de la protección social con un organismo designado no gubernamental llamado Cuenta de Alto Costo (CAC). El gobierno nacional implemento la CAC, al amparo de los artículos 25 y 19 de la ley 122 de 2007. Es un órgano técnico no gubernamental del sistema general de seguridad social en Salud (SGSSS) que constituye un frente común para el abordaje en salud de las condiciones de alto costo. Se apoya de las sociedades científicas, instituciones prestadoras de salud, aseguradoras, instituciones de pacientes; para procurar la calidad técnica, disminuir la tendencia de las condiciones de alto costo y manejo de los casos existentes con el fin de disminuir los eventos evitables derivados.

El ministerio de protección social en el 2005 por intermedio de FEDESALUD publicó las guías nacionales para el manejo y prevención de la ERC. En el 2011, se publicaron las condiciones mínimas y recomendaciones para estandarizar la atención de pacientes en programas de prevención renal. En general los objetivos de los programas de prevención renal son: retardar la progresión de la ERC, comenzar oportunamente la TRR, preparar al paciente para la TRR incluso trasplante renal anticipado, reducir la morbilidad

cardiovascular asociada a la ERC, remediar causas reversibles de insuficiencia renal y retardar la aparición de comorbilidad relacionada con la ERC y dar tratamiento oportuno. En esta publicación se estandariza los componentes de los programas para Colombia, las mediciones que se deben llevar y las estrategias como control de la presión arterial, manejo de la diabetes mellitus, uso de bloqueadores del eje renina angiotensina aldosterona, manejo de la anemia, manejo de los problemas de metabolismo óseo, manejo nutricional y consulta de nefrólogo. (35)

#### *2.4 Tratamiento de la enfermedad renal crónica avanzada*

La ERC terminal o estado 5 se define como el inminente o requerimiento de una terapia para suplementar la función renal y mantener su vida. Dentro de las terapias para remplazo renal disponibles en el mundo están: la hemodiálisis, la diálisis peritoneal (manual o automatizada), hemodiálisis diaria nocturna, hemodiálisis en casa, el trasplante renal, y la reciente hemodiafiltración en-línea de uso en algunos países de Asia y Europa. En el caso de la hemodiálisis en Colombia no esta disponible en todas las ciudades, requiere de un traslado a una unidad renal cercana, tres veces a la semana durante 4 horas, además de requerir un acceso vascular definitivo ideal como una comunicación arterio-venosa o un injerto, inicialmente se acepta realizar hemodiálisis por catéteres a nivel venoso, sin embargo este no es un acceso definitivo y queda solo para pacientes sin disponibilidad de construir una fístula.

En la diálisis peritoneal se inserta un catéter a nivel intra-peritoneal finalmente ubicado en la pelvis mayor para introducir por este el líquido de diálisis, hay dos modalidades una

automatizada que usa una máquina cicladora que aplica el líquido de diálisis durante la noche mientras el paciente duerme. La otra opción llamada manual es en la que el paciente se encarga de aplicar el líquido de diálisis entre 3 y 4 veces durante el día. La principal ventaja de la diálisis peritoneal es que puede realizarse en casa y solo requiere asistir al centro médico 1 vez al mes en estado estable. Por su puesto demanda de una adecuada adherencia a realizarse los recambios por el paciente o por un familiar. Se puede usar en cualquier persona que cumpla con ciertas condiciones mínimas como disponer del espacio o adecuarlo, aprender la técnica de asepsia, antisepsia adecuada; y que sus condiciones le permitan realizarla. Realmente las contraindicaciones absolutas son muy pocas (carcinomatosis peritoneal, hernias incorregibles, adherencias abdominales).

#### *2.4.1 Programas de prevención renal o pre - diálisis*

Los programas de prevención renal integran un grupo multidisciplinario dirigido a tratar la enfermedad renal crónica usualmente en estado 4 o 5. En algunos países el programa se establece desde el estado 3 de la enfermedad como en Taiwán. Su principal objetivo es favorecer un seguimiento longitudinal periódico dirigido de nefrología, educación, soporte nutricional, apoyo psicológico y facilita los trámites administrativos frente al sistema de seguridad social. Los programas de prevención renal han demostrado mayor seguimiento por nefrología, mayor ingreso a diálisis peritoneal, a lista de trasplante y trasplante anticipado (antes de ingresar a diálisis), así como mejor supervivencia. (36)

Según la CAC del año 2013, en Colombia había 34.707 pacientes con ERC estado 4, correspondiente al 3.3% de los casos de ERC, entre el 2010 y el 2013 un total de 1.235

progresaron a estado 5, 6.701 regresaron a estado 3 y murieron 425 pacientes.(3) Los programas de prevención renal o pre-diálisis están dirigidos a este grupo poblacional que esta en estado 4 o en estado 5 en manejo médico. Las metas de un programa de prevención renal es retardar el ingreso a diálisis, lo cual no se asocia con desenlaces adversos,(37) educación sobre la enfermedad, educación sobre las terapias de remplazo renal, considerar el trasplante antes de requerir diálisis, soporte nutricional, valoración psicológica, considerar el disentimiento a diálisis, manejo paliativo de la enfermedad renal crónica según corresponda y preparar al paciente para ingreso a diálisis con su respectivo acceso vascular en caso de pacientes candidatos a hemodiálisis.

Los programas multidisciplinarios de prevención renal en países como Taiwán han demostrado reducir la tasa de hospitalización por infección hasta en un 40% (HR 0.60; IC 95% 0.37-0.94 p=0-02), igualmente incrementan el ingreso a la modalidad de diálisis peritoneal (30.4% vs 14.3%), menos uso de catéter temporal (45.6% vs 66.7%), en la modalidad de hemodiálisis mayor uso de catéter permanente o fístula arterio-venosa (46.9% vs 33.3%) y menor mortalidad (5.7% vs 3.2% a un promedio de 33 meses p=0-05) (38) En Estados Unidos los programas de prevención renal no son la regla, sin embargo la fundación nacional del riñón (NKF por sus siglas en inglés *National Kidney Foundation*) creó una cohorte de tamizaje y prevención de la enfermedad renal con fines de investigación, conocido como programa de evaluación temprana del riñón (KEEP por sus siglas en inglés: *Kidney Early Evaluation program*) el cual consta de un seguimiento multidisciplinario de la ERC. Este programa demostró igualmente una mayor tasa de ingreso a diálisis peritoneal (10.3% vs 6.4% p<0.01) mayor ingreso a lista de trasplante (24.2% vs 17.1% p<0.01) y mayor tasa de trasplante (9.7% vs 6.4% p<0.01) además de

menor tasa de mortalidad a un promedio de seguimiento de 16 años (HR 0.80 IC 95% 0.68-0.94). (36) De cualquier manera esta reconocido que la referencia temprana al nefrólogo de los casos de enfermedad renal crónica han demostrado mejores desenlaces en morbilidad y mortalidad lo cual favorece la presencia de programas estructurados de salud renal. (39)

En Colombia un estudio realizado con pacientes de CONFANDI IPS de Cali que incluyó pacientes hipertensos o diabéticos con ERC en cualquiera de sus estados basado en un modelo de atención primaria básico mostró resultados favorables en el mantenimiento de la función renal, control de presión arterial y reducción de proteinuria. (40)

## *2.5 Terapias de remplazo renal en ERC estado 5*

El tratamiento de la ERC se basa en control de la causa, intervención en el riesgo cardiovascular, cambios en el estilo de vida (especialmente a nivel nutricional), y control de las complicaciones derivadas del mismo compromiso renal como lo son la anemia, la sobrecarga de líquidos, alteraciones de metabolismo de calcio fosforo y manejo multidisciplinario con apoyo psicológico y de trabajo social. A continuación evaluamos datos disponibles sobre las diferentes opciones de terapia de remplazo renal disponibles en Colombia y su efectividad.

### *2.5.1 Hemodiálisis versus diálisis peritoneal*

No se ha demostrado que alguna de las dos opciones de terapia tenga mejor sobrevida que otra, en Colombia existe un estudio que no muestra diferencias en supervivencia entre hemodiálisis y diálisis peritoneal. El estudio DOC (*Dialysis Outcomes in Colombia*)

comparó la supervivencia de los paciente en hemodiálisis con los de diálisis peritoneal en una red de unidades renales de Colombia. El estudio examinó una cohorte de pacientes que ingresaron a diálisis entre Enero del 2001 y diciembre de 2003 y con un seguimiento a diciembre de 2005. Un total de 923 pacientes fueron incluidos, 47.3% iniciaron en hemodiálisis y 52.7% diálisis peritoneal. En el análisis de intención a tratar la supervivencia media fue de 27.2 meses en diálisis peritoneal y 23.1 meses en hemodiálisis, lo cual no fue diferente una vez se realizo el ajuste por el modelo proporcional de riesgo de Cox (HR 1.12; IC 95%: 0.855-1.484). Las variables que más influenciaron la supervivencia fueron diabetes mellitus, edad, comorbilidad, régimen de seguridad, nivel socioeconómico, estado nutricional y educación.

En Colombia no existe ninguna norma que indique la selección de uno u otro tipo de terapia. Prácticamente esta ligado a la terapia disponible, contraindicaciones para una u otra y preferencias del paciente.

### *2.5.2 Terapia de remplazo renal y calidad de vida*

Un reciente metanálisis evalúa la calidad de vida basado en utilidad en las diferentes terapias de remplazo renal para el manejo de la enfermedad renal crónica. El grupo de referencia fue el de trasplante renal, la utilidad media para este grupo fue de 0.82 (IC95% [0.74-0.90]) seguido por el tratamiento pre-diálisis 0.79 (IC95% [0.70-0.89] pacientes en diálisis 0.70 (IC95% [0.62-0.78] y manejo conservador 0.62 (IC95% [0.43-0.82]). Según el tipo de terapia, la hemodiálisis clínicamente aportó un menor nivel de utilidad estimado que la diálisis peritoneal sin embargo no fue estadísticamente significativo ( $p=0.08$ ) con 0,69

(IC del 95%: 0,59, 0,80) versus 0,72 (IC del 95%: 0,62 a 0,83). La diálisis peritoneal automatizada ambulatoria (APD) tiene un mejor indicador de utilidad con 0.80 (IC95%[0.62 – 0.83] comparado con la diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD) con una utilidad de 0.62 (IC95%[0.60-0.85]) (p=0.02). Sin embargo en los estudios de costo-utilidad en su mayoría no se diferencian estas dos terapias.

### *2.5.3 Costos y análisis de costo-efectividad de la terapias de remplazo renal*

Latinoamérica es la región de la inequidad, los ingresos difieren extremadamente, correlacionándose con menor expectativa de vida. Hay un desbalance importante en el acceso a la terapia de la ERC significativo, para el año 2005 en Colombia se ofrecía un cubrimiento del 56% y solo el 25% en Perú y Paraguay; mientras que en Brasil, Cuba, Puerto Rico, Argentina el acceso era del 100%. La baja prevalencia de ERC estado 5 entonces podría ser falsamente baja en relación al sub-diagnóstico comparado con otras regiones del mundo.(33) En Colombia para el 2013 se estimo una afiliación del 91.1% al sistema general de seguridad social en salud, lo que ecuánime esperamos de cubrimiento del manejo para la ERC.(41)

Existen algunos estudios de costo-efectividad en países como España donde se compara el escenario en curso con varias situaciones hipotéticas. Villa y colaboradores compararon la situación al 2010 del programa de terapias de remplazo renal español con 3 escenarios diferentes. Uno en el que se incremente el ingreso programado de incidentes (de 57% a 75%), el segundo donde se mantiene el ingreso programado del 2010 pero proporcionalmente mayor a diálisis peritoneal (de 10 a 30%), y el tercer modelo

combinando donde se plantea al incremento de programados y de proporción a diálisis peritoneal (de 57% a 75% de ingresos programados pero 30% en diálisis peritoneal). El modelo se evaluó en 3 horizontes diferentes 5, 10 y 15 años. El resultado demuestra un incremento en el nivel de costo-efectividad en los 3 escenarios, interesantemente el modelo 2 y 3 mostro mejor resultado en términos de costo-efectividad. (42) En Austria se planteó un estudio similar encontrando que el trasplante renal y la diálisis peritoneal tienen el mejor perfil de costo-efectividad comparado con la perspectiva basada en hemodiálisis. (43) En EEUU como en el Reino Unido la terapia predominante es la hemodiálisis, sin embargo; en éste último por razones de costos se planteo recientemente un estudio de costo-efectividad; incrementando en un 20 o un 50% la proporción de pacientes incidentes en diálisis peritoneal. El modelo a 10 años demuestra que al aumentar el ingreso de pacientes en un 50% a diálisis peritoneal se redujo los costos en 6.758 euros por paciente y se logra un incremento por paciente en años de vida ajustados por calidad de 0.033. (44) En nuestro país contamos con mayor tasa de pacientes nuevos que ingresan a diálisis peritoneal, pero al igual que México podemos incrementar el número en esta terapia si se obtiene un mejor índice de costo-efectividad.

### **3. Problema de investigación**

El aumento en la longevidad, la carga de enfermedades crónicas no transmisibles y el cubrimiento universal en salud explican la creciente incidencia y prevalencia de la ERC estado 5. La mortalidad de los pacientes con ERC en terapia de remplazo renal supera el 20% por año, con un pico en los primeros 6 meses de ingreso, relacionado con complicaciones infecciosas y cardiovasculares especialmente sin una adecuada preparación, educación e ingreso programado mediado por lo programas de prevención renal. Es una condición con gran compromiso de la calidad de vida, tasa de hospitalización y gastos indirectos derivados de la discapacidad. La terapia ideal es el trasplante renal, sin embargo la disponibilidad de órganos es limitada y se requiere de un puente en diálisis. La ERC en TRR se considera una condición de alto costo, y representan mas del 4% del gasto en salud hasta el 2002 sin estimaciones mas recientes. Los datos de mortalidad y gastos mas grandes aparentemente están al ingreso a diálisis y por tanto los programas de prevención renal podrían disminuir estos gastos en salud y dinero. Igualmente algunos datos extranjeros sugieren una mejor y razonable costo-efectividad de la diálisis peritoneal frente a la hemodiálisis. Se desea conocer el efecto de incrementar el ingreso programado a diálisis y la proporción de pacientes que ingresan a diálisis peritoneal en un modelo simulado que estima costo-efectividad a un horizonte temporal de 5 años comparado con el esquema actual de manejo de las terapias de remplazo renal en Colombia para el año 2013.

#### **4. Justificación**

La prevalencia de pacientes con enfermedad renal crónica estado 5 ha incrementado en los últimos años en Colombia y se espera un incremento mayor reflejado por lo sucedido en otros países desarrollados. El costo de las terapias de remplazo renal es alto, representan un grado de incapacidad, deterioro de la calidad de vida y costos directos e indirectos altos. Colombia es un país con limitaciones en sus recursos económicos, por tanto generar una estrategia basada en costo-efectividad para el manejo de soporte renal en pacientes con enfermedad renal crónica estado 5 es una obligación. Se propone comparar en términos de costo y efectividad dos estrategias de incremento de pacientes incidentes en diálisis peritoneal, y de ingreso programado para promover los programas de prevención renal y la premisa antigua de “peritoneal primero”.

## 5. Objetivos

### 5.1 Objetivo general

- Evaluar la efectividad y costo de incrementar la proporción de pacientes incidentes en diálisis peritoneal y el ingreso programado a diálisis con base al modelo de atención de pacientes en terapia de remplazo renal de Colombia año 2013.

### 5.2 Objetivos específicos

- Estimar el costo total de la terapia de remplazo renal en los casos incidentes del año 2013 de Colombia.
- Estimar el costo total de incrementar la proporción de ingresos en diálisis peritoneal y el ingreso programado a diálisis por medio de un programa de prevención renal modelado a un año.
- Estimar la razón de costo-efectividad en términos de costo por AVAC (CEM) de la estrategia del año 2013 de manejo de la terapia de remplazo renal en Colombia, al incrementar la proporción de incidentes en diálisis peritoneal al 60%, al incrementar al 30% el ingreso programado a diálisis basado en un programa de prevención renal (pre-diálisis) y las dos estrategias combinadas.
- Estimar la razón de costo-efectividad incremental para cada una de las estrategias comparado con la estrategia 2013 de terapia de remplazo renal en Colombia.

## **6. Propósitos**

Basado en los resultados de costo-efectividad, proporcionar la información para considerar una política de salud pública en el manejo y asignación de la terapia de remplazo renal en los pacientes con enfermedad renal crónica estado 5 en Colombia para los siguientes 5 años. El estudio pretende soportar la necesidad de ampliar los programas de prevención renal en Colombia con el objetivo de mejorar la tasa de ingreso programado a diálisis y la selección de diálisis peritoneal primero.

## 7. Aspectos metodológicos

### 7.1 Tipo de estudio:

Para cumplir el objetivo de la investigación se tiene en consideración tres tipos de estudio.

- Revisión sistemática de la literatura: con el objetivo de determinar las fuentes y los datos de incidencia, prevalencia, supervivencia, índices de utilidad como puntaje de calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con ERC en las diferentes terapias de remplazo renal.
- Estudio de cohorte retrospectiva: con el objetivo de estimar la supervivencia de los pacientes con ERC estado 5 en las diferentes modalidades de terapia de remplazo renal reportados en la cuenta de alto costo.
- Estudio de corte transversal tipo encuesta: para determinar los índices de utilidad de una muestra de pacientes en las diferentes terapias de remplazo renal en Colombia.
- Estudio descriptivo de costos de las diferentes terapias de remplazo renal y estados propuestos en el análisis de costo efectividad (Hemodiálisis, diálisis peritoneal, Trasplante renal, pre-diálisis, ingreso hospitalario a diálisis, seguimiento pos-trasplante)
- Análisis de costo-efectividad: para responder al objetivo principal de este trabajo.

## *7.2 Población de referencia y muestra:*

La población para este análisis incluye a adultos (mayores de 18 años) con ERC estado 4 que requieran manejo en programa de prevención renal y ERC estado 5 que requieran algún tipo de terapia de soporte renal. Se excluye a los menores, dado no disponibilidad adecuada de datos y dificultades en la selección de modalidad de TRR en menores de 5 años.

### *7.2.1 Criterios de inclusión de los estudios para la revisión sistemática.*

#### *7.2.1.1 Tipos de estudio:*

Ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de cohorte y estudios de corte transversal en los cuales se evalué la prevalencia, incidencia, mortalidad o supervivencia en pacientes con terapia de soporte renal, igualmente que estimen la tasa de trasplante renal o que determinen la proporción según el tipo de terapia de soporte renal (Hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal) en prevalentes e incidentes y que sean realizados en la población Colombiana. Para el objetivo de obtener el índice de utilidad ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de cohorte y de corte transversal que evalúen el índice de utilidad basado en las diferentes escalas de valoración de calidad de vida EQ-5D, SF36 o *Time trade off*.

#### *7.2.1.2 Tipos de participantes de los estudios:*

Pacientes mayores de 18 años con enfermedad renal crónica estado 5 con terapia de soporte renal en cualquiera de sus modalidades en Colombia.

#### *7.2.1.3 Desenlaces a evaluar:*

Se evaluará incidencia, prevalencia, proporción por tipo de terapia al ingreso, supervivencia, mortalidad, índice de utilidad como indicador de calidad de vida relacionado con la salud. (Ver definición en variables)

### 7.3 Variables

Tabla 2. Variables

<b>Nombre</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
Prevalencia de ERC 4 en 2013	Porcentaje de pacientes con ERC estado 4 en la población Colombiana	Número de pacientes con ERC estado 4 reportados a la cuenta de alto costo	Neto o porcentaje de pacientes.
Incidencia acumulada año 2013 de ingreso a diálisis	Frecuencia de pacientes nuevos que ingresan en el 2013 a diálisis.	Número de casos nuevos de ERC 5 en diálisis por mas de 3 meses reportados a cuenta de alto costo	Neto, o número por millón de población.
Incidencia de ERC 5 en diálisis en el año 2013 reportados en ERC 4 el año anterior.	Frecuencia de pacientes nuevos en diálisis en el 2013 provenientes de estado 4 notificados	Número de pacientes que ingresan a diálisis reportados el año previo en estado 4 de ERC.	Neto o n por cien mil personas año.
Proporción de ingreso a diálisis programados	Proporción de pacientes que ingresan a diálisis programados	Número de pacientes que ingresan programados a diálisis	Neto o n.
Mortalidad a 3 meses de ingreso a diálisis en incidentes	Frecuencia de muerte en primeros 3 meses de pacientes nuevos en diálisis	Mortalidad a 3 meses de pacientes con ERC 5 que requieren diálisis.	Porcentaje %
Mortalidad en hemodiálisis	Probabilidad de muerte por año en HD	Frecuencia de muerte por año desde ingreso a HD	%, o supervivencia media en diálisis
Mortalidad en diálisis peritoneal	Probabilidad de muerte por año en DP	Frecuencia de muerte por año desde ingreso a PD	%, o supervivencia media en diálisis

Mortalidad en trasplante renal	Probabilidad de muerte por año en trasplante renal	Frecuencia de muerte por año desde ingreso a trasplante renal	%, o supervivencia media en trasplante renal
Proporción de pacientes incidentes por tipo de terapia HD o diálisis peritoneal	Porcentaje de pacientes que ingresan por tipo de terapia de diálisis	Frecuencia de pacientes que a los tres meses están en HD o DP	%
Incidencia anual de trasplante renal	Tasa anual de trasplante renal	Frecuencia de trasplante renal por densidad de población	Número por millón de población.
Índice de utilidad de calidad de vida en HD EuroQol	Promedio de índice de utilidad estimado para HD	Promedio de índice de utilidad estimado con encuesta de calidad de vida	Promedio e intervalo de confianza
Índice de utilidad de calidad de vida en DP EuroQol	Promedio de índice de utilidad estimado para PD	Promedio de índice de utilidad estimado con encuesta de calidad de vida	Promedio e intervalo de confianza
Índice de utilidad de calidad de vida en Trasplante renal EuroQol	Promedio de índice de utilidad estimado para Trasplante renal	Promedio de índice de utilidad estimado con encuesta de calidad de vida	Promedio e intervalo de confianza
Costo hemodiálisis mensual	Valor en pesos promedio de terapia de hemodiálisis.	Valor promedio de hemodiálisis	Promedio y rango
Costo diálisis peritoneal mensual	Valor en pesos 2013 promedio de terapia de diálisis peritoneal	Valor promedio de diálisis peritoneal mes.	Promedio y rango
Costo de transporte a unidad renal	Valor en pesos colombianos 2013 de transporte convencional promedio	Precio de transporte promedio para diálisis	Promedio y rango
Costo de trasplante renal primer mes	Precio promedio 2013 de primer mes de trasplante renal	Precio trasplante renal procedimiento y primer mes	Promedio y rango
Costo seguimiento trasplante renal	Costo mensual 2013 de seguimiento pos-trasplante renal	Precio de paquete de trasplante renal después del 1 mes.	Promedio y rango
Costo mensual de programa de prevención renal.	Precio en pesos 2013 de programa de prevención renal mensual	Precio mensualidad de programa de prevención renal	Promedio y rango

Costo de ingreso de urgencias a diálisis	Costo de hospitalización de 5 días para inicio de diálisis por urgencia sin complicaciones.	Costo total de hospitalización para ingreso a diálisis	Promedio y rango
--	---	--	------------------

#### 7.4 Hipótesis

Los programas de prevención renal así como el incremento de incidentes en la modalidad de diálisis peritoneal mejoran la razón de costo efectividad en las terapias de remplazo renal para Colombia en un modelo simulado a 5 años.

7.4.1 *Hipótesis nula*: no hay diferencia en términos de costo-efectividad entre el modelo 2013 de tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal y las estrategias propuestas.

7.4.2 *Hipótesis alterna*: al menos una de las estrategias poblacionales para manejo de la enfermedad renal crónica en terapia de soporte renal es diferente al modelo actual de tratamiento en términos de resultados de costo-efectividad.

#### 7.5 Técnicas de recolección de la información.

Por tipo de estudio y fases del estudio la recolección de la información se obtendrá así

7.5.1 *Revisión sistemática de la literatura*. Se tomaran los resultados de los artículos seleccionados.

7.5.2 *Estudio de cohortes*: se tomara de una fuente secundaria registrada y auditada por “Cuenta de alto costo” contratado por el instituto nacional de salud y protección social de Colombia.(45)

7.5.3 *Análisis de costo-efectividad:* Para los datos de efectividad se toman los datos de supervivencia en las diferentes terapias de la revisión sistemática y del análisis de supervivencia, los índices de utilidad se toman de la revisión sistemática de la literatura y del promedio de índice de utilidad estimado en una muestra de un estudio de corte transversal tipo encuesta realizado concomitantemente en las unidades renales del Hospital Universitario San Ignacio, Hospital San Carlos y Unidad renal Sanitas (protocolo adjunto). Para los costos se tomaran dos fuentes: basado en tercero pagador (EPS- gobierno nacional) se toman los gastos registrados a la cuenta de alto costo para el año 2013 a manera de paquetes por mes, se tomaran costos de diálisis (paquetes) de las empresas mas importantes que prestan servicio de diálisis en Colombia (Fresenius®, Baxter®, Davita®, Dializer®), de un centro privado (Hospital Universitario San Ignacio) y un centro de servicio para régimen subsidiado (Hospital San Carlos) para el año 2013. El reporte en dólares americanos será realizado por el equivalente de la tasa representativa del mercado promedio del año 2013 reportado por el banco de la republica.

## 8. Materiales y métodos

Para cumplir los objetivos del estudio se proponen tres fases del estudio y se combinaron los siguientes tipos de diseños epidemiológicos:

### 8.1 Fases del estudio:

- Fase 1: Estimación de resultados de efectividad en términos de supervivencia, tomado de fuentes terciarias de la literatura en Colombia (Revisión sistemática de la literatura) y del análisis de supervivencia de los pacientes que fallecieron en el 2013 y fueron reportados a la base de recolección de datos secundaria de la cuenta de alto costo de Colombia (Estudio de análisis de supervivencia cruda)
- Fase 2: Estimación de índices de utilidad de fuentes terciarias con datos de la literatura (Revisión sistemática de la literatura) y según el estudio de corte transversal en una muestra en Colombia (protocolo anexo)
- Fase 3: Evaluación de costos de la estrategia actual y los supuestos de comparación con análisis de costo-efectividad.

#### 8.1.1 *Revisión sistemática de la literatura para estimar datos de efectividad*

Sin previo registro de la revisión sistemática por tratarse de índole local, se realiza una búsqueda sistemática de la literatura con técnica de pregunta PICO. Se realiza la búsqueda en las bases de datos CENTRAL (The Cochrane Library 2015, Issue 4), MEDLINE (NCBI) (1946 a 20 de Junio 2015) y EMBASE (1980 a 20 de Junio 2015). LILacs, Scielo y Google

académico. Inicialmente se generan las preguntas de búsqueda y con esta se genera el modelo de búsqueda (MEDLINE) así:

#### *8.1.1.1 Preguntas:*

- ¿Cuál es la incidencia y prevalencia de la enfermedad renal crónica estado 5 en Colombia en las diferentes terapias de remplazo renal, hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal?
  - Estrategia de búsqueda MEDLINE: ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Renal Dialysis"[Mesh] OR "Peritoneal Dialysis, Continuous Ambulatory"[Mesh] OR "Peritoneal Dialysis"[Mesh] OR "Hemodialysis Units, Hospital"[Mesh] OR "Renal Replacement Therapy"[Mesh] OR "Kidney Transplantation"[Mesh]) AND ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields])
- ¿Cuál es la supervivencia de los pacientes con enfermedad renal crónica estado 5 en las diferentes terapias de soporte renal en Colombia?
  - ("Peritoneal Dialysis"[Mesh] OR "Peritoneal Dialysis, Continuous Ambulatory"[Mesh]) OR peritoneal dialysis OR "Hemodialysis Units, Hospital"[Mesh] OR hemodialysis OR "Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR kidney failure OR "Kidney Transplantation"[Mesh] OR "Renal Dialysis"[Mesh] OR end stage renal disease OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR chronic kidney disease AND (("Survival"[Mesh]) OR "Mortality"[Mesh]) AND Colombia

- ¿Cómo es la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica estado 5 en las diferentes opciones de terapia de soporte renal?
  - (Quality of life OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh] OR aqol OR cost utility analysis OR CUA OR disability adjusted life year OR euroqol 5d OR health utility index OR HUI OR qaly OR preference based quality of life OR SF36 OR TTO OR utility analysis OR utility score OR utility estimat\* OR utility assessment OR utility based quality of life OR time trade off) AND ("Kidney Diseases"[Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Renal Replacement Therapy"[Mesh] OR Kidney failure OR Kidney failure, chronic OR Dialysis OR Hemodialysis OR Kidney trasplant\* OR APD OR CAPD OR CCPD OR Peritoneal dialysis OR Predialysis OR Renal replacement OR CKD OR CKF) OR CRD OR ESKD OR ESRD)

### 8.1.2 *Análisis de supervivencia:*

Dado la poca evidencia en evaluación piloto de supervivencia en diálisis en la literatura Colombiana, se consulta la base de datos secundaria de la cuenta de alto costo año 2013 y se procede a realizar un análisis de supervivencia cruda de los pacientes que fallecen en el año 2013. (45) Se toman los datos de supervivencia de la literatura y los resultados del análisis de supervivencia, se estima un promedio y rangos correspondientes al IC 95% para realizar el análisis de sensibilidad.

### 8.1.3 *Estimación de índices de utilidad*

Se realiza una revisión sistemática de la literatura, además de realizar una búsqueda en el registro de estudios de costo-efectividad del centro médico de Tufts (46), de donde

se toma el promedio de índices de utilidad por tipo de terapia de soporte renal y el intervalo de confianza. Encontramos que no hay disponibilidad de estudios realizados en Colombia, por lo que se procede a realizar un estudio de corte transversal (se anexa protocolo de investigación) en 3 unidades renales de Bogotá para determinar la media de índice de utilidad en las diferentes opciones de terapia de soporte renal en pacientes con enfermedad renal crónica estado 5. Se toma el promedio de índice de utilidad de la revisión sistemática de la literatura y el promedio de índice de utilidad estimado con la encuesta EQ 5D del estudio de corte transversal realizado en las tres unidades renales de Bogotá. Se toman como rangos para el análisis de sensibilidad el IC 95% de cada uno.

#### *8.1.4 Estimación de costos:*

Inicialmente se toman los gastos reportados en la cuenta de alto costo en el año 2013 disponibles en la base de datos usada para el análisis de supervivencia,(45) posteriormente se obtienen los precios para cada una de las terapias de remplazo renal de los diferentes prestadores de servicio (IPS) mas importantes de Colombia (Baxter®, Fresenius®, Davita®, Dializer®) de un centro de atención de régimen subsidiado independiente (Hospital San Carlos) y de un centro privado independiente (Hospital Universitario San Ignacio). Igualmente se realizo la estimación de la tarifa para el año 2013 con el manual tarifario del ISS 2001+35% estimado. Se toma el promedio con valor y el IC95% como los rangos para el análisis de sensibilidad en costos.

#### *8.1.5 Análisis de costo-efectividad:*

Para el análisis de costo-efectividad se definen los comparadores en estrategias que modifican básicamente la proporción de paciente en diálisis peritoneal frente a

hemodiálisis, y la presencia o no de ingreso programado a diálisis gracias a la existencia de un programa de pre-diálisis.

#### *8.1.5.1 Intervención a evaluar y comparador:*

Se evaluará las siguientes intervenciones.

- Ingreso programado a diálisis.
- Diálisis peritoneal

El modelo compara la razón de costo-efectividad de la situación actual del programa de terapia de soporte renal en Colombia con las siguientes 3 estrategias:

- Incremento de pacientes incidentes en diálisis peritoneal a 60% (6 de cada 10 pacientes que ingresan a diálisis son manejados con diálisis peritoneal)
- Incremento de ingreso de pacientes programados a diálisis a 30% basado en un programa de salud renal preventivo. (De 10 pacientes que ingresan a diálisis 3 provendrían de un programa de prevención renal o pre-diálisis con acceso y educación adecuada y no 1 de cada 10 como es actualmente). Se conoce que esto implica aumentar la cohorte de seguimiento en pre-diálisis y seleccionar los de alto riesgo para evitar el sobre costo, pero no se incluye en el modelo para análisis de costo-efectividad.
- Combinación de las dos estrategias anteriores. Con un incremento de ingreso programado de incidentes por un programa de pre-diálisis para los diabéticos de 10% a 30% y que se incremente la proporción que ingresa a diálisis peritoneal de 40 a 60%.

Tabla 3. *Proporción de pacientes incidentes por estrategia*

	<b>Ingreso hospitalario</b>	<b>Ingreso programado</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>	<b>Trasplante</b>
Basal 2013	84%	16%	1.386 (62.5%)	831 (37.4%)	693
Estrategia 1	84%	16%	40%	60%	Estable
Estrategia 2	70%	30%	62.5%	37.4%	Estable
Estrategia 3	70%	30%	40%	60%	Estable

#### 8.1.5.2 *Desenlaces a evaluar:*

Costos en pesos Colombianos y dólares americanos para el 2013 según la tasa de cambio promedio para el año 2013 del Banco de la Republica de Colombia (47), la efectividad en años de vida ganados, años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC o QALYs por sus siglas en ingles). La relación costo/efectividad en costo por AVAC y razón de costo/AVAC. Se decide realizar la evaluación ajustada por calidad de vida, pues la mayoría de los estudios de costo-efectividad de una intervención se miden en este desenlace y en las terapias de remplazo renal la discapacidad y supervivencia es similar según la literatura disponible, por ende terminaríamos realizando estudio de costos para esta condición.

#### 8.1.5.3 *Análisis de sensibilidad:*

Se realiza un análisis de sensibilidad univariado o a una vía, para datos de efectividad (supervivencia e índice de utilidad) y costos independientemente, usando intervalos de confianza y rangos para determinar la variable a la que es mas sensible el modelo. Adicionalmente, se realizara una prueba de sensibilidad univariado modificando el efecto de incrementar la proporción de pacientes de ingreso programado a diálisis.

## 9. Plan de análisis y aspectos estadísticos

De acuerdo a los tipos de estudios requeridos para obtener el objetivo principal del estudio se realiza una descripción de los aspectos estadísticos. Se anexa protocolo para estimación de índice de utilidad encabezado por el mismo autor, donde se describe específicamente los aspectos estadísticos de este estudio de corte transversal.

### *9.1 Revisión sistemática de literatura:*

Se realizó una tabla de resumen de características de los estudios incluidos con los hallazgos, estructurados alrededor del tipo de desenlace y características de la población. El riesgo de sesgo de los artículos se evaluó mediante la metodología Cochrane. Contando con baja disponibilidad de literatura que demuestra los desenlaces necesarios para el estudio en la evaluación piloto no se realiza meta análisis ni presentación de datos estructurada adicional y se requiere de un análisis de supervivencia y de estimación del índice de utilidad como estimador de calidad de vida relacionado con la salud.

### *9.2 Análisis de supervivencia*

Se toma la base de datos de enfermedad renal crónica de Colombia año 2013, recolección de periodo 1 julio de 2012 a 30 Junio de 2013 y disponible en la pagina de internet de la cuenta de alto costo(45), se confirma con la dependencia de la oficina de la CAC la auditoria de la misma. Se toman todos los casos de enfermedad renal crónica estado 5 reportados en el periodo. Se realiza una evaluación de datos faltantes, datos erróneos, datos mal codificados en Microsoft® Excel® 2011 versión 14.5.0 para Mac. La base de datos cuenta con las variables identificador, fecha de nacimiento, edad, sexo, fecha de ingreso a la terapia de remplazo renal, tipo de terapia de remplazo renal,

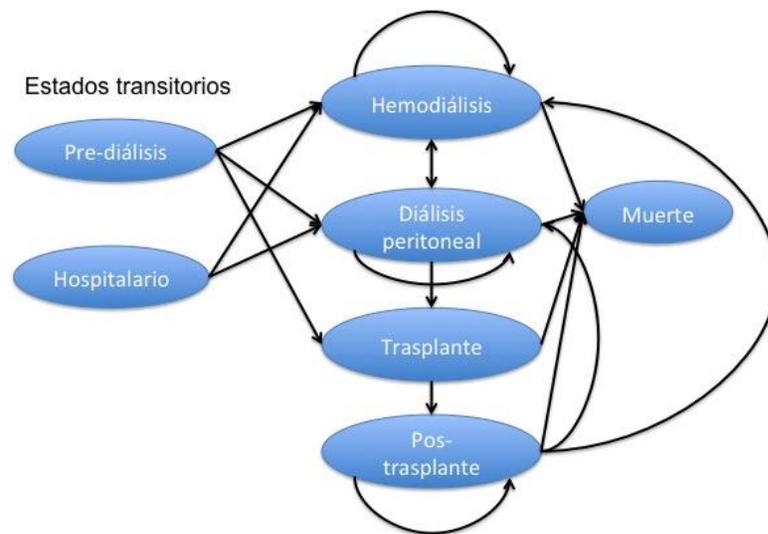
comorbilidad de diabetes mellitus e hipertensión arterial, valores de albumina, fosforo, hemoglobina de los últimos 3 meses al reporte 30 de Junio de 2013, novedad inclusive mortalidad, gasto por mes, fecha de último reporte en mes y año. En ausencia de reporte de casos de muertos en años antes de julio de 2012, se procede a seleccionar solo los casos de muertes durante el periodo julio de 2012 a Junio de 2013 en los cuales se tiene la fecha de nacimiento, ingreso a diálisis y la fecha de muerte en mes y año, con las diferentes covariables para ajustes de supervivencia, se genero la variable censura a la izquierda de los casos en los que no se dispone de la fecha de ingreso a diálisis. Se exporta la información al programa de análisis estadístico STATA® versión 12.0 para Mac. Se realiza un análisis uni-variado con proporciones para variables cualitativas; estimación de medias y medianas como medida de tendencia central y desviación estándar y rango como medida de dispersión para variables cuantitativas; se procede a realizar un análisis de supervivencia no paramétrico de Kaplan – Meier para estimación de supervivencia cruda agrupado por tipo de terapia de remplazo renal, estimación de supervivencia media y se genera la gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier con censura a la izquierda ausencia de fecha de ingreso a diálisis. Se realiza la prueba de logrank para estimación de supervivencia ajustada por las co-variables edad, sexo, comorbilidad, niveles de fosforo, hemoglobina y albumina. Se considera como estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$ .

### *9.3 Análisis de costo-efectividad*

Para el análisis de costo– efectividad se construye un modelo de Markov.(48) Este simula la historia natural de los pacientes con enfermedad renal crónica estado 5 en las diferentes terapias de remplazo renal (ver figura), incluyendo 2 estados de inicio transitorio (Hospitalario o pre-diálisis), 4 estados transicionales (Hemodiálisis, diálisis

peritoneal, Trasplante renal, pos-trasplante) y un estado absorbente muerte. Los desenlaces incluidos fueron supervivencia, años de vida ganados y costo de tiempo en la terapia de soporte renal. El modelo se resuelve mediante la simulación a nivel de cohorte del número de incidentes en diálisis del año 2013 reportados en la cuenta de alto costo de Colombia. El modelo considera dos estados transitorios iniciales determinantes en supervivencia y costo objetivo del estudio, se consideran las diferentes probabilidades de transito entre las diferentes terapias de soporte renal y el paso al estado absorbente muerte en ciclos mensuales, hasta un horizonte temporal de 5 años. Las probabilidades de transición mensuales se calcularon siguiendo las recomendaciones de Miller.(49)

Figura 2. *Modelo de Markov resumido*



### 9.3.1 *Horizonte temporal*

Se plantea un Horizonte temporal de 5 años para el análisis por la disponibilidad restringida de información de supervivencia a 10 años en Colombia. Este se considera tiempo suficiente para responder el objetivo del estudio. Los ciclos son mensuales.

### 9.3.2 *Supuestos del modelo:*

Considerando la historia natural de la enfermedad y las vías de ingreso se tiene como supuestos.

- El modelo se corre con el número de pacientes que ingresaron a diálisis en el año 2013, con el fin de estimar el costo de incidentes.
- Para que un paciente ingrese a cualquier opción de terapia de remplazo renal debe ingresar por los estados transitorios de ingreso programado o ingreso hospitalario mutuamente excluyentes por supuesto.
- La probabilidad de ingreso a trasplante en nuestro país antes de pasar por terapia diálisis es muy baja por tanto en este modelo no se considera como opción, pues no cambia los resultados frente al objetivo del estudio.
- En relación al ingreso programado a diálisis se tiene en cuenta que para ser programado debe estar en seguimiento en un programa de prevención renal y por lo tanto ser conocido y reportado en estados previos de la enfermedad usualmente un año antes de ingresar a la terapia de soporte renal, sin embargo esta parte de la cohorte no se incluye en el modelo ya que la prevalencia e incidencia de la enfermedad no cambia y hay estudios en Colombia sobre la costo-efectividad de manejo en programas de salud renal a pacientes con ERC de alto riesgo.
- La tasa de trasplante en los modelos de todas las estrategias es estable.
- La tasa de transición entre hemodiálisis y diálisis peritoneal o lo contrario es estable en los 5 años de horizonte temporal, después de los 5 años la

probabilidad de paso de diálisis peritoneal a hemodiálisis es muy alta, para controlar este efecto se decide solo modelar 5 años.

#### 9.3.3 *Datos de efectividad clínicos:*

Son tomados de la revisión sistemática de la literatura y del análisis de sensibilidad crudo de la cohorte de muertos en el año 2013. Los datos de índice de utilidad son tomados de la revisión sistemática de la literatura y el reporte de medias, medianas y rangos del estudio de calidad de vida alterno (anexo protocolo)

#### 9.3.4 *Datos de costos:*

Se emplea una perspectiva para estimación de costos de tercero pagador, incluyendo costos directos médicos de la terapia de remplazo renal y no médicos (transporte); los pacientes en hemodiálisis requieren pagar 26 eventos de transporte por mes, un paciente en diálisis peritoneal genera 20 eventos de transporte el primer mes para su entrenamiento y un evento de transporte por mes después del segundo mes, en pre-diálisis y trasplante renal se genera un evento mensual de transporte como gasto directo no médico. No se tiene en cuenta el costo de complicaciones y hospitalizaciones pues un estudio Colombiano en una cohorte dinámica de pacientes en diálisis no demostró diferencias en hospitalización entre diálisis peritoneal ni hemodiálisis en términos de costos y frecuencias.(50) A consideración solo se tiene en cuenta en el reporte el costo neto del manejo en diálisis. En Colombia el modelo de pago se basa en un paquete de prestación del servicio que incluye los insumos de diálisis, acceso para diálisis (catéter, fístula, etc.), medicamentos esenciales, nefrólogo y laboratorios. La evaluación económica se realiza en relación al precio del año 2013 de estos paquetes, igualmente en el análisis de sensibilidad se procede

a incluir el precio de unidad renal independiente y una unidad renal que presta servicio a pacientes de régimen subsidiado.

#### 9.3.5 *Análisis:*

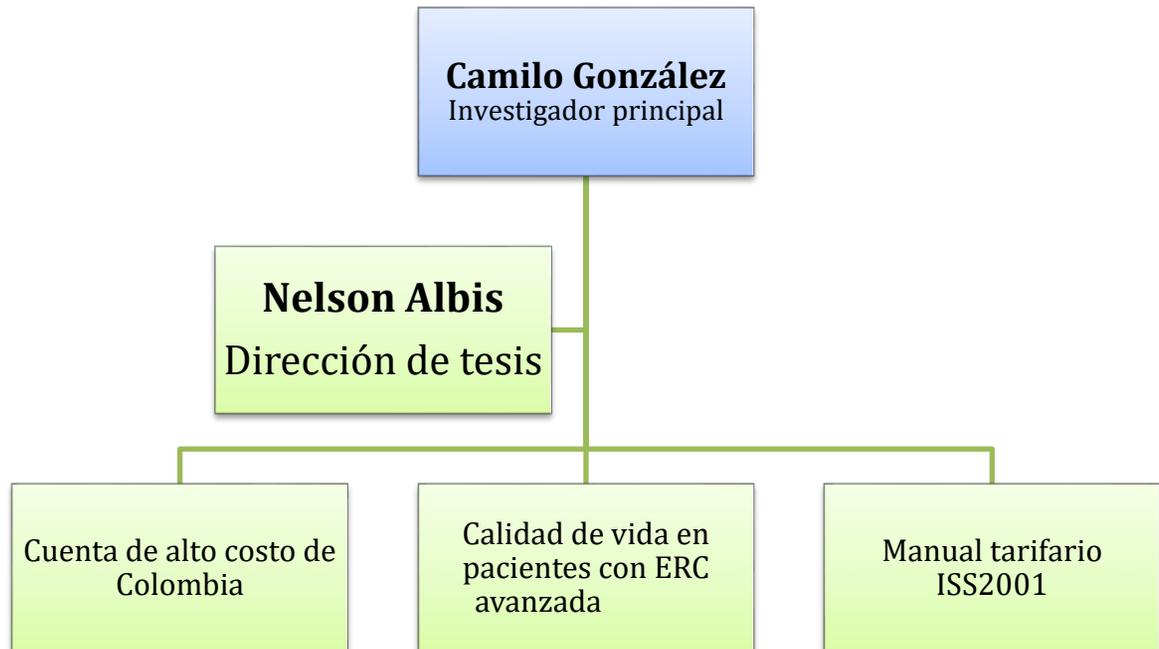
Se utilizó como medida de efectividad los años de vida ajustados por calidad de vida, se calcularán las razones de costo-efectividad y razón de costo-efectividad incremental definido como el cociente entre las diferencias de costos sobre la diferencia de efectos.(51) Se estima y grafica la frontera eficiente para seleccionar la estrategia dominante.(51) Se toman datos de presupuesto del ministerio de salud y protección social de Colombia para determinar la estrategia mas efectiva al tope de coste según este presupuesto para enfermedad renal crónica estado 5. Se utiliza una tasa de descuento anual del 3% para costos y el desenlaces de efectividad en AVAC por recomendación de las guías internacionales para estudios de evaluación económica.(52). Se realiza un análisis de sensibilidad uni-variado representado en una grafica de tornado, donde se estima el cambio del índice de costo-efectividad incremental (RCEI) en relación a las modificaciones de las variables de costo y efecto (índice de utilidad y supervivencia) con un rango determinado por los datos disponibles en la literatura para cada parámetro o una variabilidad del 10%. Para el análisis se utilizó Microsoft® Excel® 2011 versión 14.5.0 para Mac. Las gráficas de tornado se realizaron con la aplicación Crystal ball de Oracle® v. 11.1.2.4 del año 2014.

## **10. Aspectos éticos**

Este estudio es de índole observacional, y de modelación, cuya fuente principal de datos es terciaria y secundaria, por tanto según el artículo 11 de la resolución 08430 se considera una investigación de “bajo riesgo”. No requiere interrogatorio ni toma de muestras o algún otro tipo de intervención en humanos o animales. No requiere consentimiento informado, cumple todas las reglas y recomendaciones del estado colombiano y la declaración internacional de Helsinki.

## 11. Organigrama

Figura 3. *Organigrama*



## 12. Cronograma

Tabla 4. *Cronograma*

Fecha de inicio: **03/2013**; Fecha de finalización: **09/2015**

### 2013

Actividad a desarrollar	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Propuesta	X	X										
Protocolo de Investigación			X	X	X	X						
Revisión de la literatura								X	X	X	X	X
Análisis de efectividad										X	X	X

### 2014

Actividad a desarrollar	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Análisis de costos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
<b>Resultados</b>												
Revisión sistemática de la literatura					X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de calidad de vida								X	X	X	X	X
Análisis de costo-utilidad										X	X	X

### 2015

Actividad a desarrollar	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Discusión y publicación	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

### 13. Presupuesto

Tabla 5. *Presupuesto*

<b>Descripción</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Valor Unidad</b>	<b>Total COP\$</b>
Investigador 1	2 horas semanales	80.000	16.640.000
Investigador 2	1 hora mensual	250.000	6.500.000
Co-investigadores- calidad de vida	1 hora al día x 3 meses	50.000	9.000.000
Software		50.000	50.000
Bibliografía		50.000	50.000
Publicación		200.000	200.000
Asistencia técnica y varios		200.000	200.000
<b>Total</b>			32.640.000

## 14. Resultados

Los resultados se presentan según las diferentes fases de investigación indicadas en la metodología:

### 14.1 Fase 1: Datos de efectividad:

Se realiza la revisión sistemática de la literatura para cada pregunta según la estrategia de búsqueda anotada. Para contestar las preguntas de epidemiología de la enfermedad renal crónica en Colombia se encontraron: en MEDLINE: 84 referencias, LILACS 37 referencias. En la revisión por título y resumen se seleccionan 8 estudios correspondientes a registros latinoamericanos y 2 artículos de revisión clínica. Después de depurar por duplicidad de la información se toman en cuenta los artículos. (ver tabla) Adicionalmente se adjuntan los datos del reporte de la cuenta de alto costo para el año 2013 sobre prevalencia e incidencia de ERC estado 5 como la fuente mayor de información de Colombia.

Tabla 6. *Resumen de datos de prevalencia e incidencia de la enfermedad renal crónica en Colombia*

Variable	Lugar y Fecha	Dato	Referencia
Prevalencia de ERC estado 5 en Colombia	Latinoamérica 2006 (datos de Colombia)	ERC5 en TRR: 454.25 pmp HD 241 pmp DP 136.48 pmp Trasplante 76.66 pmp	(53)
Tasa de trasplante renal	Latinoamérica 2006	14.24 pmp	(53)
Incidencia de ERC 5 en Colombia	Cuenta alto costo Colombia 2013	ERC5 en TRR: 64.8 pmp (afiliados)	(3)
Prevalencia de ERC 5 en Colombia	Cuenta de alto costo de Colombia	ERC 5 en TRR: 658 pmp	(3)

Colombia	2013		
Proporción por tipo de terapia	Cuenta de alto costo de Colombia 2013	ERC 5 HD 55.5% ERC 5 en DP 23.9% ERC 5 en trasplante renal: 18.1% ERC en manejo medico: 2.2%	(3)
Proporción de ingreso hospitalario a diálisis	Medellín (Colombia) 2000-2004 n= 401 Bucaramanga (Colombia) 2002 n= 119	51.4-84%	(34, 54)

Sobre datos de supervivencia en las diferentes opciones de terapia de remplazo renal se anotan los resultados obtenidos de la revisión sistemática

Tabla 7. *Resumen de datos de efectividad en supervivencia*

Variable	Lugar y Fecha	Dato	Referencia
Supervivencia 1 año trasplante renal	Medellín 2011	94.1%	(55)
Supervivencia en DP y HD ensayo clínico	RTS Colombia 2008. Datos de 2001 a 2005 n=923	Supervivencia media en HD 23.1 meses Supervivencia media en DP 27.2 meses	(56)
Mortalidad anual ajustada	Cuenta de alto costo Colombia 2013	8.1% anual	(3)
Letalidad a 3 meses de ingreso a diálisis	Medellín (Colombia) RTS 200-2004 n= 401	Letalidad 3 meses de ingreso: 39.6%	(54)
Letalidad periodo seguimiento	Medellín (Colombia) RTS 2000-2004 n= 401	Letalidad en 4 años de seguimiento 22.9%	(54)
Letalidad a 3 meses de ingreso a diálisis	Bucaramanga (Colombia) 2002 n= 119	17,54 %, IC 95% 10,46- 24,64	(34)
Mortalidad en HD 2013 x 100 afiliados en el 2013	Cuenta de alto costo de Colombia año 2013	9.55%	(3)

Mortalidad en DP 2013 x 100 afiliados en el 2013	Cuenta de alto costo de Colombia año 2013	9.87%	(3)
--	---	-------	-----

Como se ve plasmado en la revisión sistemática de la literatura sobre datos faltantes para realizar el análisis de costo efectividad, se decide realizar la revisión de fuente la secundaria (base de datos) disponible en la pagina de internet de la cuenta de alto costo, consultada y aportada con permiso de la dirección de la cuenta de alto costo de Colombia. (45)

14.2 *Estimación de otros datos de efectividad y supervivencia de una fuente secundaria:*

Se toman otros datos de efectividad para realizar el modelo de simulación estimando la prevalencia de ERC estado 4 conocida y la proporción de estos que ingresa a diálisis teniendo en cuenta que están en un programa de prevención renal o pre-diálisis. Igualmente se toma la base de datos de la cuenta de alto costo para tomar la proporción de paciente según tipo de diálisis al ingreso en el año 2013. Para la determinación de las probabilidades de transito entre hemodiálisis y diálisis peritoneal o viceversa, se toman los datos del estudio DOC Colombiano.(56)

Tabla 8. *Resumen de datos epidemiológicos de la enfermedad renal crónica en Colombia año 2013 cuenta de alto costo*

Dato clínico	Valor neto	Ajuste poblacional o %	Referencia
ERC estado 4 en el 2103 reportados por programa de prevención	34.707		(3, 45)
ERC estado 4 en el 2010 reportados por programa de prevención	17.211		(3)
Pacientes que progresan a	1.235	7.17% en dos años	(3)

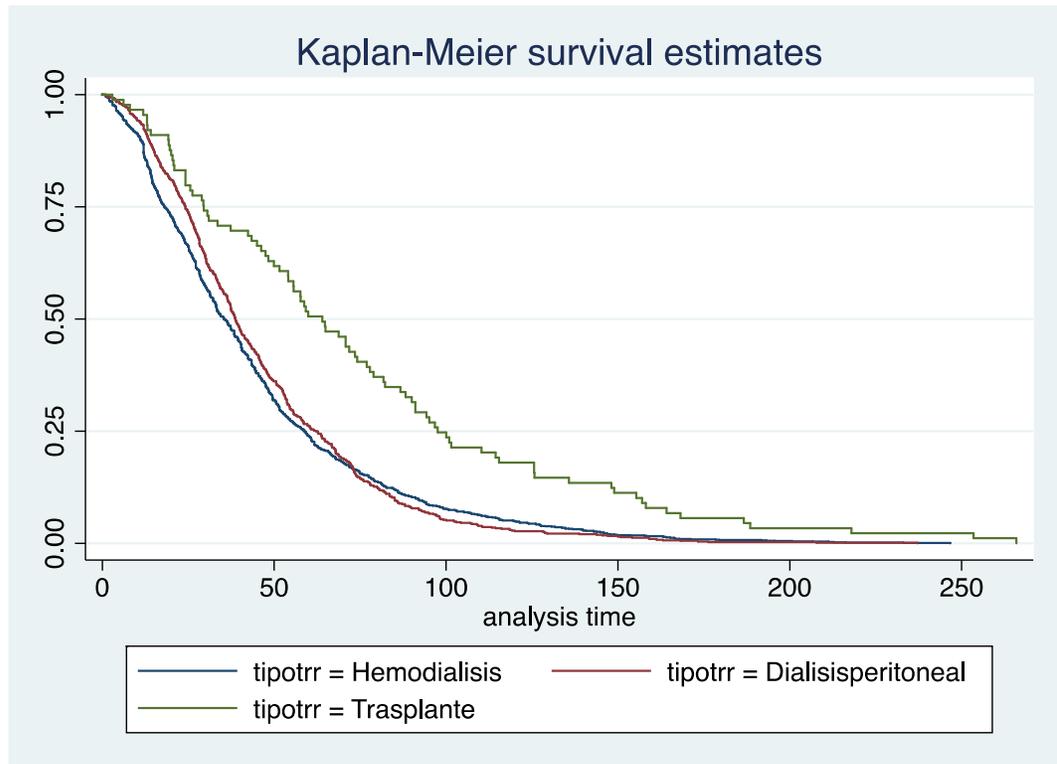
ERC 5 entre 2010 a 2013 reportados en ERC 4 en el 2010			
Mortalidad en 2 años ERC 4	424	2.46% en 2 años	(3)
ERC 4 del 2010 igual en 2013	4.794		(3)
Ingreso en hemodiálisis año 2013	1386	62.5%	(45)
Ingreso en diálisis peritoneal año 2013	831	37.4%	(45)
Total de trasplante en 2013	693		(45)
Probabilidad de transito de hemodiálisis a diálisis peritoneal		19.4% a 5 años	(56)
Probabilidad de transito de diálisis peritoneal a hemodiálisis		21.8% a 5 años	(56)
Probabilidad de transito de trasplante renal a diálisis		6.3% a 5 años	(45)

\* Tomado del análisis de la base de datos de CAC 2013 incidentes como nuevos reportados en el periodo.

#### 14.2.1 Supervivencia en terapia de remplazo renal:

En el análisis de supervivencia se tomaron los casos de muerte de pacientes durante el año 2013, se encontró un total de 2379 defunciones de pacientes con ERC estado 5 en terapia de remplazo renal entre el 1 de julio de 2012 y 30 de junio de 2013. No se contó con el dato de fecha de ingreso a diálisis en el 7.19% de los casos. Se realiza una censura a la izquierda para este número de pacientes con un tiempo de censura determinado por el tiempo de reporte en ese periodo para la cuenta de alto costo. Por tipo de terapia de soporte renal se tuvieron 1374 pacientes en hemodiálisis, 745 en diálisis peritoneal y 89 pacientes con trasplante renal. La curva de supervivencia cruda se muestra a continuación.

Figura 4. Curva de Kaplan Meier de estimación de supervivencia



Se realiza un análisis de supervivencia ajustado por las variables reconocidas de la literatura y se procede a seleccionar las variables a incluir en el modelo final. Se realiza un análisis bi-variado por el estadístico *log-rank test* para las variables sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tipo de terapia de remplazo renal; todas con valor de p menor de 0.2 por lo que se incluyen en el modelo final, igualmente se realiza el análisis mediante *Cox proportional hazard model* para las una variable cuantitativas edad y luego para niveles de fosforo encontrando una asociación por lo que se incluye en el modelo final, se generan interacciones entre edad y sexo, edad y tipo de terapia de remplazo renal, edad y diabetes mellitus para el modelo final. Mediante evaluación de máxima verosimilitud se selecciona el modelo final mas parsimonioso. Encontrando que las variables fosforo y presencia o

no de diabetes mellitus se relacionan con el desenlace de supervivencia. A continuación se denotan las probabilidades de supervivencia de periodo por año para el modelo de Markov según el análisis de supervivencia de pacientes que fallecieron en el año 2013.

Tabla 9. *Supervivencia anual por modalidad de terapia de soporte renal en Colombia*

<b>Dato</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>	<b>Trasplante renal</b>
Supervivencia 3 meses	82.46%		
Supervivencia a 1 año (3)	88.93%	90.13%	96.57%
Supervivencia a 2 años	68.12%	76.24%	85.39%
Supervivencia a 3 años	51.09%	57.85%	76.40%
Supervivencia a 4 años	36.97%	41.87%	78.65%
Supervivencia a 5 años	27.29%	32.61%	78%

Para el análisis de sensibilidad se tomarán los resultados de la revisión sistemática de la literatura sobre supervivencia en Colombia específicamente del ensayo clínico de Sanabria y colaboradores (56), la interpretación de resultados en periodo cambiante se realiza teniendo la supervivencia media y aplicando la regla de así: teniendo la tasa de supervivencia media, se calcula el parámetro de distribución exponencial lambda  $(-\ln(0.5)/t)$  y luego se calcula a probabilidad de muerte en el momento deseado. (1,2,3,4 y 5 años) para nuestro estudio. (57). Si la supervivencia media en hemodiálisis es 23.1 meses y en diálisis peritoneal 27.2 meses(56), se estima el parámetro de distribución exponencial para cada grupo: hemodiálisis 0.030 y en diálisis peritoneal 0.02548. Para calcular la probabilidad de supervivencia por año se aplica la formula  $1-\exp(-\lambda*s)$  donde s es el tiempo deseado. (57)

Tabla 10. *Supervivencia anual estimada por supervivencia media.*

<b>Dato</b>	<b>Hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>
Supervivencia a 1 año	69.76%	73.65%
Supervivencia a 2 años	48.6%	54.25%
Supervivencia a 3 años	33.9%	39.96%
Supervivencia a 4 años	23.69%	29.43%
Supervivencia a 5 años	16.52%	21.6%

*Fase 2: Estimación de índice de utilidad:*

Los resultados de la búsqueda de revisión sistemática de la literatura para determinar los índices de utilidad en pacientes con enfermedad renal crónica estado 5 en las diferentes opciones de terapia de remplazo renal se presentan en las tablas 11, 12,13 y 14. En Colombia no se documentaron estudios publicados hasta Junio de 2015 que cuenten con la estimación del índice de utilidad como determinante de calidad de vida relacionada con la salud en este grupo poblacional, por lo que se presentan los datos internacionales y se decide proceder a tomar los resultados del estudio de corte transversal de calidad de vida en ERC 5 (protocolo anexo)

Tabla 11. *Índices de utilidad para trasplante renal*

<b>Estudio</b>	<b>Escala</b>	<b>Lugar y año</b>	<b>N</b>	<b>Edad</b>	<b>Índice (media, DS)</b>
Churchill y cols. (58)	TTO	1987	79	ND	0.84 (0.24)
Laupacis y cols(59)	TTO	1996 Canadá	132	ND	0.74
Molzahn y cols(60)	TTO	1997 Canadá	96	42.08	0.76 (0.25)
Polsky y cols(61)	EQ5D	2001 EEUU	70	45	0.84 (0.23)
Sennfalt y cols(62)	EQ5D	2002 Suecia	27	61.7	0.86(0.13)
Cleemput y cols (63)	EQ5D	2003 Bélgica	29	52.6	0.73
Moons y cols (64)	EQ5D	2003 Bélgica	350	52	0.80
Lee y cols. (65)	EQ5D	2005 UK	209	52.8	0.71 (0.27)
Howard y cols.(66)	Trufts(46)	2009Australia	ND	ND	0.76
Villa y cols.(67)	Trufts(46)	España	NA	NA	0.81

McEwan y cols (68)	Trufts(46)	UK 2006	NA	NA	0.79
Sennfalt y cols(62)	Trufts(46)	Swiza	NA	NA	0.86
de Wit y cols (69)	Trufts(46)	Holanda 1998	NA	NA	0.9
Dominguez y cols (70)	Trufts(46)	Chile 2011	NA	NA	0.8
Luan y cols (71)	Trufts(46)	EEUU 2011	NA	NA	0.73
Morton y cols (72)	Trufts(46)	Australia 2009	NA	NA	0.77
McLaughlin y cols (73)	Trufts(46)	Canadá 2003	NA	NA	0.7
Matas y cols (74)	Trufts(46)	EEUU 2004	NA	NA	0.84
Manns y cols (75)	Trufts(46)	Canadá 1999	NA	NA	0.816

*TTO: Time Trade-off*

Tabla 12. *Índices de utilidad para pacientes en Hemodiálisis:*

<b>Estudio</b>	<b>Escala</b>	<b>Lugar y año</b>	<b>N</b>	<b>Edad</b>	<b>Índice (media SD)</b>
Canadian EPO study group. (76)	TTO	1990 Canada	40	48	0.52
Churchill y cols(77)	TTO	1991 Canada	47	60	0.44
Harris y cols(78)	TTO	1991 Australia	30	ND	0.49
Hornberger y cols. (79)	TTO	1992 EEUU	58	53	0.71
Molzahn y cols(60)	TTO	1997 Canada	52	48.2	0.39 (0.32)
Sesso y cols.(80)	TTO	1997 Brasil	60	51.1	0.71 (0.31)
de Wit y cols. (81)	TTO	2002 Holanda	69	60	0.89 (0.17)
Heidenheim y cols (82)	TTO	2003 Canadá	15	48.8	0.70 (0.27)
Bass y cols (83)	TTO	2004 EEUU	109	ND	0.69 (0.53)
Kontodimopoulos y cols (84)	TTO	2006 Grecia	504	57.1	0.73(0.32)
Sennfalt y cols(62)	EQ5D	2002 Suecia	27	62.2	0.44 (0.08)
Manns y cols. (85)	EQ5D	2003	151	62.2	0.62
Wasserfallen y cols	EQ5D	2004 Suiza	455	64	0.62 (0.3)
Roderick y cols.(87)	EQ5D	2005 UK	269	56.6	0.60 (0.28)
Lee y cols. (65)	EQ5D	2005 UK	99	63	0.32
Teerawattananon y cols.(88)	Trufts(46)	2007 Tailandia	NA	NA	0.68

Kowada y cols.(89)	Trufts(46)	Japón	NA	NA	0.57
Villa y cols.(67)	Trufts(46)	España	NA	NA	0.69
Iannazzo y cols (90)	Trufts(46)	Europa	NA	NA	0.66
Goto y cols. (91)	Trufts(46)	Japón	NA	NA	0.68
Beaudet y cols. (92)	Trufts(46)	Suiza	NA	NA	0.604
Nuijten y cols. (93)	Trufts(46)	UK	NA	NA	0.65
Eandi y cols. (94)	Trufts(46)	Italia 2010	NA	NA	0.66
Howard y cols (95)	Trufts(46)	Australia.	NA	NA	0.443
Nuitjen y cols (96)	Trufts(46)	EEUU 2009	NA	NA	0.525
Kontodimopoulos y cols(97)	Trufts(46)	Grecia 2008	NA	NA	0.639
Haller y cols. (43)	Trufts(46)	Austria	NA	NA	0.66
Sennfalt y cols(62)	Trufts(46)	Swiza	NA	NA	0.44
de Wit y cols (69)	Trufts(46)	Holanda	NA	NA	0.81
Manns y cols (75)	Trufts(46)	Canadá	NA	NA	0.621

Tabla 13. *Índices de utilidad para pacientes en diálisis peritoneal*

Estudio	Escala	Lugar y año	N	Edad	Índice (media d SD)
Churchill y cols(58)	TTO	1987 Canadá	31	ND	0.56 (0.29)
Molzahn y cols(60)	TTO	1997 Canadá	30	47.9	0.53 (0.28)
de Wit y cols. (81)	TTO	2002 Holanda	59	56	0.86 (0.23)
Bass y cols (83)	TTO	2004 EEUU	57	ND	0.74 (0.5)
Teerawattananon y cols.(88)	Trufts(46)	2007 Tailandia	N D	ND	0.72
Villa y cols.(67)	Trufts (46)	España	N A	NA	0.69
Iannazzo y cols (90)	Trufts (46)	Europa	N A	NA	0.71
Nuijten y cols. (93)	Trufts (46)	UK	N A	NA	0.65
Eandi y cols. (94)	Trufts (46)	Italia 2010	N A	NA	0.71
Howard y cols (95)	Trufts(46)	Australia.	N A	NA	0.569
Nuitjen y cols (96)	Trufts(46)	EEUU 2009	N A	NA	0.775

Kontodimopoulos y cols(97)	Trufts(46)	Grecia 2008	N A	NA	0.599
Haller y cols. (43)	Trufts(46)	Austria 2011	N A	NA	0.81
Quinn y cols. (98)	Trufts(46)	EEUU 2007	N A	NA	0.62
Sennfalt y cols(62)	Trufts(46)	Swiza	N A	NA	0.65
Gordois y cols (99)	Trufts(46)	Australia	N A	NA	0.56
de Wit y cols (69)	Trufts(46)	Holanda 1998	N A	NA	0.71

Tabla 14. *Índice de utilidad en pre-diálisis.*

Estudio	Escala-fuente	Lugar y año	N	Edad	Índice (media IC95%)
Wyld y cols. (100)	EQ5D	2012	25	ND	0.79 (IC95% 0.70-0.89)
Howard y cols.(66)	Trufts (46)	2009 Australia	ND	ND	0.55
Teerawattananon y cols.(88)	Trufts (46)	2007 Tailandia	NA	NA	0.6
Vagter y cols.(101)	Trufts (46)	UK	NA	NA	0.71

En resumen de la revisión sistemática de la literatura se tienen los siguientes índices de utilidad reportados en media, rango y desviación estándar.

Tabla 15. *Resumen índices de utilidad revisión sistemática de la literatura*

Análisis	Media índice utilidad	Rango	Desviación estándar
Trasplante renal	0.7924	0.8-0.9	0.056
Diálisis peritoneal	0.6742	0.53-0.86	0.093
Hemodiálisis	0.592	0.52-0.81	0.1163
Pre-diálisis ERC 5	0.6625	0.55-0.79	0.108

14.2.2 *Estimación de índice de utilidad por la encuesta de calidad de vida EQ5D en una muestra de 3 unidades renales de Bogotá Colombia:*

Se realiza alternamente un estudio de corte trasversal tipo encuesta en una muestra aleatoriamente seleccionada de 3 unidades renales de Bogotá, la muestra contó con un total de 195 paciente en las diferentes opciones de terapia de remplazo renal. Al corte de la investigación se tomaron los datos de 82 pacientes en hemodiálisis, 12 en Pre-diálisis, 57 con trasplante renal y 44 con diálisis peritoneal. A continuación se adjuntan los datos demográficos y el reporte de índice de utilidad en escala visual análoga y peso estimado por encuesta validada en español.

Tabla 16. *Resumen de resultados estudio de corte trasversal para estimación de índices de utilidad*

<b>Tipo</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>	<b>Escala visual análoga</b>	<b>Índice de utilidad</b>
Hemodiálisis	57.4 (16)	F: 34.15%	0.75 (0.17)	0.7728 (0.2026)
Peritoneal	60.25 (15.9)	F: 29.55%	0.71 (0.18)	0.7247 (0.2249)
Pre-diálisis	74.16 (13.9)	F: 50%	0.77 (0.11)	0.6585 (0.1396)
Trasplante	49.75 (10.77)	F: 36.84%	0.86 (0.10)	0.8479 (0.1379)

14.3 *Fase 3: Estimación de costos y análisis de costo-efectividad*

14.3.1 *Estimación de costos:*

Para obtener los costos de la terapia se realiza en las diferentes modalidades se obtienen los gastos promedio reportados a la cuenta de alto costo de Colombia para el año 2013 según el tipo de terapia, se toman las tarifas ISS 2001 mas 35% estimado para

el año 2013 y finalmente los extremos para análisis de sensibilidad según las tarifas de las diferentes instituciones prestadoras de servicio.

Tabla 17. *Resumen de costos en pesos Colombianos año 2013.*

Dato	Gasto CAC	Costo	Rango	Referencia
Ingreso hospitalario a diálisis *		1.676.245	3.753.000	ISS 2001+35%
Hemodiálisis mensual	2.560.000	2.375.160	2.080.000- 2.838.900	ISS 2001+35%
Diálisis peritoneal	2.320.000	2.349.086	2.080.000- 2.695.140	ISS 2001+35%
Pre-diálisis		187.000	160.000- 190.000	ISS 2001+35%
Trasplante renal 1er mes		32.000.000	61.428.000	ISS 2001+35%
Trasplante mes+		1.718.000	1.546.000 - 2.594.520	ISS 2001+35%

\* Incluye 3 sesiones de diálisis, acceso temporal para diálisis, 6 días de hospitalización promedio reportado. +. Costo Trasplante seguimiento medico y medicamentos.

Tabla 18. *Resumen de costos en dólares americanos año 2013.*

Dato	Gasto CAC	Costo	Rango	Referencia
Ingreso hospitalario a diálisis *		\$896.91	\$2008.13	ISS 2001+35%
Hemodiálisis mensual	\$1369.78	\$127	\$1112.95- \$1519.02	ISS 2001+35%
Diálisis peritoneal	\$1241.37	\$1256.93	\$1112.95- \$1442.09	ISS 2001+35%
Pre-diálisis		\$100.05	\$85.6- \$101.66	ISS 2001+35%
Trasplante renal 1er mes		\$17,122.37	\$32868.53	ISS 2001+35%
Trasplante seguimiento mes		\$919.25	\$827.22- \$1388.26	ISS 2001+35%

\*Tasa representativa del mercado promedio del año 2013 Banco de la republica.(47)

#### 14.4 *Análisis de costo efectividad (costo-utilidad)*

Se realizó un modelo de Markov con supervivencia cambiante por año, el modelo se generó con el total de incidentes en el año 2013 correspondiente a un total de 2.583 pacientes. Se añadió la tasa de descuento anual de 3% en supervivencia y costos. Se encontró que para los 2.583 pacientes nuevos que ingresan a diálisis a 5 años se aporta un total de 4032 AVAC siendo la menos efectiva. La estrategia más efectiva fue incrementar el ingreso programado a diálisis combinado con el incremento en la proporción de paciente en diálisis peritoneal (escenario D) para un total de 4204 AVAC o 0.066 AVAC por paciente. La estrategia menos costosa es el modelo de referencia del esquema de 2013 de terapia de soporte renal. (Ver tabla 19)

Incluyendo el costo de ingreso hospitalario, costos directos médicos y no médicos (transporte) el costo de manejo por 5 años de los incidentes del 2013 equivale a un total de 229.314.323.684 pesos Colombianos, lo que da un costo por AVAC de 56.869.622 pesos (US\$ 30.429.46). La estrategia 3 (escenario D) de tener un 30% de pacientes ingresados programados a diálisis y aumentar la proporción de pacientes en diálisis peritoneal al 60% es la más costo efectiva en términos de razón de costo-efectividad con ganancia de 0.066 AVAC por paciente adicionales al referente (modelo 2013 o escenario A) con un pequeño incremento de 786.125 pesos por AVAC (US\$ 420.64 por AVAC más). Se adjuntan los resultados en las tablas.

Tabla 19. Resumen de resultados

ID	DESCRIPCIÓN	AVAC	AVAC por paciente	COSTO	COSTO paciente
A	Modelo año 2013	4,032	1.56	229,314,323,684	88,778,290.24
B	Incremento de incidentes en DP 60%	4,168	1.61	230,002,475,269	89,044,705.87
C	Incremento de ingreso programado a diálisis 30%	4,067	1.57	230,650,811,747	89,295,707.22
D	Combinación de ingreso programado 30% y DP 60%	4,204	1.63	231,344,887,005	89,564,416.18

ID	AVAC ganados	CEM	ICER	
A	Referente	56,869,622		
B	0.052	55,186,336	COP5,080,047	Dominante
C	0.013	56,712,879	COP38,504,123	Dominada
D	0.066	55,034,688	COP11,851,216	

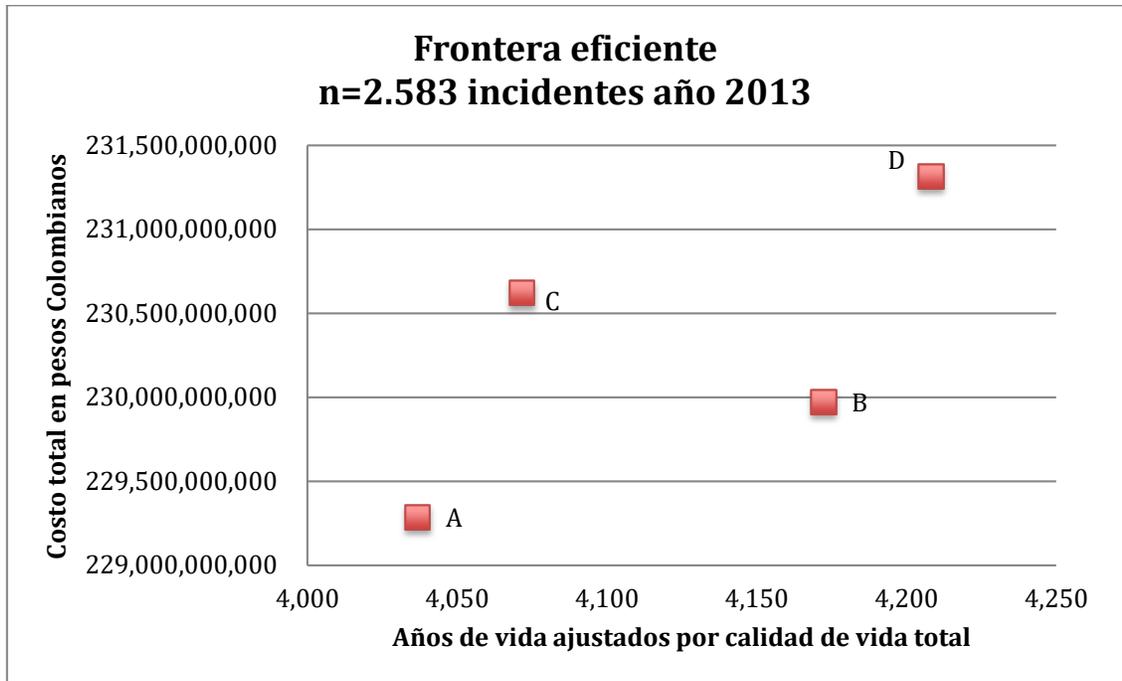
\*CEM= costo por AVAC.

Remplazado en dólares EEUU el CEM e ICER se resumen así:

ID	Costo	CEM	ICER	
A	\$122,700,157.14	\$30,429.46		
B	\$123,068,369.24	\$29,528.78	\$2,718.20	Dominante
C	\$123,415,277.30	\$30,345.59	\$20,602.56	Dominado
D	\$123,786,659.00	\$29,447.64	\$6,341.28	

Para tomar la decisión de cual es la estrategia mas costo-efectiva se realiza una gráfica de frontera eficiente donde nos permite excluir la opción C que genera mayor costo que A y menor AVAC que B con una mayor pendiente (ICER) con respecto a las estrategias A y B. La decisión entre el escenario B y la D básicamente depende del presupuesto que implica pagar 5.080.047 pesos por AVAC para seleccionar el escenario B o 11.851.216 pesos por AVAC adicionales al modelo referente del año 2013 (Ver figura).

Figura 5. *Frontera eficiente*



Según las guías internacionales y la OMS se dice que una estrategia es muy costo-efectiva si el costo por AVAC adicional es menor al ingreso per cápita (PIB) del país. (57) Según el fondo monetario internacional el ingreso per cápita en Colombia año 2015 es de \$14,164.426 dólares internacionales corrientes (102) por ende se considera que incrementar la proporción de ingreso programado y los incidentes en diálisis peritoneal es una estrategia costo-efectiva frente al modelo de manejo de las terapias de remplazo renal del año 2013 en Colombia.

#### 14.4.1.1 *Análisis de sensibilidad:*

Se realiza un análisis de sensibilidad determinístico uni-variado para la variable objetivo razón de costo efectividad (CEM) y para el índice de costo efectividad incremental

(ICER) modificando únicamente el valor de un parámetro a la vez. Se construye una gráfica de tornado para cada estrategia. En conclusión podemos decir que el modelo para CEM es muy sensible al índice de utilidad de hemodiálisis, al índice de utilidad de diálisis peritoneal y al costo tanto de la hemodiálisis como del paquete mensual de diálisis peritoneal para el resto de las variables no se detecta una mayor variabilidad.

Figura 6. Diagrama de tornado escenario A o referente año 2013:

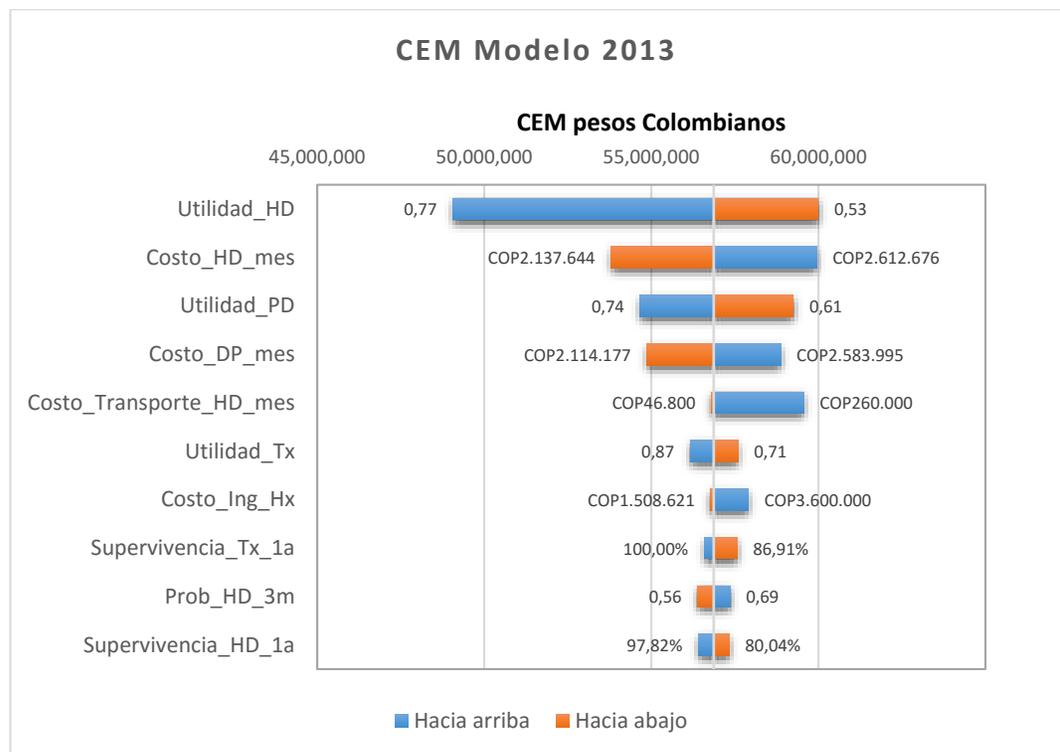


Figura 7. Diagrama de tornado escenario B: Incremento de proporción de pacientes en diálisis peritoneal para razón de costo efectividad.

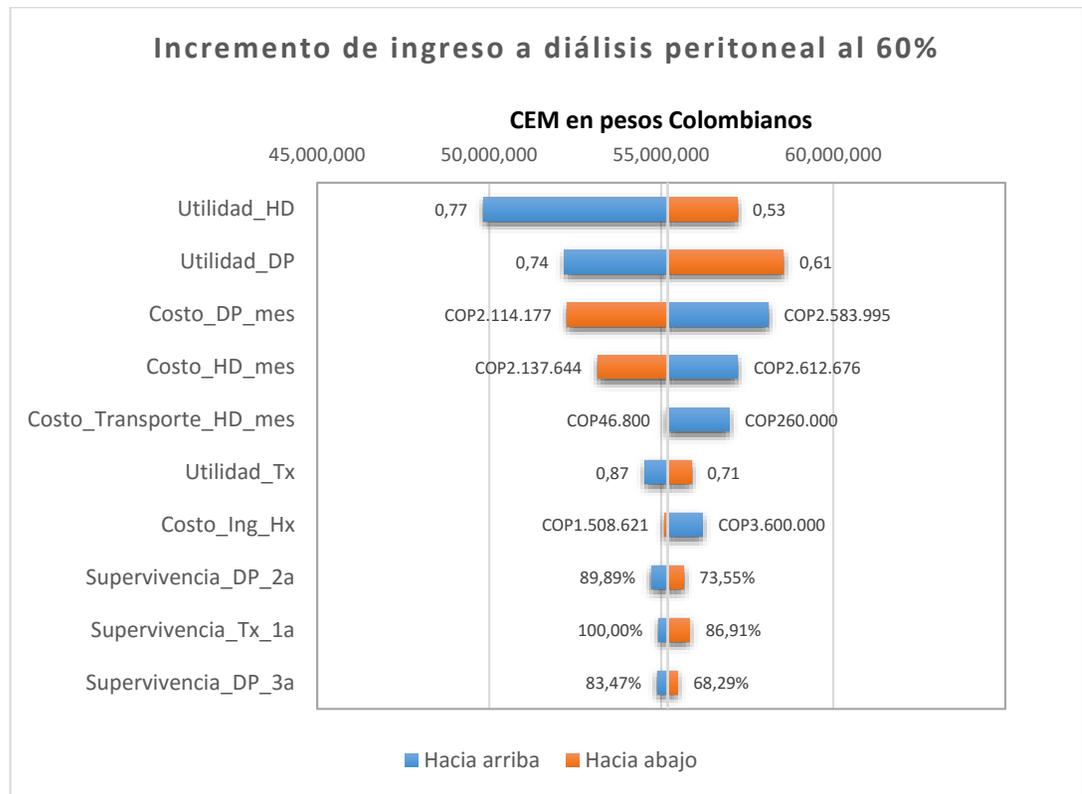


Figura 8. Diagrama de tornado escenario B: Incremento de proporción de pacientes en diálisis peritoneal para índice de costo efectividad incremental

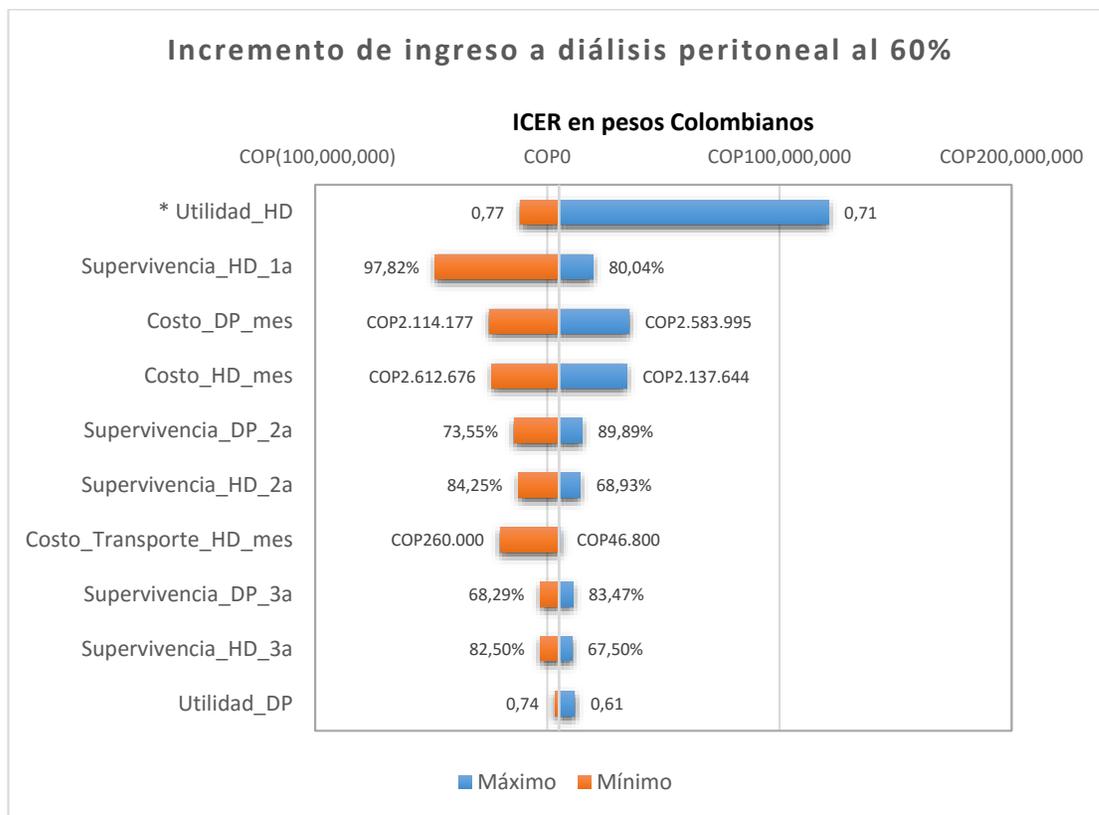


Figura 9. Diagrama de tornado escenario C aumento de ingreso programado a diálisis para razón de costo efectividad

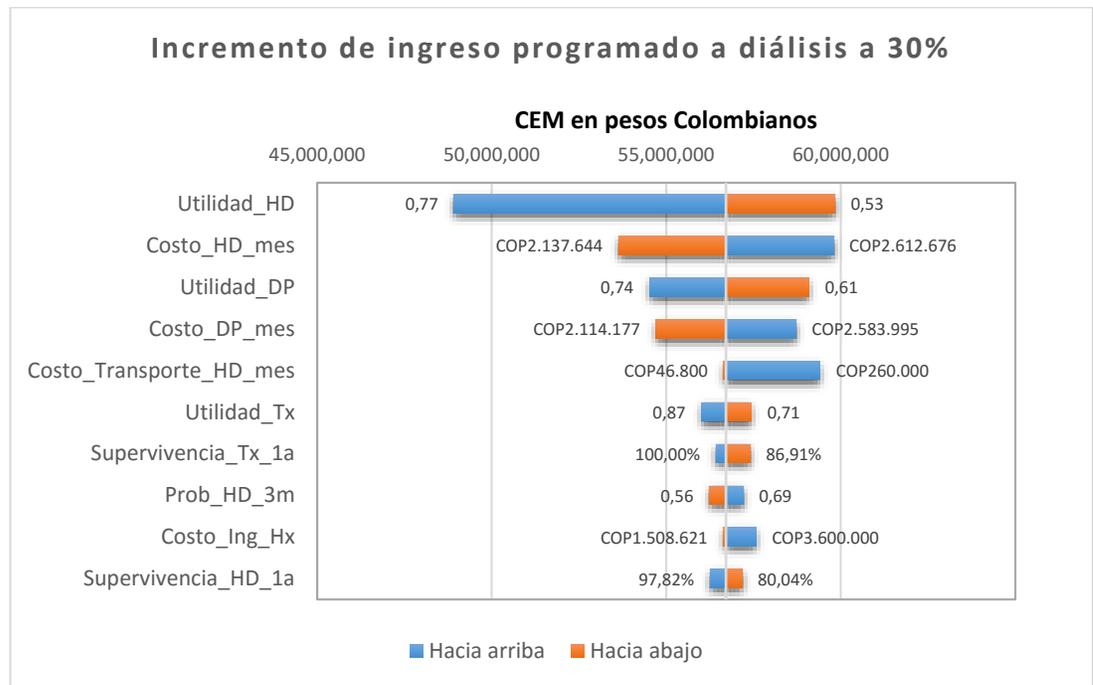


Figura 10. Diagrama de tornado escenario C aumento de ingreso programado a diálisis para incide de costo efectividad incremental.

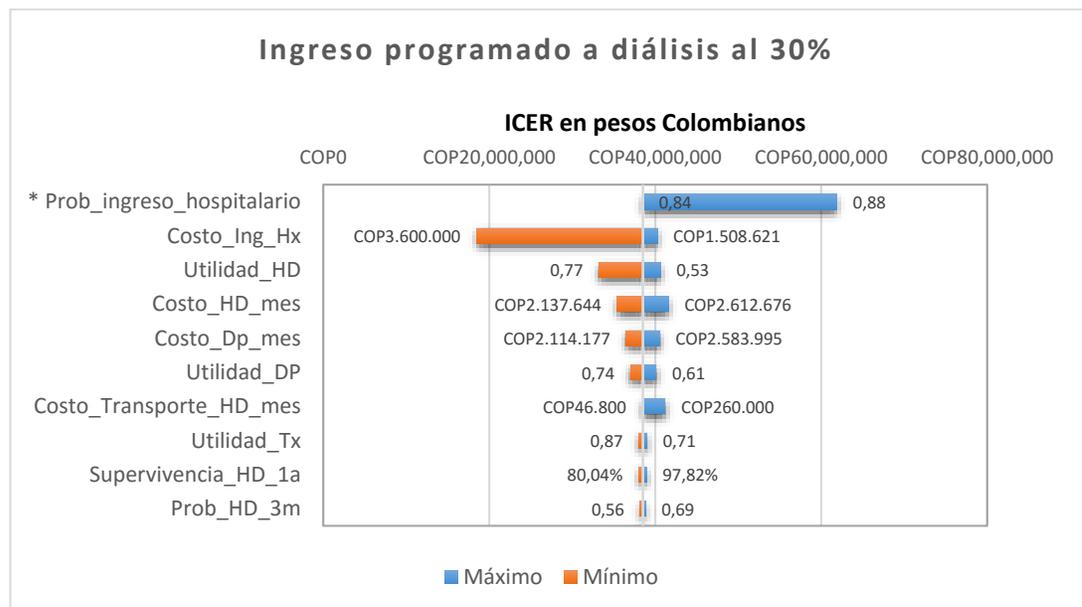


Figura 11. Diagrama de tornado escenario D, estrategia combinada de aumento de ingreso programado a diálisis al 30% y aumento de pacientes que ingresan en modalidad de diálisis peritoneal en razón de costo-efectividad

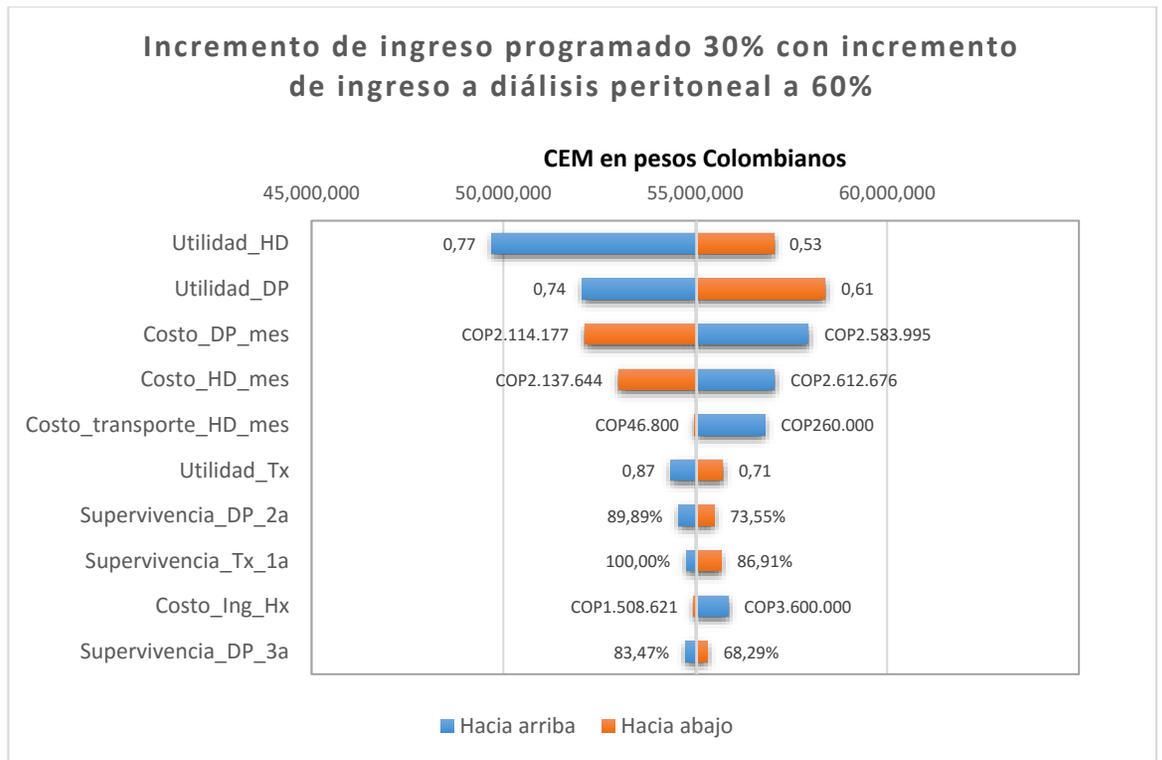
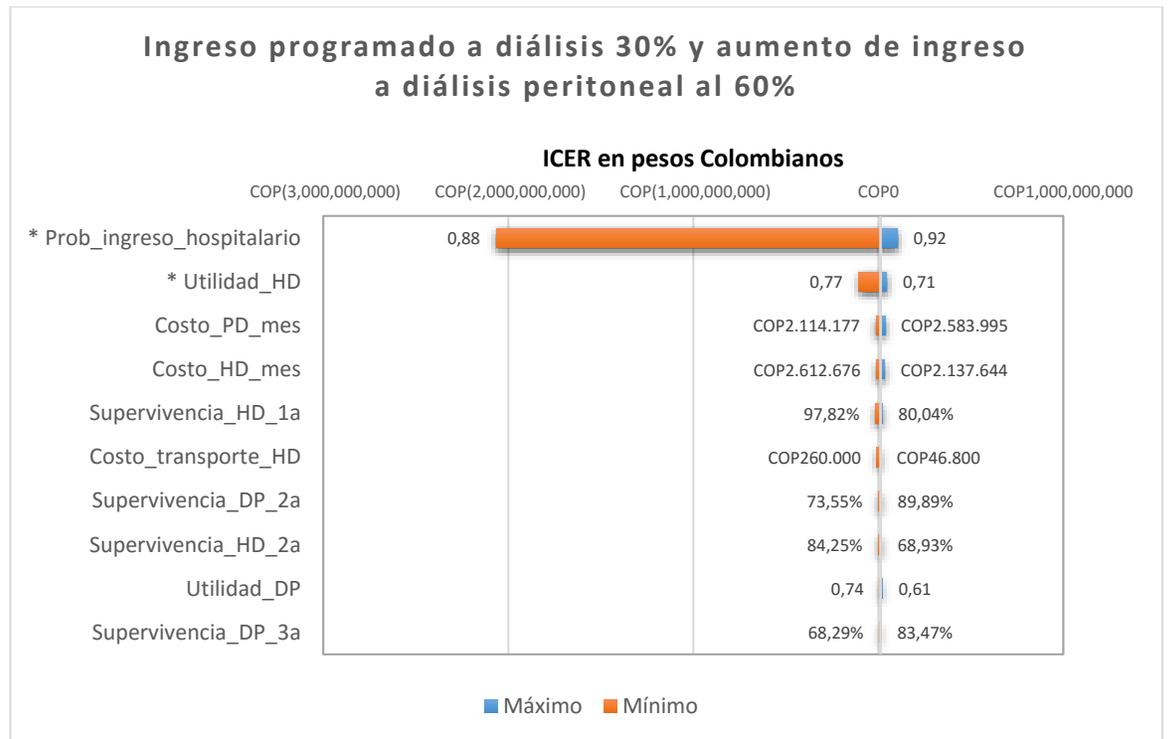


Figura 12. Diagrama de tornado escenario D, estrategia combinada de aumento de ingreso programado a diálisis al 30% y aumento de pacientes que ingresan en modalidad de diálisis peritoneal en índice de costo-efectividad incremental.



En resumen el diagrama de tornado para la variable objetivo más importante (ICER) en la estrategia dominante muestra una gran robustez y la variable de ingreso hospitalario es consistente con mejor costo-efectividad al aumentar la proporción de ingreso programado a diálisis.

## 15. Discusión

Colombia afortunadamente ha trabajado continuamente en la manera de llevar un registro adecuado sobre las enfermedades de alto costo como la enfermedad renal crónica. Por lo menos dicho registro esta favorecido por la disposición o no de pago a las empresas prestadoras de salud (EPS); lo cual se relaciona con un aceptable reporte. La cuenta de alto costo por asignación del ministerio de salud y protección social de Colombia, nos permite determinar que Colombia tiene una prevalencia intermedia para ERC estado 5 en terapia de soporte renal con respecto a países similares como México, El salvador y Argentina; que ha aumentado lentamente la incidencia de esta enfermedad y que se tienen desenlaces intermedios (Tipo de acceso, niveles de hemoglobina, niveles de fosforo, dosis de diálisis, niveles de albúmina) adecuados para este grupo poblacional.(3) En Latinoamérica la terapia de soporte renal por elección es la hemodiálisis, sin embargo Colombia hace parte de los países con una mayor proporción (mas del 30%) de pacientes manejados en diálisis peritoneal del mundo; siendo México el ejemplo, entre otros como el Salvador y Guatemala. (103) Me centro en esta información, pues varios países del mundo recientemente se han centrado en cada vez manejar mas y mas pacientes en diálisis peritoneal. Por ejemplo EEUU, el reino unido y España han incrementado progresivamente la proporción de pacientes ingresados en esta modalidad; básicamente soportados en la efectividad similar a la hemodiálisis en términos de supervivencia y posibles menores costos. En EEUU el incremento de la proporción de pacientes manejados en casa (Hemodiálisis en casa, diálisis peritoneal manual y automatizada) es notable y concordantemente con los análisis económicos que

favorecen estas decisiones al demostrar ahorrar millones de dólares del *Medicare*. (104, 105) No diferentes es el panorama en el Reino Unido donde el incremento de incidentes en un modelo en diálisis peritoneal de 22% usual a 39% y 50% se relaciona con una reducción de costos y un incremento en AVAC. (44)

Una meta importante en efectividad, es que los pacientes ingresen a diálisis con los conocimientos adecuados sobre su enfermedad, preparados para asumir la terapia de soporte renal y con la posibilidad de trasplante renal anticipado a la diálisis. Los estudios apoyan en términos de costo-efectividad los programas de pre-diálisis en el mundo, no siendo diferente en Colombia. (106) Uno de los principales propósitos de esta estrategia es reducir el riesgo de muerte tremendamente impactante en los primeros 3 meses de ingreso a diálisis, tener un acceso construido en el caso de hemodiálisis y reducir el riesgo de infección por la necesidad de accesos endovasculares para diálisis de urgencia.

Nos propusimos entonces realizar un modelo simulado para evaluar costo y efectividad de un escenario en el que se aumente la proporción de pacientes en diálisis y el ingreso programado a diálisis peritoneal.

Bajo un modelo simulado lo mas cercano a la realidad, hemos estimado que cualquiera de las estrategias postuladas (incrementar el ingreso programado a diálisis al 30%, incrementar la proporción de pacientes que ingresan en diálisis peritoneal al 60% o la estrategia combinada) es mas efectiva y costo-efectiva que el modelo actual de tratamiento de la ERC 5 en terapia de soporte renal. Sin lugar a duda la estrategia

combinada es la mas costo-efectiva y en el análisis de sensibilidad se demuestra como en la medida que tengamos mas ingresos programados a diálisis; el costo por AVAC se reduce incluso a valores de ahorro con respecto al modelo planteado del año 2013. Estos resultados son concordantes con los descritos en otros países como España, EEUU, el Reino Unido y Austria. (42, 44, 87, 104)

Desafortunadamente, los datos de supervivencia a largo plazo en las diferentes terapias de soporte renal en Colombia es inadecuado, a pesar de tener un registro tan importante como el llevado por el ministerio de Salud y protección social de Colombia en manos de la Cuenta de Alto Costo. Este sin mas discusión es considerada como la principal limitante para el desarrollo de este trabajo. Igualmente tenemos un retraso importante en la validación de escalas adecuadas para la evaluación de la calidad de vida en nuestro país y los escasos registros son de muestras muy puntuales, ameritando la realización de un estudio para la determinación de los pesos o índices de utilidad. Enhorabuena se considera como fortaleza tener la disponibilidad de datos reales de incidentes, la supervivencia a 5 años cruda y los pesos de utilidad en una muestra de 3 unidades renales de Bogotá Colombia.

Finalmente, considero este es el primer paso para promover el análisis de costo-efectividad con datos de micro-costeo, aparentemente el costo de insumos y la necesidad de enfermería en la modalidad de diálisis peritoneal es menor a la tarifa en modalidad de tercero pagador en paquetes. También se abren las puertas para analizar las nuevas tecnologías disponibles en otros países como la hemodiálisis en casa que aparentemente mejora la calidad de vida con respecto a la hemodiálisis en centro(107) y la hemodiafiltración en línea que mejora aparentemente la supervivencia a largo plazo y el consumo de medicamentos.(108)

## 16. Conclusiones

- El costo por año de vida saludable ajustado por calidad de vida de los pacientes en terapia de remplazo renal en Colombia es de COP 56.869.622, catalogada como una terapia de alto costo, sin mayores variaciones a la de otros países.
- En Colombia es costo-efectiva la estrategia combinada de incrementar el ingreso programado a diálisis al 30% y aumentar la proporción de incidentes en diálisis peritoneal al 60%. Aporta 0.066 AVAC más por paciente con una inversión de COP 11.851.216 por AVAC adicional.
- La reducción del ingreso hospitalario a diálisis es consistente con mejores índices de costo-efectividad incremental, proporcionando un ahorro en costos para el sistema de salud por AVAC ganado.
- Se sugiere reforzar en los objetivos de los programas de prevención renal la educación en el trasplante renal anticipado, la selección de la terapia de remplazo renal y la construcción del acceso vascular en caso de hemodiálisis; para disminuir la frecuencia de ingreso hospitalario a diálisis.
- Se postula a futuro evaluar la costo-efectividad de otras terapias noveles de remplazo renal, que aportan mejor calidad de vida o mayor supervivencia como la hemodiálisis en casa y la hemodiafiltración en línea en el modelo Colombiano de salud.

## 17. Referencias

1. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):825-30.
2. costo Cda. Enfermedad renal cronica en Colombia 2011 Bogota, Colombia: Ministerio de salud y protección social; 2011 [cited 2014 Julio]. Available from: [http://www.cuentadealtocosto.org/byblos/Docs/Libro Enfermedad Renal 2011.pdf](http://www.cuentadealtocosto.org/byblos/Docs/Libro%20Enfermedad%20Renal%202011.pdf).
3. Costo Cda. Situación de la enfermedad renal en Colombia 2013 Bogota, Colombia Ministerio de salud y protección social de Colombia; 2013 [cited 2014 Julio]. Available from: [http://www.cuentadealtocosto.org/byblos/Docs/SITUACION DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA 2013.pdf](http://www.cuentadealtocosto.org/byblos/Docs/SITUACION%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20RENAL%20CRONICA%202013.pdf).
4. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;61(1 Suppl 1):A7, e1-476.
5. Colombia. MdIPsd. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica ERC basada en la evidencia. Colombia2005. Available from: [http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/Gu%C3%ADa para el manejo de la enfermedad renal Cronica ERC.pdf](http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/Gu%C3%ADa%20para%20el%20manejo%20de%20la%20enfermedad%20renal%20Cronica%20ERC.pdf).
6. Ministerio de Saldu y Protección Social F. Guías para el manejo de la enfermedad renal crónica. Bogota: Ministerio de Salud y Protección Social; 2005 [cited 2014 Julio]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/GUIA PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/GUIA%20PARA%20EL%20MANEJO%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20RENAL%20CRONICA.pdf).
7. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of internal medicine*. 2004;164(6):659-63.
8. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(4):661-71.
9. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005;365(9456):331-40.
10. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney international*. 2006;69(2):375-82.
11. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu CY, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2013;369(23):2183-96.
12. Gallagher M, Cass A, Bellomo R, Finfer S, Gattas D, Lee J, et al. Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial. *PLoS medicine*. 2014;11(2):e1001601.
13. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nature reviews Nephrology*. 2014;10(4):193-207.

14. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2014;311(6):579-86.
15. Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(10):918-29.
16. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2003;139(4):244-52.
17. de Boer IH. Kidney Disease and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*. 2013;37(1):24-30.
18. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*. 2003;63(1):225-32.
19. de Vries AP, Ruggerenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(5):417-26.
20. Menon V, Sarnak MJ. The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: a high-risk combination. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(1):223-32.
21. Floege J JR, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology*. 2010;Cuarta edición.
22. Marshall SM. Natural History and Clinical Characteristics of CKD in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Advances in chronic kidney disease*. 2014;21(3):267-72.
23. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(2):529-38.
24. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(3):217-24.
25. Verga Falzacappa MV, Muckenthaler MU. Heparin: iron-hormone and anti-microbial peptide. *Gene*. 2005;364:37-44.
26. James MT, Laupland KB, Tonelli M, Manns BJ, Culleton BF, Hemmelgarn BR. Risk of bloodstream infection in patients with chronic kidney disease not treated with dialysis. *Archives of internal medicine*. 2008;168(21):2333-9.
27. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Seminars in dialysis*. 2007;20(5):440-51.
28. Yepes CE MM, Orrego B.E, Cuellar M.H, y cols. Calidad de vida en pacientes con enfermedad renal crónica sin diálisis ni trasplante de una muestra aleatoria de dos aseguradoras en salud. Medellín, Colombia, 2008. *Nefrología*. 2009;29(6):548-56.
29. Álvarez-Ude F RP. Alteraciones psicológicas y de la calidad de vida relacionada con la salud en el paciente con enfermedad renal crónica estadios 3-5 (no en diálisis). *Nefrología*. 2008;Supl. 3:57-62.
30. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013;382(9888):260-72.

31. Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17(12):2071-6.
32. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney international Supplement*. 2005(98):S7-s10.
33. Cusumano AM, Gonzalez Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(2):594-600.
34. Ortega M MJ, Gamarra G. Mortalidad en los pacientes con falla renal crónica durante los primeros 90 días de terapia con hemodiálisis. *Acta med Colomb*. 2006;31:13-9.
35. costo Cda. Contenidos mínimos indispensables para la gestión del riesgo renal en un programa de atención a pacientes adultos con enfermedad renal crónica, sin terapia de remplazo renal en Colombia. *Definiciones basadas en evidencia*. 2011.
36. Kurella Tamura M, Li S, Chen SC, Cavanaugh KL, Whaley-Connell AT, McCullough PA, et al. Educational programs improve the preparation for dialysis and survival of patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2014;85(3):686-92.
37. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *The New England journal of medicine*. 2010;363(7):609-19.
38. Chen YR, Yang Y, Wang SC, Chiu PF, Chou WY, Lin CY, et al. Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in Taiwan: a 3-year prospective cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(3):671-82.
39. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD007333.
40. Otero LM MA, Figueroa L. Impacto del Modelo Moderador del Riesgo en la Enfermedad Renal Crónica. IPS COMFANDI, Cali, 2006. *Colombia médica*. 2007;38(3):274-81.
41. Centro de innovación Fsfdb. asivamosensalud: e-salud. Centro de innovación, Fundación Santa Fe de Bogotá; c2007-09 [cited 2014 Jun 16]. Available from: <http://www.asivamosensalud.org>.
42. Villa G, Fernandez-Ortiz L, Cuervo J, Rebollo P, Selgas R, Gonzalez T, et al. Cost-effectiveness analysis of the Spanish renal replacement therapy program. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2012;32(2):192-9.
43. Haller M, Gutjahr G, Kramar R, Harnoncourt F, Oberbauer R. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(9):2988-95.
44. Treharne C, Liu FX, Arici M, Crowe L, Farooqui U. Peritoneal dialysis and in-centre haemodialysis: a cost-utility analysis from a UK payer perspective. *Applied health economics and health policy*. 2014;12(4):409-20.

45. Cuenta de alto costo de Colombia para la enfermedad renal crónica año 2013 [Internet]. Minsalud. 2011 [cited Feb 2014]. Available from: <http://www.cuentadealtocosto.org>.
46. Neumann P CJ. Center for the evaluation of value and risk in health, Costo-effectiveness analysis registry Boston, MA.: Tufts medical center; c2007-13 [cited 2015 2015 Jul 25]. Available from: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx>.
47. republica Bdl. Banco de la republica, banco central de Colombia Bogota, Colombia c2013 [cited 2014 Jun 2014]. Available from: <http://www.banrep.gov.co/es/trm>.
48. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(4):397-409.
49. Drummond MF OBB, Stoddart GL, Torrance GL. . Methods for economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press; 1997.
50. Sanabria M RK, Sanchez R, Astudillo K, Camargo D, Bunch A. . Frecuencia y costos de hospitalización en una población de pacientes en diálisis en Colombia. *Rev Fac Med*. 2012;60(4):293-301.
51. Prieto L, Sacristan JA, Antonanzas F, Rubio-Terres C, Pinto JL, Rovira J. [Cost-effectiveness analysis in the economic assessment]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(13):505-10.
52. Organization. WH. Macroeconomics and Health: Investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. 2001.
53. Cusumano AM, Gonzalez Bedat MC, Garcia-Garcia G, Maury Fernandez S, Lugon JR, Poblete Badal H, et al. Latin American Dialysis and Renal Transplant Registry: 2008 report (data 2006). *Clin Nephrol*. 2010;74 Suppl 1:S3-8.
54. Alarcon JC LJ, Montejo JD, Henao CM, Redon G. Perfil epidemiológico de pacientes en diálisis, CTRB y RTS sucursal Medellín 2000-2004. *Acta Med Colomb*. 2006;31(1):4-12.
55. Ocampo C, Aristizabal A, Nieto J, Abadia H, Angel W, Guzman C, et al. Induction therapies in kidney transplantation: the experience of Hospital Pablo Tobon Uribe, Medellín, Colombia 2005-2010. *Transplant Proc*. 2011;43(9):3359-63.
56. Sanabria M, Munoz J, Trillos C, Hernandez G, Latorre C, Diaz CS, et al. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: a comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs hemodialysis in Colombia. *Kidney international Supplement*. 2008(108):S165-72.
57. Soto J. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Diseño y realización de evaluaciones económicas a través de modelos analíticos de decisión. Madrid, España: Adis; 2012.
58. Churchill DN, Torrance GW, Taylor DW, Barnes CC, Ludwin D, Shimizu A, et al. Measurement of quality of life in end-stage renal disease: the time trade-off approach. *Clin Invest Med*. 1987;10(1):14-20.
59. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney international*. 1996;50(1):235-42.
60. Molzahn AE, Northcott HC, Dossetor JB. Quality of life of individuals with end stage renal disease: perceptions of patients, nurses, and physicians. *ANNA J*. 1997;24(3):325-33; discussion 34-5.
61. Polsky D, Weinfurt KP, Kaplan B, Kim J, Fastenau J, Schulman KA. An economic and quality-of-life assessment of basiliximab vs antithymocyte globulin immunoprophylaxis in renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official*

- publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2001;16(5):1028-33.
62. Sennfalt K, Magnusson M, Carlsson P. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis--a cost-utility analysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2002;22(1):39-47.
  63. Cleemput I, Kesteloot K, De Geest S, Dobbels F, Vanrenterghem Y. Health professionals' perceptions of health status after renal transplantation: a comparison with transplantation candidates' expectations. *Transplantation*. 2003;76(1):176-82.
  64. Moons P, Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, Squifflet JP, Margodt D, Mullens M, et al. Health-related quality of life and symptom experience in tacrolimus-based regimens after renal transplantation: a multicentre study. *Transpl Int*. 2003;16(9):653-64.
  65. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Current medical research and opinion*. 2005;21(11):1777-83.
  66. Howard K, Salkeld G, White S, McDonald S, Chadban S, Craig JC, et al. The cost-effectiveness of increasing kidney transplantation and home-based dialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2009;14(1):123-32.
  67. Villa G, Sanchez-Alvarez E, Cuervo J, Fernandez-Ortiz L, Rebollo P, Ortega F. Cost-effectiveness analysis of timely dialysis referral after renal transplant failure in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:257.
  68. McEwan P, Dixon S, Baboolal K, Conway P, Currie CJ. Evaluation of the cost effectiveness of sirolimus versus tacrolimus for immunosuppression following renal transplantation in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(1):67-79.
  69. de Wit GA, Ramsteijn PG, de Charro FT. Economic evaluation of end stage renal disease treatment. *Health Policy*. 1998;44(3):215-32.
  70. Dominguez J, Harrison R, Atal R. Cost-benefit estimation of cadaveric kidney transplantation: the case of a developing country. *Transplant Proc*. 2011;43(6):2300-4.
  71. Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. *Transplantation*. 2011;91(2):237-44.
  72. Morton RL, Howard K, Webster AC, Wong G, Craig JC. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(7):2258-69.
  73. McLaughlin K, Manns B, Nickerson P. The routine use of high-resolution immunological screening of recipients of primary deceased donor kidney allografts is cost-effective. *Transplantation*. 2006;81(9):1278-84.
  74. Matas AJ, Schnitzler M. Payment for living donor (vendor) kidneys: a cost-effectiveness analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(2):216-21.
  75. Manns B, Meltzer D, Taub K, Donaldson C. Illustrating the impact of including future costs in economic evaluations: an application to end-stage renal disease care. *Health Econ*. 2003;12(11):949-58.
  76. Group CES. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *Canadian Erythropoietin Study Group*. *BMJ*. 1990;300(6724):573-8.

77. Churchill DN, Wallace JE, Ludwin D, Beecroft ML, Taylor DW. A comparison of evaluative indices of quality of life and cognitive function in hemodialysis patients. *Control Clin Trials*. 1991;12(4 Suppl):159S-67S.
78. Harris DC, Chapman JR, Stewart JH, Lawrence S, Roger SD. Low dose erythropoietin in maintenance haemodialysis: improvement in quality of life and reduction in true cost of haemodialysis. *Aust N Z J Med*. 1991;21(5):693-700.
79. Hornberger JC, Redelmeier DA, Petersen J. Variability among methods to assess patients' well-being and consequent effect on a cost-effectiveness analysis. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(5):505-12.
80. Sesso R, Yoshihiro MM. Time of diagnosis of chronic renal failure and assessment of quality of life in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1997;12(10):2111-6.
81. de Wit GA, Merkus MP, Krediet RT, de Charro FT. A comparison of quality of life of patients on automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2001;21(3):306-12.
82. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, Lindsay RM. Patient quality of life on quotidian hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(1 Suppl):36-41.
83. Bass EB, Wills S, Fink NE, Jenckes MW, Sadler JH, Levey AS, et al. How strong are patients' preferences in choices between dialysis modalities and doses? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(4):695-705.
84. Kontodimopoulos N, Niakas D. Overcoming inherent problems of preference-based techniques for measuring health benefits: an empirical study in the context of kidney transplantation. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:3.
85. Manns B, Johnson JA, Taub K, Mortis G, Ghali WA, Donaldson C. Quality of life in patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis: what are the important determinants? *Clin Nephrol*. 2003;60(5):341-51.
86. Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(6):1594-9.
87. Roderick P, Nicholson T, Armitage A, Mehta R, Mullee M, Gerard K, et al. An evaluation of the costs, effectiveness and quality of renal replacement therapy provision in renal satellite units in England and Wales. *Health Technol Assess*. 2005;9(24):1-178.
88. Teerawattananon Y, Mugford M, Tangcharoensathien V. Economic evaluation of palliative management versus peritoneal dialysis and hemodialysis for end-stage renal disease: evidence for coverage decisions in Thailand. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;10(1):61-72.
89. Kowada A. Cost effectiveness of the interferon-gamma release assay for tuberculosis screening of hemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(3):682-8.

90. Iannazzo S, Carsi M, Chiroli S. A cost-utility analysis of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in five European countries. *Applied health economics and health policy*. 2012;10(2):127-38.
91. Goto S, Komaba H, Moriwaki K, Fujimori A, Shibuya K, Nishioka M, et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of lanthanum carbonate as second-line therapy in hemodialysis patients in Japan. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(6):1375-84.
92. Beaudet A, Palmer JL, Timlin L, Wilson B, Bruhn D, Boye KS, et al. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. *J Med Econ*. 2011;14(3):357-66.
93. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Curry AS, Sterz R. Cost Effectiveness of Paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model. *Clin Drug Investig*. 2010;30(8):545-57.
94. Eandi M, Pradelli L, Iannazzo S, Chiroli S, Pontoriero G. Economic evaluation of cinacalcet in the treatment of secondary hyperparathyroidism in Italy. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(11):1041-54.
95. Howard K, White S, Salkeld G, McDonald S, Craig JC, Chadban S, et al. Cost-effectiveness of screening and optimal management for diabetes, hypertension, and chronic kidney disease: a modeled analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010;13(2):196-208.
96. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Sterz R. Chronic kidney disease Markov model comparing paricalcitol to calcitriol for secondary hyperparathyroidism: a US perspective. *Current medical research and opinion*. 2009;25(5):1221-34.
97. Kontodimopoulos N, Niakas D. An estimate of lifelong costs and QALYs in renal replacement therapy based on patients' life expectancy. *Health Policy*. 2008;86(1):85-96.
98. Quinn RR, Naimark DM, Oliver MJ, Bayoumi AM. Should hemodialysis patients with atrial fibrillation undergo systemic anticoagulation? A cost-utility analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50(3):421-32.
99. Gordois A, Nobes M, Toohey M, Russ G. Cost-effectiveness of sirolimus therapy with early cyclosporin withdrawal vs. long-term cyclosporin therapy in Australia. *Clin Transplant*. 2006;20(4):526-36.
100. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS medicine*. 2012;9(9):e1001307.
101. Vegter S, Tolley K, Keith MS, Postma MJ. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease before and during dialysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(6):852-8.
102. Fund IM. World Economic Outlook Database: International Monetary Found; 2014 [updated Oct 2014; cited 2015 Agu]. Available from: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2014/02/weodata/weorept.aspx?sy=2015&ey=2015&scsm=1&ssd=1&sort=country&ds=.&br=1&pr1.x=68&pr1.y=8&c=233&s=NGDPD%2CNGDPDPC%2CPPPGDP%2CPPPPC&grp=0&a=-cs2>.
103. Pecoits-Filho R, Abensur H, Cueto-Manzano AM, Dominguez J, Divino Filho JC, Fernandez-Cean J, et al. Overview of peritoneal dialysis in Latin America. *Peritoneal*

dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. 2007;27(3):316-21.

104. Liu FX, Walton SM, Leipold R, Isbell D, Golper TA. Financial implications to Medicare from changing the dialysis modality mix under the bundled prospective payment system. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2014;34(7):749-57.

105. Allan J. Collins RNF, Blanche Chavers, David Gilbertson, Charles Herzog, Areef Ishani, Kirsten Johansen, Bertram L. Kasiske, Nancy Kutner, Jiannong Liu, Wendy St. Peter, Haifeng Guo, Yan Hu, Allyson Kats, Shuling Li, Suying Li, Julia Maloney, Tricia Roberts, Melissa Skeans, Jon Snyder, Craig Solid, PhD, Bryn Thompson, BA, Eric Weinhandl, MS, Hui Xiong, MS, Akeem Yusuf, PhD, David Zaun, MS, Cheryl Arko, BA, Shu-Cheng Chen, MS, MPH, Frank Daniels, James Ebben, Eric Frazier, Roger Johnson, Daniel Sheets, Xinyue Wang, Beth Forrest, Delaney Berrini, Edward Constantini, Susan Everson, Paul Eggers, Lawrence Agodoa. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. United States Renal Data System: U.S Government, 2013 2013. Report No 1.

106. Roselli D dAR, Calderon C. Costo-efectividad de un programa de salud renal en pacientes con enfermedad renal crónica diabética y/o hipertensiva. *Hospitalaria*. 2008;10:12-8.

107. Palmer SC, Palmer AR, Craig JC, Johnson DW, Stroumza P, Frantzen L, et al. Home versus in-centre haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD009535.

108. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD006258.