

ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO GADOTÉRICO FRENTE A OTROS MEDIOS DE CONTRASTE BASADOS EN GADOLINIO¹

Analysis of Cost Effectiveness of Gadoteric Acid versus Other Gadolinium-Based Contrast Agents

Esteban Simbaqueba²
Lina Huérfano³
Martín Romero⁴



Palabras clave (DeCS)

Gadolinio
Dermopatía fibrosante
nefrogénica
Imagen por resonancia
magnética
Medios de contraste

Key words (MeSH)

Gadolinium
Nephrogenic fibrosing
dermopathy
Magnetic resonance
imaging
Contrast media

Resumen

Objetivo: Hacer un análisis de costo-efectividad en el uso del ácido gadotérico en resonancia magnética para pacientes con insuficiencia renal crónica tipo 4 y 5, en comparación con otros medios de contraste gadolínicos. **Métodos:** Mediante un modelo de árbol de decisión, desde la perspectiva del tercero pagador, se compararon diferentes medios de contraste gadolínicos. El desenlace de análisis fue sobrevida medida en años de vida ganados, para una esperanza de vida de 64,5 años y una edad promedio de 60 años. Se manejaron los precios del mercado obtenidos del Sistema de Información de Precios de Medicamentos, en pesos colombianos de 2013. Se evaluó el costo de las tecnologías para una presentación de 15 ml. **Resultado:** La efectividad de medios de contraste se evaluó en términos de seguridad. La principal complicación se encontró en la fibrosis sistémica nefrogénica luego del uso de estos medios de contraste en pacientes con enfermedad renal avanzada, siendo letal en más del 56 % de los casos. Se encontró que no se informan casos de fibrosis sistémica nefrogénica con el uso de ácido gadotérico y de gadobutrol. El primero mostró un promedio de años de vida de 1,706 y fue el menos costoso de todos. En el análisis tipo Montecarlo con variaciones de ± 50 %, mantiene su dominancia en el 100 % de las iteraciones. **Conclusiones:** El ácido gadotérico es la opción más favorable por su dominancia y mejor o igual en efectividad frente a los demás medios de contraste gadolínicos.

Summary

Objective: To evaluate the cost - effectiveness of the use of gadoteric acid in magnetic resonance in patients with type 4 and 5 chronic renal failure, versus other gadolinic contrast media methods. **Methods:** From the perspective of a third party payer, different gadolinic contrast media were compared using a decision tree model. The analysis outcome was survival measured in years of life gained, for a life expectancy of 64.5 years an average age of 60 years. Market prices obtained from the Information System on Drug Prices for Colombia were handled in Colombian pesos (2013). The technology costs for a 15 ml presentation were evaluated. **Result:** The effectiveness of contrast media was assessed in terms of security. The main complication was nephrogenic systemic fibrosis in the use of these contrast media in patients with advanced renal disease. It was lethal in over 56% of cases. We found no cases of nephrogenic systemic fibrosis reported using gadoteric acid and gadobutrol. The first showed an average life of 1,706 years; and was the least expensive compared to all the analyzed ones. In the Monte Carlo analysis with variations of $+ / - 50$ %, it maintains its dominance in 100% of iterations. **Conclusions:** Gadoteric acid is the most favorable option due to its dominance. Its effectiveness is greater than or equal to the effectiveness of other contrast media.

¹Esta investigación fue liderada y desarrollada por la Fundación Salutia, Centro de Investigaciones en Economía, Gestión y Tecnologías en Salud, ubicada en la ciudad de Bogotá, Colombia.

²Economista, Fundación Salutia. Bogotá, Colombia.

³Odontóloga, MSc, Fundación Salutia. Bogotá, Colombia.

⁴Médico, MSc, PhD (C), Fundación Salutia. Bogotá, Colombia.

Introducción

Los medios de contraste (MC) a base de gadolinio fueron aprobados para su administración en 1988. Desde entonces, han sido bien tolerados por la mayoría de pacientes a los que se les administra, y las reacciones adversas han sido consideradas excepcionales. Estos son administrados mediante canalización intravenosa, se difunden al espacio extracelular y son eliminados, en su mayoría, de forma inalterable por vía renal, aunque existen algunos compuestos con excreción hepatobiliar (1). Existen diferentes tipos de estos agentes que se diferencian por su osmolaridad, ionicidad, viscosidad y estabilidad; esta última es la característica más relevante y se relaciona con el quelante utilizado, porque los MC basados en gadolinio son compuestos que en su forma libre pueden ser tóxicos, lo que hace necesario unirlos a un agente quelante para su uso (2).

Luego de su administración, las reacciones adversas a estos compuestos oscilan entre 0,07 y 2,4 % (1). La mayoría de estas reacciones son leves, es decir, son autolimitadas y no requieren tratamiento pero sí observación, y se presentan de manera inmediata en el paciente (3). Existe otro tipo de reacciones adversas, conocidas como tardías, dentro de las que se encuentra “la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), previamente conocida como *dermatopatía fibrosante nefrogénica*, fue descrita por primera vez en la literatura médica en el año 2000, con el primer caso reportado retrospectivamente en 1997” (1). Esta enfermedad es reconocida como un trastorno poco común, del cual se tiene información limitada y del que se encuentran diversas presentaciones de casos (4,5). La FSN es una enfermedad fibrosante, caracterizada por un aumento en la formación de tejido conectivo de la piel, que afecta a pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 4 y 5 (6-9). Como reacción adversa tardía se puede presentar luego de días, meses o años de aplicación del medio de contraste.

Entre los MC a base de gadolinio se encuentran diferentes tipos de agentes, diferenciados según su carga iónica/no-iónica y/o en su estructura lineal/cíclica (2). La evidencia señala que los compuestos con estructura lineal han presentado mayor frecuencia de casos de FSN (1) y, en general, se menciona que la estabilidad del compuesto, que está relacionada con la estructura química del MC, tendría injerencia en la posibilidad de presentar la FSN (1,10).

Lo anterior concuerda con informes presentados por la Food and Drugs Administration (FDA), en donde la mayoría de casos confirmados son aquellos en los que se utilizó algún tipo de medio de contraste basado en gadolinio con una estructura lineal. Entre estos se encuentran: el gadodiamida, con una descripción de 283 casos confirmados; y, el gadopentetato dimeglumina, con un informe de 125 casos confirmados.

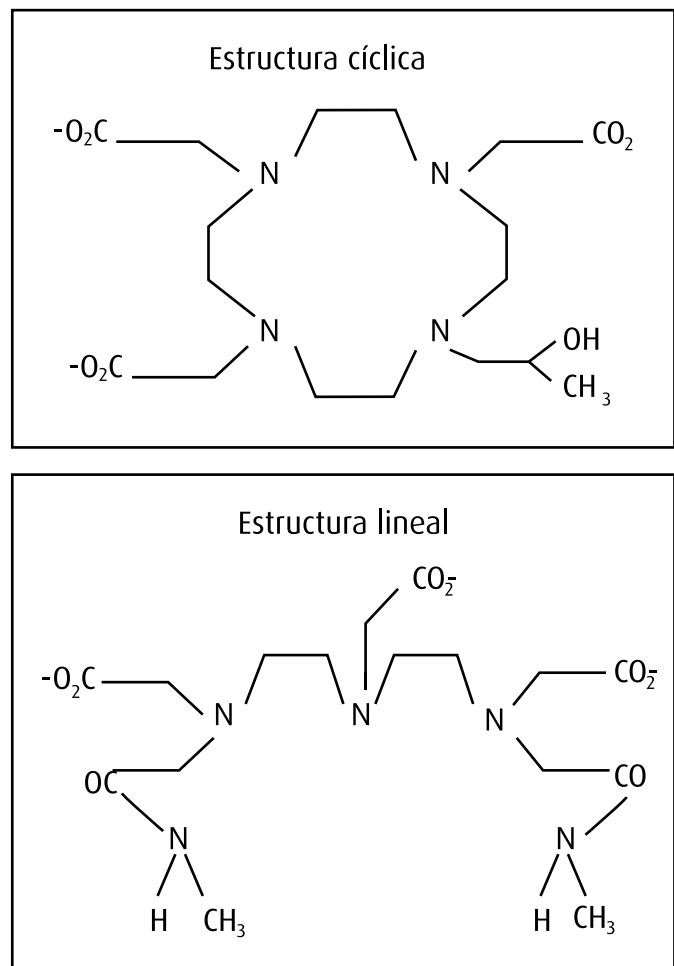
Los pacientes con FSN presentan induraciones en la piel que comienzan en las extremidades distales y progresan a manos, antebrazos y brazos, lo que puede impedir la flexión de dedos, codos y rodillas; esto perjudicaría gravemente la función física. También puede extenderse a los ganglios linfáticos, la tiroides, el esófago, el corazón, los pulmones, la pleura, el hígado, el diafragma, el sistema musculoesquelético y el tracto genitourinario (6).

En la figura 1 se muestran las estructuras cíclica y lineal de los compuestos basados en gadolinio. Esta evaluación compara tanto compuestos con estructura cíclica como lineal, de tal modo que deja la opción de que en un futuro se realice la evaluación económica del uso de MC basados en gadolinio con estructura cíclica, con el fin de homogeneizar las tecnologías y obtener un resultado que no se encuentre afectado por la presentación de la FSN.

En Colombia, en razón a que este compuesto no se encontraba incluido en el plan obligatorio de salud (POS), la Comisión de Regulación en Salud (CRES) (12), realizó un estudio en el 2011 para evaluar la efectividad y la seguridad del uso de gadolinio como medio de contraste para resonancia magnética en pacientes con cáncer. El estudio mencionado incluyó también un análisis económico, con una completa evaluación de los compuestos disponibles en Colombia, análisis que se puede ver en la tabla 1.

Los datos encontrados en el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), muestran que en Colombia se realizaron 4230 resonancias magnéticas con medio de contraste, en el 2013 (13). La evaluación del número de unidades despachadas de cada uno de los medios de contraste usados en el país, de acuerdo con el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED), es la siguiente: gadoversetamida el 74,22 %, gadopentetato dimeglumina 10,14 %, gadoterato de meglumina 9,87 %, Gadovist® 1,94 % y gadodiamida 3,83 % (14). Esta distribución revela el uso frecuente de agentes de contraste que pueden causar la enfermedad en la población con ERC estadios 4 y 5.

Figura 1. Estructura molecular de los medios de contraste basados en gadolinio



Fuente: diseño de los autores, basados en ESUR Public Assessment Report, 2013.

Tabla 1. Medios de contraste a base de gadolinio disponibles en Colombia

Categorías/ compuesto	Indicación Invima	Presentación Invima	Contraindicaciones Invima
Gadopentetato Dimeglumina (GdDTPA) Magnevist®	Medio de contraste para tomografía y resonancia magnética de cuerpo entero, puede ser utilizado en niños.	Vial de 10; 15; 30 y 100 ml.	Hipersensibilidad a los componentes, embarazo. Existe la posibilidad, por el uso de este producto, de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica o dermatopatía fibrosante nefrogénica.
Gadobenato Dimeglumina (GdBOPTA) Multihance® ácido gadobénico	RM de hígado para la detección de lesiones hepáticas focales en pacientes con evidencia o sospecha de cáncer hepático primario (por ejemplo: carcinoma hepatocelular) o de enfermedad metastásica o RM del cerebro y médula espinal, donde mejora la detección de lesiones y proporciona información diagnóstica adicional a la obtenida por RM sin contraste. No se acepta la indicación: "angiografía por RM con medio de contraste en pacientes con evidencia o sospecha de enfermedad vascular en arterias abdominales o periféricas, en quienes mejora la fiabilidad diagnóstica para determinar enfermedad vascular estenooclusiva clínicamente significativa", por cuanto la evidencia clínica presentada es insuficiente para sustentarla.	Vial de 10; 15 y 20 ml.	Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones adversas o alérgicas a otros quelatos de gadolinio. Advertencias y precauciones especiales de empleo: no se ha establecido la seguridad y eficacia de Multihance® en pacientes de edad inferior a 18 años. Por lo tanto, no puede recomendarse en este grupo de pacientes. Los pacientes deben estar bajo supervisión estricta durante 15 minutos después de la inyección, puesto que la mayoría de las reacciones adversas graves surgen en este momento. El paciente debe permanecer en el hospital hasta una hora después de la inyección. Los procedimientos de seguridad general aceptados para RM, en particular la exclusión de objetos ferromagnéticos como marcapasos cardiacos o clips aneurismáticos, son aplicables en la utilización de Multihance®. Se aconseja precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular. La utilización de medios de contraste diagnósticos, como Multihance® deberá restringirse a hospitales y clínicas con personal especializado en urgencias de cuidados intensivos y que dispongan de equipos de reanimación cardiopulmonar. El gadobenato de dimeglumina puede liberar pequeñas cantidades de alcohol bencílico (<0,2 %) durante su conversión. Por lo tanto, Multihance® no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de sensibilidad al alcohol bencílico. Como con otros quelatos de gadolinio, no debe llevarse a cabo la exploración de RM con medio de contraste hasta al menos siete horas después de finalizar la exploración de RM con Multihance®, para permitir el aclaramiento corporal de Multihance®. Insuficiencia renal.
Gadoterate Meglumina (GdDOTA) Dotarem® ácido gadotérico	Medio de contraste para ser utilizado en resonancia nuclear magnética, en estudios neurorradiológicos, radiología abdominal, ósea y de tejidos blandos.	Vial por 10; 15 y 20 ml.	Ofrece ventajas por ser el único que no ha desencadenado FSN. Hipersensibilidad a alguno de sus componentes, este medicamento no se debe utilizar en casos de contraindicación al examen de IRM: portadores de marcapasos, de clip vascular, embarazo y lactancia. Advertencias especiales: pacientes con insuficiencia renal, uso estrictamente intravenoso, nunca inyectar por vía subaracnoidea. Existe la posibilidad, por el uso de este producto, de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica o dermatopatía fibrosante nefrogénica.
Gadodiamida (GdDTPA-BMA) Omniscan®	Medio de contraste para RM para pacientes mayores de seis meses.	Ampolla de 15 ml.	Hipersensibilidad a los componentes.

<p>Gadoversetamida (Gd-DTPA-BMEA) Optimark®</p>	<p>Resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central, en los pacientes que presentan barrera hematoencefálica anormal o vascularidad anormal del cerebro, columna vertebral y tejidos asociados, igualmente está indicado para usarse con la RM del hígado para proporcionar realce por medio de contraste y facilitar la visualización de las lesiones hepáticas en pacientes en los que, de acuerdo con la tomografía computarizada, haya una fuerte sospecha de anomalías hepáticas estructurales.</p>	<p>Vial de 5; 10; 20; 30 y 50 ml.</p>	<p>La inyección Optimark® está contraindicada en pacientes con reacciones alérgicas o hipersensibilidad al gadolinio, versetamida o cualquiera de los ingredientes inertes, pacientes que estén en riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN). Los agentes de contraste con base en gadolinio aumentan el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) en pacientes con insuficiencia renal severa crónica o aguda (tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73m²) y en pacientes con insuficiencia renal aguda de cualquier severidad, debido a síndrome hepatorenal o en el periodo de trasplante de hígado. Perioperativo.</p>
<p>Gadobutrol (GdBT-DO3A) Gadovist®</p>	<p>Medio de contraste para ser utilizado en adultos, adolescentes y niños mayores de dos años. Realce de un contraste en la RM craneal y espinal. Realce de otras caras regiones corporales: hígado, riñón. Realce del contraste en la angiografía por resonancia magnética (ARM).</p>	<p>Vial 7,5; 15 y 30 ml.</p>	<p>Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones adversas o alérgicas a otros quelatos de gadolinio. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal severa advertencias y precauciones especiales de empleo: estados marcados de excitación, ansiedad y dolor pueden aumentar el riesgo de efectos adversos o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Hipersensibilidad. Alteración de la función renal. Trastornos convulsivos. Posología: la dosificación depende de la indicación. Una inyección intravenosa única de 0,1 mmol de Gadovist® por kg de peso corporal (equivalente a 0,1 ml de Gadovist® por kg de peso corporal) es, generalmente, suficiente. Como máximo puede administrarse una cantidad de 0,3 mmol de gadovist por kg de peso corporal (equivalente a 0,3 ml de gadovist por kg de peso corporal).</p>
<p>Gadoteridol (GdHPTDO3A) Prohance®</p>	<p>Utilizado en imaginología, para resonancia magnética. Prohance® provee un mejor contraste en el cerebro, la columna vertebral y alrededor de los tejidos, da como resultado una mejor visualización (en comparación con RM sin contraste) de las lesiones con vascularización anormal o las que causan una alteración de la barrera normal hematoencefálica.</p>	<p>Vial de 10 y 15 ml.</p>	<p>Historia de hipersensibilidad previa a Prohance®, sus componentes o de otros medios de contraste gadolinio base. Prohance® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y en niños menores de seis meses de edad.</p>

Fuente: informe técnico de efectividad, seguridad y análisis económico del uso de gadolinio como medio de contraste en la resonancia magnética, CRES (12).

Del mismo modo, en el año 2013 se registraron 142 391 pacientes atendidos por diagnóstico de IRC en Colombia (13). Y aunque no es posible considerar un dato aproximado de pacientes que puedan sufrir FSN, debido a que la enfermedad no tiene código CIE-10, en el país se observa que el uso frecuente de componentes puede generar un riesgo de presentar la enfermedad. Este hecho debe llamar la atención en el personal de salud para que la decisión del uso de medios de contraste a base de gadolinio sea tomada de forma consciente, teniendo en cuenta el balance costo-beneficio de su utilización.

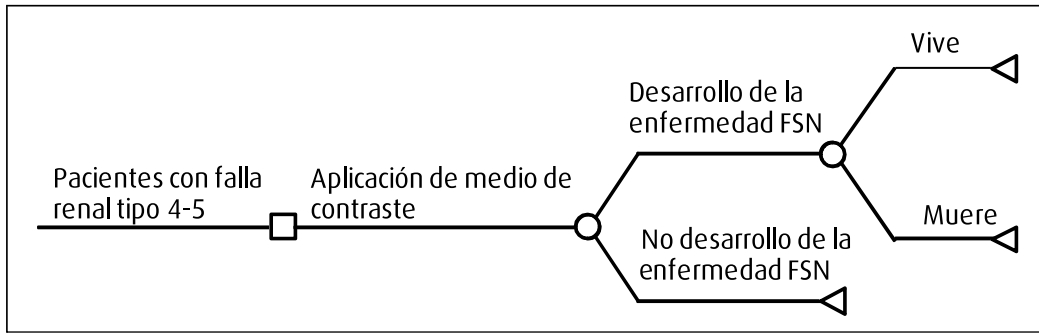
El reconocimiento en el mercado colombiano de estos siete diferentes compuestos a base de gadolinio: gadopentetato dimeglumina, gadobenato dimeglumina, gadoterato de meglumina, gadodiamida, gadoversetamida, gadobutrol, gadoteridol, con características similares, pero con la probabilidad en diferentes niveles de presentar casos de FSN, como evento adverso, llevó a la necesidad de evaluar, mediante un análisis de costo-efectividad, el riesgo de su uso en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en estadios 4 y 5. Con lo anterior se busca identificar las contraindicaciones de uso de MC a base de gadolinio de estructura lineal en pacientes con las características mencionadas y, así mismo, promover el uso en estos pacientes de medios de contraste con estructura cíclica.

Metodología

Se realizó el análisis de costo-efectividad del uso del ácido gadotérico en resonancia magnética, por medio del desarrollo de un modelo económico de tipo árbol de decisiones (figura 2). Este modelo tomó como caso base a pacientes con IRC tipo 4 y 5, sometidos a una resonancia magnética. Los pacientes en estadio 4 presentaron una filtración glomerular disminuida de 15-29 (ml/min/1,73 m²), mientras que en el estadio 5 los pacientes se encuentran en falla renal con filtración glomerular < 15 o diálisis (15). Para el caso base se tomó una edad promedio de 60 años, pacientes con riesgo de desarrollo de FSN (16) y una esperanza de vida secundaria a su enfermedad de 64,5 años (17,18), desde la perspectiva del tercer pagador.

El modelo incluyó los desenlaces de presentación de la enfermedad, basados en estudios previos y las probabilidades tanto de fallecer como de permanecer vivos. En el caso de los vivos que desarrollaron FSN se les prescribió algún tipo de procedimiento para la enfermedad, entre los que se encuentran: trasplante renal, tratamiento con plasmaféresis (6), tratamiento con fotoféresis extracorpórea (6,19), tratamiento con sirolímús (6) y, finalmente, tratamiento con imatinib mesilato (6). Como medida de efectividad, se tomaron los años de vida ganados por paciente.

Figura 2. Árbol de decisión



Fuente: elaboración propia de los autores, 2013.

Se evaluó el costo-efectividad del uso del ácido gadotérico frente al uso de otros MC basados en gadolinio (gadodiamida, gadopentetato de dimeglumina y gadobutrol), en dosis de 15 ml para gadodiamida y gadopentetato de dimeglumina, y dosis de 7,5 ml para gadobutrol, según la ficha técnica del productor del medicamento (20,21). El uso de gadoversetamida no fue evaluado porque está contraindicado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) como medio de contraste en pacientes como los evaluados para el caso base. Adicionalmente, en el análisis no se incluyó gadobenato dimeglumina ya que no se dispone del costo para Colombia, pese a que se encuentra en el país y está aprobado.

Dentro de la literatura biomédica presente en diferentes bases de datos, se realizó una búsqueda de estudios publicados sobre MC basados en gadolinio. Las bases consultadas fueron: PubMed, Scopus, ScienceDirect, Cochrane Database y Embase. Para el desarrollo de la búsqueda se utilizaron los términos MeSH: “gadolinium-1, 4, 7-triazacyclononane-N, N', N''-tris methylenephosphonic acid) [Supplementary Concept] AND Nephrogenic Fibrosing Dermopathy”. Esta búsqueda se limitó a los idiomas inglés y español, con fecha de corte a octubre de 2012. Con el fin de localizar otra literatura que no hubiera aparecido en la búsqueda inicial se revisaron de forma manual las referencias de los trabajos recuperados.

Las probabilidades de desarrollar la FSN después del tratamiento con MC basados en gadolinio, se tomaron de diferentes estudios en donde se informaron casos del posible evento específico. La probabilidad de muerte, debido a la enfermedad, fue tomada para el uso de cualquiera de estos medios en general (tabla 2). Por lo tanto, con el aumento de presentación de la FSN por parte de alguno de los MC, mayor es la tasa de mortalidad para este MC.

Tabla 2. Probabilidades utilizadas en el modelo

Medios de contraste	Probabilidad de FSN
Gadopentetato de dimeglumina	0,768 (6)
Gadodiamida	0,869 (6)
Ácido gadotérico	No reportada (5)
Gadobutrol	No reportada (5)
Probabilidad de muerte por la enfermedad	
Probabilidad de muerte	0,56 (4)

Fuente: elaboración propia de los autores (2013), con base en los estudios de Ortega et al., (22); Reilly (16); Bernstein, et al., (23).

Los precios de las tecnologías y de los eventos presentados en el árbol de decisión fueron tomados de la base de datos estatal denominada Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED), cuyo último registro es de diciembre de 2013, con el propósito de estimar los costos de los distintos tratamientos de la enfermedad FSN. Además, se analizó la información presentada en los diferentes registros individuales de prestación de servicios de salud (RIPS). Dicho análisis se centró en procedimientos, medicamentos y diferentes insumos necesarios para el control y manejo de un paciente con este tipo de enfermedad; como referencia se tomaron los tipos de tratamientos informados, ya que no se encontraron registros de pacientes con la enfermedad.

A pesar de la falta de información acerca del procedimiento para el manejo de la enfermedad y a la inexistencia de una guía de tratamiento, se obtuvo información de los procedimientos generales que han servido para el manejo de la FSN (19,24,25), y que informan tasas de éxito. En el modelo se incluyó el costo promedio de todos los tratamientos, por un periodo de dos años de acuerdo a la supervivencia reportada por Bernstein y colaboradores (6) (tabla 3).

Tabla 3. Costos utilizados en el modelo

Contraste	Costos (\$)
Ácido gadotérico (Dotarem®) frasco por 15 ml	54 073
Gadodiamida (Omniscan®) frasco por 15 ml	53 802
Gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®) frasco por 15 ml	53 447
Gadobutrol (Gadovist®) (7,5 ml)	74 956
Paciente renal crónico, costo por dos años	65 268 951
Trasplante	33 175 370
Plasmaféresis terapéutica o de recambio	13 108 577
Fotoféresis (procedimiento) por dos años	1 288 422
Sirolimús (medicamento) por dos años	24 247 640
Imatinib mesilato (medicamento) por dos años	103 656 301

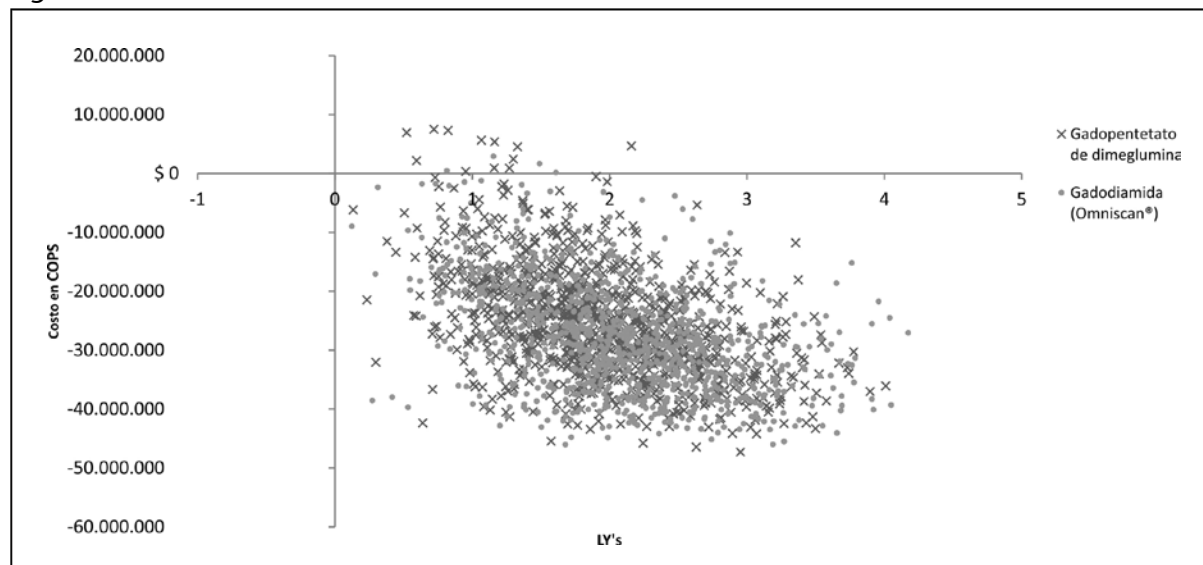
Fuente: elaboración de los autores, con base en la información obtenida de SISMED y RIPS, todos en COP 2013.

Se realizó un análisis de sensibilidad multivariado tipo Montecarlo, utilizando como rango los intervalos de confianza establecidos en el caso base. Además, se manejó de manera aleatoria un rango +/- 50 %

para cada una de las variables, con el objetivo de proporcionar mayor confiabilidad y robustez al modelo y a sus resultados. Al aplicar variaciones probabilísticas para todas las variables y cuando no se tenían los intervalos de confianza, se asumió que todas ellas tenían una función

de distribución normal. Estas variaciones fueron aplicadas para un total de 1.000 iteraciones con el fin de determinar la distribución probabilística de los resultados en el plano de costo-efectividad. Su resultado se presenta como un gráfico *scatter plotter* (figura 3).

Figura 3. Análisis de sensibilidad multivariado



Fuente: elaboración propia de los autores, 2013.

Resultados

Los resultados se presentan para el caso de un paciente con falla renal tipo 4 - 5, con una edad promedio de 60 años y esperanza de vida de 4,5 años adicionales (17,18). Desde el punto de vista de efectividad no se encontraron registros de eventos de FSN (probabilidad cero) para gadobutrol y ácido gadotérico; para los demás se presentan en diferentes proporciones.

Los diferentes compuestos de gadolinio que se han utilizado como MC en la toma de resonancia magnética, se han relacionado con el desarrollo de FSN. No obstante, algunos MC, como el ga-

dobutrol, el gadoterato de meglumina, el ácido gadoxético disodio y el gadofosveset trisódico, no han tenido informes de casos confirmados por la FDA.

Existen datos basados en casos remitidos a diferentes agencias como la FDA en los Estados Unidos. Estos datos se reportan en la tabla 4, relacionando el número de casos confirmados con el agente causal, su nombre comercial y el año desde el cual se encontraba disponible en el mercado. Además muestra el informe de casos confirmados de FSN por la FDA para cada uno de los MC, algunos de los cuales no están en uso en Colombia.

Tabla 4. Casos confirmados de FSN

Agentes de contrastes con gadolinio: casos clínicos asociados a la fibrosis sistémica nefrogénica			
Agente	Nombre comercial®	Año disponible	N.º de casos confirmados (FDA)
Gadopentetato de dimeglumina	Magnevist	1988	125 (28 %)
Gadoterato de meglumina	Dotarem	1989	0
Gadoteridol	ProHance	1992	9 (2 %)
Gadodiamida	Omniscan	1993	283 (63,3 %)
Gadoversetamida	Optimark	1999	20 (4,5 %)
Gadobutrol	Gadovist	2001	0
Gadobenato de dimeglumina	MultiHance	2004	10 (2,2 %)
Ácido gadoxético de disodio	Primovist	2004	0
Gadofosveset trisódico	Vasovist	2005	0
Total			447

Fuente: elaboración propia de los autores a partir de datos de la FDA y Ortega, et al., (22).

Adicionalmente, para el año 2010, la Agencia de Medicina Europea (26) informó un número de posibles casos de fibrosis sistémica nefrogénica, consecuencia del uso de este tipo de MC. También se encontró que para el gadoterato de meglumina solo existe el informe de un posible caso de la enfermedad, que aún se encuentra en investigación debido a que la administración de varios tipos de MC basados en gadolinio en el mismo paciente, no permite relacionar alguno de los medios de contraste administrados individualmente como agente causal. Los resultados de la tabla 5 muestran que el ácido gadotérico sería la opción menos costosa si se tienen en cuenta los costos relacionados

con la FSN, aunque algunos de los tratamientos también son parte del tratamiento de la insuficiencia renal. De igual manera, el ácido gadotérico es más seguro frente al gadopentato de dimeglumina y la gadodiamida.

La razón de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés, *incremental cost-effectiveness ratio*) muestra dominancia en los casos en los que se compara el ácido gadotérico con gadopentato de dimeglumina y gadodiamida, y costo ahorrativo frente a gadodiamida, que es la otra tecnología que no ha reportado eventos en las condiciones del caso base.

Tabla 5. Principales resultados

Tecnología	Años de vida (LY)	Costos asociados (\$)	Incremental de costos y LY (frente a ácido gadotérico)	Razón de costo-efectividad
Ácido gadotérico	4,5	54.073		
Gadopentato de dimeglumina	2,6	30.868.840	(\$30.814.767) 1,9	Dominante
Gadodiamida	2,3	34.921.740	(\$34.867.667) 2,18	Dominante
Gadobutrol	4,5	74.956	(\$20.883) 0	Costo-ahorrativo

Fuente: elaboración propia de los autores, 2013.

Análisis de sensibilidad

El resultado del análisis de sensibilidad presenta 1000 posibles escenarios en donde el ácido gadotérico es comparado con los otros MC, que muestran la consistencia de los resultados de dominancia. Con una variación de +/- 50 % en todas las variables, los resultados revelan que el 100 % de las iteraciones se ubican en el cuadrante de dominancia, teniendo en cuenta el desenlace de años de vida ganados (figura 3).

Discusión

El uso de MC en pacientes que requieran de una resonancia magnética y que presenten falla renal tipo 4 o 5, es posible en cualquier momento de su enfermedad (27). Este estudio de costo-efectividad evaluó el riesgo de que el uso del MC a base de gadolinio pueda generar FSN, enfermedad con poco reconocimiento médico, pero con graves consecuencias para el paciente.

Es indiscutible que el resultado muestra el beneficio del uso de los compuestos radiológicos gadobutrol y ácido gadotérico en los pacientes evaluados para el caso base. No obstante, es necesario tener en cuenta las diferencias en cuanto a las dosis de cada uno de los MC.

El estudio presentado por la CRES permitió constatar el riesgo del uso de moléculas como gadoversetamida en pacientes con falla renal, ya que esta sustancia se encuentra contraindicada en este tipo de pacientes; sin embargo, no es tan radical respecto a otro tipo de compuestos que han producido FSN luego de su uso. En consecuencia, este análisis hace un llamado de atención sobre el uso de estas sustancias en pacientes con falla renal de cualquier tipo, por la relación directa que tienen con la aparición de FSN (23,24), de acuerdo con el comunicado de seguridad emitido por la FDA, en el que resalta la contraindicación de uso en pacientes con enfermedad renal crónica y grave, de tres de los compuestos que fueron analizados en este estudio: gadopentato de dimeglumina, gadodiamida y gadoversetamida.

En Colombia, el Invima tiene contraindicaciones de uso para gadoversetamida (12) en pacientes con cualquier tipo de falla renal, hecho que respaldaría el resultado de este análisis por presentar casos confirmados de FSN. En cuanto al gadopentato de dimeglumina en estos pacientes, la institución reguladora no es tan enfática en el riesgo que se presenta con su uso, por lo cual se espera que esta apreciación permita reevaluar las contraindicaciones de dichas sustancias en el país.

Por otra parte, esta investigación muestra la necesidad de que sustancias como el ácido gadotérico o el gadobutrol estén incluidas en los planes de beneficios para pacientes con insuficiencia renal, por el mínimo riesgo que representa, como se ha confirmado en diferentes países.

Conclusión

De acuerdo con el análisis realizado y para las condiciones de un paciente con falla renal tipo 4 o 5, de edad promedio de 60 años, que necesita una resonancia magnética utilizando algún medio de contraste basado en gadolinio, solo serían recomendables para su uso el ácido gadotérico y el gadobutrol. No obstante, desde el análisis de costo-efectividad, el ácido gadotérico es la opción más económica de las dos y dominante sobre otros compuestos basados en gadolinio (gadodiamida y gadopentato de dimeglumina), ajustados por el resultado de la medida de los años de vida ganados frente a cada tecnología y el costo asumido por el uso de estas tecnologías.

Es importante insistir en el hecho de que existen compuestos a base de gadolinio con contraindicaciones de uso en pacientes con insuficiencia renal crónica en el mundo, y que en Colombia es necesario tener en cuenta estas recomendaciones de seguridad e impulsar la inclusión de la tecnología para resonancia magnética en pacientes con enfermedad renal crónica.

Agradecimientos

Los autores desean agradecerle al doctor Luis Felipe Uriza Carrasco, médico radiólogo del Hospital Universitario San Ignacio, quien asesoró el proceso clínico de este estudio. También a Germán Acero Acero, profesional en finanzas e investigador de Fundación Salutia, quien realizó la recolección de datos y actualización de costos para la presente investigación.

Referencias

- García R, Paganini L, Ocantos J. Medios de contraste radiológicos, lo que un médico no puede dejar de conocer. *Buenos Aires: Journal*; 2011.
- American College of Radiology (ACR). *Manual on Contrast Media V.8*. Reston VA: American College of Radiology; 2012.
- Maurer M, Heine O, Wolf M, et al. Tolerability and diagnostic value of gadoteric acid in the general population and in patients with risk factors: Results in more than 84,000 patients. *Eur J Radiol*. 2012;81:885-90.
- Cowper SE, Su LD, Bhawan J, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol*. 2001;23:383-93.
- Farlow JT. The enigma of nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Nurs J*. 2007;34:80-1.
- Bernstein EJ, Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a fibrosing disorder induced by gadolinium exposure. *Int J Adv Rheumatol*. 2011;9:123-33.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fibrosing skin condition among patients with renal disease—United States and Europe, 1997-2002. *MMWR*. 2002;51:25-6.
- McNeill AM, Barr RJ. Scleromyxedema like fibromucinosis in a patient undergoing hemodialysis. *Int J Dermatol*. 2002;41:364-7.
- Mackay-Wiggan JM, Cohen DJ, Hardy MA, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy (scleromyxedema-like illness of renal disease). *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:55-60.
- Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transpl*. 2006;21:1104-8.
- ESUR Public Assessment Report, 2013.
- Comisión de Regulación en Salud (CRES). Efectividad, seguridad y análisis económico del uso de gadolinio como medio de contraste en la resonancia magnética. Bogotá: CRES; 2011.
- Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de la Protección Social (SISPRO). Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2013. Disponible en: <http://www.sispro.gov.co/>.
- Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED). Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2013. Disponible en: <http://www.sispro.gov.co/>.
- Soriano S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Neurología* 2004;26:27-34.
- Reilly RF. Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoteridol (prohance) in patients who are on long-term hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:747-51.
- Brenner BM. Brenner y Rector, el riñón: tratado de nefrología. 7ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.
- Romeo I. Resumen sobre función renal e insuficiencia renal crónica terminal, diálisis y trasplante renal [internet]. 2009 [citado: 2014 jun. 19]. Disponible en: <http://www.hespanol.com.ar/upload/RESUMEN-FUNCION-RENAL.pdf>.
- Gilliet M, Cozzio A, Burg G, et al. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol*. 2005;152:531-6.
- Bayer Group. Product Information GADOVIST® [internet]. 2013 [citado 2014 jun. 19]. Disponible en: <http://www.bayerresources.com.au/resources/uploads/PI/file9345.pdf>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: información para el usuario Gadovist 1 mmol/ml solución inyectable en vial-Gadobutrol. 2012.
- Ortega L, Contreras G, Lenz O. ¿Dermopatía fibrosante nefrogénica o fibrosis sistémica nefrogénica?: ¿Qué es lo que sabemos y qué debemos aprender? *Nefrología*. 2009;29:109-17.
- Bernstein EJ, Schmidt-Lauber C, Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:489-503.
- Läuchli S, Zortea-Caffisch C, Nestle FO, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy treated with extracorporeal photopheresis. *Dermatology*. 2004;208:278-80.

- Kafi R, Fisher GJ, Quan T, et al. UV-A1 phototherapy improves nephrogenic fibrosing dermopathy. *Arch Dermatol*. 2004;140:1322.
- Agency EM. Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents 2010.
- Torregrosa JV, Bover J, Andía JBC, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (SEN-MM). *Nefrología*. 2011;31(Supl.1):3-32.

Conflictos de interés

Este estudio fue financiado por el distribuidor de medicamentos Ajoyeco S. A. Sin embargo, esto no influyó en la independencia de los autores, por lo tanto, las conclusiones presentadas en el estudio son objetivas y coinciden con los datos recolectados y analizados.

Correspondencia

Martín Romero
Fundación Salutia
Carrera 71B # 116A-12
Bogotá, Colombia
martromero@gmail.com

Recibido para evaluación: 29 de julio de 2014

Aceptado para publicación: 9 de diciembre de 2014