Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Análisis de costo-efectividad de escitalopram comparado con paroxetina, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina y clomipramina como terapia de mantenimiento para pacientes con trastorno obsesivo compulsivo en Colombia

Reporte No. 169

Mayo de 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Ceballos, Mateo. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Osorio, Diana Isabel. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Peña, Esperanza. Enfermera, Enfermera, MSc en Administración en Salud, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Agradecimientos

Los autores, agradecen a los doctores: Magaly Londoño, Estela Medina, Jimena Mayorga, Felipe Atalaya, Viviana Sarmiento, Adrián Muñoz, Laura Amado y Hoover Quitián, por sus valiosos aportes en las diferentes etapas de la elaboración de esta evaluación económica.

Revisión por pares

Chicaiza, Liliana Alejandra. Administradora de Empresas, Especialista en Evaluación Social de Proyectos, MSc en Economía y Gestión de la Salud, Doctora en Economía y Gestión de la Salud. Universidad Nacional.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación económica se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Convenio de Asociación 312 de 2015.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación económica.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de esta evaluación, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

1. Introducción 7
2. Metodología 8

2.1. Problema de decisión 8
2.2. Horizonte temporal 10
2.3. Perspectiva 10
2.4. Tasa de descuento 10
2.5. Modelo de decisión 10
2.5.1 Diseño 10
Figura 1. Árbol de decisión 13
2.5.2 Probabilidades 13
2.5.3 Desenlaces y valoración 16
2.6 Identificación, medición y valoración de costos 17
2.6.1 Medicamentos 18
2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos 27
2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad 28

3. Resultados 30

3.1 Resultados del caso base 30
3.2 Análisis de sensibilidad 31

4. Discusión 33
5. Conclusiones 36
Referencias bibliográficas 37
Anexos 41

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CUM	Código Único de Medicamentos
DSM-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV
EE	Evaluación económica
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
ISRS	Inhibidores de Recaptación de la Serotonina
ISS	Instituto de Seguros Sociales
5-HT	5-hidroxitriptamina o receptores 5-HT
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MinSalud	Ministerio de Salud y Protección Social
POS	Plan Obligatorio de Salud
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de información de Precios de Medicamentos
SISPRO	Sistema Integral de Información de la Protección Social
TAG	Trastorno de ansiedad generalizada
TOC	Trastorno obsesivo-compulsivo
Y-BOCS	Yale Brown Obsessive Compulsive

Resumen

Problema de investigación	Analizar los costos y la efectividad del escitalopram comparado con paroxetina, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina y clomipramina como terapia de mantenimiento de primera línea en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo en Colombia.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad
Población objetivo	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo
Intervención y comparadores	Intervención: escitalopram Comparadores: paroxetina, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina y clomipramina
Horizonte temporal	32 semanas
Perspectiva	Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
Tasa de descuento	No aplica
Estructura del modelo	Árbol de decisión
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Reporte de efectividad y seguridad Ensayos clínicos aleatorios
Desenlaces y valoración	Años de vida ajustados por calidad (AVAC)
Costos incluidos	Costo de los medicamentos Costo de procedimientos Costo de los eventos adversos
Fuentes de datos de costos	SISMED Manual tarifario ISS 2001
Resultados del caso base	En el escenario del caso base, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina y clomipramina son dominados por sertralina y escitalopram. El costo por AVAC es $16.084.456 de escitalopram comparado con sertralina.
Análisis de sensibilidad	Los análisis de sensibilidad y el diagrama de tornado mostraron que las variables con mayor impacto sobre las estimaciones de costo-efectividad del escitalopram son la probabilidad de respuesta y retiro por eventos adversos del medicamento sertralina.
Conclusiones y discusión	Escitalopram parece ofrecer una mejor relación entre costos y efectividad respecto a sus comparadores. La principal limitación de este estudio se centra en la ausencia de ensayos clínicos de no inferioridad con un horizonte de largo plazo. La principal limitación de este estudio se centra en la ausencia de ensayos clínicos de no inferioridad con un horizonte de largo plazo.

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de escitalopram comparado con paroxetina, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina y clomipramina como tratamiento de primera línea en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

El TOC es un trastorno de ansiedad que se caracteriza por pensamientos intrusivos, recurrentes (obsesiones) y persistentes, que producen inquietud, temor o preocupación y comportamientos repetitivos (compulsiones) dirigidos a reducir la ansiedad asociada. Afectan el rendimiento laboral, académico y las relaciones interpersonales, generando un deterioro en la calidad de vida de los pacientes, así como el desarrollo de ideas o comportamientos suicidas (1, 2).

La fisiopatología del TOC es explicada por diferentes mecanismos, entre los que se encuentra la hiperactividad de las neuronas del cuerpo estriado del prosencéfalo con respecto al desarrollo de los síntomas, al igual que el núcleo subtalámico. Las alternativas terapéuticas incluyen procedimientos quirúrgicos que intervienen las estructuras neuronales comprometidas, la terapia farmacológica y la psicoterapia (3).

La prevalencia de TOC en la población general oscila entre el 0.9% y el 2.4% (4,41). Estudios realizados en Colombia muestran mayor incidencia de este trastorno en las mujeres que en los hombres, en quienes se evidencia una fuerte relación de episodios psicóticos con otros tipos de trastornos como la esquizofrenia (5,6). Según los reportes del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), en promedio el número de casos nuevos de pacientes diagnosticados con TOC en Colombia entre los años 2009 y 2013, fue de 1194. El 55 % de los casos reportados han sido en pacientes con 27 a 59 años de edad.

La primera línea de tratamiento farmacológico de los pacientes con TOC son los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS). Su elección depende de la dosis, el tiempo que se requiere para obtener respuesta al tratamiento y la tolerabilidad del paciente a las dosis máximas, debido a que se pueden llegar a presentar, entre otros efectos secundarios, alteraciones eléctricas del corazón (3).

El escitalopram ha demostrado tener una respuesta adecuada en el control de síntomas en el TOC, sin embargo requiere un seguimiento y control estricto de la dosis suministrada y del tiempo de tratamiento debido a que altas dosis pueden ocasionar una prolongación del complejo QT con respecto a otros ISRS (3).

En el contexto colombiano no se han realizado estudios de costo-efectividad del escitalopram para TOC. El problema de decisión radica en las diferencias en términos de seguridad entre los medicamentos que hacen parte del grupo de los ISRS, sumado a la no cobertura en el actual Plan Obligatorio de Salud (POS) para la indicación de interés y las posibles diferencias en costos, razones por las que se consideró pertinente indagar acerca de la relación de costo-efectividad de estas tecnologías como tratamiento de primera línea del TOC.

Este documento tiene como objetivo presentar el análisis de costo-efectividad del escitalopram comparado con paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, clomipramina y sertralina para pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano. La metodología empleada en este reporte siguió los lineamientos propuestos en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud y en el Manual de Participación y Deliberación publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (en adelante, IETS) (7, 8).

El documento se encuentra organizado en cinco secciones: la primera contiene una introducción que describe la indicación de interés y el problema de decisión. La segunda parte describe toda la metodología empleada en el análisis de costo-efectividad; la tercera presentación de resultados y la cuarta y última la sección de discusión y conclusiones.

2. Metodología

2.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica elaborada a través del acrónimo la estrategia PICO (P: población; I: intervención; C: comparadores; O: desenlaces, del inglés *outcome*). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con actores clave invitados a participar de este proceso. Para mayor información al respecto consultar el informe de participación, en donde se detallan las reuniones realizadas y los aportes realizados para a la elaboración de esta evaluación económica (41).

Población objetivo

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de TOC que inician un tratamiento farmacológico de mantenimiento en primera línea. Se excluyen pacientes que no responden a esta terapia y por lo tanto requieren una estrategia de segunda línea en la cual se incluyen otros tipos de medicamentos.

Intervención

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son un tipo de medicación antidepresivo que incrementan los niveles de serotonina en el cerebro. Son intervenciones

farmacológicas de primera línea para los pacientes con TOC recomendadas por las diferentes Guías de Práctica Clínica (1,4). Su elección depende de las dosis, las cuales son más altas que aquellas que generalmente se usan para depresión; el tiempo de respuesta al tratamiento y la tolerabilidad del paciente. De igual manera, la evidencia muestra que se pueden alcanzar mejores desenlaces en salud a largo plazo realizando la combinación de psicoterapia y terapia farmacológica.

El escitalopram es un medicamento psicotrópico, perteneciente al grupo de inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT). Pertenece al sistema nervioso, del grupo psicoanalépticos, antidepresivos (3). Su mecanismo de acción consiste en la recaptación de la serotonina (5-HT), con una gran afinidad por el sitio primario de unión. Así mismo, se une a un sitio alostérico del transportador de la serotonina, con una afinidad 1000 veces menor. Posee una baja o nula afinidad por una serie de receptores como el 5-HT1A, el 5-HT2, los receptores dopaminérgicos D1 y D2, el α1, el α2, los ß- adrenérgicos, los histaminérgicos H1, los colinérgicos muscarínicos, los benzodiazepínicos y los opioides (3).Para más información remitirse al Anexo 1.

El escitalopram no se encuentra cubierto por el POS para la indicación de interés, solo para depresión moderada y severa.

Comparadores

Los comparadores son medicamentos de primera línea que hacen parte del grupo de los ISRS, entre los cuales se encuentran: paroxetina, fluvoxamina, sertralina, fluoxetina, y clomipramina. El tratamiento inicia con terapia de primera línea (ISRS), si no hay una respuesta adecuada o baja tolerancia, las recomendaciones clínicas señalan que se debe realizar el cambio a otro medicamento de primera línea antes de considerar medicamentos de segunda línea (1, 4).

La fluoxetina y la sertralina son los dos medicamentos que se encuentran cubiertos por el Plan Obligatorio de Salud (POS) para cualquier indicación.

Desenlaces

Se decidió usar como desenlace los años de vida ajustados por calidad (AVAC), pues se trata de un desenlace final centrado en los pacientes que combina los años de vida ganados con la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud para la población elegida (ver Sección 2.5.3).

Pregunta de evaluación económica

En este punto, al recoger la información anteriormente descrita, la pregunta final de investigación económica quedó redactada de la siguiente manera:

¿Cuál es razón de costo-efectividad del escitalopram comparado con paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y clomipramina, para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de TOC en Colombia?

2.2. Horizonte temporal

Se abordó un horizonte temporal de 32 semanas considerando el tiempo de seguimiento promedio de los estudios clínicos disponibles (9, 10). A pesar de que el trastorno abordado tiene un comportamiento que excede este tiempo, no fue posible obtener resultados provenientes de estudios de investigación clínica para considerar un horizonte de tiempo más extenso que tuviera un impacto sobre los resultados.

2.3. Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación corresponde al SGSSS. Lo anterior, implica incluir el valor de todos los recursos directos asociados al uso de la tecnología objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

2.4. Tasa de descuento

No se utilizó tasa de descuento dado que el horizonte temporal de la evaluación económica fue inferior a un año.

2.5. Modelo de decisión

2.5.1 Diseño

Para la estimación de los costos y los beneficios de cada alternativa, se estructuró un árbol de decisiones que refleja los principales cursos de acción que un paciente puede experimentar en el corto plazo (32 semanas). A pesar de que el TOC tiene una naturaleza de largo plazo, no se encontró evidencia clínica suficiente para considerar otro tipo de modelos analíticos. Por otra parte, dada la naturaleza de la enfermedad, el tratamiento y la forma de evaluarlo, se considera que un árbol de decisiones permite abordar los principales efectos diferenciales de las alternativas evaluadas. El modelo empleado para dar respuesta al problema de investigación económica fue producto de una búsqueda de literatura y la socialización, discusión y refinamiento en reuniones con expertos temáticos y metodológicos.

Se realizó una revisión de literatura con el fin de identificar modelos analíticos previamente desarrollados en el *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* de la Universidad de York, empleando términos de búsqueda MeSH y libres relacionados con el TOC y las tecnologías en salud de interés. Los resultados de la búsqueda muestran evaluaciones económicas del escitalopram y los otros ISRS, para otro tipo de trastornos de ansiedad, especialmente trastorno

depresivo mayor o trastorno de ansiedad generalizada. En el caso del TOC no se encontró ninguna evaluación económica, razón por la que se desarrolló un modelo de *novo* (Ver Anexo 2).

Dado que los trastornos de ansiedad tienen una naturaleza similar en cuanto a las características clínicas y el uso de escalas de valoración en salud, se emplearon algunas evaluaciones económicas como referencia para el desarrollo del modelo de decisión en TOC. Los estudios identificados (11-13) tuvieron como objetivo evaluar la razón de costo-efectividad de las intervenciones farmacológicas para pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada. En la metodología se emplearon árboles de decisión con un horizonte temporal entre 24 y máximo 36 semanas, haciendo diferencia en un "corto plazo" que correspondía a 8 semanas y un "largo plazo" a 36 semanas. En el periodo de corto plazo se realizaba una evaluación del paciente con el fin de observar la respuesta al tratamiento con el medicamento y en el largo plazo se podía observar si el paciente lograba una remisión o tenía una recaída. Por último, los desenlaces en salud empleaban las escalas clinimétricas en términos de tasa de respuesta, remisión o recaída.

Adicional a la información reportada en las evaluaciones económicas, es importante tener en cuenta que los estudios clínicos incluidos en el reporte de efectividad y seguridad van en la misma línea, especialmente en términos del horizonte temporal y desenlaces en salud. De los estudios clínicos y la discusión con expertos se concluyó que la escala de valoración de desenlaces más usada en TOC es la *Yale Brown Obsessive Compulsive (Y-BOCS),* que tiene como fin evaluar la frecuencia y severidad de los síntomas en esta condición de salud.

Se diseñó un árbol de decisión (Figura 1) que refleja el curso clínico de los pacientes con diagnóstico de TOC que inician tratamiento de primera línea con los ISRS. Cada rama del árbol, se compone de los eventos secuenciales que ocurren posterior a la intervención farmacológica hasta la remisión o recaída del paciente. En primer lugar, los pacientes pueden o no presentar eventos adversos, siendo este último caso en donde se realiza un cambio de tratamiento a otro medicamento de primera línea como recomiendan las GPC (2, 14, 15). En segundo lugar se evalúa la evolución del paciente en el corto plazo, determinando una tasa de respuesta positiva o negativa con base en la escala de medición. Por último, en caso de una respuesta negativa el paciente puede presentar una remisión o recaída en el largo plazo.

En el modelo analizado (Figura 1), un paciente puede no continuar el tratamiento inicial por eventos adversos significativos, después de cuatro semanas de haber iniciado el tratamiento, en cuyo caso se debe cambiar a otro medicamento parte de las alternativas de primera línea. Durante las primeras ocho semanas, el paciente puede lograr una respuesta inicial, en cuyo caso se considera que el medicamento logró su objetivo. Aunque existen muchas formas de medir la respuesta del paciente a un medicamento, aquí se definió como una reducción mayor o igual 25% en el puntaje total de la Y-BOCS, siguiendo la forma como se cuantifican los desenlaces de eficacia en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorios disponibles. Si no se logra una respuesta, se cambia a otro medicamento parte de las alternativas de primera línea.

Posterior a este primer periodo de "corto plazo" de ocho semanas, el paciente puede lograr una remisión y una recaída. En este trabajo se definió remisión como el puntaje menor o igual a 10 y recaída como el puntaje menor o igual a 5 en la escala Y-BOCS. La información anterior se obtuvo del estudio clínico con mayor tamaño de muestra que cuantificó la probabilidad de remisión y recaída en esta población (28). Aunque se reconoce que la tasa de remisión y recaída diferenciada por medicamento pueden resultar pertinente para esta evaluación, no fue posible encontrar datos clínicos confiables por lo que se asumió una tasa de remisión y respuesta igual para todos los medicamentos.

Aunque es claro que este tipo de trastornos tienen un carácter crónico y tener en cuenta el largo plazo es importante, la falta de estudios clínicos con seguimiento a largo plazo (mayores a un año), hace que no sea adecuado realizar una extrapolación simple para construir un modelo de Markov. En un escenario en donde desenlaces tan relevantes como la mortalidad, la extrapolación al largo plazo de desenlaces de corto plazo, generaría resultados similares. Los hallazgos de la evidencia proveniente de estudios de investigación clínica, no presentan el seguimiento a los pacientes más allá de 6 o 9 meses.

Supuestos del modelo:

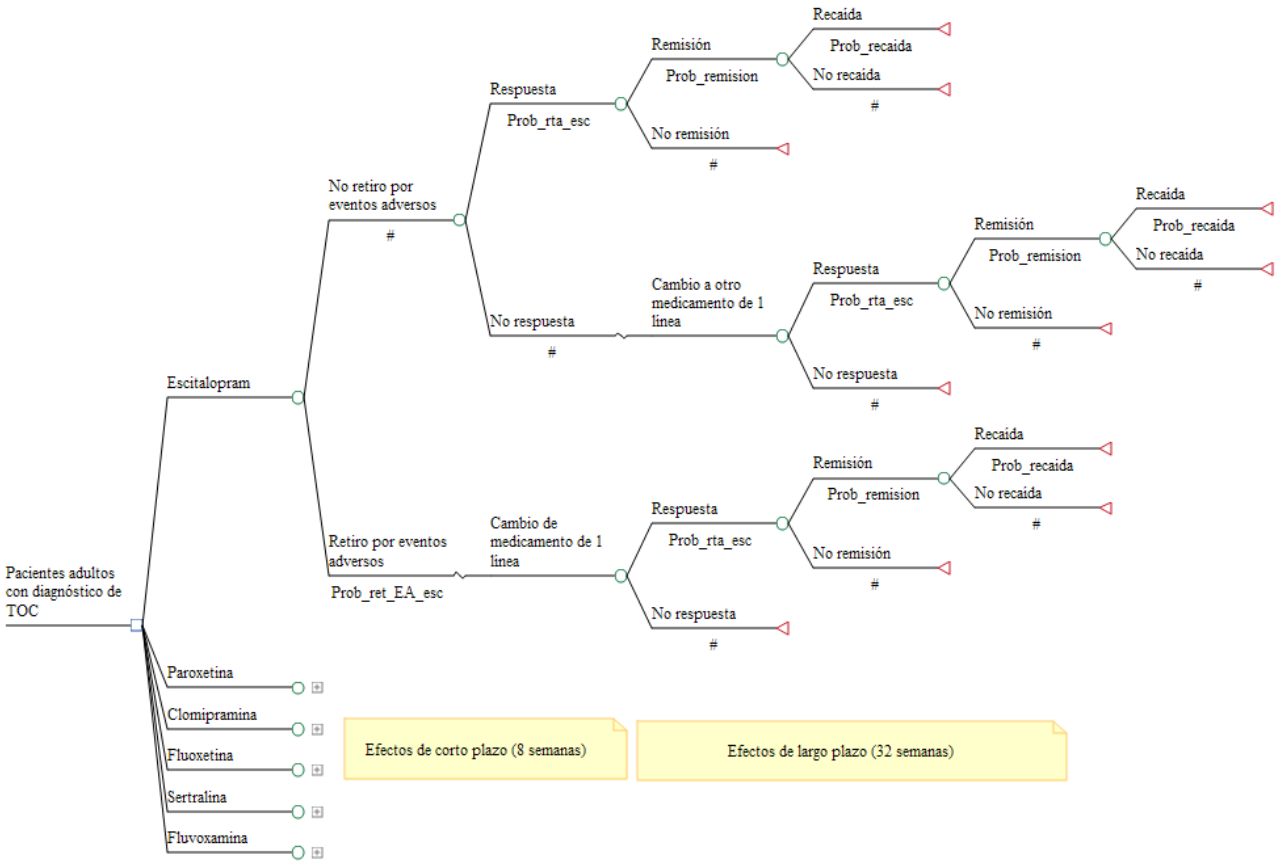
- La psicoterapia es una alternativa común a la intervención y los comparadores en el árbol de decisión (2, 14, 15).
- Serán incluidos los eventos adversos que generan retiro del tratamiento y que ocurren durante el primer mes de tratamiento, es decir en el corto plazo. El desenlace "no respuesta" ocurre en el segundo mes.
- La opción cambio de tratamiento es a un medicamento de primera línea, es decir de los mismo ISRS (2, 14-16). Se asumió que el cambio de tratamiento es el promedio de los otros medicamentos menos el que se dio inicialmente. Por ejemplo, si el paciente inicia con Escitalopram, el promedio corresponde a los otros cuatro (paroxetina, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y clomipramina).

En los pacientes que experimentan eventos adversos significativos o falta de eficacia se asumió que cambian a un medicamento hipotético, construido como un promedio de la efectividad y seguridad de las demás alternativas consideradas, excluyendo el medicamento prescrito inicialmente. Por ejemplo: si al paciente se le inicia un tratamiento con escitalopram y presenta eventos adversos significativos o falta de eficacia, las probabilidades y costos del medicamento posterior son un promedio de los datos para sertralina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina y clomipramina. Lo anterior se extrajo de la EE realizada por el National Institute for Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido para pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (16) y fue validado en las reuniones de deliberación con los expertos temáticos.

En cualquier curso de acción se consideró la posibilidad de que el paciente experimente eventos adversos que no implican el retiro del tratamiento. Específicamente incluyó la posibilidad de

ocurrencia de nauseas, dolor de cabeza e insomnio, ya que son los eventos adversos más frecuentes encontrados en los estudios clínicos y en las fichas técnicas de los medicamentos.

Figura 1. Árbol de decisión



2.5.2 Probabilidades

El cálculo de las probabilidades del modelo fueron obtenidas de los estudios primarios incluidos en el informe de efectividad y seguridad que contiene una revisión sistemática y un metanálisis (3, 9, 10). La información se tomó de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática y el metanálisis, que contenían específicamente las comparaciones de interés para esta evaluación. Posteriormente, se identificaron los estudios que realizaron comparaciones directas para las comparaciones de interés. Finalmente, se realizó la extracción de la información concerniente a efectividad y seguridad en tablas de evidencia. Con esta información, se evaluó si todas las

tecnologías tenían información por comparación directa, si para alguna de ellas no había comparación cabeza a cabeza, se examinó la similitud entre los estudios incluidos y se evaluó la pertinencia de realizar un estimador combinado del efecto para estas comparaciones través de meta-análisis en red.

En total se identificaron 5 ensayos clínicos para clomipramina con información para el cálculo de los cursos de acción del modelo y que mostraban similitud en las características de la población así como en los comparadores y desenlaces (17-21); para fluvoxamina se encontraron 4 estudios (18, 22-24) para sertralina 2 (20, 25), para fluoxetina 4 (19, 25-27) para paroxetina 2 (21, 28) y para escitalopram 1 (28). Del total de estudios, diez presentan resultados de comparación entre principios activos, mientras que en el resto el comparador fue placebo.

El grupo desarrollador de este proyecto, desestimó la pertinencia de realizar un meta-análisis en red de los estudios antes mencionados, dado que la mayoría tienen como comparador al placebo y el supuesto de consistencia entre las comparaciones directas versus las indirectas no podría ser evaluado (40). Por las razones aquí expuestas, las probabilidades para alimentar el modelo fueron calculadas a partir de los datos primarios de los estudio de manera directa y para cada rama del árbol de decisión por separado, realizando un promedio ponderado por el tamaño de muestra de cada estudio.

En la Tabla 1 se presentan las probabilidades estimadas de los cursos de acción del modelo para cada medicamento, así como las probabilidades de experimentar los eventos adversos como nauseas, dolor de cabeza o insomnio. Para los estados remisión y recaída, debido a que no se encontró información para todos los medicamentos, y que la existente parece indicar que no hay diferencias en la capacidad de evitar recaídas de alguna de las alternativas consideradas, se supuso un valor igual para todos los comparadores (24, 25, 28).

En la Tabla 1 se presentan las probabilidades para cada rama del modelo y cada medicamento, en la Tabla 2 se presenta las probabilidades condicionales de remisión y respuesta dado un cambio en tratamiento, sea por eventos adversos o falla terapéutica. En cada tabla se presentan los parámetros n y N para construir distribuciones beta, utilizadas en el análisis de sensibilidad probabilístico. Los valores máximos y mínimos de cada variable fueron extraídos a partir de la simulación de 10.000 iteraciones de la misma distribución de probabilidad.

Tabla 1. Probabilidades y distribuciones de los cursos de acción del modelo

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Parámetros distribución		Fuente
		Mínimo	Máximo	n	N	
Escitalopram						
Retiro por eventos adversos	0.10132	0.0405	0.19275	23	227	(28)
Respuesta	0.69163	0.55131	0.7933	157	227	
Náusea	0.23334	0.13551	0.35331	53	227	
Dolor de cabeza	0.19383	0.10834	0.30847	44	227	
Insomnio	0.09691	0.03714	0.18749	22	227	
Paroxetina						
Retiro por eventos adversos	0.11011	0.06552	0.15883	74	672	(21, 28, 29)
Respuesta	0.6	0.4861	0.70292	189	315	(21, 28)
Náusea	0.25	0.18803	0.31864	168	672	(28)
Dolor de cabeza	0.22916	0.17688	0.29837	154	672	(24)
Insomnio	0.19791	0.14141	0.25599	133	672	(29) (21)
Fluoxetina						
Retiro por eventos adversos	0.14692	0.09065	0.23348	67	456	(19, 26, 27)
Respuesta	0.35802	0.27943	0.44308	174	486	(19, 25-27)
Náusea	0.18076	0.10165	0.31443	47	260	(19, 25, 26)
Dolor de cabeza	0.17368	0.09147	0.29644	33	190	
Insomnio	0.16842	0.07956	0.27005	32	190	
Fluvoxamina						
Retiro por eventos adversos	0.11529	0.06946	0.17432	52	451	(23, 24, 30)
Respuesta	0.58566	0.46803	0.679(27)89	188	321	(18, 22-24)
Náusea	0.18379	0.13059	0.24705	107	571	(17, 18, 23, 24, 30)
Dolor de cabeza	0.19696	0.09015	0.34717	26	132	
Insomnio	0.26415	0.172	0.35526	98	371	
Sertralina						
Retiro por eventos adversos	0.09927	0.05388	0.15909	41	413	(20, 31, 32)
Respuesta	0.5	0.35924	0.65517	81	162	(20, 25)
Náusea	0.31861	0.22631	0.42298	101	317	(25, 31)
Dolor de cabeza	0.38174	0.25967	0.49882	92	241	
Insomnio	0.34024	0.20926	0.45589	82	241	
Clomipramina						
Retiro por eventos adversos	0.1399	0.0837	0.19699	82	586	(18-21, 33, 34)

Respuesta	0.60790	0.49581	0.708	200	329	(18-21, 35)
Náusea	0.23614	0.18551	0.30308	179	758	(18-21, 30, 33, 34, 36)
Dolor de cabeza	0.16226	0.13809	0.26821	124	621	
Insomnio	0.1996	0.111	0.21886	123	758	

Tabla 2. Probabilidades del modelo posterior a un cambio de tratamiento.

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Parámetros distribución		Fuente
		Mínimo	Máximo	n	N	
Todos los medicamentos						
Remisión	0.2	0.13852	0.27306	106	537	(24, 25, 28)
Recaída	0.3	0.16597	0.35633	58	216	(24, 28)

2.5.3 Desenlaces y valoración

Debido a que la recomendación del manual metodológico es utilizar los AVAC como desenlace en salud, se llevó a cabo una revisión de literatura con el objetivo específico de encontrar estudios que calcularan ponderaciones de utilidad basadas en preferencias útiles para el árbol de decisiones planteado. La búsqueda fue realizada en la base de datos MEDLINE vía OVID en agosto de 2015, utilizando un protocolo de búsqueda estructurado que contenía términos relacionados con la enfermedad y con calidad de vida (Anexo 3). Adicionalmente se realizó una búsqueda libre en PubMed, Google Académico y el CEA Registry de la Universidad de Tufts, y se tuvieron en cuenta los resultados de tres revisiones sistemáticas de estudios sobre calidad de vida en pacientes con diferentes tipos de trastornos de ansiedad.

En la búsqueda de MEDLINE fueron identificadas seis referencias, de las cuales se revisaron dos en texto completo después de haber revisado el título y el resumen (17,18). El primer artículo realizó la estimación de ponderaciones de utilidad para varias condiciones en salud mental como ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, fobia, pánico, psicosis, y dependencia de drogas y alcohol. Empleó como fuente de información los datos de la *Adult Psychiatric Morbidity Surveys* para los años 2000 y 2007 en Inglaterra y usó como instrumento de medición de calidad de vida el EQ-5D y SF-6D. Los resultados muestran que en comparación con las condiciones físicas de salud, el impacto de las condiciones de salud mental es más alto en el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes. El segundo artículo estimó las tasas de prevalencia de condiciones médica crónicas y el impacto en la calidad de vida de desórdenes mentales como trastorno depresivo mayor, desorden bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, abuso y dependencia del alcohol en la población de Singapur. Empleó como fuente de información la encuesta nacional de hogares *Singapore Mental Health* realizada entre 2009 y 2010, con una muestra representativa de población mayor de 18 años. El instrumento de medición de calidad de vida fue el EQ-5D. Los resultados muestran que la calidad

de vida se ve afectada en una proporción mayor para aquellos pacientes que presentan condiciones médicas crónicas como enfermedades respiratorias, hipertensión y diabetes y condiciones mentales, especialmente trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada.

En la búsqueda libre se identificó un artículo relevante para la estimación de los AVAC en TOC (37), este realiza la medición de calidad de vida asociada con la respuesta al tratamiento y la recaída. Los datos fueron obtenidos de dos ensayos clínicos para escitalopram en pacientes con TOC. El primero de ellos con un seguimiento de 24 semanas, dosis fijas de escitalopram (N=466) y el segundo con un seguimiento de 40 semanas y dosis flexibles de escitalopram (N=468). Por su parte, la búsqueda en el *CEA Registry* no arrojó resultados de estimaciones de ponderaciones de utilidad para esta condición de salud.

En resumen, los resultados de la búsqueda de literatura para la valoración de los desenlaces, permitieron obtener diferentes estimaciones de las ponderaciones de utilidad asociadas al TOC. Estos se encuentran expresados como una única ponderación para toda la condición de salud o diferenciados para cada curso de acción en el modelo, grado de severidad de la enfermedad o desenlaces de interés. Para efectos de esta evaluación se consideró pertinente emplear la información reportada de manera desagregada para respuesta, no respuesta y recaída y no recaída asociadas al tratamiento con escitalopram (37).

Tabla 3. Ponderaciones de utilidad

Parámetros del modelo	Valor esperado	Parámetros de la distribución		Fuente
		Alpha	Beta	
Ponderación respuesta	0.725 (0.108)	12,39	4.7	(37)
Ponderación no respuesta	0.664 (0.106)	13,18	6,67	
Ponderación recaída	0.684 (0.116	10,98	5,07	
Ponderación no recaída	0.776 (0.113)	10,56	3,04	
Des-utilidad por eventos adversos intolerables	0,12	8,4	61,6	(44)

2.6 Identificación, medición y valoración de costos

Con el fin de determinar el costo de cada alternativa de comparación y de cada curso de acción del modelo de decisiones, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de

los recursos. Para identificar y medir los recursos se llevó a cabo una revisión de GPC (1,4), evaluaciones económicas (11-13) de la tecnología de interés y una consulta a expertos clínicos con el fin de estructurar un caso tipo para cada escenario analizado (41). Se consideraron los costos que representan un impacto significativo en los resultados y que son diferenciales entre las alternativas de comparación; la psicoterapia y las consultas de control del paciente no fueron costeadas debido a que son elementos comunes entre los ISRS analizados y por ende, no generan una diferencia en los resultados. A continuación, se describe el proceso de valoración de cada uno de los recursos para el caso de medicamentos y procedimientos.

2.6.1 Medicamentos

Se realizó una consulta de los principios activos de los medicamentos objeto de análisis en las Circulares de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (en adelante, CNPMDM). Lo anterior con el fin de verificar si los precios máximos de venta de los ISRS se encontraban regulados, los resultados no arrojaron ninguna información que deba ser tenida en cuenta para la estimación de los precios (Ver Tabla 4).

Posteriormente, se empleó la base de datos del SISMED para el año 2014, tomando como base el precio de venta, la entidad laboratorio y el canal institucional. El precio promedio, mínimo y máximo por tableta, ampolla o unidad calculada corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento, el cual comprende tanto los genéricos como las moléculas originales. Con lo anterior se buscó determinar un precio ponderado del principio activo, y no de una molécula en particular. Por último, se calculó la participación de mercado de las distintas presentaciones de los medicamentos de acuerdo a la cantidad de unidades vendidas en el periodo reportado (enero-diciembre 2014).

Las dosis de los medicamentos fueron extraídas de las consultas de las fichas técnicas de los medicamentos y fueron validadas por los expertos clínicos consultados. En general, para el TOC se utilizan dosis más altas respecto a otros trastornos como el de pánico, fobia social o trastorno de ansiedad generalidad.

Tabla 4. Precios de los medicamentos

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Sertralina																
SERTRALINA 100 MG TABLETAS	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO X10 TABLETAS C/U	19903347-1	0,0087	50	18250	1000	$ 0,3180	$ 0,3180	$ 0,3180	N.A.	$ 15,9	$ 15,9	$ 15,9	$ 5.803,5	$ 5.803,5	$ 5.803,5
SERTRALINA 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS	Caja x 10 tabletas recubiertas en Blíster PVC transparente /Aluminio	19903348-1	0,0706	50	18250	500	$ 1,6800	$ 1,6800	$ 1,6800	N.A.	$ 84,0	$ 84,0	$ 84,0	$ 30.660,0	$ 30.660,0	$ 30.660,0
SERTRALINA TABLETAS 50 MG	CAJA POR 1 BLISTER POR 10 TABLETAS BLISTER DE ALUMINIO / PVC	19912124-1	16,0408	50	18250	500	$ 0,9227	$ 1,0012	$ 1,2752	N.A.	$ 46,1	$ 50,1	$ 63,8	$ 16.839,3	$ 18.272,8	$ 23.271,7
SERTRALINA 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER ALUMINIO/PVC BLANCO OPACO	19928496-1	0,6367	50	18250	1000	$ 1,8494	$ 2,4636	$ 4,1523	N.A.	$ 92,5	$ 123,2	$ 207,6	$ 33.751,0	$ 44.960,1	$ 75.778,9
SERTRALINA MK 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC BLANCO OPACO /ALUMINIO POR 10 TABLETAS	19928497-1	2,6409	50	18250	500	$ 2,3199	$ 2,8326	$ 4,0072	N.A.	$ 116,0	$ 141,6	$ 200,4	$ 42.337,8	$ 51.694,8	$ 73.132,3
ZOLOF 100 MG	CAJA X 10 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER DE PVC OPACO / ALUMINIO CON 10 TABLETAS RECUBIERTAS CADA UNO	19929758-4	0,4982	50	18250	1000	$ 80,7200	$ 80,7200	$ 80,7200	N.A.	$ 4.036,0	$ 4.036,0	$ 4.036,0	$ 1.473.140,0	$ 1.473.140,0	$ 1.473.140,0
SERTRALINA TABLETAS RECUBIERTAS POR 50 MG	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER ALUMINIO/PVC/PVDC	19932573-1	54,4973	50	18250	500	$ 0,7702	$ 0,9561	$ 2,2596	N.A.	$ 38,5	$ 47,8	$ 113,0	$ 14.056,3	$ 17.449,5	$ 41.238,2

SERTRALINA TABLETAS RECUBIERTAS X 100 MG	CAJA CON BLISTER DE ALUMINIO/PVC PVDC POR 10 TABLETAS RECUBIERTAS	19932578-1	12,3097	50	18250	1000	$ 0,5973	$ 0,7290	$ 2,8814	N.A.	$ 29,9	$ 36,5	$ 144,1	$ 10.900,4	$ 13.305,0	$ 52.585,0
SEROLUX 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA X 14 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC/ PVDC/ / BLANCO OPACO / ALUMINIO	19937757-1	1,0236	50	18250	700	$ 3,3649	$ 3,5658	$ 9,8036	N.A.	$ 168,2	$ 178,3	$ 490,2	$ 61.409,7	$ 65.076,5	$ 178.916,2
DOMINIUM 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	CAJA PLEGADIZA DE CARTULINA POR 1 BLISTER DE PVC ALUMINIO POR 10 COMPRIMIDOS	19941892-1	0,0698	50	18250	500	$ 64,7098	$ 110,4781	$ 140,5200	N.A.	$ 3.235,5	$ 5.523,9	$ 7.026,0	$ 1.180.953,9	$ 2.016.224,5	$ 2.564.490,0
DOMINIUM 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	CAJA PLEGADIZA DE CARTULINA POR 2 BLISTER DE PVC ALUMINIO POR 10 COMPRIMIDOS	19941892-2	0,0271	50	18250	1000	$ 58,7448	$ 82,4002	$ 110,8149	N.A.	$ 2.937,2	$ 4.120,0	$ 5.540,7	$ 1.072.092,8	$ 1.503.802,9	$ 2.022.371,3
SERTRALINA 50MG	CAJA POR 7 TABLETAS EN BLISTER AL / PVDC POR 7 TABLETAS	19963514-1	0,0814	50	18250	350	$ 5,4208	$ 6,5441	$ 18,8358	N.A.	$ 271,0	$ 327,2	$ 941,8	$ 98.929,8	$ 119.430,3	$ 343.753,5
SERTRALINA 100 MG	CAJA X 1	19963516-1	0,0182	50	18250	100	$ 31,8223	$ 33,1871	$ 47,2851	N.A.	$ 1.591,1	$ 1.659,4	$ 2.364,3	$ 580.757,2	$ 605.663,7	$ 862.952,3
INOSERT 100 SERTRALINE TABLETS 100 MG	CAJA DE CARTON POR 30 TABLETAS EN BLISTER PVC BLANCO OPACO/ALUMINIO	19985550-3	0,9374	50	18250	3000	$ 0,9000	$ 1,2807	$ 2,4000	N.A.	$ 45,0	$ 64,0	$ 120,0	$ 16.425,0	$ 23.372,8	$ 43.800,0
INOSERT 50 SERTRALINE TABLETAS 50 MG	CAJA POR 3 BLISTER EN PVC BLANCO OPACO / ALUMINIO POR 10 TABLETAS 30 TABLETAS	19985551-2	1,8684	50	18250	1500	$ 1,4412	$ 1,6002	$ 2,1777	N.A.	$ 72,1	$ 80,0	$ 108,9	$ 26.301,1	$ 29.204,3	$ 39.743,3
SERTRANQUIL 100 MG	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	20003536-1	0,0005	50	18250	1000	$ 0,8000	$ 0,8000	$ 0,8000	N.A.	$ 40,0	$ 40,0	$ 40,0	$ 14.600,0	$ 14.600,0	$ 14.600,0
SERTRANQUIL 100 MG	PRESENTACION INSTITUCIONAL: CAJA POR 250 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	20003536-2	0,2901	50	18250	25000	$ 0,5460	$ 0,6264	$ 0,7343	N.A.	$ 27,3	$ 31,3	$ 36,7	$ 9.964,7	$ 11.431,7	$ 13.400,3
SERTRANQUIL 50 MG TABLETA RECUBIERTA	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	20003537-1	0,0006	50	18250	500	$ 1,1800	$ 1,1800	$ 1,1800	N.A.	$ 59,0	$ 59,0	$ 59,0	$ 21.535,0	$ 21.535,0	$ 21.535,0
SERTRANQUIL 50 MG TABLETA RECUBIERTA	PRESENTACION INSTITUCIONAL: CAJA POR 250 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	20003537-2	0,4851	50	18250	12500	$ 0,6521	$ 0,7058	$ 0,8465	N.A.	$ 32,6	$ 35,3	$ 42,3	$ 11.901,6	$ 12.880,7	$ 15.449,5

SETRAX 100 MG TABLETAS	CAJA POR 30 TABLETAS CUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO PVC/PVDC	20012639-2	0,0031	50	18250	3000	$ 1,4000	$ 1,4000	$ 1,4000	N.A.	$ 70,0	$ 70,0	$ 70,0	$ 25.550,0	$ 25.550,0	$ 25.550,0
GARMISCH SETRAX 50 MG TABLETAS	CAJA POR 30 TABLETAS CUBIERTAS EN BLISTER ALUMINIO PVC/PVDC	20012641-2	1,5407	50	18250	1500	$ 1,3698	$ 1,9991	$ 34,9849	N.A.	$ 68,5	$ 100,0	$ 1.749,2	$ 24.998,2	$ 36.484,2	$ 638.474,9
SERTRALINA 50 MG TABLETAS	CAJA CON 3 BLISTER POR 10 TABLETAS CAJA POR 30 TABLETAS	20028490-5	0,2731	50	18250	1500	$ 1,5825	$ 2,0674	$ 3,2243	N.A.	$ 79,1	$ 103,4	$ 161,2	$ 28.880,7	$ 37.730,5	$ 58.843,0
SERTRALINA TABLETAS RECUBIERTAS X 50 MG	CAJA POR 50 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO	20045891-11	0,0035	50	18250	2500	$ 7,5103	$ 7,6340	$ 7,9619	N.A.	$ 375,5	$ 381,7	$ 398,1	$ 137.063,1	$ 139.320,9	$ 145.303,9
ZOLOF TABLETAS 50MG	CAJA POR 10 TABLETAS EN SISTEMA BLISTER PVC/ALUMINIO CADA BLISTER POR 10 TABLETAS	37054-3	0,3196	50	18250	500	$ 79,8186	$ 80,7067	$ 80,7200	N.A.	$ 3.990,9	$ 4.035,3	$ 4.036,0	$ 1.456.688,9	$ 1.472.898,1	$ 1.473.140,0
ZOLOF TABLETAS 50MG	CAJA POR 20 TABLETAS EN SISTEMA BLISTER PVC/ALUMINIO CADA BLISTER POR 10 TABLETAS	37054-4	0,2754	50	18250	1000	$ 80,2354	$ 80,7189	$ 80,7200	N.A.	$ 4.011,8	$ 4.035,9	$ 4.036,0	$ 1.464.295,7	$ 1.473.120,7	$ 1.473.140,0
SOSSER 100 MG	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	53334-2	1,5022	50	18250	1000	$ 0,6589	$ 0,7240	$ 1,0451	N.A.	$ 32,9	$ 36,2	$ 52,3	$ 12.025,5	$ 13.213,0	$ 19.073,2
SOSSER 50 MG	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC ALUMINIO	53335-2	4,5774	50	18250	500	$ 1,0874	$ 1,2223	$ 5,1325	N.A.	$ 54,4	$ 61,1	$ 256,6	$ 19.845,9	$ 22.306,3	$ 93.667,5
TOTAL			**100**	**50**	**18250**		**$ 1,825**	**$ 2,0435**	**$ 3,9276**	**N.A.**	**$ 91,249**	**$ 102,177**	**$196,358**	**$ 33.305,98**	**$ 37.294,65**	**$ 71.670,657**
Escitalopram																
LEXAPRO 10 MG COMPRIMIDOS	CAJA POR 14 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC/PE/PVDC/ALUMINIO	19934178-2	3,3337	10	3650	140	$ 167,06	$ 167,06	$ 167,06	N.A.	$ 1.670,57	$ 1.670,57	$ 1.670,58	$ 609.758,57	$ 609.758,57	$ 609.760,00
LEXAPRO 10 MG COMPRIMIDOS	CAJA POR 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC/PE/PVDC/ALUMINIO	19934178-3	8,1361	10	3650	280	$ 165,53	$ 165,53	$ 165,53	N.A.	$ 1.655,32	$ 1.655,25	$ 1.655,32	$ 604.193,56	$ 604.167,99	$ 604.193,56
DEXAPRON 10 MG	CAJA X 30 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	19963072-8	5,2046	10	3650	300	$ 37,81	$ 62,86	$ 159,53	N.A.	$ 378,05	$ 628,62	$ 1.595,27	$ 137.989,58	$ 229.447,22	$ 582.272,70
LEXAPRO 20 MG TABLETAS	ESTUCHE POR 14 TABLETAS EN BLISTER PVC/PVDC EN FOIL ALUMINIO	19981002-2	14,4275	10	3650	280	$ 166,12	$ 166,13	$ 166,12	N.A.	$ 1.661,17	$ 1.661,26	$ 1.661,17	$ 606.327,99	$ 606.359,25	$ 606.327,99
S CITAP 10	CAJA CON 3 BLISTER POR 10 TABLETAS C/U	19990357-2	15,5811	10	3650	300	$ 50,18	$ 57,75	$ 129,24	N.A.	$ 501,75	$ 577,53	$ 1.292,40	$ 183.138,91	$ 210.798,27	$ 471.725,26

S CITAP 20	CAJA DE CART N POR 3 BLISTER DE PVC/PVDC/ALUMINIO POR 10 TABLETAS RECUBIERTAS CADA UNO	19990358-4	24,0599	10	3650	600	$ 36,49	$ 44,24	$ 99,41	N.A.	$ 364,91	$ 442,36	$ 994,11	$ 133.192,99	$ 161.460,02	$ 362.850,43
ESCITALOPRAM 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC PVDC TRANSPARENTE/ALUMINIO POR 28 TABLETAS	20014721-1	9,6702	10	3650	280	$ 35,87	$ 62,17	$ 148,76	N.A.	$ 358,69	$ 621,67	$ 1.487,64	$ 130.923,64	$ 226.910,37	$ 542.989,32
TALOPRAM 10 MG TABLETAS	CAJA POR 30 TABLETAS CUBIERTAS CON PELICULA EN BLISTER PVDC / ALUMINIO	20018153-2	4,1685	10	3650	300	$ 43,86	$ 99,61	$ 194,06	N.A.	$ 438,59	$ 996,06	$ 1.940,61	$ 160.085,98	$ 363.560,57	$ 708.322,33
ECITALEX 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	CAJA X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLISTER PVDC TRANSPARENTE /ALUMINIO POR 7 COMPRIMIDOS CADA UNO	20019477-10	0,6560	10	3650	280	$ 88,89	$ 94,21	$ 97,77	N.A.	$ 888,87	$ 942,08	$ 977,72	$ 324.436,96	$ 343.858,70	$ 356.868,06
ANIMAXEN 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA X 28 TABLETAS RECUBIERTAS A EN BLISTER ALU/ALU OPA PVC POR 7 TABLETAS	20023742-3	0,7583	10	3650	280	$ 45,31	$ 50,30	$ 71,88	N.A.	$ 453,15	$ 503,01	$ 718,81	$ 165.398,66	$ 183.597,96	$ 262.364,45
ANIMAXEN 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 14 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALU/ALU OPA PVC	20024819-2	4,1427	10	3650	280	$ 32,55	$ 36,61	$ 37,44	N.A.	$ 325,53	$ 366,15	$ 374,38	$ 118.819,84	$ 133.643,26	$ 136.648,30
OPTIMURE 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER DE ALUMINIO/PVC CADA BLISTER CONTIENE 14 UNIDADES	20032102-3	5,1452	10	3650	280	$ 36,00	$ 36,00	$ 36,00	N.A.	$ 360,00	$ 360,00	$ 360,00	$ 131.400,00	$ 131.400,00	$ 131.400,00
ESCITALOPRAM 20 MG	CAJA POR 14 TABLETAS EN BLISTER DE PVC/PE/PVDC / ALUMINIO POR 14 TABLETAS	20032240-18	4,0123	10	3650	280	$ 39,99	$ 42,52	$ 51,56	N.A.	$ 399,87	$ 425,18	$ 515,59	$ 145.952,60	$ 155.190,71	$ 188.189,96
ERLINIZ 10MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC/PVDC TRANSPARENTE/ALUMINIO	20036562-1	0,0152	10	3650	280	$ 167,06	$ 167,06	$ 167,06	N.A.	$ 1.670,57	$ 1.670,57	$ 1.670,57	$ 609.758,57	$ 609.758,57	$ 609.758,57
ESCITALOPRAM 10 MG TABLETAS CUBIERTA	CAJA POR 28 TABLETAS CUBIERTAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO POR 7 TABLETAS CUBIERTAS C/U	20044951-4	0,6888	10	3650	280	$ 49,14	$ 50,53	$ 51,68	N.A.	$ 491,40	$ 505,31	$ 516,78	$ 179.361,00	$ 184.439,26	$ 188.623,70

TOTAL			**100**	**10**	**3650**		**$ 72,96**	**$ 82,53**	**$ 124,88**	**N.A.**	**$ 729,61**	**$ 825,29**	**$ 1.248,76**	**$ 266.309,45**	**$ 301.231,60**	**$ 455.798,86**
Paroxetina																
PAXAN 20MG	BLISTER DE ALUMINIO/PVC COLOR BLANCO POR 10 TABLETAS CAJA POR 10 TABLETAS	19914072-2	14,054 %	20	7300	200	$ 46,06	$ 71,97	$ 178,09	NA	$ 921,29	$ 1.439,36	$ 3.561,82	$ 336.271,13	$ 525.367,20	$ 1.300.063,93
SEROXAT CR 12 5 MG	CAJA X 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO x 10 TABLETAS	19938740-2	9,126 %	20	7300	125	$ 295,55	$ 301,95	$ 312,97	NA	$ 5.911,05	$ 6.038,95	$ 6.259,32	$ 2.157.533,00	$ 2.204.214,99	$ 2.284.650,26
PAROXETINA 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 20 TABLETAS EN BLISTER PVC/ PVDC BLANCO /ALUMINIO POR 20 TABLETAS CADA UNO	19951949-3	34,425 %	20	7300	400	$ 10,06	$ 15,88	$ 30,98	NA	$ 201,10	$ 317,54	$ 619,63	$ 73.401,58	$ 115.901,89	$ 226.163,35
PAROXETINA 20 MG	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ ALUMINIO	19952343-2	16,977 %	20	7300	200	$ 37,41	$ 42,12	$ 44,46	NA	$ 748,10	$ 842,34	$ 889,16	$ 273.056,94	$ 307.455,77	$ 324.544,38
PAROXETINA 20 MG	CAJA DE CARTULINA POR 20 TABLETAS EN BLISTER PVDC/ALUMINIO	19962215-2	0,616 %	20	7300	400	$ 0,81	$ 0,81	$ 0,81	NA	$ 16,14	$ 16,14	$ 16,14	$ 5.890,46	$ 5.890,46	$ 5.890,46
TRAVIATA 20 MG COMPRIMIDOS	CAJA POR 30 COMPRIMIDOS EN BLISTER PVDCTRANSPARENTE/ALUMINIO	19968899-2	0,022 %	20	7300	600	$ 34,50	$ 34,50	$ 34,50	NA	$ 690,00	$ 690,00	$ 690,00	$ 251.850,00	$ 251.850,00	$ 251.850,00
PAROXETINA TABLETAS X 20 MG	CAJA X 30 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC PVDC/ALUMINIO X 10 TABLETAS RECUBIERTAS C/U	19976152-2	16,116 %	20	7300	600	$ 5,50	$ 6,93	$ 12,64	NA	$ 110,06	$ 138,65	$ 252,75	$ 40.173,39	$ 50.607,59	$ 92.253,51
PAROXETINA 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 30 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVDC BLANCO OPACO Y ALUMINIO POR 10 TABLETAS	19984044-1	1,082 %	20	7300	600	$ 2,17	$ 2,17	$ 2,17	NA	$ 43,33	$ 43,33	$ 43,33	$ 15.816,67	$ 15.816,67	$ 15.816,67
PAROXETINA 20 MG SANDOZ TABLETAS CON PELICULA	CAJA X 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	19996193-1	1,180 %	20	7300	200	$ 17,57	$ 19,38	$ 22,67	NA	$ 351,38	$ 387,56	$ 453,46	$ 128.254,61	$ 141.458,52	$ 165.511,52
SEROXAT 20 MG TABLETAS	CAJA POR 20 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALU	218588-7	6,403 %	20	7300	400	$ 187,85	$ 190,14	$ 195,68	NA	$ 3.757,00	$ 3.802,82	$ 3.913,68	$ 1.371.305,00	$ 1.388.030,04	$ 1.428.494,61
TOTAL				**20**	**7300**		**$ 56,42**	**$ 57,08**	**$ 86,67**		**$ 1.128,32**	**$ 1.141,68**	**$ 1.733,45**	**$ 411.835,53**	**$ 416.711,48**	**$ 632.709,13**

Fluoxetina																
FLUOXETINA CAPSULAS POR 20 MG	CAJA POR 10 CAPSULAS EN BLISTER PVC / ALUMINIO	10815-1	73,382 %	20	7300	200	$ 1,36	$ 1,47	$ 3,11	NA	$ 27,17	$ 29,37	$ 62,27	$ 198.345,97	$ 214.403,68	$ 22.729,50
FLUOXETINA TABLETAS 20 MG	CAJA X 300 TABLETAS BLISTER PVC/ALU X 10 TABLETAS CON BOLSA	19956947-3	2,191 %	20	7300	6000	$ 0,00	$ 0,00	$ 0,00	NA	$ 0,06	$ 0,07	$ 0,10	$ 443,17	$ 540,26	$ 36,20
FLUOXETINA TABLETAS 20 MG	CAJA X 300 TABLETAS BLISTER PVC/ALUMINIO X 10 TABLETAS	19956947-6	5,647 %	20	7300	6000	$ 0,63	$ 0,66	$ 1,00	NA	$ 12,50	$ 13,21	$ 20,03	$ 91.285,75	$ 96.431,86	$ 7.310,33
FLUOXETINA 20 MG	USO INSTITUCIONALES:CAJA POR 250 CÁPSULAS DURAS COLOR VERDE BLANCO EN BLISTER PVC ALUMINIO	20007054-4	0,544 %	20	7300	5000	$ 1,03	$ 1,05	$ 1,19	NA	$ 20,58	$ 21,08	$ 23,87	$ 150.226,38	$ 153.879,46	$ 8.711,55
FLUOXETINA 20 MG TABLETAS	CAJA PLEGADIZA POR 14 TABLETAS	20007689-1	0,734 %	20	7300	280	$ 0,68	$ 0,79	$ 0,79	NA	$ 13,65	$ 15,72	$ 15,87	$ 99.678,25	$ 114.740,01	$ 5.792,94
FLUOXETINA 20 MG TABLETAS	USO INSTITUCIONAL PROHIBIDA: BLISTER PACK LAMINADO ALUMINIO LACADO EN SU CARA INTERNA SU VENTA EN ESTUCHE DE CARTULINA POR 300	20015903-14	2,915 %	20	7300	6000	$ 0,55	$ 0,62	$ 0,78	NA	$ 11,06	$ 12,42	$ 15,50	$ 80.710,95	$ 90.635,49	$ 5.658,41
FLUOXETINA 20 MG TABLETAS	BLISTER PACK LAMINADO ALUMINIO LACADO EN SU CARA INTERNA POR 10 TABLETAS EN ESTUCHE DE CARTULINA POR 300TABLETAS	20015903-6	2,915 %	20	7300	6000	$ 0,55	$ 0,62	$ 0,78	NA	$ 11,06	$ 12,42	$ 15,50	$ 80.710,95	$ 90.635,49	$ 5.658,41
PROZAC 20 MG CÁPSULAS	CAJA POR 14 CAPSULAS EN BLISTER ACLAR/ALUMINIO	29593-3	0,015 %	20	7300	280	$ 433,16	$ 436,27	$ 440,42	NA	$ 8.663,24	$ 8.725,44	$ 8.808,36	$ 63.241.655,05	$ 63.695.679,12	$ 3.215.052,26
PROZAC 20 MG CÁPSULAS	CAJA POR 28 CAPSULAS EN BLISTER ACLAR/ALUMINIO	29593-4	0,216 %	20	7300	560	$ 248,04	$ 345,91	$ 387,50	NA	$ 4.960,88	$ 6.918,23	$ 7.750,00	$ 36.214.414,12	$ 50.503.049,27	$ 2.828.750,00
FLUOXETINA 20 MG	ESTUCHE POR 100 CAPSULAS EN BLISTER DE PVC INCOLORO/ALUMINIO	38818-8	4,979 %	20	7300	2000	$ 1,46	$ 1,48	$ 1,80	NA	$ 29,12	$ 29,67	$ 36,04	$ 212.601,69	$ 216.621,12	$ 13.153,22

MOLTOBEN 20 MG CÁPSULAS	CAJA PLEGADIZA POR 20 CÁPSULAS EN BLISTER DE PVC TRANSPARENTE ALUMINIO EN BLISTER POR 10 CÁPSULAS	39989-3	0,677 %	20	7300	400	$ 16,13	$ 52,76	$ 97,16	NA	$ 322,70	$ 1.055,23	$ 1.943,22	$ 2.355.702,22	$ 7.703.179,00	$ 709.276,16
FLUOXETINA 20 MG CÁPSULAS	CAJAS CON 14 CÁPSULAS EN BLISTERES DE PVC/PVDC/ ALUMINIO POR 7 CÁPSULAS EN CADA BLISTER	47547-2	5,786 %	20	7300	280	$ 3,64	$ 4,16	$ 4,76	NA	$ 72,87	$ 83,15	$ 95,21	$ 531.931,24	$ 606.967,75	$ 34.751,28
TOTAL				**20**	**7300**		**$ 2,07**	**$ 2,65**	**$ 8,43**		**$ 41,36**	**$ 52,93**	**$ 168,54**	**$ 15.111,3**	**$ 19.345**	**$ 61.539**
Fluvoxamina																
LUVOX 100MG TABLETAS	Caja x 15 Tabletas recubiertas	59491-2	25%	100	36500	1500	$ 51,56	$ 55,55	$ 58,99	NA	$ 5.155,69	$ 5.555,04	$ 5.898,56	$ 1.881.827,86	$ 2.027.588,80	$ 2.152.976,12
LUVOX 100MG TABLETAS	Caja x 30 Tabletas recubiertas	59491-3	75%	100	36500	3000	$ 29,94	$ 48,60	$ 51,15	NA	$ 2.993,70	$ 4.859,55	$ 5.115,15	$ 1.092.700,09	$ 1.773.734,59	$ 1.867.031,14
TOTAL				**100**	**36500**		**$ 35,31**	**$ 50,32**	**$ 53,10**		**$ 3.531,27**	**$ 5.032,48**	**$ 5.309,94**	**$ 1.288.912,00**	**$ 1.836.853,9**	**$ 1.938.129,65**
Clomipramina																
ANAFRANIL 25 MG GRAGEAS	CAJA X 40 GRAGEAS EN BLISTER DE ALU/PVC/PE/PVDC	227030-2	35%	75	27375	1000	26,3742896	36,2749035	31,4575058	NA	$ 1.978,07	$ 2.720,62	$ 2.359,31	$ 721.996,18	$ 993.025,48	$ 861.149,22
ANAFRANIL RETARD 75 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	CAJA DE CARTÓN X 10 GRAGEAS EN BLISTER ALUMINIO PVC BLISTER POR 10 GRAGEAS	227031-1	65%	75	27375	750	33,9301177	41,3257325	37,747441	NA	$ 2.544,76	$ 3.099,43	$ 2.831,06	$ 928.836,97	$ 1.131.291,93	$ 1.033.336,20
TOTAL				**75**	**27375**		**$ 31,30**	**$ 35,56**	**$ 39,57**		**$ 2.347,72**	**$ 2.667,03**	**$ 2.967,71**	**$ 856.916,59**	**$ 973.465,25**	**$ 1.083.215,45**

Tabla 5. Precios de las alternativas de comparación

Medicamento	Dosis (mg/día)	Precio mínimo por mg	Precio promedio por mg	Precio máximo por mg	Precio mínimo tratamiento	Precio promedio tratamiento	Precio máximo tratamiento
Escitalopram	10	$ 72,961	$ 82,529	$ 124,876	$ 163.434	$ 184.865	$ 279.723
Paroxetina	20	$ 56, 42	$ 57,08	$ 86,67	$ 252.761	$ 255.718	$ 388.281
Sertralina	50	$ 1,825	$ 2,044	$ 3,927	$ 20.439	$ 22.888	$ 43.984
Fluoxetina	20	$ 2,07	$ 2,65	$ 8,43	$ 9.273	$ 11.872	$ 37.766
Fluvoxamina	100	$ 35,31	$ 50,32	$ 53,10	$ 805.782	$ 1.127.600	$ 1.188.993
Clomipramina	75	$ 31,30	$ 35,56	$ 39,57	$ 525.888	$ 597.414	$ 664.767

2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos

Se obtuvieron los costos asociados a cada curso de acción del modelo. Los valores de los procedimientos, principalmente relacionados con las consultas requeridas al médico general y al especialista, fueron tomadas el Manual Tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001, con un ajuste promedio del 30%, y considerando un ajuste mínimo del 25% y máximo del 48%. En la Tabla 6 se presentan los procedimientos incluidos en el análisis (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Costo de los cursos de acción del árbol de decisiones

Procedimientos						
Intervención o procedimiento	CUPS	Cantidad total	% de uso	Valor mínimo (ISS+25%)	Valor promedio (ISS+30%)	Valor máximo (ISS+48%)
Interconsulta por medicina especializada	890402	1	1	$20.875	$21.710	$24.716
Consulta de ingreso por medicina general	890801	1	1	$10.943,75	$11.381,5	$12.957,4
Consulta de urgencias por medicina general	890702	1	1	$22.737,5	$23.647	$26.921,2

Adicional al precio de las alternativas de comparación, también se tuvieron en cuenta los costos asociados a cada curso de acción del modelo y a los eventos adversos asociados a los ISRS. El tratamiento de los eventos adversos y su duración, se estableció mediante la consulta a guías de práctica clínica desarrolladas en el país y la consulta con expertos clínicos. Los medicamentos incluidos fueron costeados utilizando los datos del SISMED, con la misma metodología descrita anteriormente. En la Tabla 6 se presentan los costos asociados a cada uno de los cursos de acción del modelo, incluyendo los costos asociados al tratamiento de las náuseas, dolor de cabeza e insomnio. Para estos costos se asumió una distribución triangular con parámetros mínimo, promedio y máximo presentados en la Tabla 7 y establecidos con los rangos de precios del SISMED y del ISS 2001.

Tabla 7. Costo de los eventos adversos

Curso de acción/evento adverso	Dosis o frecuencia	Valor mínimo (ISS+25% y precio mínimo SISMED)	Valor promedio (ISS+30% y precio promedio SISMED)	Valor máximo (ISS+48% y precio máximo SISMED)
Náuseas				
Metoclopramida	30 mg/día	$ 1.497	$ 2.492	$ 6.474
Consulta médico general	1	$ 10.944	$ 11.382	$ 12.957
Total		**$ 12.441**	**$ 13.873**	**$ 19.431**
Dolor de cabeza				

Acetaminofén	2000 mg/día	$ 15.826	$ 18.720	$ 20.900
Consulta médico general	1	$ 10.944	$ 11.382	$ 12.957
Total		**$ 26.770**	**$ 30.102**	**$ 33.858**
Insomnio				
Trazodona	50 mg/día	$ 1.956	$ 2.407	$ 6.044
Consulta médico general	1	$ 10.944	$ 11.382	$ 12.957
Consulta médico especialista	1	$ 20.875	$ 21.710	$ 24.716
Total		**$ 33.774**	**$ 35.498**	**$ 43.717**
Costo adicional por retiro por eventos adversos				
Consulta médico general	1	$ 10.944	$ 11.382	$ 12.957
Consulta médico especialista	1	$ 20.875	$ 21.710	$ 24.716
Total		**$ 31.819**	**$ 33.092**	**$ 37.673**
Costo por no respuesta, no remisión y no recaída				
Consulta médico especialista	1	$ 20.875	$ 21.710	$ 24.716
Total		**$ 20.875**	**$21.710**	**$ 24.716**

2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios:

1) La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología está "dominada"; 2) La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia "dominante"; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos, se calculará la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$Relación\ incremental\ de\ costo-efectividad: \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental, que en este caso corresponde a los años de vida ajustados por calidad. Esta razón indicaría el costo adicional por cada remisión o recaída evitadas.

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo,

la relación incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE<λ (38).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo, se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas; sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de política (7).

Sin embargo, algunos autores sugieren que es poco probable que en realidad se pueda establecer un umbral de forma tan precisa, tanto por cuestiones prácticas como teóricas, y señalan que las decisiones deben considerar otros factores en adición a la evidencia que proporciona el estudio económico, como las implicaciones de equidad (qué grupos reciben los beneficios y cuáles soportan los costos), así como el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (38).

Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como "costo-efectiva" en caso que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como "potencialmente costo-efectiva" si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (39). Para el año 2014 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de $15.864.953, según los datos del banco de la república disponibles en su página web, lo que implica que 3 veces el PIB per cápita ascendió a $47.594.858.

Adicional a los resultados del caso base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Finalmente, para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante 10.000 simulaciones de Monte Carlo. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros se presentaron en las secciones 2.5 y 2.6.

Dado que el umbral de costo efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentarán como curvas de aceptabilidad, la cual indica la probabilidad de que una intervención sea costo efectiva para distintos valores del umbral. Además de considerar la incertidumbre en la

decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividad.

Todas las estimaciones se realizaron en el software TreeAge Pro 2013®.

3. Resultados

3.1 Resultados del caso base

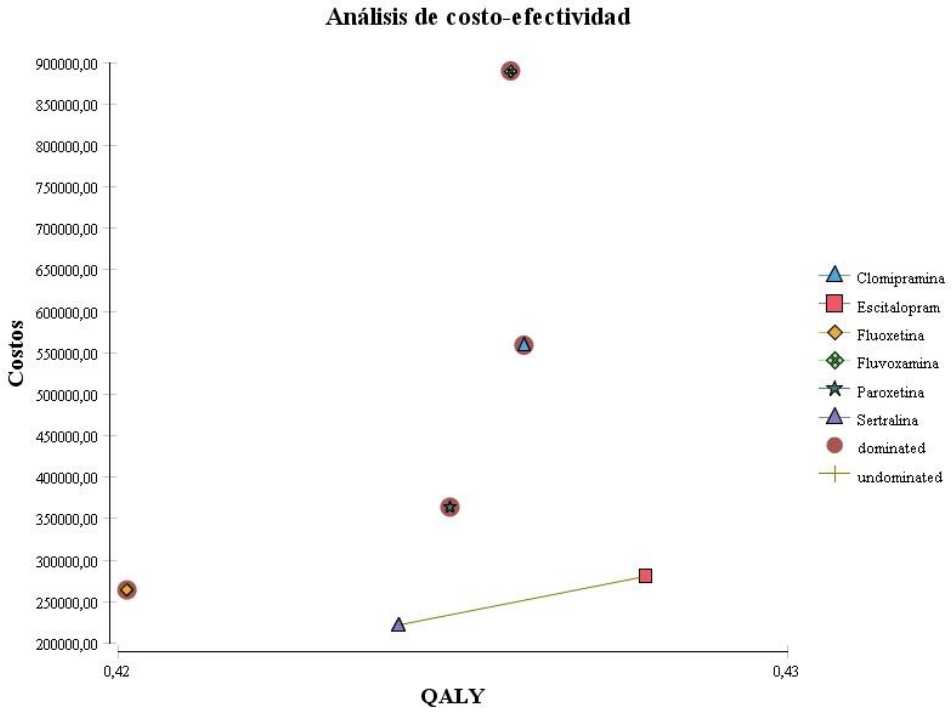
En la Tabla 8 y Figura 2 se presentan los resultados del caso base, ordenando las alternativas de menor a mayor costo, se evidencia que sertralina es la menos costosa con un valor de $221.167, y una efectividad de 0,42419. Por su parte, el escitalopram se ubica como la alternativa con mayor efectividad esperada con 0.42788 y un costo esperado de $280.587 por paciente. Fluoxetina, paroxetina, clomipramina y fluvoxamina resultaron estrategias dominadas por sertralina o escitalopram. Es importante mencionar que todos los medicamentos evaluados tienen una efectividad muy parecida y su principal diferencia radica en su costo esperado.

Al excluir las alternativas dominadas, el costo de una AVAC con escitalopram comparado con sertralina, es de $16.084.456, valor que está por debajo del umbral de 3 PIB per cápita y, por lo tanto, escitalopram sería costo-efectiva respecto a sus comparadores. Sin embargo, esta conclusión debe analizarse con cuidado dadas las similitudes en efectividad.

Tabla 8. Resultados del caso base

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Sertralina	$ 221.167	0	0.42419	0	0
Fluoxetina	$ 263.931	$ 42.764	0.42013	-0,00406	Dominada
Escitalopram	$ 280.587	$ 59.419	0.42788	0,00369	$16.084.456,
Paroxetina	$ 363.866	$ 83.279	0.42496	-0,00293	Dominada
Clomipramina	$ 559.083	$ 278.496	0.42606	-0,00182	Dominada
Fluvoxamina	$ 889.754	$ 609.167	0.42586	-0,00202	Dominada

Figura 2. Plano de costo-efectividad

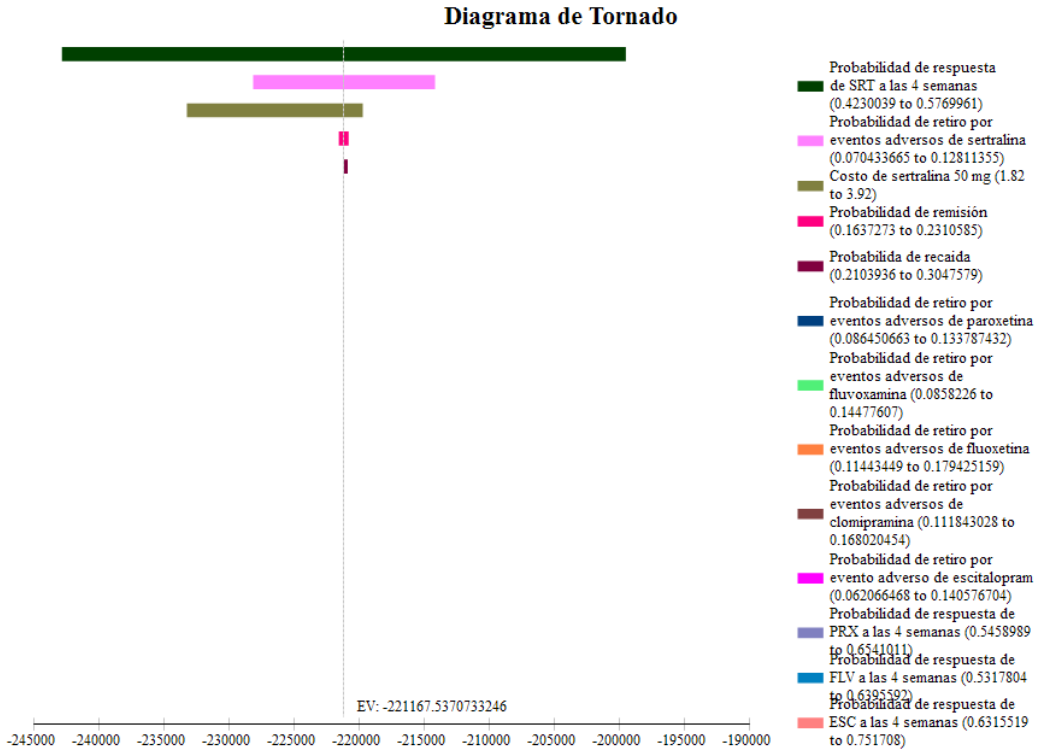


3.2 Análisis de sensibilidad

Por otro lado, con el fin de identificar cuales variables contribuían en mayor medida a la incertidumbre, se realizó un análisis de tornado en donde se incorporaron todos los parámetros del modelo. En la Figura 3 se presentan los resultados de este análisis, en donde se evidencia que la probabilidad de respuesta y de retiro por eventos adversos de sertralina representa más del 90% de la incertidumbre, por lo que son las variables que más impactan los resultados al ser modificadas. Cabe anotar que los precios de las alternativas no contribuyen en mayor medida a la incertidumbre del modelo, especialmente los de las alternativas dominadas.

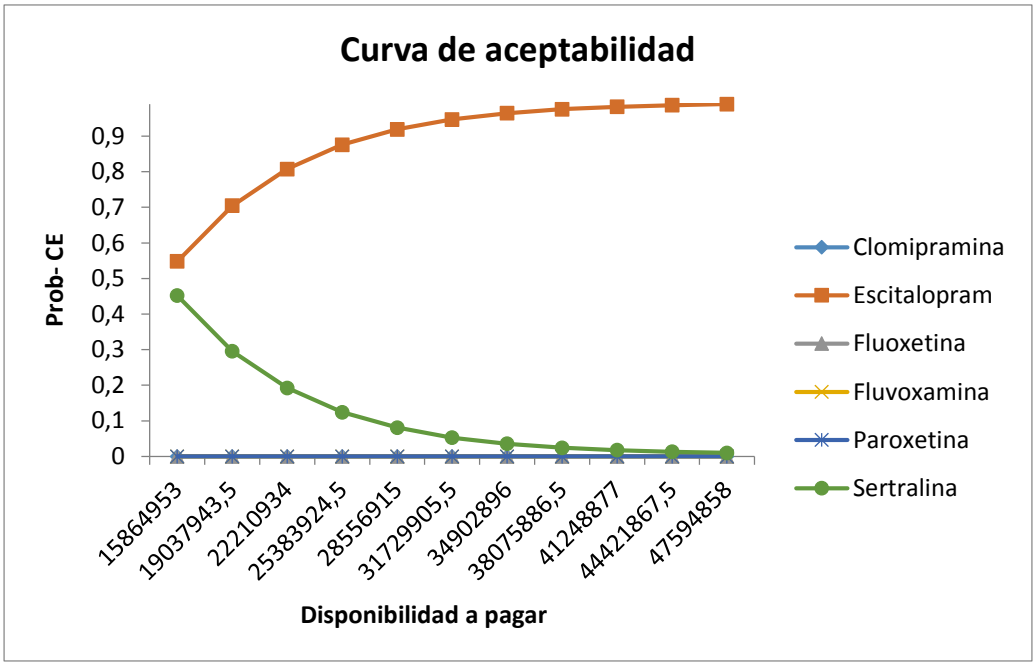
Adicionalmente, se realizaron análisis de umbrales alrededor de los precios de las alternativas. Para el caso de los precios se evidenció que incluso a precios por miligramo muy bajos ninguna de las alternativas lograría ser costo efectivas, dado que la RICE de escitalopram se mantiene por debajo del umbral de costo efectividad de 3 veces el PIB per cápita. Nuevamente, es importante recalcar que debido a la similitud en la efectividad encontrada la conclusión de costo efectividad se debe analizar con cuidado.

Figura 3. Resultados del análisis de tornado



Finalmente, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentan en una curva de aceptabilidad de la Figura 4, en donde se puede apreciar que el medicamento sertralina tiene una alta probabilidad de ser costo efectiva, excepto cuando es mayor a $15.000.000, en donde asciende al 45%. Si se considera un umbral de 2 veces el PIB per cápita, escitalopram tiene una probabilidad más alta de ser costo efectiva con un 55%.

Figura 4. Curva de aceptabilidad



4. Discusión

El trastorno obsesivo compulsivo es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial que impacta de manera significativa la calidad de vida de los pacientes y los costos relacionados con la atención en salud. En Colombia, según la Encuesta Nacional de Salud Mental del 2015 (41) se muestra una prevalencia entre el 0.9% y el 2.4% de acuerdo con la DSM III-R y DSM IV. Es posible que estas cifras subestimen la frecuencia real de este trastorno debido a la dificultad de definirlo como entidad nosológica. Las personas con TOC suelen presentar de forma paralela, cuadros de depresión, acompañados en ocasiones de ideación suicida, adicción al consumo de sustancias psicoactivas, entre otras manifestaciones. Esta sintomatología concomitante, se instaura y aumenta la frecuencia de las obsesiones y compulsiones disminuyendo consecuentemente, la calidad de vida y dificultando el desenvolvimiento social de las personas afectadas por este tipo de enfermedades.

De otro lado, los costos de la atención en salud, son significativos en la medida en que se requiere adicionar tratamiento farmacológico a la psicoterapia por periodos prolongados. De acuerdo con información provista por expertos clínicos y datos provenientes de estudios nacionales e internacionales, la sintomatología del trastorno puede ser refractaria a los tratamientos en parte por la dificultad en encontrar una terapéutica que sea efectiva para el TOC y las comorbilidades que habitualmente lo acompañan.

Los resultados de esta EE indican que el escitalopram podría tener una mejor relación entre costos y beneficios para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de pacientes con TOC respecto a sus demás comparadores. Escitalopram, con una RICE de $16.084.456 por AVAC ganado comparado con sertralina, se consideraría la alternativa costo-efectiva inclusive bajo un umbral de 3 veces el PIB per cápita del país.

Esta conclusión se mantiene ante variaciones en la mayoría de los parámetros del modelo, exceptuando en la probabilidad de respuesta y retiro por eventos adversos de la sertralina. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico indican que a partir de un umbral de costo efectividad de $15.000.000 escitalopram tendría la mayor probabilidad de ser costo-efectiva con respecto a sertralina, valor que está por debajo de 3 veces el PIB per cápita.

La incertidumbre alrededor de las probabilidades de remisión y recaída y la similitud entre la efectividad esperada de las alternativas hacen que la conclusión sobre la costo-efectividad de escitalopram deba analizarse de manera crítica, ya que indica que no existe ningún medicamento que pruebe ser más efectivo que otro con una significancia estadística o clínica. Lo anterior, se reafirma en la medida en que existen pocos estudios con comparaciones entre principios activos y los pocos que hay, parecen mostrar similitud en su efectividad, esta información fue verificada con los expertos clínicos.

En la medida en que los ISRS analizados en esta EE tiene una efectividad similar, la incertidumbre del modelo hace posible que cualquiera de las tecnologías evaluadas, sea costo-efectiva, debido a que sus potenciales diferencias son debidas al precio y a que no parece existir una preferencia de uso entre los expertos clínicos, por uno u otro medicamento. Teniendo en cuenta estos resultados, las metodologías para la definición de subgrupos de medicamentos que definen los precios basados en el valor, podrían servir como una estrategia de entrada para ser analizados como un grupo terapéutico y establecer un precio razonable para todo los ISRS. (40).

Estos resultados van en la misma línea que otras evaluaciones económicas sobre estrategias farmacológicas en trastorno de ansiedad generalizada (11-13), en donde encuentran que paroxetina y sertralina parecen tener un mejor perfil de costo-efectividad, pero con pocas diferencias en efectividad. Sin embargo, en el caso específico de TOC no se encontraron evaluaciones económicas de escitalopram por lo que no es posible establecer similitudes y diferencias con los resultados encontrados en este trabajo.

Es importante mencionar que en las GPC sobre trastorno obsesivo compulsivo (2, 14, 15) se menciona que las diferentes formas de psicoterapia son estrategias terapéuticas igual o más importantes que el tratamiento farmacológico para el contexto de TOC. Específicamente, en dichas guías se recomiendan iniciar con alguna alternativa de psicoterapia de baja intensidad, y si el paciente no responde, considerar aumentar la intensidad de dicha terapia e iniciar un tratamiento farmacológico. La importancia de la psicoterapia a la par de la estrategia

farmacológica también fue validada y expresada por los expertos clínicos consultados participantes en esta evaluación.

Este estudio tiene algunas limitaciones, la primera de las cuales gira en torno a la imposibilidad de realizar un modelo de largo plazo que permita reflejar la temporalidad de la enfermedad, debido a la falta de información proveniente de estudios de investigación realizados a largo plazo, que muestre el desempeño de la efectividad y seguridad de los medicamentos en horizontes de tiempo mayores a un año. Sin embargo, se espera que los principales efectos en costos y efectividad sucedan en los primeros meses del tratamiento.

En la misma medida, la mayoría de los estudios clínicos a partir de los cuales se calcularon las probabilidades de los cursos de acción tenían una muestra muy pequeña y no realizaban comparaciones entre principios activos sino contra placebo. Por ejemplo, para escitalopram, que es la tecnología que el MinSalud priorizó para realizar esta EE, se contó con un ensayo clínico aleatorio con paroxetina y placebo como comparadore, donde se encontró que el escitalopram es una alternativa efectiva en el tratamiento de primera línea para pacientes con TOC con una tasa de respuesta cercana al 70% (28). En este sentido, mayor investigación clínica centrada en estudios clínicos entre principios activos y con seguimientos de largo plazo sería valiosa para establecer con claridad si existe alguna diferencia en efectividad entre los medicamentos analizados y poder estimar con mayor precisión su relación de costo-efectividad.

Otra limitación se asocia con la imposibilidad realizar meta-análisis en red para la estimación combinada de las probabilidades de los cursos de acción del modelo, lo que permitiría sintetizar la evidencia de comparaciones entre principios activos y contra placebo sin romper la aleatorización de los ensayos clínicos. Sin embargo, al extraer los datos primarios de cada rama de los estudios se tuvo en cuenta los datos más importantes para la estimación de la efectividad y seguridad de cada uno de los ISRS abordados.

Respecto a las ponderaciones de utilidad, únicamente se contó con un estudio (37) que las calculaba con el SF-6D para escitalopram en una muestra de pacientes de dos ensayos clínicos aleatorios y que estaban asociadas con el desenlace en salud de interés. Ante la inexistencia de trabajos sobre calidad de vida de pacientes con TOC en Colombia, se debió suponer que las ponderaciones de utilidad de la muestra del estudio son extrapolables al contexto colombiano. Adicionalmente, no se contó con evidencia sobre el impacto en la calidad de vida diferenciado por cada alternativa de comparación analizada, por lo que se debió asumir que cada medicamento ofrece la misma utilidad en un curso de acción específico. Aunque lo anterior se identifica como una limitación, es razonable esperar que las alternativas sólo impacten la calidad de vida a través de la probabilidad de ocurrencia de los eventos de salud considerados en el árbol de decisiones, más no en la ponderación de utilidad en sí.

Otra limitación se relaciona con imposibilidad de calcular la relación de costo-efectividad de las alternativas de comparación en pacientes con TOC y comorbilidades por la falta de información de los medicamentos en este tipo de pacientes. Debido a que es muy común que el TOC se acompañe de depresión, otros trastornos de ansiedad, abuso de sustancias, entre otras, la efectividad y los costos de los medicamentos pueden variar debido al efecto que puedan tener sobre la otra enfermedad del paciente.

Un factor que es relevante mencionar es que la mayoría de los ensayos clínicos incluidos fueron elaborados por autores con un vínculo directo con la industria farmacéutica productora del medicamento estudiado. Esto es importante debido a que se ha evidenciado que las publicaciones de antidepresivos cuyos autores tienen vínculo directo con el productor pueden llegar a tener 22 veces menos probabilidades de arrojar una valoración negativa sobre el medicamento estudiado (42,43). El establecimiento de las fuentes de financiación y los conflictos de intereses de los autores y la valoración de las metodologías empleadas por un ente independiente puede ser vital para el contexto de esta evaluación.

Como se ha mencionado a lo largo del texto, la opinión de los expertos clínicos participantes en esta evaluación económica se ha tenido en cuenta, desde la definición de la pregunta económica y la población e intervenciones, hasta el establecimiento de puntos para tener en cuenta en la discusión.

5. Conclusiones

Los resultados de esta EE muestran que desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social de Colombia, escitalopram es una alternativa costo-efectiva en el esquema de prescripción habitual, como terapia de mantenimiento en primera línea para adultos con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo. Los resultados aquí presentados son sensibles a la efectividad de cada medicamento para lograr una respuesta a largo plazo. A partir de un umbral de $15.000.000 escitalopram tiene la mayor probabilidad de ser costo efectiva, valor que está por debajo del umbral de 2 veces el PIB per cápita de Colombia. Debido a las similitudes en efectividad de las tecnologías bajo comparación, cualquier medicamento de los aquí evaluados puede ser una alternativa costo-efectiva, para el SGSSS, por lo que es posible analizarlos como grupo terapéutico para pacientes con TOC. El alcance de esta evaluación se ve afectado por la falta de información relacionada con estimaciones de efectividad y seguridad de las tecnologías evaluadas en un horizonte temporal más amplio que el propuesto en este informe.

Referencias bibliográficas

1. L.J. RSAE. The course and clinical features of obsessive compulsive disorder. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress . Chapter 111: Obsessive compulsive disorder.2002.
2. National Collaborating Centre for Mental H. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Obsessive-Compulsive Disorder: Core Interventions in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder. Leicester (UK): British Psychological Society
The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.; 2006.
3. Loaiza S VE. Efectividad y seguridad del escitalopram y la risperidona comparado con fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, imipramina y psicoterapia en pacientes con trastorno de pánico. . Bogotá DC. : Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. ; 2014.
4. Combs H, Markman J. Anxiety disorders in primary care. Medical Clinics of North America. 2014;98(5):1007-23.
5. Torres de Galvis Y, Posada Villa J, Mejía Montoya R, Bereño Silva J, Sierra Hincanpié G, Montoya Vélez L. Primer Estudio Poblacional de Salud Mental Medellín, 2011-2012. The WHO World Mental Health Survey Consortium Universidad CES Universidad de Harvard Medellín: Secretaría de Salud de Medellín. 2012.
6. Hagen K, Hansen B, Joa I, Larsen TK. Prevalence and clinical characteristics of patients with obsessive-compulsive disorder in first-episode psychosis. BMC psychiatry. 2013;13(1):156.
7. Salud-IETS IdETe. Manual para la elaboración de evaluaciones económicasen salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2014.
8. IETS IdETeS-. Manual de Procesos Participativos 2014.
9. Pizarro M, Fontenelle LF, Paravidino DC, Yücel M, Miguel EC, de Menezes GB. An updated review of antidepressants with marked serotonergic effects in obsessive-compulsive disorder. Expert opinion on pharmacotherapy. 2014;15(10):1391-401.
10.Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. Molecular psychiatry. 2010;15(8):850-5.
11.Jørgensen TR, Stein DJ, Despiegel N, Drost PB, Hemels ME, Baldwin DS. Cost-effectiveness analysis of escitalopram compared with paroxetine in treatment of generalized anxiety disorder in the United Kingdom. Annals of Pharmacotherapy. 2006;40(10):1752-8.
12.A. SG. Análisis de coste-efectividad probabilístico de escitalopram en el trastorno de ansiedad generalizada. Rev Esp Econ Salud. 2008;7(5):208-15.
13.Mavranezouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. PharmacoEconomics. 2013;31(4):317-33.
14.de la Guía GdT. de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Agencia Laín Entralgo Comunidad de Madrid. 2008.

15.Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC psychiatry. 2014;14(Suppl 1):S1.
16.Health NCCfM, editor Generalised anxiety disorder in adults: management in primary, secondary and community care2011: British Psychological Society.
17.Jenike MA, Hyman S, Baer L, Holland A, Minichiello WE. A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotonergic theory. The American journal of psychiatry. 1990;147(9):1209.
18.Mundo E, Rouillon F, Figuera ML, Stigler M. Fluvoxamine in obsessive - compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2001;16(6):461-8.
19.Lopez-Ibor J, Saiz J, Cottraux J, Viñas R, Bourgeois M, Hernández M, et al. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. European Neuropsychopharmacology. 1996;6(2):111-8.
20.Bisserbe J, Lane R, Flament M, Group F-BOS. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. European Psychiatry. 1997;12(2):82-93.
21.Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. The British Journal of Psychiatry. 1996;169(4):468-74.
22.Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. Archives of General Psychiatry. 1989;46(1):36-44.
23.Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M, White KL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. International clinical psychopharmacology. 1996 Mar;11(1):21-9. PubMed PMID: 8732310. Epub 1996/03/01. eng.
24.Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon DE, Oakes R, Burnham DB. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. The Journal of clinical psychiatry. 2003;64(9):1113-21.
25.Bergeron R, Ravindran AV, Chaput Y, Goldner E, Swinson R, van Ameringen MA, et al. Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of a double-blind, 6-month treatment study. Journal of clinical psychopharmacology. 2002;22(2):148-54.
26.Montgomery S, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitterl W, Zohar J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. European Neuropsychopharmacology. 1993;3(2):143-52.
27.Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH, Jenike MA, Rush AJ, Dominguez RA, et al. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry. 1994;51(7):559-67.
28.Stein DJ, Wreford Andersen E, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive–compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. Current Medical Research and Opinion®. 2007;23(4):701-11.

29.Kamijima K, Murasaki M, Asai M, Higuchi T, Nakajima T, Taga C, et al. Paroxetine in the treatment of obsessive - compulsive disorder: randomized, double - blind, placebo - controlled study in Japanese patients. Psychiatry and clinical neurosciences. 2004;58(4):427-33.
30.Freeman C, Trimble MR, Deakin J, Stokes TM, Ashford JJ. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. The Journal of clinical psychiatry. 1994;55(7):301-5.
31.Greist J, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, et al. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry. 1995;52(4):289-95.
32.Kronig MH, Apter J, Asnis G, Bystritsky A, Curtis G, Ferguson J, et al. Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. Journal of clinical psychopharmacology. 1999;19(2):172-6.
33.Katz R, DeVeaugh-Geiss J, Landau P. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Biological psychiatry. 1990;28(5):401-14.
34.Greist JH, Jefferson JW, Rosenfeld R, Gutzmann LD, March J, Barklage N. Clomipramine and obsessive compulsive disorder: a placebo-controlled double-blind study of 32 patients. Journal of Clinical Psychiatry. 1990.
35.Jenike MA, Baer L, Summergrad P, Weilburg JB, Holland A, Seymour R. Obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled trial of clomipramine in 27 patients. The American journal of psychiatry. 1989.
36.Group CCS. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry. 1991;48(8):730.
37.Hollander E, Stein DJ, Fineberg NA, Marteau F, Legault M. Quality of life outcomes in patients with obsessive-compulsive disorder: relationship to treatment response and symptom relapse. Journal of Clinical Psychiatry. 2010;71(6):784.
38.Drummond MF. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2005.
39.República Bdl. PIB total y por habitante. 2014.
40.Social MdSyP. DEFINICIÓN DE SUBGRUPOS DE MEDICAMENTOS POR CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA, FARMACOLÓGICA O QUÍMICA Y CÁLCULO DE VALOR DE RECONOCIMIENTO. II FASE. INFORME TÉCNICO Bogotá DC2015. Available from: https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/mi-plan/Normatividad/Medicamentos/2014/METODOLOGIA-PARA-AGRUPAMIENTO-DE-MEDICAMENTOS.pdf.
41. Ministerio de Salud y Protección Social. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. Tomo I.
42. Roseman M, Milette K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH, et al. Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. Jama. 2011; 305(10):1008-17.
43.Ebrahim S, Bance S, Athale A, Malachowski C, Ioannidis JP. Meta-analyses with industry involvement are massively published and report no caveats for antidepressants. Journal of clinical epidemiology. 2015.

44. National Institute for Clinical Excellence. Generalized Anxiety Disorders in Adults. The nice guideline on management in primary, secondary and community care. 13; 1-463.

Anexos

Anexo 1. Descripción de tecnologías

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
Diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo	Escitalopram		No para esta indicación (incluido para depresión moderada y severa).	Si	No	10 a 20 mg/día vía oral.	Seguimiento clínico a la condición de salud de base, especialmente a empeoramiento de los síntomas, pensamientos suicidas, disfunción sexual, síndrome de serotonina. Seguimiento a la talla y peso especialmente en la población pediátrica.	Comunes: Dermatológicos. Diaforesis 3 a 8% Gastrointestinales: dolor abdominal 2%, constipación 3 a 6%, diarrea 6 a 14%, Indigestión 2 a 6%, náusea 15 a 18%, vómito hasta 3%, xerostomía 4 a 9%,. Neurológicos: mareo 4 a 7%, dolor de cabeza 24%, insomnio 7 a 14%, somnolencia 4 a13%. Reproductivos: desórdenes en la eyaculación: 9 a 14%, disfunción eréctil 3%, incapacidad para tener orgasmos 2 a 6%, disminución en la libido 3 a 7%. Otros: fatiga 5 a 8%. Serios Psiquiátricos: depresión, empeoramiento de la condición, pensamientos suicidas, suicidio. Otros: síndrome de serotonina.
		Paroxetina	No para esta indicación (incluido para depresión moderada y severa).	Si	No	20 mg/día vía oral en la mañana.	Debe hacerse seguimiento clínico periódico. Seguimiento a función sexual, peso y talla especialmente en población pediátrica.	Comunes Cardiovasculares: Palpitaciones (hasta el 3%), Vasodilatación (2-4%) Dermatológicas: Diaforesis (5-14%)

								Gastrointestinales: Constipación (hasta el 16%), Diarrea (hasta el 18%), Pérdida del apetito (hasta el 9%), Nauseas (hasta el 26%), Xerostomía (9-18%) Neurológicos: Astenia (Hasta el 22%), Mareos (6-14%), Dolor de cabeza (17-27%), Insomnio (hasta el 24%), Somnolencia (hasta el 24%), Temor (4-11%) Oftálmicos: Visión borrosa (hasta el 5%) Sistema Reproductivo: Eyaculación anormal (13-28%), Disfunción eréctil (2-9%), Desordenes en el orgasmo femenino (2-9%), Reducción del libido (Hombres 6-15%; Mujeres 0-9%) Respiratorios: Bostezar (4%) Serios Dermatológicos: Síndrome Stevens-Johnson, Necrosis tóxica epidermal. Hepáticos: Hepatitis Aguda (raro) Neurológicos: Convulsiones (0.1%) Psiquiátricos: Depresión, exacerbación, Tendencias suicidas (raro), Suicidio (raro) Otros: Síndrome de serotonina
		Fluoxetina	Si	Si	No	Dosis de inicio 20mg en la mañana; dosis de mantenimiento 20 a 60mg por vía oral	Seguimiento clínico a la condición de salud de base, especialmente a empeoramiento de	Comunes Gastrointestinales: diarrea: (8%-18%), indigestión: 6%-10%, pérdida del

						(en una sola dosis en la mañana o dividida en dos dosis una en la mañana y otra en la tarde); en caso de no tener respuesta después de varias semanas de tratamiento aumentar la dosis hasta máximo 80mg al día. Es razonable esperar al menos 4 semanas antes de incrementar la dosis, debido a la farmacocinética de la fluoxetina, inhibe su propio metabolismo; su vida media se hace mayor con dosis mayores.	los síntomas, riesgo de desorden bipolar, ocurrencia de manía o hipomanía, síndrome de serotonina. Seguimiento a la talla y peso especialmente en la población pediátrica. Hacer electrocardiograma en paciente con factores de riesgo de la prolongación del intervalo QT.	apetito: 3.8%-17%, nausea: 12%-19%, xerostomía: 4%-12%. Comunes Neurológicos: astenia: 7%-21%, mareo: 2%-11%, insomnio: 9%-33%, somnolencia: 5%-17%, tremor: 3%-13%. Comunes Psiquiátricas: ansiedad: 3%-15%, nerviosismo: 3%-14%. Comunes Respiratorias: faringitis: 3%-11%, rinitis: 16%-23%. Otras comunes: síntomas similares a la gripa: 3%-12%. Serios Cardiovasculares: prolongación del segmento QT. Serios dermatológicos: eritema multiforme. Serios Metabólicos: hiponatremia. Serios Hematológicos: sangrado. Serios Inmunológicos: reacción anafilactoide. Serios Neurológicos: convulsiones: 0.2%. Serios Psiquiátricos: empeoramiento de la depresión, manía, pensamientos suicidas, suicidio. Otros severos: síndrome serotonínico.
		Sertralina	Si	Si	No	50 mg/día, vía oral en la mañana o en la tarde.	Seguimiento: Glucosa en suero, especialmente en pacientes con diabetes, función tiroidea periódicamente. Seguimiento clínico a la condición de salud de base, especialmente a	COMUNES Gastrointestinales: Estreñimiento 3% - 8%; diarrea 13% - 24%; indigestión 6% - 13%, náuseas 13% - 30%; náuseas y vómitos 2% - 30% Neurológicos: mareos 6% - 17%, cefalea (25%),

							empeoramiento de los síntomas, pensamientos suicidas, cambios de comportamiento, especialmente al inicio de la terapia o al ajustar la dosis. Seguimiento a la talla y peso especialmente en la población pediátrica.	insomnio (12% - 28%), somnolencia (2% - 15%), Temblor (5% - 11%). Reproductivo: eyaculación anormal (7% - 19%), la libido reducido (hasta 11%) Otros: fatiga (10% - 16%) GRAVES Dermatológicos: síndrome de Stevens-Johnson Endocrino metabólicos: La hiponatremia Gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal Inmunológicos: Anafilaxia Musculo esqueléticos: La rabdomiolisis Neurológicas: Convulsiones (raro) Psiquiatría: Depresión, exacerbación, Manía (raro), pensamientos suicidas (raro), suicidio (raro) Otros: El síndrome de serotonina
		Fluvoxamina	No para esta indicación (incluido para depresión moderada y severa).	No, indicación fuera de etiqueta.	No	Se inicia con 50 mg diarios, tomados preferiblemente por las noches, se ajusta hasta alcanzar una dosis diaria de máximo 300mg, en dos dosis diarias de acuerdo al criterio médico.	Seguimiento clínico a la condición de salud de base, especialmente a empeoramiento de los síntomas, pensamientos suicidas, cambios de comportamiento, especialmente al inicio de la terapia o al ajustar la dosis. Seguimiento a la talla y peso especialmente en la población pediátrica.	Comunes Dermatológicos: sudoración. (Formas farmacéuticas de liberación inmediata: 7%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 7%). Comunes Gastrointestinal: diarrea: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 11%), (formas

								farmacéuticas de liberación prolongada: 18%), indigestión: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 10%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 8%), pérdida del apetito: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 6%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 13%), nausea: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 40%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada:34%), xerostomía: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 14%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 10%). Comunes Neurológicos: astenia: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 14%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 26%), mareo: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 11%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 12%), insomnio: (formas farmacéuticas de liberación

								inmediata: 21%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 35%), somnolencia: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 22%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 27%), tremor: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 5%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 6%). Comunes Psiquiátricas: ansiedad: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 5%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 6%), nerviosismo: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 12%). Comunes Reproductivas: anormalidades en la eyaculación: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 8%), (formas farmacéuticas de liberación prolongada: 10%), incapacidad para llegar al orgasmo: (formas farmacéuticas de liberación inmediata: 2%), (formas farmacéuticas de

								liberación prolongada: 5%). Serias Dermatológicas: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis dérmica toxica. Serias endocrino y metabólicas: hiponatremia. Serias hematológicas: agranulocitosis, sangrado. Serias Inmunológicas: anafilaxis. Serias Neurológicas: convulsiones: 0.2%. Serias Psiquiátricas: empeoramiento de la depresión, pensamientos suicidas, suicidio. Otras serias: síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotonínico.
		Clomipramina	No	Si	No	Desorden obsesivo compulsivo. Niños menores de 10 años: la eficacia y la seguridad no han sido establecidas; no se pueden hacer recomendaciones específicas en este grupo etáreo. Niños mayores de 10 años: dosis inicial de 25 mg/día; posterior hacer un incremento gradual de la dosis, de acuerdo a la tolerancia, hasta un máximo de 3 mg/Kg/día o 100 mg/día (escoger entre estas dos, la dosis más pequeña) durante las primeras dos semanas; esta dosis	Monitorear el peso, pulso y frecuencia cardiaca del paciente antes y durante la terapia; electrocardiograma y pruebas de función cardíaca en pacientes con patología cardíaca; enzimas hepáticas periódicas en pacientes con enfermedad hepática y cuadro hemático con diferenciales de la línea blanca en pacientes que desarrollen fiebre y dolor de garganta durante el tratamiento.	Comunes: Dermatológicos: diaforesis (9% a 29%). Endocrino metabólico: aumento de peso (18%). Gastrointestinal: estreñimiento (22% a 47%), Diarrea (13%), Indigestión (13% a 22%), pérdida del apetito (12% a 22%), Náusea (33%), Xerostomía (63%% a 84%). Musculo esquelético: mialgia (13%). Neurológico: mareo (41% a 54%), nerviosismo (2% a 18%), dolor de cabeza (28% a 52%), insomnio (11% a 25%), mioclonos (13%), somnolencia (46% a 54%), tremor (33%

						se puede reajustar, de ser requerido, hasta una dosis de 3 mg/Kg/día o 200 mg/día (escoger entre estas dos, la dosis más pequeña). Adultos: dosis inicial: 25 mg/día, hacer incrementos graduales de acuerdo a la tolerancia, hasta 100 mg/día durante las dos primeras semanas; puede ser posteriormente ajustada en las semanas siguientes hasta un total de 250 mg/día como máximo.		a 54%). Oftálmico: visión anormal (niños 7%; adultos, 18%). Renal: desordenes del sistema urinario (14%). Reproductivo: desordenes de la eyaculación (6% a 42%), disfunción eréctil (20%), cambios en la libido (21%). Respiratorio: faringitis (14%). Otros: fatiga (35% a 39%). Serios: Cardiovascular: paro cardiaco, hipotensión ortostática (4% a 6%), prolongación del intervalo QT, síncope (2%). Endocrino y metabólico: hiperglicemia, aumento de la temperatura corporal. Hematológico: agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia. Hepático: hepatotoxicidad (1% a 3%). Neurológico: convulsiones (0.7%), síndrome serotonínico. Psiquiátricos: pensamientos suicidas, suicidio.

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica

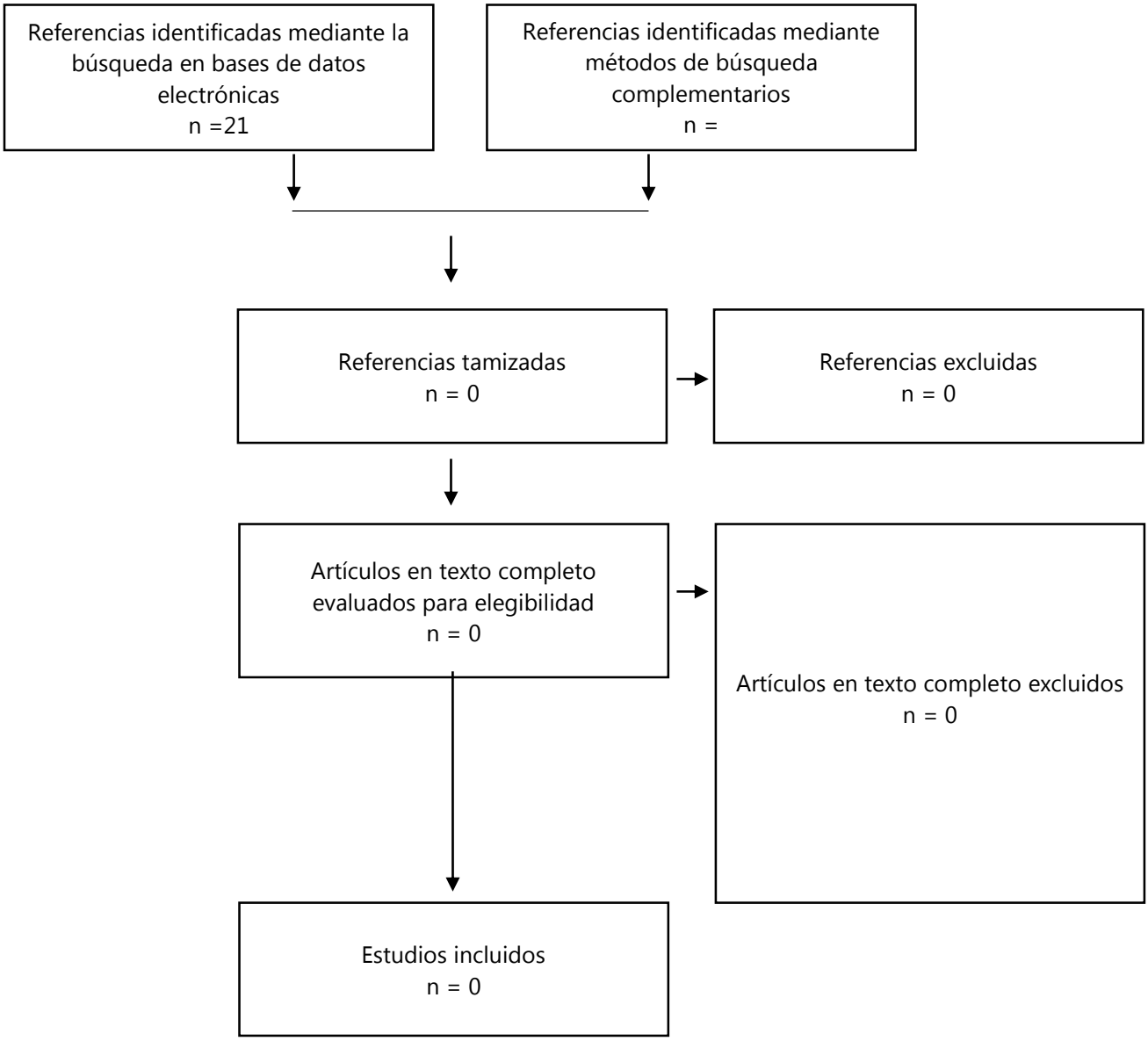
Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Center for Reviews and Dissemination-CRD

Estrategia de búsqueda

1. MeSH DESCRIPTOR Obsessive-Compulsive Disorder EXPLODE ALL TREES
2. (obsessive NEAR3 compulsive)
3. MeSH DESCRIPTOR Citalopram EXPLODE ALL TREES
4. (citalopram)
5. (escitalopram)
6. MeSH DESCRIPTOR Paroxetine EXPLODE ALL TREES
7. (paroxetine)
8. MeSH DESCRIPTOR Fluvoxamine EXPLODE ALL TREES
9. (fluvoxamine)
10. MeSH DESCRIPTOR Clomipramine EXPLODE ALL TREES
11. (clomipramine)
12. (chlomipramine)
13. ((*)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT)
14. #1 OR #2
15. #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
16. #13 AND #14 #15
17. #14 AND #15

Resultados de la búsqueda



Anexo 3. Bitácora de búsqueda de estudios de calidad de vida

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE, incluyendo los repositorios MEDLINE(R), MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily Update y OLDMEDLINE(R)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	12/08/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Obsessive-Compulsive Disorder/(11959) 2 (obsessive-compulsive adj5 disorder$).tw (10270) 3 (disorder$ adj5 obsessive adj5 compulsive).tw (10237) 4 (neuros$ adj5 obsessive-compulsive).tw (231) 5 (neuros$ adj5 obsessive adj5 compulsive).tw (228) 6 (anankastic adj5 personalit$).tw (22) 7 or/1-6 (15359) 8 EuroQol-5D.tw. (661) 9 eq 5d.tw. (3682) 10 eq-5d.tw. (3682) 11 eq5d.tw. (241) 12 or/8-11 (4249) 13 7 and 12 (6)
Referencias identificadas	6

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.

contacto@iets.org.co

www.iets.org.co

ietscolombia

ietscolombia.blogspot.com

@ietscolombia