



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad del
escitalopram comparado con paroxetina,
sertralina, fluoxetina, imipramina y
fluvoxamina como terapia de
mantenimiento para pacientes con
trastorno de pánico en Colombia**

Reporte No. 167

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.

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

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

Agradecimientos

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

Revisión por pares

José Ricardo Urrego Novoa. Químico Farmacéutico, Especialista en Administración y en Farmacología, Magister en Toxicología y en Administración. Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.

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.

Citación

Ceballos M, Osorio D, Peña Torres E. Análisis de costo-efectividad del escitalopram comparado con paroxetina, sertralina, fluoxetina, imipramina y fluvoxamina como terapia de mantenimiento para pacientes con trastorno de pánico en Colombia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS. Bogotá DC, Colombia 2015.

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.....	8
2. Metodología	9
2.1. Problema de decisión.....	9
2.2. Horizonte temporal.....	11
2.3. Perspectiva.....	11
2.4. Tasa de descuento	11
2.5. Modelo de decisión.....	11
2.5.1 Diseño.....	11
2.5.2 Probabilidades.....	15
2.5.3 Desenlaces y valoración.....	17
2.6 Identificación, medición y valoración de costos.....	18
2.6.1 Medicamentos.....	18
2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos.....	28
2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	29
3. Resultados	32
3.1 Resultados del caso base.....	32
3.2 Análisis de sensibilidad	32
4. Discusión.....	36
5. Conclusiones.....	40
Referencias bibliográficas.....	41
Anexos	45

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CUM	Código Único de Medicamentos
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DSM-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV
EE	Evaluación económica
GPC	Guía de práctica clínica
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
ISS	Instituto de Seguros Sociales
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina
MinSalud	Ministerio de Salud y Protección Social
NICE	National Institute of Clinical Excellence
POS	Plan Obligatorio de Salud
RICE	Relación Incremental de Costo-efectividad
SGSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de información de Precios de Medicamentos
TP	Trastorno de pánico

Resumen

Problema de investigación	Describir los costos y la efectividad de escitalopram comparado con paroxetina, sertralina, fluoxetina, imipramina y fluvoxamina como terapia de mantenimiento en adultos con diagnóstico de trastorno de pánico en Colombia.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad
Población objetivo	Adultos colombianos con diagnóstico de trastorno de pánico.
Intervención y comparadores	Intervención: escitalopram Comparadores: paroxetina, sertralina, fluoxetina, imipramina y fluvoxamina.
Horizonte temporal	32 semanas
Perspectiva	SGSSS de Colombia
Tasa de descuento	No aplica
Estructura del modelo	Se estructuró un árbol de decisión, teniendo en cuenta modelos publicados en la literatura
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Reporte de efectividad y seguridad elaborado en diciembre de 2014 en el IETS Ensayos clínicos aleatorizados
Desenlaces y valoración	Ausencia de crisis de pánico Semanas libres de crisis de pánico
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	Para el caso base, escitalopram, fluvoxamina y fluoxetina e imipramina fueron tecnologías dominadas por sertralina y paroxetina. El costo adicional por crisis de pánico evitada en tratamiento con paroxetina comparado contra sertralina se estimó en \$4.814.953.
Análisis de sensibilidad	Los análisis de sensibilidad y el diagrama de tornado muestran a la probabilidad de lograr ausencia de crisis de pánico y la probabilidad de recaída, como a las variables con mayor impacto sobre las estimaciones de la razón de costo-efectividad.
Conclusiones y discusión	De acuerdo con los hallazgos aquí presentados, paroxetina, ofrece mayor razón de costo-efectividad,

respecto a sus comparadores. No obstante, es necesario tener en cuenta que cualquiera de las alternativas aquí estudiadas, puede ser costo-efectiva, debido a que las pequeñas variaciones en la probabilidad de ausencia de crisis de pánico pueden cambiar el resultado. La principal limitación de este estudio es la ausencia de información proveniente de estudios de investigación clínica, que muestre el desempeño comparativo entre las tecnologías, así como el seguimiento de los participantes en los estudios, en escenarios de más largo plazo que los existentes al momento de elaborar este documento.

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de escitalopram comparado con paroxetina, sertralina, fluvoxamina, fluoxetina e imipramina como tratamiento de primera línea en pacientes con trastorno de pánico (TP) 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 (MinSalud), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

Con respecto a la condición de interés, el TP se define como un ataque de ansiedad inesperado en ausencia de factores externos que lo desencadenen. Algunos de los síntomas son taquicardia, dificultad respiratoria, temblor, dolor abdominal, mareo, miedo a la muerte o a la pérdida de control. Así mismo, puede asociarse con espacios que para el paciente representan dificultad para movilizarse o pedir ayuda. Por otro lado, es muy frecuente que el TP esté acompañado de depresión, consumo de sustancias adictivas como el alcohol, drogas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras, lo que puede incrementar el riesgo de suicidio de los pacientes y disminuir la efectividad de los tratamientos existentes (1, 2).

El TP afecta alrededor del 2% de la población adulta a nivel mundial, pero puede llegar al 7% en áreas urbanas según el país y el indicador analizado (3, 4). En Colombia, el trastorno es más frecuente en mujeres que en hombres, con una prevalencia de vida de 1,2%, según la Encuesta Nacional de Salud Mental del 2003 (4), y del 1,05% en la encuesta de salud mental de Medellín 2011-2012 (5).

El tratamiento del TP consiste en una combinación de diferentes formas de psicoterapia y farmacoterapia. A pesar de que en general se reconoce que la psicoterapia es la estrategia con mayor preponderancia para el tratamiento de este trastorno, dentro de la terapia farmacológica de primera línea se dispone de diversos medicamentos que han demostrado ser eficaces en la reducción de los síntomas y en evitar exacerbaciones, la mayoría de los cuales hacen parte del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Escitalopram, paroxetina y fluvoxamina son medicamentos antidepresivos del grupo de los ISRS que en algunas oportunidades son usados el tratamiento del TP, por su efecto ansiolítico, pero que no han sido incluidos dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS) para esta indicación en Colombia.

En el contexto colombiano no se han realizado estudios de costo-efectividad del escitalopram para TP. 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 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 TP.

El objetivo de esta evaluación, es establecer la razón de costo-efectividad del escitalopram comparado con paroxetina, sertralina, fluoxetina, imipramina y fluvoxamina como terapia de mantenimiento en pacientes con trastorno de pánico desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia. La metodología empleada en este informe siguió los lineamientos propuestos en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud y el Manual de Participación y Deliberación publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (6, 7). A continuación se presenta la metodología empleada, en donde se enmarca la evaluación económica (EE) en un contexto de salud específico, se describe el modelo analítico y la información de efectividad y seguridad de la tecnología y los costos relacionados. Posteriormente, se presentan los resultados y su interpretación, así como los análisis de sensibilidad realizados. Finalmente se presenta la conclusión, la discusión alrededor de esta, y las principales limitaciones del estudio.

2. Metodología

2.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica elaborada a través del acrónimo 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 las sugerencias hechas para el desarrollo de esta evaluación económica.

Población objetivo

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de TP 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 o tercera línea en la cual se incluyen otros tipos de medicamentos.

Intervención

Se abordó como intervención el escitalopram (10 mg/día con dosis máximas de 20 mg/día), antidepresivo utilizado en diversos trastornos de ansiedad que hace parte del grupo de los ISRS. A pesar de que en el reporte de efectividad y seguridad desarrollado por el IETS (8) se incluyó como comparador a la risperidona, para esta evaluación no fue incluido atendiendo las consideraciones hechas por los expertos clínicos que participaron de esta evaluación, quienes en caso de indicada, lo hacen en segunda e incluso, tercera línea de tratamiento.

Los ISRS son un grupo de medicamentos antidepresivos que incrementan los niveles de serotonina en el cerebro. Son intervenciones farmacológicas de primera línea para los pacientes

con TP recomendadas por diferentes guías de práctica clínica (GPC) (9-11). De ser la terapia elegida para esta indicación, se hace prescribiendo una menor dosis que la usada en los trastornos depresivos. Así mismo, se evalúa el tiempo de respuesta al tratamiento y la tolerabilidad del paciente. De acuerdo con la información hallada en GPC así como en los juicios provenientes de expertos clínicos, se alcanzan mejores desenlaces en salud a largo plazo realizando la combinación de psicoterapia y terapia farmacológica, siendo la psicoterapia la que tiene mayor preponderancia.

El escitalopram es un medicamento psicotrópico, perteneciente al grupo de inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT). Su mecanismo de acción consiste en la recaptación de la serotonina, 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-HT_{1A}, el 5-HT₂, los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, el α_1 , el α_2 , el β - adrenérgicos, los histaminérgicos H₁, los colinérgicos muscarínicos, los benzodiazepínicos y los opioides. Para más información sobre las características de la intervención remitirse al Anexo 1.

Comparadores

Como comparadores fueron considerados: sertralina (50 mg/día con dosis máxima de 200 mg/día), paroxetina (10-20 mg/día con dosis máxima de 60 mg/día), imipramina (25 mg/día con dosis máximas de 100-200 mg/día), fluvoxamina (50-100 mg/día con dosis máxima de 300 mg/día) y fluoxetina (10-20 mg/día con dosis máxima de 60 mg/día). De estos medicamentos, sertralina, fluoxetina e imipramina se encuentran en el POS. Se excluyen los medicamentos indicados en segunda línea. En atención a que las GPC consultadas (9-11), recomiendan una estrategia de tratamiento farmacológico adicional a psicoterapia, cada uno de los comparadores, así como la intervención, fueron asumidos como una estrategia combinada con psicoterapia. En este sentido, se asume para esta evaluación que cada alternativa de comparación analizada es adicional a la psicoterapia, y como esta es común a todas, no se hace referencia a ella de forma explícita en el análisis, por su indiscutible utilidad como tratamiento combinado e incluso, como terapia única para el trastorno de pánico. Las características de los otros comparadores, se presentan en el Anexo 1.

Desenlaces

Se decidió usar como desenlace el número de crisis de pánico evitadas por cada intervención. A pesar de que los años de vida ajustados por calidad (AVAC) son el desenlace en salud recomendado para realizar evaluaciones económicas (6), para este contexto no se encontraron ponderaciones de utilidad confiables que permitieran cuantificar dicho desenlace. Sin embargo, se reconoce que el propósito final de la terapia farmacológica y la psicoterapia en este tipo de pacientes es la eliminación parcial o completa de las crisis de pánico, por lo que el desenlace

utilizado es relevante para este contexto de salud. Adicionalmente, en el análisis de sensibilidad de consideraron las semanas libres de crisis de pánico como desenlace en salud alternativo.

Pregunta de evaluación económica

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

¿Cuál es la relación de costo-efectividad de escitalopram comparado con paroxetina, sertralina, imipramina, fluvoxamina y fluoxetina como tratamiento de mantenimiento en primera línea para pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de TP en Colombia, desde la perspectiva del SGSSS?

2.2. Horizonte temporal

Se abordó un horizonte temporal de 32 semanas considerando el tiempo de seguimiento promedio de los estudios clínicos disponibles (12). 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 es la del SGSSS de Colombia. Lo anterior, implica conocer 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, tanto los incluidos en el POS como los que no.

2.4. Tasa de descuento

No fue utilizada una tasa de descuento por el horizonte temporal de la evaluación (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 diseñó 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 TP 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.

Con el fin de identificar los tipos de modelos más utilizados y los cursos de acción considerados, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura económica. Para esto se elaboró un protocolo de búsqueda en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la universidad de York con términos MeSH y libres asociados a la población y la intervención analizada (Anexo 2). Adicionalmente, se realizó una búsqueda libre en la base de datos Scielo, además a través de los buscadores Google Scholar y en Medline a través de la plataforma Pubmed. Posteriormente, se hizo una revisión de la bibliografía de los artículos identificados en la búsqueda electrónica y manual.

De las búsquedas, se identificó un artículo para TP (13), el cual analiza la terapia de mantenimiento más el tratamiento de la fase aguda con imipramina comparada con una estrategia que sólo contemplaba el tratamiento de la fase aguda. Adicionalmente se analizó la administración de media dosis de imipramina como terapia de mantenimiento comparada con la dosis completa. El horizonte temporal empleado fue de 18 meses, abordados con un modelo de Markov en donde se incluían las probabilidades de no continuar con tratamiento y la aparición de un episodio agudo. En el Anexo 3 se muestran las conclusiones del estudio identificado.

A pesar de que este artículo es el único encontrado para el TP, no se consideró adecuado utilizar un modelo de Markov en ausencia de datos de largo plazo que permitan cuantificar los efectos más allá del primer año. Una extrapolación simple de los resultados no generaría diferencias a las encontradas al modelar el corto plazo. Adicionalmente, la EE identificada no se consideró como referente debido a algunas limitaciones metodológicas encontradas, especialmente en lo relacionado con las fuentes de información consultadas por los autores. Por esto, se decidió tomar como referencia evaluaciones económicas de intervenciones farmacológicas para pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (14-16), considerando las similitudes clínicas y diferencias entre estos trastornos de ansiedad.

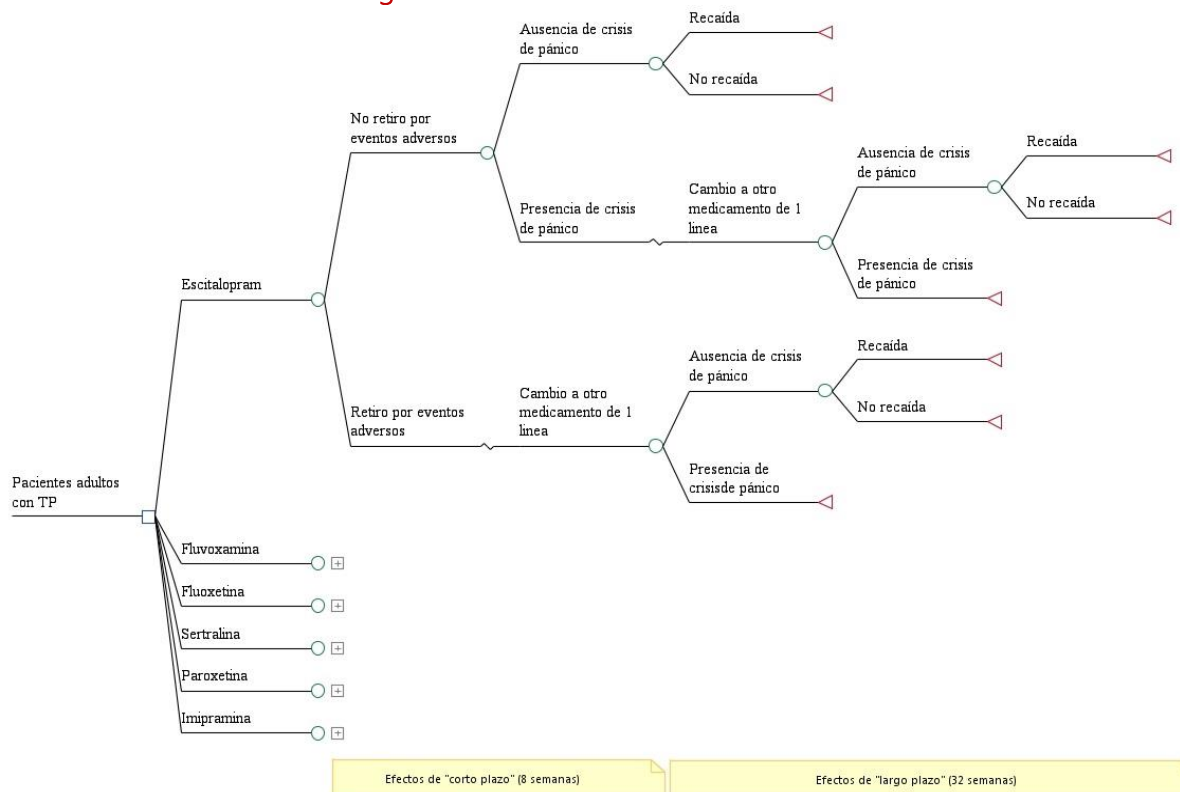
En la metodología de estos artículos, fueron desarrollados árboles de decisión con un horizonte temporal entre 24 y 36 semanas, diferenciando un “corto plazo” que correspondía a 8 semanas y un “largo plazo” a 32 o 36 semanas. En el periodo de corto plazo se realiza una evaluación del paciente con el fin de observar la respuesta al tratamiento con el medicamento y en el largo plazo se evalúa si el paciente logra una remisión o tiene una recaída. En varios de los artículos se propone que la extrapolación simple de los hallazgos en el corto plazo, no afecta los resultados, por lo que no consideraron pertinente modelar eventos a más largo plazo.

Con la información anterior, y teniendo en cuenta la forma como fueron valorados los desenlaces en los estudios clínicos incluidos para la evaluación de efectividad y seguridad (8), se consideran relevantes para este estudio, los siguientes desenlaces: retiro del tratamiento por eventos

adversos o falta de eficacia, tasa de respuesta, ausencia de crisis de pánico y tasa de recaída. Estos desenlaces fueron tenidos en cuenta para la construcción del modelo analítico, el cual fue discutido, modificado y validado según la opinión de expertos clínicos y metodólogos y teniendo en cuenta los comentarios recibidos por los actores relevantes a través de la página web del instituto.

En el modelo planteado (Figura 1), un paciente con TFS candidato a terapia farmacológica de mantenimiento, 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 que hace parte de las alternativas de primera línea. Durante las primeras ocho semanas, el paciente puede experimentar ausencia de crisis de pánico completos (definidos según el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales DSM-IV), en cuyo caso se considera que el medicamento logró su objetivo. Si no se logra eliminar las crisis de pánico, 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 experimentar una recaída, referida a la aparición de al menos una crisis de pánico completo en un mes en un horizonte temporal de "largo plazo" de 32 semanas.

Figura 1: Modelo de decisión analítica



El modelo supone que los eventos adversos que conllevan a un retiro del tratamiento se experimentan a las 4 semanas después de iniciar el tratamiento, debido a que en este lapso de tiempo ocurren la mayoría de estos eventos según algunas guías de práctica clínica (9-11). Adicionalmente, se supone que la evaluación sobre el efecto del medicamento se realiza a las 8 semanas, en donde se decide cambiarlo por falta de eficacia inicial, o continuar con dicha alternativa por el resto del horizonte temporal. En los cursos de acción de recaída y presencia de crisis de pánico se asumió que el paciente experimenta entre uno y cuatro crisis de pánico completo al mes según los datos del DSM-IV, modificando dicho dato en el análisis de sensibilidad.

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 e imipramina. Lo anterior se extrajo de la EE realizada por el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE, por su sigla en inglés) del Reino Unido para pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (9) y fue validada su pertinencia para esta evaluación, en reuniones presenciales realizadas entre los integrantes del grupo desarrollador de esta EE y expertos clínicos.

Debido a que el supuesto anterior implica que en los cursos de acción de cada alternativa se le introducen datos de efectividad y costos de un medicamento hipotético, y que esto podría introducir efectos no atribuibles a cada uno de los ISRS analizados, se realizó un análisis de sensibilidad eliminando los cursos de acción posteriores a un cambio de medicamento. Lo anterior, se hace para describir el impacto que tiene en los resultados, la introducción de un cambio de tratamiento considerado el promedio de los restantes.

En cualquier curso de acción, se consideró la posibilidad de que el paciente experimente eventos adversos que no implican el retiro del tratamiento. Específicamente, se incluyó la frecuencia de los siguientes eventos: náuseas, dolor de cabeza e insomnio, por considerar de acuerdo con la información de los estudios incluidos y en la ficha técnica de los medicamentos, que son los eventos adversos más frecuentes.

Finalmente, debido a que en los estudios clínicos se identificó que un desenlace importante de la terapia de mantenimiento es la respuesta del paciente al medicamento, definida como un puntaje menor o igual a 2 en la escala de impresión global clínica de mejoría (CGI-I, por sus siglas en inglés), se realizó un análisis de sensibilidad modificando la estructura del modelo base de la Figura 1, reemplazando la ausencia de crisis de pánico por la respuesta al medicamento.

2.5.2 Probabilidades

El cálculo de las probabilidades de los cursos se basó en los estudios descritos en el informe de efectividad y seguridad (8), en donde se identificó una revisión sistemática de la literatura (12) de la cual, fueron consultados y extraídos los datos los estudios primarios que compararan alguno de los medicamentos abordados en esta evaluación, entre sí o contra placebo. La información de los ensayos clínicos aleatorios fue extraída y sintetizada en tablas de evidencia. Con esta información, se evaluó la existencia de comparaciones directas entre medicamentos y la similitud entre los estudios incluidos respecto a la metodología utilizada, población incluida y dosis administradas, con el fin de identificar los trabajos que fueran susceptibles de ser combinados para generar un estimador de efecto combinado (meta-análisis).

En total se identificaron 4 ensayos clínicos para fluvoxamina con información para el cálculo de uno o más cursos de acción del modelo y que mostraban similitud en las características de la población así como en los comparadores y desenlaces (17-20), para paroxetina se encontraron 9 estudios (21-29) para sertralina 6 (23, 28, 30-33), para fluoxetina 2 (34, 35) para imipramina 6 (19, 20, 33, 36-38) y para escitalopram 1 (39). Del total de estudios, cuatro presentaban 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 (incluyendo la respuesta, que fue utilizada en el análisis de sensibilidad), así como las probabilidades de experimentar náuseas, dolor de cabeza o insomnio. Para el caso de escitalopram, no se encontró una cuantificación de la probabilidad de respuesta, por lo que en el análisis de sensibilidad de asumió igual al valor base de ausencia de crisis de pánico. En la Tabla 2, se muestran las probabilidades de ausencia de crisis de pánico condicionadas a un cambio de tratamiento debido a eventos adversos o a una falta de respuesta. Para la 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.

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 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	0,062	0,011	0,1901	8	128	(39)
Ausencia de crisis de pánico	0,5	0,3098	0,669	64	128	(39)
Respuesta	-	-	-	-	-	-
Dolor de cabeza	0,156	0,077	0,278	20	128	(39)
Náuseas	0,132	0,051	0,248	17	128	(39)
Insomnio	0,140	0,0541	0,286	18	128	(39)
Fluvoxamina						
Retiro por eventos adversos	0,211	0,1201	0,3361	38	180	(17-20)
Ausencia de crisis de pánico	0,592	0,4434	0,722	93	157	(17-19)
Respuesta	0,643	0,444	0,815	56	87	(17)
Dolor de cabeza	0,230	0,108	0,369	33	143	(17, 19)
Náuseas	0,496	0,319	0,661	71	143	(17, 19)
Insomnio	0,247	0,121	0,429	23	93	(17)
Paroxetina						
Retiro por eventos adversos	0,097	0,067	0,131	122	1261	(21, 22, 25-29)
Ausencia de crisis de pánico	0,607	0,554	0,667	765	1259	(21, 22, 24-29)
Respuesta	0,723	0,671	0,779	799	1105	(21, 22, 26-29)
Dolor de cabeza	0,223	0,161	0,289	128	573	(24-28)
Nauseas	0,237	0,189	0,292	225	949	(24-29)
Insomnio	0,188	0,136	0,241	168	889	(24-26, 28, 29)
Sertralina						
Retiro por eventos adversos	0,114	0,078	0,165	93	809	(23, 28, 30-32)
Ausencia de crisis de pánico	0,568	0,481	0,658	231	406	(23, 28, 31, 32)
Respuesta	0,698	0,577	0,797	204	292	(23, 28, 30)
Dolor de cabeza	0,305	0,246	0,372	277	744	(23, 28, 30, 32, 33)
Nauseas	0,294	0,218	0,378	126	428	(23, 28, 31-33)

Insomnio	0,234	0,177	0,296	171	728	(23, 28, 30, 32)
Fluoxetina						
Retiro por eventos adversos	0,0705	0,027	0,147	18	255	(34, 35)
Ausencia de crisis de pánico	0,438	0,317	0,556	107	244	(34, 35)
Respuesta	0,576	0,461	0,687	147	255	(34, 35)
Dolor de cabeza	0,033	0,0008	0,185	3	90	(35)
Nauseas	0,044	0,001	0,202	4	90	(35)
Insomnio	0,033	0,0007	0,146	3	90	(35)
Imipramina						
Retiro por eventos adversos	0,217	0,141	0,322	68	312	(19, 36-38, 41) 41)
Ausencia de crisis de pánico	0,552	0,341	0,772	42	76	(19, 37)
Respuesta	0,481	0,227	0,684	40	83	(37)
Dolor de cabeza	0,666	0,443	0,841	58	87	(19, 33, 41)
Nauseas	0,308	0,129	0,504	21	68	(19, 33)
Insomnio	0,471	0,219	0,721	25	53	(36, 41)

Tabla 2. Probabilidades de los cursos de acción del modelo posterior un cambio de tratamiento

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Parámetros de la distribución		Fuente
		Mínimo	Máximo	n	N	
Promedio de todos los medicamentos considerados						
Ausencia de crisis de pánico	0,574	0,5357	0,6153	1302	2270	Ver Tabla 1
Recaída	0,0461	0,0102	0,1299	10	217	(24, 30, 35, 38)

2.5.3 Desenlaces y valoración

Debido a que la recomendación del manual metodológico de EE (6), es utilizar los años de vida ajustados por calidad (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 a través de la plataforma OVID en agosto de 2015, utilizando un protocolo de búsqueda con términos controlados relacionados con la enfermedad y con calidad de vida (Anexo 4). 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 (42-44).

En la búsqueda realizada en la base de datos Medline, se identificaron 10 referencias de las cuales se incluyeron 2 (45-46). Por otro lado, en las búsquedas libres y en las revisiones sistemáticas se encontraron 3 estudios (13, 46-47). La mayoría de estos trabajos son estudios poblacionales o ensayos clínicos aleatorios que calculan una ponderación de calidad de vida con el EQ-5D o el SF-6D en uno o varios momentos del tiempo, sin diferenciarla por algún curso de acción del árbol de decisiones, por lo que no fueron útiles para incluirlos en el análisis.

Únicamente el artículo de Mavissakalian (13) informa ponderaciones de utilidad según diferentes niveles de severidad de la enfermedad. Los autores indican que las ponderaciones de utilidad fueron extraídas de otros estudios en depresión y ansiedad generalizada, sin indicar cuales fueron dichos estudios ni explicar detalladamente la metodología utilizada para extrapolar los datos. Se calcularon utilidades para respuesta y remisión, pero no para pacientes con ausencia o presencia de crisis de pánico, como lo requiere el modelo aquí propuesto. Por las limitaciones metodológicas y las disparidades con los cursos de acción planteados, se decidió no utilizar los datos del estudio referido y considerar unos desenlaces medidos en unidades naturales como número de crisis de pánico evitadas.

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 guías de práctica clínica (9-11), la estimación de costos de la EE publicada y una consulta a expertos clínicos, con el fin de diseñar un caso tipo para cada escenario analizado.

Se consideraron los costos 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 de costos. A continuación se presenta el proceso de valoración de los recursos para el caso de medicamentos y procedimientos. Debido a que todos los costos calculados son para el 2014, año para el cual se desarrolla la evaluación, no se consideró necesario ajustar ninguna variable por inflación.

2.6.1 Medicamentos

Para el caso de la valoración de los medicamentos, se utilizó el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para el año 2014 (enero-diciembre), tomando como base el canal institucional-laboratorio. 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.

Adicionalmente se revisaron las circulares de regulación de precios de MinSalud, con el fin de identificar si a la fecha existe un precio máximo regulado de alguna de las alternativas de comparación. El procedimiento para calcular los precios de los medicamento siguió las recomendaciones del manual metodológico del IETS (6).

En la Tabla 3 se presentan toda la información sobre los Códigos Únicos de Medicamentos (CUM), dosis y precios promedio de los medicamentos abordados como alternativas de comparación, mientras que en la Tabla 4 se presenta el resumen del precio por miligramo, las dosis y el costo del tratamiento durante las 32 semanas del horizonte temporal. Para los precios de las alternativas de comparación, se asumió una distribución triangular construyendo los valores mínimo, promedio y máximo a partir de los precios mínimos, promedios y máximos del SISMED reportados en la Tabla 4.

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 TP se utilizan dosis más bajas respecto a otros trastornos como el de ansiedad generalizada, el obsesivo compulsivo o la depresión, por lo que se asumieron las dosis más bajas disponibles y en el análisis de sensibilidad se analizó el impacto en los resultados de la administración de dosis más altas: 20 mg/día para escitalopram, 40 mg/día para paroxetina, 100 mg/día para sertralina, 20 mg/día para fluoxetina, 200 mg/día para fluvoxamina y 75 mg/día para imipramina.

Tabla 3. Precio de los medicamentos de las alternativas de comparación

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 Blister 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	12,309 7	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	14,427 5	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	15,581 1	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	24,059 9	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	\$ 266.309	\$ 301.231	\$ 455.798
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	\$ 2.157.533,0 0	\$ 2.204.214,9 9	\$ 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 PVDCTRANSARENTE/ALUMI NIO	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	\$ 1.371.305,0 0	\$ 1.388.030,0 4	\$ 1.428.494,61
TOTAL				20	7300		\$ 56,42	\$ 64,319	\$ 86,67		\$ 1.128	\$ 1.141	\$ 1.733	\$ 411.835	\$ 416.711	\$ 632.709
Fluoxetina																
FLUOXETINA 20 MG TABLETAS	CAJA PLEGADIZA POR 14 TABLETAS	20007689- 1	0,691	40	10950	280	\$ 0,0045	\$ 0,0111	\$ 0,0128	N.A.	\$ 0,180	\$ 0,444	\$ 0,511	\$ 66	\$ 162	\$ 187
FLUOXETINA 20 MG	XESTUCHE POR 100 CAPSULAS EN BLISTER DE PVC INCOLORO/ALUMINIO	38818-5	1,685	40	10950	2000	\$ 0,0236	\$ 0,0257	\$ 0,0320	N.A.	\$ 0,944	\$ 1,030	\$ 1,281	\$ 344	\$ 376	\$ 467

	ESTUCHE POR 100 CAPSULAS EN BLISTER DE PVC INCOLORO/ALUMINIO	38818-8	4,689	40	10950	2000	\$ 0,0008	\$ 0,0696	\$ 0,0891	N.A.	\$ 0,031	\$ 2,783	\$ 3,563	\$ 11	\$ 1.016	\$ 1.301
	USO INSTITUCIONALES:CAJA POR 250 CAPSULAS DURAS COLOR VERDE BLANCO EN BLISTER PVC ALUMINIO	20007054-4	0,512	40	10950	5000	\$ 0,0051	\$ 0,0054	\$ 0,0072	N.A.	\$ 0,205	\$ 0,216	\$ 0,287	\$ 75	\$ 79	\$ 105
FLUOXETINA 20 MG TABLETAS	BLISTER PACK LAMINADO ALUMINIO LACADO EN SU CARA INTERNA POR 10 TABLETAS EN ESTUCHE DE CARTULINA POR 300TABLETAS	20015903-6	2,745	40	10950	200	\$ 0,4530	\$ 0,5113	\$ 0,7000	N.A.	\$ 18,118	\$ 20,450	\$ 28,001	\$ 6.613	\$ 7.464	\$ 10.220
	USO INSTITUCIONAL PROHIBIDA: BLISTER PACK LAMINADO ALUMINIO LACADO EN SU CARA INTERNA SU VENTA EN ESTUCHE DE CARTULINA POR 300	20015903-14	2,745	40	10950	6000	\$ 0,0151	\$ 0,0170	\$ 0,0233	N.A.	\$ 0,604	\$ 0,682	\$ 0,933	\$ 220	\$ 249	\$ 341
	CAJA PLEGADIZA DE CARTON POR 14 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	19905764-1	0,199	40	10950	280	\$ 0,0002	\$ 0,0003	\$ 0,0003	N.A.	\$ 0,009	\$ 0,011	\$ 0,013	\$ 3	\$ 4	\$ 5
FLUOXETINA 20MG C PSULAS	CAJAS CON 14 C PSULAS EN BLISTERES DE PVC/PVDC/ ALUMINIO POR 7 C PSULAS EN CADA BLISTER	47547-2	5,448	40	10950	280	\$ 0,0206	\$ 0,2265	\$ 0,2969	N.A.	\$ 0,825	\$ 9,060	\$ 11,877	\$ 301	\$ 3.307	\$ 4.335
FLUOXETINA CAPSULAS POR 20 MG	CAJA POR 10 CAPSULAS EN BLISTER PVC / ALUMINIO	10815-1	69,099	40	10950	200	\$ 0,1244	\$ 1,0147	\$ 5,5279	N.A.	\$ 4,975	\$ 40,589	\$ 221,117	\$ 1.816	\$ 14.815	\$ 80.708
FLUOXETINA TABLETAS 20 MG	CAJA X 300 TABLETAS BLISTER PVC/ALU X 10 TABLETAS CON BOLSA	19956947-3	2,063	40	10950	6000	\$ 0,0000	\$ 0,0001	\$ 0,0001	N.A.	\$ 0,002	\$ 0,003	\$ 0,005	\$ 1	\$ 1	\$ 2
	CAJA X 300 TABLETAS BLISTER PVC/ALUMINIO X 10 TABLETAS	19956947-6	5,327	40	10950	6000	\$ 0,0320	\$ 0,0351	\$ 0,0985	N.A.	\$ 1,278	\$ 1,405	\$ 3,942	\$ 467	\$ 513	\$ 1.439
MOLTOBEN 20 MG CAPSULAS	CAJA PLEGADIZA POR 20 C PSULAS EN BLISTER DE PVC TRANSPARENTE ALUMINIO EN BLISTER POR 10 C PSULAS PRAGMATEN CAJA POR 1 C	39989-3	0,637	40	10950	400	\$ 0,0096	\$ 0,3363	\$ 1,2124	N.A.	\$ 0,382	\$ 13,452	\$ 48,498	\$ 140	\$ 4.910	\$ 17.702
PRAGMATEN 20 MG CAPSULAS	PSULAS EN BLISTER ALUMINIO / PVC TRANSPARENTE	38369-6	3,943	40	10950	20	\$ 23,0659	\$ 24,2335	\$ 29,5717	N.A.	\$ 922,637	\$ 969,339	\$ 1.182,869	\$ 336.763	\$ 353.809	\$ 431.747

PROZAC 20 MG CAPSULAS	CAJA POR 14 CAPSULAS EN BLISTER ACLAR/ALUMINIO	29593-3	0,014	40	10950	280	\$ 0,0610	\$ 0,0615	\$ 0,0624	N.A.	\$ 2,441	\$ 2,460	\$ 2,497	\$ 891	\$ 898	\$ 911
PROZAC 20 MG CAPSULAS	CAJA POR 28 CAPSULAS EN BLISTER ACLAR/ALUMINIO	29593-4	0,203	40	10950	560	\$ 0,2629	\$ 0,7031	\$ 0,7877	N.A.	\$ 10,517	\$ 28,126	\$ 31,507	\$ 3.839	\$ 10.266	\$ 11.500
Total							\$ 2,260	\$ 2,842	\$ 4,561		\$90,4	\$113,68	\$182,44	\$24.747	\$31.119	\$49.942
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	\$5.032	\$5.309	\$1.288.912	\$1.836.853	\$1.938.129
Imipramina																
IMIPRAMINA 25 MG	CAJA PLEGADIZA POR 50 TABLETAS CUBIERTAS EN BLISTER DE PVC / ALUMINIO POR 10 TABLETAS CUBIERTAS CADA UNO INCLUYE FOLLETO	58148-1	24,053	25	9125	1250	\$ 1,79	\$ 2,17	\$ 5,18	N.A.	\$ 44,80	\$ 54,29	\$ 129,43	\$ 16.351,39	\$ 495.417,51	\$ 47.243,68
TOFRANIL 10 MG GRAGEAS	CAJA POR 20 GRAGEAS Blister de Aluminio PVDC Aluminio/PVDC/PE/PVDC	227371-1	0,388	25	9125	200	\$ 25,01	\$ 41,41	\$ 48,46	N.A.	\$ 625,26	\$ 1.035,20	\$ 1.211,44	\$ 228.220,03	\$ 9.446.207,40	\$ 442.176,89
IMIPRAMINA CLORHIDRATO TABLETAS 25 MG	CAJA PLEGADIZA POR 50 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO POR 10 TABLETAS CADA UNO	19940399-1	5,985	25	9125	1250	\$ 2,60	\$ 3,05	\$ 3,92	N.A.	\$ 64,91	\$ 76,35	\$ 98,01	\$ 23.690,75	\$ 696.696,77	\$ 35.774,33
IMIPRAMINA CLORHIDRATO TABLETAS 25 MG	CAJA PLEGADIZA POR 100 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO POR 10 TABLETAS CADA UNO	19940399-2	54,656	25	9125	2500	\$ 1,62	\$ 1,84	\$ 3,59	N.A.	\$ 40,53	\$ 45,96	\$ 89,81	\$ 14.792,75	\$ 419.362,41	\$ 32.781,59
IMIPRAMINA TABLETAS RECUBIERTAS 25 MG	CAJA POR 300 TABLETAS EN 10 BLISTER PVDC/ALUMINIO POR 30 TABLETAS CADA UNO	20028647-4	0,617	25	9125	7500	\$ 2,10	\$ 2,28	\$ 2,51	N.A.	\$ 52,60	\$ 56,91	\$ 62,65	\$ 19.199,83	\$ 519.345,11	\$ 22.866,17
IMIPRAM 10 MG IMIPRAM 10 MG	CAJA PLEGADIZA POR 50 TABLETAS RECUBIERTAS 5 BLISTER POR 10 TABLETAS RECUBIERTAS CADA UNO	20030724-2	0,341	25	9125	500	\$ 1,09	\$ 1,09	\$ 1,09	N.A.	\$ 27,24	\$ 27,24	\$ 27,24	\$ 9.943,64	\$ 248.591,07	\$ 9.943,64



	CAJA PLEGADIZA POR 100 TABLETAS RECUBIERTAS 10 BLISTER POR 10 TABLETAS RECUBIERTAS CADA UNO	20030724- 4	13,961	25	9125	1000	\$ 19,27	\$ 29,56	\$ 41,82	N.A.	\$ 481,66	\$ 738,97	\$ 1.045,60	\$ 175.806,29	\$ 6.743.068,3 4	\$ 381.643,07
TOTAL			100	25	9125		\$ 4,28	\$ 6,01	\$ 9,49	N.A.	\$ 106,90	\$ 150,37	\$ 237,24	\$ 39.017,36	\$ 1.372.137	\$ 86.591

Tabla 4. 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	\$ 56,106	\$ 64,319	\$ 86,748	\$ 251.355	\$ 288.147	\$ 388.629
Sertralina	50	\$ 1,825	\$ 2,044	\$ 3,927	\$ 20.440	\$ 22.888	\$ 43.984
Fluoxetina	10	\$ 2,260	\$ 2,842	\$ 4,561	\$ 5.063	\$ 6.367	\$ 10.217
Fluvoxamina	100	\$ 35,972	\$ 50,339	\$ 53,080	\$ 805.782	\$ 1.127.600	\$ 1.188.993
Imipramina	25	\$ 4,276	\$ 6,015	\$ 9,490	\$ 23.945	\$ 33.683	\$ 53.141

2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos

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 5, se presentan los procedimientos incluidos en el análisis.

Tabla 5 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 especializadal	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 incluidos. Se tuvieron en cuenta los costos diferenciales para cada caso, sin incluir los comunes a las alternativas (como las consultas de seguimiento del paciente) debido a que no influyen en los cálculos incrementales. El tratamiento de los eventos adversos y su duración se estableció mediante la consulta a guías de práctica clínica desarrolladas en el país y a expertos clínicos. Los medicamentos incluidos se costearon 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. Para estos costos se asumió una distribución triangular con parámetros mínimo, promedio y máximo presentados en la Tabla 6 y establecidos con los rangos de precios del SISMED y del ISS 2001.

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

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)
Costo adicional por experimentar 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
Costo adicional por experimentar 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
Costo adicional por experimentar 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 adicional por ataque de pánico				
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

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, se considera 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:

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

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 al número de crisis de pánico evitadas. Esta razón indicaría el costo adicional por cada crisis de pánico evitada. En esta evaluación, dado que se incluyen múltiples posibles comparadores, cada tecnología se comparará con la siguiente tecnología menos costosa.

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 $RICE < \lambda$ (48).

En Colombia, a la fecha, no se ha estimado el umbral de costo-efectividad para una tecnología en salud, 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 políticas (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 (7, 42).

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.

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 (49).

Adicional a los resultados del case base, se realizaron diversos análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. También se llevó a cabo un análisis de tornado y uno de extremos en las probabilidades de lograr ausencia de crisis de pánico y sobre el costo de los medicamentos. Se eligieron estas variables para los análisis de sensibilidad debido a que se identificaron como las más importantes para la relación de costos y efectividad de las alternativas de comparación. Finalmente, para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante 10.000 simulaciones de Montecarlo. 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 calcularon utilizando el programa Data TreeAge Pro 2013®.

3. Resultados

3.1 Resultados del caso base

En la Tabla 7 se presentan los resultados del caso base, ordenando las alternativas de menor a mayor costo, en donde se evidencia que sertralina es la alternativa menos costosa, con un valor de \$247.957, y una efectividad de 0,5433. Si se considera una cohorte hipotética de 1.000 pacientes, el costo esperado de sertralina sería de \$247.957.027 y se esperaría que logre eliminar las crisis de pánico en 543 pacientes durante un horizonte temporal de 32 semanas. De otro lado, paroxetina se presenta como la alternativa con mayor efectividad esperada con 0,5765 y un costo esperado de \$407.959 por paciente. Escitalopram, fluoxetina, imipramina y fluvoxamina fueron alternativas que según las categorías arriba detalladas, son tecnologías “dominadas” por sertralina o paroxetina.

Al excluir las alternativas dominadas, el costo por evitar un ataque de pánico adicional con paroxetina, comparado con sertralina, es de \$4.814.953, valor que está por debajo del umbral de un PIB per cápita. Por lo tanto, paroxetina es potencialmente costo-efectiva respecto a sus comparadores. Sin embargo, esta conclusión requiere de un cuidadoso análisis, dadas las ya descritas similitudes en efectividad de las tecnologías y por tanto, en los desenlaces esperados.

Tabla 7 Resultados del caso base

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Sertralina	\$247.957		0,5433		
Fluoxetina	\$251.758	\$3.801	0,4274	-0,1158	Dominada
Imipramina	\$299.581	\$51.624	0,5315	-0,0117	Dominada
Escitalopram	\$357.035	\$109.078	0,4813	-0,0619	Dominada
Paroxetina	\$407.959	\$160.002	0,5765	0,0332	\$4.814.953
Fluvoxamina	\$844.221	\$436.262	0,5613	-0,0152	Dominada

3.2 Análisis de sensibilidad

En la Tabla 8, se presentan los resultados de los análisis de sensibilidad al modificar el desenlace en salud por semanas libres de ataques de pánico, al considerar dosis más altas para cada medicamento, al tener en cuenta el número máximo de ataques de pánico al mes para los pacientes que permanecen sintomáticos, al considerar la respuesta al medicamento en lugar de ausencia de ataques de pánico y al excluir los cursos de acción posteriores al cambio de medicamento. En ninguno de estos análisis de sensibilidad, fue modificado el resultado

encontrado, paroxetina se mantiene como la alternativa costo-efectiva pero con una efectividad similar entre las alternativas bajo comparación. De otro lado, al considerar la tasa de respuesta y excluir los cursos de acción posteriores al cambio de tratamiento, fluoxetina se convierte en la alternativa menos costosa, sin modificar esto los resultados de costo-efectividad.

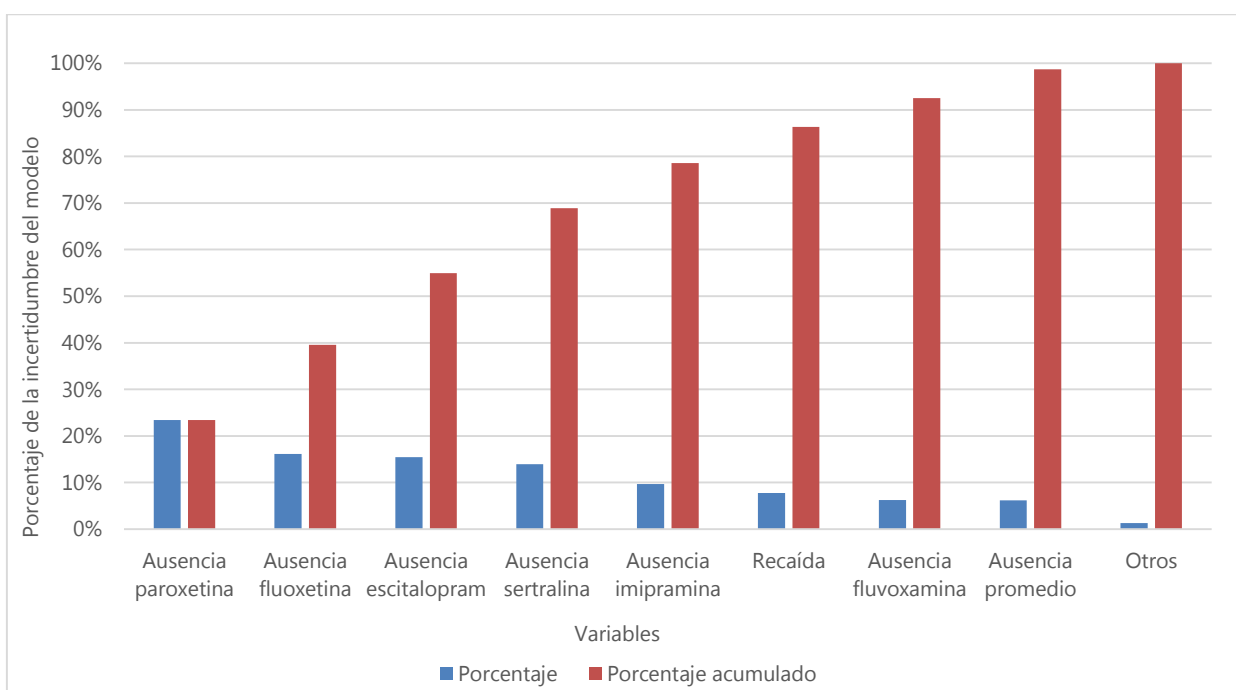
Tabla 8. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Desenlace en salud: semanas libres de crisis de pánico					
Sertralina	\$247.957		22,8923		
Fluoxetina	\$251.758	\$3.801	20,9329	-1,9593	Dominada
Imipramina	\$299.581	\$51.624	22,2769	-0,6153	Dominada
Escitalopram	\$357.035	\$109.078	21,9567	-0,9356	Dominada
Paroxetina	\$407.959	\$160.002	23,5743	0,6820	\$234.598
Fluvoxamina	\$844.221	\$436.262	22,8510	-0,7233	Dominada
Modificando ausencia de crisis de pánico por tasa de respuesta (CGI-I menor o igual a 2)					
Fluoxetina	\$201.963		0,5497		
Sertralina	\$205.270	\$32.100	0,6527	0,1030	\$32.100
Imipramina	\$319.825	-\$658.554	0,4788	-0,1739	Dominada
Escitalopram	\$357.035	-\$885.565	0,4813	-0,1714	Dominada
Paroxetina	\$391.089	\$7.996.976	0,6760	0,0232	\$7.996.976
Fluvoxamina	\$859.881	-\$6.163.398	0,5999	-0,0761	Dominada
Cambio a dosis más altas de los medicamentos					
Sertralina	\$375.804		0,5433		
Fluoxetina	\$405.518	\$29.714	0,4274	-0,1158	Dominada
Imipramina	\$489.768	\$113.964	0,5315	-0,0117	Dominada
Escitalopram	\$615.641	\$239.837	0,4813	-0,0619	Dominada
Paroxetina	\$724.777	\$348.973	0,5765	0,0332	\$10.501.693
Fluvoxamina	\$1.582.538	\$857.761	0,5613	-0,0152	Dominada
Suponiendo 4 crisis de pánico al mes para los pacientes que permanecen sintomáticos					
Sertralina	\$515.210		0,5433		
Fluoxetina	\$576.504	\$61.294	0,4274	-0,1158	Dominada
Imipramina	\$584.890	\$69.680	0,5315	-0,0117	Dominada
Escitalopram	\$651.741	\$136.531	0,4813	-0,0619	Dominada
Paroxetina	\$655.199	\$139.989	0,5765	0,0332	\$4.212.701
Fluvoxamina	\$1.112.685	\$457.486	0,5613	-0,0152	Dominada
Excluyendo los cursos de acción posteriores al cambio de medicamento					
Fluoxetina	\$57.305	\$0	0,3888		
Sertralina	\$84.139	\$26.834	0,4804	0,0916	\$26.834

Imipramina	\$110.862	\$26.722	0,4123	-0,0681	Dominada
Escitalopram	\$182.676	\$98.536	0,4471	-0,0332	Dominada
Paroxetina	\$259.203	\$175.064	0,5235	0,0432	\$175.064
Fluvoxamina	\$667.069	\$407.866	0,4458	-0,0778	Dominada

Adicionalmente, con el fin de identificar las variables que contribuyen en mayor medida a la incertidumbre, se realizó un análisis de tornado en donde se incorporan todos los parámetros del modelo. En la Figura 2, se presentan los resultados de este análisis, en donde se evidencia que las probabilidades de alcanzar ausencia de crisis de pánico y la probabilidad de recaída aportan el 98% de la incertidumbre, por tanto, son estas, las variables que más impactan los resultados si son modificadas respecto al caso base. Cabe anotar que los precios de las alternativas no contribuyen en mayor medida a la incertidumbre del modelo, especialmente los de las alternativas dominadas.

Figura 2. Resultados del análisis de tornado



Adicionalmente, se realizaron análisis de umbrales alrededor de los precios de las alternativas y de las probabilidades de alcanzar una ausencia de crisis de pánico. Para el caso de los precios se evidenció que incluso a un precio de \$0 por miligramo escitalopram, fluoxetina, sertralina y fluvoxamina no logran ser costo-efectivas ya que la RICE de paroxetina se mantiene por debajo del umbral de costo-efectividad. En la tabla 9 se presenta este análisis, en donde se calcula la RICE de cada medicamento (asumiendo un precio de \$0 por miligramo) comparado con paroxetina, en este escenario, ningún caso sobrepasa el umbral de 1 PIB per cápita. Para el caso

de imipramina, inclusive a un precio de \$0, esta, continúa siendo dominada por sertralina y paroxetina por lo que no fue necesario calcular la RICE.

Tabla 9. Análisis de umbral sobre los precios

Alternativas	Precio por MG	RICE de paroxetina comparado con cada medicamento
Escitalopram	\$0	\$1.841.707
Fluvoxamina	\$0	\$10.604.490
Fluoxetina	\$0	\$1.074.305
Sertralina	\$0	\$5.352.128

Para el caso de las probabilidades de ausencia de crisis de pánico, se encuentra que pequeñas modificaciones en su valor generan grandes cambios en los resultados. En la medida en que alguno de los ISRS logre diferenciarse de alguno de sus comparadores en su efectividad para lograr ausencia de crisis de pánico, se volverá costo-efectivo. En la Tabla 10, se presentan los valores para los cuales cada medicamento se vuelve costo-efectivo, en donde se aprecia que los valores son relativamente parecidos y únicamente paroxetina requiere un valor umbral un poco menor. Cabe anotar que los valores umbrales de todos los medicamentos presentados en la Tabla 10, son menores a los valores máximos posibles expuestos en la Tabla 1, lo que significa que existe una probabilidad dentro de la incertidumbre del modelo de que cualquier alternativa sea costo-efectiva.

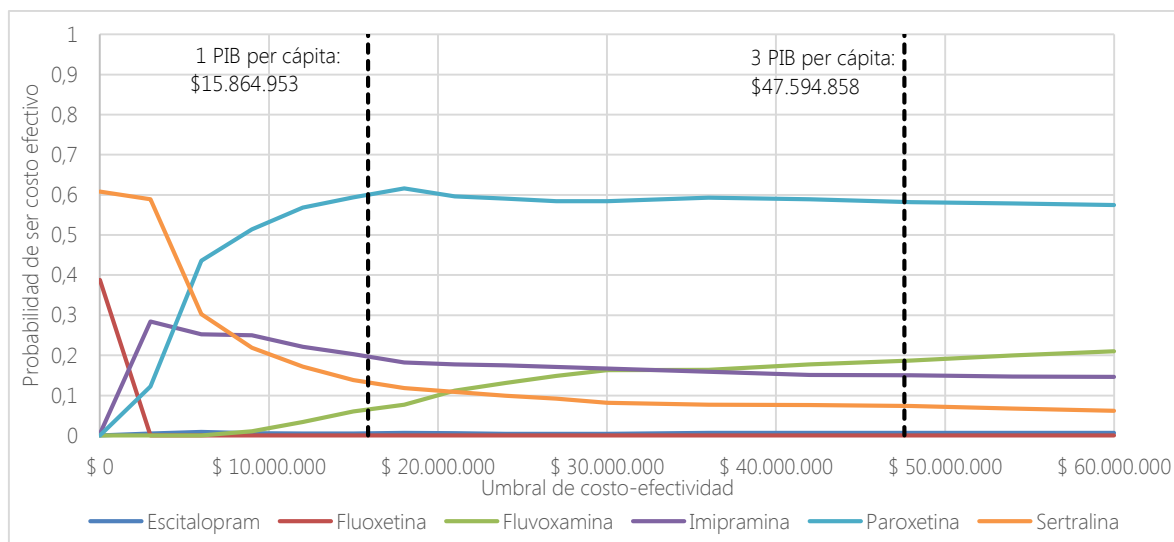
Tabla 10. Análisis de umbral sobre la probabilidad de ausencia de crisis de pánico

Alternativas	Valor a partir de cual el medicamento se vuelve costo-efectivo
Escitalopram	0,60464
Fluoxetina	0,6157
Fluvoxamina	0,62502
Imipramina	0,60939
Paroxetina	0,57994
Sertralina	0,60406

Finalmente, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentan en una curva de aceptabilidad de la figura 3, en donde las líneas punteadas verticales representan el umbral de 1 o 3 veces el PIB per cápita del país. Se puede apreciar que fluoxetina y escitalopram tienen una probabilidad de ser costo-efectiva de casi cero a cualquier umbral de costo-efectividad, excepto cuando es menor a \$1.000.000, en donde asciende al 38%. Sertralina sería la alternativa con mayor probabilidad de ser costo-efectiva si se está dispuesto a pagar hasta \$5.300.000 por ataque de pánico evitado. Si se considera el umbral de 1 vez el PIB per cápita, paroxetina, tiene la probabilidad más alta de ser costo-efectiva con un 59,6%, seguida por imipramina con 19,6%,

sertralina con 13.1% y fluvoxamina con 7,1%. Estos resultados son consistentes cuando se considera un umbral de 3 veces el PIB per cápita.

Figura 3. Curva de aceptabilidad de costo-efectividad



4. Discusión

El trastorno de pánico 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 2003 (4) se estima una prevalencia de vida de 1,2%, y del 1,05% en la encuesta de salud mental de Medellín 2011-2012 (5). Es posible que estas cifras subestimen la frecuencia real de este trastorno debido a la dificultad de definirlo como entidad nosológica. Las personas con TP 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 crisis de pánico 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 (9-11), la sintomatología del trastorno puede ser refractaria a los tratamientos en parte por la dificultad en encontrar una terapéutica que sea efectiva para el pánico y las comorbilidades que habitualmente lo acompañan.

Los resultados de esta EE indican que paroxetina podría tener una mejor relación entre costos y beneficios para el tratamiento de mantenimiento en primera línea de pacientes con TP respecto a sus demás comparadores. Paroxetina, con una RICE de \$4.814.953 por ataques de pánico evitado comparada 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 lograr ausencia de crisis de pánico. Esta variable es la que más impacta los resultados, ya que cualquier medicamento se volvería costo-efectivo si se alcanzan probabilidades entre 0,57 y 0,62 (como se muestra en la tabla 10), valores que caen dentro de los valores mínimo y máximo de sus distribuciones de probabilidad. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico indican que a partir de un umbral de costo-efectividad de \$5.300.000 paroxetina tiene la mayor probabilidad de ser costo-efectiva, valor que está por debajo de 1 PIB per cápita.

La incertidumbre alrededor de las probabilidades de ausencia de crisis de pánico y la similitud entre la efectividad esperada de las alternativas, sugieren que la conclusión sobre la razón de costo-efectividad de paroxetina, sea analizada de manera crítica, pues los resultados aquí presentados indican que todos los medicamentos evaluados tienen una efectividad similar y no hay información proveniente de estudios de investigación clínica, que muestre diferencias clínicas o estadísticamente significativas entre ellos. Lo anterior, se reafirma en la medida en que existen pocos estudios con comparaciones entre principios activos y los pocos que hay, muestran lo ya descrito en varios apartes de este informe: similar efectividad. Esta información fue verificada con los expertos clínicos consultados durante las etapas de desarrollo de esta evaluación.

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. Una estrategia que puede considerarse según estos resultados, es la inclusión al POS de todos los medicamentos aquí evaluados para pacientes con TP como un grupo terapéutico. Esto implicaría incluir escitalopram, fluvoxamina y paroxetina al POS para el tratamiento del TP estableciendo un rango de precios razonable para todo el grupo. Las metodologías para la definición de subgrupos de medicamentos teniendo en cuenta los precios basados en el valor (50) podrían servir para definir esta estrategia de entrada.

Estos resultados van en la misma línea que otras evaluaciones económicas sobre estrategias farmacológicas en trastorno de ansiedad generalizada (14-16), en donde encuentran que paroxetina y sertralina parecen tener un mejor perfil de costo-efectividad, pero con pocas diferencias en efectividad. Para el caso específico del TP, la única EE disponible (13) no hace una comparación entre medicamentos por lo que no es posible establecer similitudes y diferencias entre los resultados allí descritos y los encontrados en este trabajo.

Es importante mencionar que en las GPC sobre trastornos de ansiedad (9-11) se menciona que las diferentes formas de psicoterapia son estrategias terapéuticas igual o más importantes que el tratamiento farmacológico para el contexto de TP. 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 tienen tamaños de muestra pequeños y realizan comparaciones contra placebo y no entre principios activos. Por ejemplo, para escitalopram, que es tecnología que el MinSalud priorizó para realizar esta EE, se contó con un ensayo clínico aleatorio (39) con un tamaño de muestra pequeño y con placebo como comparador. 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 al desenlace, en la búsqueda de utilidades únicamente se encontró un estudio que calculaba ponderaciones de utilidad diferenciadas por grados de severidad, las cuales no correspondían a los cursos de acción del modelo ni se clarificaba la metodología y fuentes de información para calcularlas, por lo que no se consideró adecuado utilizarlas. La falta de información para construir los AVAC como desenlace en salud se identifica como una limitación en la medida en que los resultados encontrados pueden no ser comparables con los de otras evaluaciones económicas y pueden no ser útiles para los tomadores de decisiones. Sin embargo, se eligió la ausencia de ataques de pánico como desenlace, el cual se relaciona con el objetivo final de la estrategia terapéutica para este tipo de pacientes y se abordaron desenlaces

alternativos en el análisis de sensibilidad para tener en cuenta la incertidumbre alrededor de este parámetro.

Otra de las limitaciones identificada por los autores de este informe, la constituye la imposibilidad de calcular la relación de costo-efectividad de las alternativas de comparación en pacientes con TP y comorbilidades por la falta de información clínica en este tipo de pacientes. En atención a que es frecuente la comorbilidad entre TP y trastornos depresivos, 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 comorbilidad de un paciente. Por ejemplo, existe alguna evidencia que soporta la afirmación que escitalopram puede ser más efectivo y costo-efectivo comparado con otros ISRS para pacientes con depresión y comorbilidades (51-52), por lo que los pacientes con TP y depresión podrían tener resultados diferentes a los encontrados aquí.

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 (53-54). 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, paroxetina es una alternativa costo-efectiva en el esquema de prescripción habitual, como terapia de mantenimiento en primera línea para adultos con diagnóstico de trastorno de pánico. Los resultados aquí presentados son sensibles a la efectividad de cada medicamento para lograr una ausencia de ataques de pánico en el corto plazo. A partir de un umbral de \$5.300.000 paroxetina tiene la mayor probabilidad de ser costo efectiva, valor que está por debajo del umbral de 1 vez 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 TP. 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. Combs H, Markman J. Anxiety disorders in primary care. *Medical Clinics of North America*. 2014; 98(5):1007-23.
2. Leigh H. Acute Settings and Conditions: Intensive Care Unit, Heart Disease, Stroke, Seizures. *Handbook of Consultation-Liaison Psychiatry*: Springer; 2015. p. 367-83.
3. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2009;18(01):23-33.
4. Posada-Villa JA, Aguilar-Gaxiola SA, Magaña CG, Gómez LC. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia, 2003. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2004;33(3):241-62.
5. Torres de Galvis Y, Posada Villa J, Mejía Montoya R, Bereño Silva J, Sierra Hincapié 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. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2014.
7. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud. Manual de Procesos Participativos. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2014.
8. 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.
9. National Collaborating Centre for Mental Health, editor. Generalised anxiety disorder in adults: management in primary, secondary and community care 2011: British Psychological Society.
10. 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.
11. Grupo de Trabajo de la Guía 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. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2006/10
12. Freire RC, Hallak JE, Crippa JA, Nardi AE. New treatment options for panic disorder: clinical trials from 2000 to 2010. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2011;12(9):1419-28.
13. Mavissakalian MR, Schmier JK, Flynn JA, Revicki DA. Cost effectiveness of acute imipramine therapy versus two imipramine maintenance treatment regimens for panic disorder. *Pharmacoeconomics*. 2000;18(4):383-91.
14. Mavranouzouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):317-33.
15. Granda A. Análisis de coste-efectividad probabilístico de escitalopram en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. *Rev Esp Econ Salud*. 2008;7(5):8.

16. 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. *Ann Pharmacother*. 2006;40(10):1752-8.
17. Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, Potkin SG, Black D, Jameel M, et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry research*. 2001;103(1):1-14.
18. Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50(1):44-50.
19. Nair N, Bakish D, Saxena B, Amin M, Schwartz G, West T. Comparison of fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder. *Anxiety*. 1996;2(4):192-8.
20. Bakish D, Hooper CL, Filteau M-J, Charbonneau Y, Fraser G, West DL, et al. A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacology bulletin*. 1995;32(1):135-41.
21. Pollack M, Mangano R, Entsuah R, Tzanis E, Simon NM. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology*. 2007;194(2):233-42.
22. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, Simon NM, Worthington JJ, Emilien G, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depression and anxiety*. 2007;24(1):1-14.
23. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(11):1010-6.
24. Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1997;95(2):153-60.
25. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1997;95(2):145-52.
26. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1998.
27. Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(1):34-40.
28. Bandelow B, Behnke K, Lenoir S, Hendriks G, Alkin T, Goebel C, et al. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: an acute, double-blind noninferiority comparison. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65(3):405-13.
29. Oehrberg S, Christiansen P, Behnke K, Borup A, Severin B, Soegaard J, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The British Journal of Psychiatry*. 1995;167(3):374-9.
30. Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, Hackett E, Pollack M, Ota KY. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2001;104(4):289-98.
31. Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM. Sertraline in the Treatment of Panic Disorder: A Double-Blind Multicenter Trial. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(9):1189-95.

32. Lønborg P, Wolkow R, Smith W, DuBoff E, England D, Ferguson J, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *The British Journal of Psychiatry*. 1998;173(1):54-60.
33. Mavissakalian MR. Imipramine vs. sertraline in panic disorder: 24-week treatment completers. *Annals of clinical psychiatry*. 2003;15(3-4):171-80.
34. Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, Tamura RN, Hoog SL, Tepner R, et al. Outcome Assessment and Clinical Improvement in Panic Disorder: Evidence From a Randomized Controlled Trial of Fluoxetine and Placebo. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(11):1570-7.
35. Michelson D, Allgulander C, Danterdorfer K. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179(6):514-8.
36. Schweizer E, Rickels K, Weiss S, Zavodnick S. Maintenance drug treatment of panic disorder: I. Results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50(1):51-60.
37. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *Jama*. 2000;283(19):2529-36.
38. Mavissakalian MR, Perel JM. Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Archives of general psychiatry*. 1999;56(9):821-7.
39. Stahl SM, Gergely I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(11):1322-7.
40. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT. Evaluating the Quality of Evidence from a Network Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e99682.
41. Evans L, Kenardy J, Schneider P, Hoey H. Effect of a selective serotonin uptake inhibitor in agoraphobia with panic attacks A double-blind comparison of zimeldine, imipramine and placebo. *Acta psychiatrica scandinavica*. 1986;73(1):49-53.
42. Brazier J, Connell J, Papaioannou D, Mukuria C, Mulhern B, Peasgood T, et al. A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. 2014.
43. García-Pérez L, Aguiar-Ibáñez R, Pinilla-Domínguez P, Arvelo-Martín A, Linertová R, Rivero-Santana A. Systematic review of health-related utilities in Spain: the case of mental health. *Gaceta Sanitaria*. 2014;28(1):77-83.
44. Davidoff J, Christensen S, Khalili DN, Nguyen J, IsHak WW. Quality of life in panic disorder: looking beyond symptom remission. *Quality of Life Research*. 2012;21(6):945-59.
45. Roberts J, Lenton P, Keetharuth AD, Brazier J. Quality of life impact of mental health conditions in England: results from the adult psychiatric morbidity surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2014;12(1):6.
46. Joore M, Brunenberg D, Nelemans P, Wouters E, Kuijpers P, Honig A, et al. The Impact of Differences in EQ-5D and SF-6D Utility Scores on the Acceptability of Cost-Utility Ratios: Results across Five Trial-Based Cost-Utility Studies. *Value in Health*. 2010;13(2):222-9.
47. Fernández A, Saameño JAB, Pinto-Meza A, Luciano JV, Autonell J, Palao D, et al. Burden of chronic physical conditions and mental disorders in primary care. *The British Journal of Psychiatry*. 2010;196(4):302-9.

48. Drummond MF. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2005.
49. Banco de la República. PIB total y por habitante. 2014. Disponible en www.banrep.gov.co
50. Ministerio de Salud y Protección Social. Definición de subgrupos de medicamentos por clasificación terapéutica, farmacológica o química y cálculo de valor de reconocimiento. II fase. Informe técnico. Bogotá DC2015. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/mi-plan/Normatividad/Medicamentos/2014/METODOLOGIA-PARA-AGRUPAMIENTO-DE-MEDICAMENTOS.pdf>.
51. Lam RW, Annemans L. Efficacy, effectiveness and efficiency of escitalopram in the treatment of major depressive and anxiety disorders. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2007;7(6):559-76.
52. Townsend MH, Conrad EJ. The therapeutic potential of escitalopram in the treatment of panic disorder. Neuropsychiatric disease and treatment. 2007;3(6):835-8.
53. 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.
54. 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.

Anexos

Anexo 1. Descripción de las tecnologías

Pacientes con TP							
Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
Escitalopram		No para esta indicación (incluido para depresión severa a moderada)	Si	No	10,8mg/día	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 a 13%. 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 severa a moderada)	Si	No	<p>Liberación controlada: 12,5mg /día vía oral en la mañana; se puede incrementar la dosis 12,5mg/día a intervalos semanales hasta alcanzar una dosis de 75mg/día.</p> <p>Liberación inmediata: 10mg/día por vía oral en la mañana; se puede incrementar la dosis 10mg/día a intervalos semanales hasta alcanzar una dosis máxima de 60mg/día; la dosis usual efectiva es 40mg/día.</p>	<p>Debe hacerse seguimiento clínico periódico.</p> <p>Seguimiento a función sexual, peso y talla especialmente en población pediátrica.</p>	<p>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%), Náuseas (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 epidemial. Hepáticos: Hepatitis Aguda (raro) Neurológicos: Convulsiones (0.1%) Psiquiátricos: Depresión, exacerbación, Tendencias suicidas (raro), Suicidio (raro) Otros: Síndrome de serotonina</p>
	Fluoxetina	Si	Si	No	<p>Iniciar con 10mg por una semana, en las mañanas. Aumentar a 20mg/día, si se requiere es posible ajustar la dosis; es necesario considerar que dosis superiores a 60mg no han sido evaluadas.</p> <p>Debido a la farmacocinética de la fluoxetina (inhibe su propio metabolismo; su vida media se hace mayor con dosis mayores), es razonable esperar al menos 4 semanas antes de incrementar la dosis.</p>	<p>Seguimiento clínico a la condición de salud de base, especialmente a empeoramiento de los síntomas, riesgo de desorden bipolar, ocurrencia de manía o hipomanía, síndrome de serotonina.</p> <p>Seguimiento a la talla y peso especialmente en la población pediátrica.</p> <p>Hacer electrocardiograma en paciente con factores de riesgo de la prolongación del intervalo QT.</p>	<p>Comunes Gastrointestinales: diarrea: (8%-18%), indigestión: 6%-10%, pérdida del apetito: 3.8%-17%, náusea: 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 gripe: 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 serotoninico.</p>

	Sertralina	Si	Si	No	50mg/ día por vía oral como dosis única en la mañana o en la tarde; puede incrementarse semanalmente hasta una dosis máxima de 200mgDía.	<p>Seguimiento: Glucosa en suero, especialmente en pacientes con diabetes, función tiroidea periódicamente.</p> <p>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.</p> <p>Seguimiento a la talla y peso especialmente en la población pediátrica.</p>	<p>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%), insomnio (12% - 28%), somnolencia (2% - 15%), Temblor (5% - 11%) Reproductivo: eyaculación anormal (7% - 19%), la libido reducido (hasta 11%) Otros: fatiga (10% - 16%)</p> <p>GRAVES Dermatológicos: síndrome de Stevens-Johnson</p> <p>Endocrino metabólicos: La hiponatremia Gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal Inmunológicos: Anafilaxia Musculo esqueléticos: La rabdomiólisis Neurológicas: Convulsiones (raro)</p> <p>Psiquiatría: Depresión, exacerbación, Manía (raro), pensamientos suicidas (raro), suicidio (raro) Otros: El síndrome de serotonina</p>
--	------------	----	----	----	--	--	---

	Imipramina	Si	Si	No	<p>100 a 200mg por vía oral divididas entre 1 a tres dosis al día; 100-200 mg ORALLY in divided doses (1-3 doses per day), higher doses may be required if agoraphobia is present</p>	<p>Seguimiento clínico a la condición de salud de base, especialmente a empeoramiento de los síntomas, riesgo de desorden bipolar, ocurrencia de manía o hipomanía, síndrome de serotonina.</p> <p>Seguimiento a la talla y peso especialmente en la población pediátrica.</p> <p>Hacer cuadro hemático</p> <p>Se sugiere hacer test de supresión de dexametasona como herramienta para evaluar el proceso con el uso de antidepresivos tricíclicos.</p> <p>Monitoreo de niveles plasmáticos en casos de uso de altas dosis o sospecha de eventos adversos asociados a la imipramina.</p>	<p>Comunes Endocrinos: ganancia de peso Gastrointestinales: síndrome de inflamación, constipación, xerostomía.</p> <p>Neurológico: astenia, mareo, dolor de cabeza, somnolencia.</p> <p>Oftálmico: visión borrosa Renal: retención urinaria Otros: fatiga</p> <p>Serios Cardiovascular: cambios sobre el patrón atrio ventricular, arritmias cardíacas, bloqueo, hipertensión, infarto del miocardio (raro), hipotensión ortostática, palpitaciones, prolongación del intervalo PQ, síncope. Hematológico: agranulocitosis Hepático: disminución de la función hepática, ictericia. Neurológicos: accidente cerebro vascular (raro), convulsiones (raro)</p> <p>Oftálmicos: glaucoma de ángulo cerrado Psiquiátrico: depresión, empeoramiento (raro), desorden psicótico, pensamientos suicidas, suicidio</p>
--	------------	----	----	----	---	---	---

	Fluvoxamina	No, para esta indicación (Depresión severa a moderada)	No indicación fuera de etiqueta	No	100mg en la noche, puede incrementarse en dosis de 50mg/día hasta una dosis máxima de 300mg. La dosis máxima está en el rango entre 100 y 300mg.	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%), náusea: (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%), temblor: (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: anomalías 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, necrosis dérmica tóxica. Serias endocrino y metabólicas: hiponatremia. Serias hematológicas:
--	-------------	--	---------------------------------	----	--	--	---

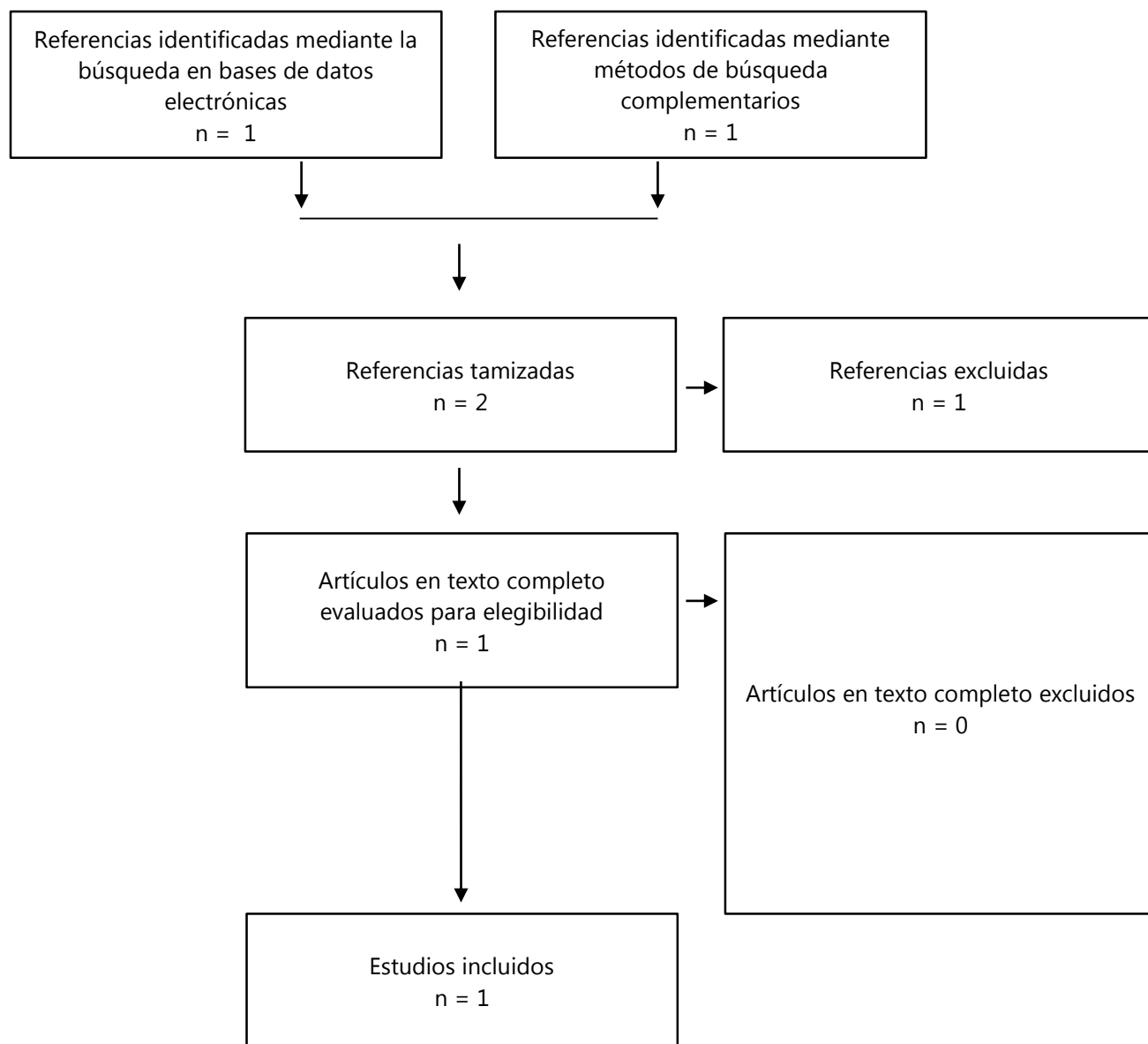
							agranulocitosis, sangrado. Serias Inmunológicas: anafilaxis. Serias Neurológicas: convulsiones: 0.2%. Serias Psiquiátricas: empeoramiento de la depresión, pensamientos suicidas, suicidio. Otras serias: síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninico.
--	--	--	--	--	--	--	---

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica

Protocolo de búsqueda en el CRD

- 1 MeSH DESCRIPTOR Panic Disorder EXPLODE ALL TREES (51)
- 2 panic NEAR3 disorder* (119)
- 3 #1 OR #2 (119)
- 4 escitalopram (72)
- 5 lexapro (1)
- 6 cipralex (0)
- 7 MeSH DESCRIPTOR Risperidone EXPLODE ALL TREES (117)
- 8 risperidone (302)
- 9 risperdal (3)
- 10 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 (373)
- 11 MeSH DESCRIPTOR Fluoxetine EXPLODE ALL TREES (53)
- 12 fluoxetine (271)
- 13 prozac (4)
- 14 MeSH DESCRIPTOR Sertraline EXPLODE ALL TREES (31)
- 15 sertraline (170)
- 16 zoloft (2=
- 17 MeSH DESCRIPTOR Paroxetine EXPLODE ALL TREES (42)
- 18 paroxetine (197)
- 19 paxil (1)
- 20 MeSH DESCRIPTOR Fluvoxamine EXPLODE ALL TREES (17)
- 21 fluvoxamine (98)
- 22 faverin (0)
- 23 MeSH DESCRIPTOR Psychotherapy EXPLODE ALL TREES (2087)
- 24 psychotherap* (1051)
- 25 MeSH DESCRIPTOR Citalopram EXPLODE ALL TREES (55)
- 26 citalopram (150)
- 27 celexa (0)
- 28 seropram (0)
- 29 MeSH DESCRIPTOR Imipramine EXPLODE ALL TREES (21)
- 30 imipramine (156)
- 31 tofranil (0)
- 32 melipramine (0)
- 33 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 (2674)
- 34 #3 AND #10 AND #33 (1)
- 35 ((*)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015 (21026)
- 36 #34 AND #35 (1)

Flujograma del proceso de selección de los artículos



Anexo 3 Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Mavissakalian (13)	Cost effectiveness of acute imipramine therapy versus two imipramine maintenance treatment regimens for panic disorder	Modelo de Markov para el contexto de Estados Unidos	En este trabajo abordan tres alternativas de comparación: 1) tratamiento de la fase aguda de la enfermedad con imipramina. 2) tratamiento de la fase aguda con imipramina más terapia de mantenimiento con mitad de dosis de imipramina. 3) tratamiento de la fase aguda con imipramina más terapia de mantenimiento con dosis completa de imipramina. Los autores encuentran que la inclusión de una terapia de mantenimiento (con una dosis completa o mitad de dosis) es dominante respecto a la alternativa de sólo dar tratamiento de la fase aguda.

Anexo 4. Bitácora de búsqueda de estudios relacionados con la calidad de vida

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 Panic Disorder/ (6209) 2 (disorder\$ adj5 panic).tw. (8799) 3 (panic adj5 attack\$).tw. (3344) 4 or/1-3 (11262) 5 EuroQol-5D.tw. (661) 6 eq 5d.tw. (3682) 7 eq-5d.tw. (3682) 8 eq5d.tw. (241) 9 or/5-8 (4249) 10 4 and 9 (10)
Referencias identificadas	10



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](#)