



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad de
escitalopram comparado con paroxetina,
sertralina y venlafaxina como terapia de
mantenimiento para pacientes con
trastorno de ansiedad generalizada en
Colombia**

Reporte No. 165

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 de la elaboración de esta evaluación económica.

Revisión por pares

Martín Emilio Romero Prada. MSc, Economía de la Salud y del Medicamento. PhD, Salud Pública. Fundación Salutia - Centro de Investigaciones en Economía, Gestión y Tecnologías en Salud.

Entidad que solicita la evaluación

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

Fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

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

Declaración de independencia editorial

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

Derechos de autor

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

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

Correspondencia

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

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	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.....	14
2.5.3 Desenlaces y valoración.....	16
2.6 Identificación, medición y valoración de costos.....	18
2.6.1 Medicamentos	18
2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos.....	27
2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	29
3. Resultados	31
3.1 Resultados del caso base.....	31
3.2 Análisis de sensibilidad.....	31
4. Discusión.....	36
5. Conclusiones.....	40
Referencias bibliográficas.....	41
Anexos	46

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUM	Código Único de Medicamentos
EE	Evaluación económica
GPC	Guía de práctica clínica
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale
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
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de información de Precios de Medicamentos
TAG	Trastorno de ansiedad generalizada

Resumen

Problema de investigación	Describir los costos y la efectividad de escitalopram comparado con paroxetina, sertralina y venlafaxina como terapia de mantenimiento en adultos con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada en Colombia
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-utilidad
Población objetivo	Adultos colombianos con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada
Intervención y comparadores	Intervención: escitalopram Comparadores: paroxetina, sertralina y venlafaxina
Horizonte temporal	32 semanas
Perspectiva	SGSSS
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	AVAC Tasa de respuesta al medicamento Tasa de recaídas con el medicamento
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 es la alternativa cost-efectiva con un costo esperado de \$39.127.045 respecto a sertralina. La RICE de paroxetina fue superior al umbral de costo-efectividad de 3 veces el PIB per cápita. Venlafaxina fue dominada por todos los demás medicamentos. Se encuentra gran incertidumbre en la decisión y una efectividad esperada muy similar entre todas las alternativas, por lo que estos resultados deben analizarse con precaución.
Análisis de sensibilidad	Los análisis de sensibilidad y el diagrama de tornado mostraron que las variables con mayor impacto sobre las estimaciones de costo-utilidad del escitalopram son la probabilidad de respuesta, las

	ponderaciones de utilidad, las dosis de los medicamentos y el desenlace utilizado.
Conclusiones y discusión	Escitalopram parece ofrecer una mejor relación entre costos y efectividad respecto a sus comparadores. No obstante, es necesario tener en cuenta que sertralina y paroxetina pueden llegar a ser costo-efectivas bajo escenarios plausibles. Venlafaxina obtuvo una peor relación de costos y beneficios comparativos. La principal limitación de este estudio se centra en la ausencia de ensayos clínicos de no inferioridad con un horizonte de largo plazo.

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de escitalopram comparado con paroxetina, sertralina y venlafaxina como tratamiento de primera línea en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) 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.

El TAG se define como la preocupación o ansiedad excesiva y crónica frente a diversas situaciones que se acompaña por impaciencia, dificultad para concentrarse, irritabilidad, alteración del sueño, tensión muscular, entre otros. Como consecuencia de esto se ha evidenciado deterioro en la capacidad funcional y el aumento del riesgo de desarrollo de depresión y suicidio en los pacientes que padecen este trastorno (1, 2).

El TAG afecta alrededor del 2,9% de la población adulta a nivel mundial y suele ser más común en mujeres, aunque esta cifra puede variar entre el 2% y el 11% según el país y el tipo de indicador utilizado (3). En Colombia, en la Encuesta Nacional de Salud Mental del 2003, la prevalencia de vida del TAG se calculó en 1,3% (4), y del 2,11% en la encuesta de salud mental de Medellín 2011-2012 (5).

El tratamiento del TAG consiste en una combinación de diferentes formas de psicoterapia y de terapia farmacológica. A pesar de que en general se reconoce que la psicoterapia es una estrategia con igual o mayor preponderancia para el tratamiento de este trastorno, dentro de la terapia farmacológica de primera línea se disponen 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) (6). Escitalopram, paroxetina y venlafaxina son medicamentos antidepresivos que en algunas oportunidades son usados el tratamiento del TAG, por su efecto ansiolítico, pero que no han sido incluidos dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS) en Colombia.

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

El objetivo de esta evaluación, es establecer la razón de costo-efectividad del escitalopram comparado con paroxetina, sertralina y venlafaxina como terapia de mantenimiento en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). 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 IETS (7,8). 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 la estrategia PICO (P: población; I: intervención; C: comparadores; O: desenlaces, del inglés *outcome*). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con actores clave invitados a participar de este proceso. Para mayor información al respecto consultar el informe de participación, en donde se detallan las reuniones realizadas y los aportes realizados para a la elaboración de esta evaluación económica.

Población objetivo

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

Intervención

Se abordó como intervención el escitalopram (10 mg/día con dosis máximas de 20 mg/día), que es un antidepresivo utilizado en diversos trastornos de ansiedad y hace parte de los ISRS. A pesar de que en el reporte de efectividad y seguridad desarrollado por el IETS (6) se incluyó como comparador el bromazepam, para esta evaluación no fue incluido atendiendo las consideraciones hechas por los expertos clínicos que participaron de esta evaluación, quienes opinaron que en caso de ser usado el bromazepam en el TAG se hace como 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 TAG recomendadas por diferentes guías de práctica clínica (GPC) (9-11). Su elección depende de las dosis, las cuales son iguales o más altas que aquellas que generalmente se usan para depresión, el tiempo de respuesta al tratamiento y la tolerabilidad del paciente. De igual manera, la evidencia muestra que se pueden alcanzar mejores

desenlaces en salud a largo plazo realizando la combinación de psicoterapia y terapia farmacológica.

El escitalopram es un medicamento psicotrópico, perteneciente al grupo de inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT). 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 la sertralina (50 mg/día con dosis máxima de 200 mg/día), paroxetina (10-20 mg/día con dosis máxima de 60 mg/día) y venlafaxina (37,5 mg/día con dosis máxima de 75 mg/día). De estos medicamentos, sertralina se encuentra en el POS. Nuevamente se excluyeron como comparadores todos los medicamentos de segunda línea que se prescriben a pacientes que no responden a la terapia de primera línea. A pesar de que una alternativa de comparación relevante es fluoxetina, no se pudo incluir dentro del análisis debido a que sólo se encontró un ensayo clínico aleatorio comparando fluoxetina con venlafaxina y placebo (12), el cual fue excluido por analizar pacientes con TAG y trastorno depresivo mayor y no se compatible con la población analizada.

Debido a que en las GPC consultadas (9-11), se recomienda 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, cada alternativa de comparación analizada sería adicionada a psicoterapia, y como esta es común a todas, no se tuvo en cuenta en el análisis. Para más información sobre las características de los comparadores ver Anexo 1.

Desenlaces

Se decidió usar como desenlace los años de vida ajustados por calidad (AVAC), pues se trata de un desenlace final centrado en los pacientes que combina los años de vida ganados con la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud para la población elegida. En el análisis de sensibilidad se consideró la tasa de respuesta y la tasa de remisión lograda por cada medicamento como desenlace en salud alternativo, la cual se relaciona con el objetivo principal de corto plazo de la psicoterapia y el tratamiento farmacológico.

Pregunta de evaluación económica

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

¿Cuál es la relación de costo-utilidad del escitalopram comparado con paroxetina, sertralina, y venlafaxina como tratamiento de mantenimiento para pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de TAG 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 (13-14). 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 estructuró un árbol de decisiones que refleja los principales cursos de acción que un paciente puede experimentar en el corto plazo (32 semanas). A pesar de que el TAG 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 estructuró 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 realizaron búsquedas libres en las bases de datos Scielo, Scholar Google y Pubmed, y se revisó la bibliografía de los artículos identificados tanto en la búsqueda electrónica como en la manual.

Únicamente se identificaron dos evaluaciones económicas en la búsqueda electrónica (15, 16), y cinco referencias adicionales (17-21) en la búsqueda manual. La mayoría de los trabajos utilizaban un árbol de decisiones debido a la falta de evidencia clínica para realizar un análisis con horizontes mayores a 36 semanas; varios de ellos discutían que una extrapolación simple de los resultados de corto plazo no generaría diferencias en los resultados, por lo que no consideraban posible modelar el largo plazo. En el anexo 3 se muestran las principales conclusiones de los estudios identificados.

De estos trabajos se seleccionaron los de Mavranouzouli (17), Granda (19) y Jørgensen (15), debido sus fortalezas metodológicas y la similitud respecto a la forma de modelación con la llevada a cabo en esta investigación. En 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 realizaba una evaluación del paciente con el fin de observar la respuesta al tratamiento con el medicamento y en el largo plazo se podía observar si el paciente lograba una remisión o tener una recaída.

De esta revisión y de los estudios clínicos del reporte de efectividad y seguridad (6), se identificaron como relevantes los siguientes desenlaces: no continuación del tratamiento por eventos adversos o falta de eficacia, tasa de respuesta, tasa de remisión y tasa de recaída. Estos desenlaces fueron tenidos en cuenta para la construcción de un modelo preliminar, el cual fue discutido, modificado y validado según la opinión de expertos clínicos y metodólogos, teniendo en cuenta los comentarios recibidos por los actores relevantes mediante la página web del instituto. Lo anterior fue un insumo para la construcción del modelo de decisiones final.

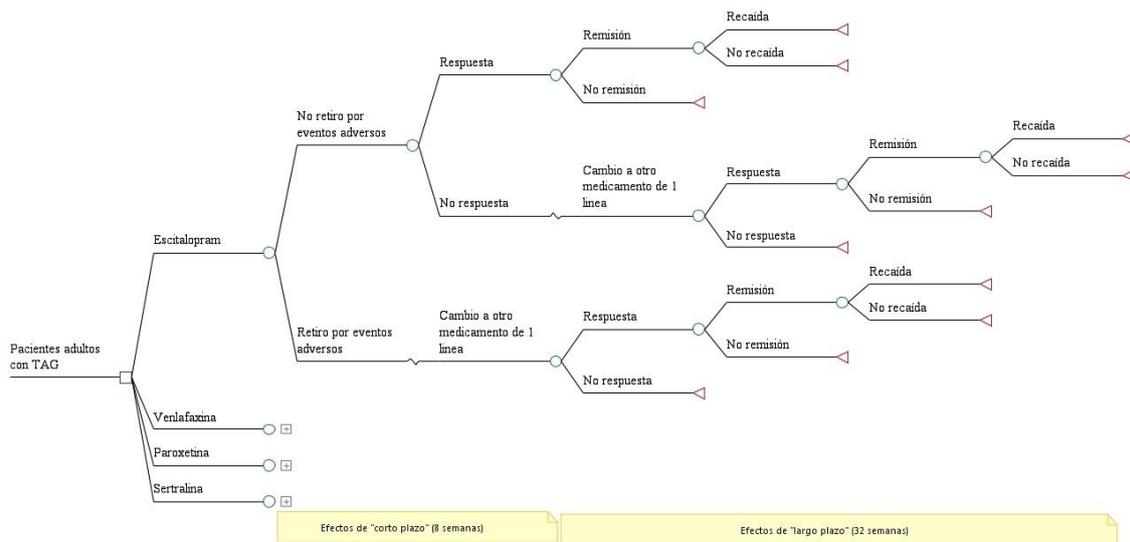
En el modelo analizado (Figura 1), un paciente puede no continuar el tratamiento inicial por eventos adversos significativos, después de cuatro semanas de haber iniciado el tratamiento, en cuyo caso se debe cambiar a otro medicamento parte de las alternativas de primera línea. Durante las primeras ocho semanas, el paciente puede lograr una respuesta inicial, en cuyo caso se considera que el medicamento logró su objetivo. Aunque existen muchas formas de medir la respuesta del paciente a un medicamento, aquí se definió como una reducción mayor o igual al 50% en la escala Hamilton de ansiedad (HAM-A), siguiendo la forma como se cuantifican los desenlaces de eficacia en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorios disponibles. Si no se logra una respuesta, se cambia a otro medicamento parte de las alternativas de primera línea.

En el análisis de sensibilidad se cambió la definición del desenlace por un puntaje menor o igual a 2 puntos en la escala de impresión global clínica de mejoría (CGI-I, por sus siglas en inglés), la cual también es un desenlace comúnmente utilizado en ensayos clínicos aleatorios en trastornos de ansiedad.

Posterior a este primer periodo de “corto plazo” de ocho semanas, el paciente puede lograr una remisión a 8 semanas, cuantificada como un puntaje menor o igual a 7 en la escala HAM-7, a partir de la cual el paciente puede experimentar una recaída, referida a una exacerbación

de la sintomatología en el largo plazo. Como en el caso de respuesta aunque existen múltiples formas de definir una recaída, en este trabajo se definió como un puntaje mayor o igual a 15 en la escala HAM-A o falta de eficacia del medicamento, siguiendo a los estudios clínicos que cuantificaban este desenlace.

Figura 1: Modelo de decisión analítica



En el modelo se supone que los eventos adversos que conllevan a un retiro del tratamiento ocurren 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 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 y venlafaxina. Lo anterior se extrajo de la EE realizada por el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE por sus siglas en inglés) del Reino Unido para pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (9) y fue validado en las reuniones de deliberación con los expertos temáticos.

Debido a que el supuesto anterior implica que en los cursos de acción de cada alternativa se le introducirán datos de efectividad y costos de dicho 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. Al

realizar lo anterior se desea observar el impacto que tendría en los resultados la introducción de un cambio de tratamiento a otro considerado el promedio de los restantes.

Por otro lado, se supuso que los pacientes recaen únicamente una vez alcanzan el estado de remisión (ausencia de los síntomas), aunque los datos para extraer la probabilidad de recaída se calculen como condicionales a la respuesta. Esto es un supuesto debido a que idealmente las probabilidades de recaída deberían ser condicionales a remisión, por lo que en el análisis de sensibilidad se abordó el modelo presentado en la figura 1 pero eliminando las ramas de remisión y dejando únicamente las de respuesta y recaída.

Por último, en cualquier curso de acción se consideró la posibilidad de que el paciente experimente eventos adversos que no implican el retiro del tratamiento. Específicamente incluyó la posibilidad de ocurrencia de náuseas, dolor de cabeza e insomnio, ya que son los eventos adversos más frecuentes encontrados en los estudios clínicos y en las fichas técnicas de los medicamentos.

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 (6), en donde se identificaron dos revisiones sistemáticas de la literatura clínica (13, 14) de las cuales, fueron consultados los estudios primarios que compararan alguno de los medicamentos abordados en esta evaluación, entre sí o con placebo. También se revisó la revisión sistemática realizada en la guía de NICE (9). 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 14 ensayos clínicos para venlafaxina 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 (22-35), para paroxetina se encontraron 6 estudios (22, 36-40), para sertralina 3 (39, 41, 42) y para escitalopram 5 (23, 37, 38, 43, 44). 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 (45). 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.

A pesar de lo anterior, en el análisis de sensibilidad de tomaron los datos recolectados por la evaluación económica realizada por NICE (9), los cuales fueron calculados mediante un meta-análisis en red, para verificar si los resultados se modificaban significativamente. Es importante anotar que estos datos no se consideraron en el análisis de sensibilidad por los supuestos detrás de los meta-análisis en red y por incluir datos dados a NICE directamente por la industria y que nunca fueron publicados y, por lo tanto, no se pudo tener acceso a ellos ni verificar su validez metodológica.

En la tabla 1 se presentan las probabilidades estimadas de los cursos de acción del modelo para cada medicamento, así como las probabilidades de experimentar náuseas, dolor de cabeza o insomnio. En la tabla 2 se muestran las probabilidades de respuesta 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 cuantifica la recaída con instrumentos diferentes no comparables, 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	0,075	0,049	0,106	114	1510	(23, 37, 38, 43, 44)
Respuesta (HAM-A)	0,657	0,612	0,699	947	1442	(23, 38, 43, 44)
Respuesta (CGI-I)	0,627	0,576	0,683	634	1011	(23, 37, 38, 44)
Remisión	0,376	0,319	0,442	358	951	(23, 38, 44)
Dolor de cabeza	0,177	0,138	0,224	192	1082	(23, 37, 38, 43)
Náuseas	0,203	0,163	0,245	308	1510	(23, 37, 38, 43, 44)
Insomnio	0,141	0,101	0,184	168	1211	(23, 37, 38, 43, 44)
Venlafaxina						
Retiro por eventos adversos	0,151	0,125	0,178	373	2479	(22-27, 29-35)
Respuesta (HAM-A)	0,592	0,549	0,634	1126	1900	(22-33)
Respuesta (CGI-I)	0,637	0,596	0,681	1099	1724	(23, 25, 28-32, 34)
Remisión	0,318	0,245	0,385	197	618	(22-25, 28, 28)
Dolor de cabeza	0,199	0,144	0,261	155	778	(22, 23, 26, 28, 33, 34)
Náuseas	0,341	0,303	0,391	662	1945	(22, 23, 25-31, 33-35)
Insomnio	0,204	0,1605	0,249	244	1195	(22, 23, 25, 26, 28, 33-35)
Paroxetina						

Retiro por eventos adversos	0,121	0,068	0,216	50	411	(22, 37-40)
Respuesta (HAM-A)	0,714	0,587	0,832	135	189	(22, 38, 39)
Respuesta (CGI-I)	0,642	0,574	0,706	479	746	(36-38, 40)
Remisión	0,341	0,276	0,401	242	710	(36, 37-40)
Dolor de cabeza	0,085	0,027	0,202	14	164	(22, 38)
Nauseas	0,202	0,144	0,256	144	711	(22, 36, 38, 40)
Insomnio	0,141	0,062	0,227	32	226	(22, 37, 38)
Sertralina						
Retiro por eventos adversos	0,071	0,035	0,146	27	376	(39, 41, 42)
Respuesta (HAM-A)	0,593	0,464	0,744	114	192	(39, 41)
Respuesta (CGI-I)	0,639	0,524	0,738	221	346	(41, 42)
Remisión	0,334	0,221	0,483	70	210	(39, 42)
Dolor de cabeza	0,032	0,004	0,104	6	184	(42)
Nauseas	0,252	0,158	0,347	88	349	(41, 42)
Insomnio	0,186	0,118	0,271	65	349	(41, 42)

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						
Respuesta	0,623	0,595	0,651	2322	3723	Ver tabla 1
Remisión	0,348	0,316	0,389	867	2489	Ver tabla 1
Dolor de cabeza	0,166	0,139	0,196	367	2208	Ver tabla 1
Nauseas	0,266	0,243	0,291	1202	4516	Ver tabla 1
Insomnio	0,171	0,146	0,201	509	2981	Ver tabla 1
Recaída	0,156	0,083	0,263	42	268	(34, 43)

2.5.3 Desenlaces y valoración

Debido a que la recomendación del manual metodológico (8) es utilizar los AVAC como desenlace en salud, se llevó a cabo una revisión de literatura con el objetivo específico de encontrar estudios que calcularan ponderaciones de utilidad basadas en preferencias útiles para el árbol de decisiones planteado. La búsqueda fue realizada en la base de datos MEDLINE vía OVID en agosto de 2015, utilizando un protocolo de búsqueda estructurado que contenía términos relacionados con la enfermedad y con calidad de vida (Anexo 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 (46-48).

En la búsqueda realizada en la base de datos MEDLINE se identificaron 13 referencias, de las cuales se incluyeron 3 (49-51), ya que las demás no presentaban datos útiles o analizaban otras enfermedades. Por otro lado, en las búsquedas libres y en las revisiones sistemáticas se encontraron 7 estudios adicionales (52-58). 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 tres trabajos determinaban ponderaciones de utilidad para pacientes con TAG con diferentes niveles de severidad, según el puntaje de la escala HAM-A (21, 52, 55).

En el caso base se decidió utilizar los datos de Allgulander (52), debido a que calculaba utilidades para la mayoría de los cursos de acción del modelo planteado y a que es la fuente más utilizada en las evaluaciones económicas existentes en la literatura. Este trabajo utiliza los datos de un ensayo clínico que analizaba la efectividad y seguridad de escitalopram comparado con placebo (43). La respuesta se definió como una reducción mayor o igual al 50% en la escala de HAM-A, mientras que la recaída se definió como un puntaje de 15 puntos o más en la misma escala o falta de eficacia. A partir de las respuestas de los pacientes del cuestionario SF-36, se calcularon ponderaciones de utilidad con el instrumento SF-6D, a través de la metodología de mapeo. Los parámetros para construir distribuciones beta fueron extraídos de la evaluación económica de Mavranzouli (17), el cual las calculó con el método de los momentos.

Para el caso de la des-utilidad experimentada debido a eventos adversos intolerables se utilizó el dato de la evaluación económica de NICE (9), el cual la calcula con el método de los momentos a partir lo encontrado en un estudio de calidad de vida en pacientes con depresión (59). El extrapolar este dato del contexto de salud de la depresión se consideró adecuado debido a que los eventos adversos asociados al uso de los medicamentos no varían significativamente entre enfermedades y el impacto en la calidad de vida es muy similar.

Para la utilidad de remisión no se encontraron datos acordes con las definiciones utilizadas en este trabajo, por lo que se decidió no utilizar ningún dato diferencial, sino que se supuso que la ponderación de calidad de vida de no remisión es equiparable a la de respuesta, y la de remisión a la del paciente que permanece en no recaída. Así, la diferencia entre las ponderaciones de calidad de vida de remisión y no recaída, así como de respuesta y no remisión, se encuentra en el tiempo que pasa el paciente en cada uno de estos estados.

A pesar de que el manual metodológico del IETS recomienda el uso de ponderaciones de utilidad calculadas con el EQ-5D, para este contexto únicamente se encontraron a partir del SF-6D, el cual también es un instrumento validado y ampliamente utilizado con la metodología del mapeo, por lo que se consideró adecuado utilizarlos en el caso base.

En la tabla 3 se presentan los datos utilizados, en donde se construyeron parámetros beta y alfa 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 3. Ponderaciones de utilidad

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Parámetros de la distribución		Fuente
		Mínimo	Máximo	Alfa	Beta	
Promedio de todos los medicamentos considerados						
Ponderación respuesta	0,76	0,651	0,865	177,84	56,16	(9, 52)
Ponderación no respuesta	0,63	0,317	0,876	24,57	14,43	(9, 52)
Ponderación recaída	0,73	0,495	0,882	51,83	19,17	(9, 52)
Ponderación no recaída	0,79	0,629	0,901	97,96	26,04	(9, 52)
Des-utilidad por eventos adversos intolerables	0,12	0,025	0,298	8,4	61,6	(9)

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 las EE publicadas y una consulta a expertos clínicos, con el fin de estructurar 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. 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 del 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 (8).

En la Tabla 4 se presentan toda la información sobre los Códigos Únicos de Medicamentos (CUMS), dosis y precios promedio de los medicamentos abordados como alternativas de comparación, mientras que en la Tabla 5 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 5.

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 TAG se utilizan dosis promedio pero más bajas respecto a otros trastornos como el obsesivo compulsivo o la depresión, por lo que se asumieron las dosis promedio 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 y 75 mg/día para venlafaxina.

Tabla 4. Precio de los medicamentos de las alternativas de comparación

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín anual	Vir prom anual	Vir 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	16,048	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 TABLETS 50 MG	CAJA POR 3 BLISTER EN PVC BLANCO OPACO / ALUMINIO POR 10 TABLETAS 30 TABLETAS	19985551- 2	1,8684	50	18250	1500	\$ 1,4412	\$ 1,6002	\$ 2,1777	N.A.	\$ 72,1	\$ 80,0	\$ 108,9	\$ 26.301,1	\$ 29.204,3	\$ 39.743,3
SERTRANQUIL 100 MG	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	20003536- 1	0,0005	50	18250	1000	\$ 0,8000	\$ 0,8000	\$ 0,8000	N.A.	\$ 40,0	\$ 40,0	\$ 40,0	\$ 14.600,0	\$ 14.600,0	\$ 14.600,0
SERTRANQUIL 100 MG	PRESENTACION INSTITUCIONAL: CAJA POR 250 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	20003536- 2	0,2901	50	18250	25000	\$ 0,5460	\$ 0,6264	\$ 0,7343	N.A.	\$ 27,3	\$ 31,3	\$ 36,7	\$ 9.964,7	\$ 11.431,7	\$ 13.400,3
SERTRANQUIL 50 MG TABLETA RECUBIERTA	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	20003537- 1	0,0006	50	18250	500	\$ 1,1800	\$ 1,1800	\$ 1,1800	N.A.	\$ 59,0	\$ 59,0	\$ 59,0	\$ 21.535,0	\$ 21.535,0	\$ 21.535,0
SERTRANQUIL 50 MG TABLETA RECUBIERTA	PRESENTACION INSTITUCIONAL: CAJA POR 250 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	20003537- 2	0,4851	50	18250	12500	\$ 0,6521	\$ 0,7058	\$ 0,8465	N.A.	\$ 32,6	\$ 35,3	\$ 42,3	\$ 11.901,6	\$ 12.880,7	\$ 15.449,5

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

S CITAP 20	CAJA DE CART N POR 3 BLISTER DE PVC/PVDC/ALUMINIO POR 10 TABLETAS RECUBIERTAS CADA UNO	19990358-4	24,0599	10	3650	600	\$ 36,49	\$ 44,24	\$ 99,41	N.A.	\$ 364,91	\$ 442,36	\$ 994,11	\$ 133.192,99	\$ 161.460,02	\$ 362.850,43
ESCITALOPRAM 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC PVDC TRANSPARENTE/ALUMINIO POR 28 TABLETAS	20014721-1	9,6702	10	3650	280	\$ 35,87	\$ 62,17	\$ 148,76	N.A.	\$ 358,69	\$ 621,67	\$ 1.487,64	\$ 130.923,64	\$ 226.910,37	\$ 542.989,32
TALOPRAM 10 MG TABLETAS	CAJA POR 30 TABLETAS CUBIERTAS CON PELICULA EN BLISTER PVDC / ALUMINIO	20018153-2	4,1685	10	3650	300	\$ 43,86	\$ 99,61	\$ 194,06	N.A.	\$ 438,59	\$ 996,06	\$ 1.940,61	\$ 160.085,98	\$ 363.560,57	\$ 708.322,33
ECITALEX 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	CAJA X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN BLISTER PVDC TRANSPARENTE /ALUMINIO POR 7 COMPRIMIDOS CADA UNO	20019477-10	0,6560	10	3650	280	\$ 88,89	\$ 94,21	\$ 97,77	N.A.	\$ 888,87	\$ 942,08	\$ 977,72	\$ 324.436,96	\$ 343.858,70	\$ 356.868,06
ANIMAXEN 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA X 28 TABLETAS RECUBIERTAS A EN BLISTER ALU/ALU OPA PVC POR 7 TABLETAS	20023742-3	0,7583	10	3650	280	\$ 45,31	\$ 50,30	\$ 71,88	N.A.	\$ 453,15	\$ 503,01	\$ 718,81	\$ 165.398,66	\$ 183.597,96	\$ 262.364,45
ANIMAXEN 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 14 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER ALU/ALU OPA PVC	20024819-2	4,1427	10	3650	280	\$ 32,55	\$ 36,61	\$ 37,44	N.A.	\$ 325,53	\$ 366,15	\$ 374,38	\$ 118.819,84	\$ 133.643,26	\$ 136.648,30
OPTIMURE 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER DE ALUMINIO/PVC CADA BLISTER CONTIENE 14 UNIDADES	20032102-3	5,1452	10	3650	280	\$ 36,00	\$ 36,00	\$ 36,00	N.A.	\$ 360,00	\$ 360,00	\$ 360,00	\$ 131.400,00	\$ 131.400,00	\$ 131.400,00
ESCITALOPRAM 20 MG	CAJA POR 14 TABLETAS EN BLISTER DE PVC/PE/PVDC / ALUMINIO POR 14 TABLETAS	20032240-18	4,0123	10	3650	280	\$ 39,99	\$ 42,52	\$ 51,56	N.A.	\$ 399,87	\$ 425,18	\$ 515,59	\$ 145.952,60	\$ 155.190,71	\$ 188.189,96
ERLINIZ 10MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC/PVDC TRANSPARENTE/ALUMINIO	20036562-1	0,0152	10	3650	280	\$ 167,06	\$ 167,06	\$ 167,06	N.A.	\$ 1.670,57	\$ 1.670,57	\$ 1.670,57	\$ 609.758,57	\$ 609.758,57	\$ 609.758,57
ESCITALOPRAM 10 MG TABLETAS CUBIERTA	CAJA POR 28 TABLETAS CUBIERTAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO POR 7 TABLETAS CUBIERTAS C/U	20044951-4	0,6888	10	3650	280	\$ 49,14	\$ 50,53	\$ 51,68	N.A.	\$ 491,40	\$ 505,31	\$ 516,78	\$ 179.361,00	\$ 184.439,26	\$ 188.623,70
TOTAL			100	10	3650		\$ 72,96	\$ 82,53	\$ 124,88	N.A.	\$ 729,61	\$ 825,29	\$ 1.248,76	\$ 266.309,45	\$ 301.231,60	\$ 455.798,86

Venlafaxina																	
EFEXOR XR 37 5 MG CAPSULAS	CAJA PLEGABLE POR 7 CAPSULAS EN BLISTER DE PVC/PE/AACLAR ALUMINIO	19931663-2	1,664	37,5	13687,5	262,5	\$ 50,76	\$ 50,76	\$ 50,76	N.A. -	\$ 1.904	\$ 1.904	\$ 1.904	\$ 694.838	\$ 694.838	\$ 694.838	
VENLAX 75 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA POR 20 CAPSULAS	19953136-3	1,291	37,5	13687,5	1500	\$ 5,42	\$ 9,79	\$ 45,79	N.A. -	\$ 203	\$ 367	\$ 367	\$ 74.183	\$ 134.004	\$ 626.701	
VENLAX 37 5 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA X 20 CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA BLISTER ALUMINIO/PVC TRANSPARENTE	19953137-4	0,288	37,5	13687,5	750	\$ 14,58	\$ 32,34	\$ 65,24	N.A. -	\$ 547	\$ 1.213	\$ 1.213	\$ 199.553	\$ 442.679	\$ 893.022	
VENLAX 150 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA POR 20 CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA BLISTER POR 10 CAPSULAS	19953593-4	1,424	37,5	13687,5	3000	\$ 9,66	\$ 15,86	\$ 39,94	N.A. -	\$ 362	\$ 595	\$ 595	\$ 132.275	\$ 217.136	\$ 546.701	
EDUXON 37 5 COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA VENLAFAXINA 37 5 MG	CAJA X 7 COMPRIMIDOS EN BLISTER ALU/ ALU POR 7 COMPRIMIDOS	19959798-1	1,697	37,5	13687,5	262,5	\$ 21,16	\$ 25,64	\$ 49,15	N.A. -	\$ 793	\$ 961	\$ 961	\$ 289.595	\$ 350.879	\$ 672.755	
EDUXON 150 EDUXON 75MG	CAJA POR 7 EN BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS	19964850-1	8,244	37,5	13687,5	1050	\$ 11,61	\$ 13,72	\$ 37,63	N.A. -	\$ 435	\$ 514	\$ 514	\$ 158.861	\$ 187.725	\$ 515.058	
	CAJA POR 7 COMPROMIDOS EN BLISTER ALU/ALU	19968876-1	3,120	37,5	13687,5	525	\$ 11,44	\$ 16,84	\$ 54,81	N.A. -	\$ 429	\$ 631	\$ 631	\$ 156.555	\$ 230.456	\$ 750.264	
EDUXON 75MG	CAJA POR 14 COMPROMIDOS EN BLISTER ALU/ALU	19968876-2	5,558	37,5	13687,5	1050	\$ 11,97	\$ 15,67	\$ 44,62	N.A. -	\$ 449	\$ 588	\$ 588	\$ 163.899	\$ 214.534	\$ 610.678	
VENDEP XR 37 5 MG	CAJA CON UN BLISTER TIRA POR 10 CAPSULAS	19978194-1	2,946	37,5	13687,5	375	\$ 6,55	\$ 8,66	\$ 17,31	N.A. -	\$ 246	\$ 325	\$ 325	\$ 89.628	\$ 118.553	\$ 236.924	
VENDEP XR 75 MG	PLEGADIZA POR UN BLISTER POR 10 CAPSULAS	19978195-1	28,599	37,5	13687,5	75	\$ 38,00	\$ 43,76	\$ 268,88	N.A. -	\$ 1.425	\$ 1.641	\$ 1.641	\$ 520.125	\$ 599.000	\$ 3.680.320	
VENDEP XR 150 MG	CAJA CON UN BLISTER TIRA POR 10 CAPSULAS	19978197-1	11,436	37,5	13687,5	1500	\$ 3,69	\$ 4,46	\$ 12,04	N.A. -	\$ 138	\$ 167	\$ 167	\$ 50.446	\$ 61.086	\$ 164.830	
VENLAFAXINA 75 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA POR 10 CAPSULAS EN BLISTER DE PVDC TRASLUCIDO INCOLORO/ALUMINIO	20003209-1	12,008	37,5	13687,5	750	\$ 3,63	\$ 3,85	\$ 5,18	N.A. -	\$ 136	\$ 144	\$ 144	\$ 49.674	\$ 52.704	\$ 70.950	

VENLAFAXINA 150 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA POR 10 CAPSULAS EN BLISTER PVDC TRASLUCIDO INCOLORO/ALUMINIO	20003211- 1	1,592	37,5	13687,5	1500	\$ 3,73	\$ 3,82	\$ 4,61	N.A. -	\$ 140	\$ 143	\$ 143	\$ 51.071	\$ 52.301	\$ 63.043
VENLAFAXINA 75 MG	CAJA POR 7 TABLETAS EN BLISTER PVC / ALUMINIO POR 7 TABLETAS	20023718- 7	1,573	37,5	13687,5	525	\$ 19,09	\$ 19,42	\$ 20,67	N.A. -	\$ 716	\$ 728	\$ 728	\$ 261.277	\$ 265.828	\$ 282.961
VENLAFAXINA 37.5 MG	CAJA POR 7 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO X 7 TABLETAS	20023920- 6	0,333	37,5	13687,5	262,5	\$ 31,31	\$ 33,11	\$ 34,87	N.A. -	\$ 1.174	\$ 1.242	\$ 1.242	\$ 428.510	\$ 453.238	\$ 477.305
VENLAFAXINA 150 MG	CAJA X 7 TABLETAS EN BLISTER PVC/ ALU X 7 C/U	20024115- 14	0,362	37,5	13687,5	1050	\$ 11,77	\$ 12,29	\$ 12,86	N.A. -	\$ 441	\$ 461	\$ 461	\$ 161.056	\$ 168.232	\$ 176.073
EFEXOR XR 75 MG C PSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA CON BLISTER PVC /ALUMINIO POR 30 CAPSULAS BLISTER POR 10 CAPSULAS	227311-3	1,634	37,5	13687,5	2250	\$ 51,60	\$ 51,60	\$ 51,60	N.A. -	\$ 1.935	\$ 1.935	\$ 1.935	\$ 706.275	\$ 706.276	\$ 706.299
EFEXOR XR 75 MG C PSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA POR 10 CAPSULAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	227311-4	8,659	37,5	13687,5	750	\$ 50,00	\$ 50,42	\$ 50,74	N.A. -	\$ 1.875	\$ 1.891	\$ 1.891	\$ 684.348	\$ 690.102	\$ 694.478
EFEXOR XR 150 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA POR 10 CAPSULAS EN BLISTER DE PVC/ALUMINIO POR 10 CAPSULAS C/U	227312-1	6,613	37,5	13687,5	1500	\$ 33,17	\$ 40,05	\$ 49,54	N.A. -	\$ 1.244	\$ 1.502	\$ 1.502	\$ 454.022	\$ 548.235	\$ 678.093
EFEXOR XR 150 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	CAJA POR 30 CAPSULAS EN BLISTER DE PVC/ALUMINIO POR 10 CAPSULAS C/U	227312-3	0,959	37,5	13687,5	4500	\$ 43,37	\$ 48,27	\$ 51,61	N.A. -	\$ 1.626	\$ 1.810	\$ 1.810	\$ 593.580	\$ 660.644	\$ 706.366
TOTAL			100	37,5	13687,5		\$ 23,64	\$ 26,84	\$ 99,30	N.A. -	\$ 886	\$ 1.006	\$ 1.006	\$ 323.557	\$ 367.338	\$ 1.359.102
Paroxetina																
PAXAN 20MG	BLISTER DE ALUMINIO/PVC COLOR BLANCO POR 10 TABLETAS CAJA POR 10 TABLETAS	19914072- 2	14,054	20	7300	200	\$ 46,06	\$ 71,97	\$ 178,09	NA	\$ 921,29	\$ 1.439,36	\$ 3.561,82	\$ 336.271,13	\$ 525.367,20	\$ 1.300.063,93
SEROXAT CR 12 5 MG	CAJA X 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO x 10 TABLETAS	19938740- 2	9,126	20	7300	125	\$ 295,55	\$ 301,95	\$ 312,97	NA	\$ 5.911,05	\$ 6.038,95	\$ 6.259,32	\$ 2.157.533,00	\$ 2.204.214,99	\$ 2.284.650,26

PAROXETINA 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 20 TABLETAS EN BLISTER PVC/ PVDC BLANCO /ALUMINIO POR 20 TABLETAS CADA UNO	19951949-3	34,425	20	7300	400	\$ 10,06	\$ 15,88	\$ 30,98	NA	\$ 201,10	\$ 317,54	\$ 619,63	\$ 73.401,58	\$ 115.901,89	\$ 226.163,35
PAROXETINA 20 MG 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
	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/ALUMINIO	19968899-2	0,022	20	7300	600	\$ 34,50	\$ 34,50	\$ 34,50	NA	\$ 690,00	\$ 690,00	\$ 690,00	\$ 251.850,00	\$ 251.850,00	\$ 251.850,00
PAROXETINA TABLETAS X 20 MG	CAJA X 30 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC PVDC/ALUMINIO X 10 TABLETAS RECUBIERTAS C/U	19976152-2	16,116	20	7300	600	\$ 5,50	\$ 6,93	\$ 12,64	NA	\$ 110,06	\$ 138,65	\$ 252,75	\$ 40.173,39	\$ 50.607,59	\$ 92.253,51
PAROXETINA 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS	CAJA POR 30 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVDC BLANCO OPACO Y ALUMINIO POR 10 TABLETAS	19984044-1	1,082	20	7300	600	\$ 2,17	\$ 2,17	\$ 2,17	NA	\$ 43,33	\$ 43,33	\$ 43,33	\$ 15.816,67	\$ 15.816,67	\$ 15.816,67
PAROXETINA 20 MG SANDOZ TABLETAS CON PELICULA	CAJA X 10 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALUMINIO	19996193-1	1,180	20	7300	200	\$ 17,57	\$ 19,38	\$ 22,67	NA	\$ 351,38	\$ 387,56	\$ 453,46	\$ 128.254,61	\$ 141.458,52	\$ 165.511,52
SEROXAT 20 MG TABLETAS	CAJA POR 20 TABLETAS EN BLISTER PVC/ALU	218588-7	6,403	20	7300	400	\$ 187,85	\$ 190,14	\$ 195,68	NA	\$ 3.757,00	\$ 3.802,82	\$ 3.913,68	\$ 1.371.305,00	\$ 1.388.030,04	\$ 1.428.494,61
TOTAL				20	7300		\$ 56,42	\$ 64,319	\$ 86,67		\$ 1.128	\$ 1.141	\$ 1.733	\$ 411.835	\$ 416.711	\$ 632.709

Tabla 5. Precios de las alternativas de comparación

Medicamento	Dosis (mg/día)	Precio mínimo por mg	Precio promedio por mg	Precio máximo por mg	Precio mínimo tratamiento	Precio promedio tratamiento	Precio máximo tratamiento
Escitalopram	10	\$ 72,961	\$ 82,529	\$ 124,876	\$ 163.434	\$ 184.865	\$ 279.723
Paroxetina	20	\$ 56,106	\$ 64,319	\$ 86,748	\$ 251.355	\$ 288.147	\$ 388.629
Sertralina	50	\$ 1,825	\$ 2,044	\$ 3,927	\$ 20.440	\$ 22.888	\$ 43.984
Venlafaxina	37,5	\$23,638	\$26,837	\$99,295	\$198.566	\$225.435	\$834.079

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 del manual del Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001, con un ajuste promedio del 30%, y considerando un ajuste mínimo del 25% y máximo del 48%. En la tabla 6 se presentan los procedimientos incluidos en el análisis.

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

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

Adicional al precio de las alternativas de comparación, también se tuvieron en cuenta los costos asociados a cada curso de acción del modelo y a los eventos adversos abordados. 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 7 se presentan los costos asociados a cada uno de los cursos de acción del modelo, incluyendo los asociados al tratamiento de las náuseas, dolor de cabeza e insomnio. Para estos costos se asumió una distribución triangular con parámetros mínimo, promedio y máximo presentados en la tabla 6 y establecidos con los rangos de precios del SISMED y del ISS 2001.

Tabla 7 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 experimentar una recaída o no tener una respuesta o remisión				
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 decimos que la nueva tecnología está “dominada”; 2) La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

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

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

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 a AVAC. Esta razón indicaría el costo adicional por cada AVAC ganado. 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 $RICE < \lambda$ (60).

En Colombia, a la fecha, no se ha estimado el umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo: se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas; sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de políticas (8).

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 (8, 60).

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 (61).

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 extremos alrededor de las probabilidades de respuesta, las ponderaciones de utilidad y sobre el costo de los medicamentos, con el fin de identificar valores umbral a partir de los cuales se modifica la decisión de costo-efectividad. 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 Monte Carlo. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros se presentaron en las secciones 2.5 y 2.6.

Dado que el umbral de costo-efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentarán como curvas de aceptabilidad, la cual indica la probabilidad de que una intervención sea costo-efectiva para distintos valores del umbral. Además de considerar la incertidumbre en la decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividad.

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

3. Resultados

3.1 Resultados del caso base

En la Tabla 8 se presentan los resultados del caso base, ordenando las alternativas de menor a mayor costo, en donde se evidencia que sertralina es la menos costosa con un valor de \$195.333, y una efectividad de 0,4519 AVAC. Si se considera una cohorte hipotética de 1.000 pacientes, el costo esperado de sertralina sería de \$ 195.333.000 y se esperaría que ofrecería 451,9 AVAC en la población durante el horizonte temporal de 32 semanas. Por su parte, paroxetina se ubica como la alternativa con mayor efectividad esperada con 0,4557 AVAC y un costo esperado de \$388.822 por paciente. Venlafaxina fue dominada por escitalopram, sertralina y paroxetina. Es importante mencionar que todos los medicamentos evaluados tienen una efectividad muy parecida y su principal diferencia radica en su costo esperado.

Al excluir la alternativa dominada, el costo AVAC ganado con escitalopram, comparado con sertralina, es de \$39.127.045, mientras que para paroxetina este valor asciende a \$83.081.891. Tomando como umbral 3 veces el PIB per cápita, escitalopram sería la alternativa costo-efectiva. Sin embargo, su RICE está por encima de 1 PIB per cápita por lo cual escitalopram no se consideraría como muy costo-efectiva. Esta conclusión debe analizarse con cuidado dadas las similitudes en efectividad.

Tabla 8. Resultados del caso base

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Sertralina	\$195.333		0,4519		
Escitalopram	\$305.257	\$109.924	0,4547	0,0028	\$39.127.045
Paroxetina	\$388.822	\$83.565	0,4557	0,001	\$83.081.891
Venlafaxina	\$457.580	\$68.758	0,4503	-0,0054	Dominada

3.2 Análisis de sensibilidad

En la Tabla 9, se presentan los resultados los análisis de sensibilidad al modificar el desenlace en salud por el número de respuestas alcanzadas y por el número de recaídas evitadas, al considerar dosis más altas para cada medicamento, al considerar los datos calculados en la guía de NICE (9), al excluir los cursos de acción posteriores al cambio de medicamento y al excluir la remisión del árbol de decisiones. Como se puede observar, en varios de los análisis se modifica la conclusión de costo-efectividad, lo que indica una incertidumbre importante y una RICE que se ubica muy cerca del umbral, alternándose escitalopram, paroxetina y sertralina la opción costo-efectiva según el escenario.

Al utilizar los datos de la guía de NICE (10) se encuentra el mismo resultado de dicho trabajo y es que sertralina resulta dominante respecto a sus comparadores. Esto se debe a que la inclusión de algunos reportes de la industria dentro del cálculo de NICE hace que la probabilidad de respuesta para este medicamento sea más alta que la calculada aquí. Sertralina también se vuelve costo-efectiva cuando se excluye la remisión y cuando se consideran las dosis máximas de cada medicamento. En ningún análisis venlafaxina deja de ser dominada por sus comparadores, por lo que se puede concluir que tiene una peor relación entre costos y beneficios respecto a sus comparadores.

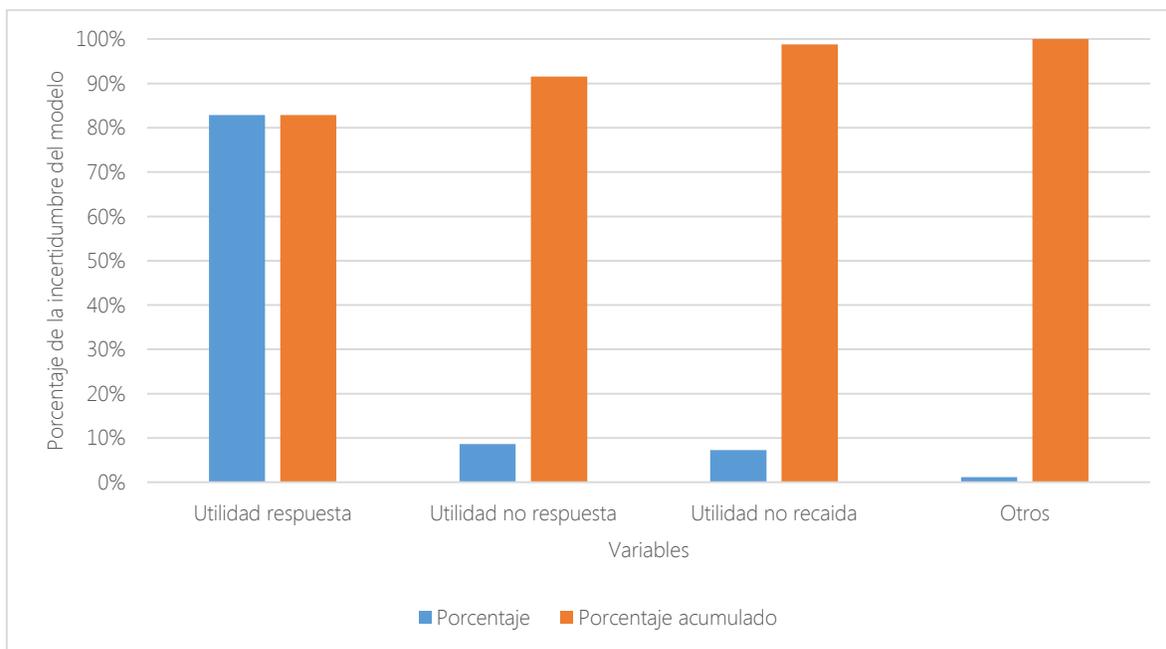
Tabla 9. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Desenlace en salud: número de respuestas alcanzadas					
Sertralina	\$195.333		0,8311		
Escitalopram	\$305.257	\$109.924	0,8522	0,0211	\$5.213.229
Paroxetina	\$388.822	\$83.565	0,8598	0,0076	\$10.969.605
Venlafaxina	\$457.580	\$68.758	0,8131	-0,0466	Dominada
Desenlace en salud: número de recaídas evitadas					
Sertralina	\$195.333		0,2372		
Escitalopram	\$305.257	\$109.924	0,2647	0,0276	\$3.988.746
Paroxetina	\$388.822	\$83.565	0,2486	-0,0161	Dominada
Venlafaxina	\$457.580	\$152.323	0,2263	-0,0384	Dominada
Cambio a dosis más altas de los medicamentos					
Sertralina	\$335.759		0,4519		
Escitalopram	\$556.717	\$220.957	0,4547	0,0028	\$78.649.182
Paroxetina	\$709.586	\$152.870	0,4557	0,001	\$151.986.172
Venlafaxina	\$847.971	\$138.385	0,4503	-0,0054	Dominada
Excluyendo los cursos de acción posteriores al cambio de medicamento					
Sertralina	\$83.676		0,2996		
Escitalopram	\$207.135	\$123.459	0,3207	0,0211	\$5.857.406
Paroxetina	\$292.017	\$84.882	0,3257	0,005	\$17.041.663
Venlafaxina	\$329.352	\$37.335	0,2776	-0,048	Dominada
Considerando los datos de probabilidades calculados por la guía de NICE (9)					
Sertralina	\$179.457		0,4577		
Escitalopram	\$312.546	\$133.089	0,4551	-0,0026	Dominada
Paroxetina	\$396.821	\$217.363	0,4518	-0,006	Dominada
Venlafaxina	\$450.773	\$271.315	0,4556	-0,0021	Dominada
Excluyendo la remisión de los cursos de acción del modelo					
Sertralina	\$188.695		0,4562		
Escitalopram	\$298.751	\$110.056	0,4589	0,0027	\$40.366.148
Paroxetina	\$381.932	\$83.181	0,4602	0,0013	\$61.919.823
Venlafaxina	\$450.889	\$68.957	0,4545	-0,0057	Dominada

Por otro lado, con el fin de identificar cuales variables contribuían en mayor medida a la incertidumbre, se realizó un análisis de tornado en donde se incorporaron todos los parámetros del modelo. En la figura 2 se presentan los resultados de este análisis, en donde se evidencia que las ponderaciones de utilidad aportan alrededor del 98% de la incertidumbre, por lo que son las variables que más impactan los resultados al ser modificadas. Cabe anotar que los precios de las

alternativas no contribuyen en mayor medida a la incertidumbre del modelo, especialmente los de venlafaxina que resulta dominada.

Figura 2. Resultados del análisis de tornado



Adicionalmente, se realizaron análisis de umbrales alrededor de los precios de las alternativas, de las probabilidades respuesta y alrededor de las ponderaciones de utilidad. Para el caso de los precios se evidenció que incluso a un precio de \$0 por miligramo venlafaxina y sertralina no logran ser costo-efectivas bajo las estimaciones actuales ya que la RICE de escitalopram se mantiene por debajo del umbral de costo-efectividad de 3 veces el PIB per cápita. Para el caso de paroxetina, únicamente si su precio disminuye a \$54.639 por miligramo se vuelve costo-efectiva. Nuevamente, es importante recalcar que debido a la similitud en la efectividad encontrada y al hecho de que las ponderaciones de utilidad sean las que más aporten a la incertidumbre del modelo, la conclusión de costo-efectividad se debe analizar con cuidado.

Para el caso de las probabilidades de respuesta, como se presenta en la tabla 10, para que sertralina sea costo-efectiva, su tasa de respuesta debe ser de 60,4% o más y para escitalopram de 64.6%. Para venlafaxina y paroxetina estos valores deben aumentar significativamente a 79.6% y 73.3%, respectivamente. En general, las diferencias en las tasas de respuesta se deben a que los precios más elevados de venlafaxina, escitalopram y paroxetina hacen que estos medicamentos requieran tener mayores tasas de efectividad para lograr ser costo-efectivos.

En la medida en que alguno de los medicamentos analizados logre diferenciarse de alguno de sus comparadores en su efectividad y su precio se reduzca en un rango equiparable, se volverá

costo-efectiva. Cabe anotar que, con excepción de venlafaxina, los valores umbrales de todos los medicamentos presentados en la tabla 10 son menores a los valores máximos posibles expuestas en la tabla 1, lo que significa que existe una probabilidad dentro de la incertidumbre del modelo de que tanto escitalopram como paroxetina y sertralina sean costo-efectivos.

Tabla 10. Análisis de umbral sobre la probabilidad de respuesta

Alternativas	Valor a partir de cual el medicamento se vuelve costo-efectivo
Escitalopram	0,646
Sertralina	0,604
Venlafaxina	0,796
Paroxetina	0,733

Para el caso de las utilidades, se encuentra que pequeños cambios en su valor pueden hacer cambiar la decisión de costo-efectividad. En la tabla 11 se presentan los valores umbrales en los cuales escitalopram deja de ser costo-efectivo para cederle este puesto a paroxetina o sertralina. Por ejemplo, si la ponderación de utilidad de no respuesta es menor a 0,5778, la alternativa costo-efectiva sería sertralina mientras que si se ubica entre ese valor y 0,7275 la alternativa costo-efectiva sería escitalopram, y finalmente si supera ese valor sería paroxetina el medicamento con mejor relación entre costos y beneficios. No se presentan los valores umbrales de la utilidad de recaída ya que a cualquier valor escitalopram se mantiene como costo-efectiva. Nuevamente, los resultados son altamente sensibles a estas variables debido a la similitud en los AVAC que ofrece cada alternativa.

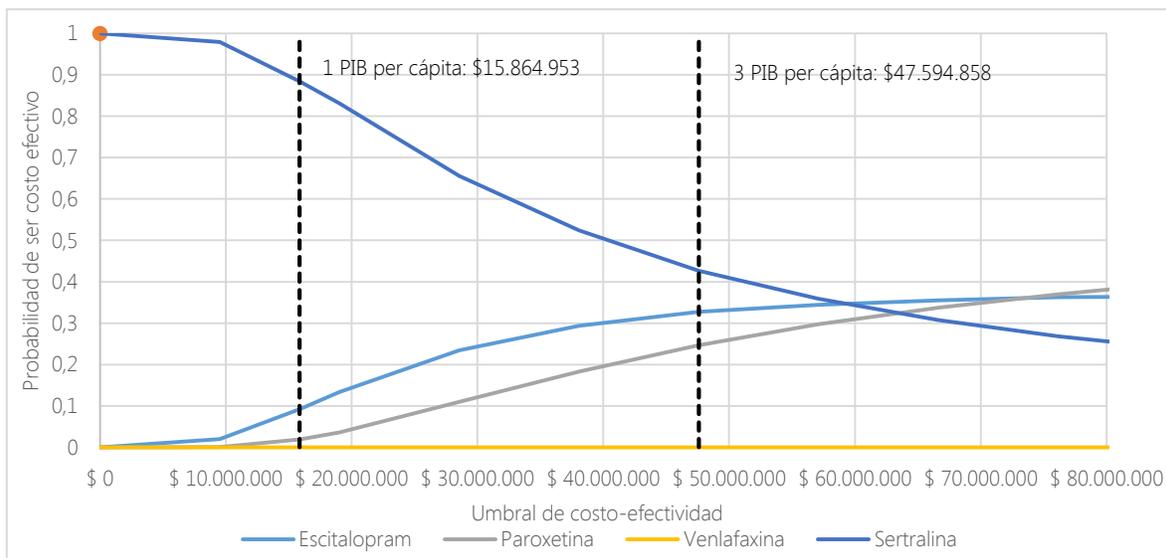
Tabla 11. Análisis de umbral sobre las ponderaciones de utilidad

Ponderación de utilidad	Rango de valores para los cuales sertralina se vuelve costo-efectiva	Rango de valores para los cuales escitalopram se vuelve costo-efectiva	Rango de valores para los cuales paroxetina se vuelve costo-efectiva
Respuesta	-	0-0,7213	0,7213-1
No respuesta	0-0,6887	0,6887-0,7275	0,7275-1
No recaída	0-0,5778	0,5778-0,9415	0,9415-1

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 venlafaxina tienen una probabilidad de ser costo-efectiva de casi cero a cualquier umbral de costo-efectividad. Sertralina sería la alternativa con mayor probabilidad de ser costo-efectiva si se está dispuesto a pagar hasta \$61.000.000 por AVAC ganado. Si se considera un umbral de 1 vez el PIB per cápita, sertralina tiene la probabilidad más alta de ser costo-efectiva con un 88.4%, seguida por escitalopram con 9.2%, y paroxetina con 1.9%. Por otro lado, si el umbral fuera de 3 veces el PIB per cápita,

sertralina tendría la mayor probabilidad de ser costo-efectiva con 42,65%, seguido de escitalopram con 29,36% y paroxetina con 18,25%.

Figura 3. Curva de aceptabilidad de costo-efectividad



4. Discusión

El trastorno de ansiedad generalizada 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 1,3%, y del 2,11% en la encuesta de salud mental de Medellín 2011-2012 (5). Las personas con TAG suelen presentar de forma paralela, cuadros de depresión, acompañados en ocasiones de ideación suicida, adicción al consumo de sustancias psicoactivas, entre otras manifestaciones. Este cuadro concomitante, se instaura y aumenta la sintomatología, 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 y las comorbilidades que habitualmente lo acompañan.

Los resultados de esta EE indican que escitalopram podría tener una mejor relación entre costos y beneficios para el tratamiento de primera línea de pacientes con TAG respecto a sus demás comparadores. Escitalopram, con una RICE de \$39.127.045 por AVAC ganado comparado con

sertralina, se consideraría la alternativa costo-efectiva bajo un umbral de 3 veces el PIB per cápita. A pesar de que paroxetina ofrece 0,001 AVAC más que escitalopram, su RICE asciende a \$83.081.891, valor que supera el umbral de costo-efectividad de 3 veces el PIB per cápita.

Sin embargo, existe gran variabilidad en esta la conclusión, ya que ante modificaciones en diferentes parámetros el resultado de costo-efectividad se modifica, volviéndose sertralina o paroxetina la alternativa costo-efectivas. Las variables que más impactan el modelo son las ponderaciones de utilidad de cada curso de acción y en las probabilidades de lograr una respuesta al medicamento. Estas últimas dos variables se identifican como la más importante para el cálculo de la relación entre costos y beneficios de las alternativas, ya que variaciones plausibles que caen dentro de los rangos mínimos y máximos calculados podrían hacer que sertralina y paroxetina se volvieran costo-efectivas. Para venlafaxina se encontró una peor relación de costos y efectividad y requeriría demostrar un mayor diferencial en efectividad y menor precio para poder volverse la alternativa costo-efectiva.

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico indican que a partir de un umbral de costo-efectividad de \$60.000.000 escitalopram tendría la mayor probabilidad de ser costo-efectiva, mientras que si es inferior sería sertralina.

La incertidumbre alrededor de las probabilidades de respuesta y la similitud entre la efectividad esperada de las alternativas hacen que la conclusión sobre la costo-efectividad de escitalopram deba analizarse de manera crítica, 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 escitalopram, paroxetina o sertralina seas costo-efectivas, 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 TAG como un grupo terapéutico. Esto implicaría incluir escitalopram y paroxetina al POS para el tratamiento del TAG 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 (62) 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 (15-21), en donde encuentran que paroxetina, escitalopram y sertralina parecen tener un mejor perfil de costo-efectividad, pero con pocas diferencias en efectividad. La evaluación económica de NICE (9) concluye que sertralina es una alternativa dominante debido a que incluye datos no publicados que aumentan su eficacia si se compara con la calculada aquí. El resto de evaluaciones realizan comparaciones con dos y tres medicamentos y encuentran que escitalopram es costo-efectivo comparado con venlafaxina y paroxetina. En todas las evaluaciones venlafaxina resulta dominada cuando se compra con algún ISRS.

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 TAG. 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 clínica de largo plazo que establezca la efectividad y seguridad de los medicamentos en horizontes de tiempo mayores a un año. Sin embargo, se espera que esta no sea una limitación seria en la medida en que los principales efectos en costos y efectividad suceden en los primeros meses del tratamiento.

En la misma medida, la mayoría de los estudios clínicos a partir de los cuales se calcularon las probabilidades de los cursos de acción tenían una muestra pequeña y no realizaban comparaciones entre principios activos sino contra placebo. Por ejemplo, para escitalopram, que es tecnología que el Minsalud priorizó para realizar esta EE, se contó con cuatro ensayos clínicos aleatorios con un tamaño de muestra relativamente pequeño, de los cuales 3 lo comparaban con principios activos, sin lograr encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a su eficacia. En este sentido, mayor investigación clínica centrada en estudios de no inferioridad 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 de realizar meta-análisis en red para la estimación combinada de las probabilidades de los cursos de acción del modelo, lo que permitiría sintetizar la evidencia de comparaciones entre principios activos y contra placebo sin romper la aleatorización de los ensayos clínicos. Sin embargo, al extraer los datos primarios de cada rama

de los estudios se tuvo en cuenta los datos más importantes para la estimación de la efectividad y seguridad de cada uno de los ISRS abordados.

Respecto a las ponderaciones de utilidad, las cuales fueron las variables que más impactaban los resultados, únicamente se contó con un estudio (52) que las calculaba según las definiciones de los cursos de acción del modelo, con el SF-6D para escitalopram en una muestra de pacientes de un ensayo clínico aleatorio (43). Ante la inexistencia de trabajos sobre calidad de vida de pacientes con TAG en Colombia, se debió suponer que las ponderaciones de utilidad de la muestra del estudio son extrapolables al contexto colombiano. Adicionalmente, no se contó con evidencia sobre el impacto en la calidad de vida diferenciado por cada alternativa de comparación analizada, por lo que se debió asumir que cada medicamento ofrece la misma utilidad en un curso de acción específico. Aunque lo anterior se identifica como una limitación, es razonable esperar que las alternativas sólo impacten la calidad de vida a través de la probabilidad de ocurrencia de los eventos de salud considerados en el árbol de decisiones, más no en la ponderación de utilidad en sí.

Adicional a lo anterior, otra limitación se relaciona con imposibilidad de calcular la relación de costo-efectividad de las alternativas de comparación en pacientes con TAG y comorbilidades por la falta de información de los medicamentos en este tipo de pacientes. Debido a que es muy común que el TAG se acompañe de depresión, otros trastornos de ansiedad, abuso de sustancias, entre otras, la efectividad y los costos de los medicamentos pueden variar debido al efecto que puedan tener sobre la otra enfermedad del paciente. Por ejemplo, existe alguna evidencia que soporta que escitalopram puede ser más efectivo y costo-efectivo comparado con otros ISRS para pacientes con depresión y comorbilidades (63) por lo que los pacientes con TAG 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 (64, 65). El establecimiento de las fuentes de financiación y los conflictos de intereses de los autores y la valoración de las metodologías empleadas por un ente independiente puede ser vital para el contexto de esta evaluación.

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

5. Conclusiones

Los resultados de esta EE muestran que desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social de Colombia, escitalopram es una alternativa costo-efectiva en el esquema de prescripción habitual, como terapia de mantenimiento en primera línea para adultos con diagnóstico de ansiedad generalizada. Los resultados aquí presentados son sensibles a la efectividad de cada medicamento para lograr una respuesta en el corto plazo y a diferentes escenarios plausibles sobre efectividad y costo. A partir de un umbral de \$60.000.000 escitalopram tiene la mayor probabilidad de ser costo-efectiva. Debido a las similitudes en efectividad de las tecnologías bajo comparación, cualquier medicamento de los aquí evaluados, a excepción de venlafaxina, puede ser una alternativa costo-efectiva, para el SGSSS, por lo que es posible analizarlos como grupo terapéutico para pacientes con TAG. 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. *Med Clin North Am.* 2014;98(5):1007-23.
2. Leigh H. Anxiety and Anxiety Disorders. In: Leigh H, Streltzer L, editors. *Handbook of Consultation-Liaison Psychiatry*. 1: Hoyle Leigh & Jon Streltzer; 2015.
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. *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2009;18(1):23-33.
4. Posada-Villa J, Aguilar-Gaxiola S, Magaña C, Gómez LC. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares de la Encuesta Nacional de Salud Mental. Colombia, 2003. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2004;23(3):22.
5. Torres Y, Posada J, Mejía R, Bareño J, Sierra GM, Montoya LP, et al. Primer estudio poblacional de salud mental en Medellín. 2011-2012. Secretaria de Salud. 2012.
6. Loiza S, Arenas P, Vanegas E, Márquez E. Efectividad y seguridad del escitalopram o bromazepam comparado con fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina y psicoterapia en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada o Trastorno de Fobia Social. Reporte N° 127. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. *Manual de Procesos Participativos*. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
8. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud*. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
9. National Institute for Clinical Excellence. Generalized Anxiety Disorders in Adults. The nice guideline on management in primary, secondary and community care. 13;1-463.
10. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry.* 2014;14 Suppl 1:S1.
11. Ministerio de Sanidad y Consumo. 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. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2001 Jul;62(7):523-9.
13. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d1199.
14. Zou C, Ding X, Flaherty JH, Dong B. Clinical efficacy and safety of fluoxetine in generalized anxiety disorder in Chinese patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1661-70.

15. 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.
16. Iskedjian M, Walker JH, Bereza BG, Le Melledo JM, Einarson TR. Cost-effectiveness of escitalopram for generalized anxiety disorder in Canada. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1539-17.
17. Mavranouzouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):317-33.
18. Guest JF, Russ J, Lenox-Smith A. Cost-effectiveness of venlafaxine XL compared with diazepam in the treatment of generalised anxiety disorder in the United Kingdom. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):136-45.
19. 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.
20. Vera-Llonch M, Dukes E, Rejas J, Sofrygin O, Mychaskiw M, Oster G. Cost-effectiveness of pregabalin versus venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder: findings from a Spanish perspective. *Eur J Health Econ*. 2010;11(1):35-44.
21. Silva Miguel L, Silva Miguel N, Inês M. A cost-utility analysis of pregabalin versus venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder in Portugal. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11(1):8.
22. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, Bahk WM, Jun TY, Rhee WI. Comparison of venlafaxine extended release versus paroxetine for treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(3):347-51.
23. Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(10):854-61.
24. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2009 Feb;39(2):267-76.
25. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):167-74.
26. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):771-82.
27. Nimatoudis I, Zissis NP, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(6):331-6.
28. Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53(495):772-7.

29. Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(8):528-35.
30. Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry*. 2001;179:15-22.
31. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;21;283(23):3082-8.
32. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. *Eur Psychiatry*. 2003;18(4):182-7.
33. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(2):87-96.
34. Rickels K, Etemad B, Khalid-Khan S, Lohoff FW, Rynn MA, Gallop RJ. Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Dec;67(12):1274-81.
35. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):968-74.
36. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):749-56.
37. Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(2):65-9.
38. Baldwin DS, Huusom AK, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry*. 2006;189:264-72.
39. Ball SG, Kuhn A, Wall D, Shekhar A, Goddard AW. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):94-9.
40. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):350-7.
41. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):874-81.
42. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PL, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1642-9.

43. Allgulander C, Florea I, Huusom AK. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(5):495-505.
44. Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2005;87(2-3):161-7.
45. 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.
46. 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. *Health Technol Assess*. 2014;18(34):vii-viii, xiii-xxv, 1-188.
47. 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]. *Gac Sanit*. 2014;28(1):77-83.
48. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther*. 2009;31(6):1279-308.
49. Romera I, Fernández-Pérez S, Montejo AL, Caballero F, Caballero L, Arbesú J, et al. Generalized anxiety disorder, with or without co-morbid major depressive disorder, in primary care: prevalence of painful somatic symptoms, functioning and health status. *J Affect Disord*. 2010;127(1-3):160-8.
50. Sonntag M, Konnopka A, Leichsenring F, Salzer S, Beutel ME, Herpertz S, et al. Reliability, validity and responsiveness of the EQ-5D in assessing and valuing health status in patients with social phobia. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:215.
51. Saarni SI, Suvisaari J, Sintonen H, Pirkola S, Koskinen S, Aromaa A, et al. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. *Br J Psychiatry*. 2007;190:326-32.
52. Allgulander C, Jørgensen T, Wade A, François C, Despiegel N, Auquier P, et al. Health-related quality of life (HRQOL) among patients with Generalised Anxiety Disorder: evaluation conducted alongside an escitalopram relapse prevention trial. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(10):2543-9.
53. De Salas-Cansado M, Álvarez E, Olivares JM, Carrasco JL, Ferro MB, Rejas J. Modelling the cost-effectiveness of pregabalin versus usual care in daily practice in the treatment of refractory generalised anxiety disorder in Spain. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48(6):985-96.
54. 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 Qual Life Outcomes*. 2014;12:6.
55. Revicki DA, Brandenburg N, Matza L, Hornbrook MC, Feeny D. Health-related quality of life and utilities in primary-care patients with generalized anxiety disorder. *Qual Life Res*. 2008;17(10):1285-94.
56. König HH, Born A, Günther O, Matschinger H, Heinrich S, Riedel-Heller SG, et al. Validity and responsiveness of the EQ-5D in assessing and valuing health status in patients with anxiety disorders. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:47.

57. Fernández A, Saameño JA, Pinto-Meza A, Luciano JV, Autonell J, Palao D, et al. Burden of chronic physical conditions and mental disorders in primary care. *Br J Psychiatry*. 2010;196(4):302-308.
58. Hedman E, Andersson E, Ljótsson B, Andersson G, Rück C, Lindefors N. Cost-effectiveness of Internet-based cognitive behavior therapy vs. cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: results from a randomized controlled trial. *Behav Res Ther*. 2011;49(11):729-36
59. Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. *J Affect Disord*. 1998;48(1):25-36.
60. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 2005.
61. Banco de la República. PIB total y por habitante. 2014. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/pib> [acceso: 11 de diciembre de 2014]).
62. Ministerio de Salud y Protección Social. Definición de subgrupos de medicamentos por clasificación terapéutica, farmacológica o química y cálculo del valor de reconocimiento. II fase. Informe técnico. Gobota D.C. 2015. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/mi-plan/Normatividad/Medicamentos/2014/METODOLOGIA-PARA-AGRUPAMIENTO-DE-MEDICAMENTOS.pdf>.
63. Lam RW, Annemans L. Efficacy, effectiveness and efficiency of escitalopram in the treatment of major depressive and anxiety disorders. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2007;7(6):559-76.
64. Ebrahim S, Bance S, Athale A, Malachowski C, Ioannidis JP. Meta-analyses with industry involvement are massively published and report no caveats for antidepressants. *J Clin Epidemiol*. 2015 Sep 21. pii: S0895-4356(15)00429-1
65. Roseman M, Milete 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;9;305(10):1008-17.

Anexos

Anexo 1. Descripción de las tecnologías

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 (Depresión severa a moderada)	Si	No	10 mg/ día vía oral, se puede incrementar hasta 20 mg/día después de al menos tomarlo una semana	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%, xerostomia 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	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 37,5mg/día. Liberación inmediata: 20mg/día por vía oral en la mañana.	Debe hacerse seguimiento clínico periódico. Seguimiento a función sexual, peso y talla especialmente en población pediátrica.	COMUNES: Cardiovasculares: palpitaciones (hasta 3%), vasodilatación (2% - 4%) Dermatológicos: Diaforesis (5% - 14%) Gastrointestinales: Estreñimiento (hasta 16%), diarrea (hasta 18%), pérdida de apetito (hasta 9%), náuseas (hasta 26%), xerostomía (9% - 18%) Neurológicos: Astenia (hasta 22%), mareos (6% - 14%), cefalea (17% - 27%), insomnio (hasta 24%), somnolencia (hasta 24%), Temblor (4% a 11%) Oftálmicos: Visión borrosa (hasta 5%) Reproductivos: eyaculación anormal (13% - 28%), disfunción eréctil (2% - 9%), trastorno del orgasmo (mujeres; 2% - 9%), disminución de la libido (hombres: 6% - 15%; mujeres: 0% - 9%) Respiratorios: Bostezo (4%) SERIOS Dermatológicos: síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica Hepáticos: hepatitis aguda (raro) Neurológicos: Convulsiones (0,1%) Psiquiatría: Depresión, exacerbación, pensamientos suicidas (raro), suicidio (raro) Otros: Síndrome de serotonina
	Sertralina	Si	No indicación fuera de etiqueta	No	50mg/día como dosis única en la mañana o en la noche; se puede aumentar la dosis de forma semanal hasta 200mg/día.	Seguimiento: Glucosa en suero, especialmente en pacientes con diabetes, función tiroidea periódicamente	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%) GRAVES Dermatológicos: síndrome de Stevens-Johnson Endocrino metabólicos: La hiponatremia Gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal Inmunológicos: Anafilaxia Musculo esqueléticos: La rabdomiólisis Neurológicas: Convulsiones (raro) Psiquiatría: Depresión, exacerbación, Manía (raro), pensamientos suicidas (raro), suicidio (raro) Otros: El síndrome de serotonina

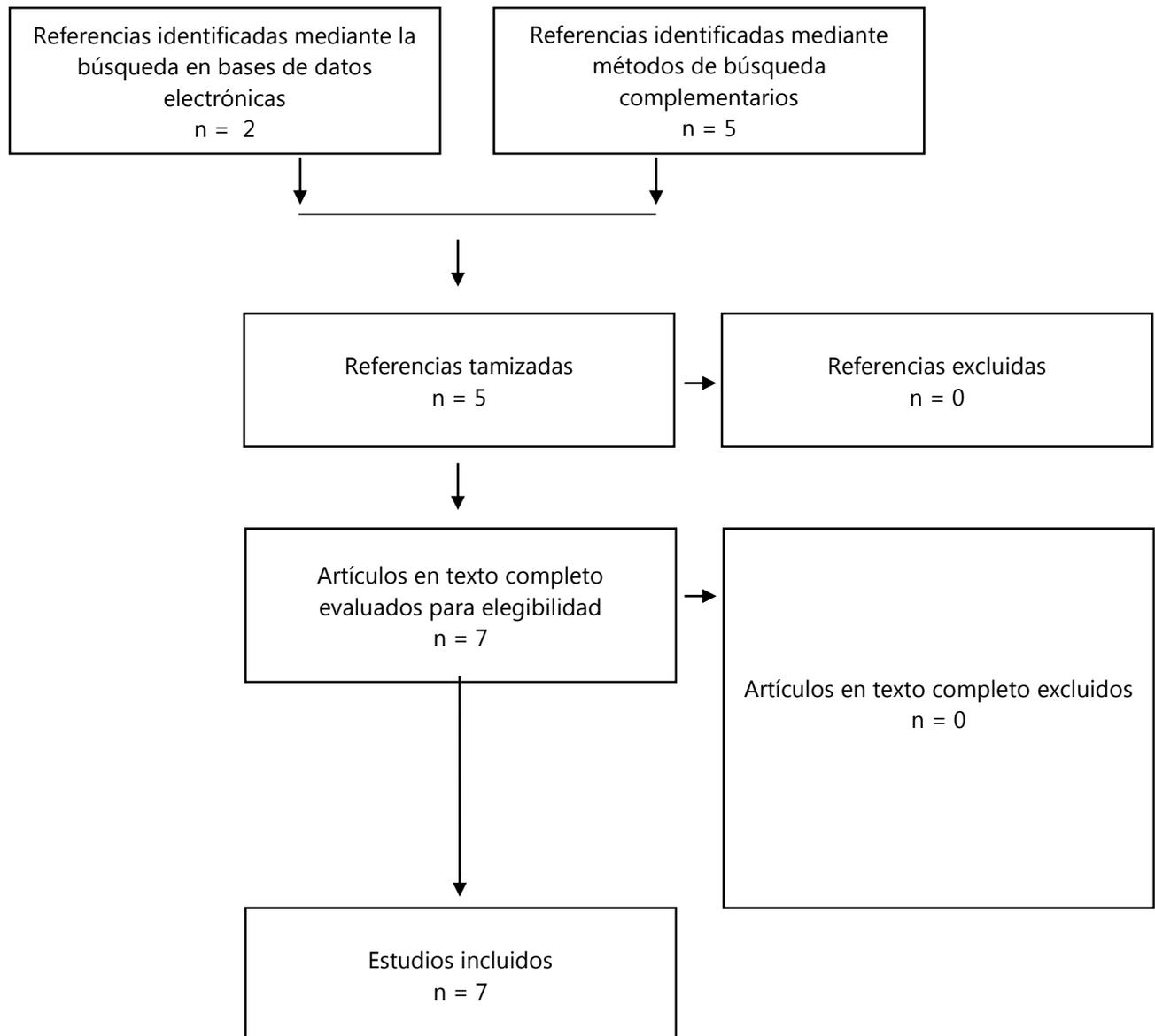
	Venlafaxina	No	No indicación fuera de etiqueta	No	Tabletas y cápsulas de liberación extendida 75mg/día como dosis única.	<p>Seguimiento: Control regular de la presión arterial. Niveles de colesterol en plasma durante el tratamiento a largo plazos.</p> <p>Niveles séricos de sodio y signos / síntomas de hiponatremia, especialmente en los ancianos, volumen empobrecido, y los pacientes que reciben diuréticos</p> <p>.Función hepática en caso de insuficiencia grave. Precaución en uso concomitante con warfarina. Función renal, particularmente en los ancianos. La presión ocular y midriasis, en pacientes con presión ocular elevada o con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho. Control regular de la presión arterial</p>	<p>COMUNES: Cardiovasculares: hipertensión (3% - 13%) Dermatológicos: síntoma Sudoración (6,7% - 25%) Endocrino – metabólicos: pérdida de peso (3% - 47%) Gastrointestinales: Estreñimiento (8% - 15%), pérdida de apetito (8% -22%), náuseas (21% - 58%), xerostomía (12% - 22%) Neurológicos: Astenia (8% - 19%), mareo (11% - 23,9%), trastorno de sueño (3% -7%), cefalea (25% -38%), insomnio (14% - 24%), somnolencia (14% - 26%), Temblor (1,1% - 10,2%) Oftálmicos: Visión borrosa (4% - 6%) Psiquiátricos: Sentirse nervioso (4% - 21,3%) Reproductiva: eyaculación anormal (2,2% - 19%), disfunción eréctil (2,1% - 6%), trastorno del orgasmo (2% - 5%) SERIOS Endocrino - metabólico: Hiponatremia Gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal (raro) Hematológicos: Sangrado, Anormal Hepáticos: hepatitis Neurológicos: Convulsiones (0,3%) Psiquiátricos: Depresión, exacerbación (raro), hipomanía, manía, pensamientos suicidas (raro), Suicidio Otros: síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico</p>
--	-------------	----	--	----	--	--	--

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica

Protocolo de búsqueda en el CRD

- 1 MeSH DESCRIPTOR Anxiety Disorders EXPLODE ALL TREES (487)
- 2 anxiety NEAR3 disorder* (403)
- 3 MeSH DESCRIPTOR Phobic Disorders EXPLODE ALL TREES (44)
- 4 social NEAR3 phobia (66)
- 5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (631)
- 6 escitalopram (72)
- 7 lexapro (1)
- 8 cipralex (0)
- 9 MeSH DESCRIPTOR Bromazepam EXPLODE ALL TREES (0)
- 10 bromazepam (5)
- 11 lectopam (0)
- 12 lexotan (0)
- 13 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 (77)
- 14 MeSH DESCRIPTOR Fluoxetine EXPLODE ALL TREES (53)
- 15 fluoxetine (271)
- 16 prozac (4)
- 17 MeSH DESCRIPTOR Sertraline EXPLODE ALL TREES (31)
- 18 sertraline (170)
- 19 zoloft (2)
- 20 MeSH DESCRIPTOR Paroxetine EXPLODE ALL TREES (42)
- 21 paroxetine (197)
- 22 paxil (1)
- 23 MeSH DESCRIPTOR Fluvoxamine EXPLODE ALL TREES (17)
- 24 fluvoxamine (98)
- 25 faverin (0)
- 26 MeSH DESCRIPTOR Psychotherapy EXPLODE ALL TREES (2087)
- 27 psychotherap* (1051)
- 28 #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 (7325)
- 29 #5 AND #13 AND #28 (12)
- 30 (*) 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)
- 31 #29 AND #30 (2)

Flujograma del proceso de selección de los artículos



Anexo 3. Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Mavranzouli (17)	The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder.	Árbol de decisiones para el contexto del Reino Unido.	Este artículo es una actualización del trabajo realizado en una guía de NICE para el TAG. En este se comparan escitalopram, paroxetina, sertralina, duloxetina, pregabalina y venlafaxina. Los autores concluyen que sertralina en la alternativa como mayor efectividad y un menor costo, por lo que resulta dominante respecto a las demás
Iskedjian (16)	Cost-effectiveness of escitalopram for generalized anxiety disorder in Canada	Árbol de decisiones para el contexto de Canadá.	Escitalopram resultó ser una alternativa costo-efectiva comparada con paroxetina desde la perspectiva del pagador, y dominante desde una perspectiva social.
Granda (19)	Análisis de coste-efectividad probabilístico de escitalopram en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada	Árbol de decisiones para el contexto de España	Venlafaxina es una alternativa dominada, mientras que la RICE entre escitalopram y paroxetina se calculó en 478 euros por paciente adicional en remisión. Los autores concluyen que tanto paroxetina como escitalopram pueden ser utilizados como primera línea en TAG
Guest (18)	Cost-effectiveness of venlafaxine XL compared with diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in the United Kingdom	Árbol de decisiones para el contexto del Reino Unido	Venlafaxina resulta ser una alternativa costo-efectiva comparada con diazepam, ya que tiene una mayor tasa de remisión y menor tasa de recaída y un costo esperado similar.
Jørgensen (15)	Cost-effectiveness analysis of escitalopram compared with paroxetine in treatment of generalized anxiety disorder in the United Kingdom	Árbol de decisiones para el contexto del Reino Unido	Escitalopram resulta ser una alternativa dominante comparada con paroxetina desde una perspectiva social.
Silva Miguel (21)	A cost-utility analysis of pregabalin versus venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder in Portugal.	Modelo de micro simulación para el contexto de Portugal	Aunque pregabalina tuvo una RICE elevada comparada con venlafaxina, se considera una alternativa costo efectiva cuando se asume un umbral de 3 veces el PIB per cápita del país para el 2013
Vera-Llonch (20)	Cost-effectiveness of pregabalin versus venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder: findings from a Spanish perspective.	Modelo de micro simulación para el contexto de España	Aunque pregabalina tuvo una RICE elevada comparada con venlafaxina, se considera una alternativa costo efectiva cuando se asume un umbral de 3 veces el PIB per cápita del país para el 2013. Cuando se asume una perspectiva social la RICE disminuye significativamente.

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	13/08/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 (generalized adj5 anxiety adj5 disorder\$.tw (4579) 2 EuroQol-5D.tw. (661) 3 eq 5d.tw. (3677) 4 eq-5d.tw. (3677) 5 eq5d.tw. (241) 6 or/2-5 (4244) 13 1 and 6 (13)
Referencias identificadas	13



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

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

 contacto@iets.org.co

 www.iets.org.co

 [ietscolombia](https://soundcloud.com/ietscolombia)

 ietscolombia.blogspot.com

 [@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)
