



Análisis de costo-efectividad de picosulfato de sodio y lactulosa para el tratamiento de estreñimiento en Colombia

Diciembre 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

Oscar Rodríguez Guio. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Fabio Sierra. Epidemiólogo senior. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Mabel Moreno. Economista Senior. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Alejandro Concha. Médico gastroenterólogo.

Marcela Rojas. Química farmacéutica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Agradecimientos

Incluir el listado de las personas o instituciones a quienes se desea hacer un reconocimiento por el apoyo brindado durante el desarrollo de la evaluación económica. Las personas incluidas en esta sección también deben haber aprobado su inclusión en los agradecimientos.

Apellido, Nombre. Profesión, títulos de posgrado. Filiación institucional.
Nombre de la institución

Revisión por pares

Apellido, Nombre. Profesión, títulos de posgrado. Filiación institucional.

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. Contrato 243 de 2016.

Conflictos de interés

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

Declaración de independencia editorial

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

Derechos de autor

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

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

Citación

Primer apellido e inicial del primer autor, demás autores. Análisis de costo efectividad de (tecnología intervención) comparado con (tecnología comparador) para (población, indicación) en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.



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, 2016.

Contenido

1. Metodología.....	10
1.1.Problema de decisión.....	10
Picosulfato de sodio.....	10
Lactulosa.....	10
Fosfato de sodio.....	10
1.2.Horizonte temporal.....	11
1.3.Perspectiva.....	11
1.4.Tasa de descuento.....	11
1.5.Modelo de decisión.....	11
2.5.1 Diseño.....	11
2.5.2 Probabilidades de transición.....	13
2.5.3 Desenlaces y valoración.....	15
2.6 Identificación, medición y valoración de costos.....	16
2.6.1 Medicamentos.....	16
2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos.....	17
2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	21
2. Resultados.....	24
3.1 Resultados del caso base.....	24
3.2 Análisis de sensibilidad.....	25
3. Discusión y conclusiones.....	27
Referencias bibliográficas.....	31
Anexos.....	35

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
CUM	Código Único de Medicamentos
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
EE	Evaluación económica
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
PEG	Polietilenglicol
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
SGSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de información de Precios de Medicamentos

Resumen

El siguiente cuadro debe ser diligenciado de manera que permita conocer todos los parámetros que delimitaron la evaluación económica, así como sus resultados y limitaciones, de manera breve: solamente 100 palabras por campo.

Problema de investigación	Realizar el análisis de costo-efectividad del uso de lactulosa y picosulfato de sodio comparado con bisacodilo, prucaloprida, lubiprostone, polietilenglicol, psyllium para pacientes con estreñimiento en Colombia
Tipo de evaluación económica	Evaluación económica descriptiva de tipo costo-efectividad
Población objetivo	Pacientes con estreñimiento en Colombia
Intervención y comparadores	Lactulosa, picosulfato de sodio, bisacodilo, prucaloprida, lubiproston, polietilenglicol y psyllium
Horizonte temporal	6 meses
Perspectiva	La del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
Tasa de descuento	Esta evaluación no contara con tasa de descuento dado su horizonte temporal
Estructura del modelo	Árbol de decisión
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Literatura clínica, metan lisis y ensayos clínicos
Desenlaces y valoración	Años de vida ajustados por calidad AVAC
Costos incluidos	Costos de medicamentos Costos de procedimientos e insumos
Fuentes de datos de costos	SISMED y manual tarifario ISS 2001
Resultados del caso base	Psyllium es la alternativa costo-efectiva bajo la perspectiva del SGSSS bajo las condiciones actuales de mercado.
Análisis de sensibilidad	El psyllium es la estrategia dominante y bajo una disponibilidad a pagar de tres PIB per cápita por AVAC tiene 100% de probabilidades de ser costo-efectivo
Conclusiones y discusión	Bajo las condiciones actuales ni la lactulosa ni el picosulfato de sodio son alternativas costo-efectivas frente al psyllium.

Introducción

El análisis de costo-efectividad de picosulfato de sodio, lactulosa y fosfato de sodio para el tratamiento de estreñimiento 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 estreñimiento crónico funcional se define como la presencia de movimientos intestinales infrecuentes asociados a la coexistencia de síntomas como materia fecal dura y en bultos, esfuerzo defecador, sensación de evacuación incompleta y distensión abdominal (1,2).

El estreñimiento crónico se clasifica en dos categorías: idiopático (primario) y secundario. El estreñimiento primario es un trastorno basado en síntomas que resultan de una disfunción de la regulación del movimiento de las heces junto con falta de coordinación del aparato neuromuscular anorrectal y disfunción del eje-cerebro-intestino (3). El estreñimiento secundario puede tener varias causas, biológicas, ambientales y farmacéuticas, siendo las últimas las más comunes (4).

Esta condición representa una carga importante de recursos médicos debido a las visitas al especialista, la realización de procedimientos médicos, el uso de medicamentos y la realización de procedimientos diagnósticos para identificar la etiología subyacente XX7. De acuerdo con la revisión de Rao et al, en Estados Unidos se gastan USD 821 millones anualmente en laxantes de venta libre (3). Datos tomados de la *National Ambulatory Medical Care Survey*, *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey* y de la *National Hospital Discharge Survey* del 2001, indicaron que el estreñimiento fue el diagnóstico o la razón primaria para 2,7 millones de visitas (de 5.7 millones de visitas ambulatorias) y que el costo total por año fue USD 235 millones para el sistema de salud (5). Un estudio sobre costos para grupos de pacientes en Seattle, entre 2001 y 2002, estimó un gasto anual adicional de USD 390 para cada paciente con estreñimiento (6).

En Europa, un estudio que incluyó 16.887 pacientes diagnosticados con estreñimiento crónico, entre 2006 y 2009, encontró un costo médico directo, durante el primer año después del diagnóstico, de EUR 310 consistente en laxantes, atención hospitalaria y comorbilidades relacionadas con el estreñimiento (7).

Una revisión sistemática que incluyó 100 publicaciones con 261.040 participantes estimó una prevalencia agrupada de estreñimiento crónico idiopático del 14%, siendo más alta en mujeres, estratos socioeconómicos bajos y edades avanzadas (8). Sin embargo, en Colombia no se cuenta con un dato preciso respecto a la prevalencia de esta enfermedad, tanto para población adulta como para menores de edad. Peses a esto, Daza y colaboradores mencionan que el estreñimiento crónico infantil pasó a ser el segundo puesto en frecuencia de consulta de gastroenterología infantil en Colombia (1).

El estreñimiento ha llegado a considerarse un síndrome antes que un síntoma; algunos síntomas son dominantes tales como el esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación

incompleta, heces duras, bloqueo anal y necesidad de usar laxantes; sin embargo síntomas como el meteorismo, distensión o incomodidad son menos comunes (9).

El tratamiento depende de si el problema es secundario a medicamentos, condiciones metabólicas, obstrucción luminal colónica o a una disfunción neuromuscular del colon; las aproximaciones generales incluyen retiro de los medicamentos predisponentes o terapias alternativas, educación sobre el estreñimiento, incremento de la ingesta de líquidos y fibra y ritualización del hábito intestinal (3). Existen agentes de múltiples clases para el tratamiento del estreñimiento: formadores de masa, laxantes estimulantes y osmóticos, laxantes emolientes, secretagogos y agentes serotoninérgicos (3,4,9).

Actualmente en Colombia no se cuenta con un estudio que refleje los efectos socioeconómicos que genera el uso de cada uno de estas alternativas en el tratamiento del estreñimiento crónico para el sistema de salud colombiano. En este contexto, es pertinente realizar un análisis de costo-efectividad de cada una de las alternativas farmacológicas que se utilizan en la práctica clínica colombiana para el tratamiento de esta condición de salud, con el fin de generar información al tomador de política pública en el marco de la ampliación progresiva de plan de beneficios.

Este documento describe la metodología desarrollada para realizar en análisis de costo-efectividad y sigue los lineamientos propuestos por el manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud y el manual de participación y deliberación publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (10,11). A continuación, se presenta el problema de decisión planteado a través de la metodología PICO, los detalles de modelación y el ejercicio de costos. Posteriormente, se presentan los resultados del caso base, los análisis de incertidumbre sobre los mismos y al final, la conclusión y discusión acerca de los hallazgos y limitaciones de esta evaluación.

1. Metodología

1.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica elaborada a través del acrónimo PICO (P: población; I: intervención; C: comparadores; O: desenlaces, del inglés *outcome*). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con actores clave invitados a participar de este proceso. Para mayor información al respecto consultar el informe de participación, en donde se detallan las reuniones realizadas y los aportes realizados para la elaboración de esta evaluación económica (11).

Población objetivo

Para esta evaluación económica se tuvo en cuenta los hallazgos de evidencia preliminar y bajo la consideración del experto clínico se consideró limitar la población en dos grupos: Pacientes adultos con estreñimiento crónico funcional e inducido por el uso de opioides; y niños con estreñimiento crónico funcional.

Intervención

Todas las tecnologías nominadas para evaluación de efectividad y seguridad tienen registro sanitario INVIMA vigente; en el anexo 1 se presentan los registros sanitarios junto con el nombre comercial, titular y la indicación (ver anexo 1). A continuación se mencionan las tecnologías nominadas junto con el mecanismo de acción.

Picosulfato de sodio

Es un laxante estimulante que ejerce su efecto en el tracto gastrointestinal por medio de la inducción de peristalsis colónica o la secreción de fluidos o electrolitos(4).

Lactulosa

Es un laxante osmótico(4). Es un disacárido sintético (galactosa-fructuosa) y no se absorbe en humanos debido a la falta de fructosidasa intestinal por lo que experimenta fermentación produciendo hidrógeno, metano, dióxido de carbono, agua, ácido láctico y ácidos grasos; estos productos llevan a un efecto osmótico de la lactulosa y estimulan la secreción y motilidad intestinal(12).

Fosfato de sodio

Es un laxante osmótico(4). Estos agentes trabajan induciendo movimiento del agua en el lumen intestinal llevando a heces más suaves y voluminosas; aunque las sales osmóticas son ingeridas como soluciones hipertónicas, un equilibrio osmótico ocurre conforme el agua es retenida o secretada en el lumen del intestino(12).

Comparadores

El grupo desarrollador concluyó hacer la comparación entre las mismas intervenciones y frente a la terapia estándar (dieta, ejercicio)

Desenlaces

De acuerdo con las recomendaciones del manual metodológico del IETS, en esta evaluación se propone emplear los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de desenlace. La información de las ponderaciones de utilidad se obtuvo de la literatura.

Pregunta de evaluación económica

¿Cuál es la costo-efectividad de fosfato de sodio, lactulosa y picosulfato de sodio para el tratamiento del estreñimiento en Colombia?

1.2. Horizonte temporal

El tratamiento para controlar el estreñimiento suele ser por tiempo indefinido dada las características crónicas de la enfermedad. Sin embargo, la literatura no reporta seguimiento de la efectividad de las alternativas terapéuticas más allá de los 6 meses. Por tal motivo, el grupo desarrollador decidió utilizar este periodo de tiempo como horizonte temporal de la evaluación.

1.3. Perspectiva

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

1.4. Tasa de descuento

Esta evaluación económica no contará con tasa de descuento debido a que el horizonte temporal es inferior a un año.

1.5. Modelo de decisión

2.5.1 Diseño

Con el fin de diseñar un modelo de decisión que reflejara la historia natural de la enfermedad y permitiera dar respuesta al problema de investigación económica, se llevó a cabo una primera revisión de modelos analíticos que hubieran sido utilizados en evaluaciones económicas de tratamientos para el control del estreñimiento. Esta primera búsqueda se realizó en la base de datos del CRD de la Universidad de York, empleando términos controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías de interés.

Esta búsqueda electrónica arrojó 4 referencias, de las cuales solo dos eran evaluaciones económicas que abordaban problemas de decisión similares al planteado para esta evaluación (13,14). Las dos referencias evalúan la costo-efectividad de macrogol al 3350 y 4000 comparado con lactulosa para el tratamiento de estreñimiento crónico funcional en pacientes de Reino Unido. Ambas evaluaciones desarrollan un árbol de decisión donde se espera que el tratamiento sea exitoso o no en un periodo de tiempo de 6 meses y 3 meses respectivamente. La población objetivo son personas mayores de 18 años con la condición de estreñimiento crónico funcional. En estas evaluaciones se considera el cambio de tratamiento por otro laxante si el primero no es efectivo o presenta eventos adversos graves.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda libre en base de datos Scielo, Scholar Google y Pubmed, y en la bibliografía de los artículos seleccionados en ambas búsquedas. Allí se identificaron 3 documentos adicionales (15–17) Tan solo el trabajo de Nuijten et al considera un modelo de Markov con ciclos mensuales y un horizonte temporal de un año. En este se evalúa la costo-efectividad de prucalopride comparado con el tratamiento estándar en pacientes holandeses con estreñimiento crónico funcional. La respuesta al tratamiento fue definida como la proporción de pacientes que manifestaron tener un “funcionamiento normal del intestino” (16). Los estados del modelo no representan estados de salud que se pueda presentar a lo largo de la historia natural de la enfermedad, sino que por el contrario, los estados representan diferentes periodos de inicio de tratamiento ante la falta de efectividad del mismo.

El trabajo de Earnshaw et al es un análisis de costo-efectividad entre el uso de metilnaltrexona mas tratamiento estándar (como laxantes) versus tratamiento estándar para pacientes con estreñimiento inducido por el uso de opioides utilizados en el tratamiento de enfermedades graves como cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer entre otras. En esta evaluación se propone un árbol de decisión con un horizonte temporal de 48 horas, en donde el paciente puede presentar alivio del estreñimiento. Las utilidades se obtuvieron a partir de la herramienta EQ-5D para pacientes holandeses(17).

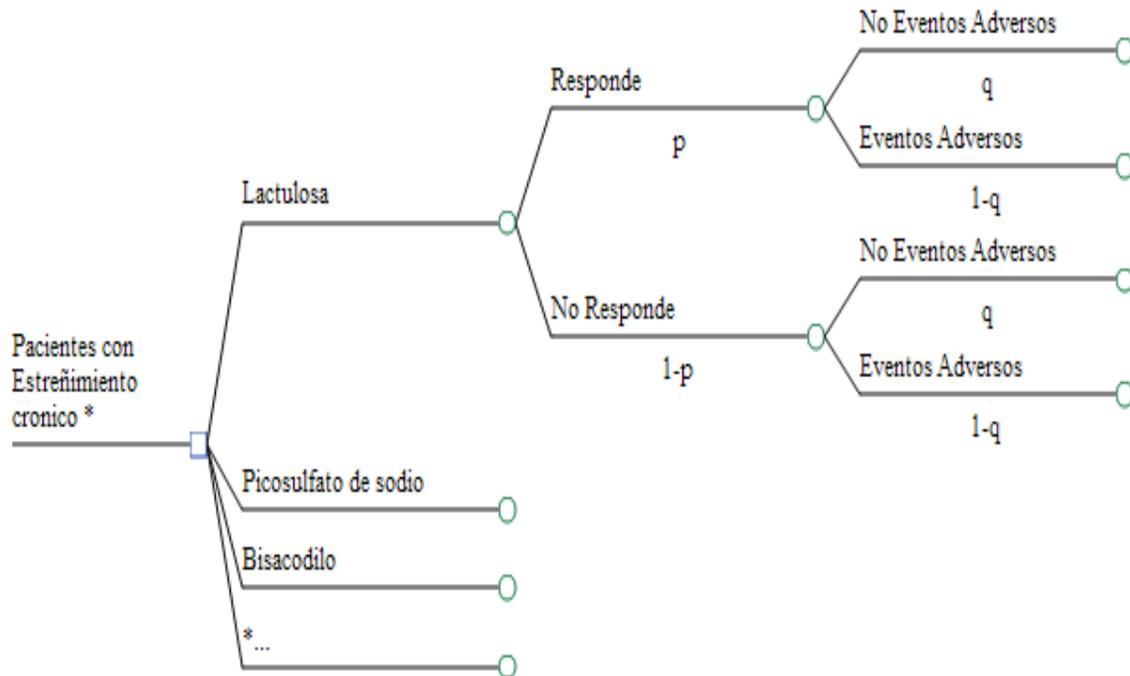
Por último, la evaluación económica de Huang et al muestra una comparación entre el uso de linaclotida y lubiproston en el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento. En este, el modelo empleado es un árbol de decisión con un horizonte temporal de 12 semanas, donde los pacientes responden o no al tratamiento, esta respuesta al tratamiento se definió como un mejora mayor al 30% en la sensación de dolor abdominal y un incremento mayor o igual a un movimiento intestinal espontaneo por semana(15).

Con base en lo anterior, y pese a que ninguno de los documentos identificados en la literatura cumple con todas las características de nuestro problema de investigación, se construyó un árbol de decisión como modelo analítico de esta evaluación en donde el paciente con la condición de salud responde al tratamiento en un periodo de tiempo de 6 meses. Se incluye en el análisis la presencia de eventos adversos independientemente de si el paciente responde o no al tratamiento (Figura 1).

Es esta evaluación se define como respuesta al tratamiento si el paciente presenta al menos tres movimientos intestinales espontáneos por semana. Este desenlace se recomienda como principal por parte de los expertos clínicos consultados y que va acorde

con el manejo del estreñimiento en cualquiera de sus etiologías. Además, hace parte de los criterios de Roma III para diagnosticar estreñimiento funcional (18).

Figura 1. Árbol de decisión



Con respecto a los eventos adversos que se pueden presentar bajo el tratamiento del estreñimiento, la literatura menciona que estos se pueden clasificar como efectos adversos leves o moderados (17) sin embargo el uso inadecuado o crónico de laxantes puede producir eventos adversos graves que incluyen migraña, pérdida del apetito y diarrea (16). En esta evaluación económica se tendrán en cuenta los eventos adversos más comunes que se presentan con el uso adecuado de los medicamentos: Náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea (4,17,19)

2.5.2 Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición al estado de respuesta o no respuesta se presenta cuando el paciente experimenta al menos tres movimientos intestinales espontáneos por semana. Estas probabilidades se calcularon a partir de revisiones sistemáticas o ensayos clínicos donde se reporta este desenlace como principal. Pese a que la evaluación económica contemplaba dos poblaciones dentro del análisis, la falta de evidencia clínica de todos los medicamentos para población infantil no permite que se efectuó este tipo de análisis. Pese a esto, se realizó un análisis de sensibilidad para aquellos medicamentos con información para población infantil dentro del caso base. Las probabilidades de transición se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Probabilidades de transición

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máy	
PEG				
Responde	0,667	0,58	0,74	
No responde	0,333	0,31	0,5	
Eventos adversos	0,68	0,6	0,76	(20,21)
No eventos adversos	0,32	0,23	0,4	
Lactulosa				
Responde	0,14	0,041	0,239	
No responde	0,86	0,75	0,88	(22,23)
Eventos adversos	0,45	0,39	0,48	
No eventos adversos	0,55	0,51	0,6	
Prucaloprida				
Responde	0,29	0,26	0,3	(20)
No responde	0,71	0,69	0,73	
Eventos adversos	0,64	0,621	0,659	
No eventos adversos	0,36	0,34	0,378	
Lubiprostone				
Responde	0,267	0,23	0,3	(24,25)
No responde	0,733	0,69	0,76	
Eventos adversos	0,28	0,24	0,31	
No eventos adversos	0,72	0,68	0,75	
Picosulfato de sodio				
Responde	0,52	0,45	0,58	(26)
No responde	0,48	0,42	0,54	

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Fuente
		Mín	Máx	
Eventos adversos	0,37	0,31	0,436	
No eventos adversos	0,63	0,61	0,72	
Fibra				
Responde	0,51	0,39	0,62	(27)
No responde	0,49	0,39	0,61	
Eventos adversos				
No eventos adversos				
Bisacodilo				
Responde	0,67	0,6	0,73	(28)
No responde	0,33	0,26	0,39	
Eventos adversos	0,72	0,65	0,78	
No eventos adversos	0,28	0,21	0,34	

En primera instancia se consultaron las revisiones de calidad alta y media (20,23,25,29–31) que reportó la evaluación de efectividad y seguridad de esta evaluación (32), en estas se reportan estudios donde comparan la efectividad de prucaloprida, polietilen glicol, lubiprostone frente a placebo con el desenlace que es objeto de interés para nuestra evaluación, para población adulta con estreñimiento crónico funcional e inducido por opioides. Además, reportan la efectividad de polietilen glicol, lactulosa, fibra e hidróxido de magnesio pero con desenlaces no comparables con el de interés.

Ante la falta de información en revisiones de calidad media y alta, se continuó con aquellos que

Presentan una calidad más baja y con ensayos clínicos con riesgos no claros (1,24,26–28). Allí se identificó la información para picosulfato de sodio en pacientes adultos con estreñimiento crónico funcional; fibra dietaria, bisacodilo y lactulosa. El tiempo de seguimiento de los estudios no supero las 12 semanas.

Con respecto al hidróxido de magnesio no se identificó información para pacientes adultos con estreñimiento crónico funcional, por lo que no entrará dentro del análisis económico.

2.5.3 Desenlaces y valoración

Con el fin de identificar y valorar los desenlaces presentes para esta patología se hizo una búsqueda controlada realizada en MEDLINE incluyendo los repositorios MEDLINE(R), MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily Update y OLDMEDLINE(R), en esta se identificaron 8 referencias como se muestra en el Anexo 4.

Esta búsqueda arrojó dos resultados (33,34) de los cuales el documento de Hatswell et al. Realiza un análisis de 439 pacientes diagnosticados con estreñimiento crónico inducido por opioides que reporten al menos tres o más movimientos intestinales espontáneos por semana como desenlace de mejora ante el tratamiento utilizado. Este estudio tuvo un seguimiento de 12 semanas el cual va acorde con el periodo de seguimiento de nuestro análisis. Se utilizó como instrumento el EQ-5D -3L en el reporte que los pacientes reportaron en la estala visual análoga que va de 0 a 100 donde 0 representa el peor estado de salud imaginable y 100 el mejor estado de salud imaginable. La valoración se hizo con el tarifario para Reino Unido.

Por su parte Parker et al estimo la relación del EQ-5D atreves de un algoritmo de mapeo con un instrumento Sf-36. Cabe señalar que la valoración de utilidad por este método no está recomendada por el manual del lets.

Se realizó una búsqueda libre con el fin de identificar valoración de utilidades con poblaciones similares a las de Colombia sin encontrar ningún resultado pertinente. Tan solo el estudio de Penning et al (35) valoro la calidad de vida de pacientes norteamericanos con estreñimiento crónico inducido por opioides que presentan enfermedades graves avanzadas.

En este contexto y puesto que no hay información que valore la utilidad de pacientes con características similares a los colombianos, se tomó como referencia principal el trabajo de Hatswell et al puesto que cumple con la mayoría de las características principales para nuestro análisis. Los valores de utilidad se presentan en la tabla 2

Tabla 2. Valor de utilidad para cada uno de los estados de salud del modelo analítico

Estado de salud	Utilidad EQ-5D (SD)	Fuente
Pacientes con ≥ 3 movimientos intestinales espontaneos	0,46 (0,356)	(33,36)
Pacientes con < 3 movimientos intestinales espontaneos	0,39 (0,335)	
eventos adversos	-0,185	

2.6 Identificación, medición y valoración de costos

2.6.1 Medicamentos

La identificación de los costos asociados al tratamiento del estreñimiento se inició con la búsqueda de eventos generadores de costos en protocolos y guías de práctica clínica correspondientes al manejo de esta patología.

Una vez diagnosticado el tipo de estreñimiento del paciente se recomienda que el abordaje sintomático debe ser de manera gradual (1,2,18)(XX). En primera instancia se sugiere el cambio de dieta como parte principal del tratamiento, por ende la recomendación de incluir fibra en la dieta diaria es prioritaria, sin embargo, este comportamiento no es muy común en pacientes de edades avanzadas (18). Por tal motivo, se incluye como alternativa de tratamiento los suplementos de fibra, la dosificación puede iniciar desde 5g/ día hasta 30 g/día (2,18) para adultos. En niños la posología es diferente, la Academia Americana de Pediatría recomienda 0,5 g de fibra/kg/día hasta los 10 años de edad. La American Heart Foundation establece un valor cercano a 5 g/día para los niños entre 6 meses y los 2 años de vida, y para los mayores de 2 años propone aplicar la siguiente fórmula: Ingesta mínima: edad+ 5g/día; ingesta máxima: edad +10 g/día(36). En esta evaluación se consideró como dosis para el caso base 5g de fibra como suplemento.

El segundo paso como abordaje graduado es el uso de laxantes osmóticos, entre ellos se encuentra el uso de polietilenglicol y lactulosa. Siendo el primero el más recomendado en las guías de práctica clínica (3,18) . Entre ellos también se pueden encontrar nuevas drogas como lubiproston o linaclitida.

La dosis de cada una de las alternativas se identificó a partir de guías de práctica clínica y de protocolos de manejo (20,23,25,29–31) para luego ser refinada y validada por expertos clínicos. Además, estos últimos concluyeron que son cuatro las consultas que en promedio tiene un paciente con estreñimiento, en un periodo de 6 meses luego de iniciar el tratamiento. De las cuales 3 son con medicina general y una con especialista.

Con respecto a la obtención de precios de los medicamentos se realizó la búsqueda del correspondiente Código Único de Medicamento (en adelante, CUM) en la base de datos del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISIMED), para cada uno de los principios activos involucrados en el análisis.

Una vez identificado los correspondientes CUM en la base de datos se aplican los siguientes filtros para los registros: 1) Tipo_precio: ventas (VEN); 2) Tipo_Entidad: Laboratorio (LAB); 3) Canal: institucional (INS). Una vez realizados los filtros se estimó el promedio ponderado por el número de unidades reportadas para las columnas correspondientes al “valor mínimo”, “valor promedio” y “valor máximo”.

El precio tomado para el caso base fue el promedio ponderado por el número de unidades reportadas. Para el análisis de sensibilidad se tomaron los promedios ponderados de los valores mínimo y máximo.

2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos

Según los expertos clínicos, para pacientes con estreñimiento crónico el número de consultas se encuentra en un rango de 2 a 4 en seis meses. De los cuales uno es con especialista.



Tabla 4. Costos de procedimientos

Intervención o procedimiento	Procedimientos				
	CUPS (si aplica)	Cantidad total semestre	% de uso	Valor unitario	Valor total
CONSULTA DE PRIMERA VEZ POR MEDICINA GENERAL	890201	1	100%	\$ 11.381,50	\$ 11.381,50
CONSULTA DE CONTROL O DE SEGUIMIENTO POR MEDICINA GENERAL +	890301	2	100%	\$ 11.381,50	\$ 22.763,00
CONSULTA DE PRIMERA VEZ POR MEDICINA ESPECIALIZADA	890202	1	100%	\$ 16.263,00	\$ 16.263,00
Total					\$ 50.407,50

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:

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

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental, que en este caso corresponde a años de vida ajustados por calidad (AVAC). Esta razón indicaría

el costo adicional por cada AVAC. En esta evaluación, dado que se incluyen 8 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 $RICE < \lambda$ ((37)

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo, se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas; sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de política (10)

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 (10,37)

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 (38)

Adicional a los resultados del case base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros se presentó 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.

2. Resultados

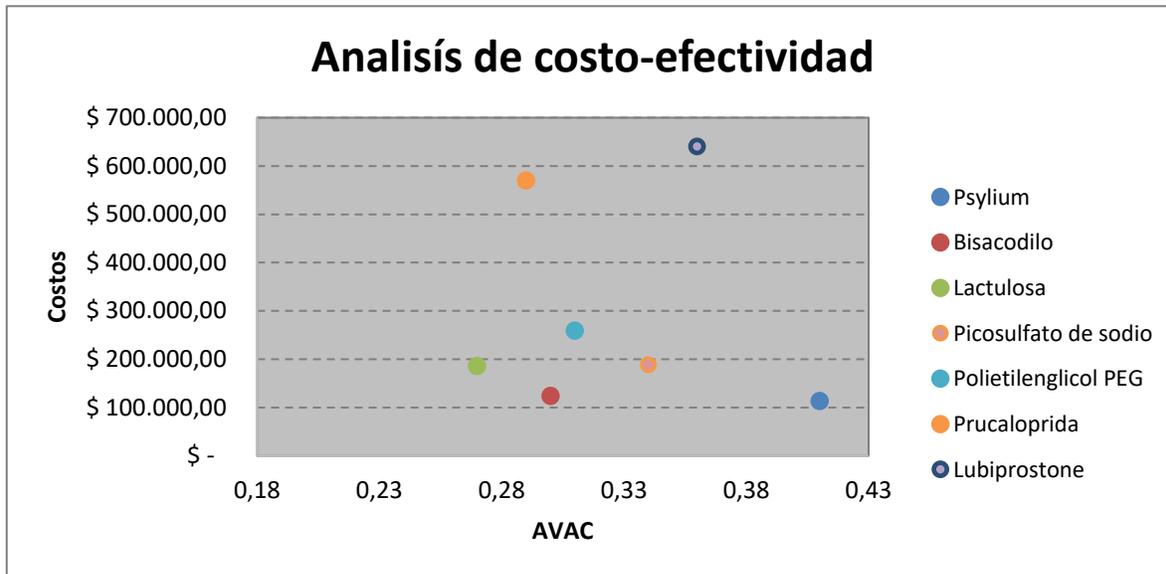
3.1 Resultados del caso base

En la tabla 5 y la figura 2 se presentan los resultados del caso base del uso de las alternativas estudiadas como tratamientos para el manejo de estreñimiento crónico idiopático o secundario por el uso de opioides. Se observa que la alternativa dominante es el suplemento de fibra psyllium puesto que su uso representa un costo más bajo con una efectividad más alta que las demás alternativas. Además, se aprecia que el resto de alternativas tienen una efectividad muy similar una de la otra, con un rango que va de 0.27 a 0.36 AVAC, sin embargo, se pueden detallar dos subgrupos, en el primero se encuentra el picosulfato de sodio, polietilenglicol, bisacodilo y lactulosa, quienes tienen un costo menor que el segundo grupo conformado por prucaloprida y lubiprostone, siendo este último la alternativa más costosa.

Tabla 5. Resultados del caso base

Alternativa	Costo	AVAC	Costo incremental	AVAC incremental	Razón incremental de Costo Efectividad
Psyllium	\$ 113.427,82	0,41	\$ -	0	
Bisacodilo	\$ 124.349,32	0,30	\$ (10.921,50)	0,11	dominada absoluta
Lactulosa	\$ 185.961,40	0,27	\$ (61.612,08)	0,03	dominada absoluta
Picosulfato de sodio	\$ 188.779,86	0,34	\$ (2.818,46)	-0,07	\$ 40.263,71
Polietilenglicol PEG	\$ 258.923,83	0,31	\$ (70.143,97)	0,03	dominada absoluta
Prucaloprida	\$ 570.025,41	0,29	\$ (311.101,58)	0,02	dominada absoluta
Lubiprostone	\$ 640.395,89	0,36	\$ (70.370,48)	-0,07	\$ 1.005.292,57

Figura 2. Análisis de costo-efectividad

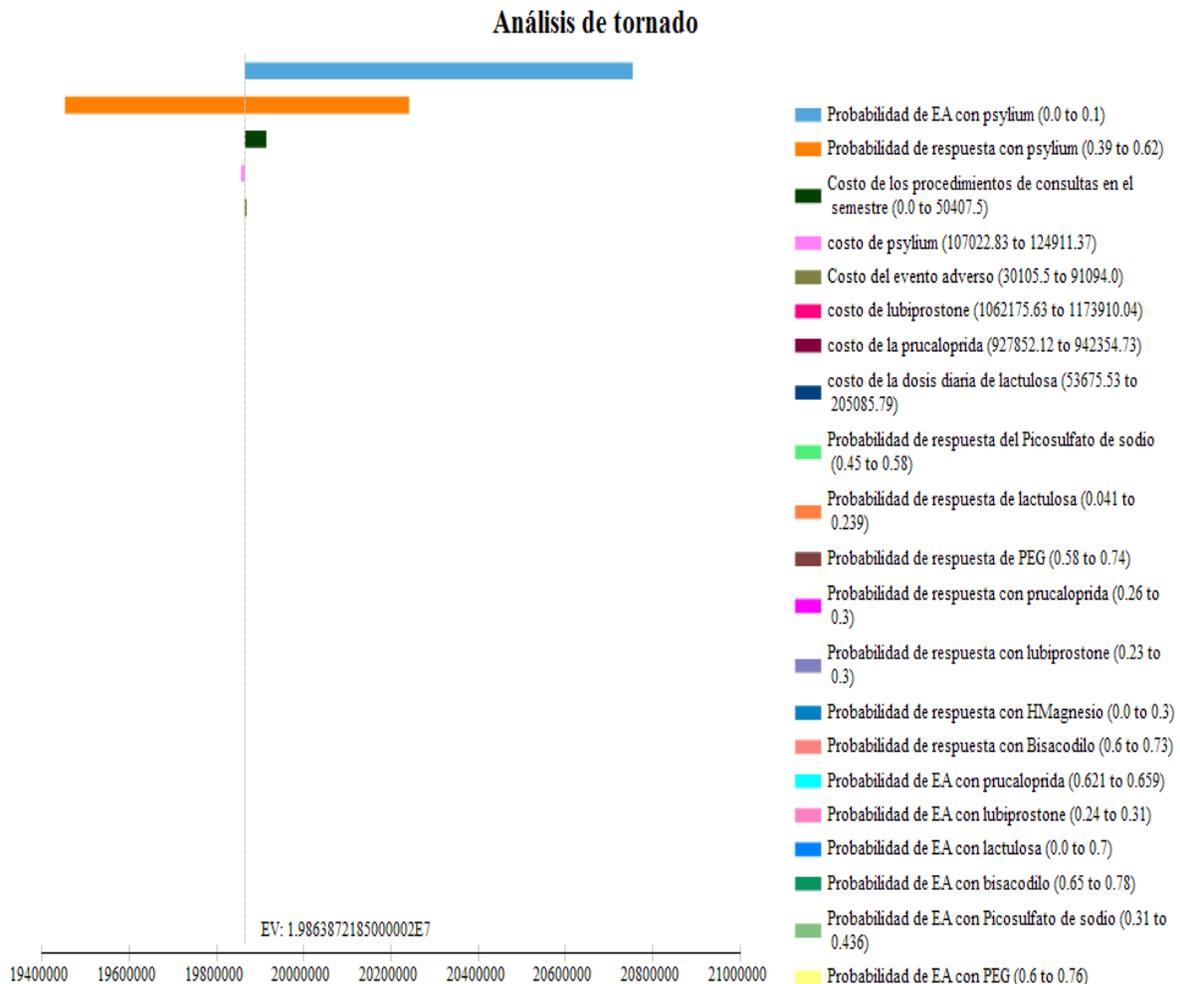


3.2 Análisis de sensibilidad

Esta evaluación económica no contara con el análisis de sensibilidad determinístico univariado sobre la tasa de descuento puesto que el horizonte temporal es menor a un año. Por su parte, en la figura 3 se presentan los resultados del análisis de sensibilidad univariado mediante el diagrama de tornado, el cual permite observar el impacto que tiene la modificación de las distintas variables del modelo sobre la estimación de la razón incremental de costo-efectividad.

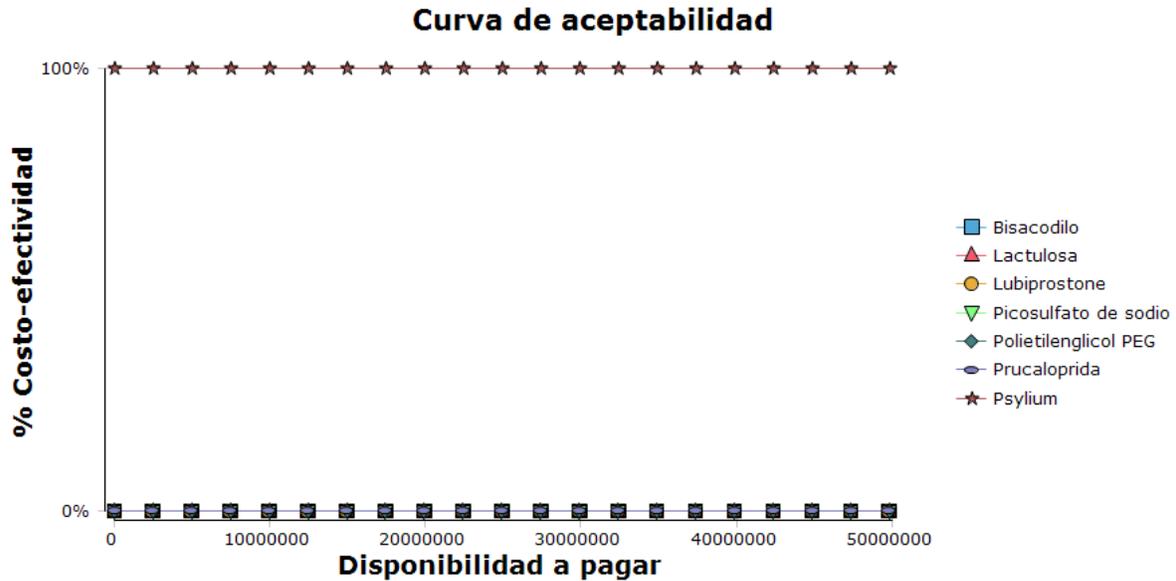
En esta se observa que las variables que generan mayor impacto sobre la RICE son la probabilidad de que un paciente que es tratado con psyllium desarrolle un evento adverso, y la probabilidad de que los pacientes que usan este medicamento respondan satisfactoriamente al tratamiento. Por otro lado, se evidencia que ninguna otra variable del modelo genera un impacto significativo sobre la RICE. Este resultado es esperado ya que en la literatura no se menciona que el uso de fibra dietaría genere algún tipo de evento adverso, sin embargo, si este presentara alguna estimación su valor de efectividad se reduciría por lo que modificaría completamente los resultados del caso base.

Figura 3. Análisis de tornado.



La figura 4 muestra la curva de aceptabilidad para los diferentes tratamientos utilizados para el estreñimiento en Colombia. Allí se aprecia que ante una disponibilidad a pagar de hasta 3 PIB per cápita por cada año de vida ajustado por calidad, la única alternativa que tiene probabilidades de ser costo-efectiva sigue siendo el psyllium ya que es la estrategia dominante. Este análisis requirió contar con el valor de umbral de disponibilidad a pagar, por lo que fue calculado el valor del PIB per cápita para Colombia para el año 2015 con base en la información reportada por el Banco de la Republica de Colombia. El PIB per cápita calculado a precios corrientes para el año 2015 fue de \$16.613.950,8. Por lo tanto, valor de tres veces el PIB per capita corresponde a \$ 49.841.852,4. (38)

Figura 4. Curva de aceptabilidad.



3. Discusión y conclusiones

El estreñimiento ha llegado a considerarse un síndrome antes que un síntoma; algunos síntomas son dominantes tales como el esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta, heces duras, bloqueo anal y necesidad de usar laxantes; sin embargo síntomas como el meteorismo, distensión o incomodidad son menos comunes (10).

El tratamiento depende de si el problema es secundario a medicamentos, condiciones metabólicas, obstrucción luminal colónica o a una disfunción neuromuscular del colon; las aproximaciones generales incluyen retiro de los medicamentos predisponentes o terapias alternativas, educación sobre el estreñimiento, incremento de la ingesta de líquidos y fibra y ritualización del hábito intestinal (3). Existen agentes de múltiples clases para el tratamiento del estreñimiento: formadores de masa, laxantes estimulantes y osmóticos, laxantes emolientes, secretagogos y agentes serotoninérgicos (3, 4, 10).

Existen varias opciones terapéuticas para los pacientes con estreñimiento los cuales mejoran la calidad de vida de los pacientes y reducen las externalidades que genera contar con la enfermedad, principalmente en términos de productividad laboral. Para el sistema de salud colombiano el estreñimiento se convierte en un desafío y por ende es relevante identificar la costo-efectividad de cada uno de los medicamentos que se utilizan actualmente para tratar esta enfermedad en el país.

Los resultados del caso base de este análisis indican que tanto el picosulfato de sodio como la lactulosa, nominadas por el Ministerio de Salud y Protección Social no son estrategias costo efectivas frente al psyllium ya que este último tiene una mayor efectividad, pero además, los costos estimados de utilizarlo son muchos menores. Al comparar la lactulosa con las demás alternativas, se aprecia que es la menos efectiva, sin embargo, no es una diferencia sustancial, de hecho es posible argumentar que esta, junto con polietilenglicol, picosulfato de sodio, bisacodilo, prucaloprida y lubiprostone conforman un grupo con efectividades muy similares. Las diferencias que se aprecian están en el costo de las dos últimas, prucaloprida y lubiproston tienen un costo que dobla al de las otras cuatro alternativas.

Se llevó a cabo una simulación de Monte Carlo con 10.000 iteraciones para hacer un análisis de sensibilidad con el fin de evaluar la incertidumbre conjunta del modelo. En la que además, se contó con un umbral de costo efectividad de tres PIB per cápita calculado a precios de 2015, el cual fue de COP\$ 49.841.852,4. Los resultados establecieron que aun con una disponibilidad a pagar descrita las probabilidades de que las alternativas distintas al psyllium sean costo-efectivas es de 0%. Confirmando así la dominancia que presenta el psyllium respecto a sus comparadores.

El árbol de decisión propuesto en esta evaluación es un modelo de novo el cual no refleja el curso clínico de la enfermedad, sino que evalúa la efectividad de los medicamentos frente a un desenlace en común, número de movimientos intestinales espontáneos mayor o igual a tres por semana. El grupo desarrollador decidió incorporar este modelo dadas las grandes limitaciones que se tuvieron para poder representar la historia natural de la enfermedad en un solo modelo analítico. Estas limitaciones se sustentan en la cantidad de etiologías que encierra el término estreñimiento, entre ellos, estreñimiento crónico idiopático, estreñimiento secundario por el uso de opioides, síndrome de intestino irritable con estreñimiento. Cada una de estas etiologías representa una población diferente y por ende un tratamiento específico. Además, entre las mismas etiologías de la enfermedad, existen diferencias de tratamiento entre pacientes según la edad, por dar un ejemplo, el manejo del estreñimiento crónico idiopático es diferente en pacientes adultos que en población considerada de primera infancia.

Otra de las limitaciones presentes en el desarrollo de esta evaluación hizo referencia a la calidad de la información obtenida de la literatura clínica. Lo primero que hay que aclarar es que existe una definición de estreñimiento muy amplia a nivel mundial (1-4) y que si bien en los últimos años se siguen los criterios de Roma III para identificar la presencia de la enfermedad, no todos los estudios clínicos siguen los mismos desenlaces o criterios para medir la efectividad de los medicamentos, y aun cuando se logró identificar la mayoría de parámetros bajo el desenlace objetivo, la calidad de todos los estudios utilizados como insumo, no resultaron catalogados

como de calidad media alta por el reporte de efectividad y seguridad de esta evaluación (32), por lo que per se, los resultados cuentan con alta incertidumbre en términos de toma de decisión.

Otra de las dificultades encontradas en la identificación de parámetros tiene que ver con los periodos de seguimiento con los que cuentan los estudios clínicos identificados. La alta variabilidad en este aspecto hizo que se implementara un segundo supuesto fuerte y es el de considerar la efectividad identificada en los estudios, como constante en el periodo de tiempo escogido como horizonte temporal de la evaluación.

Un tema adicional a tener en cuenta es que ante la presencia de la alta heterogeneidad de población estudiada no fue posible identificar los eventos adversos específicos por medicamento, por ende, se consideró la inclusión de aquellos más frecuentes, independientemente de la población.

Es importante mencionar que en Colombia no se dispone de un tarifario de los estados de salud que permita calcular los años de vida ajustados por calidad de la población colombiana para esta patología. Por ende, en el presente análisis se utilizó las ponderaciones basadas en literatura internacional. Esto lleva consigo diferencias en características sociodemográficas y de preferencias las cuales influyen en la valoración de utilidad. Es por esto que se recomienda la realización estudios futuros que valoren la utilidad de los estados de salud referentes a esta evaluación directamente de población colombiana.

Pese a estas limitaciones, los resultados obtenidos en este análisis van acorde con lo reportado en la literatura. La mayor presencia de fibra en los hábitos alimenticios de la población con estreñimiento es altamente recomendada (20,23,25,29–31), inclusive el uso de suplementos como el psyllium es considerado como estrategia de primera línea en el tratamiento (20,23,25,29–31). Con respecto a la efectividad de los medicamentos, el reporte de efectividad y seguridad de esta evaluación sugiere que todos los medicamentos estudiados son más efectivos frente al placebo. Y que comparándolo uno a uno, estos no presentan diferencias de efectividad estadísticamente significativas.

Finalmente, es importante reconocer el apoyo de los expertos temáticos invitados a participar en el desarrollo de esta evaluación económica. Todos los aportes hechos por ellos fueron considerados y discutidos por el grupo desarrollador de esta evaluación económica. En el marco de dicho proceso participativo no fueron identificadas consideraciones éticas ni de equidad que fueran susceptibles de ser incluidas en el modelo analítico de esta evaluación económica.

Desde la perspectiva del sistema de salud colombiano tanto la lactulosa como el picosulfato de sodio, prucaloprida, lubiproston, polietilenglicol no son estrategias



costo-efectivas al compararlas con psyllium bajo las condiciones de mercado actuales.

Referencias bibliográficas

1. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, Vijayvargiya P, Valentin N, Shin A, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2016 Jun 10;gutjnl-2016-311835.
2. Rincon S, Grillo A, Rodriguez v, Concha M, Costa B, Gomez AA. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del estreñimiento crónico funcional en población adulta. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2014;385–94.
3. Rao SSC, Rattanakovit K, Patcharatrakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr 1;13(5):295–305.
4. Brenner DM, Shah M. Chronic Constipation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Jun;45(2):205–16.
5. Martin BC, Barghout V, Cerulli A. Direct medical costs of constipation in the United States. *Manag Care Interface*. 2006 Dec;19(12):43–9.
6. Nyrop KA, Palsson OS, Levy RL, Korff MV, Feld AD, Turner MJ, et al. Costs of health care for irritable bowel syndrome, chronic constipation, functional diarrhoea and functional abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jul;26(2):237–48.
7. Dik VK, Siersema PD, Joseph A, Hodgkins P, Smeets HM, van Oijen MGH. Constipation-related direct medical costs in 16 887 patients newly diagnosed with chronic constipation: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;26(11):1260–6.
8. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and Risk Factors for, Chronic Idiopathic Constipation in the Community: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Sep;106(9):1582–91.
9. Quigley EMM, Neshatian L. Advancing treatment options for chronic idiopathic constipation. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Mar 3;17(4):501–11.
10. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. IETS; 2014. Available from: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20evaluacio%CC%81n%20econo%CC%81mica%20web%2030%20sep.pdf>

11. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual de Procesos Participativos [Internet]. IETS; 2014. Available from: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20Participacio%CC%81n%2030%20sep.pdf>
12. Sbahi H, Cash BD. Chronic Constipation: a Review of Current Literature. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Dec 13];17(12). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11894-015-0471-z>
13. Taylor RR, Guest JF. Clinical trial: cost-effectiveness of macrogol 3350 compared to lactulose in the treatment of adults suffering from chronic constipation in the UK. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Nov [cited 2016 Dec 15]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2009.04191.x>
14. Guest JF, Clegg JP, Helter MT. Cost-effectiveness of macrogol 4000 compared to lactulose in the treatment of chronic functional constipation in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jul;24(7):1841–52.
15. Huang H, Taylor DCA, Carson RT, Sarocco P, Friedman M, Munsell M, et al. Economic evaluation of linaclotide for the treatment of adult patients with irritable bowel syndrome with constipation in the United States. *J Med Econ*. 2015 Apr 3;18(4):283–94.
16. Nuijten MJC, Dubois DJ, Joseph A, Annemans L. Cost-effectiveness of prucalopride in the treatment of chronic constipation in the Netherlands. *Front Pharmacol* [Internet]. 2015 Apr 14 [cited 2016 Dec 15];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2015.00067/abstract>
17. Earnshaw SR, Klok RM, Iyer S, Mcdade C. Review article: methylnaltrexone bromide for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness - a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Dec 15]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2010.04244.x>
18. Lindberg G, Hamid S, Malgertheiner P, Thomas O, Bustos L. Estreñimiento: una perspectiva mundial. *Guías mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología*; 2010.
19. Davis M, Gamier P. New Options in Constipation Management. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Dec 5];17(12). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-015-0481-x>
20. Shin A, Camilleri M, Kolar G, Erwin P, West CP, Murad MH. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT₄ agonists (prucalopride, velusetrag or

- naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Feb;39(3):239–53.
21. Cinca R, Chera D, Gruss H-J, Halphen M. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation - a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 May;37(9):876–86.
 22. Attar A, Lemann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron M-C, Flourie B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut.* 1999 Feb 1;44(2):226–30.
 23. Gordon M, MacDonald JK, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2016 Dec 15]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009118.pub3>
 24. Ford JA, Shyangdan D, Uthman OA, Lois N, Waugh N. Drug treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open.* 2014 Jul 23;4(7):e005292–e005292.
 25. Siemens W, Gaertner J, Becker G. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation – a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Mar 4;16(4):515–32.
 26. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, et al. Multicenter, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Sodium Picosulfate in Patients With Chronic Constipation. *Am J Gastroenterol.* 2010 Apr;105(4):897–903.
 27. Yang J. Effect of dietary fiber on constipation: A meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7378.
 28. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral Bisacodyl Is Effective and Well-Tolerated in Patients With Chronic Constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jul;9(7):577–83.
 29. Chen S-L, Cai S-R, Deng L, Zhang X-H, Luo T-D, Peng J-J, et al. Efficacy and Complications of Polyethylene Glycols for Treatment of Constipation in Children: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014 Oct;93(16):e65.
 30. Li F, Fu T, Tong W-D, Liu B-H, Li C-X, Gao Y, et al. Lubiprostone Is Effective in the Treatment of Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2016 Apr;91(4):456–68.

31. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, Krassas G, Gullotta J. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2016 Dec 15];16(1). Available from: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-016-0457-9>
32. Sierra F. Evaluación de efectividad y seguridad de tratamientos para el manejo de estreñimiento en Colombia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS; 2016.
33. Hatzwell AJ, Vegter S. Measuring quality of life in opioid-induced constipation: mapping EQ-5D-3 L and PAC-QOL. *Health Econ Rev* [Internet]. 2016 Dec [cited 2016 Dec 5];6(1). Available from: <http://healtheconomicsreview.springeropen.com/articles/10.1186/s13561-016-0091-9>
34. Parker M, Haycox A, Graves J. Estimating the Relationship between Preference-Based Generic Utility Instruments and Disease-Specific Quality-of-Life Measures in Severe Chronic Constipation. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(8):719–30.
35. Penning-van Beest FJA, van den Haak P, Klok RM, Prevoo YFDM, van der Peet DL, Herings RMC. Quality of life in relation to constipation among opioid users. *J Med Econ*. 2010 Mar;13(1):129–35.
36. Daza w, Mora D. Estreñimiento crónico. 2012.
37. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.
38. Banco de la República [Internet]. Available from: <http://www.banrep.gov.co/es/pib>

Anexos

Anexo 1. Descripción de medicamentos

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
Pacientes adultos y niños con estreñimiento crónico funcional. Pacientes adultos con estreñimiento inducido por el uso de opioides. Pacientes con estreñimiento de origen idiopático.	Fosfato de sodio		No	Sí, como evacuante intestinal.	No	<p><i>Estreñimiento ocasional en adultos</i></p> <p>Solución para uso rectal: la dosis usual consiste en un enema rectal que contiene 7 g de fosfato de sodio dibásico y 19 g de fosfato de sodio monobásico por cada 118 ml; esta dosis generalmente produce movimiento intestinal entre 1 y 5 minutos. No se debe exceder de una dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Solución para uso oral: la dosis usual consiste en una dosis de 20 a</p>	<p>Evaluar los niveles de electrolitos séricos y la función renal en pacientes con mayor riesgo de efectos adversos (retención de la dosis rectal durante más de 30 minutos, vómitos o signos de deshidratación).</p> <p>Realizar ECG antes y después de la administración en pacientes con alto riesgo de arritmias cardíacas, y con intervalo QT prolongado conocido.</p> <p>Hacer exámenes de laboratorio para seguimiento de</p>	<p><i>Comunes</i></p> <p>Endocrino-metabólicos: hiperfosfatemia (93% a 96%), hipopotasemia (18% a 22%). Gastrointestinales: distensión abdominal (31% a 41%), dolor abdominal (23% a 25%), náuseas (26% a 37%), vómitos (4% a 10%).</p> <p><i>Serios</i></p> <p>Cardiovasculares: prolongación del intervalo QT (raro). Neurológicos: convulsiones tónico-clónicas (raro). Renales: nefropatía por fosfatos, insuficiencia renal (raro).</p>			

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
						45 ml de una solución que contiene 2.7 g de fosfato de sodio dibásico y 7.2 g de fosfato de sodio monobásico por cada 15 ml; esta dosis se toma diluida en 4 onzas de agua fría, seguida por 8 onzas de agua fría, y generalmente produce movimiento intestinal entre 30 minutos a 6 horas. No se debe exceder de una dosis en un periodo de 24 horas. Para resultados óptimos se recomienda tomarlo con el estómago vacío, ya sea al levantarse, al menos 30 minutos antes de una comida, o antes de dormir.	fosfato, calcio, potasio, sodio, creatinina y BUN en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, antecedentes de nefropatía aguda de fosfato, trastornos electrolíticos conocidos o sospechosos, convulsiones, arritmias, cardiomiopatía, intervalo QT prolongado, historia reciente de un infarto de miocardio, o aquellos que desarrollen vómito o signos de deshidratación.				

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
Pacientes adultos y niños con estreñimiento crónico funcional. Pacientes adultos con estreñimiento inducido por el uso de opioides. Pacientes con estreñimiento de origen idiopático.	Lactulosa		No	Sí, como laxante.	No	La dosis usual en adultos para el tratamiento del estreñimiento es de 10 a 20 g de lactulosa por vía oral una vez al día durante 24 a 48 horas; se puede aumentar a 40 g al día si es necesario. Se debe administrar en una dosis única al día, preferiblemente después del desayuno. Las dosis recomendadas para población pediátrica no han sido bien establecidas.	Usar con precaución en pacientes con diabetes mellitus. Se recomienda usar con precaución y bajo estricta vigilancia médica en adultos mayores, pacientes con enfermedades crónicas debilitantes, lactantes y niños. Estos pacientes son más susceptibles a los desbalances hidroelectrolíticos que este medicamento puede generar.	<p><i>Comunes</i></p> Gastrointestinal es: distensión abdominal, diarrea, dolor epigástrico, flatulencia, náusea, vómito. Musculo - esqueléticos: calambres. <p><i>Serios</i></p> Endocrino - metabólicos: hipernatremia, hipocalcemia.			

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
Pacientes adultos y niños con estreñimiento crónico funcional. Pacientes adultos con estreñimiento inducido por el uso de opioides. Pacientes con estreñimiento de origen idiopático.	Picosulfato de sodio		No	Sí, como laxante.	No	La dosis usual en adultos para el tratamiento del estreñimiento es una dosis única de 5 a 10 mg por vía oral, generalmente a la hora de acostarse. La dosis usual en pacientes pediátricos para el tratamiento del estreñimiento es una dosis única de 250 mcg/kg (hasta un máximo de 5 mg) por vía oral en pacientes entre 1 mes y 4 años, de 2.5 a 5 mg en pacientes de 4 a 10 años, y de 5 a 10 mg en pacientes mayores a 10 años. Se administra generalmente a la hora de acostarse.	Debe evitarse su uso prolongado o continuo, ya que se pueden producir desequilibrios electrolíticos. No se recomienda usar durante más de 6 días. El tratamiento por periodos de tiempo prolongados en pacientes ancianos puede agravar los estados debilitantes o de cansancio, así como generar hipotensión ortostática y descoordinación psicomotriz.	Hipersensibilidad, mareos, síncope, diarrea, cólicos, dolor abdominal, molestias abdominales, vómitos, náuseas, reacciones cutáneas, angioedema, erupciones cutáneas, exantema, prurito.			

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
Pacientes adultos y niños con estreñimiento crónico funcional. Pacientes adultos con estreñimiento inducido por el uso de opioides. Pacientes con estreñimiento de origen idiopático.	Polietilenglicol (PEG) sin electrolitos		No	Sí, como laxante.	No	La dosis usual en adultos para el tratamiento del estreñimiento es de 17 g al día por vía oral, disuelto en 4 a 8 onzas de agua u otra bebida. Se recomienda que el tratamiento no exceda una duración de 2 semanas. En el tratamiento de estreñimiento crónico el tratamiento puede durar hasta por 6 meses. En población pediátrica se recomienda como dosis inicial 0.4 g/kg al día por vía oral, y una dosis de mantenimiento de 0.2 a 0.8 g/kg al día por vía oral. Continuar el tratamiento durante al menos 2 meses	Tener precaución en pacientes con síntomas de perforación u obstrucción intestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal o distensión); está contraindicado si se confirma la presencia de obstrucción intestinal o perforación. No se debe administrar el medicamento durante más de 2 semanas, a menos que sea con la aprobación por un profesional de la salud. Usar con precaución en pacientes con falla renal. El uso prolongado, excesivo o frecuente puede producir desbalances hidroelectrolíticos	<i>Comunes</i> Gastrointestinal es: diarrea, flatulencia, náuseas, espasmos abdominales, inflamación abdominal.			

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
						y hasta que los síntomas se resuelvan durante al menos 1 mes, y discontinuarlo disminuyendo la dosis gradualmente.	os; se aconseja seguimiento.				

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
Pacientes adultos y niños con estreñimiento crónico funcional. Pacientes adultos con estreñimiento inducido por el uso de opioides. Pacientes con estreñimiento de origen idiopático.	Bisacodilo		Sí. Todas las concentraciones en tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco y en cápsula. Todas las concentraciones en tableta o cápsula que modifiquen la liberación del fármaco.	Sí, como laxante.	No	La dosis por vía oral para el estreñimiento en adultos oscila entre 5 y 15 mg una vez al día a la hora de acostarse, sin exceder la dosis máxima de 30 mg al día. La dosis por vía rectal en adultos es de 10 mg una vez al día, sin exceder la dosis máxima de 10 mg al día. La dosis recomendada por vía oral en pacientes pediátricos es de 5 mg una vez al día a la hora de acostarse; dependiendo de la edad y la gravedad del estreñimiento, puede utilizarse una dosis de hasta 10 mg al día; el tratamiento en niños menores de 10 años	No se recomienda la administración por un período mayor a 7 días. Las tabletas orales deben tragarse enteras, sin masticar ni triturar y con abundante líquido, y no deben ser ingeridas durante 1 hora después del consumo de antiácidos o alimentos. Reevaluar el tratamiento si hay sangrado rectal o no hay deposiciones después de la administración.	<p><i>Comunes</i></p> Gastrointestinal es: cólicos abdominales, malestar abdominal, diarrea, proctitis (con el uso de los supositorios). <p><i>Serios</i></p> Gastrointestinal es: atonía de colon.			

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
						debe hacerse únicamente bajo supervisión médica. La dosis por vía rectal en adolescentes y niños mayores de 10 años es de 10 mg una vez al día, sin exceder la dosis máxima de 10 mg al día.					

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
Pacientes adultos y niños con estreñimiento crónico funcional. Pacientes adultos con estreñimiento inducido por el uso de opioides. Pacientes con estreñimiento de origen idiopático.	Lubiprostona		No	Sí.	No	La dosis en adultos para el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico y estreñimiento inducido por opioides es de 24 mcg por vía oral dos veces al día, administrados con comida y agua; se debe reducir la dosis a 16 mcg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (Child-Pugh clase B o C), pudiendo aumentarla hasta 24 mcg por vía oral dos veces al día de acuerdo a la respuesta y tolerabilidad del paciente. La dosis en adultos para el tratamiento de síndrome del intestino irritable con	Antes de iniciar el tratamiento se debe descartar la presencia de obstrucción gastrointestinal en pacientes con síntomas que sugieran obstrucción mecánica gastrointestinal. El tratamiento no debe exceder las 4 semanas y se debe discontinuar si no hay mejoría clínica después de al menos 2 semanas de terapia. Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (Child-Pugh clase B o C), ya que la exposición sistémica al fármaco aumenta notablemente	<p><i>Comunes</i></p> <p>Gastrointestinal es: distensión abdominal (3% a 6%), dolor abdominal (4% a 8%), diarrea (7% a 12%), flatulencia (4% a 6%), náuseas (8% a 29%). Neurológicos: dolor de cabeza (2% a 11%).</p> <p><i>Serios</i></p> <p>Cardiovasculares: hipotensión, síncope.</p>			

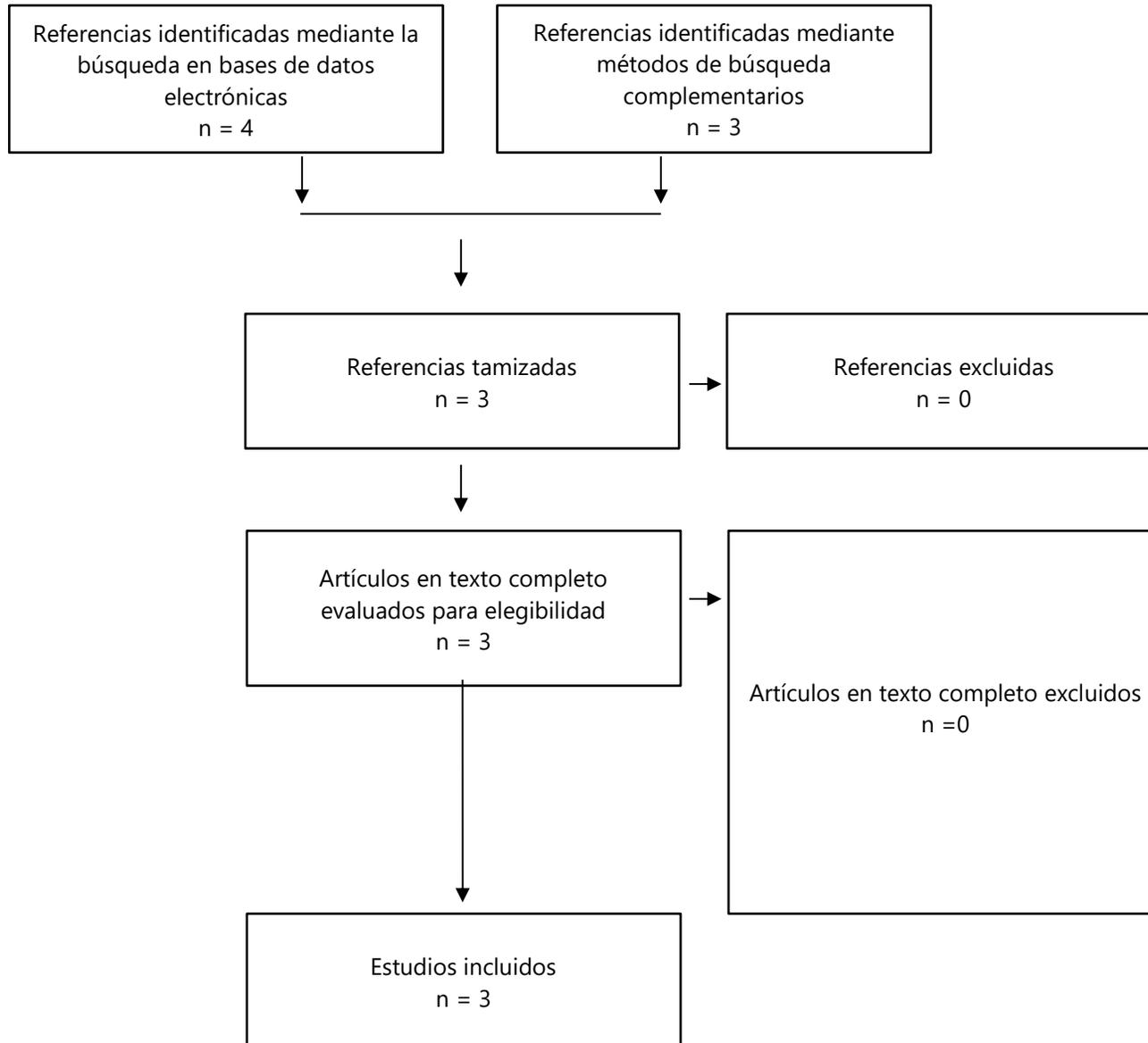
Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
						estreñimiento de 8 mcg por vía oral dos veces al día, administrados con comida y agua; se debe reducir la dosis a 8 mcg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C), pudiendo aumentarla hasta 8 mcg por vía oral dos veces al día de acuerdo a la respuesta y tolerabilidad del paciente. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser evaluada periódicamente por el médico y el paciente. La efectividad y seguridad no han sido establecidas en población pediátrica.	en este grupo de pacientes.				

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
Pacientes adultos y niños con estreñimiento crónico funcional. Pacientes adultos con estreñimiento inducido por el uso de opioides. Pacientes con estreñimiento de origen idiopático.	Prucaloprida		No	Sí	No	La dosis recomendada en adultos para el tratamiento del estreñimiento crónico es de 2 mg por vía oral, administrados una vez al día. Si el uso diario de prucaloprida no es efectivo después de 4 semanas de terapia, se debe reevaluar la pertinencia de la terapia continuada. No debe utilizarse en pacientes pediátricos.	Reevaluar la eficacia después de 4 semanas de tratamiento ya intervalos regulares durante el tratamiento prolongado. Se debe usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento. Su uso no está recomendado en hombres, ni en mujeres en estado de embarazo o en etapa de lactancia.	<i>Comunes</i> Gastrointestinales: dolor abdominal (aproximadamente 20%), diarrea (aproximadamente 20%), náusea (aproximadamente 20%). Neurológicos: Dolor de cabeza (aproximadamente 20%).			

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
Pacientes adultos y niños con estreñimiento crónico funcional. Pacientes adultos con estreñimiento inducido por el uso de opioides. Pacientes con estreñimiento de origen idiopático.	Hidróxido de magnesio sin aluminio		Sí. Todas las concentraciones en tabletas con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, tableta masticable y en cápsula. Todas las concentraciones en suspensión oral.	Sí, como laxante.	No	La dosis usual para tratar el estreñimiento en adolescentes mayores de 12 años y adultos oscila entre 2400 y 4800 mg de hidróxido de magnesio al día, preferiblemente a la hora de dormir o en dosis divididas por vía oral. No exceder la dosis máxima de 4800 mg de hidróxido de magnesio en un lapso de 24 horas. La dosis usual para tratar el estreñimiento en niños de los 6 a los 11 años oscila entre 1200 y 2400 mg de hidróxido de magnesio al día, preferiblemente a la hora de dormir o en dosis divididas por vía oral. No exceder la dosis	Debe hacerse seguimiento cercano a los pacientes que presenten enfermedades cardíacas, insuficiencia hepática, personas de edad avanzada o pacientes debilitados. El magnesio sérico debe ser monitoreado para evitar la toxicidad por magnesio.	Hipermagnesemia, retención gástrica de sales de magnesio, diarrea, cólico. La hipermagnesemia puede contribuir a la insuficiencia renal en pacientes sin historia previa de disfunción renal, y a menudo viene acompañada de náuseas y vómitos.			

Población	Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación en control de precio	Precio controlado	Fuentes de precios
						máxima de 2400 mg de hidróxido de magnesio en un lapso de 24 horas. En niños entre 1 y 6 años se recomienda entre 5 y 10 ml de una suspensión al 8%, equivalente a una dosis diaria entre 400 y 800 mg de hidróxido de magnesio por vía oral.					

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica



Anexo 3. Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Guest, Clegg y Helter 2008	Cost-effectiveness of macrogol 4000 compared to lactulose in the treatment of chronic functional constipation in the UK	Arbol de decision	Se espera que el uso de la lactulosa incremente el exido del tratamiento en un 35% al tercer mes
Huan Huang, Douglas C.A. Taylor, Robyn T. Carson, et al 2014	Economic evaluation of linaclotide for the treatment of adult patients with irritable bowel syndrome with constipation in the United States	no especificado	linaclotida es un tratamiento menos costoso frente a lubiprostone para el tratamiento de pacientes con sindrome de colon irritable con constipacion
Mark J.C.Nuijten, DominiqueJ.Du bois, AlainJoseph and LievenAnnema ns, 2015	Cost-effectivenessofprucaloprid einthetreatmentofchronicc onstipationintheNetherlan ds	Modelo de Markov	Prucaloprida resulto ser la estrategia costo efectiva

Anexo 4. Estrategia de búsqueda utilidades en estreñimiento

Reporte de búsqueda electrónica No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios <i>In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update</i> y OLDMEDLINE)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	25/10/2016
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Sin límite
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp constipation/ (12036) 2. (colonic inertia or constipat\$ or dyschezia or obstipation).tw. (19723) 3. ((difficult\$ or delay\$ or irregular\$ or infrequen\$ or pain\$) adj3 (defecat\$ or stool\$ or faeces or feces or bowel movement\$)).tw. (1579) 4. EuroQol-5D.tw. (817) 5. eq 5d.tw. (4568) 6. eq-5d.tw. (4568) 7. eq5d.tw. (306) 8. (health adj3 state adj3 utilities).tw. (235) 9. or/1-3 (24550) 10. or/4-8 (5480) 11. 9 and 10 (42)
Referencias identificadas	2





MINSALUD



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

 Carrera 13 No. 32-76, piso 1, Bogotá.

 www.minsalud.gov.co

 @MinSaludCol

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

 contacto@iets.org.co

 www.iets.org.co

 [ietscolombia](#)

 ietscolombia.blogspot.com

 @ietscolombia
