

Tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión en la población adulta (>18 años): evaluación económica para Colombia

María Ximena Rojas Reyes | Ludy Alexandra Parada
Adriana Bohorquez Peñaranda | María Nelcy Rodríguez Malagón | Carlos Gómez Restrepo*

Abstract

Objective: to identify the most cost-effective treatment for depression in Colombia. Population: women and men older than 19 years old, with a recent depression diagnosis, which were attended in primary attention and had not received any previous treatment. Compared alternatives: most frequently used and available drugs in Colombia for depression management.

Perspective: from the health system

Outcome: impact on initial response, remission of signs of depression, relapse and abandonment.

Economic outcome: incremental cost for quality-adjusted life year

Time horizon: 15 months

Information source: transition probabilities were extracted from the literature. Costs were estimated from depression patient's health care bills.

Analysis: estimation of the ratio of incremental cost-effectiveness between dominant alternatives.

Results: Amitriptilina and Fluoxetina are highly cost-effective strategies in the first line treatment for moderated and severe depression, compared to other drugs. Sertralina, at 2012 prices, was the second choice.

* Enfermera, MSc. PhD en Epidemiología Clínica y Metodología de Investigación Biomédica. Profesora Asociada del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Economista. MSc en Economía. Pontificia Universidad Javeriana. Profesional Asistente de Investigación en el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Médico. Psiquiatra. MSc en Epidemiología Clínica. Profesora Asistente del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Estadístico. Bioestadística MPH. Profesora Asociada del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana y Médico. Psiquiatra. MSc en Epidemiología Clínica. Profesor Titular del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística y del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, respectivamente.

Resumen

Objetivo: identificar, el tratamiento farmacológico más costo-efectivo para el tratamiento de la depresión en Colombia. Población: hombres y mujeres de 19 años de edad en adelante, con diagnóstico reciente de depresión, vistos en atención primaria quienes no han recibido tratamiento previo. Alternativas comparadas: los medicamentos disponibles en el país y de mayor frecuencia de uso en el manejo de la depresión.

Perspectiva: Desde el sistema de salud.

Diseño: árbol de decisiones.

Desenlaces: impacto en, respuesta inicial, remisión de los signos de depresión, recaída y abandono.

Desenlace económico: "costo incremental por año de vida ajustado por calidad".

Horizonte de tiempo: 15 meses.

Fuente de información: las probabilidades de transición se extrajeron de la literatura. Los costos se estimaron a partir de la consulta de las facturas generadas por la atención de pacientes con depresión.

Análisis: se estimó la razón de costo-efectividad incremental entre las alternativas dominantes.

Resultados: la amitriptilina y la fluoxetina son estrategias altamente costo efectivas en el tratamiento de primera línea de la depresión moderada a severa, en comparación con los demás medicamentos evaluados. La sertralina, a nuevos precios estimados de comercialización en 2012, se mostró en todos los análisis como la segunda opción más efectiva y la más eficiente.

Keywords: "Depression"[Mesh], "Drug Therapy"[Mesh], "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]

Palabras clave: "Depression"[Mesh], "Drug Therapy"[Mesh], "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]

Clasificación JEL: I110, I120, I130

Primera versión recibida el 2 de noviembre de 2013; versión final aceptada el 15 de diciembre de 2013
Coyuntura Económica, Vol. XLIII, No. 1, junio de 2013, pp. 185-212. Fedesarrollo, Bogotá - Colombia

I. Introduction

El Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Evaluación de Tecnologías en Salud de la Pontificia Universidad Javeriana, la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia (CINETES), describe: "El Sistema General de Salud y Seguridad Social (SGSSS) colombiano, que ha dado un gigantesco paso positivo en busca de la satisfacción apropiada, justa y equitativa de las necesidades en salud de todos los habitantes del país, enfrenta una grave crisis de sostenibilidad" (MINSALUD-COLCIENCIAS-CINETES 2013).

La demanda de la atención en salud parecería exceder los recursos disponibles para satisfacer las necesidades, que si bien requieren un recaudo y administración adecuadas de los recursos financieros, a la vez requieren de un aporte y flujo de recursos que sea suficiente, oportuno y adecuado, así como un gasto e inversión que sean razonables, eficientes y proporcionados a los recursos disponibles (MINSALUD-COLCIENCIAS-CINETES 2013).

En el contexto de la atención en salud, el clínico que atiende pacientes es el ordenador y regulador primario de una proporción muy importante del gasto en salud; esa condición hace que en momentos de crisis de sostenibilidad del sistema, guiar al clínico en la toma de decisiones y controlar la actividad clínica hacia la adopción de prácticas más costo efectivas, se considere como una opción primaria de contención del gasto en salud.

En este contexto, las Guías de práctica clínica (GPC) que se desarrollan en el país por el Ministerio de salud y protección social y COLCIENCIAS (Minsalud 2013) como parte del sistema de aseguramiento de la calidad, pretenden ante todo, proveer un marco donde los profesionales de la salud tengan un soporte para su práctica en una serie de recomendaciones que son generadas de acuerdo con la mejor evidencia científica disponible, para la mejor atención de los pacientes. Algunas de éstas recomendaciones, especialmente aquellas que tienen que ver con alternativas de intervención competitivas, ameritan que se estudie desde el punto de vista económico cuál de ellas puede ser la más costo efectiva en el país o muestra mayor eficiencia en cuanto beneficio obtenido en salud por unidad monetaria invertida. Es así como para algunas de las recomendaciones de las GPC actualmente disponibles en el país, se han realizado análisis económicos de tipo costo-efectividad o costo-utilidad, los cuales entran a ser un insumo más al momento de generar la recomendación (Ministerio de la Protección Social 2010).

Este artículo muestra el proceso y resultados del análisis económico realizado como parte de la recomendación sobre tratamiento farmacológico de la depresión en adultos que hace parte de la GPC "Guía de Práctica Clínica para la detección temprana del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio **depresivo** o trastorno **depresivo** recurrente" (MINSALUD-COLCIENCIAS-CINETES 2013).

La depresión se caracteriza por síntomas afectivos como la tristeza patológica, disminución de interés y placer por las actividades cotidianas, acompañado por otros síntomas de tipo cognitivo, somático y psicomotor (Gómez- Restrepo *et ál.*, 2008; NIMH 2009). Estos trastornos conllevan una gran discapacidad para el desarrollo de la vida cotidiana, e inducen discapacidad laboral que se puede representar en pérdidas de días laborables, y en algunas ocasiones, pueden suscitar el suicido con la consecuente pérdida de vidas por mortalidad prematura.

La depresión tiene una alta prevalencia a nivel mundial, en el año 2004 el estudio sobre la carga global de la enfermedad demostró que esta patología era la tercera causa de morbilidad (enfermedad) en el mundo y la principal causa de discapacidad en países de altos ingresos (OMS 2009). A la vez se considera que para el año 2020 será la primera o segunda causa de morbilidad en el mundo (OMS 2009). En Colombia, para ese mismo año se estimó que la prevalencia de la depresión medida como presencia de signos y síntomas en el último año es del 10,1 % (IC 95 %:9,2 – 10,7) y del 8,5 % (IC 95 % : 7,8 – 9,2) en el último mes. Similares a los datos encontrados en el Tercer Estudio Nacional de

Salud con cifras del 12,1 % para toda la vida, 6,9 % en el último año y 2,1 % en el último mes (Gómez Restrepo 2004)^{1,2}.

El tipo de tratamiento que requieren las personas con depresión, es de carácter psicoterapéutico y psicofarmacológico, este último comúnmente indicado en los casos de depresión moderada o severa (más del 70 %) (Gómez- Restrepo *et ál* 2008). Para el tratamiento farmacológico se cuenta con una amplia gama de medicamentos, a los que el médico puede recurrir según las características de cada paciente que la presenta y la gravedad de la enfermedad. Algunos de estos medicamentos presentan diferencias muy sutiles en su efectividad pero sí pueden llegar a tener diferencias importantes en su perfil de eventos indeseables y de eventos adversos. Los primeros pueden llevar a que el paciente abandone el tratamiento y por tanto no haya remisión completa de los signos y síntomas o a que haya recurrencia de la enfermedad. Los segundos, en ocasiones requieren de tratamiento intrahospitalario y cambio de medicación. Todos estos eventos conllevan una inversión de recursos que puede ser diferencial entre las alternativas de tratamiento farmacológico disponibles en el país. (Gómez- Restrepo *et ál.*, 2008).

¹ Gómez-Restrepo C, Bohórquez A, Pinto Masis D, et al. Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana. *Rev Panam Salud Pública*. 2004; 16: 378-86.

² República de Colombia. Ministerio de la protección Social (MPS) . Estudio nacional de salud mental , Colombia, 2003. Bogotá:MPS:2003.

Para éste análisis se tuvieron en cuenta los diferentes grupos de medicamentos antidepresivos disponibles en el país, como son: Tricíclicos (ATC) (como Amitriptilina, Clomipramina, imipramina, etc.), Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS, como fluxetina, fluvoxamina, sertralina, entre otros), diuales (como venlafaxina, duloxetina, entre otros), inhibidores de la monoaminooxidasa (fenelcina, tranilcipromina, entre otros) y otros (como los NaSSA tipo mirtazapina, u otros como la trazodona, bupropión, etc.) (Minsalud-COLCIENCIAS-CINEST 2013). El objetivo principal fue determinar, en pacientes mayores de 18 años con depresión: ¿Cuál es la razón de costo efectividad relativa de los medicamentos antidepresivos en Colombia en la remisión de síntomas de la depresión en el primer año de tratamiento?

II. Metodología

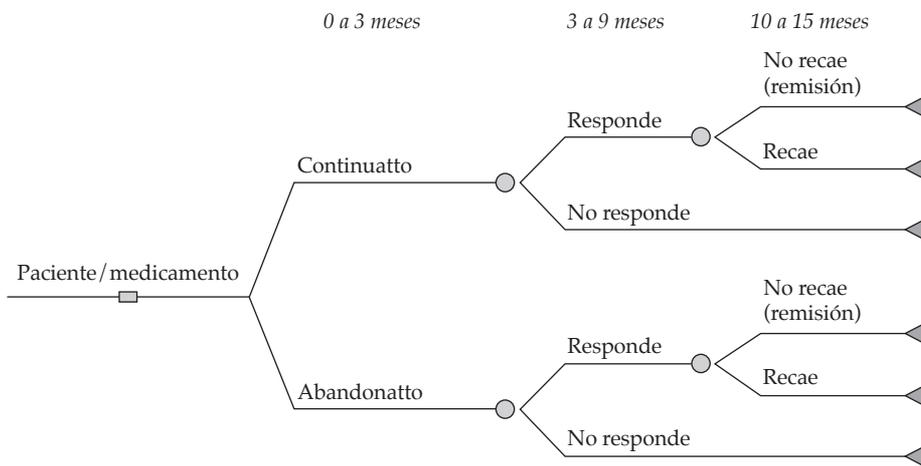
Se realizó un análisis de costo-efectividad basado en un modelo de árbol de decisiones que compara las alternativas de manejo farmacológico de la depresión disponibles y más frecuentemente usadas en Colombia. Sobre este modelo se definieron las razones de costo efectividad esperadas con cada medicamento. El modelo utilizado fue originalmente desarrollado por el grupo de expertos del National Clinical Guideline Centre, Royal College of Physicians - National Collaborating Centre for Mental Health (organization in support of NICE guidelines) para la guía "NICE N°90: "The

treatment and management of depression in adults (updated edition)" (NICE 2009) con el fin de conocer la costo-efectividad relativa de los diferentes medicamentos antidepresivos de primera línea en el Reino Unido. Con base en el modelo original se construyó y programó un nuevo modelo en Excel el cual incluyó como estrategias de comparación los medicamentos de interés para el país. El modelo renovado mantuvo la estructura del modelo original (Figura 1) pero incorporó los datos específicos para los medicamentos incluidos en cada rama de comparación, así como datos específicos para Colombia en cuanto al consumo de recursos y costos asociados con el tratamiento ambulatorio no farmacológico, tratamiento hospitalario, costos de comercialización de los medicamentos en el país, y en el consumo de recursos asociado con las consecuencias del tratamiento (abandono, la recaída etc).

A. Población objeto de estudio (Subgrupos)

Se consideraron hombres y mujeres de 19 años de edad en adelante, con diagnóstico reciente de depresión, vistos en atención primaria quienes no han recibido tratamiento previo (último mes) para la depresión. Esta población excluye aquellos con diagnóstico de enfermedad bipolar, distimia, depresión doble, y depresión secundaria, cardiovascular, falla cardíaca y diabetes. Se evaluaron dos grupos según la gravedad de la enfermedad, uno en tratamiento de la depresión moderada y

Figura 1
ESTRUCTURA DEL MODELO ÁRBOL DE DECISIONES PARA CADA RAMA DE COMPARACIÓN (MEDICAMENTO)



otro en tratamiento de la depresión severa. En ambos casos la población cumplió con las mismas características.

Se realizaron análisis independientes para los subgrupos de riesgo según edad (de 45 años y más) y antecedente de enfermedad cardiovascular, debido a que los pacientes de 45 años en adelante tienen un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular, lo cual es necesario evaluar con un electrocardiograma y pruebas de perfil lipídico, antes de la prescripción de los medicamentos antidepresivos dado el perfil de eventos adversos de algunos de ellos. En adultos mayores (ancianos) o pacientes a quienes se les documente enfermedad cardiovascular está contraindicado el uso de algunos antidepresivos de interés para este análisis (antidepresivos tricíclicos).

Con el fin de realizar la identificación del consumo de recursos diferencial por grupos de edad, se tomó la distribución de la población reportada por el DANE en el informe proyecciones de población 2005-2020. De acuerdo con este reporte el 51% de la población sería mayor de 45 años y el 11,6% mayor de 65 años (DANE 2009).

B. Comparadores (alternativas de tratamiento consideradas)

La definición de los medicamentos a considerar en el análisis se realizó por consenso en una reunión del grupo de expertos clínicos que tuvieron a cargo el desarrollo de la Guía de práctica clínica de la depresión. Los medicamentos comparados en este análisis se presentan en el Cuadro 1. La fluoxetina, se tomó como base de las comparaciones, al ser el

Cuadro 1

MEDICAMENTOS COMPARADOS POR CADA GRUPO DE ANTIDEPRESIVOS

Grupo	Medicamentos
Antidepresivos Tricíclicos (ATC)	Amitriptilina, Imipramina, Clomipramina
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, (ISRS)	Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Escitalopram, Fluvoxamina
Antidepresivos de acción dual	Venlafaxina
Otros	Mirtazapina, Trazodone, Bupropion, Duloxetina

Fuente: Cálculo de los autores.

medicamento más comúnmente usado en la actualidad en el país. Los regímenes del tratamiento se basaron en las dosis reportadas en el vademécum para cada medicamento que luego fueron presentadas para validación por al mismo grupo de expertos clínicos, quienes definieron los regímenes de dosificación regulares y relevantes en el tratamiento de la depresión del adulto en Colombia.

C. Desenlaces

La efectividad del tratamiento se midió por el impacto en la frecuencia de presentación de:

- ❑ *Respuesta inicial*: Reducción de al menos 50% de la puntuación de referencia en cualquier escala validada (escala Hamilton Depression [HAM-D] scale o el Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS]) medida entre las 8 a 12 semanas después de inicio del tratamiento.
- ❑ *Remisión de los signos de depresión*: El paciente que responde al tratamiento en la fase inicial o aguda

(12 semanas) y no presentan más recaídas en los 12 meses de continuación y de seguimiento.

- ❑ *Recaída*: Retorno al estado depresivo después de haber respondido al tratamiento inicial (12 semanas).
- ❑ *Abandono*: El paciente que por cualquier motivo no termina el tratamiento, esto incluye abandono por eventos adversos.

El principal desenlace económico es el "costo incremental por año de vida ajustado por calidad (QALY por sus siglas en inglés)" con cada tratamiento al final de la vida, comparado con la opción de menor costo. Lo que es conocido como razón de costo-efectividad incremental (ICER por sus siglas en inglés). Se definió esta medida de efectividad dado que deja abierta la posibilidad de una posterior comparación con el efecto de otras intervenciones en salud, al ser una medida neutra que involucra la ganancia en calidad de vida asociada al efecto de la intervención.

D. Perspectiva

El análisis se consideró desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS-pagador). Por tanto, se consideran costos médicos directos relacionados con la atención únicamente.

E. Horizonte de tiempo

El análisis se consideró por 15 meses, de acuerdo con las etapas que se han descrito para el tratamiento de la depresión mayor (Kupfer 1991) y son ampliamente aceptadas por los expertos colombianos para definir el tratamiento de la depresión. El curso de tratamiento incluye tres etapas: 3 meses de tratamiento (fase aguda), 6 meses de seguimiento (fase de continuación), y 6 meses de mantenimiento para evaluar recaídas. El tiempo de seguimiento puede ser mayor de acuerdo con lo que el médico determine para cada paciente en particular, sin embargo para efectos del análisis económico se consideró sólo 12 meses de seguimiento (continuación+mantenimiento) después de la fase aguda. Aunque el tratamiento de la depresión puede incluir 12 meses de tratamiento y/o seguimiento adicional (hasta 24 meses después del inicio del tratamiento) en los casos de depresión refractaria que no responde a un tratamiento inicial, el modelo no incluye tratamiento de segunda línea por tanto no se modela la depresión refractaria y no se incluye este último periodo de tratamiento.

F. Tasa de descuento

No se aplicó tasa de descuento por tratarse de un corto periodo de tiempo (15 meses) y se consideró poco probable que realizar un descuento en los resultados en este estudio tuviese un efecto relevante para cambiar las decisiones que de ellos se pueden derivar.

G. Información sobre efectividad y seguridad de los medicamentos

Para obtener la información de efectividad de las intervenciones, el grupo desarrollador de la "Guía de Práctica Clínica para la detección temprana del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos (MinSalud-Guía N° 22 de 2013)" realizó una búsqueda sistemática de la información (ver guía). Como parte de los resultados de esa búsqueda, se identificaron las revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) de alta calidad metodológica, sobre las que se obtuvieron los datos para los desenlaces de efectividad para éste análisis económico, como se describe a continuación.

Las probabilidades de "respuesta", "recaída", "abandono" incluidas en el modelo (Cuadros 2 a 4) fueron estimadas principalmente a partir de los riesgos de eventos reportados en la RSL publicada por Cipriani y colaboradores en 2009 (Cipriani 2009), que evaluó comparativamente la eficacia y aceptación de 12 antidepresivos de nueva genera-

ción. Dado que esta RSL no incluyó comparación con algunos de los medicamentos de interés en Colombia, como son amitriptilina, imipramina, clormipramina y trazodona, la información de probabilidades de abandono, respuesta, recaída y remisión para estos medicamentos se tomó de la RSL adelantada por el mismo autor en 2005, en la cual comparó fluoxetina con otros medicamentos para la depresión (Cipriani 2005). Las probabilidades de respuesta de la fluoxetina (medicamento base de las estimaciones), en comparación con otros antidepresivos en el tratamiento de pacientes con depresión, se obtuvieron de la RSL publicada por Cipriani en 2006 (Cipriani 2006). Los valores máximos y mínimos de las tasas reportadas en el

total de los estudios identificados fueron usados dentro de los análisis de sensibilidad.

Adicionalmente, se adelantó una búsqueda de la literatura (por parte de los autores de este análisis) encaminada a obtener información más detallada e independiente sobre la probabilidad de abandono por evento adverso para cada medicamento. Se decidió tomar como referencia el reporte actualizado de la "Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)" (Gartlehner *et ál.*, 2007), que incluye la información ponderada de la incidencia de los principales eventos adversos (diarrea, mareo, dolor de cabeza, insomnio, náusea, somnolencia) reportados en los estudios comparativos para 13 antidepresivos.

Cuadro 2

PROBABILIDAD DE RESPUESTA EN FASE AGUDA MEDIDA ENTRE LAS 8 A 12 SEMANAS DE TRATAMIENTO

Tratamiento	Respuesta al tratamiento			Ref
	P	Min	Max	
Fluoxetina	0,57	0,44	0,61	Cipriani 2006
Bupropion	0,52	0,45	0,59	Cipriani 2009
Amitriptilina	0,57	0,49	0,64	Cipriani 2005
Imipramina	0,51	0,44	0,58	Cipriani 2005
Duloxetina	0,57	0,36	0,75	Cipriani 2009
Escitalopram	0,62	0,53	0,7	Cipriani 2009
Fluvoxamina	0,57	0,46	0,68	Cipriani 2009
Clomipramina	0,45	0,26	0,65	Cipriani 2005
Mirtazapina	0,67	0,58	0,74	Cipriani 2009
Paroxetina	0,56	0,52	0,57	Cipriani 2009
Trazodona	0,42	0,25	0,6	Cipriani 2005
Sertralina	0,65	0,69	0,7	Cipriani 2009
Venlafaxina	0,64	0,6	0,68	Cipriani 2009

Fuente: Cálculo de los autores.

Cuadro 3
PROBABILIDAD DE ABANDONO EN FASE DE CONTINUACIÓN (4 A 9 MESES)
DE TRATAMIENTO

Tratamiento	Abandono			Ref
	P	Mín	Max	
Fluoxetina	0,28	0,27	0,30	Cipriani 2006
Bupropion	0,28	0,22	0,34	Cipriani 2009
Amitriptilina	0,37	0,31	0,45	Cipriani 2005
Imipramina	0,33	0,28	0,38	Cipriani 2005
Duloxetina	0,26	0,23	0,45	Cipriani 2009
Escitalopram	0,27	0,23	0,50	Cipriani 2009
Fluvoxamina	0,31	0,20	0,44	Cipriani 2009
Clomipramina	0,37	0,25	0,50	Cipriani 2005
Mirtazapina	0,29	0,20	0,41	Cipriani 2009
Paroxetina	0,29	0,26	0,33	Cipriani 2009
Trazodona	0,45	0,27	0,65	Cipriani 2005
Sertralina	0,23	0,18	0,30	Cipriani 2009
Venlafaxina	0,29	0,25	0,33	Cipriani 2009

Fuente: Cálculo de los autores.

Cuadro 4
PROBABILIDAD DE RECAÍDA DESPUÉS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Tratamiento	Abandono			Ref
	P	Mín	Max	
Fluoxetina	0,26	0,09	0,37	Dinan 2001, Reimherr 1998, Michelson 1999
Bupropion	0,37	0,37	0,37	Weihls 2002
Amitriptilina	0,17	0,16	0,19	Kaymaz 2008
Imipramina	0,17	0,16	0,19	Kaymaz 2008
Duloxetina	0,13	0,13	0,13	Hansen 2008
Escitalopram	0,26	0,26	0,27	Rapaport 2004; Kornstein 2006
Fluvoxamina	0,13	0,13	0,13	Terra 1998; Omori 2009
Clomipramina	0,17	0,16	0,19	Kaymaz 2008
Mirtazapina	0,20	0,20	0,20	Thase 2001
Paroxetina	0,12	0,03	0,14	Claghorn 1993; Montgomery 1993
Trazodona	0,13	0,13	0,13	Cunningham 1994
Sertralina	0,13	0,12	0,17	Franchini 2000; VanMoffaert 1995
Venlafaxina	0,28	0,28	0,28	Simon 2004

Fuente: Cálculo de los autores.

H. Estimación de Utilidades y construcción de QALYs

Dado que para Colombia no se cuenta con información válida sobre las preferencias de la población general a cerca de los diferentes estados de salud, la asignación de las utilidades asociadas a los diferentes estados de salud considerados en el modelo se tomaron de los estudios más relevantes publicados en la literatura científica, como sugiere el NICE International. Se buscaron en la literatura estudios de análisis económico que hubiesen obtenido la utilidad asociada a estados de salud en depresión a través del instrumento multiatributo conocido como el EQ-5D (EuroQol Group 2004). Se escogió particularmente este instrumento, por ser instrumento multiatributo más ampliamente validado tanto en los países de Europa como en algunos de Latinoamérica. Se identificó que el estudio de Sapin *et ál.* (Sapin *et ál.*, 2004) ha sido la referencia más comúnmente usada en la evaluaciones económicas relacionadas con la depresión para la estimación de utilidades

y construcción de QALYs entre las incluídas en el registro "The Cost-Effectiveness Analysis Registry" (Tuff 2013). Se decidió tomar los datos de utilidad generados por Sapin *et ál.* (Sapin *et ál.*, 2004) para la construcción de los QALY que se usaron en el modelo como medida de desenlace económico (Cuadro 5).

I. Información sobre consumo de recursos y costos

El análisis de costos de las intervenciones incluidas en esta evaluación económica implicó la identificación de los eventos generadores de costos asociados a cada una de las alternativas de tratamientos a comparar. Para la estimación y valoración de estos recursos, se recurrió a revisiones de la literatura (especialmente guías de práctica clínica o protocolos de atención), consenso de expertos (grupos clínicos y asesores temáticos de la guía), y consulta de registros de facturas cobradas en la atención de pacientes admitidos a dos instituciones hospitalarias de Bogotá por estados depresivos.

Siguiendo la perspectiva del SGSSS, se incluyeron los costos directos del tratamiento y los potenciales ahorros según el control de los desenlaces principales en función del tiempo. La unidad de medida corresponde a pesos colombianos de 2010.

J. Estimación del consumo de recursos

Se siguió la estrategia sugerida por Drummond y colaboradores (Drummond 2005). La medición de

Cuadro 5

UTILIDADES PARA CADA ESTADO DE SALUD EN EL MODELO (BASE PARA GENERAR LOS QALY)

Utilidades	Prom	Min	Max
Depresión Moderada	0,33	0,29	0,37
Depresión Severa	0,15	0,08	0,22
Depresión que responde/remite	0,85	0,83	0,87
Depresión que responde/recae	0,72	0,65	0,79
Depresión que no responde	0,58	0,5	0,66

Fuente: Cálculo de los autores.

los recursos consumidos en cada rama del árbol (tratamiento no farmacológico y desenlaces) se realizó mediante la definición de un caso típico a partir de un consenso informal con expertos clínicos. El caso típico consideró un paciente que inicia tratamiento farmacológico desde que se le realiza el diagnóstico de depresión y tiene controles médicos periódicos (con el médico general y con el especialista en psiquiatría). Se consideró que el uso de servicios era diferencial por tratamiento ambulatorio de la depresión moderada y de la depresión severa, dado que por la gravedad de la depresión

puede haber mayor número de vistas médicas y mayor probabilidad de requerir hospitalización durante la fase aguda del tratamiento. Para identificar y medir los recursos a costear en el caso de la atención hospitalaria se realizó adicionalmente la consulta de facturas generadas por la atención de pacientes con diagnóstico de depresión en dos instituciones prestadoras de servicios de salud de Bogotá. Los Cuadros 6 y 7 muestran la lista de consumo de recursos considerados en el manejo no farmacológico de la depresión en cada una de sus fases y según la gravedad de la enfermedad.

Cuadro 6
PROBABILIDAD DE ABANDONO EN FASE DE CONTINUACIÓN (4 A 9 MESES)
DE TRATAMIENTO

Recurso consumido	Primeras 12 semanas (3 meses)	De 4 a 9 meses (6 meses de continuación)	De 10 a 15 meses (6 meses de mantenimiento)
Depresión leve			
Consulta de médico general	2	1	1
Terapia grupal guiada por médico general entrenado, psicólogo clínico entrenado, enfermera especialista entrenada ó psiquiatra	9	3	3
Actividad física: 45-60 min/3 veces/semana	36	0	30
Depresión moderada			
Consulta de médico general	2	3	3
Consultas por médico psiquiatra (psicoterapia individual)	10	3	3
Actividad física (45-60 min/3 veces/semana)	36	0	0
Electrocardiograma*	1	0	0
TSH, T4 libre, Cuadro hemático, Glicemia (1/cada/uno)*	1	0	0
Creatinina **	1	0	0
Hospitalización*** (costo promedio según severidad obtenido por consulta instituciones)	1	0	0

* Solo se considera para los pacientes mayores de 45 años (51%); ** sólo se considera en pacientes mayores de 60 años (11,6%); *** Se estima que 10% de los pacientes con depresión moderada requerirían hospitalización en la fase aguda.

Fuente: Cálculo de los autores

Cuadro 7

CONSUMO DE RECURSOS DEL TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO PACIENTES CON DEPRESIÓN SEVERA

Recurso consumido	Primeras 12 semanas (3 meses) (3 meses)	De 4 a 9 meses (6 meses de continuación)	De 10 a 15 meses (6 meses de mantenimiento)
Depresión severa			
Consulta de médico general	3	3	3
Consulta por médico psiquiatra (psicoterapia individual por psiquiatría)	12	6	3
<i>Incertidumbre: hasta 22 consultas</i>			
Actividad física: 45-60 min/3 veces/semana	36	0	0
Electrocardiograma paciente*	1	0	0
TSH, T4 libre, Cuadro hemático, Glicemia (1/cada/uno)*	1	0	0
Creatinina**	1	0	0
Hospitalización† (costo promedio según severidad obtenido por consulta instituciones)***	1	0	0

* Solo se considera para los pacientes mayores de 45 años; ** sólo se considera en pacientes mayores de 60 años. *** Se estima que 70% de los pacientes con depresión severa requerirían hospitalización en la fase aguda.

Fuente: Cálculo de los autores.

K. Valoración de los recursos

Se estimaron los costos según valores estipulados en la tarifa del Acuerdo 256 de 2001 del Instituto de Seguros Social (ISS), ajustada en un 30% adicional. Este ajuste del 30%, se definió a partir de los resultados obtenidos en la consulta sobre las tarifas usadas en las contrataciones de servicios de salud en el último año (año 2010), realizada a varias Entidades Prestadoras de Servicios de Salud (EPS) representativas del país y a Empresas Promotoras de Salud del Régimen Subsidiado en el año 2011. Este ajuste es el mismo propuesto actualmente en

las recomendaciones metodológicas para realizar evaluaciones económicas en Colombia (Ministerio de la Protección Social 2010).

L. Estimación del costo de medicamentos para tratamiento

Para la estimación de costos de los medicamentos incluidos en el modelo, se siguió la metodología de costeo descrita en el artículo 1 del Decreto 4474 de 2010 (Ministerio de la Protección Social 2010). Se consultaron las bases de datos del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO)

y específicamente del Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) del Ministerio de la Protección Social para el año 2011. Estas bases contienen el nombre del medicamento, su presentación, si es de fabricación nacional o no, el código anatómico, terapéutico y químico (ATC), OMS principio activo, si el medicamento está incluido en el plan obligatorio de salud (POS) o no, el Código único de Medicamento (CUM), y el sistema de codificación desarrollado por el INVIMA, para facilitar el manejo de la información y la toma de decisiones. Así mismo, el reporte SISMED incluye el periodo durante el cual se reportaron los precios, el precio mínimo y el precio máximo al cual se vendió el medicamento durante un periodo dado, el número de unidades de presentación comercial vendidas durante el periodo considerado. El costo de dosis y valor día de tratamiento refleja el costo unitario ponderado de acuerdo con su utilización en el mercado, independientemente de que sea medicamentos de patente o genéricos. La tabla 8 presenta los datos de costos de medicamentos incluidos en el modelo.

M. Medición de la relación entre costos y efectos de salud

Se compararon los costos y resultados de cada una de las alternativas de tratamiento evaluadas mediante el cálculo de la razón de costo efectividad. Con base en esto, se calculó la relación incremental de costo-efectividad entre las alternativas que resultaron dominantes.

N. Estructura y consideraciones del modelo

El árbol de decisión considera el curso completo de tratamiento desde el inicio del tratamiento hasta la posible remisión, pasando por: fase aguda, (3 meses - 12 semanas); continuación (4 a 9 meses) y mantenimiento (10 a 15 meses). En el árbol (Figura 1), el cuadrado representa el nodo de decisión inicial, a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos (desenlaces clínicos relevantes) de manera probabilística de acuerdo con los riesgos de eventos reportados por los estudios y los triángulos indican el final de los eventos, que tienen asociados unos costos y desenlaces específicos.

La estructura del modelo considera que los pacientes con depresión reciben inicialmente un tratamiento con un antidepresivo específico teniendo la opción de continuar o abandonar el tratamiento durante las primeras 12 semanas. Los pacientes que continúan con el tratamiento pueden responder o no responder dentro de ese mismo periodo. Los pacientes que responden al tratamiento inicial reciben 6 meses de terapia de continuación durante la que pueden mantenerse en respuesta hasta el final del periodo de 6 meses (9 de tratamiento) o recaer y necesitar más tratamiento. Si presentan recaída se asume que deben empezar el tratamiento de nuevo desde fase aguda y por tanto generan costos adicionales. Independientemente de si recaen o no pasan a la

fase de mantenimiento los siguientes 6 meses, hasta completar 15 meses desde el inicio del tratamiento. En esta fase de mantenimiento pueden llegar a la remisión total de síntomas o recaer. Los pacientes que al inicio del tratamiento no estaban recibiendo ningún medicamento antidepresivo y tenían idéntico riesgo basal de respuesta de acuerdo con su gravedad (depresión moderada o severa). Para los que siguen hasta el final del tratamiento, se asumió que reciben la misma dosis durante 360 días, los últimos 3 meses de tratamiento son sin medicación, sólo control e intervención por parte del terapeuta especialista. En el caso de abandono se consideró que el paciente consume la mitad de los recursos del total de costos de tratamiento de la fase aguda (valor promedio de todos los tratamientos), para los casos de no respuesta se asumió que el consumo de recursos adicional era equivalente al total de costos de la fase aguda (valor promedio de todos los tratamientos) y para los casos de recaída se asumió que el consumo de recursos adicional es el total del costo de las fases aguda y de continuación (promedio de todos los tratamientos). Respecto a los pacientes que abandonan el tratamiento se asumió que una proporción de pacientes puede tener una evolución clínica favorable, no recaer y remitir síntomas espontáneamente.

Ñ. Caso de referencia (caso base)

Se consideraron dos cohortes, una cohorte de hombres y mujeres mayores de 18 años, con depresión moderada y otra cohorte con las mis-

mas características de edad, pero los pacientes presentan depresión severa. En ambas cohortes, los pacientes iniciaron el tratamiento a la dosis promedio estimada para cada medicamento que se presenta en el Cuadro 8). Esta dosis se mantuvo constante durante todo el tiempo de tratamiento. Se consideró que del total de la población adulta, 51% eran sujetos mayores de 45 años y 11,6% mayores de 65 años para quienes se aplicaron costos adicionales por consumo de recursos en cuanto a pruebas diagnósticas como parte de la valoración previa al inicio del tratamiento. Las probabilidades de transición usadas para el caso de referencia fueron calculadas a partir de los estimativos puntuales de los riesgos relativos reportados por los estudios, los valores del límite inferior y superior del IC 95% de estas estimaciones se usaron para los análisis de sensibilidad.

O. Incertidumbre y análisis de sensibilidad

La incertidumbre en los parámetros incluidos en el modelo se analizó mediante diferentes análisis de sensibilidad: En primer lugar, se realizó un análisis de sensibilidad de una vía, en el cual se modificaron todas las variables de manera separada, cuyos resultados se presentan mediante un diagrama de tornado. Posteriormente, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de dos vías para evaluar el peor escenario de respuesta y abandono asociados a los medicamentos en evaluación. Este análisis se consideró pertinente dada la

Cuadro 8
COSTO ESTIMADO DE LOS MEDICAMENTOS

Medicamento	Rango (mg/d)	Dosis promedio (mg)	Costo promedio por mg*	Costo mes	Costo por día*
Fluoxetina	20-60	40	13,69	16.428,00	547,60
Bupropion	150-300	225	18,49	124.807,50	4.160,25
Imipramina	75-150	113	3,93	13.263,75	442,13
Duloxetina	60-100	80	376,00	902.400,00	30.080,00
Escitlopram	10 a 30	20	675,75	405.450,00	13.515,00
Fluvoxamina	100-300	200	44,38	266.280,00	8.876,00
Clomipramina	75-100	88	5,42	14.227,50	474,25
Mirtazapina	15-60	38	117,46	132.142,50	4.404,75
Paroxetina	20-60	40	137,69	165.228,00	5.507,60
Trazodona	100-300	200	16,70	100.200,00	3.340,00
Sertralina**	50-200	125	64,75	242.812,50	8.093,75
Venlafaxina	75-300	187,5	57,41	322.931,25	10.764,38
Amitriptilina	75-200	138	4,68	19.305,00	643,50

* Ponderado según participación en el mercado reportada para año 2010.

** Los valores del costo del tratamiento con sertralina se modifican en el análisis post-hoc según nueva actualización del plan de beneficios en salud Acuerdo 028 de 2011.

Fuente: Cálculo de los autores.

alta variabilidad en las tasas de abandono por EA reportadas en los diferentes estudios, lo cual afecta directamente la efectividad de los antidepresivos.

Por último se desarrolló un análisis de sensibilidad probabilístico, el cual permitió evaluar el impacto de toda la incertidumbre en los parámetros que nutrieron el modelo de manera simultánea. Para las probabilidades de transición se empleó la distribución Beta, cuyo rango es $[0, 1]$; para los costos asociados al tratamiento no farmacológico se asumió una distribución uniforme, dado que no se disponía de información completa respecto a la distribución de todas las posibles tarifas usadas en

instituciones prestadoras de servicios de salud del país. Esta es la distribución de una variable aleatoria que sólo puede tomar valores comprendidos entre dos extremos a y b , de manera que todos los intervalos de una misma longitud (dentro de (a, b)) tienen la misma probabilidad. Se realizaron 1.000 simulaciones para depresión moderada y para depresión severa.

Dado que en Colombia no se encuentra establecido un umbral para definir qué intervención se considera costo-efectiva para el país, se siguió la recomendación de la OMS que sugiere que en los países en desarrollo una intervención puede

denominarse como costo-efectiva si la relación incremental de costo efectividad es inferior a 3 veces el valor del producto interno bruto (PIB) per-cápita del país donde se adelanta la evaluación. Por tanto, se en este análisis se tuvo en cuenta de 36 millones de COP (PIB per cápita en 2010: 12 millones COP).

Adicionalmente se realizaron dos análisis de sensibilidad para evaluar aspectos específicos de la situación como son las altas tasas de abandono por evento adverso asociados a los medicamentos antidepressivos, la cual ha sido reportada de forma variable en los diferentes estudios, y el cambio esperado en los precios de algunos medicamentos que para el año 2012 serían incluidos al incluidos en el plan obligatorio de salud (POS) según el Acuerdo 028 de 2011 que se dio al finalizar el desarrollo de este trabajo y por tanto se evaluó en una análisis post-hoc.

Para evaluar las tasas de abandono, se consideró el escenario en el que todos los medicamentos variaban en las tasa de respuesta y abandono, respecto al caso de referencia. Se tomó la menor tasa de respuesta y su mayor tasa de abandono (análisis de sensibilidad de dos vías) para todos los 2 y 3. Los costos de tratamiento se mantuvieron igual a los del caso de referencia. Para el Análisis post-hoc se siguieron las mismas especificaciones del caso de referencia. Sólo se modificó el costo de la sertralina, dado que este medicamento fue el único de los evaluados que se incorporó en el nuevo plan obligatorio de salud (POS) según

acuerdo 028 de 2011 y por tanto se esperaba que durante 2012 mostrara una reducción del 45% de su precio por miligramo en comparación con los precios que tuvo en el año 2010. Los otros medicamentos (amitriptilina, imipramina y fluoxetina) ya se encontraban dentro del plan de beneficios POS del país en el año 2010, por tanto no se espera que haya modificación de su precio respecto al estimado para el caso de referencia.

III. Resultados

A. Caso de referencia

En el Cuadro 9 se muestran los costos y los desenlaces medidos en QALY de las estrategias bajo comparación. Para ambos tipos de depresión, severa y moderada, la diferencia en QALY que se obtiene al final de tratamiento es poco significativa entre las dos alternativas; las diferencias están dadas principalmente por los costos, más por los costos los de los medicamentos, y menos, por los costos de atención de los desenlaces. Este análisis muestra, que los costos de la depresión moderada son sistemáticamente menores que los costos en depresión severa, mientras que la ganancia en QALY con el tratamiento farmacológico es menor en depresión severa que para depresión moderada con todos los tratamientos. En ambos tipos de depresión, la mayor ganancia en QALY se obtuvo con la mirtazapina (0,68 y 0,52 respectivamente), seguido por la sertralina (0,67 en moderada y 0,51 en severa) y la velafaxina (0,67 moderada y 0,51 en

Cuadro 9

EFECTIVIDAD Y COSTO POR PACIENTE OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DE CASO DE REFERENCIA PARA TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN MODERADA Y SEVERA

	Moderada		Severa	
	QALY	Costo	QALY	Costo
Fluoxetina	0,64	1.481.050,00	0,48	2.215.994,00
Bupropion	0,62	2.331.502,00	0,45	3.064.441,00
Imipramina	0,62	1.457.295,00	0,45	2.189.833,00
Duloxetina	0,64	8.691.573,00	0,48	9.426.517,00
Escitalopram	0,66	4.802.898,00	0,50	5.539.846,00
Fluvoxamina	0,64	3.498.243,00	0,48	4.233.186,00
Clomipramina	0,60	1.471.494,00	0,43	2.201.627,00
Mirtazapina	0,68	2.482.126,00	0,52	3.221.179,00
Paroxetina	0,64	2.675.807,00	0,47	3.410.350,00
Trazodona	0,59	2.031.820,00	0,42	2.760.750,00
Sertralina	0,67	3.474.415,00	0,51	4.212.565,00
Venlafaxina	0,67	4.133.710,00	0,51	4.871.459,00
Amitriptilina	0,64	1.464.326,00	0,48	2.199.270,00

Fuente: Cálculo de los autores.

severa). Con la mirtazapina y la sertralina se obtuvo una ganancia marginal en QALY tanto en la depresión moderada como en la severa respecto a la amitriptilina (0,64 en moderada y 0,48 en severa).

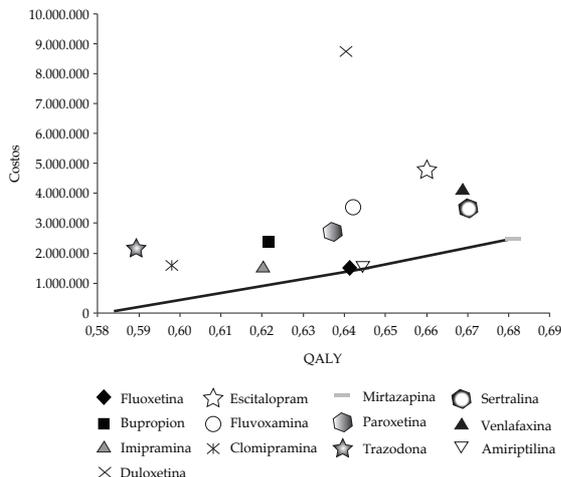
Los Gráficos 1 y 2 muestran el plano de costo-efectividad de los medicamentos en el tratamiento de la depresión moderada y severa. Según la relación de costo-efectividad (costo/QALY) obtenida con cada una de las alternativas de tratamiento, se ve que la fluoxetina y la amitriptilina son las opciones que mostraron la menor razón de costo-efectividad.

Por una pequeña variación en costos (alrededor de COP\$ 23000/paciente tratado), sin ninguna ga-

nancia adicional en QALY, la amitriptilina domina a la fluoxetina; sin embargo, para efectos de la toma de decisión ambos medicamentos se pueden considerar equivalentes en cuanto a la relación costo-efectividad que se obtiene con cada uno al final del tratamiento. Estas dos opciones mostraron igual efectividad (total QALY) que la fluvoxamina y la duloxetina pero un costo asociado mucho menor, y fueron dominantes frente a la trazodona, la clomipramina, la imipramina, el bupropion y la paroxetina. La amitriptilina y la fluoxetina, se muestran, entonces, como las dos opciones de tratamiento más costo-efectivas en la población descrita para el caso de referencia. La mirtazapina que es la opción con la cual se obtienen mayor cantidad de QALY,

Gráfico 1

PLANO DE COSTO-EFECTIVIDAD PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN MODERADA (CASO REFERENCIA)



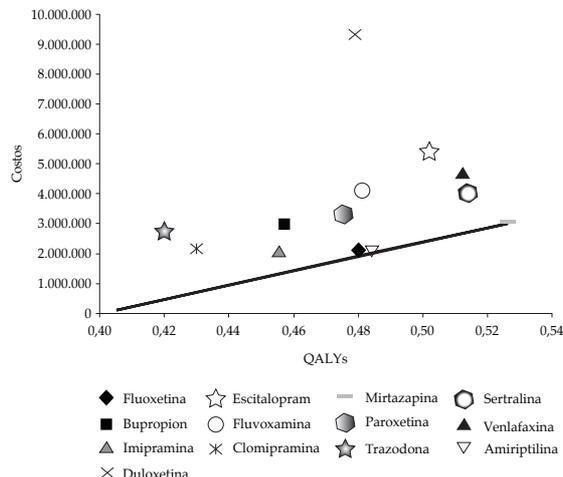
Fuente: Cálculo de los autores.

mostró ser dominante frente a los tratamientos con duloxetina, escitalopram, venlafaxina y sertralina.

Para realizar el análisis de costo-efectividad incremental se tomó como comparador la opción de tratamiento con la amitriptilina, que ha sido por años el tratamiento de elección para la depresión en muchos escenarios y es la práctica usual en el cuidado primario en Colombia. Adicionalmente, se usa también para aplicar el concepto de frontera eficiente en la representación gráfica de los planos de costo-efectividad. Para efectos de este análisis en particular, en los Gráficos 1 y 2 se han trazado los ejes descritos, y se toma como pendiente de comparación la que presenta la línea de puntos

Gráfico 2

PLANO DE COSTO-EFECTIVIDAD PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN SEVERA (CASO DE REFERENCIA)



Fuente: Cálculo de los autores.

trazada entre el "0" y la "amitriptilina" (definida a priori como comparador basal).

De acuerdo con los resultados presentados en los Gráficos 1 y 2, y en el Cuadro 9, se puede determinar que en el tratamiento de la depresión moderada, el uso de la mirtazapina o de la sertralina si bien produce mayores QALY que la amitriptilina, es mas costoso con cualquiera de ellos. La razón de costo-efectividad incremental al pasar de amitriptilina a mirtazapina es inferior a 3 veces el valor del producto interno bruto (PIB) per-cápita del país para 2010 (de amitriptilina a mirtazapina 28.023.554/QALY), sin embargo al observar en la representación gráfica los trazos de frontera descri-

tos anteriormente, la mirtazapina no resulta ser más eficiente que la amitriptilina en el tratamiento de la depresión moderada, dado que la pendiente de la línea que une la amitriptilina con la mirtazapina es mayor que la pendiente de la línea de base hasta la estrategia de comparación (línea punteada).

En el tratamiento de la depresión severa, las razones incrementales de costo-efectividad de pasar del tratamiento con amitriptilina al tratamiento con mirtazapina, sertralina o venlafaxina son en general más bajas que en el tratamiento de la depresión moderada (de amitriptilina a mirtazapina 24.573.485/QALY; de amitriptilina a sertralina 66.617.236/QALY). En la representación gráfica (Gráfico 2), al comparar la pendiente obtenida al trazar el eje desde la amitriptilina (opción más costo-efectiva y elegida a prior como comparador) a la "mirtazapina" (opción con mayor ganancia de efectividad) se observa que esta no cambia su grado de inclinación comparada con la pendiente de la línea de base (de "0" a "amitriptilina"), por lo cual la opción de tratamiento con "mirtazapina" se considera la opción más eficiente en el tratamiento de la depresión severa al obtener mayor ganancia en QALY por el incremento en costo.

Una vez trazado el eje entre estas dos opciones (amitriptilina-mirtazapina), todos los medicamentos dominados por estas alternativas quedan fuera de la línea de frontera y se consideran ineficientes en términos económicos. Dentro de la línea de frontera está la fluoxetina, la cual, como ya se dijo, es también

considerada una opción costo-efectiva y tan eficiente como la amitriptilina en la depresión severa (Gráfico 2).

B. Análisis de sensibilidad determinístico

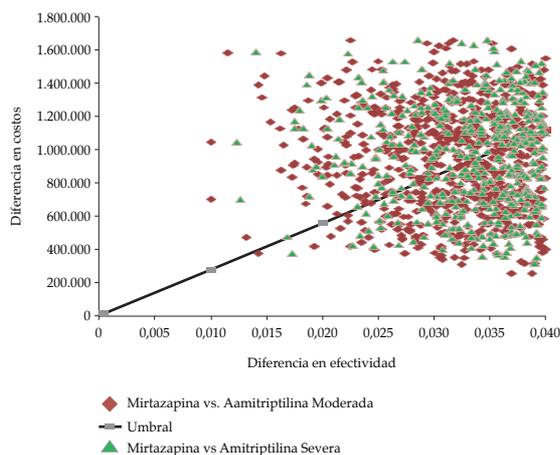
Los análisis de tornado para depresión moderada y para depresión severa mostraron los mismos resultados. Se identifica que los resultados son sensibles a las probabilidades de respuesta, probabilidades de abandono y los costos de tratamiento y mantenimiento de ambos medicamentos. Tomando como umbral de costo-efectividad 36 millones de COP, este análisis mostró que la amitriptilina dejaría de ser dominante respecto a la mirtazapina cuando los costos de la mirtazapina fuesen menores, o cuando la amitriptilina muestre menores tasas de respuesta.

C. Análisis de sensibilidad probabilístico

Los resultados de este análisis no mostraron gran variación respecto a las estimaciones puntuales de costos y QALY obtenidas en el análisis de caso de referencia, corroborando las conclusiones de dicho análisis. La representación gráfica de la probabilidad de que las alternativas competitivas en costo y efectividad (amitriptilina-mirtazapina) sean costo-efectivas de acuerdo con el umbral preestablecido de costo-efectividad se presenta en el Gráfico 3 que muestra el gráfico de dispersión de los ICER de pasar de amitriptilina a mirtazapina. En el gráfico cada punto representa el resultado de la razón de costo-efectividad incremental obtenido en una muestra (durante la simulación se analizan 1.000

muestras) y la línea continua representa umbral de costo-efectividad o disponibilidad a pagar establecido (COP 36 millones). De acuerdo con este gráfico, la probabilidad de que la mirtazapina comparada con la amitriptilina sea costo-efectiva en pacientes con depresión moderada es de 40,1% con un umbral de COP 28 millones (sólo 2 veces el PIB / per cápita). La probabilidad aumenta a 55% en pacientes con depresión severa considerando el mismo umbral.

Gráfico 3
GRÁFICO DE DISPERSIÓN PARA LA PROBABILIDAD DE COSTO-EFECTIVIDAD DE LA MIRTAZAPINA Y LA AMITRIPTILINA



Fuente: Cálculo de los autores.

D. Análisis de sensibilidad para el peor escenario en el desempeño de los medicamentos evaluados

Los resultados de este análisis mostraron que la menor ganancia en QALY se obtiene con la tra-

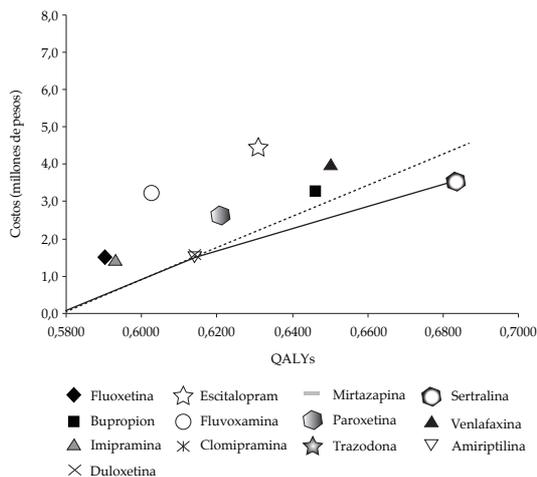
zodona y la clormipramida (las cuales mostraron una reducción importante de QALY con respecto al caso de referencia). La mirtazapina deja de ser dominante, pues también redujo su ganancia en QALY de una forma importante, y es dominada por la sertralina, al igual que la venlafaxina, y el escitalopram. La sertralina mostró ser la segunda opción más costo-efectiva después de la amitriptilina, que a su vez, se mostró nuevamente como la opción más costo-efectiva. La paroxetina muestra mayores QALY que la amitriptilina y menores costos que la sertralina; por tanto, no es una opción dominada.

Cuando se analiza el plano de costo-efectividad bajo el concepto de frontera eficiente, se observa que la pendiente que une las opciones dominantes (amitriptilina-sertralina), cae hasta llegar a la sertralina con relación a la pendiente que trae inicialmente la línea de base hasta la amitriptilina (medicamento tomado como comparador). Ello muestra que la sertralina en el peor escenario de respuesta y abandono, es la opción que produce mayor beneficio por peso invertido. El costo adicional por QALY de pasar de amitriptilina a sertralina en el tratamiento de la población adulta con depresión moderada (ICER) es de COP 26.644.716/QALY y con depresión severa es de COP 23.379.361/QALY.

Los planos de costo-efectividad de este análisis para la depresión moderada y severa fueron muy similares, aquí se presenta sólo el gráfico resultante para la depresión moderada en el Gráfico 4.

Gráfico 4

PLANO DE COSTO-EFECTIVIDAD; ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE DOS VÍAS PARA EL PEOR DESEMPEÑO DE LOS MEDICAMENTOS EVALUADOS (MENOR TASA DE RESPUESTA- MAYOR DE ABANDONO)



Fuente: Cálculo de los autores.

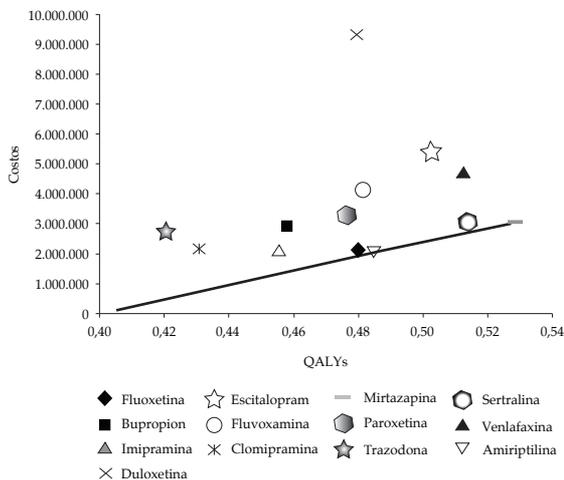
E. Análisis post-hoc: evaluación del cambio de precio de medicamentos incluidos en el plan de beneficios (Acuerdo 028 de 2011)

El Gráfico 5 muestra el plano de costo-efectividad resultante de este análisis para depresión severa, el cual es muy similar al obtenido para depresión moderada (no se presenta). Es posible identificar nuevamente, que la amitriptilina y la fluoxetina son las opciones con razones de costo-efectividad más bajas, y la mirtazapina, la opción con la que se obtiene mayor cantidad de QALY con un incremento en el costo. Adicionalmente, la sertralina, pasó a

ser la segunda opción más eficiente después de la mirtazapina (al quedar incluida en la frontera de eficiencia). Como era de esperarse, al reducir los precios de la sertralina, las razones de costo-efectividad incremental de pasar del tratamiento con amitriptilina (establecido como comparador basal), al tratamiento con sertralina son mucho menores (moderada: 28.023.554/QALY; severa: 24.573485/QALY) las obtenidas en el análisis del caso de referencia y están dentro del valor de 3 veces el PIB per cápita establecido para Colombia en 2011. Los análisis de sensibilidad probabilísticos para este modelo post-hoc mostraron resultados muy similares a los que se presentan en el Gráfico 6. La probabilidad de que la sertralina llegue a ser más costo-efectiva que la amitriptilina fue mayor del 50%.

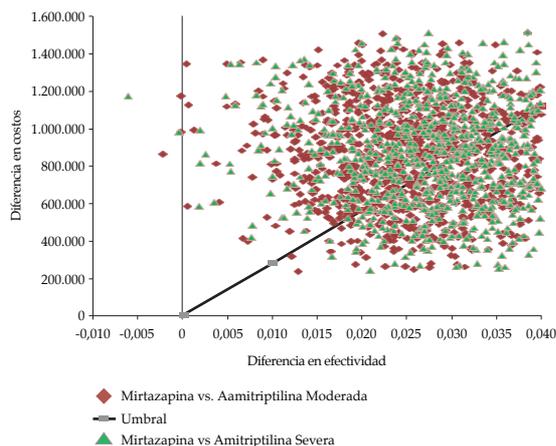
Gráfico 5

PLANO DE COSTO-EFECTIVIDAD PARA NUEVOS PRECIOS DE MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN EL POS (ACUERDO 028 DE 2011)



Fuente: Cálculo de los autores.

Gráfico 6
GRÁFICO DE DISPERSIÓN PARA LA
PROBABILIDAD DE COSTO-EFECTIVIDAD DE
LA AMITRIPTILINA Y LA SERTRALINA
(NUEVOS PRECIOS DE MEDICAMENTOS
INCLUIDOS EN EL POS)



Fuente: Cálculo de los autores.

F. Análisis de subgrupos

El análisis para el subgrupo de pacientes mayores de 45 años se realizó con el fin de evaluar el impacto en el costo de los exámenes diagnósticos requeridos previos al tratamiento de fase aguda. Se obtuvieron, resultados finales muy similares para la decisión, aunque las relaciones de costo-efectividad fueron mayores al no variar la efectividad de los tratamientos pero sí aumentar para todos los casos el costo de manejo ambulatorio resultante.

Para el subgrupo de pacientes con contraindicación para el uso de antidepresivos tricíclicos el modelo comparó los costos y desenlaces de los

medicamentos sin incluir los ATC (amitriptilina, imipramina y clomipramina) y consideró que el 100% de los pacientes requiere evaluación con electrocardiograma y pruebas de laboratorio previas al inicio del tratamiento, por tanto los costos de tratamiento no farmacológico en la fase aguda son mayores que el caso de referencia. El costo de tratamiento farmacológico incluye el ajuste de precios por inclusión al POS (Acuerdo 028 de 2011) de la sertralina, el cual se consideró es el escenario más real en la actualidad del país. En ambos casos (depresión moderada o severa) el tratamiento con fluoxetina mostró ser la opción más costo-efectiva en este subgrupo de pacientes, pero la ganancia en QALY es mayor con la sertralina y la mirtazapina a un incremento de precio. Para ambos tipos de depresión, los valores del ICER para fluexitina-mirtazapina (moderada 25.120.651/QALY; severa 22.201.939/QALY) y fluoxetina-sertralina (moderada 28.717.852/QALY; severa 25.224.911/QALY) son muy similares y están por debajo del umbral de disposición a pagar establecido previamente (36 millones COP).

IV. Discusión

El presente análisis muestra la EE en salud aplicada al uso de los antidepresivos disponibles en Colombia para el tratamiento del episodio depresivo moderado o severo y su efecto en la remisión de signos y síntomas durante los primeros 15 meses de tratamiento. Los resultados de este análisis para la población adulta mayor de 18 años, sin comorbilidades, sugieren que la amitriptilina y la

fluoxetina son estrategias altamente costo efectivas en el tratamiento de primera línea de la depresión moderada a severa, en comparación con los demás medicamentos evaluados. La fluoxetina en todos los escenarios mostro estar dominada por la amitriptilina por una diferencia marginal en costos con igual ganancia en efectividad. El análisis también reveló que la mirtazapina es una opción eficiente ya que mostró producir mayor beneficio por peso invertido al final del tratamiento. La amitriptilina es una alternativa de bajo costo y por años ha mostrado ser efectiva, sus principales problemas son el abandono por parte del paciente en la fases tempranas del tratamiento dados sus eventos adversos y la limitación de su uso en algunos subgrupos de la población por estar contraindicada en pacientes con hipertensión o enfermedad cardiovascular. Estudios económicos previos, que han comparado la mirtazapina, la fluoxetina y la amitriptilina, han llegado a conclusiones similares que las obtenidas en este análisis; Borghi *et ál.* (Borghi 2000) realizaron una EE en el Reino Unido y reportaron que el uso continuo de mirtazapina por 6 meses aumenta la proporción de pacientes exitosamente tratados en 20% y 22% comparado con la amitriptilina y la fluoxetina respectivamente, con una diferencia aceptable en costos (27 Libras esterlinas de 2000), por lo que los autores concluyeron que la mirtazapina era una estrategia más costo-efectiva que la fluoxetina o la amitriptilina (Boyer 1998).

Resultados como los obtenidos en el presente análisis deben ser utilizados correctamente en el

momento de decidir el cuidado de los pacientes. Si bien la amitriptilina ha mostrado ser costo-efectiva en la población general, como se ha dicho, existen poblaciones donde usar este medicamento o cualquier otro tricíclico puede resultar en riesgo no solo de abandono sino de eventos adversos graves para el paciente. Por otro lado la mirtazapina se ha asociado a un aumento importante del peso de los pacientes a mediano plazo, lo que la hace inapropiada para ser prescrita en pacientes con tendencia a al sobre peso o con obesidad por una parte y por otra es rechazada como opción de tratamiento por muchas mujeres debido a este efecto indeseable (Watanabe 2011).

Es importante resaltar que la sertralina se mostró en todos los análisis como la segunda opción más efectiva (mayor QALY al final del tratamiento) sin embargo su precio en el mercado de 2010, al que fueron calculados los precios de todos los medicamentos en los análisis de referencia y de sensibilidad iniciales, es considerablemente mayor que el precio de la mirtazapina, lo que hizo que se viera dominada por la mirtazapina y aparentemente poco eficiente. Se espera que con su inclusión en el POS según el acuerdo 028 de diciembre de 2011 cambie su participación en el mercado y este aumente a expensas de medicamentos genéricos los cuales tienen un precio actual casi cuatro veces menor que el valor de la molécula original. Los análisis realizados con el fin de representar el escenario más cercano a la realidad del mercado colombiano en el 2012, consideraron una reducción

en los precios por miligramo de la sertralina de 45% respecto a los incluidos en el caso de referencia. Estos análisis muestran que la sertralina llegara a ser una opción más eficiente en el tratamiento de la depresión moderada y severa que la amitriptilina al obtener mayor beneficio por peso invertido, con un ICER por debajo del umbral de disposición a pagar establecido como tolerable para Colombia.

Para el subgrupo de pacientes que tienen comorbilidades que contraindican el uso de los ATC, la fluoxetina mostró ser la opción más costo-efectiva, sin embargo la sertralina y la mirtazapina claramente la superan en eficiencia al obtener mayor beneficio por peso invertido, especialmente en el manejo de la depresión severa. Estudios previos que han evaluado comparativamente a los SIRS, han demostrado mayor efectividad asociada a sertralina en comparación con la fluoxetina (Cipriani 2006; Cpriani 2010). Una EE conducida en Francia como parte de un ECA que compró la fluoxetina con la sertralina, mostró que tanto desde perspectiva social como la del pagador, el uso de la sertralina estuvo asociado a menor consumo de recursos que los pacientes tratados con fluoxetina y seguidos por 6 meses de tratamiento (Boyer 1998). Lo que apoya nuestros hallazgos de este el análisis para el tratamiento de este subgrupo de pacientes especialmente en depresión severa. El valor incremental por QALY ganado de pasar de

fluoxetina a sertralina es, menor que dos veces el PIB per cápita para el país que se ha estimado en 28 millones de pesos.

Finalmente es importante resaltar que los resultados del análisis del caso de referencia fueron sensibles a los cambios en las tasa de abandono y de respuesta, lo que se exploró en un análisis de sensibilidad de dos vías, que permitió evaluar el peor escenario de desempeño de todos los medicamentos comparados (mayor tasa de abandono y menor tasa de respuesta). Este análisis mostró que en los casos de peor respuesta y mayor tasa de abandono, la sertralina (al precio de comercialización de 2010) es la estrategia más eficiente por estar asociada a mayores QALY por peso invertido, mientras que la mirtazapina y la fluoxetina pasaron a ser estrategias dominadas por su caída importante en la efectividad (reducción de QALY en comparación con el análisis de referencia). Este hallazgo se obtiene como resultado de las bajas tasas de abandono asociadas a este medicamento que han sido encontradas en los ECAs que la han evaluado comparativamente con la fluoxetina, y su impacto será aún mayor si se da la reducción esperada en los precios de la sertralina como parte del fenómeno del mercado por su inclusión al POS. Lo que en general la convierte en una opción importante a considerar en el momento de la toma de decisiones sobre cada paciente particular.

Bibliografía

- Borghí, J. & Guest, J.F. (2000). *Economic impact of using Mirtazapina compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in the UK*. *Eur Psychiatry*, 15(6), 378-387.
- Boyer, P., Danion, J.M., Bissesse, J.C., Hotton, J.M. & Troy, S. (1998). *Clinical and economic comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of depression. A 6-month double-blind study in a primary-care setting in France*. *Pharmacoeconomics*, 13(1 Pt 2), 157-169.
- Center for the Evaluation of Value and Risk in Health, Institute for Clinical Research and Health Policy Studies (2011). *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Boston: Tufts Medical Center. Recuperado de www.cearegistry.org.
- Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Geddes, J.R., Higgins, J.P., Churchill, R., et al. (2009). *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis*. *Lancet*, 373(9665), 746-758.
- Cipriani, A., Brambilla, P., Furukawa, T., Geddes, J., Gregis, M., Hotopf, M., et al. (2005). *Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 19(4)(4), CD004185
- Cipriani, A., Barbui, C., Brambilla, P., Furukawa, T.A., Hotopf, M. & Geddes, J.R. (2006). *Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: a systematic review*. *J Clin Psychiatry*, 67(6), 850-864.
- Cipriani, A., La Ferla, T., Furukawa, T.A., Signoretti, A., Nakagawa, A., Churchill, R., et al. (2010). *Sertraline versus other antidepressive agents for depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 20(1)(1), CD006117.
- Claghorn, J.L. & Feighner, J.P. (1993). *A double-blind comparison of paroxetine with imipramine in the long-term treatment of depression*. *J Clin Psychopharmacol*, 13(Suppl 2), 23S-27S.
- Cunningham, L.A., Borison, R.L., Carman, J.S., Chouinard, G., Crowder, J.E., Diamond, B.I., et al. (1994). *A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression*. *J Clin Psychopharmacol*, 14(2), 99-106.
- DANE (2009). *Estudios Postcensales: Proyecciones Nacionales y Departamentales de Población 2005-2020*. Bogotá: Colombia. Recuperado de: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodo%20de%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>. Última visita Nov de 2013.
- Dinan, T.G. (2001). *Efficacy and safety of weekly treatment with enteric-coated fluoxetine in patients with major depressive disorder*. *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl 22), 48-52.
- Drummond, M., Sculpher, M., Torrance, G., O'Brien, B. & Stoddart, G. (2005). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd Edition ed. Oxford: Oxford Medical Publications.
- EuroQol Group. (2004). *Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Szende, A., Jansen, B. & Cabases, J. (Eds). York, United Kingdom.
- Franchini, L., Gasperini, M., Zanardi, R. & Smeraldi, E. (2000). *Four-year follow-up study of sertraline and fluvoxamine in long-term treatment of unipolar*

- subjects with high recurrence rate. *J Affect Disord*, 58(3), 233-236.
- Gartlehner, G., Hansen, R.A., Morgan, L.C., Thaler, K., Lux, L.J., Van Noord, M., et al. (2011). *Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Gómez- Restrepo, C., Bohórquez, A., Pinto, D., et al. (2004). *Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana*. *Rev Panam Salud Pública*, 16, 378-86.
- Gómez-Restrepo, C., Uribe, M., Alzate, M., et al. (2008). *Trastornos afectivos: Trastornos depresivos*. En: Gómez-Restrepo, C., Hernández, G., Rojas Urrego A, et al . *Psiquiatría Clínica. Diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos*. 3a edición. Cap. 49. Bogotá: Editorial Médica Panamericana.
- Hansen, R.A., Gaynes, B.N., Thieda, P., Gartlehner, G., De Veugh-Geiss, A., Krebs, E.E., et al. (2008). *Prevention of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants: A systematic review and meta-analysis*. *Psychiatr Serv*, 59(10), 1121-1130.
- Institutos Nacionales de la Salud. Instituto Nacional de la Salud Mental (2009). *Depresión*. Publicación de NIH Num. SP 09 3561. 1- 26. Bethesda. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/depression.html>. Última visita: Noviembre de 2013.
- Kaymaz, N., van Os, J., Loonen, A.J., Nolen, W.A. (2008). *Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials*. *J Clin Psychiatry*, 69(9), 1423-1436.
- Kornstein, S.G., Bose, A., Li, D., Saikali, K.G. & Gandhi C. (2006). *Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial*. *J Clin Psychiatry*, 67(11), 1767-1775.
- Kupfer, D.J. (1991). *Long-term treatment of depression*. *J Clin Psychiatry*, 52 Suppl, 28-34.
- Michelson D. (1999). *Comparing the efficacy and safety of fluoxetine and venlafaxine in outpatient depression*. *J Clin Psychiatry*, 60(5), 338-340.
- Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación
- Ministerio de Salud y Protección Social - República de Colombia. Decreto 4474 de 2010. Bogotá: Colombia . Disponible en: <http://wsp.presidencia.gov.co/Normativa/Decretos/2010/Documents/Noviembre/29/dec447429112010.pdf>. Última visita: Noviembre 2013.
- Minsalud 2013. Guías de practica clínica (GPC) disponible en: <http://gpc.minsalud.gov.co/Pages/Default.aspx>. Última visita: Noviembre de 2013
- Minsalud-COLCIENCIAS-CINEST 2013. Ministerio de Salud y Protección Social. (2013). *Guía de Práctica Clínica. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente*. Pp.36. Bogotá, Colombia.
- Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard (2010). *Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*. Bogotá, Colombia.

- Montgomery, S.A. & Dunbar, G. (1993). *Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression*. *Int Clin Psychopharmacol*, 8(3), 189-195.
- National Collaborating Centre for Mental Health (2009). *Depression. The treatment and management of depression in adults (Updated Edition)*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Omori, I.M., Watanabe, N., Nakagawa, A., Akechi, T., Cipriani, A., Barbui, C., et al. (2009). *Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis*. *J Psychopharmacol*, 23(5), 539-550.
- Organización Mundial de la Salud (2012). *Depresión. Nota descriptiva*. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/index.html>. Última visita: Noviembre de 2013.
- Rapaport, M.H., Bose, A. & Zheng, H. (2004). *Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes*. *J Clin Psychiatry*, 65(1), 44-49.
- Reimherr, F.W., Amsterdam, J.D., Quitkin, F.M., Rosenbaum, J.F., Fava, M., Zajecka, J., et al. (1998). *Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment*. *Am J Psychiatry*, 155(9), 1247-1253.
- Sapin, C., Fantino, B., Nowicki, M.L. & Kind, P. (2004). *Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder*. *Health Qual Life Outcomes*, 5, 2-20.
- Simon, J.S., Aguiar, L.M., Kunz, N.R. & Lei, D. (2004). *Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder*. *J Psychiatr Res*, 38(3), 249-257.
- Terra, J.L. & Montgomery, S.A. (1998). *Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study*. *Int Clin Psychopharmacol*, 13(2), 55-62.
- Thase, M.E., Nierenberg, A.A., Keller, M.B., Panagides, J. & Relapse Prevention Study Group. *Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients*. *J Clin Psychiatry*, 62(10), 782-788.
- Van Moffaert, M., Bartholome, F., Cosyns, P., De Nayer, A.R. & Mertens, C. (1995). *A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression*. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 10(5), 393-405.
- Watanabe, N., Omori, I.M., Nakagawa, A., Cipriani, A., Barbui, C., Churchill, R., et al. (2011). *Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, (12)(12):CD006528.
- Weihls, K.L., Houser, T.L., Batey, S.R., Ascher, J.A., Bolden-Watson, C., Donahue, R.M., et al. (2002). *Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression*. *Biol Psychiatry*, 51(9), 753-761.