



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad del
clorhidrato de dexmedetomidina
comparada con propofol y midazolam
para la sedación ligera a moderada de
adultos con ventilación mecánica invasiva
en unidades de cuidado intensivo de
Colombia**

Reporte No. 173

Mayo de 2016

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

Autores

Dieleman, Sabrina. Administradora de negocios internacionales, MSc. en Economía, Políticas y Leyes en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Moreno, Mabel. Economista, especialista en Estadística, MSc. en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Díaz Ortega, Miguel Hernando. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Vanegas Escamilla, Egdda Patricia. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, PhD. en Ingeniería - Industria y Organizaciones. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Rodriguez Pinzón, Edison Ernesto. Administrador Público, especialista en Gestión de Proyectos. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Agradecimientos

Fabio Andrés Varón Vega. Jefe UCIM. Fundación Neumológica Colombiana.

Alberto Vanegas Saavedra. Médico cirujano. SCARE.

José Ricardo Navarro. Presidente. SCARE.

Óscar Armando Córdoba Matta. Jefe del servicio farmacéutico. Fundación Cardioinfantil.

Fredy G. Rodríguez Páez. Coordinador académico posgrado de salud. Universidad Tadeo.

Edgar Celis. Anestesiólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá.

Revisión por pares

Cañón, Oscar Iván. Médico, Especialista en Gerencia y Auditoria de la Calidad en Salud, MSc en Economía de la Salud y Farmacoeconomía. Dirección de Medicamentos Ministerio de Salud y Protección Social.

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 de 2015.

Fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

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

Declaración de independencia editorial

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

Derechos de autor

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

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



Correspondencia

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

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	9
2. Metodología	12
2.1. Problema de decisión.....	12
2.2. Horizonte temporal.....	14
2.3. Perspectiva.....	14
2.4. Tasa de descuento	14
2.5. Modelo de decisión.....	15
2.5.1 Diseño.....	15
2.5.2 Probabilidades de transición	17
2.5.3 Desenlaces y valoración.....	19
2.5 Identificación, medición y valoración de costos.....	19
2.5.1 Medicamentos.....	20
2.5.2 Procedimientos y otros costos.....	21
2.6 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	22
3. Resultados	24
3.1 Resultados del caso base.....	24
3.2 Análisis de sensibilidad	26
4. Discusión.....	27
5. Conclusiones.....	30
Referencias bibliográficas.....	31

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
CUM	Código Único de Medicamentos
EE	Evaluación Económica
GABA	Ácido Gama Amino Butírico
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ISS	Instituto de Seguridad Social
MinSalud	Ministerio de Salud y Protección Social
PIB	Producto Interior Bruto
PICO	Método para la formulación de las preguntas en las evaluaciones económicas (Pacientes-Intervención-Comparación-Resultados)
POS	Plan Obligatorio de Salud
RICE	Razón Incremental de Costo-Efectividad
SGSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VM	Ventilación Mecánica

Resumen

Problema de investigación	Analizar los costos y la efectividad del clorhidrato de dexmedetomidina, propofol y midazolam para pacientes que requieren ventilación mecánica y sedación ligera a moderada en la Unidad de Cuidados Intensivos en Colombia
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad
Población objetivo	Pacientes adultos (hombres y mujeres) que requieren ventilación mecánica y sedación ligera-moderada en la Unidad de Cuidados Intensivos en Colombia. Se delimitó la población a aquellos pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva, debido a que la ventilación mecánica no invasiva por lo general no requiere sedación. Se excluyeron pacientes con enfermedad cardíaca, trastornos neurológicos agudos y graves, y pacientes que requieren procedimientos colon-rectales.
Intervención y comparadores	I: clorhidrato de dexmedetomidina C: propofol y midazolam
Horizonte temporal	Se empleó un horizonte temporal de 15 días, tomando en cuenta la disponibilidad de evidencia de efectividad y seguridad y las recomendaciones de los expertos clave durante la socialización y discusión.
Perspectiva	La del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).
Tasa de descuento	No se requiere
Estructura del modelo	Se estructuró un árbol de decisión, que incluye los eventos generadores de costos basados en el curso clínico de la condición de salud objeto de la evaluación
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Ensayos clínicos y meta-análisis
Desenlaces y valoración	Días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos
Costos incluidos	Costo de medicamentos para el tratamiento Costo relacionados al manejo de eventos adversos Costo de procedimientos e insumos
Fuentes de datos de costos	SISMED Manual tarifario ISS 2001 y SOAT 2015
Resultados del caso base	El clorhidrato de dexmedetomidina resulta ser una estrategia dominante, es decir que resulta menos costosa y más efectiva, con una estancia en UCI menor frente a la de

	<p>propofol y midazolam con un costo esperado por estancia en UCI durante 15 días de \$10.972872 frente a \$11.032.746 y \$11.116.602 respectivamente por cada paciente que requiere VM invasiva y sedación ligera a moderada.</p>
Análisis de sensibilidad	<p>El análisis de sensibilidad univariado muestra que los resultados son robustos (cuando se pusieron a variar los parámetros entre sus valores mínimos y máximos) y que el clorhidrato de dexmedetomidina es una estrategia que siempre es dominante sobre los otros medicamentos incluidos en este estudio.</p>
Conclusiones y discusión	<p>Desde la perspectiva del sistema general de seguridad social en salud en Colombia, el clorhidrato de dexmedetomidina comparada con propofol y midazolam, para la sedación ligera a moderada de pacientes mayores de 18 años de edad con ventilación mecánica invasiva en unidades de cuidado intensivo, es una tecnología dominante, al asociarse con una estancia más corta en dicho servicio, indicando que sería una alternativa ahorradora para el país.</p>

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de dexmedetomidina comparado con propofol y midazolam para el tratamiento de pacientes adultos (hombres y mujeres) que requieren ventilación mecánica (VM) y sedación ligera-moderada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

Con respecto a la condición de interés, la sedación está estrechamente ligada a la UCI (1)(2)(3) y comúnmente se combina con el uso de analgésicos para proporcionar seguridad y comodidad a los pacientes, especialmente en aquellos que son ventilados mecánicamente (3)(4). La VM es una terapia de soporte destinada a sustituir el trabajo respiratorio mientras se restablece el balance entre la demanda ventilatoria y la capacidad del paciente para sostenerla. Es una de las prácticas más comunes en las UCI. Cuando se emplea un dispositivo invasivo para administrar el soporte ventilatorio, como los tubos endotraqueales y los tubos de traqueotomía, se habla de VM invasiva (1). Para facilitar la tolerancia a la vía aérea artificial y otras intervenciones, los pacientes de la UCI con VM son los que más frecuentemente reciben sedación (5).

La sedación que tiene por mecanismo deprimir el estado de conciencia, busca reducir la ansiedad que puede experimentar un paciente durante su llegada o estancia en la UCI, facilitar la monitorización, mejorar la tolerancia a la VM, reducir los tiempos de su estancia en la UCI y la morbilidad, con un perfil de seguridad adecuado (1). En una hospitalización regular en UCI, un 42% a 72% de los pacientes reciben sedantes, esta proporción se incrementa al 85% cuando los pacientes se encuentran sometidos a VM (3).

Sin embargo, todos los agentes disponibles para facilitar la VM están relacionados con eventos adversos (1). Entre los agentes para facilitar la VM se incluyen los hipnótico-sedantes, analgésicos opiáceos y relajantes musculares, administrados solos o en combinación (6). Los eventos adversos causados por las benzodiacepinas (midazolam, lorazepam), parte del grupo de los hipnótico-sedantes, medicamentos agonistas del ácido gama amino butírico (GABA) incluyen depresión respiratoria, retraso en el despertar e incrementar el riesgo de delirium si son administrados por periodos prolongados (7).

En comparación con las benzodiacepinas, el propofol ofrece algunas ventajas; menor acumulación del principio activo, rápido inicio del efecto, fácil ajuste de las dosis y recuperación rápida después de su suspensión, no obstante también se encuentran relacionados con eventos adversos como hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria e hipertrigliceridemia (7).

A pesar de que varios estudios han sugerido el uso del clorhidrato de dexmedetomidina, un agonista alfa 2 adrenérgico selectivo, como un agente seguro en la sedación de los pacientes que requieren VM invasiva, donde se requiere intubación endotraqueal, y sedación ligera-moderada en la UCI, también ha sido relacionado con algunos eventos adversos cardiovasculares y la bradicardia (1)(7)(8). La literatura ha reportado un perfil de seguridad favorable, reportando beneficios en la disminución de la estancia en UCI, periodo de intubación y menor presentación de delirium (1)(7)(8) comparado con los benzodiazepinas y el propofol (1)(7)(9).

En tres estudios (4)(5)(10) desarrollados con información de varios países y regiones (Europea, Estados Unidos y Canadá), se encontró que la sedación continua con clorhidrato de dexmedetomidina resulta en costos de estancia en UCI totales significativamente más bajos comparado con infusión para sedación en UCI con midazolam. Estos estudios explican la diferencia en dichos costos primariamente porque los pacientes tratados con clorhidrato de dexmedetomidina muestran una disminución en tiempo de estancia en UCI y tiempo de VM. Dasta (4) además reporta una disminución en costos totales de la estancia en UCI relacionados con el tratamiento de eventos adversos.

Aunque dichos estudios llegan a la misma conclusión, los costos totales reportados varían significativamente entre estos; donde Lachaine (10) en el año 2012 reporta costos promedios totales de la estancia en UCI por paciente de USD 7.022 versus USD 7.680 cuando el sedante usado es el clorhidrato de dexmedetomidina frente a la midazolam (una diferencia de USD 658 por paciente por estancia en UCI), Turunen (5) muestra una diferencia significativamente más grande; Turunen (5) reporta un ahorro en los costos promedios de USD 834 cuando se utiliza el clorhidrato de dexmedetomidina comparado con el propofol y un ahorro de USD 2.832 en comparación con el uso de midazolam. Por otro lado, el estudio de Dasta (4) reporta un costo mediano total no ajustado de aún más: USD 27.694 por paciente bajo sedación con clorhidrato de dexmedetomidina en UCI comparado con USD 34.122 por paciente bajo sedación con midazolam en UCI, los costos de la estancia en UCI y VM siendo los principales impulsores del costo total (98,5%). Igualmente, Dasta menciona que el único predictor significativo del costo total era la edad del paciente, aportando un incremento medio de USD 258 por cada año de edad.

Únicamente el estudio llevado a cabo por Lachaine (10) reporta el costo promedio del medicamento. En el caso de usar clorhidrato de dexmedetomidina, el costo promedio es de USD 1,929.57 por paciente, mientras que el costo promedio de midazolam es de USD 180.10. Sin embargo, el costo promedio asociado con la VM y el manejo del evento adverso delirium resulta ser más bajo con el uso de clorhidrato de dexmedetomidina comparado con el uso de midazolam (USD 2.939 versus USD 4.448 para VM; USD 2.127 versus USD 3.012 para delirio), lo que hace que la utilización del clorhidrato de dexmedetomidina resulta ser más costo-efectiva que el uso de midazolam.

Las prácticas de sedación muestran una enorme variabilidad, no sólo en términos de elección de los medicamentos, también en las recomendaciones descritas en las guías de práctica clínica y los protocolos estándar para la sedación. Dada la magnitud de los ahorros potenciales asociados con el sedante elegido, la posible necesidad de estandarizar las prácticas de sedación y el hecho que en Colombia aún no se han realizado estudios de costo-efectividad de clorhidrato de dexmedetomidina frente a sus comparadores, es importante considerar la razón incremental de costo-efectividad que podría resultar del uso de clorhidrato de dexmedetomidina frente a otros sedantes que se utilizan actualmente en la práctica clínica en Colombia, tal como propofol y midazolam. Adicionalmente, el clorhidrato de dexmedetomidina no está incluida en el plan obligatorio de salud (POS) del país.

De acuerdo a lo anterior, el propósito de esta evaluación económica (en adelante, EE) es comparar el clorhidrato de clorhidrato de dexmedetomidina en monoterapia versus sus comparadores midazolam, lorazepam, ketamina y el propofol en monoterapia en términos de costo-efectividad asociada con la administración de estos sedantes en adultos (hombres y mujeres) que requieren VM invasiva y sedación ligera-moderada en UCI en Colombia; como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada en el país, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

Se consideró relevante llevar a cabo un estudio de costo-efectividad, dado que la intervención principal difiere de sus comparadores en la duración de la VM invasiva y la incidencia de eventos adversos, razón por la cual un estudio de minimización de costos no será apropiado, a pesar de que en la literatura se han empleado este tipo de estudios., debido a que dicho tipo de estudio sólo se puede llevar a cabo en caso que no existen diferencias terapéuticas entre las tecnologías evaluadas.

A continuación se describe la metodología desarrollada, los detalles del costeo y la modelación analítica para realizar este análisis de costo-efectividad, el cual sigue los lineamientos propuestos en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud (11) y en Manual de Participación y Deliberación (12) publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (en adelante, IETS). Luego, se presenta una interpretación de los resultados y los análisis de incertidumbre sobre los mismos. Enseguida, la EE concluye con una discusión sobre los hallazgos y limitaciones de los estudios originales, así como potenciales sesgos que podrían afectar la EE en sí misma. Finalmente, se propone recomendaciones para futuras investigaciones sobre el tema de interés.

2. Metodología

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica diseñada con la estrategia PICO. Los componentes de la pregunta PICO fueron socializados, discutidos y refinados con los actores clave invitados a participar de este proceso (12).

2.1. Problema de decisión

Población objetivo

Para esta EE se tuvo en cuenta pacientes adultos (hombres y mujeres) que requieren VM invasiva y sedación ligera-moderada en UCI en Colombia. Se delimitó la población a aquellos pacientes que requieren VM invasiva, debido a que la VM no invasiva por lo general no requiere sedación.

Durante la socialización y discusión con los expertos clave (incluyendo, entre otros, un médico cirujano, un anestesiólogo, el jefe de una unidad de cuidados intermedios y el jefe del servicio farmacéutico) sugirieron que la población infantil requiere otras dosis y que algunos sedantes no son indicados para el uso en la población infantil y por ende, pueden presentar resultados de costo-efectividad distintos. Sin embargo, luego de socializar y discutir con los actores clave que participaron en este estudio, se estableció que no se desarrollaría análisis de subgrupos para esta población, dado que el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (en adelante, INVIMA) en el registro sanitario de clorhidrato de dexmedetomidina, establece contraindicación para la población infantil y menor de 18 años.

Además, se consideró la exclusión de algunos grupos poblacionales que a menudo requieren sedación prolongada; se excluyeron pacientes con enfermedad cardíaca, trastornos neurológicos agudos y graves, y pacientes que requieren procedimientos colorrectales, la razón para estas exclusiones son las contraindicaciones del clorhidrato de dexmedetomidina incluyen bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 o 3) en ausencia de marcapasos, hipotensión no controlada y enfermedad cerebrovascular grave (1).

En la población objetivo, se limita la ligera-moderada debido a que clorhidrato de dexmedetomidina no es apto para la sedación profunda (13).

Intervención

Para esta EE se seleccionó clorhidrato de dexmedetomidina como intervención de interés. El clorhidrato de dexmedetomidina es un sedante, agonista alfa-2-adrenérgico, que posee propiedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas y analgésicas (1). Este mismo sedante fue presentado por estudios recientes como un agente seguro en sedación con mejor rendimiento y

menor presentación de eventos adversos que otros agentes sedantes en pacientes que requieren sedación en UCI.

El clorhidrato de dexmedetomidina funciona a través de la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas y tiene efectos analgésicos y ahorradores de anestésicos/analgésicos. La inhibición del locus coeruleus, el núcleo noradrenérgico predominante, que está situado en el tronco cerebral, es el responsable de mediar los efectos sedantes.

La sedación con el clorhidrato de dexmedetomidina está relacionada frecuentemente con la hipotensión, hipertensión y bradicardia. Por otro lado, es el sedante que es asociado con períodos más cortos de estancia en UCI, una disminución en el riesgo de bradicardia, delirium, mortalidad (1) y una disminución en tiempo conectado al VM (14).

Más información detallada de la intervención clorhidrato de dexmedetomidina se encuentra en el Anexo 1.

Comparadores

Luego de discutir acerca de las tecnologías que se utilizan en Colombia para la sedación ligera-moderada de pacientes que requieren VM en UCI, se llegó a la conclusión de que las tecnologías comparador para esta EE serían propofol y midazolam.

Aunque el mecanismo de acción de la ketamina es comparable con los otros medicamentos bajo evaluación, este agente está quedando en desuso en los protocolos de sedación en el país y no existe evidencia de comparación cabeza a cabeza entre el clorhidrato de dexmedetomidina y la ketamina. Por otro lado, si bien la principal evidencia de los efectos de clorhidrato de dexmedetomidina se encuentra en comparación con la lorazepam, en el caso Colombiano se evidenció que lorazepam no es comparador de la tecnología evaluada al no encontrarse disponible en el país en infusión, aspecto por el cual no forma parte de la práctica actual de sedación en Colombia.

Durante la socialización y la discusión con los actores clave que participaron en este estudio, se concluyó que la práctica actual en Colombia para la sedación en UCI está entre clorhidrato de dexmedetomidina, propofol y midazolam, razón por la cual se ratifica la selección de las tecnologías de esta EE a los sedantes ya mencionados.

Más información detallada de los comparadores propofol y midazolam se encuentra en el anexo 1.

Desenlace

Para este EE se seleccionó el desenlace de salud de días de estancia en UCI, tomando en cuenta el tiempo para la extubación, mortalidad y el evento adverso delirium. Aunque el control de la sedación y la evitación de delirium tienen un impacto positivo en la calidad de vida, estos efectos solamente se producen por períodos de tiempo relativamente cortos, por lo cual la estimación de años de vida ajustados por calidad (AVAC) como desenlace final de salud en este caso será inadecuada.

Con base en la información descrita anteriormente, la pregunta de la investigación económica, fue redactada de la siguiente manera:

¿Cuál es la costo-efectividad del clorhidrato de dexmedetomidina en monoterapia comparado con propofol o midazolam para adultos (hombres y mujeres) que requieren ventilación mecánica invasiva y sedación ligera-moderada en unidades de cuidados intensivos de Colombia?

2.2. Horizonte temporal

Se empleó un horizonte temporal de 15 días, tomando en cuenta la disponibilidad de evidencia de efectividad y seguridad, y que este horizonte temporal permite recoger las consecuencias más relevantes en términos de costos y efectividad clínica. Además, de esta forma se hace posible tomar en cuenta todos los pacientes que entran y salen a la UCI, tomando en cuenta que la estancia promedio en UCI es de 20 días (15).

2.3. Perspectiva

Se utilizó la perspectiva del SGSSS colombiano, es decir, serán incluidos los costos médicos directos asociados con el uso de las tecnologías en salud que son objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

2.4. Tasa de descuento

Dado que la presente EE no supera el año, no es aplicada ninguna tasa de descuento al análisis.

2.5. Modelo de decisión

2.5.1 Diseño

Se planteó un modelo analítico reflejando el curso clínico de la enfermedad y teniendo en cuenta la evidencia encontrada en la revisión de la literatura científica para dar respuesta al problema de investigación económica. Se decidió utilizar un árbol de decisión reflejando los diferentes eventos que un paciente puede experimentar durante su estancia en UCI, puesto que el horizonte de tiempo de una estancia en UCI, desde el momento de entrada del paciente hasta el momento de salida, es relativamente corto. Adicionalmente, esta opción proporciona una estructura lógica para el problema abordado en este caso y permite incorporar toda la evidencia relevante para las alternativas de comparación con el fin de calcular y comparar los costos y la efectividad. El software TreeAge Pro 2013® fue utilizado para el análisis del árbol de decisión, el cual fue diseñado de novo basado en la historia natural del paciente de interés para esta EE y la evidencia clínica disponible. Posteriormente, se validó el modelo con los expertos clave.

Con el fin de identificar evaluaciones económicas comparando la tecnología de interés con uno o más de sus comparadores se realizó una revisión sistemática de literatura económica en las bases de datos bibliográficas de la Universidad de York (CRD), Medline y una búsqueda libre en internet. En cada una de las bases de datos se filtraron los estudios de acuerdo a la fecha de la publicación y se incluyeron únicamente artículos publicados entre 2005 y 2015. No se restringió la búsqueda de acuerdo con el idioma. Se encontraron un total de cuatro estudios que correspondieron a estos criterios (4,10,16,17). Sin embargo, debido al diferente diseño de dichos estudios (una evaluación de minimización de costos en el caso del estudio de Dasta (4), una evaluación de costo-consecuencia en el caso del estudio de Lachaine (10) y una evaluación de utilización de recursos en el caso del estudio de la CADTH (17)) o el hecho que en el estudio publicado por la AWMSG no se publicó el modelo Markov utilizado, no se pudo utilizar la evidencia encontrada para el desarrollo del árbol de decisión empleado en esta EE. En el Anexo 2 se encuentran las estrategias de búsqueda, el flujograma de la búsqueda de literatura y los resultados de la misma.

Dado que la sedación de un paciente en UCI está altamente relacionada a la necesidad de VM invasiva, la población de entrada del modelo está definida como pacientes con VM invasiva que requieren sedación ligera a moderada en UCI en Colombia, de acuerdo con los supuestos del modelo. En la Figura 1 se presenta el nodo inicial del árbol al lado izquierdo y los nodos a la derecha indican de manera subsecuente los eventos asociados al curso clínico junto con sus probabilidades de ocurrencia, dependiendo de la tecnología de salud utilizada.

En los pacientes en UCI, la desconexión del VM por lo general implica dos eventos separados, pero estrechamente relacionados: la interrupción de la VM (el “destete”) y el retiro de cualquier vía respiratoria artificial (la extubación) (18-19), dos eventos que se ven reflejados conjuntamente en las ramas del árbol bajo el nombre “desconexión de la ventilación mecánica”. Se define el

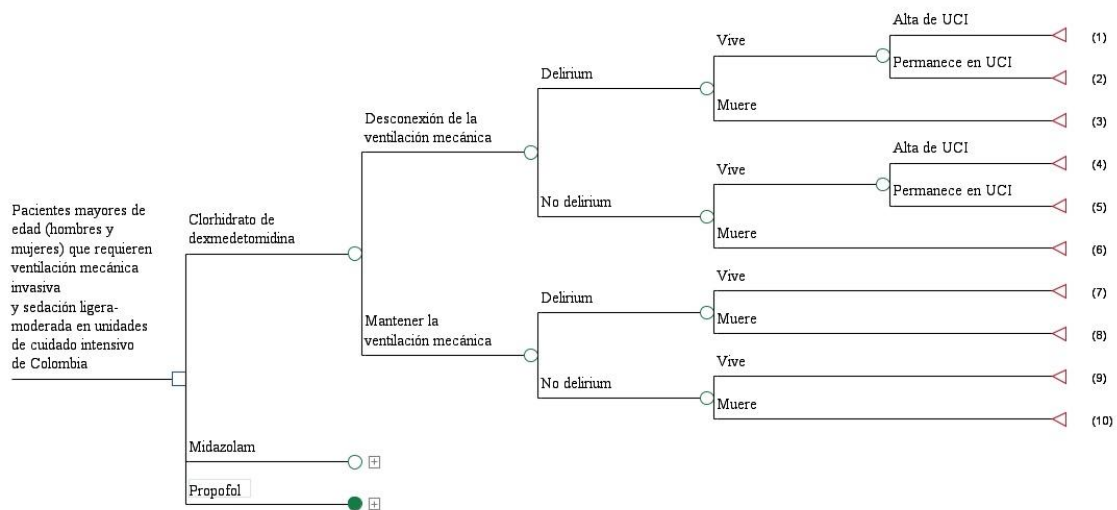
destete como el proceso de retirar el apoyo ventilatorio de forma abrupta o gradual (16), lo cual tiene como objetivo evaluar si el paciente es capaz de sostener la respiración espontáneamente.

La interrupción de la VM sigue siendo uno de los eventos más desafiantes en el manejo del paciente en UCI, y una parte significativa del tiempo del paciente en el ventilador se dedica al destete (40%). Generalmente este proceso es seguido por un segundo juicio en lo cual se evalúa si se puede avanzar a la extubación (18). Puesto la alta relación y la importancia de estos dos eventos, se incluyeron tanto el destete como la extubación en el modelo analítico.

El delirium puede causar muerte súbita, ya sea por paro cardíaco (1)(20) o por la agitación psicomotriz (21), razón por la cual se incluyó la probabilidad y costo directo de llegar a este estado. Teniendo en cuenta el horizonte de tiempo total del modelo de 15 días, el paciente que sobrevive el evento adverso será dado alta de UCI o permanecería más tiempo en UCI. Dicho de otro modo, el paciente progresa dentro del árbol de decisión, representando la evolución real del paciente durante el tiempo de una estancia promedio de un paciente que requiere VM invasiva en UCI y de esta forma, en un horizonte de 15 días, los pacientes viven o mueren, y los casos supervivientes sin ventilación mecánica son dados de alta de la UCI o permanecen en dicho servicio.

Puesto que el evento adverso delirium puede durar entre un día y hasta cuatro días, se utilizó un total de tres días como la duración promedio de un evento de delirium. Aunque se asocia el clorhidrato de dexmedetomidina con hipotensión y bradicardia también, estos eventos no fueron considerados relevantes para el modelo, dado que estos eventos generalmente se resuelven de forma espontánea o con una mínima intervención (21).

Figura 1. Árbol de decisión para sedación en UCI



Fuente: construcción de los autores

El árbol de decisión fue socializado, discutido y refinado con actores clave de acuerdo con las recomendaciones del Manual Metodológico de Participación y Deliberación del IETS (12).

2.5.2 Probabilidades

Se derivaron las distribuciones de las probabilidades de datos publicados en ensayos clínicos y la literatura médica. En la Tabla 1 se presentan las probabilidades de la ocurrencia de cada evento del árbol de decisión utilizado en el caso base, especificando la respectiva referencia que la sustenta.

Basado en la evidencia disponible, se asumió que la mortalidad después de un evento adverso de delirium es equivalente en los grupos de pacientes que fueron sedados con clorhidrato de dexmedetomidina, propofol o midazolam. Se utilizaron las mismas probabilidades de mortalidad para los pacientes que fueron sedados con propofol o midazolam y que no han experimentado ningún evento adverso, puesto que la evidencia disponible no demuestra diferencias significativas (21).

Se supuso que los pacientes que toleraron la sedación administrada sobrevivieron o murieron, de acuerdo con los supuestos del modelo. Los pacientes que experimentaron eventos adversos relacionados con los sedantes incluidos en el modelo, fueron tratados con haloperidol, el medicamento recomendado para el manejo del evento adverso delirium en UCI según la guía de práctica clínica escrita por Celis-Rodríguez (23).

En la determinación de los parámetros del modelo, se tomó en cuenta la probabilidad de la salida de UCI dentro del horizonte de tiempo determinado y su respectivo riesgo para obtener un evento adverso relacionado con cada sedante incluido en el modelo.

Dentro del contexto colombiano no se encontró literatura clínica ni económica para la inclusión de valores de los parámetros y sus respectivos valores del análisis de sensibilidad del modelo, así que se utilizaron datos encontrados en cuatro ensayos clínicos realizados internacionalmente, obtenidos de diferentes estudios (Tabla 1).

La Tabla 1 a continuación, muestra las probabilidades determinadas para transitar de un estado a otro estado de salud de acuerdo con las recomendaciones metodológicas del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas (24).

La probabilidad y el tratamiento del posible evento adverso delirium relacionado al uso prolongado de sedantes fueron extraídos del artículo publicado por Pasin (24) y Celis-Rodríguez (23) e incluido en el árbol.

Tabla 1. Parámetros incluidos en el árbol de decisión

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad*		Fuente
		Mín	Máx	
Clorhidrato de dexmedetomidina				
Alta de UCI	0,710000	0,610000	0,800000	(21,25)
Permanencia en UCI	0,290000	0,200000	0,390000	(21,25)
Vive	0,935484	0,860284	0,989316	(25)
Muerte	0,064516	0,010684	0,139716	(25)
EA Delirium	0,190415	0,161853	0,209868	(24)
VM desconectada	0,820000	0,900000	0,730000	(21,25)
Midazolam				
Alta de UCI	0,618474	0,577540	0,659408	(21)
Permanencia en UCI	0,381526	0,340592	0,422460	(21)
Vive	0,945946	0,937838	0,954054	(21)
Muerte	0,054054	0,045946	0,062162	(25)
EA Delirium	0,566667	0,515477	0,617856	(24)
VM desconectada	0,726908	0,726908	1,000000	(21)
Propofol				
Alta de UCI	0,682731	0,643512	0,721950	(21)
Permanencia en UCI	0,317269	0,278050	0,356488	(21)
Vive	0,945946	0,876729	0,984837	(21)
Muerte	0,054054	0,015163	0,123271	(21)
EA Delirium	0,165992	0,133181	0,198803	(21)
VM desconectada	0,891566	0,865365	0,917767	(21)
Clorhidrato de dexmedetomidina, propofol y midazolam				
Muerte después EA delirium	0,280000			(26)
Vive después EA delirium	0,720000			(26)

Los valores mínimos y máximos del intervalo de confianza fueron calculados mediante las siguientes formulas:

$$P_n - Z_{\alpha(0,025)} = \sqrt{\frac{P_n(1 - P_n)}{n}}$$

$$P_n + Z_{\alpha(0,975)} = \sqrt{\frac{P_n(1 - P_n)}{n}}$$

Donde:

P_n = la probabilidad esperada

$Z_{\alpha(0,025)}$ y $Z_{\alpha(0,975)}$ = el valor crítico que determina el nivel de confianza, en este caso corresponde a $Z_{\alpha/2} = 1,96$

n = el tamaño de la muestra

2.5.3 Desenlaces y valoración

El desenlace empleado en esta EE corresponde a la estancia en UCI. Aunque la recomendación principal del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud del IETS (11) es hacer una valoración de desenlaces finales con base en la calidad de vida percibida por los pacientes mediante el uso de los AVAC, en esta EE la medición de efectividad que pudo obtenerse de la información disponible corresponde a un desenlace intermedio, que sin embargo es relevante en el contexto de la condición de interés.

Las probabilidades de permanecer en la UCI y de seguir conectado a la VM con clorhidrato de dexmedetomidina para la sedación de pacientes críticos, a los 15-16 días de seguimiento, fueron estimadas mediante un meta-análisis de proporciones empleando el método de Freeman-Tukey double arcsine transformation (27). Los ensayos clínicos incluidos en cada meta-análisis fueron identificados mediante la consulta de revisiones sistemáticas. La incidencia de eventos adversos fue obtenida a partir de los datos reportados en los brazos de tratamiento de cada ensayo clínico, siguiendo el principio de intención por tratar. Previo a cada meta-análisis se valoró la similitud de los estudios en términos de la población, intervención y diseño. La variación en las proporciones individuales atribuible a heterogeneidad se cuantificó mediante el índice de inconsistencia (I^2), en función de este resultado se utilizó un modelo de efectos fijos ($I^2 \leq 40\%$) o aleatorios ($I^2 > 40\%$) (28). Los análisis fueron realizados con STATA® versión 13.0.

2.5 Identificación, medición y valoración de costos

Los costos asignados en los nodos terminales del árbol de decisiones se construyeron de manera tal que reflejaran los valores esperados después de 15 días en UCI aplicando el método de micro costeó, más específicamente la metodología de un caso tipo. Debido a que este método permite

reflejar la variabilidad clínica entre los pacientes, incluyendo el diferente uso de medicamentos y tecnologías en salud. Al valor de cada uno de los sedantes se adicionaron costos del tratamiento de un evento adverso de delirium costos de internación en UCI para adultos de acuerdo al caso.

2.5.1 Medicamentos

Para la obtención del precio de los medicamentos, se siguieron las recomendaciones metodológicas del Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas del IETS (11).

Los principios activos de los medicamentos analizados no se encuentran bajo el régimen de control de precios de medicamentos, así que se procedió con la obtención del precio de los sedantes mediante su búsqueda en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) (29).

Para cada uno de los principios activos de los sedantes incluidos en esta EE se realizó una búsqueda del Código Único de Medicamentos CUM correspondiente en las bases de datos de registros vigentes del listado CUM del INVIMA (30). Los códigos que fueron obtenidos con esta consulta, se buscaron en la base de datos del SISMED (29). Se utilizó el periodo de enero 01 de 2014 hasta enero 01 de 2015 como periodo de extracción.

Luego de descargar la base de datos total de los principios activos vigentes y sus respectivos precios, se aplicaron los siguientes filtros: a) Tipo precio: ventas (VEN); b) Tipo Entidad: laboratorio (LAB), y solo en caso de no encontrar información después de filtrar por LAB, se incluyó el mayorista (MAY); c) Canal: institucional (INS). Subsecuentemente, se estimó el promedio ponderado por dosis diaria en el año 2014, para las columnas "valor mínimo", "valor promedio" y "valor máximo". Las dosis fueron consultadas en las guías clínicas y validadas con los expertos clínicos.

El precio promedio ponderado por dosis diaria de cada sedante incluido en esta EE fue utilizado en el árbol de decisión. Se utilizaron los precios promedios mínimos y máximos para el análisis de sensibilidad.

El costeo de las dosis de cada uno de los sedantes estuvo basado en las recomendaciones de la guía de práctica clínica publicada por Celis-Rodríguez (23) y como caso base elaboramos el supuesto de que una persona promedio en Colombia tiene un peso de 60kg para el cálculo de una dosis promedio. Cada una de las dosis de los sedantes incluidos en el modelo de decisión fue validado con los expertos (incluyendo, entre otros, un médico cirujano, un anestesiólogo, el jefe de una unidad de cuidados intermedios y el jefe del servicio farmacéutico).

Tabla 2. Costos unitarios

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mcg presentación	Vir mín ponderado mcg	Vir prom ponderado mcg	Vir máx ponderado mcg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín 15 días	Vir prom 15 días	Vir máx 15 días
				Dosis Diaria(mcg)	Cantidad 5 días mcg											
Clorhidrato de dexmedetomidina	Solución	Anexo	1,81 %	780	3900	100	\$70,17	\$78,55	\$88,96		\$54.73 5,29	\$61.26 9,75	\$69.38 8,20	\$821.0 29,35	\$919.0 46,22	\$1.040.8 22,95
Midazolam	Solución	Anexo	49,09%	205,2	1026	Anexo	\$0,2 2	\$0,2 4	\$0,2 8		\$44.40 5,40	\$47.99 9,59	\$56.16 1,09	\$666.0 80,94	\$719.9 93,89	\$842.41 6,38
Propofol	Solución	Anexo	49,10%	3216	16080	Anexo	\$0,0 2	\$0,0 2	\$0,0 2		\$56.44 3,68	\$60.37 8,14	\$70.58 8,54	\$846.6 55,18	\$905.6 72,07	\$1.058.8 28,04

2.5.2 Procedimientos y otros costos

Se estimaron los precios de procedimientos con base en el Manual tarifario del Instituto de Seguridad Social (en adelante, ISS) 2001, cuyos precios fueron ajustados en un 30 % (11)(31). Los precios del haloperidol, el medicamento recomendado para el manejo del delirium en pacientes en UCI, fueron extraídos del SISMED 2014 (29) de acuerdo con el proceso descrito previamente.

Procedimientos					
Intervención o procedimiento	CUPS	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total
Internación en Unidad de Cuidados Intensivos Adulto	S12103	15	100%	705.848	10.587.720

Otros costos					
Medicamento	Indicación de uso	Cantidad	Valor unitario		
			Valor mínimo	Caso base	Valor máximo
Haloperidol	Evento Adverso de delirium	3 días	\$ 32.391,52	\$ 33.463,84	\$ 35.785,02

Los costos diarios de una estancia en UCI se consultaron en el manual de tarifario del Instituto de Seguro Social ISS 2001, el tarifario disponible en la Fundación Santa Fe de Bogotá y en el SOAT 2015, donde la tarifa ISS 2001 + 30% sirvió como base y la tarifa SOAT 2015 como precio máximo. Las tarifas SOAT 2015 fueron ajustadas al año 2014 de acuerdo con el Índice de Precios al Consumidor (IPC), utilizando la siguiente fórmula:

$$P_{2014} = \frac{P_{2015}}{(IPC_{2015}/IPC_{2014})}$$

Donde:

P_{2014} = Precio del procedimiento en el 2014

P_{2015} = Precio del procedimiento en el 2015

IPC_{2015} = IPC promedio del año 2015 (121,65)

IPC_{2014} = IPC promedio del año 2014 (116,75)

El costo de la estancia en la UCI comprende además de los servicios básicos, de la atención médica de especialista en cuidado intensivo, de personal paramédico, la utilización de los equipos de: Monitoreo cardioscópico y de presión, ventilación mecánica, de presión y volumen, desfibrilación, cardioversión, y la práctica de los electrocardiogramas, electroencefalogramas y gasimetrías.

2.6 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 casos 3 y 4 se calcula la razón incremental de costo-efectividad (RICE) utilizando la siguiente fórmula:

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

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 al total de días de estancia en UCI. Esta razón indicaría el costo adicional por cada día de estancia en UCI adicional. En esta evaluación, dado que se incluyen dos 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 $RICE < \lambda$ (32).

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 (11).

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 (32).

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 (33).

Adicional a los resultados del caso base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Todas las estimaciones se realizaron en el software TreeAge Pro 2013.

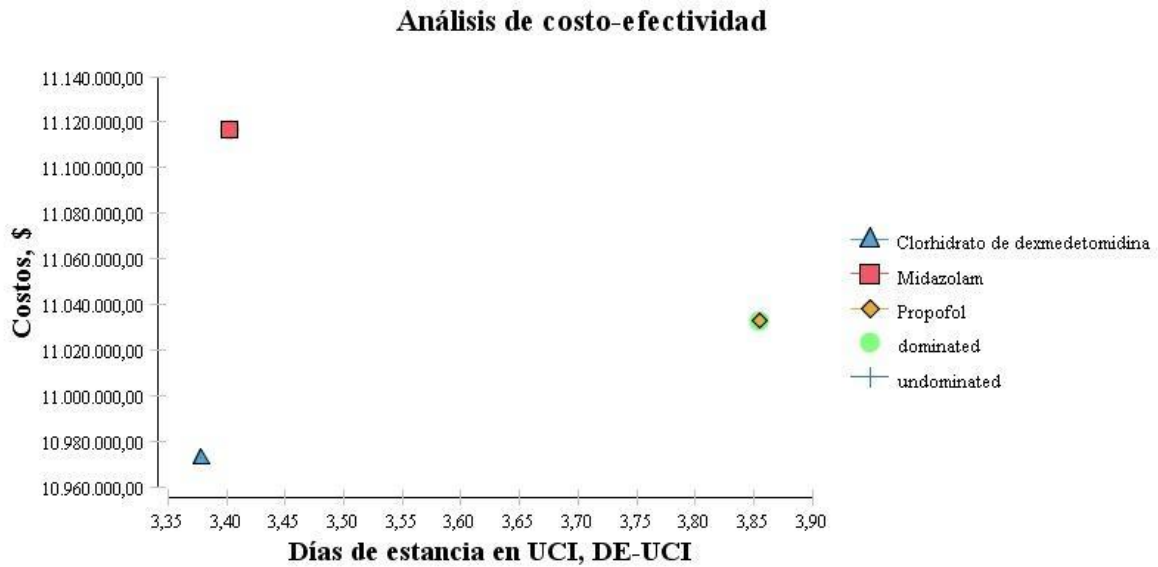
3. Resultados

3.1 Resultados del caso base

En el caso base, el clorhidrato de dexmedetomidina es una estrategia dominante, es decir que resulta menos costosa y más efectiva, con una estancia en UCI menor frente a la de propofol y midazolam, con un costo esperado por estancia en UCI durante 15 días \$10.972872 frente a \$11.032.746 y \$11.116.602 respectivamente por cada paciente que requiere VM.

En la Figura 2 se presenta el plano de costo-efectividad con los resultados del caso base para el uso de la tecnología a evaluar, clorhidrato de dexmedetomidina frente a sus comparadores propofol y midazolam, y en la Tabla 2 se muestra la estimación de dichos resultado. En la gráfica el eje horizontal representa el número de días de estancia en UCI (DE-UCI) y en el eje vertical se presenta el costo esperado de la estancia total de 15 días en UCI. Se observa que el uso del sedante clorhidrato de dexmedetomidina en UCI en pacientes que requieren VM y sedación ligera a moderada es la estrategia menos costosa y más efectiva. midazolam resulta en una efectividad comparable a la del clorhidrato de dexmedetomidina, pero a un costo más alto. Por esto, se encuentra que el clorhidrato de dexmedetomidina es una alternativa dominante respecto a sus comparadores.

Figura 2. Plano de costo-efectividad con los resultados del caso base.



En la Tabla 3 se presentan los costos y la efectividad esperados de clorhidrato de dexmedetomidina frente a sus comparadores propofol y midazolam.

Tabla 3. Costos y efectividad esperados del propofol y el midazolam frente al clorhidrato de dexmedetomidina para el caso base.

Alternativas	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental por día de estancia en UCI
Clorhidrato de dexmedetomidina	\$10.972.872,28	-	3,38	-
Propofol	\$11.032.745,82	\$ 59.873,53	3,85	- 0,47
Midazolam	\$ 11.116.601,75	\$ 143.729,47	3,40	- 0,02

El sedante con el costo más bajo es el clorhidrato de dexmedetomidina (\$ 10.972.872,28) y al mismo tiempo resulta en el menor número de días de estancia en UCI (3,38 días) que los otros sedantes bajo consideración, por lo cual no es pertinente calcular una relación de costo-efectividad incremental.

3.2 Análisis de sensibilidad

Análisis de sensibilidad univariado

Se utilizó un diagrama de tornado para presentar los resultados del análisis de sensibilidad univariado (Figura 4). Un diagrama de tornado permite observar el impacto de la modificación de las distintas variables incluidas en el modelo sobre los resultados. Se observa que las variables que tienen mayor impacto son la probabilidad de permanecer en UCI con midazolam y la probabilidad de morir con midazolam. No obstante, en los diferentes análisis de sensibilidad, clorhidrato de dexmedetomidina continúa como una estrategia dominante.

En esta evaluación económica no se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, puesto que el análisis de disponibilidad a pagar utilizando un umbral de 1 PIB hasta 3 PIB per cápita está dirigido a desenlaces finales como los AVAD o AVAC. Además, el análisis de sensibilidad univariado ha permitido concluir que los resultados son robustos y que el clorhidrato de dexmedetomidina es una estrategia que siempre es dominante sobre los otros medicamentos incluidos en este estudio.

Figura 4. Diagrama de tornado comparando clorhidrato de dexmedetomidina y midazolam

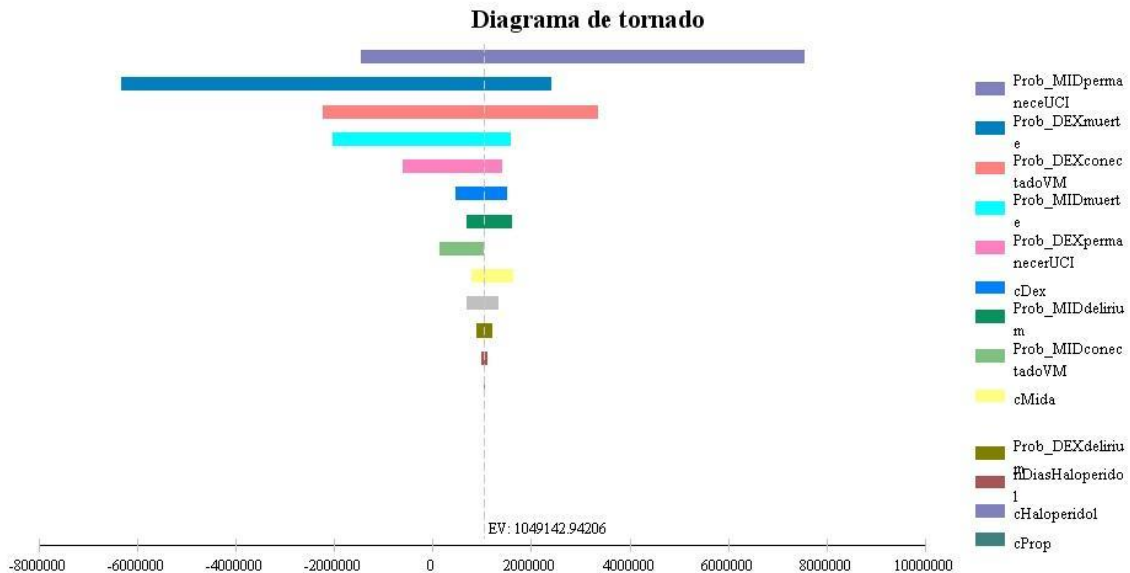
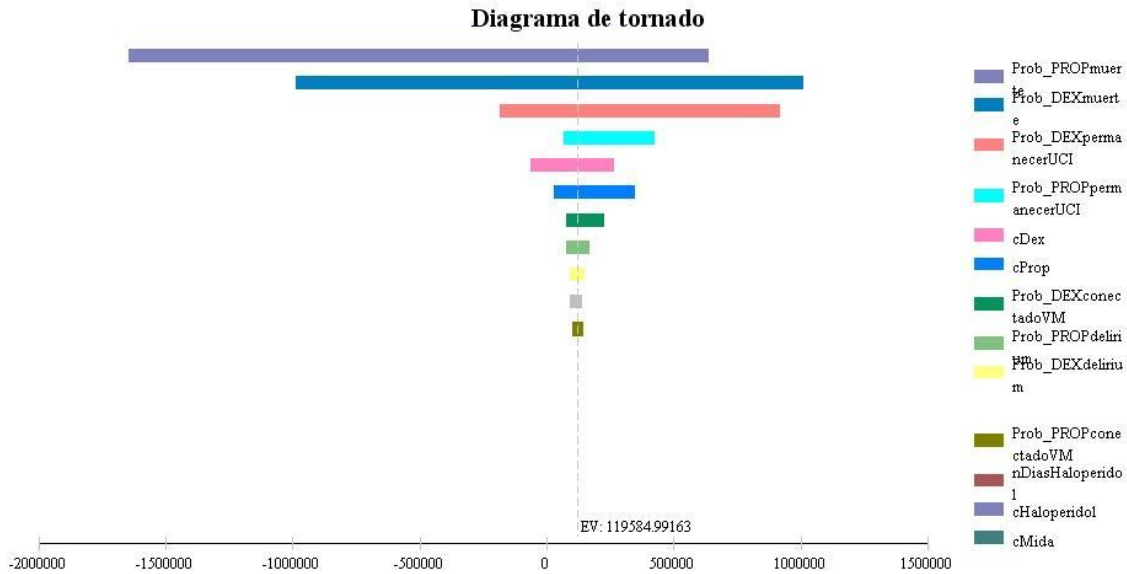


Figura 5. Diagrama de tornado comparando clorhidrato de dexmedetomidina y propofol



4. Discusión

En la UCI la sedación es un componente esencial que busca facilitar la monitorización, deprimir el estado de conciencia y reducir la ansiedad y la mortalidad, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda que necesitan VM. Los pacientes de la UCI con VM son los que más frecuentemente necesitan sedación (3) para facilitar la tolerancia a la introducción de la vía aérea artificial, igual que cuando se emplea un dispositivo invasivo para la administración del soporte ventilatorio, como los tubos endotraqueales y los tubos de traqueotomía. (1)

Los resultados muestran que el clorhidrato de dexmedetomidina es una estrategia dominante que resulta ser menos costosa y más efectiva, con una estancia en UCI medida en días menor frente a la de propofol y midazolam, con un costo promedio esperado por estancia en UCI durante 15 días de \$10.972872 frente a \$11.032.746 y \$11.116.602 respectivamente por cada paciente que requiere VM.

Con respecto a los análisis de sensibilidad univariados no se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de tasas de descuento, tomando en cuenta que la presente EE no supera el año y por tal razón no se aplicó ninguna tasa de descuento al análisis.

Con el objetivo de evaluar la incertidumbre conjunta de las variables que impactan la relación de la dominancia del dexmedetomidina sobre sus comparadores, se realizó un análisis de sensibilidad univariado sobre el costo de clorhidrato de dexmedetomidina, lo cual resultó en la conclusión de que mientras el precio diario del clorhidrato de dexmedetomidina (basado en la

dosis usada para una persona promedio de 60 kg) sea inferior a \$69.388,20, el clorhidrato de dexmedetomidina es la opción Dominante.

Un análisis de sensibilidad probabilístico no fue llevado a cabo, debido a que el análisis de disponibilidad a pagar está dirigido a estudios con un horizonte temporal más largo y estudios que incorporan desenlaces finales como los AVAD o AVAC, aplicando un umbral de 1 PIB hasta 3 PIB cápita. Sin embargo, el horizonte de tiempo de este estudio fue de solamente 15 días y el desenlace final fue definido como días de estancia en UCI, así llevar a cabo un análisis de disponibilidad a pagar no será adecuado. Adicionalmente, los resultados del análisis de sensibilidad univariado permitieron concluir que el clorhidrato de dexmedetomidina no pierde su relación de dominancia frente a las demás terapias cuando los valores de los variables cambian entre sus valores mínimos y máximos.

El árbol de decisión desarrollado para esta evaluación es un árbol que refleja el curso clínico de un paciente que requiere sedación ligera a moderada y VM en UCI. Una primera versión del modelo propuesto fue desarrollada teniendo en cuenta la evidencia encontrada en la revisión de la literatura científica para dar respuesta al problema de investigación económica. Sin embargo, durante la socialización y discusión con los expertos clave en donde se validó el modelo propuesto, surgieron varios cambios que subsecuentemente fueron incorporados en el modelo, así reflejando aún mejor el curso clínico de un paciente que requiere sedación ligera a moderada y VM en UCI.

Posteriormente, las probabilidades de transición fueron buscadas mediante una revisión de la literatura y en donde se encontraron más estudios que reportaron el desenlace de interés de esta EE, se llevó a cabo un metanálisis que combinó resultados de efectividad publicados previamente en estudios clínicos. Los datos obtenidos mediante este metanálisis fueron incorporados como parámetros de efectividad en el árbol de decisión. Se incluyeron solamente estudios que midieron el efecto de las tecnologías incluidas en esta EE y dirigido a una población equivalente a la de este estudio, pacientes que requieren sedación ligera a moderada y VM en UCI, así fortaleciendo los resultados de dicho metanálisis.

Otras evaluaciones económicas (4) (5) (10) llegaron a la conclusión de que el clorhidrato de dexmedetomidina es un medicamento costo-efectivo y que resultaba en costos de estancia en UCI significativamente más bajos comparado con propofol o midazolam. Estos estudios explican la diferencia en dichos costos primariamente porque los pacientes tratados con clorhidrato de dexmedetomidina muestran una disminución en tiempo de estancia en UCI y tiempo de VM. Sin embargo, es importante señalar que aunque dichos estudios llegan a la misma conclusión, los costos totales reportados no son estrictamente comparables con los resultados de esta evaluación, debido a que estos estudios fueron llevados a cabo utilizando un horizonte de tiempo entre 30 y 45 días y han utilizado otros diseños que esta EE, como minimización de costos. Adicionalmente, la comparabilidad entre esta EE y dichos estudios está limitada debido al

diferente diseño de los estudios, el contexto y los costos difieren entre países, razón por la cual se recomienda el desarrollo de estudios clínicos de efectividad y seguridad con población local.

La principal limitación de este estudio está relacionada con las pocas fuentes de información que fueron identificadas para obtener las probabilidades utilizadas en el modelo. En particular, en la literatura se identificaron varias probabilidades de interés, sin embargo, el horizonte temporal de los estudios en la mayoría de los casos difería del empleado en este análisis. No obstante, es importante mencionar que debido a la estricta selección de estudios que fueron incluidos en el metanálisis como explicada anteriormente, el modelo empleado en esta evaluación se encuentra bien argumentado y los resultados son robustos.

Adicionalmente, cabe anotar solamente los CUM y presentaciones farmacológicas disponibles y distribuidas en el país fueron incluidos en este estudio, así dando una mayor representatividad a la utilidad de los resultados de esta EE para la toma de decisiones en el país.

Por otra parte, en este estudio no se reportó la efectividad en AVAC, considerando el corto horizonte de tiempo durante el cual un paciente permanecería en UCI y la falta de evidencia para este desenlace. No obstante, es importante mencionar que de todas formas no se dispone de un tarifario de los estados de salud para calcular los AVAC en Colombia, lo cual habría implicado que datos internacionales deberían haber sido utilizado. Adicionalmente, se utilizó datos de efectividad solamente, dejando afuera información de eficacia, puesto que este tipo de información generalmente sobrevalora la efectividad de la tecnología evaluada, dando más fortaleza a los resultados presentados en este estudio.

En los espacios de socialización con expertos temáticos y actores clave (incluyendo, entre otros, un médico cirujano, un anesthesiólogo, el jefe de una unidad de cuidados intermedios y el jefe del servicio farmacéutico) se ha indicó que el clorhidrato de dexmedetomidina es una muy buena alternativa pues genera una menor estancia en UCI, un menor riesgo relacionado a la ocurrencia de eventos adversos y una desconexión del VM más rápida. En resumen, el uso del clorhidrato de dexmedetomidina en UCI podría no sólo disminuir la carga de la UCI, puesto que los pacientes serán dados alta de UCI más rápido, sino también ahorrar recursos monetarios al sistema de salud. Continuando en esta misma línea, esto podría permitir atender más pacientes en UCI, dado que las UCI están saturadas.

Dentro del proceso de participación y liberación con expertos clínicos no se identificaron consideraciones éticas y de equidad que pudieron ser incluidos en la evaluación económica.

5. Conclusiones

En Colombia, desde la perspectiva del sistema general de seguridad social en salud, el clorhidrato de dexmedetomidina comparado con propofol y midazolam, para la sedación ligera a moderada de pacientes mayores de 18 años de edad con ventilación mecánica invasiva en unidades de cuidado intensivo, es una tecnología dominante, al asociarse con una estancia más corta en dicho servicio, indicando que sería una alternativa ahorradora para el país.

La relación de costo-efectividad dominante del clorhidrato de dexmedetomidina con respecto a las demás tecnologías se mantiene mientras el precio promedio diario del clorhidrato de dexmedetomidina (basado en la dosis usada para una persona promedio de 60 kg) sea a \$69.388,20.

Los resultados de esta evaluación económica sugieren que es pertinente evaluar la factibilidad de incluir la dexmedetomidina en el Plan Obligatorio de Salud para la sedación de pacientes adultos (hombres y mujeres) que requieren ventilación mecánica y sedación ligera-moderada en la Unidad de Cuidados Intensivos en Colombia, estimando la posibilidad de calcular su precio de inclusión dentro del rango de variabilidad de precios que ya registró este medicamento dentro del SISMED.

Referencias bibliográficas

1. Damián Martínez Soto, Egdda Patricia Vanegas Escamilla, Ana H Perea B. Efectividad y seguridad del clorhidrato de dexmedetomidina comparado con midazolam, lorazepam, propofol y ketamina para pacientes que requieren sedación en unidad de cuidados intensivos. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014 Diciembre de. Report No.: 132.
2. Gradwohl-Matis I, Mehta S, Dünser MW. What's new in sedation strategies? Intensive Care Med. septiembre de 2015;41(9):1696–9.
3. McGrane, Pandharipande. Sedation in the Intensive Care Unit. Minerva Anesthesiol. 2012;78:369–80.
4. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch PM, Wisemandle W, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit*: Crit Care Med. febrero de 2010;38(2):497–503.
5. Turunen H, Jakob SM, Ruokonen E, Kaukonen K-M, Sarapohja T, Apajasalo M, et al. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation. Crit Care [Internet]. diciembre de 2015 [citado el 14 de septiembre de 2015];19(1). Recuperado a partir de: <http://ccforum.com/content/19/1/67>
6. Ahmed S, Murugan R. Dexmedetomidine use in the ICU: Are we there yet? Crit Care. 2013;17(3):320.
7. Xia Z-Q, Chen S-Q, Yao X, Xie C-B, Wen S-H, Liu K-X. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Surg Res. diciembre de 2013;185(2):833–43.
8. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanyl, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. Anesthesiol Clin. diciembre de 2011;29(4):587–605.
9. Reardon DP, Anger KE, Adams CD, Szumita PM. Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: An update. Am J Health Syst Pharm. el 1 de mayo de 2013;70(9):767–77.
10. Jean Lachaine, Catherine Beauchemin. Economic Evaluation of Dexmedetomidine Relative to Midazolam for Sedation in the Intensive Care Unit. Can J Hosp Pharm. marzo de 2012;65(2):103–10.

11. Moreno Viscaya, Mabel, Mejía Mejía, Aurelio, Castro Jaramillo, Héctor Eduardo. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.; 2014.
12. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud(IETS). Proceso de Participación y Deliberación. Bogotá D.C.; 2015.
13. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*. julio de 2015;75(10):1119–30.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dexmedetomidine for Sedation in the ICU or PICU: A Review of CostEffectiveness and Guidelines. 2014.
15. Adriana Perez, Wenyaw Chan, Rodolfo J. Dennis. Predicting the Length of Stay of Patients Admitted for Intensive Care Using a First Step Analysis. *Health Serv Outcomes Res Methodol*. Diciembre de 2006;6(3-4):127–38.
16. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWMSG). AWMSG secretariat assessment report (full submission) - Advice No. 2312 - Dexmedetomidine (Dexdor) 100 micrograms/ml concentrate for soultion for infusion. Wales: AWMSG; 2012 mar. Report No.: 2312.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dexmedetomidine for Sedation in the ICU or PICU: A Review of Cost-Effectiveness and Guidelines. 2014 dic.
18. InfoMed - Red de Salud de Cuba. Suspensión de la ventilación mecánica (desteta) [Internet]. Temas de Ventilaciónn Mecánica; Recuperado a partir de: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/r.pdf>
19. Nuria Rosa Iglesias Almanza. Protocolo para el destete de pacientes acoplados a ventilación mecánica [Internet]. Camagüey; 2011. Recuperado a partir de: <http://tesis.repo.sld.cu/554/1/IglesiasAlmanzaNuria.pdf>
20. Muerte súbita cardiaca [Internet]. DMedicina. 2015. Recuperado a partir de: <http://www.dmedicina.com/enfermedades/enfermedades-vasculares-y-del-corazon/muerte-subita-cardiaca.html>
21. Jakob et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation- Two Randomized Controlled Trials. *Caring Crit Ill Patient*. 2012;307(11):1151–60.
22. Martín Cazorla F, Santos Amaya IM, Medina VR, Rubio Lamia LO, Palomo Rando JL. Muerte por síndrome de delirium agitado en Andalucía. *Rev Esp Med Leg*. mayo de 2010;36(2):62–7.

23. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal M á., Castorena Arellano G, Hernández A, Ceraso D, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. noviembre de 2013;37(8):519–74.
24. Pasin L, Landoni G, Nardelli P, Belletti A, Di Prima AL, Taddeo D, et al. Dexmedetomidine Reduces the Risk of Delirium, Agitation and Confusion in Critically Ill Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. diciembre de 2014;28(6):1459–66.
25. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. febrero de 2009;35(2):282–90.
26. Ely EW. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA*. el 14 de abril de 2004;291(14):1753.
27. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health*. 2014;72(1):39.
28. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0 [updated March 2011]. Recuperado a partir de: <http://handbook.cochrane.org/>
29. Sistema de información de precios de medicamentos - SISMED Listado de precios en la cadena de comercialización de medicamentos [Internet]. 2014. Recuperado a partir de: http://www.sispro.gov.co/SISMED/PDF/Circular_2_2010/Publicacion_PreciosReportados_200801a200812.pdf
30. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Consultas de registro sanitario [Internet]. Recuperado a partir de: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
31. 2. Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo 256 de 2001, Por el cual se aprueba el “Manual de tarifas” de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social “EPS-ISS” [Internet]. 2001. Recuperado a partir de: <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>
32. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O’Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programme*. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
33. Banco de la República. PIB total y por habitante. [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.banrep.gov.co/es/pib>

Anexos

Anexo 1. Información de las tecnologías evaluadas.

Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación	Precio controlado	Fuente precios
Clorhidrato de dexmedetomidina		No	Si	No	Los pacientes que ya se encuentran intubados y sedados pueden cambiar a clorhidrato de dexmedetomidina con una velocidad de infusión inicial de 0,7 microgramos/kg/h, que luego puede ajustarse gradualmente entre 0,2 a 1,4 microgramos/kg/h con el fin de alcanzar el nivel deseado de sedación, en función de la respuesta del paciente. Se debe considerar una velocidad de infusión inferior para pacientes delicados. El clorhidrato de	Debe ser utilizado en una UCI habilitada. Debe hacerse seguimiento a la tasa cardíaca y a la presión arterial, tasa respiratoria, niveles de oxígeno.	Comunes Cardiovascular: Hipertensión (12-13%), Taquicardia (2-5%) Gastrointestinal: Nauseas (3-11%), Xerostomía (3-4%) Serios Cardiovascular: Fibrilación auricular (4%), Bradiarritmia (5-42%), Arritmias cardíacas, Hipotensión (25-54%), Paro sinusal, Hipertensión transitoria Respiratorios: Apnea, Broncoespasmo, Derrame pleural (2%), Depresión respiratoria (37%)			

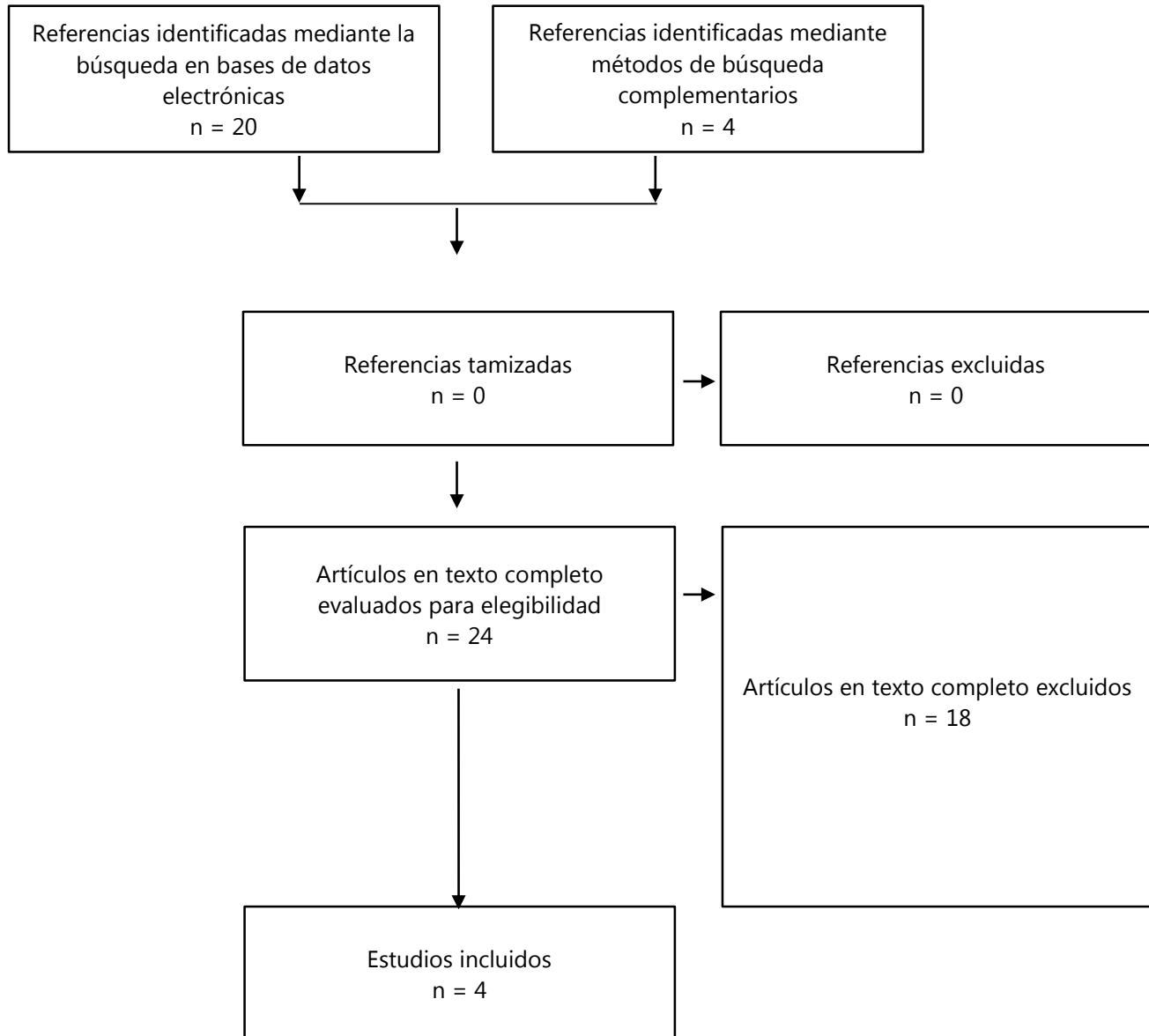
Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación	Precio controlado	Fuente precios
					dexmedetomidina es muy potente y la velocidad de infusión se da por hora. Después de ajustar la dosis, no se alcanzará un nuevo estado de equilibrio hasta transcurrida una hora (9–11)					
	Midazolam	Si	Si	No	<p>Dosis de inicio: 0.01 a 0.05 mg/kg IV administrado por varios minutos; se puede repetir la dosis en intervalos de 10 a 15 minutos hasta garantizar la sedación adecuada.</p> <p>Dosis de mantenimiento: infusión continua a velocidad de 0.02 a 0.1 mg/kg/hr; se puede ajustar por encima o debajo del 25% a 50% de la dosis de inicio.</p>	<p>Realizar una evaluación antes de la sedación y revisar las vías aéreas.</p> <p>Seguimiento a la función cardíaca y respiratoria de manera continua, así como también control de signos vitales de forma permanente.</p> <p>Debe ser empleada en el ámbito hospitalario en instituciones que tengan habilidades UCI.</p>	<p>Comunes</p> <p>Neurológicos: somnolencia excesiva: 1.6%, dolor de cabeza: 1.3%-1.5%, somnolencia: 1.2%.</p> <p>Comunes</p> <p>Respiratorios: hipo: 3.6%. Serios</p> <p>Cardiovasculares: paro cardíaco que se presenta usualmente cuando el Midazolam se mezcla con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central. Serios</p> <p>Neurológicos: movimientos involuntarios. Serios</p> <p>Psiquiátricos: agitación: menos del 1%. Serios</p>			

Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación	Precio controlado	Fuente precios
							Respiratorios: apnea: (adultos: 15.4%), (niños: 2.8%), desaturación sanguínea pacientes pediátricos: 4.6%, paro respiratorio que se presenta rara vez especialmente cuando el Midazolam se usa en combinación con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, depresión respiratoria.			

Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación	Precio controlado	Fuente precios
	Propofol	No	Si	No	Sedación para un paciente ventilado mecánicamente en unidad de cuidados intensivos: 5 mcg/kg/min (0,3 mg/kg/hr) de infusión IV durante 5 min, luego titular con incrementos de 5 - 10 mcg/kg/min (0,3 - 0,6 mg/kg/hr) para lograr el nivel deseado de sedación; esperar mínimo 5 minutos entre cada ajuste de la dosis; las dosis de mantenimiento habituales son de 5 - 50 mcg/kg/min (0,3 - 3 mg/kg/hr) o superiores	Seguimiento: Análisis de orina y sedimentos; en pacientes con riesgo de insuficiencia renal antes de iniciar la terapia de propofol y vigilada en días alternos durante la sedación Niveles de zinc en orina de zinc, especialmente cuando se administra propofol durante más de 5 días o en pacientes con predisposición a la deficiencia (quemaduras, diarrea, importante sepsis) Triglicéridos en suero; especialmente en pacientes con riesgo de hiperlipidemia por recibir propofol durante largos períodos de tiempo o en	<p>COMUNES</p> <p>Dermatológicos: Dolor en el lugar de inyección hasta 28,5%</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas y vómitos: 2% - 2,5%</p> <p>Musculoesqueléticos: Movimiento muscular involuntario: 17%</p> <p>SERIOS:</p> <p>Cardiovasculares: Bradiarritmia 4,8%; insuficiencia cardiaca hasta 10%; hipertensión 8%</p> <p>Gastrointestinales: Pancreatitis</p> <p>Inmunológicos: Anafilaxia (raro)</p> <p>Neurológicos: Convulsiones</p> <p>Renales: La insuficiencia renal aguda</p> <p>Reproductivos: Priapismo</p> <p>Respiratorios: Apnea, acidosis respiratoria</p> <p>Otros: Septicemia bacteriana, síndrome de infusión</p>			

Intervención	Comparadores	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación	Precio controlado	Fuente precios
						<p>pacientes con inadecuado de grasa. Debe ser empleada en el ámbito hospitalario en instituciones que tengan habilitadas UCI:</p>				

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica.



Resumen de estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
AWMSG, 2012	AWMSG Secretariat Assessment Report, Advice No. 2312 - Dexmedetomidine (Dexdor® 100 micrograms/ml)	Markov	Los análisis de sensibilidad probabilísticos sugieren que la probabilidad de que el clorhidrato de dexmedetomidina sea costo efectiva, en comparación con el propofol, es del 93,1%, y en comparación con midazolam es de 85,5%, basado en un umbral de costo-efectividad de £ 25.000 por AVAC ganado. (Reino Unido)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2014	Dexmedetomidine for Sedation in the ICU or PICU: A Review of Cost Effectiveness and Guidelines	Evaluación de utilización de recursos	Sedación con clorhidrato de dexmedetomidina resultó en costos totales de UCI más bajos que el uso de los sedantes propofol o midazolam. Los costos totales de UCI con clorhidrato de dexmedetomidina en comparación con los de propofol o midazolam fueron € 747 y € 2.536 más bajos, respectivamente. (Canadá)
Dasta, 2010	A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit	Análisis de minimización de costos	Sedación con clorhidrato de dexmedetomidina resultó en costos de UCI significativamente en comparación con el uso de midazolam, debido principalmente a la disminución de los costos relacionados a la estancia en UCI y la reducción de los costos de ventilación mecánica. (Estados Unidos)
Lachaine, 2012	Economic evaluation of dexmedetomidine relative to midazolam for sedation in the intensive care unit	Evaluación de costo-consecuencia	Es más favorable el uso de Clorhidrato de dexmedetomidina, al asociarse con una baja incidencia de delirium y un periodo más corto de extubación.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



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



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)
