



Análisis de costo-efectividad de naratriptán,
sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán para
el tratamiento de pacientes con episodio agudo de
migraña en Colombia

Diciembre de 2016

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

Autores

Osorio, Diana. Economista. MSc (c) en Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Prieto, Laura. MD, especialista en Epidemiología, MSc (c) en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los doctores: Joe Fernando Muñoz, Hernán Francisco Bayona, Liliana Becerra por sus valiosos aportes en las diferentes etapas de la elaboración de esta evaluación económica.

Revisión por pares

Mejía, Aurelio. Economista, MSc en Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicita la evaluación

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

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Contrato 243 de 2016.

Conflictos de interés

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

Declaración de independencia editorial

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

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad 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 Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Osorio, D. y Prieto, L. Análisis de costo-efectividad de naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán para el tratamiento de pacientes con episodio agudo de migraña en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Carrera 49 A #91-9. La Castellana
Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

subdireccion.etes@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2016.



Lista de abreviaturas y siglas

CUM	Código Único de Medicamentos
EE	Evaluación económica
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IHS	International Headache Society
ISS	Instituto de Seguros Sociales
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MinSalud	Ministerio de Salud y Protección Social
POS	Plan Obligatorio de Salud
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de información de Precios de Medicamentos
SISPRO	Sistema Integral de Información de la Protección Social

Resumen

Problema de investigación	Analizar los costos y la efectividad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno, zolmitriptán, ergotamina, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, ácido acetil salicílico y acetaminofén+ácido acetil salicílico+cafeína como tratamiento del episodio agudo de migraña en Colombia.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad
Población objetivo	Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña
Intervención y comparadores	Intervención: naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno, zolmitriptán y acetaminofén+ácido acetil salicílico+cafeína Comparadores: naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, ácido acetil salicílico y ergotamina.
Horizonte temporal	24 horas
Perspectiva	Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
Tasa de descuento	No aplica
Estructura del modelo	Árbol de decisión
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Reporte de efectividad y seguridad del IETS Revisiones sistemáticas de literatura
Desenlaces y valoración	Costo de estar libre de dolor a las 24 horas
Costos incluidos	Costo de los medicamentos Costo de procedimientos
Fuentes de datos de costos	SISMED Manual tarifario ISS 2001
Resultados del caso base	En el escenario del caso base sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, naproxeno, diclofenaco, ASA, ibuprofeno acetaminofén/ASA/cafeína, son dominados por ergotamina y sumatriptán/naproxeno. El costo por paciente libre de dolor a las 24 horas es \$ 408.947 de sumatriptán/naproxeno en comparación con ergotamina.
Análisis de sensibilidad	Los análisis de sensibilidad probabilísticos muestran que los medicamentos de sumatriptán/naproxeno, ergotamina y la combinación acetaminofén/ácido acetil salicílico /cafeína, tienen una probabilidad más alta de ser costo-efectivos en comparación con los otros medicamentos.
Conclusiones y discusión	Ergotamina y sumatriptán/naproxeno parecen ofrecer una mejor relación entre costos y efectividad respecto a sus comparadores.

Introducción

El análisis de costo-efectividad de naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán para el tratamiento de episodio agudo de migraña en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

La migraña es una condición neurológica altamente prevalente, que genera un impacto importante en la calidad de vida relacionada con la salud; se asocia con discapacidad funcional, que afecta, tanto aspectos de la vida social y familiar, como aspectos académicos y ocupacionales, generando pérdidas de productividad significativas y, por ende, una carga socioeconómica considerable (1-3). Ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las 20 primeras causas de discapacidad en el mundo (4) y según el estudio de carga de enfermedad global del año 2010 (5), la migraña representa la octava causa, en términos de años vividos con discapacidad (AVD).

La migraña es un tipo de cefalea primaria que se manifiesta generalmente entre los 25 y 50 años de edad; afecta, con mayor frecuencia a las mujeres, en una relación estimada de 3:1 comparado con hombres (2,6) y presenta un componente hereditario importante, reportándose en familiares de primer grado, un riesgo de padecer migraña de 1.5 a 4 veces mayor que el de la población general (7, 8). Aunque existe una importante variabilidad en la presentación clínica, la migraña generalmente se caracteriza por episodios de cefalea pulsátil unilateral, asociada a síntomas como náusea, vómito, fotofobia y fonofobia (9).

Se estima una prevalencia entre 3% y 24% en la población mundial (10) y de acuerdo con cifras reportadas para América Latina, en Colombia, 13.8% de las mujeres y 4.8% de los hombres padecen de esta condición (11). De los 4.5 millones de personas que padecen de migraña en el país, aproximadamente 30% requerirían tratamiento preventivo (6). La Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD), define la migraña crónica como la presencia de cefalea 15 o más días al mes, durante al menos tres meses, de los cuales, al menos ocho, deben cumplir criterios de migraña (12). Las formas crónicas de la migraña se asocian con mayor discapacidad y deterioro de la calidad de vida, en comparación con las formas episódicas (6, 13), lo que genera la necesidad de instaurar terapias preventivas, cuyo objetivo es disminuir la frecuencia de los días de cefalea, la intensidad de los episodios, y la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes (14).

El tratamiento del episodio agudo de migraña, tiene como objetivo disminuir la duración y la intensidad del mismo, restaurar la funcionalidad del paciente y minimizar el uso de medicación de rescate (15). Dentro de las alternativas terapéuticas, se encuentran los agentes antimigrañosos específicos como los triptanes y los ergotamínicos y los agentes

no específicos, como los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (9, 16).

Por otro lado, el tratamiento preventivo debe ser considerado en aquellos pacientes en quienes la frecuencia e intensidad de los episodios de cefalea generan un impacto significativo en la calidad de vida, a pesar del uso adecuado de medicamentos durante el episodio agudo y un adecuado control de factores desencadenantes, o cuando la frecuencia de los episodios es tan alta, que se genera un riesgo importante de sobreuso de medicamentos (14, 17, 18). Se recomienda que la duración del tratamiento preventivo sea de al menos un año, con el propósito de reducir la frecuencia de las crisis en al menos 50%, disminuir su intensidad y duración y limitar la dependencia a la medicación aguda (6).

Los resultados del reporte de efectividad y seguridad sugieren que zolmitriptán, sumatriptán, la combinación de sumatriptán/naproxeno y naratriptán son alternativas terapéuticas efectivas y en general comparables, en el manejo del episodio agudo de migraña. Los triptanes presentan en general, un adecuado perfil de seguridad y tolerabilidad (19)

Teniendo en cuenta las diferencias encontradas en el reporte de efectividad y seguridad elaborado por el IETS (19), las diferencias en costos de estas tecnologías y el hecho de no hacer parte de los contenidos del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC, se consideró pertinente indagar acerca de la relación de costo-efectividad de estas tecnologías para el tratamiento de episodio agudo de migraña desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

La metodología empleada en este informe siguió los lineamientos propuestos en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud y el Manual de Participación y Deliberación publicados por el IETS (20,21). A continuación, se presenta la metodología empleada, en donde se enmarca la evaluación económica (EE) en un contexto de salud específico, se describe el modelo analítico y la información de efectividad y seguridad de la tecnología y los costos relacionados. Posteriormente, se presentan los resultados y su interpretación, así como los análisis de sensibilidad realizados. Finalmente se presenta la conclusión, la discusión alrededor de esta, y las principales limitaciones del estudio.

1. Metodología

1.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica diseñada en el formato de la estrategia PICO (P: población; I: intervención; C: comparadores; O: desenlaces, del inglés outcome). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con actores clave invitados a participar de este proceso. Para mayor información al respecto consultar el informe de efectividad y

seguridad y el informe de participación, en donde se detallan las reuniones realizadas y los aportes realizados para a la elaboración de esta evaluación económica.

Población objetivo

Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.

Intervención

Las tecnologías en salud a evaluar son el naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno, y zolmitriptán, las cuales se describen a continuación:

Los triptanes actúan como agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} de serotonina y presentan tres potenciales mecanismos de acción (2, 6, 25):

Como agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B/1D} de los vasos sanguíneos cerebrales, producen vasoconstricción, que revierte la vasodilatación responsable del dolor inducido por la migraña.

Producen inhibición neuronal periférica, inhibiendo la liberación de péptidos vasoactivos.

Inhiben la transmisión del dolor (neuronas de segundo orden) del sistema trigémino-vascular.

Dentro del grupo de comparadores, se tenía el rizatriptán y el eletriptán, los cuales no fueron incluidos en la evaluación de efectividad y seguridad y la evaluación económica. Si bien, ambos pertenecen al grupo de triptanes, el registro INVIMA se encuentra vencido desde el año 2009 y cancelado desde el año 2010, respectivamente. Por tal razón, en la base de datos del SISMED no se reportan registros de unidades vendidas durante los últimos años.

Otras dos tecnologías nominadas por MinSalud para el tratamiento del episodio agudo de migraña, fueron el estimulador transcutáneo del nervio vago (Gammacore) y el estimulador transcutáneo supraorbitario (Cefaly). El primer dispositivo médico tiene registro sanitario otorgado por el INVIMA, pero actualmente no se reportan unidades vendidas en el país en los dos últimos años por parte del proveedor. Esta información fue obtenida por medio de una consulta directa con el titular del registro, por medio telefónico y correo electrónico. En el caso del dispositivo Cefaly, no hay evidencia que soporte el uso de esta tecnología en pacientes con episodio agudo de migraña, razón por la cual no se incluirá en este análisis (19).

Comparadores

Las tecnologías seleccionadas como comparadores, son la ergotamina, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, ácido acetil salicílico y la combinación de acetaminofén más ácido acetil salicílico más cafeína.

Los medicamentos como el ketoprofeno, la indometacina y el celecoxib fueron excluidos como comparadores. En el primer caso, se cuenta con información de efectividad y seguridad para la vía de administración oral y en uso ambulatorio, sin embargo, la información de costos en la plataforma de SISMED corresponde a vías de administración y formas farmacéuticas diferentes; los precios reportados por las diferentes instituciones

no van en concordancia con el proceso de valoración reportado en el manual metodológico de evaluaciones económicas. En segundo lugar, la información de efectividad para la indometacina en conjunto con otros dos principios activos, estaba medida para la vía de administración rectal, combinación que no se encuentra actualmente disponible en el país y por último, no se reporta información de efectividad y seguridad para celecoxib, en la búsqueda de información de estudios primarios solo se encontró para rofecoxib, pero de acuerdo con los expertos clínicos no es posible establecer una efectividad similar aun cuando pertenezcan al mismo grupo terapéutico. También presenta algunas alertas sanitarias en los últimos años.

Desenlaces

Número de pacientes libres de dolor a las 24 horas.

Pregunta de evaluación económica

¿Cuál es la costo-efectividad de naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán para el tratamiento del episodio agudo de migraña en Colombia?

1.2. Horizonte temporal

El horizonte temporal para esta evaluación económica es de 24 horas. Este periodo de tiempo se sustenta en los hallazgos de los estudios de costo-efectividad para el tratamiento de episodio agudo de migraña (27,28), dentro de los cuales se evalúa como desenlace en salud, el periodo en el cual el paciente permanece libre de dolor de forma sostenida y donde no se presentan eventos adversos. Lo anterior comprende el inicio del tratamiento, el seguimiento y la no recurrencia hasta las 24 horas.

1.3. Perspectiva

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

1.4. Tasa de descuento

No se utilizó tasa de descuento dado que el horizonte temporal de la evaluación económica fue inferior a un año.

1.5. Modelo de decisión

1.5.1. Diseño

Para la identificación de los costos y los beneficios de cada alternativa, se estructuró un árbol de decisión que refleja los principales cursos de acción que un paciente puede experimentar en un horizonte temporal de 24 horas. Un árbol de decisión permite abordar

los principales efectos terapéuticos de las alternativas a evaluar. Este modelo que se emplea para dar respuesta a la pregunta de investigación económica, fue producto de una búsqueda de literatura y la socialización, discusión y refinamiento en reuniones con expertos temáticos y metodológicos.

Se realizó una revisión de literatura en las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, con el fin de identificar modelos de decisión analíticos previamente desarrollados. Para la búsqueda se emplearon términos de búsqueda MeSH y términos libres relacionados con el episodio agudo de migraña y las tecnologías en salud de interés (Anexo 1 y 2). Adicionalmente, se realizaron búsquedas libres en las bases de datos Scielo, Scholar Google y Pubmed.

Se identificaron tres evaluaciones económicas en la búsqueda electrónica y 17 referencias adicionales en la búsqueda manual. Se seleccionaron seis para lectura en texto completo, las cuales tenían como objetivo evaluar la costo-efectividad de los triptanes y los ergotamínicos. Todas las evaluaciones económicas emplearon como modelo de decisión analítico, un árbol de decisión para representar los diferentes cursos de acción que un paciente con episodio agudo de migraña puede seguir, una vez inicia el tratamiento farmacológico.

El primer estudio (29) realiza un análisis de costo-efectividad comparando el rizatriptán de 10 mg, sumatriptán de 50 mg (tabletas), con una combinación de dosis fijas de ergotamina tartrato más cafeína (Cafergot). El estudio empleó como modelo analítico un árbol de decisión con un horizonte temporal de un año. El curso clínico inicia una vez el paciente se le administra una de las alternativas terapéuticas en donde se presentan distintos desenlaces, que comprenden desde el alivio del dolor y no recurrencia, hasta permanencia del dolor y hospitalización. Cada medicamento se administra una sola vez, en caso de no presentar una respuesta positiva, se repite la dosis del medicamento. Un paciente que no experimenta alivio del dolor puede permanecer con el dolor o ir al departamento de emergencias; en el primer caso no se administra ningún tipo de medicamento. Por último, el paciente puede permanecer hasta dos episodios o más de migraña, con el mismo medicamento.

El desenlace principal en este estudio son los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los autores adoptaron los valores de utilidad de Evans (1997), los cuales fueron obtenidos a través de la escala "Quality of Well Being measure". Los costos directos incluidos fueron las consultas con el médico, el costo de adquisición del medicamento y los costos de los medicamentos e insumos médicos del hospital. Los resultados muestran que el uso de rizatriptán y sumatriptán oral genera ahorros y mejores desenlaces en salud en comparación con Cafergot.

El segundo estudio, es una evaluación económica desde la perspectiva social y del sistema de salud. Las alternativas de comparación son el sumatriptán oral y la combinación cafeína/ergotamina oral para el tratamiento de pacientes con migraña. Se emplea un árbol de decisión para estimar los costos y utilidades esperadas, con un horizonte temporal de 48 horas desde el inicio del episodio agudo para el análisis de costo-efectividad y un año para el análisis de costo-utilidad. Los resultados desde la perspectiva del sistema, sugieren que el uso de sumatriptán oral presenta una mejor

relación entre costos y beneficios en salud en comparación con la cafeína/ergotamina. El costo por AVAC se encuentra en un grado de recomendación moderado de adopción (\$Can20.000 a \$Can100.000 AVAC), teniendo en cuenta el umbral de disponibilidad a pagar.

La siguiente evaluación económica (30) es un estudio de costo-efectividad que evalúa diferentes presentaciones orales de los triptanes recomendadas como primera línea en Suecia. Entre estos se encuentran zolmitriptán 5 y 2.5 mg, eletriptán 40 mg, sumatriptán 50 y 100 mg, rizatriptán 10 mg y almotriptán 12.5 mg. Se emplea un árbol de decisión que describe los posibles cursos de acción cuando un paciente presenta un episodio agudo de migraña. La población de este estudio son pacientes mayores de 40 años de edad, empleados y con 15 episodios de migraña por año. El principal desenlace empleado es libre de dolor a las dos horas, sin recurrencia y ausencia de eventos adversos (SNAE), por su sigla en inglés). Para cada estrategia de tratamiento, se incluye el costo del medicamento y todos los desenlaces en el modelo de decisión están asociados con un costo, debido a la pérdida de productividad. Este último parámetro supone que un paciente con migraña puede perder hasta cinco días de trabajo por año sin el tratamiento con triptanes. Esta medida incluye el ausentismo y presentismo (estar en el trabajo pero con productividad reducida). Los resultados del caso base para este análisis muestran que todos los tratamientos excepto rizatriptán 10 mg y eletriptán 40 mg fueron dominados.

Los dos últimos estudios que se relacionan, son análisis de costo efectividad en el marco de ensayos clínicos. En primer lugar, se encuentra (31) que realiza un análisis de costo-efectividad de dos triptanes, eletriptán en dos presentaciones 40 y 80 mg y sumatriptan oral de 50 y 100 mg. Emplea un árbol de decisión para evaluar los distintos cursos de acción posterior a la primera dosis de triptanes al paciente. Se emplean dos medidas de desenlaces en salud “tratamiento exitoso” que comprende un estatus libre de dolor en dos horas, no recurrencia en las siguientes 24 horas y el no requerimiento de medicación de rescate. La segunda medida en desenlace se define igualmente “tratamiento exitoso”, como una respuesta positiva en una hora, es decir, un cambio del estado severo o moderado a leve o mejor; seguido de un estatus libre de dolor a las dos horas, el cual se sostiene a las cuatro horas, y la ausencia de recurrencia de dolores de cabeza dentro de 24 horas después de la primer dosis del medicamento.

En términos de costos, se incluyeron los de adquisición de los medicamentos usados por los pacientes hasta las 24 horas después de la primera dosis de eletriptan o sumatriptan y los costos de la medicación de rescate. Los autores aclaran que no tuvieron en cuenta otros recursos en salud asociados con el manejo del episodio agudo de migraña, dado que no se encontró información en los ensayos clínicos que se emplearon como fuente de evidencia en el análisis de costo-efectividad; argumentan que los medicamentos representan aproximadamente un 68% de los costos totales del tratamiento de la migraña. Los resultados muestran que el tratamiento con eletriptán tiene unos costos más bajos por cada ataque de migraña exitosamente tratado en comparación con sumatriptan.

Finalmente, se encuentra el estudio de (32), que estima el costo total de tratar 100 pacientes con episodio agudo de migraña y el costo por paciente tratado exitosamente. El análisis se realiza para seis triptanes comercializados en Estados Unidos en las siguientes presentaciones: almotriptán 12.5 mg, eletriptán 40 mg, naratriptán 2.5 mg,

rizatriptán 5 y 10 mg, sumatriptán 50 y 100 mg, y zolmitriptán 2.5 y 5 mg. Se empleó un árbol de decisión para describir el curso clínico de una cohorte hipotética, que presenta ataques de migraña severa o moderada y se les administra una dosis de triptán como tratamiento inicial para el dolor. Posterior a ello pueden experimentar dos tipos de desenlaces, el primero de ellos es respuesta a las dos horas (disminución del dolor a un nivel leve o libre de dolor); el segundo corresponde a aquellos pacientes que no logran una respuesta positiva con el medicamento, los cuales permanecen con el mismo nivel de dolor y que automáticamente, clasifican como falla de tratamiento. En un siguiente momento de tiempo, el paciente que experimentó una respuesta positiva a las dos horas, puede pasar a estar libre de dolor a las dos horas o volver a presentar una recurrencia del dolor. En el segundo caso estos pacientes pueden recibir una segunda dosis de triptan, hasta obtener una respuesta positiva. El único costo incluido es el costo de adquisición del medicamento. Dado el alcance y la evidencia clínica no se incluyeron costos de otros recursos en salud, ni medicación de rescate que debe usar un paciente que no responde al tratamiento o quien presenta una recurrencia después de una respuesta inicial a las dos horas. Los resultados de este estudio, sustentan el uso de eletriptán como tratamiento para el episodio agudo de migraña.

Con base en lo anterior, se diseñó un árbol de decisión (figura 1) que refleja el curso clínico de los pacientes con episodio agudo de migraña. Cada rama del árbol, se compone de los eventos secuenciales que ocurren una vez el paciente inicia el tratamiento farmacológico hasta estar libre de dolor a las 24 horas. En primer lugar, el paciente puede experimentar alivio del dolor a las dos horas o continuar con el dolor; en el último caso el paciente se le puede aumentar la dosis del medicamento con el que inició o ir al departamento de urgencias. En segundo lugar, el paciente puede presentar una recurrencia del evento en el periodo de tiempo que queda (22 horas), siendo en este último caso objeto de una nueva decisión entre la medicación de rescate e ir al departamento de urgencias. Esta misma secuencia de eventos se repite para aquellos pacientes que no presentan alivio del dolor a las dos horas desde el inicio del tratamiento.

Para la interpretación de los desenlaces en salud empleados en este modelo de decisión, se deben tener en cuenta las siguientes definiciones:

Libre de dolor a las dos horas: es la proporción de pacientes que pasó de un dolor moderado o severo a una ausencia de dolor a las dos horas, posterior a una dosis del medicamento.

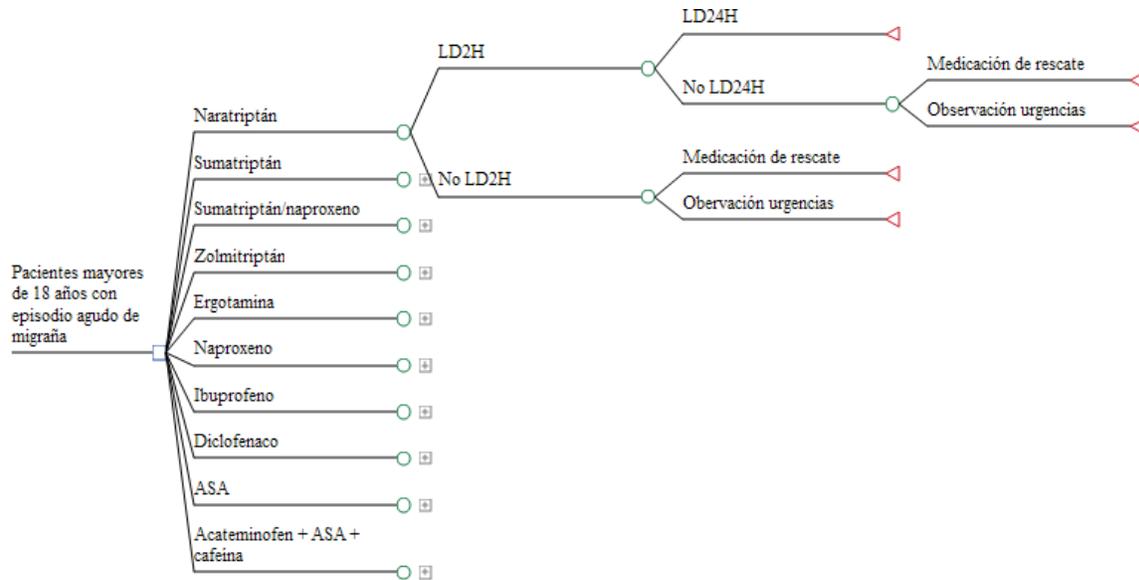
Libre de dolor a las 24 horas: es la proporción de pacientes con respuesta a las dos horas que no experimentan una recurrencia del dolor moderado o severo en las subsiguientes 22 horas.

Supuestos del modelo:

Se asume que la medicación de rescate es equivalente a una segunda dosis del medicamento.

Se asume que libre de dolor a las 24 horas es equivalente a la no recurrencia del evento.

Figura 1. Árbol de decisión



1.5.2. Probabilidades

El cálculo de las probabilidades para el modelo de decisión se realizó a partir de los estudios incluidos en el reporte de efectividad y seguridad (33-48). En total se obtuvieron seis revisiones sistemáticas, una revisión de revisiones (overview) y dos metanálisis de múltiples comparaciones. La información de los estudios fue extraída y sintetizada en tablas de evidencia. Con esta información se evaluó la existencia de comparaciones directas entre medicamentos y la similitud entre los estudios incluidos respecto a la metodología utilizada, población incluida, desenlaces en salud y dosis administradas. Para la información faltante en los estudios, fue necesario consultar los estudios primarios, como es el caso de ergotamina.

La tabla 1 presenta las probabilidades estimadas de los cursos de acción del modelo para cada medicamento y la tabla 2 reporta las probabilidades que se emplean posterior a un cambio de tratamiento.

En cada tabla se presentan los parámetros n y N para construir distribuciones beta, utilizadas en el análisis de sensibilidad probabilístico. Los valores máximos y mínimos de cada variable fueron extraídos a partir de la simulación de 10.000 iteraciones de la misma distribución de probabilidad.

Tabla 1. Probabilidades y distribuciones de los cursos de acción del modelo

Parámetros del modelo	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Parámetros distribución		Fuente
		Mín	Máx	n	N	
Naratriptán						
Libre de dolor a las 2 horas	0,16	0,119	0,215	84	512	(28)
Libre de dolor a las 24 horas	0,2	0,137	0,288	67	327	
Medicación de rescate	0,33	0,289	0,379	371	1108	
Sumatriptán (oral y nasal)						
Libre de dolor a las 2 horas	0,32	0,311	0,34	3526	10886	(34-35)
Libre de dolor a las 24 horas	0,23	0,203	0,249	985	4304	
Medicación de rescate	0,28	0,253	0,291	1754	6345	
Sumatriptán/naproxeno						
Libre de dolor a las 2 horas	0,28	0,235	0,321	362	1293	(36)
Libre de dolor a las 24 horas	0,43	0,388	0,481	554	1293	
Medicación de rescate	0,28	0,236	0,333	304	1083	
Zolmitriptán (oral y nasal)						
Libre de dolor a las 2 horas	0,32	0,305	0,336	2862	8937	(37)
Libre de dolor a las 24 horas	0,15	0,128	0,171	475	3210	
Medicación de rescate	0,33	0,29	0,378	371	1108	
Ergotamina						
Libre de dolor a las 2 horas	0,13	0,08	0,195	32	246	(34-35, 39-40)
Libre de dolor a las 24 horas	0,73	0,684	0,767	730	1000	
Medicación de rescate	0,27	0,23	0,315	270	1000	
Naproxeno						
Libre de dolor a las 2 horas	0,17	0,138	0,219	183	1064	(41)
Libre de dolor a las 24 horas	0,12	0,093	0,152	129	1064	
Medicación de rescate	0,41	0,366	0,458	440	1064	
Ibuprofeno						
Libre de dolor a las 2 horas	0,25	0,216	0,28	485	1967	(42)
Libre de dolor a las 24 horas	0,18	0,097	0,298	34	189	
Medicación de rescate	0,37	0,33	0,41	584	1569	
Diclofenaco						
Libre de dolor a las 2 horas	0,22	0,166	0,248	195	873	(43-45)
Libre de dolor a las 24 horas	0,19	0,15	0,237	175	932	
Medicación de rescate	0,5	0,29	0,645	46	100	
Aspirina						
Libre de dolor a las 2 horas	0,24	0,202	0,287	240	1008	(46)
Libre de dolor a las 24 horas	0,39	0,33	0,48	223	568	
Medicación de rescate	0,42	0,361	0,476	394	935	
Acetaminofén/Aspirina/Cafeína						

Libre de dolor a las 2 horas	0,21	0,165	0,255	125	602	(47-48)
Libre de dolor a las 24 horas	0,49	0,42	0,561	295	602	
Medicación de rescate	0,12	0,09	0,172	75	602	

1.5.3. Desenlaces y valoración

Teniendo en cuenta que la recomendación del manual metodológico del IETS es utilizar los AVAC como desenlace en salud, se llevó a cabo una revisión de literatura con el objetivo específico de encontrar estudios que calcularan ponderaciones de utilidad basadas en preferencias para los estados de salud incluidos en el árbol de decisiones planteado. La búsqueda fue realizada en la base de datos MEDLINE vía OVID en octubre de 2016, utilizando un protocolo de búsqueda estructurado que contenía términos relacionados con la enfermedad y con calidad de vida (Anexo 4).

De igual manera, se realizó una búsqueda libre en PubMed, Google Académico y el CEA Registry de la Universidad de Tufts. En la búsqueda en el CEA registry de la Universidad de Tufts, se emplearon los siguientes términos migraine, chronic migraine, acute migraine y episodic migraine. Se identificaron cuatro estudios que emplean la escala EQ-5D para la estimación de ponderaciones de utilidad en pacientes con diferentes niveles de severidad de migraña, de los cuales solo uno hacía referencia al tratamiento de episodio agudo (50).

El estudio evaluó las utilidades en salud para un episodio agudo de migraña donde los pacientes experimentan diferentes grados de severidad. Se encuestaron 330 adultos entre los 20 y 65 años, en buen estado físico quienes hayan tenido entre 1 y 6 ataques de migraña (moderada/severa) en los dos últimos meses. Se empleó la escala EQ-5D para medir el estado de salud en una línea de base y 24 horas después del tratamiento. Los resultados muestran que para un nivel leve de migraña la desutilidad es del 0.140, en un nivel moderado 0.185 y para severo se tiene una desutilidad de 0.493.

Pese a ello, se empleó un desenlace en salud medido en unidades naturales. La primera razón tiene que ver con la diferencia entre los resultados en salud incluidos en el modelo de decisión analítico y los del estudio descrito anteriormente; en segundo lugar, la información sobre valores de utilidad se encuentra clasificada con base en el criterio de severidad (ninguno, medio, moderado y severo); para esta evaluación económica se tiene la información en términos del número de personas que logran estar libre de dolor a las 2 y 24 horas. Finalmente, con los resultados de la estimación del EQ-5D no es posible identificar un valor del estado de salud, para seguir la recomendación del manual metodológico con respecto a la consulta en el estudio de Zárate.

En resumen, el desenlace empleado en la evaluación económica fue el de paciente libre de dolor a las 24 horas. Este resultado en salud se define como el número de personas que, luego de estar sin ninguna intensidad del dolor después de dos horas de la administración del medicamento, esta respuesta se sostiene durante las siguientes 22 horas, sin recurrencia del evento o sin uso de medicación de rescate. Este último evento se define como el paciente que requiere el uso medicación adicional para tratar la recurrencia del evento o una inadecuada respuesta.

1.5.4. Identificación, medición y valoración de costos

Con el fin de determinar el costo de cada alternativa de comparación y de cada curso de acción del modelo de decisión, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos. En primer lugar se llevó a cabo una revisión de GPC, protocolos de atención (51-53), evaluaciones económicas y consultas con expertos temáticos. Lo anterior con el fin de estructurar un caso tipo para cada escenario analizado. Se consideraron los costos que representan un impacto significativo en los resultados y que son diferenciales entre las alternativas de comparación.

Como resultado de la búsqueda de información se identificó que, para pacientes que acuden por primera vez por una cefalea, el primer y más importante paso para tener un correcto diagnóstico es realizar una exhaustiva anamnesis o historia clínica que incluya la siguiente información: edad, sexo, ocupación, hábitos tóxicos, consumo de medicamentos, edad de inicio de los síntomas, antecedentes familiares y personales, frecuencia localización, intensidad, duración, cualidad del dolor, forma de presentarse, tiempo que tarda en alcanzar la máxima intensidad, factores desencadenantes, agravantes y síntomas acompañantes (náusea, vómito, etc.). Con base en esta información, se debe descartar el tipo de cefalea (primaria o secundaria) dado el algoritmo de atención y manejo terapéutico es diferente para cada entidad.

En segundo lugar, se recomienda realizar una exploración física del paciente que incluya la toma de presión arterial, la auscultación cardíaca y craneal, y dependiendo de lo que oriente la historia clínica, exploración de oídos, percusión de senos y exploración oftalmológica. Paso seguido, se realiza una exploración neurológica que debe incluir el fondo de ojo, se hace énfasis en los signos de déficit neurológico o signos de irritación meníngea, entre otros.

El uso de pruebas diagnósticas, de laboratorio y complementarias será útil en los casos en que exista sospecha de una cefalea secundaria. De lo contrario, no aportan ningún valor agregado en el diagnóstico de estos pacientes.

En este orden de ideas, el uso de recursos para el tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña se puede resumir en consultas de medicina general, consultas de medicina especializada y los tratamientos farmacológicos incluidos en este análisis. A continuación, se describe el proceso de valoración de cada uno de los recursos para el caso de medicamentos y procedimientos.

1.5.5. Medicamentos

Se realizó una consulta de los principios activos de los medicamentos objeto de análisis en las Circulares de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (en adelante, CNPMDM). Lo anterior con el fin de verificar si los precios máximos de venta actualmente se encuentran regulados, los resultados no arrojaron ninguna información que deba ser tenida en cuenta para la estimación de los precios (Ver tabla 2).

Posteriormente, se empleó la base de datos el SISMED para el año 2015, tomando como base el precio de venta, la entidad laboratorio y el canal institucional. El precio promedio,

mínimo y máximo por tableta, ampolla o unidad calculada corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento, el cual comprende tanto los genéricos como las moléculas originales. Con lo anterior se buscó determinar un precio ponderado del principio activo, y no de una molécula en particular. Por último, se calculó la participación de mercado de las distintas presentaciones de los medicamentos de acuerdo a la cantidad de unidades vendidas en el periodo reportado (enero-diciembre 2015). Las dosis de los medicamentos fueron extraídas de las consultas de las fichas técnicas de los medicamentos y fueron validadas por los expertos clínicos consultados.

Tabla 2. Costos unitarios

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vir mín ponderado mg	Vir prom ponderado mg	Vir máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vir mín dosis	Vir prom dosis	Vir máx dosis	Vir mín anual	Vir prom anual	Vir máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Naratriptán																
NARAMIG TABLETAS 2 5 MG	TAB 2,5 mg * 2	219084 -1	0,624476 869	2,5	912,5	5	\$ 2.126,46 86	\$ 2.132,16 98	\$ 2.161,85 57		\$ 850,587	\$ 852,868	\$ 864,742	\$ 310.464,4 21	\$ 311.296,7 90	\$ 315.630,9 26
NARAMIG TABLETAS 2 5 MG	TAB 2,5 mg * 7	219084 -3	0,375523 131	2,5	912,5	17,5	\$ 849,733 7	\$ 854,903 4	\$ 1.054,78 19	N A	\$ 339,893	\$ 341,961	\$ 421,913	\$ 124.061,1 26	\$ 124.815,8 97	\$ 153.998,1 56
TOTAL			100	2,5	912,5		\$ 2.976,20	\$ 2.987,07	\$ 3.216,64		\$ 1.190,48	\$ 1.194,83	\$ 1.286,66	\$ 434.525,5 5	\$ 436.112,6 9	\$ 469.629,0 8
Sumatriptán																
SITRAN TABLETAS	TAB 100 mg * 2	199468 26-1	0,034966 586	50	1825 0	200	\$ 2,475	\$ 2,723	\$ 3,040		\$ 0,050	\$ 0,054	\$ 0,061	\$ 18,070	\$ 19,880	\$ 22,190
IMIGRAN FDT 50 MG	TAB 50 mg * 2	199487 55-1	0,049441 256	50	1825 0	100	\$ 17,556	\$ 18,481	\$ 20,543		\$ 0,351	\$ 0,370	\$ 0,411	\$ 128,156	\$ 134,911	\$ 149,963
IMIGRAN FDT 50 MG	TAB 50 mg * 2	199487 55-3	0,666112 082	50	1825 0	100	\$ 234,968	\$ 242,199	\$ 276,770	N A	\$ 4,699	\$ 4,844	\$ 5,535	\$ 1.715,266	\$ 1.768,051	\$ 2.020,418
MIGRAGESIN R 8 GOTAS	GOT 780 mg * 260	54856-2	5,20%	50	1825 0	780	\$ 2,109	\$ 2,472	\$ 2,692		\$ 0,042	\$ 0,049	\$ 0,054	\$ 15,398	\$ 18,044	\$ 19,648
MIGRAGESIN R 8 GOTAS	GOT 780 mg * 260	54856-5	0,006460 916	50	1825 0	780	\$ 0,290	\$ 0,330	\$ 0,348		\$ 0,006	\$ 0,007	\$ 0,007	\$ 2,116	\$ 2,407	\$ 2,538

SUMATRIPTAN TABLETAS RECUBIERTAS X 100 MG	TAB 100 mg * 2	57699- 2	0,067770 291	50	1825 0	200	\$ 1,358	\$ 1,457	\$ 2,026		\$ 0,027	\$ 0,029	\$ 0,041	\$ 9,913	\$ 10,635	\$ 14,789
SUMATRIPTAN TABLETAS RECUBIERTAS X 100 MG	TAB 100 mg * 2	57699- 5	0,123284 253	50	1825 0	200	\$ 2,346	\$ 2,897	\$ 4,544		\$ 0,047	\$ 0,058	\$ 0,091	\$ 17,129	\$ 21,149	\$ 33,174
TOTAL			100	50	1825 0		\$ 261,10	\$ 270,56	\$ 309,96		\$ 5,222	\$ 5,411	\$ 6,199	\$ 1.906,047	\$ 1.975,076	\$ 2.262,720
Sumatriptán/naproxeno																
TRASS TABLETA RECUBIERTA	TAB 85/5 00 mg * 4	200612 17-8	100	85/500	3102 5	340	\$ 92,924	\$ 98,663	\$ 103,415	N A	\$ 1,093	\$ 1,161	\$ 1,217	\$ 399,026	\$ 423,670	\$ 444,075
Zolmitriptán																
ZOLNOX 5 MG SPRAY NASAL	SOL 5 mg * 7 dosis	200636 67-1	100	5	1825	5	\$ 6.021,77	\$ 7.288,23	\$ 6.366,01	N A	\$ 1.204,354	\$ 1.457,646	\$ 1.273,203	\$ 439.589,1 3	\$ 532.040,6 2	\$ 464.719,0 5
Acetaminofén/ácido acetil salicílico/cafeína																
EXCEDRIN TABLETAS 250 MG	TAB 250 mg * 24	227643 -11	100	500/500/ 130	1825 00	500	\$ 1,885	\$ 1,885	\$ 1,885	N A	\$ 0,003769 2	\$ 0,003769 2	\$ 0,003769 2	\$ 1,38	\$ 1,38	\$ 1,38
Naproxeno																
NAPROXENO 250 MG COMPRIMIDO S	TAB 250 mg *300	17145- 2	0,497065 504	500	1825 00	7500 0	\$ 0,04525 07	\$ 0,04702 78	\$ 0,05732 04		\$ 0,000090 501	\$ 0,000094 056	\$ 0,000114 641	\$ 0,033033 010	\$ 0,034330 330	\$ 0,041843 910
NAPROXENO SODICO 550 MG TABLETA RECUBIERTA	TAB 550 mg * 10	199041 76-1	0,044145 618	500	1825 00	5500	\$ 0,01589 24	\$ 0,01614 73	\$ 0,01819 33	N A	\$ 0,000031 785	\$ 0,000032 295	\$ 0,000036 387	\$ 0,011601 468	\$ 0,011787 512	\$ 0,013281 142
NAPROXENO SODICO 550 MG TABLETA RECUBIERTA	TAB 550 mg * 20	199041 76-2	0,004431 826	500	1825 00	1100 0	\$ 0,00012 34	\$ 0,00013 62	\$ 0,00014 22		\$ 0,000000 247	\$ 0,000000 272	\$ 0,000000 284	\$ 0,000090 052	\$ 0,000099 403	\$ 0,000103 822

NAPROXENO TABLETAS 250 MG	TAB 250 mg * 300	199278 31-4	0,071952 522	500	1825 00	7500 0	\$ 0,00621 64	\$ 0,00759 42	\$ 0,00851 07	\$ 0,000012 433	\$ 0,000015 188	\$ 0,000017 021	\$ 0,004537 967	\$ 0,005543 767	\$ 0,006212 825
PERCLUSONE 500 MG	TAB 500 mg * 10	200051 59-1	0,016630 931	500	1825 00	5000	\$ 0,00849 60	\$ 0,00865 49	\$ 0,00883 82	\$ 0,000016 992	\$ 0,000017 310	\$ 0,000017 676	\$ 0,006202 102	\$ 0,006318 065	\$ 0,006451 851
PERCLUSONE 250 MG TABLETAS	TAB 250 mg * 250	200060 34-2	0,008288 934	500	1825 00	6250 0	\$ 0,00122 70	\$ 0,00128 03	\$ 0,00142 62	\$ 0,000002 454	\$ 0,000002 561	\$ 0,000002 852	\$ 0,000895 730	\$ 0,000934 625	\$ 0,001041 111
DURAFEX 250 MG CAPSULA BLANDA	TAB 250 mg * 36	200185 58-21	0,040629 304	500	1825 00	9000	\$ 0,03737 90	\$ 0,03844 27	\$ 0,05748 68	\$ 0,000074 758	\$ 0,000076 885	\$ 0,000114 974	\$ 0,027286 641	\$ 0,028063 199	\$ 0,041965 344
DURAFEX 250 MG CAPSULA BLANDA	TAB 250 mg * 6	200185 58-9	0,000751 841	500	1825 00	1500	\$ 0,00113 71	\$ 0,00115 58	\$ 0,00118 49	\$ 0,000002 274	\$ 0,000002 312	\$ 0,000002 370	\$ 0,000830 071	\$ 0,000843 734	\$ 0,000864 978
PONSTAN MAX	TAB 200 mg * 10	200368 66-1	2,24207E -06	500	1825 00	2000	\$ 0,00000 58	\$ 0,00000 58	\$ 0,00000 58	\$ 0,000000 012	\$ 0,000000 012	\$ 0,000000 012	\$ 0,000004 255	\$ 0,000004 255	\$ 0,000004 255
PONSTAN MAX	TAB 200 mg * 100	200368 66-3	1,94313E -05	500	1825 00	2000 0	\$ 0,00003 79	\$ 0,00003 79	\$ 0,00003 79	\$ 0,000000 076	\$ 0,000000 076	\$ 0,000000 076	\$ 0,000027 660	\$ 0,000027 660	\$ 0,000027 660
SUPRIM D TABLETAS CUBIERTAS 500 MG	TAB 500 mg * 10	200428 24-1	5,97885E -05	500	1825 00	1000 0	\$ 0,00002 42	\$ 0,00002 42	\$ 0,00002 42	\$ 0,000000 048	\$ 0,000000 048	\$ 0,000000 048	\$ 0,000017 676	\$ 0,000017 676	\$ 0,000017 676
NAPROXENO TABLETAS 500 MG	TAB 250 mg * 10	31190- 1	0,307068 725	500	1825 00	2500	\$ 0,06677 39	\$ 0,07698 68	\$ 0,11597 37	\$ 0,000133 548	\$ 0,000153 974	\$ 0,000231 947	\$ 0,048744 974	\$ 0,056200 397	\$ 0,084660 813
NAPROXENO CAPSULAS X 250 MG	TAB 250 mg * 10	31191- 1	0,000881 881	500	1825 00	2500	\$ 0,00001 94	\$ 0,00002 31	\$ 0,00002 36	\$ 0,000000 039	\$ 0,000000 046	\$ 0,000000 047	\$ 0,000014 163	\$ 0,000016 867	\$ 0,000017 253
NAPROXENO 250 MG TABLETA	TAB 250 mg * 10	39114- 2	0,000909	500	1825 00	2500	\$ 0,00040 90	\$ 0,00041 29	\$ 0,00042 56	\$ 0,000000 818	\$ 0,000000 826	\$ 0,000000 851	\$ 0,000298 595	\$ 0,000301 385	\$ 0,000310 684

NAPROXENO SODICO 275 MG	TAB 275 mg * 10	43731-12	0,006983302	500	182500	2750	\$ 0,0032335	\$ 0,0034711	\$ 0,0038091		\$ 0,000006467	\$ 0,000006942	\$ 0,000007618	\$ 0,002360441	\$ 0,002533902	\$ 0,002780624
NAPROXENO 500MG TABLETAS	TAB 500 mg * 10	53715-3	0,000179366	500	182500	5000	\$ 0,0000495	\$ 0,0000495	\$ 0,0000495		\$ 0,000000099	\$ 0,000000099	\$ 0,000000099	\$ 0,000036139	\$ 0,000036139	\$ 0,000036139
TOTAL			100	500	182500		\$ 0,186	\$ 0,201	\$ 0,273		\$ 0,000373	\$ 0,000403	\$ 0,001	\$ 0,14	\$ 0,15	\$ 0,20
Ibuprofeno																
IBUPROFENO TABLETAS RECUBIERTAS 800MG	TAB 800 mg * 50	1980020-1	0,048246045	200	73000	40000	\$ 0,0015021	\$ 0,0016576	\$ 0,0022097		\$ 0,000007511	\$ 0,000008288	\$ 0,000011048	\$ 0,002741352	\$ 0,003025125	\$ 0,004032646
IBUPROFENO TABLETAS RECUBIERTAS X 600 MG	TAB 600 mg * 50	1980022-1	0,029371011	200	73000	30000	\$ 0,0013336	\$ 0,0014717	\$ 0,0017898		\$ 0,000006668	\$ 0,000007359	\$ 0,000008949	\$ 0,002433779	\$ 0,002685895	\$ 0,003266398
MOTRIN 400 MG	TAB 400 mg * 100	19900510-10	0,000161554	200	73000	40000	\$ 0,0002661	\$ 0,0002888	\$ 0,0003050		\$ 0,000001331	\$ 0,000001444	\$ 0,000001525	\$ 0,000485670	\$ 0,000527150	\$ 0,000556598
MOTRIN 400 MG	TAB 400 mg * 10	19900510-18	1,21546E-05	200	73000	4000	\$ 0,0000227	\$ 0,0000240	\$ 0,0000241	N A	\$ 0,000000114	\$ 0,000000120	\$ 0,000000120	\$ 0,000041497	\$ 0,000043743	\$ 0,000043904
MOTRIN 600	TAB 600 mg * 30	19900511-3	0,000120533	200	73000	18000	\$ 0,0002308	\$ 0,0002516	\$ 0,0002676		\$ 0,000001154	\$ 0,000001258	\$ 0,000001338	\$ 0,000421210	\$ 0,000459158	\$ 0,000488337
ADVIL TABLETAS RECUBIERTAS	TAB 200 mg * 24	19908266-12	6,07728E-06	200	73000	4800	\$ 0,0000109	\$ 0,0000109	\$ 0,0000109		\$ 0,000000055	\$ 0,000000055	\$ 0,000000055	\$ 0,000019959	\$ 0,000019959	\$ 0,000019959
ADVIL TABLETAS RECUBIERTAS	TAB 200 mg * 108	19908266-21	3,54508E-06	200	73000	21600	\$ 0,0000072	\$ 0,0000072	\$ 0,0000072		\$ 0,000000036	\$ 0,000000036	\$ 0,000000036	\$ 0,000013141	\$ 0,000013141	\$ 0,000013141
ADVIL FASTGEL	CAP 200 mg * 36	19928963-16	1,01288E-06	200	73000	7200	\$ 0,0000023	\$ 0,0000023	\$ 0,0000023		\$ 0,000000011	\$ 0,000000011	\$ 0,000000011	\$ 0,000004186	\$ 0,000004186	\$ 0,000004186

ADVIL FASTGEL	CB 200 mg * 20	199289 63-5	4,05152E -06	200	7300 0	4000	\$ 0,00000 82	\$ 0,00000 82	\$ 0,00000 82	\$ 0,000000 041	\$ 0,000000 041	\$ 0,000000 041	\$ 0,000014 997	\$ 0,000014 997	\$ 0,000014 997
ACTRON 400 MG	CAB 400 mg * 10	199412 07-2	0,000598 613	200	7300 0	4000	\$ 0,00072 31	\$ 0,00073 54	\$ 0,00074 80	\$ 0,000003 615	\$ 0,000003 677	\$ 0,000003 740	\$ 0,001319 610	\$ 0,001342 091	\$ 0,001365 130
ADVIL MAX	CAP 400 mg * 60	199440 48-11	0,001248 882	200	7300 0	2400 0	\$ 0,00218 69	\$ 0,00218 69	\$ 0,00218 69	\$ 0,000010 934	\$ 0,000010 934	\$ 0,000010 934	\$ 0,003991 043	\$ 0,003991 069	\$ 0,003991 043
ADVIL MAX	CAP 400 mg * 20	199440 48-2	1,56997E -05	200	7300 0	8000	\$ 0,00002 72	\$ 0,00002 72	\$ 0,00002 72	\$ 0,000000 136	\$ 0,000000 136	\$ 0,000000 136	\$ 0,000049 715	\$ 0,000049 715	\$ 0,000049 715
ADVIL MAX	CAP 400 mg *16	199440 48-3	2,02576E -06	200	7300 0	6400	\$ 0,00000 34	\$ 0,00000 34	\$ 0,00000 34	\$ 0,000000 017	\$ 0,000000 017	\$ 0,000000 017	\$ 0,000006 122	\$ 0,000006 122	\$ 0,000006 122
ADVIL MAX	CAP 400 mg * 10	199440 48-9	1,51932E -06	200	7300 0	4000	\$ 0,00000 27	\$ 0,00000 27	\$ 0,00000 27	\$ 0,000000 013	\$ 0,000000 013	\$ 0,000000 013	\$ 0,000004 915	\$ 0,000004 915	\$ 0,000004 915
IBUPROFENO TABLETAS 400 MG	CAP 400 mg *300	199443 99-5	0,004401 474	200	7300 0	1200 00	\$ 0,00030 58	\$ 0,00034 13	\$ 0,00037 25	\$ 0,000001 529	\$ 0,000001 707	\$ 0,000001 862	\$ 0,000558 112	\$ 0,000622 922	\$ 0,000679 774
IBUPROFENO TABLETA RECUBIERTA X 400 MG	CAP 400 mg *300	199533 26-1	0,000329 186	200	7300 0	4000 0	\$ 0,00001 23	\$ 0,00001 23	\$ 0,00001 23	\$ 0,000000 062	\$ 0,000000 062	\$ 0,000000 062	\$ 0,000022 529	\$ 0,000022 529	\$ 0,000022 529
ACTRON 600 MG CAPSULAS BLANDAS	CAP 600 mg * 10	199539 38-4	0,000935 902	200	7300 0	6000	\$ 0,00113 87	\$ 0,00115 39	\$ 0,00117 34	\$ 0,000005 693	\$ 0,000005 770	\$ 0,000005 867	\$ 0,002078 092	\$ 0,002105 908	\$ 0,002141 502
IBUPROFENO BCN 400 MG GRAGEAS	GR 400 mg * 300	199579 23-4	1,51932E -05	200	7300 0	1200 00	\$ 0,00000 00	\$ 0,00000 00	\$ 0,00000 00	\$ 0,000000 000	\$ 0,000000 000	\$ 0,000000 000	\$ 0,000000 009	\$ 0,000000 009	\$ 0,000000 009
IBUPROFENO 400 MG TABLETAS	TAB 400 mg * 60	199721 59-1	0,018046 497	200	7300 0	2400 0	\$ 0,00133 26	\$ 0,00125 95	\$ 0,00133 26	\$ 0,000006 663	\$ 0,000006 297	\$ 0,000006 663	\$ 0,002431 965	\$ 0,002298 540	\$ 0,002431 965

BIPROFEN	TAB 400 mg * 60	199801 14-7	0,000381 856	200	7300 0	2400 0	\$ 0,00003 82	\$ 0,00003 82	\$ 0,00003 82	\$ 0,000000 191	\$ 0,000000 191	\$ 0,000000 191	\$ 0,000069 689	\$ 0,000069 689	\$ 0,000069 689
BIPROFEN	TAB 400 mg * 250	199801 14-8	0,010463 565	200	7300 0	1000 00	\$ 0,00048 53	\$ 0,00051 75	\$ 0,00062 06	\$ 0,000002 427	\$ 0,000002 588	\$ 0,000003 103	\$ 0,000885 747	\$ 0,000944 454	\$ 0,001132 658
IBUFLASH 200 MG	CB 200 mg * 10	199858 86-1	9,11593E -05	200	7300 0	2000	\$ 0,00010 62	\$ 0,00010 74	\$ 0,00010 81	\$ 0,000000 531	\$ 0,000000 537	\$ 0,000000 541	\$ 0,000193 816	\$ 0,000195 937	\$ 0,000197 351
IBUFLASH 200 MG	CAP 200 mg * 20	199858 86-6	3,54508E -06	200	7300 0	4000	\$ 0,00000 41	\$ 0,00000 41	\$ 0,00000 41	\$ 0,000000 021	\$ 0,000000 021	\$ 0,000000 021	\$ 0,000007 537	\$ 0,000007 537	\$ 0,000007 537
IBUFLASH 200 MG	CB 200 mg * 36	199858 86-7	4,65925E -05	200	7300 0	7200	\$ 0,00005 49	\$ 0,00005 50	\$ 0,00005 54	\$ 0,000000 275	\$ 0,000000 275	\$ 0,000000 277	\$ 0,000100 266	\$ 0,000100 358	\$ 0,000101 187
IBUFLASH FORTE 400 MG	CB 400 mg * 8	199858 87-1	0,002377 738	200	7300 0	3200	\$ 0,00172 28	\$ 0,00173 94	\$ 0,00176 82	\$ 0,000008 614	\$ 0,000008 697	\$ 0,000008 841	\$ 0,003144 195	\$ 0,003174 479	\$ 0,003227 038
IBUFLASH FORTE 400 MG	CB 400 mg * 24	199858 87-5	0,001430 188	200	7300 0	9600	\$ 0,00102 17	\$ 0,00103 06	\$ 0,00108 81	\$ 0,000005 108	\$ 0,000005 153	\$ 0,000005 441	\$ 0,001864 585	\$ 0,001880 861	\$ 0,001985 845
IBUFLASH FORTE 400 MG	CB 400 mg * 16	199858 87-6	1,51932E -05	200	7300 0	6400	\$ 0,00001 17	\$ 0,00001 17	\$ 0,00001 17	\$ 0,000000 058	\$ 0,000000 058	\$ 0,000000 058	\$ 0,000021 350	\$ 0,000021 350	\$ 0,000021 350
MEJORAL ULTRA	TN * 40	199931 27-3	0,000159 529	200	7300 0	3200 0	\$ 0,00001 46	\$ 0,00001 46	\$ 0,00001 46	\$ 0,000000 073	\$ 0,000000 073	\$ 0,000000 073	\$ 0,000026 567	\$ 0,000026 567	\$ 0,000026 567
ESPIDIFEN 400 MG	TAB 400 mg * 96	199957 85-3	6,58373E -06	200	7300 0	3840 0	\$ 0,00000 73	\$ 0,00000 73	\$ 0,00000 73	\$ 0,000000 036	\$ 0,000000 036	\$ 0,000000 036	\$ 0,000013 286	\$ 0,000013 286	\$ 0,000013 286
ESPIDIFEN 400 MG	TAB 400 mg * 12	199957 85-4	1,21546E -05	200	7300 0	4800	\$ 0,00001 63	\$ 0,00001 63	\$ 0,00001 63	\$ 0,000000 082	\$ 0,000000 082	\$ 0,000000 082	\$ 0,000029 816	\$ 0,000029 816	\$ 0,000029 816
MEJORAL FORTE	TAB 600 mg * 40	199994 18-3	3,95024E -05	200	7300 0	2400 0	\$ 0,00000 38	\$ 0,00000 38	\$ 0,00000 38	\$ 0,000000 019	\$ 0,000000 019	\$ 0,000000 019	\$ 0,000006 849	\$ 0,000006 849	\$ 0,000006 849

BIPROFEN 800 MG	TAB 800 mg * 60	200035 32-10	0,002103 753	200	7300 0	4800 0	\$ 0,00019 76	\$ 0,00020 70	\$ 0,00021 15	\$ 0,000000 988	\$ 0,000001 035	\$ 0,000001 058	\$ 0,000360 625	\$ 0,000377 794	\$ 0,000385 992	
IBUPROFENO TABLETAS RECUBIERTAS 800 MG	TAB 800 mg * 300	200271 70-3	0,000236 508	200	7300 0	2400 00	\$ 0,00001 30	\$ 0,00001 30	\$ 0,00001 30	\$ 0,000000 065	\$ 0,000000 065	\$ 0,000000 065	\$ 0,000023 739	\$ 0,000023 739	\$ 0,000023 739	
MOTRIN 800 MG TABLETAS RECUBIERTAS	TAB 800 mg * 30	31330-3	0,000619 377	200	7300 0	2400 0	\$ 0,00113 82	\$ 0,00123 59	\$ 0,00139 87	\$ 0,000005 691	\$ 0,000006 180	\$ 0,000006 994	\$ 0,002077 164	\$ 0,002255 535	\$ 0,002552 662	
DIANTAL TABLETAS RECUBIERTAS 400 MG	TAB 400 mg * 100	39681-1	2,02576E -06	200	7300 0	4000 0	\$ 0,00000 39	\$ 0,00000 39	\$ 0,00000 39	\$ 0,000000 019	\$ 0,000000 019	\$ 0,000000 019	\$ 0,000007 096	\$ 0,000007 096	\$ 0,000007 096	
MOTRIN 800 MG RETARD	TAB 800 mg * 30	40514-1	0,000160 542	200	7300 0	2400 0	\$ 0,00046 06	\$ 0,00050 08	\$ 0,00052 19	\$ 0,000002 303	\$ 0,000002 504	\$ 0,000002 609	\$ 0,000840 532	\$ 0,000913 971	\$ 0,000952 430	
IBUPROFENO 600 MG	TAB 600 mg * 50	43335-1	0,000534 295	200	7300 0	3000 0	\$ 0,00006 86	\$ 0,00007 04	\$ 0,00007 63	\$ 0,000000 343	\$ 0,000000 352	\$ 0,000000 381	\$ 0,000125 136	\$ 0,000128 471	\$ 0,000139 221	
IBUPROFENO TABLETAS RECUBIERTAS X 400 MG	TAB 400 mg * 100	51330-6	0,877794 918	200	7300 0	4000 0	\$ 0,04232 07	\$ 0,04728 12	\$ 0,05821 70	\$ 0,000211 603	\$ 0,000236 406	\$ 0,000291 085	\$ 0,077235 255	\$ 0,086288 136	\$ 0,106246 034	
TOTAL			100	200	7300		\$ 0,05680 61	\$ 0,06230 31	\$ 0,07466 26	\$ 0,000284 031	\$ 0,000311 515	\$ 0,000373 313	\$ 0,10367	\$ 0,11370	\$ 0,13626	
Diclofenaco																
DICLOFENAC O TABLETAS RECUBIERTAS 50 MG	TAB 50 mg * 30	199024 46-4	0,668881 1	75	2737 5	1500	\$ 0,10102 41	\$ 0,11808 95	\$ 0,16760 47	N A	\$ 0,001347	\$ 0,001575	\$ 0,002235	\$ 0,491651	\$ 0,574702	\$ 0,815676
PROLERTUS 140 MG	TAB 75 mg * 20	199314 25-5	9,22681E -05	75	2737 5	1500	\$ 0,00021 22	\$ 0,00021 22	\$ 0,00021 22		\$ 0,000003	\$ 0,000003	\$ 0,000003	\$ 0,001033	\$ 0,001033	\$ 0,001033

DIFLENAC 50 MG TABLETA DE LIBERACION RETARDADA	TAB 50 mg * 250	199383 05-2	0,016271 471	75	2737 5	1250 0	\$ 0,00543 42	\$ 0,00594 57	\$ 0,00611 35	\$ 0,000072	\$ 0,000079	\$ 0,000082	\$ 0,026447	\$ 0,028936	\$ 0,029752
DICLOFENACO GRAGEAS	GR 50 mg * 250	199403 75-4	0,043228 736	75	2737 5	1250 0	\$ 0,01455 37	\$ 0,01595 48	\$ 0,01854 51	\$ 0,000194	\$ 0,000213	\$ 0,000247	\$ 0,070828	\$ 0,077647	\$ 0,090253
VOLTAREN 150 /DICLOFENACO SODICO 150 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA	TAB 150 mg * 7	199875 72-1	0,005298 493	75	2737 5	1050	\$ 0,17334 70	\$ 0,17647 04	\$ 0,19069 18	\$ 0,002311	\$ 0,002353	\$ 0,002543	\$ 0,843622	\$ 0,858822	\$ 0,928033
DICLOFENACO 50MG TABLETA RECUBIERTA	TAB 50 mg * 20	20472- 1	0,061774 615	75	2737 5	1000	\$ 0,02331 59	\$ 0,02543 62	\$ 0,02789 80	\$ 0,000311	\$ 0,000339	\$ 0,000372	\$ 0,113471	\$ 0,123790	\$ 0,135770
DICLOFENACO TABLETAS DE LIBERACION RETARDADA	TAB 50 mg * 1	207750 -2	1,15335E -05	75	2737 5	50	\$ 0,00011 53	\$ 0,00011 53	\$ 0,00011 53	\$ 0,000002	\$ 0,000002	\$ 0,000002	\$ 0,000561	\$ 0,000561	\$ 0,000561
DICLOFENACO TABLETAS DE LIBERACION RETARDADA	TAB 50 mg * 1	207750 -6	0,193711 01	75	2737 5	50	\$ 14,4055 741	\$ 16,6010 315	\$ 19,4243 205	\$ 0,192074	\$ 0,221347	\$ 0,258991	\$ 70,10712 7	\$ 80,79168 7	\$ 94,53169 3
VOLTAREN 75 SR GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA	GR 50 mg * 20	227366 -3	0,000279 111	75	2737 5	1000	\$ 0,01213 36	\$ 0,01268 98	\$ 0,01335 41	\$ 0,000162	\$ 0,000169	\$ 0,000178	\$ 0,059050	\$ 0,061757	\$ 0,064990
VOLTAREN 50 MG	TAB 50 mg * 30	227368 -2	0,000286 031	75	2737 5	1500	\$ 0,00556 23	\$ 0,00667 17	\$ 0,00793 29	\$ 0,000074	\$ 0,000089	\$ 0,000106	\$ 0,027070	\$ 0,032469	\$ 0,038607
VOLTAREN TABLETAS DE LIBERACION PROGRAMADA A 100MG	TAB 100 mg * 10	227370 -1	0,002101 405	75	2737 5	1000	\$ 0,05254 39	\$ 0,05780 26	\$ 0,06715 77	\$ 0,000701	\$ 0,000771	\$ 0,000895	\$ 0,255714	\$ 0,281306	\$ 0,326834

FLOTAC 75MG PSULA	C TAB 75 mg * 20	228907 -4	0,000159 162	75	2737 5	1500	\$ 0,00481 57	\$ 0,00489 68	\$ 0,00497 15	\$ 0,000064	\$ 0,000065	\$ 0,000066	\$ 0,023436	\$ 0,023831	\$ 0,024195
ARTRITES 75 MG	TAB 75 mg * 20	23376- 3	0,007548 68	75	2737 5	1500	\$ 0,01244 69	\$ 0,03989 29	\$ 0,07272 40	\$ 0,000166	\$ 0,000532	\$ 0,000970	\$ 0,060575	\$ 0,194146	\$ 0,353923
DICLOFENAC O SODICO 50 MG	TAB 50 mg * 30	43526- 15	6,9201E- 06	75	2737 5	1500	\$ 0,00000 57	\$ 0,00000 57	\$ 0,00000 57	\$ 0,000000	\$ 0,000000	\$ 0,000000	\$ 0,000028	\$ 0,000028	\$ 0,000028
DICLOFENAC O SODICO 50 MG	TAB 50 mg * 200	43526- 20	0,000177 616	75	2737 5	1000 0	\$ 0,00011 53	\$ 0,00011 53	\$ 0,00011 53	\$ 0,000002	\$ 0,000002	\$ 0,000002	\$ 0,000561	\$ 0,000561	\$ 0,000561
DICLOFENAC O SODICO 50 MG TABLETAS	TAB 50 mg * 250	47618- 1	0,000147 629	75	2737 5	1250 0	\$ 0,00007 09	\$ 0,00007 09	\$ 0,00007 09	\$ 0,000001	\$ 0,000001	\$ 0,000001	\$ 0,000345	\$ 0,000345	\$ 0,000345
ARTRITES 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS	TAB 50 mg * 40	68090- 4	2,42204E -05	75		2000	\$ 0,00032 48	\$ 0,00032 48	\$ 0,00032 48	\$ 0,000004	\$ 0,000004	\$ 0,000004	\$ 0,001581	\$ 0,001581	\$ 0,001581
TOTAL			100	75	2737 5		\$ 14,8115 957	\$ 17,0657 264	\$ 20,0021 580	\$ 0,197488	\$ 0,227543	\$ 0,266695	\$ 72,08309 9	\$ 83,05320 2	\$ 97,34383 6
Ácido acetil salicílico															
CARDIOASPIRI NA 100 MG TABLETA CUBIERTA ENTERICA	TAB 100 mg * 30	198328 1-3	0,007771 484	1000	3650 00	3000	\$ 0,02657 38	\$ 0,03507 92	\$ 0,03685 95	\$ 0,000026 574	\$ 0,000035 079	\$ 0,000036 859	\$ 0,009699 442	\$ 0,012803 900	\$ 0,013453 703
ASA MK 100 MG TABLETAS	TAB 100 mg * 100	199305 73-9	0,023472 785	1000	3650 00	1000 0	\$ 0,00236 13	\$ 0,00260 48	\$ 0,00286 41	\$ 0,000002 361	\$ 0,000002 605	\$ 0,000002 864	\$ 0,000861 860	\$ 0,000950 745	\$ 0,001045 392
ACIDO ACETILSALICI LICO 100 MG	TAB 100 mg * 900	199362 96-12	0,078548 82	1000	3650 00	9000 0	\$ 0,00001 03	\$ 0,00001 24	\$ 0,00001 40	\$ 0,000000 010	\$ 0,000000 012	\$ 0,000000 014	\$ 0,000003 743	\$ 0,000004 532	\$ 0,000005 097
ACIDO ACETILSALICI LICO 100 MG	TAB 100 mg * 900	199362 96-8	0,875326 714	1000	3650 00	9000 0	\$ 0,06689 84	\$ 0,07299 31	\$ 0,09395 39	\$ 0,000066 898	\$ 0,000072 993	\$ 0,000093 954	\$ 0,024417 913	\$ 0,026642 485	\$ 0,034293 190

VIOL DOL 100 MG	TAB 100 mg * 1000	199503 77-3	0,007471 571	1000	3650 00	1000 00	\$ 0,00043 65	\$ 0,00059 78	\$ 0,00069 86		\$ 0,000000 436	\$ 0,000000 598	\$ 0,000000 699	\$ 0,000159 316	\$ 0,000218 214	\$ 0,000254 980
ACIDO ACETILSALECI LICO TABLETAS 100 MG	TAB 100 mg * 100	199539 70-5	0,000281 753	1000	3650 00	1000 0	\$ 0,00007 91	\$ 0,00007 91	\$ 0,00007 91		\$ 0,000000 079	\$ 0,000000 079	\$ 0,000000 079	\$ 0,000028 877	\$ 0,000028 877	\$ 0,000028 877
ACIDO ACETILSALECI LICO TABLETAS 100 MG	TAB 100 mg * 250	199539 70-6	0,000690 278	1000	3650 00	2500 0	\$ 0,00010 42	\$ 0,00010 52	\$ 0,00010 95		\$ 0,000000 104	\$ 0,000000 105	\$ 0,000000 110	\$ 0,000038 017	\$ 0,000038 405	\$ 0,000039 976
CARDIOASPIRI NA 81MG TABLETAS CON CUBIERTA ENTERICA	TAB 81 mg * 24	199593 98-1	0,004809 727	1000	3650 00	1944	\$ 0,02646 95	\$ 0,02720 86	\$ 0,02769 60		\$ 0,000026 469	\$ 0,000027 209	\$ 0,000027 696	\$ 0,009661 366	\$ 0,009931 126	\$ 0,010109 044
CARDIOASAWI N 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS	TAB 100 mg * 30	200112 06-3	0,000771 912	1000	3650 00	3000	\$ 0,00442 64	\$ 0,00470 82	\$ 0,00487 21		\$ 0,000004 426	\$ 0,000004 708	\$ 0,000004 872	\$ 0,001615 627	\$ 0,001718 475	\$ 0,001778 298
ASAWIN ADULTOS SABOR NARANJA	TAB 50 mg * 100	31867- 2	0,000376 435	1000	3650 00	5000	\$ 0,00137 09	\$ 0,00154 52	\$ 0,00163 62		\$ 0,000001 371	\$ 0,000001 545	\$ 0,000001 636	\$ 0,000500 363	\$ 0,000564 007	\$ 0,000597 231
ASPIRINA TABLETAS DE 0 5 G	TAB 50 mg * 100	36007- 5	1,76316E -07	1000	3650 00	5000	\$ 0,00000 09	\$ 0,00000 09	\$ 0,00000 09		\$ 0,000000 001	\$ 0,000000 001	\$ 0,000000 001	\$ 0,000000 313	\$ 0,000000 313	\$ 0,000000 313
ASAWIN 100 MG TABLETAS	TAB 100 mg * 100	57642- 1	0,000478 346	1000	3650 00	1000 0	\$ 0,00063 70	\$ 0,00066 28	\$ 0,00068 14		\$ 0,000000 637	\$ 0,000000 663	\$ 0,000000 681	\$ 0,000232 521	\$ 0,000241 905	\$ 0,000248 728
TOTAL			100	1000	3650 00		\$ 0,13	\$ 0,15	\$ 0,17		\$ 0,000129 368	\$ 0,000145 597	\$ 0,000169 465	\$ 0,047219 358	\$ 0,053142 983	\$ 0,061854 830
Ergotamina																
FENCAFEN TABLETAS	TAB 100 mg * 20	199129 66-2	1	1	365	20	\$ 175,98	\$ 279,48	\$ 309,93	N A	\$ 175,98	\$ 279,48	\$ 309,93	\$ 64.233,91 67	\$ 102.010,8 636	\$ 113.127,6 944

Tabla 3. Precios de las alternativas de comparación

Medicamento	Dosis (mg/día)	Precio mín por mg	Precio prom por mg	Precio máx por mg	Precio mín tto	Precio prom tto	Precio máx tto
Naratriptán	2.5	\$2.976,20	\$2987,07	\$3.216,63	\$1.086.313	\$1.090.281	\$1.174.072
Sumatriptán	50	\$261,10	\$270,55	\$309,96	\$95.302,37	\$98.753,82	\$113.135,99
Sumatriptán/naproxeno	85/500	\$92,92	\$98,66	\$103,41	\$33.917,25	\$36.011,94	\$37.746,34
Zolmitriptán	5	\$6.021,76	\$6.366,01	\$7.288,22	\$2.197.945	\$2.323.595	\$2.660.203
Acetaminofén + ASA + cafeína	500/500/300	\$1,88	\$1,88	\$1,88	\$687,87	\$687,87	\$687,87
Naproxeno	500	\$0,18	\$0,20	\$0,27	\$68	\$73,53	\$99,81
Ibuprofeno	200	\$0,05	\$0,06	\$0,07	\$20,73	\$22,74	\$27,25
Diclofenaco	75	\$14,81	\$17,06	\$20	\$5.406,23	\$6.228,99	\$7.300,79
Ácido acetil salicílico	1000	\$0,12	\$0,14	\$0,16	\$47,22	\$53,14	\$61,85
Ergotamina	1	\$1,75	\$2,79	\$3,09	\$642,34	\$1.020,11	\$1.131,28

1.5.6. Procedimientos, insumos o dispositivos

Los valores de los procedimientos, fueron tomados del Manual Tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001, con un ajuste promedio del 30%, y considerando un ajuste mínimo del 25% y máximo del 48%. En la tabla 6 se presentan los procedimientos incluidos en el análisis (Ver tabla 4).

Tabla 4. Costos unitarios

Procedimientos						
Intervención o procedimiento	CUPS	Cantidad total	% de uso	Vr. Mínimo (ISS + 25%)	Vr. Promedio (ISS + 30%)	Vr. Máximo (ISS + 48%)
Consulta de ingreso por medicina general	890801	4	100%	\$ 10.944	\$ 11.382	\$ 12.957
Consulta de urgencia por medicina general	890702	1	100%	\$ 15.531	\$ 16.153	\$ 18.389

1.5.7. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios:

1) La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología está “dominada”; 2) La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

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

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

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental, que en este caso corresponde a la disminución de episodios de migraña al mes. Esta razón indicaría el costo adicional por cada paciente que está libre de dolor a las 24 horas. En esta evaluación, dado que se incluyen seis 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 $RICE < \lambda$ (54).

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 (20).

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 (54).

Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita. Para el año 2015 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$ 16.613.950,8, según los datos del Banco de la República disponibles en su página web, lo que implica que 3 veces el PIB per cápita ascendió a \$ 49.841.852 (55).

Adicional a los resultados del case base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros se presentó en las secciones 2.5 y 2.6.

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

Todas las estimaciones se realizaron en el software TreeAge Pro 2016®.

2. Resultados

2.1. Resultados del caso base

En la tabla 6 y figura 2 se presentan los resultados del caso base. Ordenando las alternativas de menor a mayor costo, se evidencia que todas las alternativas terapéuticas incluidas en el análisis, se encuentran dominadas por la ergotamina que es la estrategia menos costosa y la segunda en efectividad y el sumatriptán en combinación con naproxeno, estrategia que presenta la mayor efectividad y los mayores costos con una relación de costo-efectividad de \$408.947. Se observa una clara diferencia en términos de efectividad y costos, vista como el conjunto de medicamentos de triptanes y algunos medicamentos de uso ambulatorio no específicos como los AINEs.

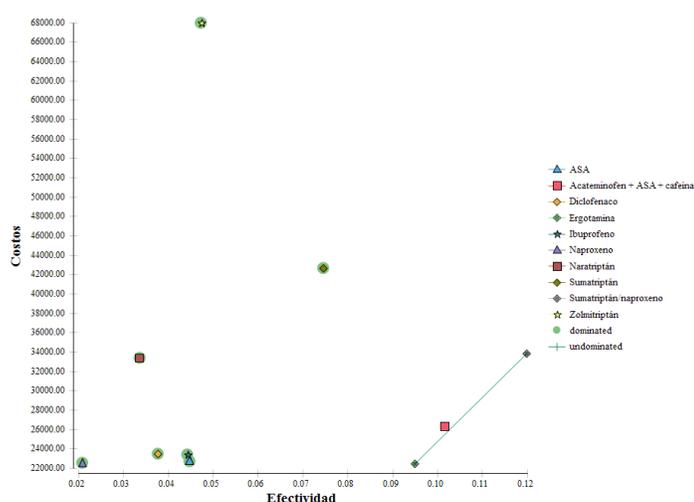
La figura 2 muestra la posición de las alternativas de comparación dentro del plano de costo-efectividad, se puede observar que las alternativas que presentan una mejor relación entre las dos variables, bien sea un costo menor por cada paciente libre de dolor

a las 24 horas o en su defecto, o un costo mayor pero más pacientes sin recurrencias del evento, son el sumatriptán/naproxeno y la ergotamina. También se observa que la siguiente estrategia terapéutica a tener en cuenta dada su efectividad, es la combinación de acetaminofén con ASA y cafeína.

Tabla 6. Resultados del caso base

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Ergotamina	\$ 22.455,19		0,09		
Naproxeno	\$ 22.508,47	\$ 53,27	0,02	-0,07	Dominada
ASA	\$ 22.715,55	\$ 260,35	0,04	-0,05	Dominada
Ibuprofeno	\$ 23.389,99	\$ 934,8	0,04	-0,05	Dominada
Diclofenaco	\$ 23.498,27	\$ 1.043,08	0,04	-0,06	Dominada
Acetaminofén/ ASA/cafeína	\$ 26.335,52	\$ 3.880,33	0,1	0,01	Dominada
Naratriptán	\$ 33.373,46	\$ 7.037,94	0,03	-0,07	Dominada
Sumatriptán/naproxeno	\$ 33.849,30	\$ 7.513,78	0,12	0,02	\$ 408.947
Sumatriptán	\$ 42.671,42	\$ 8.822,13	0,07	-0,05	Dominada
Zolmitriptán	\$ 67.974,35	\$ 34.125,05	0.05	-0,07	Dominada

Figura 2. Plano de costo-efectividad

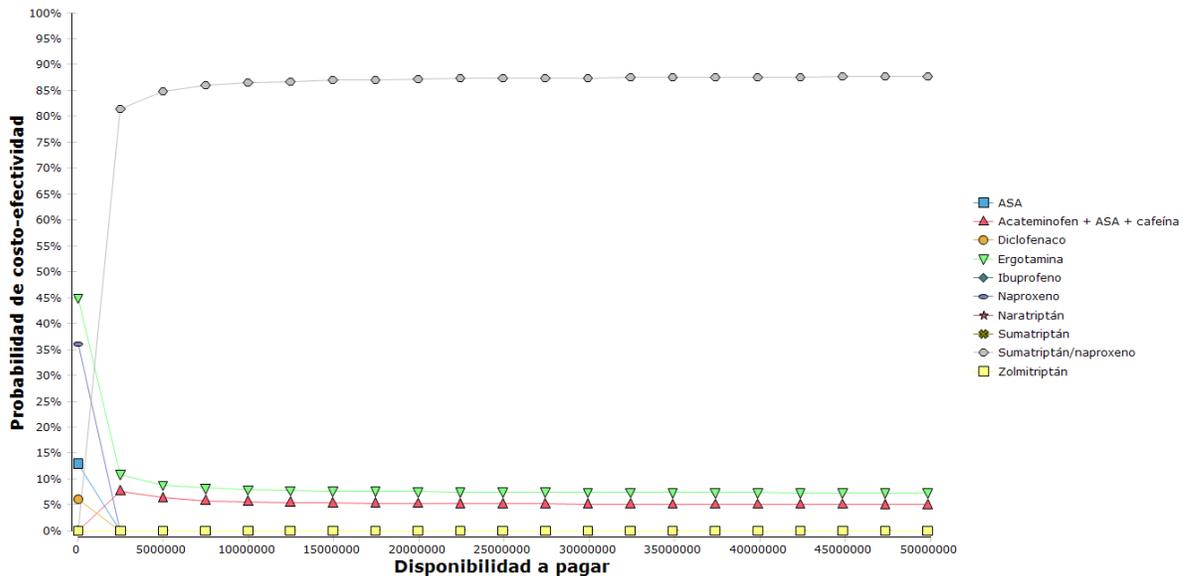


2.2. Análisis de sensibilidad

El modelo empleado para el análisis es probabilístico, se crearon las distribuciones de probabilidad de estar libre de dolor a las dos horas, 24 horas y el uso de medicación de rescate, al igual que para todos los costos por unidad mínima de cada medicamento, razón por la cual no se presenta un diagrama de tornado en esta sección. Los resultados del análisis de sensibilidad se muestran la curva de aceptabilidad de la figura 3.

Este análisis permite conocer con qué probabilidad cada una de las tecnologías es costo-efectiva teniendo en cuenta un umbral de disponibilidad a pagar de 1 o 3 veces el PIB per cápita del país, que para el año 2015 son \$ 16.613.950,8 y \$ 49.841.852,4 respectivamente. Se puede apreciar que los medicamentos con menor probabilidad de ser costo-efectivos son el zomitriptán, sumatriptán y medicamentos de uso ambulatorio no específicos como los AINEs. Caso contrario ocurre con el medicamento sumatriptán/naproxeno, que como resultado de la simulación tiene una probabilidad mayor de ser costo-efectiva (80-85%), incluso con valores por encima de tres veces el PIB. Si se considera un umbral del PIB, los medicamentos con mayor probabilidad ser costo-efectivos son la combinación, seguido de ergotamina (25%) y la combinación de acetaminofén con ASA y cafeína (15%). Este escenario se mantiene a cualquier nivel de disponibilidad a pagar.

Figura 3. Plano de costo-efectividad



3. Discusión

Los resultados del análisis de costo-efectividad, sugieren que desde la perspectiva del sistema de salud (SGSSS), la ergotamina y la combinación sumatriptán/naproxeno, podrían tener una mejor relación entre costos y efectividad para el tratamiento del episodio agudo de migraña en Colombia. Esta conclusión se mantiene ante variaciones en la mayoría de los parámetros. Los hallazgos del análisis de sensibilidad probabilísticos indican que incluso por debajo de un umbral del PIB (\$16.613.950), estos dos medicamentos y la combinación de acetaminofén con ácido acetil salicílico y cafeína, tienen una probabilidad más alta de ser costo-efectividad.

Existe un gran número de estudios de costo-efectividad para el tratamiento del episodio agudo de migraña, en especial para el grupo de triptanes. Las conclusiones que se reportan son similares a las encontradas en este estudio, la diferencia estriba en la disponibilidad de los diferentes triptanes para cada país, puesto que algunos de los medicamentos que reportaron ser más costo-efectivos en la literatura fueron rizatriptán, eletriptán y almotriptán, tres alternativas terapéuticas excluidas en el análisis por registros de comercialización vencidos y en el último caso, por no estar disponible en Colombia. Otra similitud con los estudios incluidos, fueron los comparadores entre los cuales se encontraba la ergotamina en combinación con cafeína (específicamente Cafergot) y por último los desenlaces en salud empleados para el análisis.

Entre las pocas diferencias con respecto a los estudios económicos, es la inclusión de recursos adicionales al costo del medicamento o costos indirectos, por ejemplo hospitalización y pérdidas de productividad laboral. Adicional a esto, las fuentes de información sobre la efectividad de las tecnologías, provienen en su gran mayoría de metanálisis con metodologías cuestionables de acuerdo con algunas revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas para el tratamiento de episodio agudo de migraña (45).

Un aspecto relevante para futuras investigaciones para esta condición de salud, son las pérdidas de productividad laborales, los costos asociados a las discapacidades y la carga socioeconómica que representa para el paciente, familia y empleadores.

4. Conclusiones

En conclusión, los resultados de esta evaluación indican que el sumatriptán/naproxeno y la ergotamina son potencialmente costo-efectivas comparadas con sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, ASA, acetaminofén/ASA/cafeína teniendo en cuenta la evidencia disponible para el desarrollo de esta evaluación económica.

5. Referencias bibliográficas

1. Buse D, Manack A, Serrano D, Reed M, Varon S, Turkel C, et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2012 Jan;52(1):3-17. PubMed PMID: 22106869.
2. Reddy DS. The pathophysiological and pharmacological basis of current drug treatment migraine headache. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2013;6(3):271-88.
3. Silva-Sieger F, Díaz-Silva G, Ardila M, Saavedra-Chacón MaF. La migraña: sobreconocido impacto en la población. *Acta Neurol Colomb* 2012;28:143-51.
4. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *The journal of headache and pain*. 2005 Dec;6(6):429-40. PubMed PMID: 16388337. Pubmed Central PMCID: 3452308.
5. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
6. Muñoz J, Volcy M, Sobrino F, Ramírez S, Uribe B. Consenso de expertos de la Asociación Colombiana de Neurología para el tratamiento preventivo y agudo de la migraña. *Acta Neurol Colomb* 2014;30(3):175-85.
7. Volcy M. Fisiopatología de la migraña. *Acta Neurol Colomb* 2013;29:44-52.
8. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2012 Aug;15(Suppl 1):S15-22. PubMed PMID: 23024559. Pubmed Central PMCID: 3444225.
9. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3-20. PubMed PMID: 25600718.
10. Giacomozzi AR, Vindas AP, Silva AA, Jr., Bordini CA, Buonotte CF, Roesler CA, et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2013 Jul;71(7):478-86. PubMed PMID: 23857614.
11. Morillo LE, Alarcon F, Aranaga N, Aulet S. Prevalence of migraine in Latin America. *Headache*. 2005;45:106-17.
12. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013 Jul;33(9):629-808. PubMed PMID: 23771276.
13. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol* 2012;54(10):629-37.
14. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aubé M. Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(Suppl. 2- S1-S2).
15. Takeuchi Y. Tratamiento agudo de migraña. *Acta Neurol Colomb*. 2013;29 (1 (Supl 1:1)):51-7.
16. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *SpringerPlus*. 2016;5:637. PubMed PMID: 27330903. Pubmed Central PMCID: 4870579.
17. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature reviews Neurology*. 2016 Aug;12(8):455-64. PubMed PMID: 27389092.

18. Pascual-Gómez J. Papel de los neuromoduladores en el tratamiento preventivo de la migraña. *REV NEUROL* 2009;49(1):25-32.
19. Prieto LC, Osorio DI, Rojas M. Evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña en Colombia y evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno, zolmitriptán, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña en Colombia.
20. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014. Disponible en <http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Manual%20Evaluacion%20economica.pdf> [Consultado en Mayo de 2015].
21. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual Metodológico de participación y deliberación. Bogotá D.C.: IETS; 2014. Disponible en <http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Manual%20Evaluacion%20economica.pdf> [Consultado en Mayo de 2015]
22. Visens LS. Actualización en la prevención y tratamiento de migraña. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2014; 74:147-57.
23. Szok D, Csati A, Vecsei L, Tajti J. Treatment of Chronic Migraine with OnabotulinumtoxinA: Mode of Action, Efficacy and Safety. *Toxins*. 2015 Jul;7(7):2659-73. PubMed PMID: 26193319. Pubmed Central PMCID: 4516935.
24. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) with gammaCore. Mechanism of Action. [Agosto 2016]. Available from: <http://gammaCore.com/en/healthcareproviders/gammacore-novel-non-invasive/mechanism-of-action>.
25. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Transcutaneous stimulation of the cervical branch of the vagus nerve for cluster headache and migraine. Interventional procedure guidance (IPG552). 2016.
26. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine Current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346(4):257-70.
27. Asseburg C, Peura P, Oksanen T, Turunen J, Purmonen T, et al. Cost-effectiveness of oral triptans for acute migraine : mixed treatment comparison. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 28 :4 (2012), 382-389.
28. Ramsberg J, y Henriksson M. The cost effectiveness of oral triptan therapy in Sweden. *Cephalalgia*, 2007, 27, 54-62.
29. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015;55(S4):221-35.
30. Zhang, L. and Hay J. Cost effectiveness analysis of rizatriptan and sumatriptan versus cafergot in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs* 2005; 29(7):635-642.
31. Ramsberg J. and Henriksson. The cost-effectiveness of oral triptan therapy in Sweden. *Cephalalgia*, 2007, 27, 54-62.
32. Wells, N. Hettiarachchi J, Drummond, M. Carter, D. Parpia, T et al. A Cost Effectiveness Analysis of Eletriptan 40 and 80 mg versus Sumatriptan 50 and 100 mg in the Acute Treatment of Migraine. *Value in Health*, Vol 6; No. 4. 2003.
33. Perfetto, E. Kathleen, A. Mullins, D. Subedi, P. Healey, P. An Economic Evaluation of Triptan Products for Migraine.

34. Derry CJ, Derry S, RA M. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews (Review). The Cochrane Library 2014, Issue 5. 2014.
35. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;2:CD008615. PubMed PMID: 22336849. Pubmed Central PMCID: EMS58354 PMC4167868.
36. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2012 (2):CD009663. PubMed PMID: 22336867. Pubmed Central PMCID: 4164476.
37. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;4:CD008541. PubMed PMID: 27096438.
38. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;5:CD008616. PubMed PMID: 24848613.
39. Glaxo Group Research. A randomized, Double-Blind Comparison of Sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of Migraine. Eur Neurol 1991; 314-322.
40. Diener HC., Jansenb JP., Rechesc A. Efficacy, Tolerability and Safety of Oral Eletriptan and Ergotamine plus Caffeine (Cafergot®) in the Acute Treatment of Migraine: A Multicentre, Randomised, Double-Blind Placebo-Controlled Comparison. Eur Neurol 2002;47:99–107.
41. Tfelt-Hansen P., Saxena P.R. Dahlof C. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European Consensus. Brain. 2000; 9-18.
42. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;10:CD009455. PubMed PMID: 24142263.
43. Rabbie R, Derry S, RA M. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 4. 2013.
44. 39. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;4:CD008783. PubMed PMID: 23633360.
45. 40. Dahlöf C, Bjorkman R. diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. Cephalgia 1993;13:117-23. Oslo. ISSN 0333-1024
46. McNeely W.and Goa K. Diclofenac-Potassium in Migraine. A Review. Drugs 1999 Jun; 57 (6): 991-1003.
47. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;4:CD008041. PubMed PMID: 23633350.
48. Goldstein J. Silberstein S., Saper J. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Combination Versus Ibuprofen for Acute Migraine: Results From a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Placebo-Controlled Study. Headache 2006;46:444-453
49. Lipton R., Stewart W., Ryan R. Efficacy and safety of Acetaminophen, Aspirin and Caffeine in Alleviating Migraine Headache Pain. Arch Neurol. 1988; 55:210-217.
50. CADTH (2007). Triptans for acute migraine: comparative clinical effectiveness and cost-effectiveness. Report in brief.
51. Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. Quality of Life Research. 2011;20(4):601-8. PubMed PMID: 21063786.

52. Servicio Occidental de Salud. Protocolo para manejo ambulatorio de adultos con cefalea (no incluye embarazadas). 2006.
53. Colombiana de Salud. Guía de atención en prioritaria. 2012.
54. Vidal, N. Galant A, y Izquierdo Y. Protocolo diagnóstico de cefaleas de reciente comienzo. 2007.
55. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3 ed. New York: Oxford University Press; 2005.
58. Banco de la República. PIB total y por habitante. 2014. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/pib> [acceso: 11 de diciembre de 2014]).
56. Banco de la República. PIB total y por habitante. 2015. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/pib> [acceso: 10 de noviembre de 2015]).
59. Ministerio de Salud y Protección Social.

6. Anexos

Anexo 1. Descripción de tecnologías

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación de control precio	Precio controlado	Fuente precios
Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.		Ergotamina	Sí, en combinación con cafeína. Todas las concentraciones en tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco y en cápsula.	Sí	No	La dosis inicial usualmente es de 1 a 2 mg de ergotamina por vía oral, seguidos de 1 a 2 mg cada 30 a 60 minutos. La dosis máxima es de 6 mg/día y 10 mg cada semana.	Hacer seguimiento a la ocurrencia de isquemia periférica (extremidades frías, pulso débil, parestesia, dolor). Vigilar la aparición de signos o síntomas que sugieran angina cardiaca o abdominal.	Serios Cardiovascular es: pulso ausente, fibrosis valvular aórtica, extremidades frías, cianosis, anomalías en el electrocardiograma, trastorno gangrenoso, isquemia, dolor precordial. Gastrointestinal es: fibrosis retroperitoneal. Respiratorios: fibrosis pulmonar. Otros: ergotismo, o síntomas de abstinencia.			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación de precio	Precio controlado	Fuente precios
Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.		Naproxeno	Sí. Todas las concentraciones en tabletas con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, cápsula y suspensión oral.	No	No	La dosis recomendada de naproxeno sódico para el alivio de dolores debidos a cefalea es de 220 a 440 mg inicialmente, seguido de 220 mg cada 8 a 12 horas según sea necesario mientras que los síntomas persistan. La dosis diaria no debe exceder 440 mg en un período de 8 a 12 horas, y 660 mg en 24 horas. La duración de la terapia no debe ser mayor a 10 días a menos que sea dirigida por un médico.	Se recomienda control y seguimiento a pacientes hipertensos, para detectar la posible exacerbación de su condición. Realizar conteos celulares sanguíneos para los pacientes en terapia a largo plazo. Vigilar la aparición de signos de sangrado en pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamiento con warfarina y otros anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina o ISRS. Hacer seguimiento a la función renal en adultos mayores y pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, hipovolemia o deshidratación. Vigilar los signos de empeoramiento de la función renal en pacientes con enfermedad renal avanzada.	<p>Comunes</p> Cardiovasculares: edema (3 a 9%). Dermatológicos: equimosis (3 a 9%), prurito (3 a 9%), erupción cutánea (hasta el 3%). Gastrointestinal es: dolor abdominal (3 a 9%), estreñimiento (3 a 9%), acidez estomacal (3 a 9%), náuseas (3 a 9%), indigestión (14%). Neurológicos: mareos (3 a 9%), dolor de cabeza (3 a 15%), somnolencia (3 a 9%). Óticos: ototoxicidad (3 a 9%), tinitus (1 a 3%). Respiratorios: disnea (3 a 9%).			
								<p>Serios</p> Cardiovasculares: falla cardíaca congestiva, vasculitis. Dermatológicos: eritema multiforme, dermatitis exfoliante generalizada, síndrome de Stevens-			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación de control de precio	Precio controlado	Fuente precios
Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.		Ibuprofeno	Sí	Sí	No	La dosis recomendada es de 400 mg vía oral cada 24 horas hasta por 10 días.	Hacer mediciones de hemoglobina o hematocrito en pacientes que muestren signos o síntomas de anemia, la cual puede indicar sangrado gástrico oculto cuando el uso es crónico. En pacientes con terapia a largo plazo, revisar periódicamente el perfil químico y conteo celular sanguíneo. Se recomienda control y seguimiento a pacientes hipertensos, con retención de fluidos o CHF por posible exacerbación. Realizar pruebas de la función hepática dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento y cada 6 a 12 meses desde entonces en los pacientes de bajo riesgo, y dentro del primer mes de inicio del tratamiento y cada 3 a 6 meses desde entonces en los pacientes de alto riesgo (insuficiencia renal, dosis altas o terapia prolongada con AINEs, o consumo múltiple	<p><i>Comunes</i></p> Cardiovasculares: hipotensión. Dermatológicos: erupción cutánea (3 a 9%) Endocrino-metabólicos: hipernatremia, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, elevación de la concentración plasmática de la deshidrogenasa láctica. Gastrointestinales: acidez estomacal (3 a 9%), flatulencia, náuseas (3 a 9%), vómito (1 a 3%). Neurológicos: mareos (3 a 9%), dolor de cabeza (1 a 3%). Renales: retención urinaria, elevación del BUN.			
								<p><i>Serios</i></p> Cardiovasculares: falla cardíaca congestiva (menos del 1%), infarto del miocardio, hipotensión (menos del 1%), tendencia a trombosis.			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación de control de precio	Precio controlado	Fuente precios
Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.		Diclofenaco	No. Está cubierto diclofenaco sódico, pero no cubre el potásico.	No	No	La dosis recomendada por vía oral es de 50 mg de diclofenaco potásico.	Durante el tratamiento se recomienda seguimiento a la función renal en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación o hipovolemia. Si es necesario, vigilar de cerca el empeoramiento de la función renal en pacientes con enfermedad renal avanzada. Evaluar cuidadosamente los signos de sangrado en pacientes que pueden verse afectados adversamente por alteraciones en la agregación plaquetaria. Considerar la evaluación periódica de perfiles químicos y de conteos celulares sanguíneos en pacientes en tratamiento a largo plazo. Hacer seguimiento a los signos y síntomas de eventos trombóticos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular,	Comunes Cardiovasculares: retención de líquidos corporales, edema, hipertensión. Dermatológicos : prurito (1.4%), erupción cutánea. Gastrointestinal es: dolor abdominal (7%), estreñimiento (3.2%), diarrea (2.3%), flatulencia, acidez estomacal, indigestión (1.2%), náuseas (3% a 16.5%), vómitos (5.8%). Hematológicos: anemia, trastorno de la coagulación sanguínea con tiempo prolongado de sangrado. Hepática: alteraciones en pruebas de función hepática. Neurológicos: mareos (1% a 3.5%), cefalea (12.5%), somnolencia (2.6%). Óticos: tinnitus. Renales: función renal alterada. Serios			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación control de precio	Precio controlado	Fuente precios
Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.		Ácido acetilsalicílico	Sí. Todas las concentraciones en tabletas con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco y en cápsula.	No	No	La dosis habitual y máxima para tratar la migraña es de 1000 mg por vía oral cada 24 horas, en una sola toma.	Vigilar signos de sangrado en pacientes con trastornos de la coagulación. Evitar el uso en enfermedad de úlcera péptica activa. Se puede producir daño fetal; evitar el uso durante el tercer trimestre del embarazo debido a la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso fetal.	<i>Serios</i> Gastrointestinal es: úlcera gastrointestinal. Hematológicos: sangrados. Respiratorios: broncoespasmo. Óticos: tinnitus. Oftálmicos: degeneración macular exudativa relacionada con el envejecimiento. Otros: angioedema, síndrome de Reye.			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación control de precio	Precio controlado	Fuente precios
Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.		Acetaminofén /Ácido acetilsalicílico /Cafeína	No	Sí	No	Dos tabletas de 250 mg de ácido acetilsalicílico, 250 mg de acetaminofén y 65 mg de cafeína por vía oral, cuando los síntomas aparecen. En caso necesario, tomar otros 2 tabletas trascurridas 4 ó 6 horas entre dosis, sin exceder de 6 tabletas en un lapso de 24 horas.	No debe ser administrado concomitantemente con otros productos que contengan ácido acetilsalicílico o acetaminofén. Antes de tratar una sospecha de migraña en pacientes no previamente diagnosticados así como en pacientes que presenten síntomas atípicos, deben descartarse previamente otras afecciones neurológicas potencialmente graves. Este producto no debe ser usado en pacientes que durante los últimos 3 meses hayan experimentado cefaleas durante más de 10 días al mes. Debe considerarse el diagnóstico de cefalea por abuso de medicación en estos pacientes y el tratamiento deberá discontinuarse.	Nerviosismo, náuseas, malestar abdominal, insomnio, disminución del apetito (raro), mareos, temblor, parestesia, tinitus pulsátil, arritmia, boca seca, diarrea, vómito, fatiga, aumento de la frecuencia cardiaca, inquietud.			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación de control de precio	Precio controlado	Fuente precios
							Administrar con precaución en pacientes con riesgo de deshidratación (vómitos, diarrea o antes/después de cirugía mayor).				

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación control de precio	Precio controlado	Fuente precios	
Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.	Naratriptán		No	Sí	No	La dosis recomendada es de 2.5 mg por vía oral. Si hay reaparición de los síntomas o hay una respuesta parcial, puede administrarse una segunda dosis con un intervalo de mínimo de cuatro horas entre las dos dosis. La dosis total no debe exceder de 5 mg en un período de 24 horas. Si no hay respuesta a la primera dosis no debe tomarse una segunda dosis para el mismo episodio de migraña, sin embargo puede tomarse para ataques subsiguientes.	Efectuar una evaluación cardiovascular antes del tratamiento en pacientes no tratados previamente con triptanes y con múltiples factores de riesgo de enfermedad coronaria. Si dicha evaluación es negativa, considerar el seguimiento al ECG en con supervisión médica, inmediatamente después de la primera dosis y hacer seguimiento periódico en los pacientes que reciban terapia intermitente a largo plazo. Realizar una evaluación cardiovascular en pacientes con alto riesgo cardíaco que experimenten sensación de opresión, dolor o presión en el tórax, garganta, cuello o mandíbula	<p><i>Comunes</i></p> Gastrointestinal es: náusea (hasta 5%). Neurológicos: mareos (hasta 2%), parestesia (hasta 2%), somnolencia (hasta 2%). Otros: fatiga (2%).	<p><i>Serios</i></p> Cardiovascular es: anomalidades en el electrocardiograma, infarto de miocardio, isquemia periférica, isquemia miocárdica transitoria, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular. Gastrointestinal es: colitis isquémica. Hematológicos: infarto esplénico. Inmunológicos: reacción de hipersensibilida			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación control de precio	Precio controlado	Fuente precios
							después del tratamiento para confirmar que los síntomas no son de origen cardíaco, así como en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo cardiovascular. Hacer control de la presión arterial durante el tratamiento.	d. Neurológicos: accidente cerebrovascular. Otros: angioedema, síndrome de serotonina.			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación de control de precio	Precio controlado	Fuente precios
Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.	Sumatriptán		No	Sí	No	<p><i>Vía subcutánea:</i> 1 a 6 mg como una dosis única, que se puede repetir después de 1 hora si es necesario y si hubo alguna respuesta con la primera dosis, sin exceder la dosis máxima de 12 mg en un periodo de 24 horas.</p> <p><i>Vía oral:</i> entre 25 y 100 mg, la cual se puede repetir después de 2 horas si es necesario, sin exceder la dosis máxima de 200 mg en un periodo de 24 horas. En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada cada dosis no debe exceder los 50 mg.</p> <p><i>Vía intranasal en spray:</i> varía entre 5 y 20 mg en una fosa nasal, que se puede repetir después de 2 horas si el episodio de migraña reaparece o persiste, sin exceder la dosis máxima</p>	<p>Llevar a cabo una evaluación cardiovascular en pacientes no tratados previamente con triptanes y en aquellos con múltiples factores de riesgo cardiovascular (edad avanzada, diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad, antecedentes familiares de enfermedad coronaria) al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Hacer un electrocardiograma inmediatamente después de la administración de la primera dosis en pacientes con múltiples factores de riesgo predictivos de enfermedad arterial coronaria. Realizar un examen neurológico antes de la terapia para excluir condiciones neurológicas potencialmente graves que puedan tener síntomas migrañosos, o en pacientes que presentan síntomas de migraña atípica.</p>	<p><i>Comunes</i></p> <p>Gastrointestinal es: mal sabor en la boca (vía intranasal 13.5% a 24.5%), náuseas y vómitos (vía intranasal). Cardiovascular es: malestar en el pecho (1% a 5%). Dermatológicos: dolor en el sitio de aplicación (26%), enrojecimiento (7%), dolor en el lugar de la inyección, reacción en el sitio de inyección (59% a 63%). Músculo-esqueléticos: debilidad muscular (5%), dolor de cuello (hasta 5%). Neurológicos: sensación anormal (vía oral 5% a 6%, vía subcutánea 7.8% a 42%), sensación de ardor (1% a 7%), mareos (hasta 12%), entumecimiento (1% a 5%), sensación de calor y frío (vía oral 2% a 3%; vía subcutánea 11%), vértigo (vía oral hasta 2%, vía</p>			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación de control de precio	Precio controlado	Fuente precios
Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.	Sumatriptán/ Naproxeno		No	Sí	No	La dosis usual en adultos es de una tableta con una combinación fija de 85 mg de sumatriptán y 500 mg de naproxeno por vía oral, la cual se puede repetir después de 2 horas si es necesario y sin exceder la dosis máxima de 170 mg de sumatriptán y 1000 mg de naproxeno en un periodo de 24 horas. Debido a que la combinación de dosis fija contiene más sumatriptán que la dosis efectiva más baja, se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de forma individual.	Hacer seguimiento a la función renal en pacientes con deshidratación, insuficiencia renal leve o moderada o enfermedad renal preexistente. Evaluar la función hepática en pacientes con síntomas sugestivos de disfunción hepática o pruebas hepáticas anormales. Hacer controles de hematocrito y hemoglobina en pacientes con signos o síntomas sugestivos de anemia. Vigilar cuidadosamente a los pacientes que puedan verse afectados por cambios en la función plaquetaria, como aquellos con trastornos de la coagulación o en tratamiento anticoagulante. Evaluar periódicamente conteo sanguíneo completo y perfiles de química sanguínea en pacientes en tratamiento a largo plazo. Realizar una evaluación	<p><i>Comunes</i></p> <p>Renales: nefrotoxicidad. Otros: dolor de cuello (3%).</p> <p><i>Serios</i></p> <p>Cardiovascular es: síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, retención de líquidos corporales, arritmia cardíaca, dolor torácico (3%), edema, insuficiencia cardíaca, hipertensión, crisis hipertensiva, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular. Dermatológicos: eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. Endocrino-metabólicos: hipercalemia. Gastrointestinal es: úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal. Hematológicos: Anemia, Hemorragia Hepáticos:</p>			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación de control de precio	Precio controlado	Fuente precios
Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña.	Zolmitriptán		No	Sí	No	La dosis recomendada por vía intranasal es 2.5 mg en una fosa nasal, la cual se puede repetir después de 2 horas si es necesario y sin exceder una dosis de 5 mg en cada aplicación de spray nasal. La dosis máxima en un período de 24 horas es de 10 mg.	Llevar a cabo una evaluación cardiovascular en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular (edad avanzada, diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad, antecedentes familiares de enfermedad coronaria) al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Hacer un electrocardiograma inmediatamente después de la administración de la primera dosis en pacientes con múltiples factores de riesgo predictivos de enfermedad arterial coronaria. Hacer control de la presión arterial de forma rutinaria durante el tratamiento.	<p><i>Comunes</i></p> <p>Gastrointestinal es: náuseas (1% a 4%), sentido del gusto alterado (17% a 21%), xerostomía (2% a 3%). Neurológicos: mareos (3% a 6%), hiperestesia (1% a 5%), parestesia (5% a 10%), somnolencia (1% a 4%) Respiratorios: dolor en la garganta. Otros: dolor, tensión, presión, pesadez (2% a 4%).</p> <p><i>Serios</i></p> <p>Cardiovascular es: espasmo de las arterias coronarias, hipertensión (0.1% a 1%), infarto de miocardio (menos del 0.1%), arritmia ventricular. Neurológicos: hemorragia</p>			

Población	Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos	Presentación control de precio	Precio controlado	Fuente precios
								cerebral, accidente cerebrovascular, cefalea, uso excesivo del medicamento, hemorragia subaracnoidea. Oftálmicos: pérdida visual inexplicable.			

Anexo 2. Búsqueda de literatura económica

Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Center for Reviews and Dissemination-CRD

Estrategia de Búsqueda
1. ((MeSH DESCRIPTOR Migraine with Aura EXPLODE ALL TREES)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
2. ((MeSH DESCRIPTOR Migraine EXPLODE ALL TREES)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
3. ((migraine)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
4. ((VALPROIC ACID)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
5. ((TOPIRAMATE)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
6. ((BOTULINUM TOXIN)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
7. ((Naratriptan)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
8. ((Sumatriptan)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
9. ((NAPROXEN)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016
10. ((Zolmitriptan)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016

11. ((gammacore)) and ((transcutaneous vagus nerve stimulation)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016

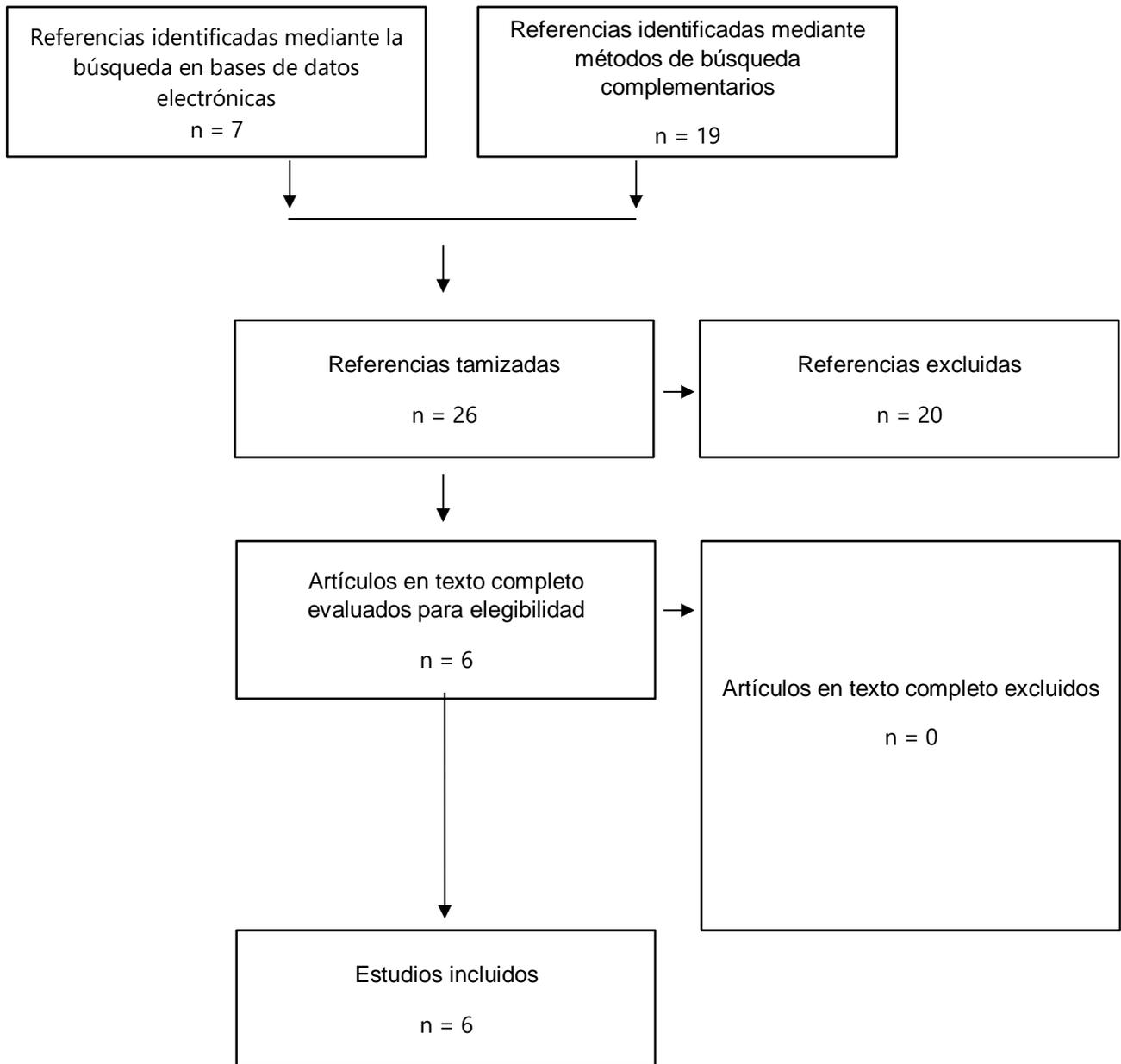
12. ((cefaly)) and ((supraorbital transcutaneous stimulator)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2006 TO 2016

#1 OR #2 OR #3

#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

#13 AND #14

Anexo 3. Diagrama PRISMA



Anexo 4. Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Thompson et al./2005	An economic evaluation of rizatriptan in the treatment migraine	Árbol de decisión	El análisis muestra que el rizatriptán es una estrategia costo-efectiva para pacientes que presentan migrañas moderada-severas.
Ramsberg J. and Henriksson M./2007	Cost-effectiveness of oral triptan therapy in Sweden	Árbol de decisión	Todas las estrategias son dominantes, excetuando rizatriptán de 10 mg y eletriptán 40 mg.
Zhang L. and Hay J./2005	Cost-effectiveness analysis of rizatriptan and sumatriptan versus Cafergot in the acute treatment of migraine	Árbol de decisión	Rizatriptán y sumatriptán fueron menos costosos y más efectivos que Cafergot en el tratamiento de un episodio agudo de migraña.
Evans et al./1997	Economic evaluation of oral sumatriptan compared with oral caffeine/ergotamine for migraine	Árbol de decisión	El análisis muestra que los beneficios en salud y los costos incrementales favorecen el uso de sumatriptán más que la cafeína/ergotamina oral.
Perfetto et al./2005	An economic evaluation of triptan products for migraine	Evaluación económica de un solo estudio (ECA)	Los resultados de este estudio soportan el uso de eletriptán para el tratamiento de episodio agudo.
Wells et al./2003	A cost-effectiveness of eletriptan 40 and 80 mg versus sumatriptan 50 and 100 mg in the acute treatment of migraine	Evaluación económica de un solo estudio (ECA)	Los resultados de este estudio sugieren el uso de eletriptán, por su costo y episodios agudos tratados de manera exitosa en comparación con el sumatriptán.

Anexo 5. Búsqueda de ponderaciones de utilidad

Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Medline

Estrategia de búsqueda

Reporte de búsqueda No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	31/10/16
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp migraine disorders/ (23803) 2. migraine disorders.tw. (20) 3. (disorder\$ adj3 migraine\$.tw. (1003) 4. migraine\$.tw. (28117) 5. (migraine\$ adj3 headache\$.tw. (6810) 6. (migraine\$ adj3 variant\$.tw. (202) 7. (sick adj3 headache\$.tw. (28) 8. (chronic adj3 migraine\$.tw. (1801) 9. (episodic adj3 migraine\$.tw. (861) 10. (hemicrania adj3 migraine\$.tw. (27) 11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (32550) 12. EuroQol-5D.tw. (820) 13. eq5d.tw. (308) 14. (eq adj3 5d).tw. (4588) 15. eq-5d.tw. (4577) 16. 12 or 13 or 14 or 15 (5302) 17. 11 and 16 (14)
Referencias identificadas	14
Referencias sin duplicados	13

Referencias seleccionadas

1. Gillard PJ, Devine B, Varon SF, Liu L, Sullivan SD. Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. *Value in Health*. 2012;15(3):485-94. PubMed PMID: 22583459.
2. Stafford MR, Hareendran A, Ng-Mak DS, Insinga RP, Xu R, Stull DE. EQ-5DTM-derived utility values for different levels of migraine severity from a UK sample of migraineurs. *Health & Quality of Life Outcomes*. 2012;10:65. PubMed PMID: 22691697. Pubmed Central PMCID: PMC3407525.
3. Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, Peng KP, Ng K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in

Taiwan. Cephalgia : an international journal of headache. 2013;33(3):171-81. PubMed PMID: 23203506.

4. Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. Quality of Life Research. 2011;20(4):601-8. PubMed PMID: 21063786.

Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Embase

Estrategia de búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	31/10/2016
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'migraine'/exp (56674) #2 'migraine':ab,ti (39885) #3 (familial NEAR/3 migraine*):ab,ti (909) #4 (headache NEAR/3 migrain*):ab,ti (7670) #5 (hemicrania*):ab,ti (1188) #6 (migraine* NEAR/3 disorder*):ab,ti (1444) #7 (chronic NEAR/3 migrain*):ab,ti (3312) #8 (episodic NEAR/3 migrain*):ab,ti (1530) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (57190) #10 'EuroQol-5D':ab,ti (1242) #11 'eq5d':ab,ti (957) #12 (eq NEAR/3 5d):ab,ti (8221) #13 'eq-5d':ab,ti (8275) #14 valproat*:ab,ti (12285) #15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (9710) #16 #9 AND #14 (52) #17 #15 AND ('article'/it OR 'article in press'/it) (20)
Referencias identificadas	20
Referencias sin duplicados	20

Anexo 6.

Informe del proceso participativo

Evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña.

Evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña.

Evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña.

**Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud (ETES)
Subdirección de Participación, Deliberación y Comunicaciones**

Bogotá, diciembre de 2016

Introducción

El presente informe describe el proceso de participación, para la evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña, la evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña y la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña. Tecnologías priorizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social dentro del marco del contrato interadministrativo N° 243 de 2016.

En este documento se presentan los actores clave invitados al proceso de participación, con especial énfasis en quienes tuvieran experiencia comprobada en el manejo de la enfermedad. El documento contiene algunas de las opiniones y recomendaciones obtenidas por los expertos a partir de su experiencia y práctica clínica, la cual es complementada con una revisión de la mejor evidencia disponible y la realización de entrevistas personales, en distintas Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud con amplio reconocimiento en el tratamiento de la especialidad médica de la Evaluación.

Complementario a la búsqueda de información a través de la consulta de evidencia y los canales personalizados para obtener datos que respondan a los objetivos planteados, se publica en el sitio web del IETS un reporte preliminar, con la finalidad de obtener comentarios y recomendaciones del público en general. Por medio de la red social, Twitter, se difunde el protocolo de cada evaluación para comentarios.

Objetivo general

Describir los espacios de discusión, socialización y refinamiento en el proceso de evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña, la evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña y la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña.

Objetivos específicos

- Describir el proceso de participación en el refinamiento de la pregunta de investigación, diseñada con la estrategia PICO (población, intervención, comparadores, outcomes - desenlace), para ponerla en consideración del público en general y recibir observaciones sobre ésta, a través de la página web.
- Describir el proceso de participación en el refinamiento de la pregunta económica, diseñada con la estrategia PICO (población, intervención, comparadores, outcomes - desenlace), para ponerla en consideración del público en general y recibir observaciones sobre ésta, a través de la página web.

- Presentar y discutir con actores clave la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña.

1. Metodología

Para el logro de los objetivos propuestos se realizaron las siguientes actividades:

6.1.1. Diseño y refinamiento de la pregunta PICO clínica

El diseño y refinamiento de la pregunta PICO clínica, tuvo como inicio un proceso de identificación de actores clave, para este proceso se determinó convocar las siguientes audiencias de interés así: profesionales en neurología, medicina interna y medicina familiar, médicos en áreas asistenciales con experiencia en manejo de la enfermedad; asociaciones científicas que los agremian, así como pacientes y cuidadores (asociaciones de usuarios).

En el caso de las agremiaciones las invitaciones fueron dirigidas al presidente o director para que al interior de estas entidades realizaran el proceso de delegación respectiva. A cada uno de ellos, se les envió invitación vía correo electrónico y vía telefónica se realizó confirmación de recibido de la carta de convocatoria y de asistencia, realizando la difusión del evento y la importancia de su participación. Al igual se surtió el proceso de convocatoria con los demás actores identificados.

1.1.1. Identificación y difusión actores clave

Los actores clave identificados y convocados a la reunión de diseño y refinamiento de la pregunta PICO clínica fueron los siguientes:

Nombre	Perfil
Sergio Francisco Ramírez	Presidente. Asociación Colombiana de Neurología.
Joe Muñoz	Jefe de servicios de Neurología. Hospital Universitario Méderi. Especialista en Neurología y experto en Migraña y enfermedades relacionadas, Tolerancia y dependencia en migraña crónica.
Helí Hernández	Presidente. Asociación Colombiana de Medicina Interna.
Dora Patricia Bernal	Presidente. Sociedad Colombiana de Medicina Familiar.
Yuri Takeuchi	Decana. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad ICESI.
Maria Eugenia Toro	Presidente. Instituto Neurológico de Colombia.
Gustavo Pradilla Ardila	Representante de la Facultad de Salud. Universidad UIS.
Diego Rosselli	Docente. Pontificia Universidad Javeriana.

Orlando Carreño	Neurólogo Pediatra. Investigador.
Michel Volcy	Delegado. Instituto Neurológico de Colombia.
Fidel Ernesto Sobrino Mejia	Delegado. Asociación Colombiana de Neurología.
Sergio Ramírez	Neurólogo. Asociación Colombiana de Neurología.
Bernardo Uribe García	Neurólogo. Clínica de la Presentación.
Juan Diego Jimenez Jaramillo	Médico cirujano. Neurólogo de Urgencias. Miembro activo del grupo colombiano de expertos en el estudio y manejo de la cefalea. Experto en Trastornos neurológicos, epilepsia, cefalea y neurología vascular.
Guillermo Miranda	Neurólogo. Delegado. Centro Neurológico del Norte CNN.
Gina Paola Becerra Aldana	Médico cirujano. Neuróloga. Experta en Neurología y neuroinmunología, urgencias neurológicas.
Camilo Ernesto Castañeda Cardona	Médico cirujano. Neurólogo clínico. Universidad Javeriana.
Mauricio Riveros Castillo	Jefe de neurocirugía. Hospital Universitario Méderi. Especialista en Neurología Clínica.
Karem Parejo	Presidente. Asociación colombiana de Medicina del sueño.
María Fernanda Lengua Orjuela	Presidente. Asociación Colombiana de Neurología Pediátrica.
Hernán Bayona	Neurólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá

1.1.2. Reunión grupo focal

Se realizó una reunión de grupo focal el día 18 de julio de 2016 vía webex. El desarrollo de la reunión permitió al grupo desarrollador presentar para su discusión, la metodología general y la pregunta de investigación en formato PICO para la evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña y la evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña. (Ver Anexo N°1 acta de reunión).

Nombre	Perfil
Juan Diego Jiménez Jaramillo	Médico cirujano. Neurólogo de Urgencias. Miembro activo del grupo colombiano de expertos en el estudio y manejo de la cefalea. Experto en Trastornos neurológicos, epilepsia, cefalea y neurología vascular.
Gina Paola Becerra Aldana	Médico cirujano. Neuróloga. Experta en Neurología y neuroinmunología, urgencias neurológicas.
María Fernanda Lengua Orjuela	Neuróloga pediatra. Asociación Colombiana de Neurología Pediátrica

1.1.3. Entrevistas individuales

Se realizó entrevista con el doctor Joe Fernando Muñoz Cerón, neurólogo. Asociación Colombiana de Neurología (delegado) el día 02 de agosto. (Ver anexo N° 2. Acta de reunión).

1.2. Discusión de la metodología general y el modelo preliminar para la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña.

En esta fase del proceso se realizó una nueva identificación de actores, haciendo especial énfasis en expertos (economistas en salud y académicos en Universidades) e invitando a los expertos que habían participado en la validación de la pregunta PICO clínica.

Los actores identificados fueron:

Nombre	Perfil
Elizabeth Parody	Universidad ICESI
Lina María Vera Cala	Directora. Investigación y Extensión de la Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander.
Ismael Estrada Cañas	Universidad Industrial de Santander.
Nelson Alvis	Universidad de Cartagena.
Cesar Augusto Guevara	Universidad ICESI.
Liliana Chicaiza	
Raúl Castro Rodríguez	Universidad de los Andes.
Jorge Díaz	Universidad Nacional de Colombia.
Fernando Jaramillo Mejía	Director de Investigaciones. Grupo de Investigación en Economía. Facultad de Economía. Universidad del Rosario.
Jhon James Mora Rodríguez	Director. Grupo de Investigación Economía, Políticas Públicas. Universidad ICESI.
María Victoria Ocampo Rodríguez	Directora. Especialización en Economía y Gestión de la Salud. Universidad Jorge Tadeo Lozano.
Jorge Julián Osorio Gómez	Decano. Grupo Observatorio de Salud Pública. Universidad CES.
Adolfo Contreras	Director. Centro para el Desarrollo y Evaluación de Políticas y Tecnología en Salud Pública, CEDETES. Universidad del Valle.
Hernando Gaitán	Director. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud - GETS. Universidad Nacional de Colombia.
	Presidente. Sociedad Colombiana de Economistas.
Carlos Julio Martínez Becerra	Decano. Facultad de Economía y Comercio Internacional. Maestría en Economía de la Salud. Universidad Antonio Nariño.

Amelia Fernández Juan	Experta Economía de la Salud.
Hoover Quitán Reyes	Pontificia Universidad Javeriana.
Sergio Francisco Ramírez	Presidente. Asociación Colombiana de Neurología.
Joe Muñoz	Jefe de servicios de Neurología. Hospital Universitario Méderi. Especialista en Neurología y experto en Migraña y enfermedades relacionadas, Tolerancia y dependencia en migraña crónica.
Helí Hernández	Presidente. Asociación Colombiana de Medicina Interna.
Dora Patricia Bernal	Presidente. Sociedad Colombiana de Medicina Familiar.
Yuri Takeuchi	Decana. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad ICESI.
Maria Eugenia Toro	Presidente. Instituto Neurológico de Colombia.
Gustavo Pradilla Ardila	Representante de la Facultad de Salud. Universidad UIS.
Diego Rosselli	Docente. Pontificia Universidad Javeriana.
Orlando Carreño	Neurólogo Pediatra. Investigador.
Fidel Ernesto Sobrino Mejía	Delegado. Asociación Colombiana de Neurología.
Sergio Ramírez	Neurólogo. Asociación Colombiana de Neurología.
Bernardo Uribe García	Neurólogo. Clínica de la Presentación.
Juan Diego Jimenez Jaramillo	Médico cirujano. Neurólogo de Urgencias.
	Miembro activo del grupo colombiano de expertos en el estudio y manejo de la cefalea. Experto en Trastornos neurológicos, epilepsia, cefalea y neurología vascular.
Guillermo Miranda	Neurólogo. Delegado. Centro Neurológico del Norte CNN.
Gina Paola Becerra Aldana	Médico cirujano. Neuróloga. Experta en Neurología y neuroinmunología, urgencias neurológicas.
Mauricio Riveros Castillo	Jefe de neurocirugía. Hospital Universitario Méderi. Especialista en Neurología Clínica.
María Fernanda Lengua Orjuela	Presidente. Asociación Colombiana de Neurología Pediátrica.
Hernán Bayona	Neurólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá

Reunión grupo focal

Se realizó una reunión de grupo focal el día 15 de noviembre de 2016 en las instalaciones del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. El desarrollo de la reunión permitió al grupo desarrollador presentar para su discusión, la metodología general y el modelo preliminar para la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña. (Ver Anexo N°3. Acta de reunión).

Expertos que asistieron a la reunión de grupo focal:

Nombre	Perfil
Liliana Correa	Directora. Asociación Colombiana de Neurología.
Joe Muñoz	Jefe de servicios de Neurología. Hospital Universitario Méderi. Especialista en Neurología y experto en Migraña y enfermedades relacionadas, tolerancia y dependencia en migraña crónica.

3. Proceso de divulgación en canales digitales del IETS

Dentro de su proceso de difusión contempló también la divulgación de piezas de comunicación en los siguientes canales:

- Sitio web: www.iets.org.co
- Los documentos preliminares y protocolos se subieron a la página web del instituto a fin de recibir comentarios, observaciones del público en general.
- Se informó a través de la red social Twitter @letsColombia que se encontraban disponibles los protocolos de efectividad y seguridad y análisis económico para comentarios.

4. Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados (tanto el grupo desarrollador como los demás participantes) en las diferentes fases de la evaluación de tecnologías en salud, deben declarar conflictos de intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos, adjunta a estos requisitos, la persona deberá enviar la hoja de vida actualizada.

Las declaraciones de conflictos de intereses son analizados por un comité conformado para tal fin. El comité emite una calificación sobre los potenciales conflictos de intereses estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados. De acuerdo con la calificación emitida se condicionará la participación de los actores en el proceso¹.

Según la política de transparencia del IETS, la clasificación supone que:

Una vez evaluada la naturaleza y los tipos de conflictos de intereses, se determinará el grado de participación, bajo la siguiente clasificación:

Clasificación A: se permite la participación en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.

Clasificación B: se limita su participación a los procesos en los que se identifique que su intervención no estará afectada por los intereses declarados.

Clasificación C: se excluye de participar en cualquiera de las etapas del proceso independiente del tema que se esté tratando.

Los límites para la clasificación B y C serán definidos por el comité de conflictos de intereses, teniendo en cuenta los potenciales conflictos identificados y su naturaleza, el grado de influencia que estos tengan en el adecuado desarrollo del proceso y en el cumplimiento de los objetivos de la política institucional de transparencia.

La siguiente fue la calificación emitida por el comité de conflictos de intereses a la información referida por los expertos en su declaración de intereses y copia de su hoja de vida actualizada:

Nombre	Calificación de intereses
Joe Fernando Muñoz Ceron	A
Michel Volcy	C
Liliana Correa	A
Juan Diego Jimenez Jaramillo	A
Gina Paola Becerra Aldana	A
Camilo Ernesto Castañeda Cardona	C
Karem Parejo	C
María Fernanda Lengua Orjuela	A

4. Anexos

Anexo N° 1

Acta No. 01

Evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña

Evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud (ETES)

Subdirección de Participación y Deliberación

Fecha: 18/07/2016

Hora: 06:00 p.m.

Lugar: Bogotá D.C., Sala de juntas IETS

Objetivo

Presentar para su discusión, la metodología general y la pregunta de investigación en formato PICO para la evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña y la evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña.

Asistentes

Colaboradores del IETS

- Laura Catalina Prieto, epidemióloga ETES.
- Mabel Moreno, economista sénior ETES.

- Diana Isabel Osorio, economista junior ETES
- Miguel Hernando Díaz, epidemiólogo sénior GPC
- Fabio Alexander Sierra, epidemiólogo sénior ETES
- Claudia Milena Díaz, especialista de participación, deliberación y comunicaciones.

Expertos temáticos

- Gina Paola Becerra Aldana, neuróloga. Promedan IPS
- Juan Diego Jiménez Jaramillo, neurólogo. Clínica Comfamiliar -Risaralda
- María Fernanda Lengua Orjuela, neuróloga pediatra. Asociación Colombiana de Neurología Pediátrica.

Agenda

1. Bienvenida.
2. Presentación del IETS y objetivo de la reunión.
3. Presentación y discusión de la pregunta de investigación en formato PICO.
4. Compromisos y cierre de la reunión.

Pregunta preliminar en formato PICO (1)

	Componente de la pregunta	Comentarios
P	Pacientes adultos (>18 años) con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.	Los pacientes con migraña episódica con más de ocho crisis al mes tienen indicación de tratamiento profiláctico, así como aquellos con diagnóstico de migraña crónica.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido valproico/divalproato de sodio - Topiramato - Gabapentina - Toxina botulínica tipo A - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento profiláctico</p>	<p>La toxina botulínica tiene indicación como profiláctico sólo en pacientes con diagnóstico de migraña crónica. La evidencia para tratamiento profiláctico en migraña crónica, se limita a la evaluación de la toxina botulínica tipo A y del topiramato. Las otras intervenciones se encuentran indicadas en migrañas de otros tipos, buscando adicionalmente, evitar la cronificación de la migraña.</p> <p>La gabapentina no ha demostrado ser efectiva en migraña. No se usa como manejo de primera línea y adicionalmente no tiene registro INVIMA para esta indicación.</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Metoprolol 	Incluir verapamilo.

	<ul style="list-style-type: none"> - Propranolol - Flunarizina - Amitriptilina - Venlafaxina 	
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en la frecuencia de episodios de migraña al mes. - Reducción ≥ 50 % en la frecuencia de episodios de migraña. - Calidad de vida. <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios 	Ninguno. La evaluación del cambio en la severidad de los episodios generalmente no se mide en los estudios, dada la subjetividad en su medición.
T	<u>Sujeto a disponibilidad de la evidencia</u>	

Pregunta preliminar en formato PICO (2)

Componente de la pregunta		Comentarios
P	Pacientes adultos con episodio agudo de migraña de moderado a grave	No se debe limitar a una categoría de severidad específica.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Naratriptán - Sumatriptán - Sumatriptán/naproxeno - Zolmitriptán - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento ambulatorio</p>	Se debe limitar a tratamiento ambulatorio, ya que el manejo hospitalario es diferente, en donde los triptanes, probablemente, no corresponderían a la primera línea; adicionalmente en el país no se dispone de presentaciones endovenosas ni subcutáneas de este grupo de fármacos. Los dispositivos no se usan frecuentemente en la práctica clínica local.
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Rizatriptán - Eletriptán - Ergotamina - Naproxeno - Ketoprofeno 	Rizatriptán y eletriptán no se encuentran disponibles en el país (tienen registro INVIMA pero no hay laboratorio que los importe).

	<ul style="list-style-type: none"> - Ibuprofeno - Ácido acetil salicílico - Acetaminofén+aspirina+cafeina 	
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta libre de dolor a las dos horas (sin el uso de medicamentos de rescate) - Disminución en la intensidad de la cefalea a las 2 horas - Respuesta libre de dolor sostenida durante 24 horas <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios 	Ninguno.
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia	

Clasificación de la importancia de los desenlaces

Posterior a la definición de la pregunta de evaluación, se solicita a los expertos calificar la importancia relativa de los desenlaces, empleando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones			Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones			Desenlace crítico para la toma de decisiones.		

Comentarios

1. **Tratamiento profiláctico:** debe tenerse en consideración, que para el subgrupo de pacientes con diagnóstico de migraña crónica, los medicamentos aprobados son la toxina botulínica tipo A y el topiramato. Debe incluirse el verapamilo como comparador.
2. **Tratamiento agudo:** no debe limitarse a una categoría específica de severidad. El rizatriptán y el eletriptán no se encuentran disponibles en el país. Es pertinente limitar el tratamiento al ámbito ambulatorio.

Pregunta en formato PICO (1) posterior a la inclusión de observaciones.

P	Pacientes adultos (>18 años) con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido valproico/divalproato de sodio - Topiramato - Gabapentina - Toxina botulínica tipo A - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento profiláctico</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Metoprolol - Propranolol - Flunarizina - Verapamilo - Amitriptilina - Venlafaxina

O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en la frecuencia de episodios de migraña al mes. - Reducción ≥ 50 % en la frecuencia de episodios de migraña. - Calidad de vida. <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia

Pregunta en formato PICO (2) posterior a la inclusión de observaciones.

P	Pacientes adultos con episodio agudo de migraña.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Naratriptán - Sumatriptán - Sumatriptán/naproxeno - Zolmitriptán - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento ambulatorio</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Ergotamina - Naproxeno - Ketoprofeno - Ibuprofeno - Ácido acetil salicílico - Acetaminofén+aspirina+cafeína
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta libre de dolor a las dos horas (sin el uso de medicamentos de rescate) - Disminución en la intensidad de la cefalea a las 2 horas - Respuesta libre de dolor sostenida durante 24 horas <p><u>Seguridad</u></p>

T	<ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios
	Sujeto a disponibilidad de la evidencia

Clasificación de la importancia de los desenlaces – tratamiento preventivo de la migraña (puntuación media del grupo)

Desenlace	Puntuación media del grupo
Cambio en la frecuencia de episodios de migraña al mes	8
Reducción ≥ 50 % en la frecuencia de episodios de migraña	8
Calidad de vida	8

Clasificación de la importancia de los desenlaces – tratamiento episodio agudo de migraña (puntuación media del grupo)

Desenlace	Puntuación media del grupo
Respuesta libre de dolor a las dos horas (sin el uso de medicamentos de rescate)	7.7
Disminución en la intensidad de la cefalea a las 2 horas	7.3
Respuesta libre de dolor sostenida durante 24 horas	7.7

Compromisos

1. El grupo desarrollador realizará los ajustes sugeridos a la pregunta de evaluación preliminar.
2. Se enviará al grupo de expertos, el protocolo con la pregunta final, la puntuación media del grupo para cada desenlace calificado y la metodología para el desarrollo de las evaluaciones de efectividad y seguridad.

Transcriptor: Laura Catalina Prieto P.

Anexo N° 2

Acta No. 02

Evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, gabapentina, topiramato, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña

Evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud (ETES)

Subdirección de Participación y Deliberación

Fecha: 02/08/2016

Hora: 09:00 a.m.

Lugar: Bogotá D.C., Sala de juntas IETS

Objetivo

Presentar para su discusión, la metodología general y la pregunta de investigación en formato PICO para la evaluación de efectividad y seguridad del ácido valproico, topiramato, gabapentina, toxina botulínica tipo A, estimulador transcutáneo del nervio vago y estimulador transcutáneo supraorbitario, en el tratamiento preventivo de la migraña y la evaluación de efectividad y seguridad del naratriptán, sumatriptán, sumatriptán/naproxeno y zolmitriptán como tratamiento en pacientes con episodio agudo de migraña.

Asistentes

Colaboradores del IETS

- Laura Catalina Prieto, epidemióloga ETES.
- Mabel Moreno, economista sénior ETES.

Experto temático

- Joe Fernando Muñoz Cerón, neurólogo. Asociación Colombiana de Neurología (delegado).

Agenda

5. Bienvenida.
6. Presentación del IETS y objetivo de la reunión.
7. Presentación y discusión de la pregunta de investigación en formato PICO.
8. Compromisos y cierre de la reunión.

Pregunta preliminar en formato PICO (1), refinada en primera reunión con expertos clínicos y en reunión con neurólogo experto, Dr. Hernán Bayona.

Componente de la pregunta		Comentarios	
P	Pacientes adultos (>18 años) con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.	Ninguno	
I	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido valproico/divalproato de sodio - Topiramato - Gabapentina - Toxina botulínica tipo A - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento profiláctico</p>	<p>La toxina botulínica tipo A tiene indicación como profiláctico sólo en pacientes con diagnóstico de migraña crónica.</p> <p>La evidencia disponible respecto a los dos dispositivos es de muy baja calidad.</p>	
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Metoprolol - Propranolol - Atenolol - Flunarizina - Verapamilo - Amitriptilina - Venlafaxina 	<p>Metoprolol no tiene registro INVIMA para esta indicación; sin embargo, su uso hace parte de la práctica clínica local. El uso de verapamilo es poco frecuente en la práctica clínica local; se considera como una segunda o tercera línea de tratamiento.</p> <p>Existe evidencia comparativa del candesartán comparado con beta bloqueadores, con similar eficacia y mejor perfil de seguridad.</p> <p>Incluir como comparador la desvenlafaxina.</p>	

O	<u>Efectividad</u> - Cambio en la frecuencia de episodios de migraña al mes. - Reducción ≥ 50 % en la frecuencia de episodios de migraña. - Calidad de vida.	Más que el cambio en la frecuencia de episodios de migraña, se refiere al cambio en frecuencia de episodios de cefalea. La cefalea puede tener fenotipos variables, pero hacen parte del cambio en el proceso fisiopatológico de la migraña. Incluir el número de días de uso de analgésicos y el cambio en la escala (escala análoga) de intensidad del dolor. El segundo desenlace es el más relevante en términos de eficacia.
	<u>Seguridad</u> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios	Incluir tolerabilidad, relacionada con el no abandono del tratamiento.
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia	

Pregunta preliminar en formato PICO (2), refinada en primera reunión con expertos clínicos y en reunión con neurólogo experto, Dr. Hernán Bayona.

Componente de la pregunta		Comentarios
P	Pacientes adultos con episodio agudo de migraña.	La migraña, por definición es de intensidad moderada a severa.
I	- Naratriptán - Sumatriptán - Sumatriptán/naproxeno - Zolmitriptán -Gammacore(estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) Como tratamiento ambulatorio	Ninguno
C	- Entre ellos - Ergotamina - Naproxeno - Ketoprofeno - Ibuprofeno - Diclofenaco - Indometacina - Celecoxib - Ácido acetil salicílico - Acetaminofén+aspirina+cafeina	Ninguno
O	<u>Efectividad</u> - Respuesta libre de dolor a las dos	El segundo desenlace, se mide generalmente como la proporción de pacientes que tenían dolor severo y pasaron a moderado o pacientes que presentaban

	<p>horas (sin el uso de medicamentos de rescate)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución en la intensidad de la cefalea a las 2 horas - Respuesta libre de dolor sostenida durante 24 horas <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios 	<p>dolor moderado y cambiaron a leve o a desaparición del dolor.</p> <p>Lo que se mide en los ensayos clínicos, más que la respuesta libre de dolor a las 24 horas, es la tasa de recaída a las 24 horas.</p> <p>Incluir tolerabilidad.</p>
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia	

Comentarios

3. **Tratamiento profiláctico:** Existe evidencia comparativa del candesartán comparado con beta bloqueadores, con similar eficacia y mejor perfil de seguridad.

La cefalea puede tener fenotipos variables, pero hacen parte del cambio en el proceso fisiopatológico de la migraña; por lo tanto, debe hacerse referencia a episodios de cefalea y no específicamente a episodios de migraña.

Dentro de los desenlaces de efectividad debe incluirse el número de días de uso de analgésicos y el cambio en la escala (escala análoga) de intensidad del dolor. Para los desenlaces de seguridad se sugiere incluir tolerabilidad, que determina el abandono de la terapia.

4. **Tratamiento agudo:** la respuesta libre de dolor sostenida por 24 horas, debe plantearse como la tasa de recaída a las 24 horas.

Para los desenlaces de seguridad se sugiere incluir tolerabilidad, que determina el abandono de la terapia.

Pregunta en formato PICO (1) posterior a la inclusión de observaciones.

P	Pacientes adultos (>18 años) con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido valproico/divalproato de sodio - Topiramato - Gabapentina

	<ul style="list-style-type: none"> - Toxina botulínica tipo A - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento profiláctico</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Metoprolol - Propranolol - Flunarizina - Verapamilo - Amitriptilina - Venlafaxina - Desvenlafaxina - Candesarán
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en la frecuencia de episodios de cefalea al mes (días al mes de cefalea). - Reducción ≥ 50 % en la frecuencia de episodios de cefalea. - Número de días de uso de analgésicos. - Cambio en la intensidad del dolor (escala análoga del dolor). - Calidad de vida. <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tolerabilidad - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia

Pregunta en formato PICO (2) posterior a la inclusión de observaciones.

P	Pacientes adultos con episodio agudo de migraña.
I	<ul style="list-style-type: none"> - Naratriptán - Sumatriptán - Sumatriptán/naproxeno

	<ul style="list-style-type: none"> - Zolmitriptán - Gammacore (estimulador transcutáneo del nervio vago) - Cefaly (estimulador transcutáneo supraorbitario) <p>Como tratamiento ambulatorio</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Entre ellos - Ergotamina - Naproxeno - Ketoprofeno - Ibuprofeno - Diclofenaco - Indometacina - Celecoxib - Ácido acetil salicílico - Acetaminofén+aspirina+cafeina
O	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta libre de dolor a las dos horas (sin el uso de medicamentos de rescate) - Disminución en la intensidad de la cefalea a las 2 horas - Tasa de recaída a las 24 horas. <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tolerabilidad - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios
T	Sujeto a disponibilidad de la evidencia

Compromisos

3. El grupo desarrollador realizará los ajustes sugeridos a la pregunta de evaluación preliminar.
4. Se enviará al experto clínico, el protocolo con la pregunta final y la metodología para el desarrollo de las evaluaciones de efectividad y seguridad.

Transcriptor: Laura Catalina Prieto P.

Anexo N° 3

Acta No. 03

Evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud

Fecha: 15/11/16

Hora: 4:30 p.m.

Lugar: Sala de juntas

Objetivo

Presentar para su discusión, la metodología general y el modelo preliminar para la evaluación económica de medicamentos para el tratamiento preventivo y el episodio agudo de migraña.

Asistentes

Colaboradores del IETS

- Diana Isabel Osorio, Economista junior ETES.
- Laura Catalina Prieto, Epidemióloga sénior ETES.
- Mabel Moreno, Economista sénior ETES.

Expertos temáticos

- Dr. Joe Muñoz. Neurólogo. Delegado de la Asociación Colombiana de Neurología.
- Dr. Liliana Correa. Directora Asociación Colombiana de Neurología.

Agenda

9. Bienvenida.
10. Presentación y discusión de la pregunta de evaluación económica.
11. Presentación y discusión del modelo analítico para la evaluación económica.
12. Identificación y medición de recursos.
13. Escenarios para el análisis de impacto presupuestal (AIP).
14. Compromisos y cierre de la reunión.

Desarrollo

Siendo las 4:30 p. m. se dio inicio al evento con la presentación del propósito de las evaluaciones económicas de medicamentos en migraña, a cargo de la economista Diana Isabel Osorio. Se realizó la presentación de la pregunta de evaluación económica, el modelo analítico preliminar, la identificación y medición de recursos y, finalmente, los escenarios de AIP.

Pregunta de evaluación preliminar y comentarios para el tratamiento preventivo de migraña

Componente de la pregunta		Comentarios
P	Pacientes con diagnóstico de migraña e indicación de tratamiento preventivo	No hay observaciones
I	Ácido valproico Topiramato Toxina botulínica tipo A Metoprolol Propranolol Flunarizina Verapamilo Amitriptilina Venlafaxina Desvenlafaxina Candesartán	
C	ellos	
O	Años de vida ajustados por calidad	
T	1 año	

Consideraciones sobre la evaluación económica de prevención:

- **Modelo de decisión:**
 - o Se sugiere un cambio en el orden en que se presentan los eventos en el árbol de decisión; en la práctica clínica el primer efecto que se evalúa una vez el paciente

inicia el tratamiento con los medicamentos, son los eventos adversos, razón por la cual se propone un nuevo diseño en la estructura del modelo.

- Se aclaró que, del total de la población general, aproximadamente el 25 % presenta migraña crónica y así mismo, que en el 60 % de los casos se prescribe topiramato y en el 40 % toxina botulínica tipo A. Los dos medicamentos actualmente están recomendados para este tipo de indicación en salud.
 - Se aclaró que no es posible establecer una clasificación de los eventos adversos más frecuentes en este grupo de tecnologías, dado que no son generalizables y dependen del mecanismo de acción de cada medicamento. En la práctica clínica, los eventos adversos no serios, no representan un problema serio en el manejo y seguimiento del paciente.
 - Finalmente, se discutió el supuesto relacionado con el cambio de tratamiento. Los expertos temáticos aclaran que las características de cada paciente son particulares y así mismo, presentan efectos diferentes en cuanto a eficacia, seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, es posible usar cualquier medicamento en caso de una respuesta negativa a la primera opción terapéutica. Por lo tanto, se valida el supuesto en términos de efectividad y costos.
- **Costos:** se validaron todos los recursos en salud encontrados en la identificación y medición de las guías de práctica clínica, protocolos de atención y estudios clínicos. Se refinó el número de consultas de medicina general y especializada.
 - **Escenarios:** los expertos sugieren un aumento entre el 10 % y el 15 % en la frecuencia de uso de los medicamentos que actualmente no se encuentran en el Plan de Beneficios. El principal argumento para dar estos porcentajes, es que algunos medicamentos como la toxina, el valproato y el topiramato, requieren un mayor seguimiento en términos de seguridad y tolerabilidad y conocimiento por parte de los profesionales de la salud no especialistas en neurología.

Pregunta de evaluación preliminar y comentarios para el episodio agudo de migraña

Componente de la pregunta		Comentarios
P	Pacientes mayores de 18 años con episodio agudo de migraña	
I	Naratriptán Sumatriptán Sumatriptán más naproxeno Zolmitriptán Ergotamina Naproxeno Ketoprofeno Ibuprofeno Diclofenaco Indometacina Celecoxib ASA Acetaminofén + ASA +cafeína	
C	Entre ellos	

O	Costo por paciente libre de dolor a las 24 horas	
T	24 horas	

Consideraciones sobre la evaluación económica del episodio agudo:

- **Modelo de decisión:** se validaron los dos supuestos, especificando que la medicación de rescate se puede manejar como un aumento de la dosis del medicamento con el que inicia el paciente y que libre de dolor a las 24 horas, significa la recurrencia del evento.
- **Costos:** se validaron todos los recursos en salud encontrados en la identificación y medición de las guías de práctica clínica, protocolos de atención y estudios clínicos. Se refinó el número de consultas de medicina general y especializada.
- **Escenarios:** los expertos sugieren un aumento entre el 20 % y el 25 % en la frecuencia de uso de los medicamentos que actualmente no se encuentran en el Plan de Beneficios.

Transcriptor: Diana Isabel Osorio.



MINSALUD

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

 www.minsalud.gov.co

 @MinSaludCol



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

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

 contacto@iets.org.co

 www.iets.org.co

 [ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)

 ietscolombia.blogspot.com

 @ietscolombia
