

**INFORME DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD
DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMBINADO
EN DOSIS FIJAS
PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN CHILE
DICIEMBRE 2020**

Este estudio fue convocado por el Ministerio de Salud, mediante licitación pública nacional ID-757-78-LE18 siendo adjudicado a la consultora Pukara Research, mediante resolución exenta N° 1643 el 08 de noviembre de 2018.

El equipo de trabajo de la consultora Pukara Research, que desarrolló el presente estudio, estudio conformado por Marianela Castillo, Marcela Correa y Sergio Cruz, quien asumió la función de dirección y coordinación de este.

La contraparte del estudio estuvo a cargo del departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia (ETESA-SBE), perteneciente a la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), de la Subsecretaría de Salud Pública. La contraparte estuvo compuesta por Catherine de La Puente, Victoria Hurtado, Sergio Poblete y Marco Rubilar.

©Ministerio de Salud de Chile
Publicado en año 2020
ISBN: para publicación digital agosto 2020
Registro de Propiedad Intelectual: de agosto 2020

CONTENIDO

RESUMEN EJECUTIVO	9
ANTECEDENTES.....	9
1 ANTECEDENTES GENERALES	11
1.1 Definición epidemiológica de la hipertensión arterial	11
1.2 Tratamiento de la Hipertensión Arterial en Chile.....	12
1.3 Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: dosis combinadas en dosis fijas versus no combinadas.....	16
2 OBJETIVOS.....	18
3 PREGUNTA DE INVESTIGACION	19
4 METODOLOGÍA	20
4.1 Diseño de la Investigación	20
4.2 Población	20
4.3 Intervención	21
4.4 Comparador.....	21
4.5 Perspectiva de la Evaluación	21
4.6 Horizonte temporal	21
4.7 Efectividad	22
4.8 Desarrollo del Modelo	23
4.8.1 Supuestos.....	26
4.8.2 Probabilidades de transición	27
4.9 Utilidades.....	36
4.9.1 Utilidades por estado de salud	37
4.10 Costos	40
4.10.1 Costos de medicamentos.....	40
4.10.2 Costos por Estado de Salud.....	42
4.11 Tasa de Descuento.....	48
4.12 Análisis de sensibilidad	48
4.12.1 Análisis de sensibilidad determinístico	48
4.12.2 Análisis de sensibilidad probabilístico	50
5 RESULTADOS	55
5.1 Estimación de otros outcomes claves	56
5.2 Resultados del análisis de sensibilidad	59
5.2.1 Resultados del análisis de sensibilidad determinístico	59
5.2.2 Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	67

5.3	Revisión de la literatura para informar la estructura del modelo	71
6	DISCUSIÓN	79
7	CONCLUSIONES	83
8	REFERENCIAS	85
9	ANEXOS	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Elección de monoterapia versus terapia combinada al inicio del tratamiento de HTA.....	14
Figura 2 Elección de fármacos al inicio del tratamiento de HTA en pacientes hipertensos en etapa 1 y con RCV bajo o moderado.....	15
Figura 3 Diagrama de Markov	25
Figura 4 Curva de sobrevida para intervención.....	58
Figura 5 Muertes específicas de IAM, ACV e IC en el caso intervención	58
Figura 6 Diagrama de tornado para sensibilización univariada.....	62
Figura 7 Relación entre incremento en adherencia, reducción del precio del valsartán/hctz y el ICER	64
Figura 8 Diagrama de dispersión con 10 mil simulaciones.....	67
Figura 9 Diagrama de dispersión incremental para 10 mil simulaciones	68
Figura 10 Curva de aceptabilidad	69
Figura 11 Curva de pérdida esperada y de valor esperado de la información	70
Figura 12 Flujograma de búsqueda de la literatura.....	71

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resultados del análisis de costo efectividad.....	10
Tabla 2. Clasificación de la presión arterial y definición del grado de hipertensión arterial.....	13
Tabla 3 .Características de la cohorte base obtenida de la ENS 2016-2017.....	21
Tabla 4. Intervenciones y comparadores	22
Tabla 5. Valores de efectividad incorporados al modelo	23
Tabla 6. Estrategia PICOT.....	23
Tabla 7. Coeficientes de la ecuación de Framingham para IAM.....	29
Tabla 8. Coeficiente del modelo de Dufouil y colaboradores para ACV.....	31
Tabla 9. Coeficientes del modelo de riesgo de incidencia de insuficiencia cardíaca.....	32
Tabla 10. Letalidad del IAM.....	34
Tabla 11. Probabilidades de muerte dado un IAM recurrente.....	34
Tabla 12. Aumento del riesgo de muerte dado un ACV	36
Tabla 13. Determinación de utilidad para IC.....	39
Tabla 14. Utilidades asociadas a los Estados de Salud	39
Tabla 15. Precios de los medicamentos del comparador en pesos chilenos	41
Tabla 16. Precios de los medicamentos de la intervención en pesos chilenos por comprimido	41
Tabla 17. Costo anual de medicamentos dosis libres.....	42
Tabla 18. Costo anual de medicamentos dosis fijas	42
Tabla 19. Supuestos generales, fuentes usadas y resultados del análisis de costos de la IC	45
Tabla 20. Costos asociados a los estados del modelo	46
Tabla 21. Valores de los parámetros para análisis univariado	49
Tabla 22. Variables del análisis de sensibilidad probabilístico del modelo para la incidencia de infarto agudo al miocardio.....	51
Tabla 23. Variables del análisis de sensibilidad probabilístico del modelo para la incidencia de accidente cerebrovascular	52
Tabla 24. Variables del análisis de sensibilidad probabilístico del modelo para la incidencia de insuficiencia cardíaca	53
Tabla 25. Distribución estadística de parámetros	54
Tabla 26. Análisis incremental caso base	55
Tabla 27. Análisis de outcomes relevantes	57
Tabla 28. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico	60
Tabla 29. Resultados del análisis bivariado	63
Tabla 30. Variación del incremento de adherencia y su efecto en el ICER.....	65
Tabla 31. Descuentos de precios de medicamentos y su efecto en el ICER	66

Tabla 32. Principales características y resultados de los estudios seleccionados.	75
Tabla 33. Utilidades reportadas en diversos estudios.....	115
Tabla 34. Resultado de la evaluación de los artículos seleccionados mediante la herramienta CHEC	117
Tabla 35. Resultados de la evaluación de los artículos mediante la herramienta de Philips	120

ABREVIACIONES

ACV	Accidente Cerebro Vascular
ARA II	Antagonista Receptor Angiotensina II
BCC	Bloqueador de Canal de Calcio
CENABAST	Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud
CESFAM	Centro de Salud Familiar
CI	Intervalo de Confianza (<i>Confidence Interval</i>)
CLP	Peso chileno
CRD	Centro de Revisiones y Disseminación (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>)
ECA	Ensayo Clínico Aleatorio
ENS	Encuesta Nacional de Salud
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERCT	Enfermedad Renal Crónica Terminal
EVC	Estudio de Verificación de Costos
EE	Evaluación Económica
FA	Fibrilación Auricular
FC	Comprimidos de dosis individuales (<i>Free Combination</i>)
FONASA	Fondo Nacional de Salud
GES	Garantías Explícitas en Salud
GPP	Grupo de Prestaciones Principales
HCTZ	Hidroclorotiazida
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICER	Relación Costo-Efectividad Incremental (<i>Incremental Cost-effectiveness Ratio</i>)
IECA	Inhibidor de Enzima Convertidora de Angiotensina
IAM	Infarto Agudo al Miocardio
IPC	Índice de Precios al Consumidor
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PIB	Producto Interno Bruto
PPV	Programa de Prestaciones Valoradas
QALY	Año de Vida Ajustado por Calidad (<i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCV	Riesgo Cardiovascular
RR	Riesgo Relativo
SPC	Comprimido de combinación a dosis fija (<i>Single Pill Combination</i>)

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La hipertensión arterial, con su alta prevalencia nacional, constituye una preocupación creciente para la salud pública. Por otro lado, cualquier modificación a las directrices de tratamiento puede implicar un alto impacto presupuestario.

El objetivo del estudio fue evaluar la costo-efectividad del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en combinaciones a dosis fijas en relación al tratamiento habitual (no combinado), desde la perspectiva del sistema público de salud chileno.

METODOLOGÍA

Se definió un modelo de Markov de ocho estados de salud, con ciclos anuales y probabilidades de transición dependientes del tiempo. El modelo, desarrollado en lenguaje de programación R, simula la sobrevivencia de una cohorte de pacientes de 45 años de edad, en tratamiento por hipertensión arterial esencial y sin antecedentes de eventos cardiovasculares previos. Se evalúa la mortalidad específica por infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. Se usan los años de vida ajustados por calidad (QALY) como medida de outcomes (efectos) final. El modelo se pobló con evidencia disponible identificada tanto a nivel nacional como internacional. Los costos (descontados al 3% al igual que los efectos), se obtuvieron del Estudio de Verificación de Costos del GES complementando con microcosteo para las patologías no cubiertas.

RESULTADOS

Dado que no se encontró evidencia de mayor efectividad en favor de la terapia combinada por sobre la no combinada, se consideró que la mayor adherencia asociada a la terapia combinada en un solo comprimido se traduce en una mayor proporción de pacientes con presión arterial controlada.

Se obtuvo un costo adicional por QALY ganado (ICER) positivo que cae dentro del cuadrante noreste del plano de costo-efectividad, sugiriendo que la intervención es más cara y levemente más efectiva. Los resultados obtenidos no son favorables para la terapia combinada en un solo comprimido (al compararla con un umbral de costo-efectividad de un PIB per cápita nacional). Lo anterior se explica principalmente por el mayor costo de la terapia combinada en dosis fija y la baja efectividad incremental estimada. Los resultados se mantuvieron estables tanto en el análisis de sensibilidad determinístico como probabilístico, siendo el precio de los medicamentos y el incremento de la adherencia de parámetros que más influyen en el resultado, como se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Resultados del análisis de costo-efectividad.

Alternativas	Costos	QALY	ΔCostos	ΔEfectos	ICER
Terapia no Combinada	\$2.735.068	15,6134			
Terapia combinada	\$5.975.206	15,6553	\$3.240.146	0,0419	\$77.302.819

Fuente: Elaboración propia

CONCLUSIONES

La terapia combinada a dosis fija no es una alternativa costo-efectiva al compararla con el manejo farmacológico actual de pacientes con hipertensión esencial en Chile. Esta condición es susceptible de cambiar favorablemente en la medida que baje el precio de los medicamentos (por ejemplo, con la entrada de genéricos en este mercado) y mejore la adherencia de pacientes, lo que debería implementarse en el marco de un programa más integral o estandarizado del manejo de la presión arterial en Chile.

1 ANTECEDENTES GENERALES

1.1 Definición epidemiológica de la hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) corresponde a la elevación persistente de la presión arterial sobre límites normales. Por convención, se ha definido HTA como una presión sistólica igual o superior a 140 mmHg y una presión diastólica igual o superior a 90 mmHg.

La prevalencia creciente de la HTA se atribuye al envejecimiento de la población y a factores de riesgo relacionados con el comportamiento, como la alimentación no saludable, el consumo excesivo de alcohol, la falta de actividad física, el sobrepeso o la exposición prolongada al estrés.

El 90% de los individuos que tienen la presión arterial normal a los 55 años, desarrollará HTA en algún momento en el curso de su vida (1).

La HTA tiene una relación estrecha y continua con la incidencia de varios eventos cardio vasculares (accidente cerebrovascular, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica), así como insuficiencia renal en etapa terminal.

Las complicaciones de la HTA causan anualmente 9,4 millones de muertes en el mundo. La HTA es la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular (2).

Para los individuos que tienen entre 40 y 70 años, cada incremento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) ó 10 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD) duplica el riesgo de enfermedad cerebrovascular en todo el rango desde 115/75 hasta 185/115 mmHg (1).

La combinación de hipertensión y diabetes aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y de enfermedad renal terminal, en este caso la meta de control es menor que 130/80 mmHg (1).

Más de 47% de las personas hipertensas no saben que padecen hipertensión y de las que lo saben, sólo el 35% están bajo tratamiento farmacológico. Sólo una de cada siete personas hipertensas tiene la presión arterial (3) controlada, es decir, una meta clínica de presión arterial menor que 140/90 mmHg.

En Chile, de acuerdo al Departamento de Estadísticas en Información de Salud (DEIS), en el año 2016 el Accidente Cerebro Vascular (ACV) fue la primera causa de muerte, seguida de enfermedad isquémica del corazón con 46,38 y 44,83 muertes por 100 mil habitantes, respectivamente.

En el Estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible (4), la Enfermedad Hipertensiva fue la Primera causa de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVISA) con 6,9% del total (7,4% del total AVISA en hombres y 6,4% del total de AVISA en mujeres). Este estudio muestra, además que 1 de cada 7 muertes es directamente atribuible a la HTA.

En la primera entrega de resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-17 (5), la sospecha de HTA en el país alcanza al 27,6% de la población total y que se distribuye en 27,5% para hombres y 27,7% para mujeres. Por edad, la sospecha de HTA aumenta progresivamente con 0,7% de 0 a 24 años; 10,6% de 25 a 44 años; 45,1% de 45 a 64 y 63,3% para edad mayor o igual a 65 años.

1.2 Tratamiento de la Hipertensión Arterial en Chile

El objetivo de la terapia antihipertensiva es la reducción de la morbilidad, así como la mortalidad cardiovascular y renal. La terapia antihipertensiva se ha asociado a reducciones de un 35% a 40% en la incidencia de accidente cerebrovascular, de un 20% a un 25% en el infarto del miocardio y de más de un 50% en la insuficiencia cardíaca (1). Además, se estima que en pacientes con hipertensión en etapa 1 (PAS 140-159 mmHg y/o PAD 90-99 mmHg) con otros factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, una reducción mantenida de 12 mmHg en 10 años evitará una muerte por cada 11 pacientes tratados y en presencia de ACV o daño en órganos blanco, se requerirá tratar a sólo 9 pacientes para evitar una muerte (1).

Los cinco grupos más conocidos de agentes antihipertensivos son: los diuréticos, beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), bloqueadores de los canales de calcio (BCC) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II). Estos fármacos disminuyen de manera similar la presión arterial y con ello el riesgo de eventos cardiovasculares adversos y de enfermedad renal terminal (1).

El tratamiento de la HTA se basa en la categorización de los pacientes de acuerdo a la presión arterial y riesgo cardiovascular, según **Tabla 2**.

Tabla 2. Clasificación de la presión arterial y definición del grado de hipertensión arterial

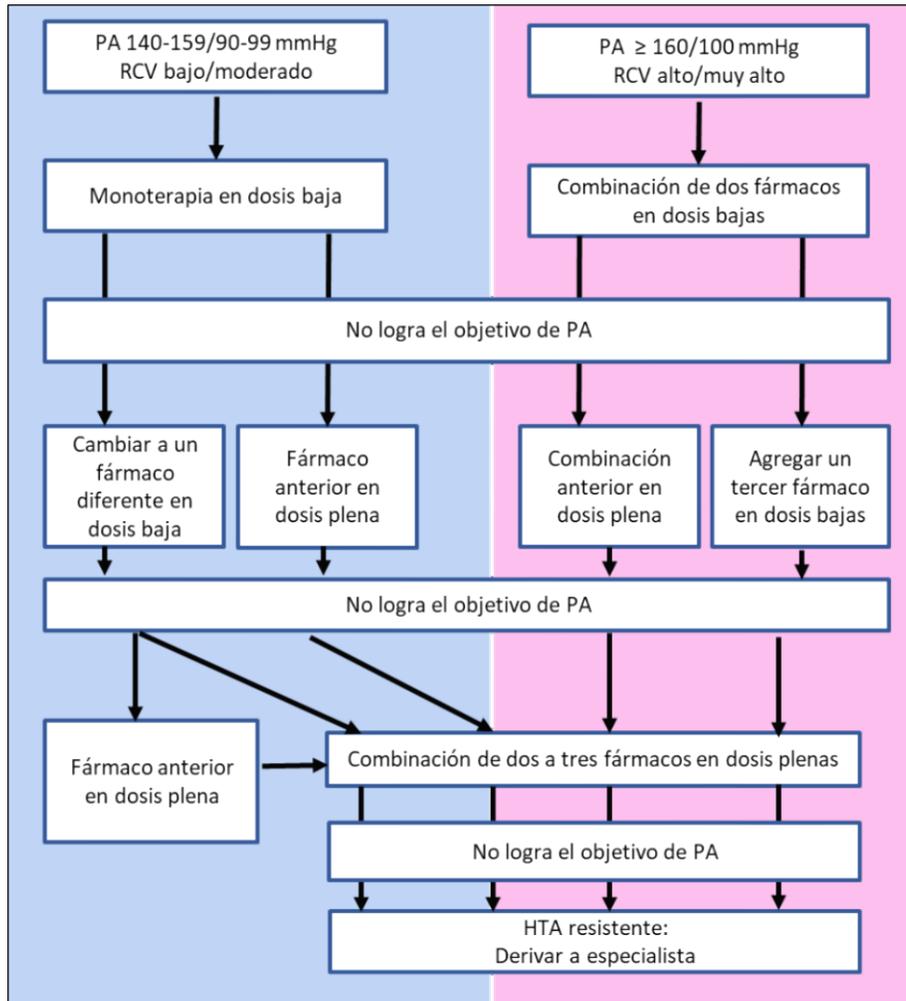
Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Pre-HTA	130-139	y/o	85-89
HTA Etapa 1	140-159	y/o	90-99
HTA Etapa 2	160-179	y/o	100-109
HTA Etapa 3	≥ 180	y/o	≥ 110

Fuente: MINSAL, 2010

En las personas con riesgo cardiovascular bajo, se indica modificar el estilo de vida por un plazo de tres meses. Los pacientes que se encuentran en etapa 1 y con riesgo cardiovascular bajo a moderado, se indica tratamiento farmacológico como monoterapia. Los fármacos de primera elección son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (ARA II o BRA).

En pacientes hipertensos con presión arterial 160/100 mmHg y en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto se utiliza terapia combinada. La **Figura 1** muestra el flujograma de elección de monoterapia versus terapia combinada en el inicio del tratamiento antihipertensivo.

Figura 1. Elección de monoterapia versus terapia combinada al inicio del tratamiento de HTA

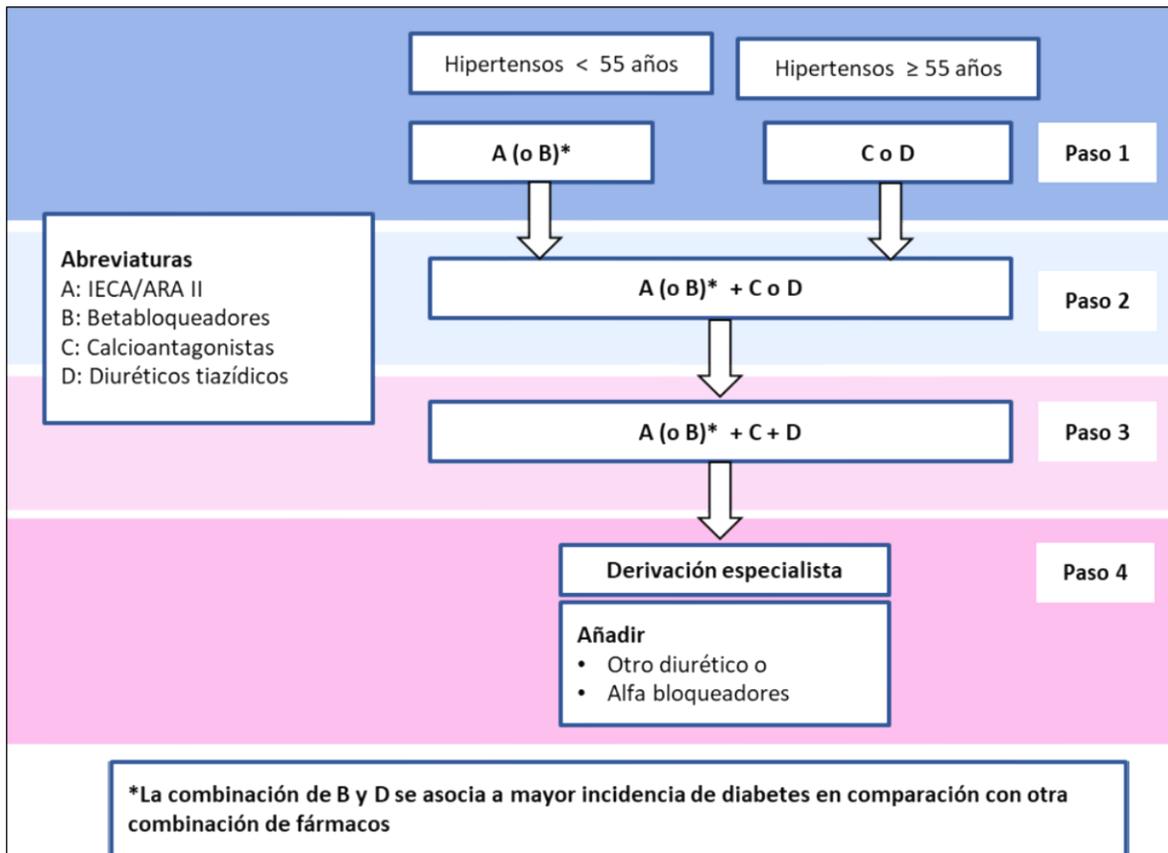


Fuente: Guía Clínica de hipertensión arterial (6).

En pacientes mayores de 55 años se recomienda inicialmente bloqueadores de canales de calcio tipo L o diuréticos riazídicos. De acuerdo con la respuesta clínica, evaluada hasta un plazo máximo de tres meses, se recomienda la adición de un segundo o tercer fármaco, de los grupos ya mencionados.

En aquellos pacientes hipertensos en etapa 2 ó 3 y riesgo cardiovascular alto o muy alto se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico combinado (dos fármacos), según **Figura 2**.

Figura 2. Elección de fármacos al inicio del tratamiento de HTA en pacientes hipertensos en etapa 1 y con RCV bajo o moderado



Fuente: Guía Clínica de hipertensión arterial (6).

De acuerdo con la Guía Clínica (6), un paciente podría llegar a recibir tratamiento triasociado hasta su derivación a un especialista.

Se estima que en Chile la adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo en el Programa de Salud Cardiovascular es de 35,8% utilizando el Cuestionario de Morinsky-Green-Levine¹, aunque este método tiende a exagerar la falta de adherencia como sostiene Garrido et al (7). Utilizando datos de la ENS 2017(5), se estima que alrededor de 61% de los hipertensos usa tratamiento farmacológico.

¹ Este cuestionario es un método que está validado para diversas patologías crónicas y fue desarrollado por dichos autores para valorar la adherencia a la medicación en pacientes con hipertensión arterial (HTA). (54)

1.3 Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: dosis combinadas en dosis fijas versus no combinadas.

Gupta, Arshad y Poulter (2010) (8), mediante metaanálisis evaluaron el control de la presión arterial asociada con las combinaciones a dosis fija (comprimido único) en comparación con dosis libre (dos comprimidos), concluyendo que las combinaciones a dosis fijas se asocian a disminución de la presión arterial, sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos, al igual que el metaanálisis de Kawalec et al., 2018 (9)

Mallat et al., (2016) (10), también realizan un metaanálisis comparando dosis de antihipertensivos fijos versus dosis libres. Concluyendo que la evidencia disponible es de baja calidad y que por lo tanto no se puede confirmar ni descartar una diferencia sustancial entre ambos tipos de tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial.

Por otra parte Feldman et al., (2009) (11), realizaron un estudio observacional para comparar la efectividad del tratamiento con dosis combinadas versus simples, concluyendo que en un esquema de tratamiento simplificado que utiliza una terapia inicial de combinación de dosis fija es superior a un esquema de tratamiento con más de un comprimido.

De acuerdo a OMS (2003) (12), la adherencia se refiere al grado en que el comportamiento de una persona – tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios de estilo de vida- se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria.

En la medida en que el tratamiento en dosis fija presente una mejor adherencia por parte de los pacientes en relación al tratamiento no combinado, es otra forma de establecer la efectividad inmediata de la intervención, la que puede traducirse en un mejor control de la presión arterial, no obstante, este tipo de evidencia se encuentra con mayor frecuencia en estudios observacionales.

Como señala Gupta, Arshad y Poulter (2010) (8), en su metaanálisis evaluaron la adherencia y la persistencia del tratamiento combinado en dosis fija versus dosis libres. En tres estudios de cohorte y dos ensayos que informaron sobre adherencia de los fármacos (n=17.999), el uso del comprimido único se asoció con un cumplimiento significativamente mejor (odds ratio: 1,21 [IC 95%: 1,03 - 1,43]; p=0,02) en comparación con combinaciones libres correspondientes y en otros tres estudios de cohorte (n=12.653), hubo una mejoría no significativa en la persistencia con el tratamiento (odds ratio: 1,54 [IC 95%: 0,95 - 2,49] p= 0,08).

Por otra parte, Bahiru et al., 2017 (13) reportaron que el tratamiento en dosis fija mejoró la adherencia en un 44% (RR=1,44 IC 95%: 1,26 – 1,65) en comparación con una estrategia de múltiples comprimidos.

En relación a estudios nacionales, Varleta et al., (2015) (14) midieron una adherencia al tratamiento farmacológico para HTA de 54% usando el cuestionario de Morinsky-Green-Levine. Mientras que Garrido et al., (2013) (7) midieron una adherencia de 35,8% en el Programa de Salud Cardiovascular (PSCV) en relación a la terapia antihipertensiva usando el mismo cuestionario.

Más recientemente, O’Ryan (2017) (15), realizó un estudio retrospectivo de los años 2014 y 2015, en que midió la proporción de días cubiertos de tratamiento, que corresponde al cociente entre la cantidad de días de una dosis suministrada y la cantidad en que el paciente vuelve por una nueva dosis, en pacientes con hipertensión arterial, utilizando la información de bases de datos de dieciocho establecimientos del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente por un periodo de dos años observando que durante el año 2015 un 73,21% de las personas fue adherente a por lo menos un medicamento, mientras que sólo un 58,49% fue adherente a su tratamiento completo. Al observar la adherencia por “número de fármacos”, ésta es mayor para un fármaco registrando un 66,52%, mientras que para dos fármacos se reportó un 61,41% de adherencia con los datos del 2015.

2 OBJETIVOS

El objetivo general del estudio es evaluar la costo-efectividad del tratamiento farmacológico de antihipertensivos en combinaciones a dosis fija versus el tratamiento farmacológico no combinado (dosis libres), desde la perspectiva del sistema público de salud chileno.

Se desprenden del objetivo anterior los siguientes objetivos específicos:

- a. Realizar el diseño de la evaluación económica de los tratamiento de la HTA de acuerdo con lo recomendado en la Guía Metodológica para la Evaluación Económica de Intervenciones de Salud en Chile (16). Considerando un horizonte temporal de toda la vida del paciente.
- b. Desarrollar un modelo matemático de novo o adaptar a nuestro contexto un modelo matemático utilizado en otros estudios.
- c. Identificar y medir los costos directos del tratamiento, considerando tratamiento, seguimiento, consultas a urgencias y hospitalización por enfermedad cardiovascular.
- d. Identificar probabilidades de transición para el modelo utilizado.
- e. Evaluar los outcomes: control de la presión arterial, años de vida ajustados por calidad y mortalidad por accidente cerebrovascular, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.
- f. Realizar análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico para la evaluación económica.
- g. Presentar y discutir los resultados de la evaluación económica de los tratamientos evaluados.
- h. Discutir los resultados de la evaluación económica y compararlos con la evidencia internacional en términos de costo-efectividad.

3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tratamiento farmacológico combinado en dosis fija es una alternativa costo-efectiva comparado con el tratamiento farmacológico no combinado en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial en Chile?

4 METODOLOGÍA

Se usó como marco de referencia principal la Guía Metodológica para la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud en Chile (16).

4.1 Diseño de la Investigación

Se llevó a cabo una búsqueda de evaluaciones de costo-efectividad que compararon tratamientos farmacológicos combinados en dosis fijas con tratamientos en dosis libres, con el propósito de identificar modelos matemáticos en la simulación de eventos crónicos asociados a la hipertensión arterial en población adulta.

Posteriormente, se realizó un análisis de costo-utilidad, basado en un modelo de Markov con datos provenientes de la ENS 2016-2017 (5) de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial que estaban con tratamiento farmacológico. El análisis se desarrolló utilizando el programa R².

Además, se realizó una búsqueda de literatura para identificar evidencia de efectividad de las intervenciones evaluadas y de utilidades, con el fin de poblar el modelo desarrollado.

4.2 Población

La población de interés son personas de 45 años con diagnóstico de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, que se atienden en el sistema público de salud, sin antecedentes de infarto agudo al miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca (IC) o accidentes cerebrovasculares (ACV), así como tampoco de insuficiencia renal.

Se escogió la edad de 45 años ya que, de acuerdo a la ENS 2016-2017 (5), la sospecha de HTA es alta 45% en el rango de 45 a 64 años.

Las características de la población incluida en el modelo se presentan en la **Tabla 3**. Estas características son representativas de la población hipertensa en Chile.

² R Development Core Team (2019). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org>.

Tabla 3 .Características de la cohorte base obtenida de la ENS 2016-2017

Características	Valores
Sexo femenino	62,1%
Sexo masculino	37,9%
Colesterol total	186,0 mg/dL
HDL	44,2 mg/dL
PAS	135,3 mmHg
PAD	82,89 mmHg
BMI	33,09 kg/m ²
Creatinina serum	117,93 umol/L
Frecuencia Cardíaca	67,66 pulsaciones por minuto
Diabetes	26,3%
Fumador	31,5%

Fuente: Elaboración propia

4.3 Intervención

Tratamiento farmacológico de la HTA en combinaciones a dosis fijas (un comprimido).

4.4 Comparador

Tratamiento farmacológico de la HTA en combinaciones libres (dos comprimidos), siendo, esta última, la práctica habitual en Chile.

4.5 Perspectiva de la Evaluación

La perspectiva de la evaluación es desde el sector público del sistema de salud.

4.6 Horizonte temporal

Se consideró un horizonte temporal que va desde los 45 hasta los 100 años.

4.7 Efectividad

Se realizó una búsqueda de la literatura para informar el modelo con evidencia de efectividad de las intervenciones evaluadas. En primera instancia se buscó evidencia de efectividad clínica asociada a la intervención con relación al comparador, tanto en términos de efectos en reducción de la PAS o directamente sobre la incidencia de las patologías asociadas a la HTA. Ante la imposibilidad de encontrar estudios que compararan específicamente las tres alternativas de combinaciones con sus respectivos comparadores (**Tabla 4**), se buscó evidencia para cualquier combinación en dosis fijas mientras el comparador fuera el tratamiento en dosis libres (es decir independiente de los principios activos específicos).

Tabla 4. Intervenciones y comparadores

Intervención	Comparador
Valsartán/amlodipino 160/5mg, 160/10mg	Losartán + amlodipino
Valsartán/hidroclorotiazida 160/12,5mg, 160/25mg	Losartán +hidroclorotiazida
Lisinopril/hidroclorotiazida 20/25mg	Enalapril + hidroclorotiazida

Fuente: *Elaboración propia*

Debido a que no se encontró evidencia concluyente que permitiera establecer una superioridad del tratamiento en dosis fijas por sobre el tratamiento en dosis libres en cuanto a efectividad farmacológica, se buscó evidencia que diera cuenta de la mayor adherencia de los pacientes asociada a la intervención en relación con el comparador. Se priorizó la selección de artículos del tipo metaanálisis y revisiones sistemáticas de la literatura, sin embargo, si no había artículos de este tipo se optó por estudios de menor jerarquía, con el objetivo de tener evidencia para poblar el modelo. De este modo, se consideró el estudio de O’Ryan (2017), el cual reportó la adherencia de pacientes con hipertensión arterial que usaban uno versus los que estaban en tratamiento con dos o más comprimidos. La adherencia fue de un 61,41% para los pacientes en tratamiento con dos comprimidos y de un 66,52% para los que estaban en tratamiento con sólo un comprimido. Observándose un crecimiento porcentual en la adherencia de un 8,32%. Por lo tanto, la efectividad de la intervención está dada por la mayor adherencia versus el comparador.

La **Tabla 5** presenta los valores de efectividad incorporados el modelo.

Tabla 5. Valores de efectividad incorporados al modelo

	Efectividad	Fuente
Adherencia al tratamiento farmacológico sin intervención	61,41%	O’Ryan, (2017) (14)
Adherencia al tratamiento farmacológico con intervención	66,52%	O’Ryan, (2017)
% pacientes con presión arterial controlada sin intervención	63,74%	Estimado con datos de la ENS
% pacientes con presión arterial controlada con intervención	69,05%	ENS y supuesto basado en la evidencia de la mayor adherencia
Efectividad Tratamiento Farmacológico combinado, vs. no combinado en control de presión arterial	RR=1	Basado en la evidencia se asume que es igual a la terapia no combinada, para el caso base

Fuente: Elaboración propia.

4.8 Desarrollo del Modelo

La estructura del modelo se realizó en base a una revisión de modelos de estudios de costo-efectividad que compararan tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la hipertensión arterial.

La búsqueda de literatura se basó en la siguiente estrategia PICOT (Población, Intervención, Comparador, *Outcomes* o resultados y Tipos de estudio), según se indica en la Tabla 6.

Tabla 6. Estrategia PICOT

Dimensión	Definición	Términos de búsqueda
Población	Población adulta con HTA	Hypertension OR high blood pressure
Intervención	Medicamentos en combinación a dosis fija en general y en especial: valsartán/amlodipino; valsartán/hidroclorotiazida; lisinopril/hidroclorotiazida	Valsartán amlodipine OR lisinopril hydrochlorothiazide OR losartan hydrochlorothiazide Fix drug OR combination drug OR combination therapy OR fixed dose OR fixed-dose combination OR single-pill
Comparador	Tratamiento farmacológico no combinado; administración de medicamentos individuales, también denominado monoterapia. Además, los tres comparadores específicos Losartán + Amlodipino; Losartán + Hidroclorotiazida; Enalapril + Hidroclorotiazida	Single drugs OR single agents OR free drugs OR monotherapy OR multiple dose OR current care OR current treatment OR current therapy OR conventional therapy OR amlodipine losartan OR losartan hydrochlorothiazide OR hydrochlorothiazide enalapril

Outcomes	Razón incremental de costo-efectividad (ICER) QALY ganado o costo por año de vida ganado (AVG)	Incremental cost-effectiveness ratio OR ICER OR Quality-adjusted life-years OR QALY OR Life years gained OR LYs gained
Tipo de estudio	Evaluaciones económicas (primarias) de intervenciones de salud	Cost-effectiveness OR economic evaluation OR “economics, pharmaceutical” [MeSH Terms]

Fuente: Elaboración propia.

La búsqueda se realizó en MEDLINE y en el *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* de la Universidad de York, desde el 2008 hasta el 2018. Además, se realizó una revisión manual de las referencias incluidas en los artículos identificados y una búsqueda dirigida de modelos de costo-efectividad para el tratamiento de la hipertensión arterial. En el anexo N°1 se muestran las estrategias de búsqueda.

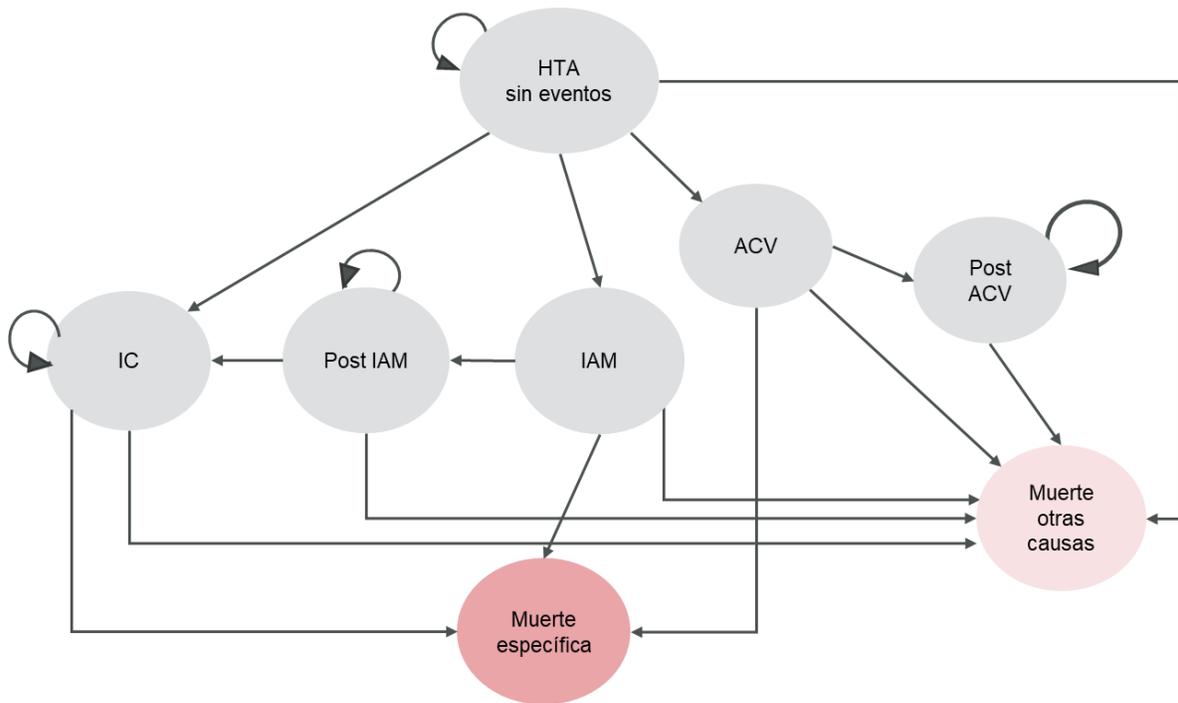
Para evaluar la estructura del modelo se consideraron también evaluaciones de costo-efectividad que comparaban antihipertensivos en dosis libres.

Se excluyeron los análisis de costos, artículos que sólo evaluaban la efectividad y evaluaciones económicas que no incluían un modelo en sus análisis. También se excluyeron artículos sin texto completo y protocolos de investigación.

Se evaluó la calidad de los estudios incluidos mediante la herramienta CHEC (*Consensus Health Economic Criteria*) (17). Luego de aplicar la herramienta CHEC, se evaluó la calidad de los modelos utilizados en los estudios, mediante la herramienta de Philips (18). Posteriormente, los artículos que obtienen baja calidad fueron excluidos.

Se utilizó un modelo de Markov basado en el modelo utilizado en el proyecto “*Decision Analysis in R for Technologies in Health*” (DARTH) (19,20), éste fue desarrollado en el software libre R. El modelo consta de 8 estados de salud, los cuales son descritos a continuación. Los ciclos son de un año y las probabilidades de transición son dependientes del tiempo. El modelo considera una cohorte hipotética de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico. La edad de la cohorte que entra al modelo es desde los 45 años hasta los 100 años. El modelo fue consultado y validado por expertos clínicos. La **Figura 3** presenta el diagrama de Markov.

Figura 3. Diagrama de Markov



Estados de salud

Estado 1 hipertensión arterial sin eventos (HTA): en este estado se encuentran los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, sin antecedentes de eventos cardiovasculares como infarto agudo al miocardio o accidente cerebrovascular, así como tampoco pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica. Estos pacientes pueden permanecer en este estado de salud o pueden presentar un infarto agudo al miocardio o un accidente cerebrovascular o desarrollar una insuficiencia cardíaca o morir por otras causas.

Estado 2 infarto agudo al miocardio (IAM): se encuentran los pacientes hipertensos que presentan un infarto agudo al miocardio. Estos pacientes pueden transitar al estado post-infarto agudo al miocardio, pueden morir a causa del infarto o morir por otras causas. Este estado considera la posibilidad de un segundo infarto durante el mismo ciclo.

Estado 3 post-infarto agudo al miocardio (post-IAM): en este estado se encuentran los pacientes hipertensos que sufrieron un infarto agudo al miocardio, que se trataron y sobrevivieron al evento. Estos pacientes pueden continuar en este estado o desarrollar una insuficiencia cardíaca y transitar al estado 6 insuficiencia cardíaca o morir por otras causas.

Estado 4 accidente cerebrovascular (ACV): se encuentran pacientes hipertensos que sufrieron un accidente cerebrovascular. Estos pacientes pueden morir a causa del ACV o transitar al estado post-ACV o morir por otras causas.

Estado 5 post-accidente cerebrovascular (post-ACV): se encuentran los pacientes que se trataron el ACV y que sobrevivieron pudiendo presentar o no secuelas leves a moderadas. Estos pacientes se pueden mantener en este estado o morir por otras causas.

Estado 6 insuficiencia cardíaca: en este estado se encuentran pacientes hipertensos que desarrollaron insuficiencia cardíaca. Estos pacientes pueden permanecer en este estado o morir a causa de la exacerbación de la enfermedad o morir por otras causas.

Estado 7 muerte específica: se encuentran los pacientes que fallecen a causa de un evento cardiovascular considerado en el modelo (IAM, ACV, insuficiencia cardíaca). Corresponde a un estado absorbente.

Estado 8 muerte por otras causas: se encuentran los pacientes que fallecen por otra causa que no sea IAM, ACV o insuficiencia cardíaca. Corresponde a un estado absorbente.

4.8.1 Supuestos

1. Los pacientes sólo permanecen un año en los estados 2 infarto agudo al miocardio y 4 accidente cerebrovascular.
2. El 6% (MINSAL, 2010) de los pacientes que se encuentran en el estado Infarto Agudo al miocardio presentarán un segundo infarto a los seis meses del primer evento. Luego del segundo evento, si sobreviven, no presentarán otros infartos.
3. En el estado post-infarto agudo al miocardio, los pacientes no presentarán nuevos infartos. Asimismo, en el estado post-accidente cerebrovascular, los individuos no sufrirán nuevos eventos.
4. No hay diferencias en la efectividad farmacológica entre combinación a dosis fija y combinación a dosis libre (8–10).
5. La adherencia al tratamiento es de 61,41% con terapia actual (dos comprimidos) versus 66,52% con intervención (un comprimido). Basado en O’Ryan 2017 (15).

6. Los resultados de adherencia a dos fármacos y a un fármaco son en base a las medidas de O'Ryan (2017), que considera distintos pacientes y distintos fármacos, los cuales son transferibles a la adherencia de un mismo paciente que pasa de tomar dos comprimidos en dosis libres a tomar un comprimido en dosis fija.
7. La mejora de 8,32% en adherencia lograda con la intervención se traduce en que individuos del subgrupo no controlado pasan al subgrupo controlado en ese mismo aumento porcentual.
8. Los ACV se observan en una proporción de 70% para ACV isquémico y de 30% para V hemorrágico, de acuerdo a Lavados et al., 2005 (21). De los ACV hemorrágicos el 77% presentan rotura de aneurisma.
9. Considerando la falta de oferta para el tratamiento a pacientes de ACV hemorrágico, principalmente en regiones, se supone que sólo el 50% de los pacientes que presentan rotura de aneurisma accede a cirugía.
10. Sólo el 5% de los pacientes accede a tratamiento endovascular.

4.8.2 Probabilidades de transición

Para la determinación de las probabilidades de transición como criterio general se dio prioridad al uso de fuentes nacionales, cuando las hubiera. En caso de que no estuviesen disponibles, o existieran dudas respecto a su robustez, se recurrió a estudios internacionales. La mayoría de las probabilidades están en función del tiempo, por lo que van cambiando a medida que aumenta la edad de la cohorte.

A continuación, se presentan las probabilidades que se incorporan al modelo por estado de salud.

Estado 1 Hipertensión Arterial Sin Eventos

En la transición de HTA hacia los estados infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardiaca se usaron modelos de incidencia de riesgo basados en los coeficientes de regresión de Cox que predicen la incidencia de estos eventos, tomando como variables explicativas los factores de riesgo edad, presión arterial, colesterol, diabetes y condición de fumador.

De manera general y de acuerdo a estas ecuaciones, la probabilidad (p) de sufrir el evento, corresponde a

$$p = \frac{1}{1 + e^{(-x\beta)}}, \text{ donde } x\beta = L + \sum i(\beta i x_i)$$

Ecuación 1 Probabilidad de sufrir el evento

Siendo x el valor del factor de riesgo y L es una constante que se calcula a partir de los valores medio de las variables de riesgo que se consideren en el modelo respectivo.

a. HTA hacia el estado infarto agudo al miocardio

Las probabilidades de transición del estado inicial HTA sin eventos hacia IAM se calcularon usando la ecuación de Framingham de riesgo cardiovascular (RCV), diferenciando a los subgrupos controlado y no controlado.

Dado que las ecuaciones de Framingham de IAM calculan probabilidades a 10 años, se realizó un ajuste de ciclo en valores a 1 año de acuerdo a Briggs, Claxton y Sculpher 2006 (22) usando la ecuación 2:

$$p_1 = 1 - (1 - p_{10})^{1/10}$$

Ecuación 2 Ajuste de probabilidades

Donde p_1 y p_{10} son las probabilidades a 1 y 10 años respectivamente. En otros casos se realiza el ajuste a 5 años y entonces se emplea 1/5 en vez de 1/10.

La ecuación utilizada para IAM corresponde a la presentada en (23).

Los coeficientes β se presentan en la **Tabla 7**. Se han señalado los β para los hombres, como puede observarse en los valores en que la tabla no tiene coeficiente señalado, como en algunos valores “referentes”, se asume que el valor de β es cero.

Tabla 7. Coeficientes de la ecuación de Framingham para IAM

β	Variable	Hombre	RR	IC 95%	Mujer	RR	IC 95%
β_1	Edad, años	0,0419826	1,05	1,04-1,06	0,33766	1,04	1,03-1,06
	Edad al cuadrado, años				-0,00268		
	TC, mg/dL						
β_2	<160	-0,65945			-0,26138		
	160-199		1,0	Referente		1,0	Referente
β_3	200-239	0,17692	1,31	1,01-1,68	0,20771	1,51	1,01-2,24
β_4	240-279	0,50539	1,90	1,47,247	0,24385	1,72	1,15-2,56
β_5	≥ 280	0,65713	1,90	1,47,247	0,53513	1,72	1,15-2,56
	HDL-C, mg/dL						
β_6	<35	0,49744	1,47	1,16-1,86	0,84312	2,02	1,29-3,15
β_7	35-44	0,2431	1	Referente	0,37796	1	Referente
	45-49		1	Referente	0,19785	1	Referente
β_8	50-59	-0,05107	1	Referente		1	Referente
β_9	≥ 60	-0,4866	0,56	0,37-0,83	-0,42951	0,58	0,43-0,79
	Presión arterial						
β_{10}	Óptima	-0,00226	1,0	Referente	-0,53363	1,0	Referente
	Normal		1,0	Referente		1,0	Referente
β_{11}	Normal alta	0,2832	1,31	0,98-1,76	-0,06773	1,30	0,86-1,98
β_{12}	Etapa I HTA	0,52168	1,67	1,28-2,18	0,26288	1,73	1,19-2,52
β_{13}	Etapa II-IV HTA	0,61859	1,84	1,37-2,49	0,46573	2,12	1,42-3,17
β_{14}	Diabetes	0,42839	1,5	1,06-2,13	0,59626	1,77	1,16-2,69
β_{15}	Fumador	0,52337	1,68	1,37-2,06	0,29246	1,47	1,12-1,94
	Función de supervivencia a 10 años S(t)	0,90015			0,96246		

Fuente: Wilson et al., 1998 (23)

Para calcular el riesgo para un individuo, es necesario calcular la sumatoria $\sum_i(\beta_i x_i)$ multiplicando los coeficientes asociados con cada factor de riesgo (β_i) por los valores específicos, (x_i) que comprenden los perfil de riesgo (por ejemplo, edad, presión arterial sistólica, colesterol total, estado de fumador, etc).

Así por ejemplo, para los hombres la ecuación es, según los β indicados en **Tabla 7**

$\sum_i(\beta_i x_i) = \beta_1 \times \text{edad} + \beta_2$ (si el colesterol total es menor que 160) + 0 (si el colesterol está entre 160 y 199) + β_3 (si colesterol total está entre 200 y 239) + β_4 (si el colesterol total está entre 240 y 279) + β_5 (si el colesterol total es mayor que 280) + β_6 (si HDL es menor que 35) + β_7 (si HDL está entre 35 y 44) + 0 (si HDL está entre 45 y 49) + β_8 (si HDL está

entre 50 y 59) + β_9 (si HDL es mayor que 60) + β_{10} (si la presión arterial es óptima) + 0 (si la presión arterial es normal) + β_{11} (si la presión arterial está en el rango alto normal) + β_{12} (si es hipertensión en estado I) + β_{13} (si es hipertensión en estado II) + β_{14} (si hay diabetes presente) + 0 (si no hay diabetes presente) + β_{15} (si es fumador) + 0 (si no es fumador).

Para los hombres, el valor del riesgo medio de los factores es 3,0975 (Wilson et al., 1998) (23) valor que se resta de la sumatoria $\sum_i(\beta_i x_i)$. Luego, se calcula la función exponencial de la resta (que se denominará B), y se calcula el riesgo usando la **Ecuación 1**, que también se puede escribir como $p = 1 - [s(t)]^B$, es decir, s(t) elevado a la exponencial de la resta antes calculada. En el caso de los hombres, s(t) es igual a 0,90015 para el riesgo a 10 años (Wilson et al., 1998 (23))

La diferencia en el caso de las mujeres es que aparece un factor que multiplica la edad al cuadrado (es decir, hay un coeficiente β adicional), y que además los valores que se usan luego de calculada la sumatoria $\sum_i(\beta_i x_i)$ cambian. Además, el valor del riesgo medio de los factores es 9,92545 y s(t) es 0,96246 para el riesgo a 10 años.

b. HTA hacia el estado accidente cerebrovascular

Para determinar las probabilidades de transición desde HTA hacia ACV se usaron las ecuaciones de Framingham revisadas para ACV de Dufouil *et al.*, (2017) (24). Se trata al igual que en el caso de IAM, de un modelo basado en los coeficientes de regresión de Cox. Los coeficientes β se presentan en la Tabla 8.

Las ecuaciones del modelo entregan probabilidades a 10 años, por lo que, al igual que para IAM, se ajustó el tiempo a valores a 1 año usando la **Ecuación 2** antes citada. Se mantuvo la lógica de trabajar de manera separada los subgrupos controlado y no controlado, usando los parámetros de la cohorte base para cada subgrupo.

Tabla 8. Coeficiente del modelo de Dufouil y colaboradores para ACV

β	Variable	Hombre	HR	IC 95%	Mujer	HR	IC 95%
β_1	Edad/10	0,49716	1,64	1,14-2,38	0,87938	2,41	1,72-3,38
β_2	Fumador (si/no)	0,47254	1,60	0,97-2,67	0,51127	1,67	1,01-2,75
β_3	Enfermedad cardiovascular (si/no)	0,45341	1,57	1,05-2,35	0,03035	0,97	0,61-1,56
β_4	Fibrilación auricular (si/no)	0,08064	1,08	0,61-1,94	1,2072	3,34	1,92-5,81
β_5	Edad \geq 65 (si/no)	0,45426	1,58	0,79-3,14	0,39796	1,49	0,69-3,22
β_6	Edad < 65 y diabetes (si/no)	1,35304	3,87	1,97-7,61	1,07111	2,92	0,95-8,98
β_7	Edad \geq 65 y diabetes (si/no)	0,34385	1,41	0,87-2,30	0,06565	1,07	0,58-1,96
β_8	Usa medicamentos para HTA (si/no)	0,82598	2,28	1,32-3,94	0,13085	1,14	0,67-1,93
β_9	(PAS-120) /10 sin med. HTA	0,27323	1,31	1,15-1,50	0,11303	1,12	0,98-1,28
β_{10}	(PAS-120) /10 con med. HTA	0,09793	1,10	0,99-1,23	0,17234	1,18	1,10-1,26

Fuente: Dufouil et al., 2017 (24)

En este caso la lógica de los cálculos es la misma para IAM. Así, la combinación lineal se calcula de la misma manera sólo que, empleando los coeficientes correspondientes, señalados en la Tabla 8.

$\Sigma_i(\beta_i x_i) = \beta_1 \times \text{edad}/10 + \beta_2$ (si es fumador) + 0 (si no es fumador) + β_3 (si presenta enfermedad cardiovascular) + 0 (si no presenta enfermedad cardiovascular) + β_4 (si presenta fibrilación auricular) + 0 (si no presenta fibrilación auricular) + β_5 (si es mayor de 65 años) + 0 (si es menor de 65 años) + β_6 (si es menor de 65 y tiene diabetes) + β_7 (si es mayor de 65 y tiene diabetes) + β_8 (si usa medicamentos para la hipertensión) + 0 (si no usa medicamentos para la hipertensión) + $\beta_9 \times (\text{presión sistólica} - 120)/10$ (si no usa medicamentos para la hipertensión) + $\beta_{10} \times (\text{presión sistólica} - 120)/10$ (si usa medicamentos para la hipertensión).

Luego, se calcula la resta, después se eleva a la exponencial y finalmente se calcula usando el coeficiente de $s(t)$ que corresponda. Por ejemplo, para el caso de la mujer el valor del riesgo medio es 6,6170719 y $s(t)$ es 0,95911 para el riesgo a 10 años. Mientras que para hombres los valores son 4,4227101 y 0,94451 respectivamente.

c. HTA hacia el estado insuficiencia cardíaca

Durante la búsqueda de antecedentes se encontraron pocos datos específicos de la incidencia de la insuficiencia cardíaca (IC) en Chile, y hay cierto grado de controversia respecto del número de casos estimados, y la capacidad de diagnosticar la IC en atención primaria. En términos generales, existen dudas si en Chile se captura adecuadamente la evolución de esta condición.

Ante la dificultad para encontrar datos nacionales, y para mantener criterios similares, se usó un modelo basado en la regresión de Cox que calcula el riesgo de la incidencia de IC, tomando como referencia el trabajo de Jacobs et al., 2017 (25). Los coeficientes β se presentan en Tabla 9.

Tabla 9. Coeficientes del modelo de riesgo de incidencia de insuficiencia cardíaca

β	Variable	Coefficiente	HR	CI 95%
β_1	Género femenino	-0,1508229	0,86	0,71-1,04
β_2	Edad	0,0769610	1,08	1,05-1,11
β_3	Índice de masa corporal (Kg/m ²)	0,0295588	1,03	1,01-1,06
β_4	Fumador (si/no)	0,6097656	1,84	1,46-2,32
β_5	Diabetes (si/no)	0,3435897	1,41	1,12-1,79
β_6	Historia de enfermedad coronaria (si/no)	0,9122827	2,49	2,06-3,01
β_7	Uso de medicamentos para HTA (si/no)	0,5007753	1,65	1,33-2,06
β_8	Presión arterial sistólica (mm Hg)	0,0089597	1,009	1,005-1,013
β_9	Pulso (latidos por minuto)	0,0198026	1,02	1,01-1,03
β_{10}	Creatinina serum (umol/L)	0,0049875	1,005	1,001-1,006

Fuente: Jacobs et al., 2017

Nuevamente, al ser un modelo de Cox, la manera en que se realizan los cálculos es la misma que en los dos casos anteriores. Así, la combinación lineal se calcula empleando los correspondientes coeficientes señalados en la **Tabla 9**. Una diferencia es que no hay valores para hombres y mujeres para todas las variables de riesgo, sino que sólo un factor para el género femenino.

$\Sigma_i(\beta_i x_i) = \beta_1$ (si es mujer) + 0 (si es hombre) + β_2 x edad + β_3 x el índice de masa corporal + β_4 (si es fumador) + 0 (si no es fumador) + β_5 (si es diabético) + 0 (si no es diabético) + β_6 (si presenta enfermedad coronaria) + 0 (si no presenta enfermedad coronaria) + β_7 (si usa

medicamentos para la hipertensión) + 0 (si no usa medicamentos para la hipertensión) + β_8 x la presión arterial sistólica + β_9 x el pulso + β_{10} x la creatinina serum.

El valor medio de los factores de riesgo que usaron los autores fue 10,2419 y s(t) igual a 0,9738 para el riesgo a 5 años de hombres y mujeres. En este caso se ajustó la temporalidad de igual manera que en los casos anteriores, pero se pasó de 5 años a 1.

d. Permanecer en el Estado de Hipertensión Arterial sin eventos

La probabilidad de permanecer en el estado HTA sin eventos se obtiene por diferencia, y corresponde a 100% menos la suma de las probabilidades para transitar hacia los otros estados (IAM, ACV, IC y muerte general).

Probabilidades Estado Infarto agudo al miocardio

Como se señaló anteriormente, se supuso que el estado IAM incluye una fracción de individuos que tienen un segundo infarto dentro de los seis meses del primer evento. Para dar cuenta de este supuesto, se creó una probabilidad intermedia, que corresponde a la probabilidad de desarrollar un segundo IAM en el ciclo, esta probabilidad, p_2 , se obtuvo de la Guía Clínica de IAM (MINSAL, 2010) que señala que la probabilidad de reinfarcto es de 6% (aunque sólo se refiere a los IAM con supradesnivel del segmento ST).

a. Infarto agudo al miocardio hacia el Post-IAM

Esta probabilidad se obtiene por la diferencia de probabilidades del estado anterior, IAM.

b. Infarto agudo al miocardio hacia muerte específica

Esta probabilidad se obtuvo de acuerdo a Nazzari y Alonso 2011 (26), la letalidad total del IAM varía según rango de edad y sexo (Tabla 10). Estos valores se usaron para la definición de la probabilidad.

Tabla 10. Letalidad del IAM

Rango etario	Riesgo de muerte	
	Hombres	Mujeres
45-54	24,70%	29,60%
55-64	35,80%	39,50%
65-74	50,30%	51,60%
75+	68,30%	72,70%

Fuente: Nazzari y Alonso 2011 (26)

No se encontraron cifras chilenas disponibles sobre la probabilidad de pasar de reinfarto a muerte. Se realizó una búsqueda dirigida de datos internacionales y se encontró que Wisloff *et al.*, 2012 (27) usan como probabilidad de morir de un reinfarto el valor 0,242, con un rango entre 0,135 y 0,369 en el plazo de un mes. Adicionalmente, el reporte técnico de Rhodes *et al.*, 2011 (28) estima probabilidades similares a las de Wisloff *et al.* 2012 (27) y las presenta desglosadas por sexo y edad (**Tabla 11**).

Tabla 11. Probabilidades de muerte dado un IAM recurrente

Edad	Hombres	Mujeres
45-54	0,112	0,112
55-64	0,1446	0,1446
65-74	0,1867	0,1867
75+	0,2953	0,2953

Fuente: Rhodes *et al.* 2011 (28)

Probabilidades del Estado Post-Infarto agudo al miocardio

La probabilidad de permanecer en el estado se calculó por una diferencia que corresponde a :1 menos la probabilidad de transitar a IC, menos la probabilidad de muerte general, menos la probabilidad de muerte específica.

a. Post-infarto agudo al miocardio hacia insuficiencia cardíaca

Wisløff *et al.*, (2012) (27) señalan que dependiendo del tipo de IAM, ya sea con supradesnivel o sin supradesnivel del segmento ST, el valor está en 0,288 con rango entre

0,277 y 0,298; y en 0,246 con rango entre 0,235 y 0,256. Ekman, Bienfait-Beuzon y Jackson (2008) (29) supusieron un valor promedio de 6% para hombre y 4% para mujeres, y dada la similitud de pacientes hipertensos, se decidió usar los valores de Ekman, Beuzon y Jackson ya citados.

b. Post-infarto agudo al miocardio hacia muerte específica

Se usaron los valores entregados por Ekman, Beuzon y Jackson ya mencionados para esta transición.

Probabilidades del Estado Accidente Cerebrovascular

a. Accidente cerebrovascular hacia el estado Post-ACV

La probabilidad de transición hacia Post ACV se obtiene por una diferencia que corresponde a: 1 menos la probabilidad de muerte específica, menos la probabilidad de muerte general.

b. Accidente cerebrovascular hacia muerte específica

Esta probabilidad se obtuvo del estudio de Hoffmeister *et al.*, (2013) (21), que evaluó la sobrevida intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de ACV. De aquí se obtiene la probabilidad de pasar a muerte, en el caso de hospitalizaciones.

Probabilidades Estado Post-Accidente Cerebrovascular

La probabilidad de permanecer en el estado se calculó por una diferencia que corresponde a: 1 menos, la probabilidad de muerte general, menos la probabilidad de muerte específica.

a. Post-Accidente cerebrovascular hacia muerte específica

Para calcular las probabilidades hacia muerte específica se usó el factor de riesgo relativo ponderado de Hoffmeister *et al.*, 2013 (21). El riesgo relativo aumenta con la edad, según Tabla 12. Luego, se calculó la probabilidad de muerte específica como la diferencia incremental de riesgo relativo en relación con la muerte general.

Tabla 12. Aumento del riesgo de muerte dado un ACV

Edad	Riesgo Relativo	CI 95%
≤ 60	1,00	Referencia
61 - 70	1,68	1,60 – 1,76
71 - 80	2,57	2,46 – 2,68
> 80	4,07	3,89 – 4,26

Fuente: Hoffmeister *et al.*, 2013 (21)

Probabilidades del Estado Insuficiencia Cardíaca

La probabilidad de permanecer en el estado se obtiene por una diferencia que corresponde a: 1 menos, la probabilidad de muerte específica, menos la probabilidad de muerte general.

a. Insuficiencia cardíaca hacia muerte específica

Las probabilidades se obtuvieron de Ekman, Bienfait-Beuzon y Jackson (2008) (29).

4.9 Utilidades

Se revisaron estudios internacionales para informar las utilidades de los estados de salud. Se revisó la similitud en la definición de los estados de salud, el contexto clínico y el objetivo de la evaluación económica para definir qué valores usar, de entre los reportados en los estudios. Los

resultados de utilidad se expresaron en años de vida ajustados por calidad o QALYs (Quality-Adjusted Life Years). En el anexo N°2 se detalla la revisión de los estudios que reportan utilidades.

4.9.1 Utilidades por estado de salud

a. Utilidad estado Hipertensión Arterial

Se utiliza la utilidad reportada en los estudios de Ekman, Bienfait-Beuzon y Jackson (2008); Maniadakis et al., (2011); Stafylas et al., (2015) para pacientes hipertensos sin eventos cardiovasculares, en el rango de edad de 40 a 49 años. Dado que estos autores reportan además las utilidades por sexo, el valor utilizado corresponde al promedio ponderado de utilidad de mujeres y hombres de acuerdo a los porcentajes de este estudio 62,9% mujeres y 37,1% para hombres ($0,86 \times 37,1\% + 0,85 \times 62,9\%$). Dado lo anterior, la utilidad considerada corresponde a 0,85.

b. Utilidad estado Infarto Agudo al Miocardio

Se utilizaron utilidades para síndrome coronario agudo reportadas en estudios de combinación a dosis fija para enfermedad cardiovascular, realizados en España y Reino Unido (Becerra et al 2015; Barrios et al 2017). Se utiliza el valor 0,76 que también es reportado por Fletcher et al. (2016).

c. Utilidad estado Post-Infarto Agudo al Miocardio

Se utilizaron las utilidades reportadas en los estudios indicados en estado anterior. El valor utilizado fue de 0,84, similar a la utilidad del estado HTA sin eventos, lo que es coherente con un paciente que tras sobrevivir un infarto agudo al miocardio se recupera hasta volver a condiciones como las que presentaba antes del IAM.

d. Utilidad estado ACV

Se utilizó lo indicado por el estudio de Post, Stiggelbout y Walker (2001), que señala que para un ACV moderado la utilidad se encuentra entre 0,5 a 0,7; indicando el valor 0,64 (EuroQol), valor utilizado en este estudio.

Tomando como referencia a Mar et al. (2015) esta utilidad representa, aproximadamente, que un poco más del 50% de los pacientes no tendría problemas en las dimensiones de movilidad, cuidado personal, dolor y ansiedad. La dimensión de actividades habituales sería la que representa mayores limitaciones, donde alrededor de la mitad de los pacientes no tendría problemas, 35% presentaría “algunos problemas” y 15% sería “discapacitado”.

e. Utilidad estado Post-ACV

Se utiliza una utilidad de 0,71 que resulta coherente con un paciente independiente pero no recuperado completamente después del ACV (Post, Stiggelbout y Walker (2001).

f. Utilidad estado Insuficiencia cardíaca

Para determinar la utilidad del estado insuficiencia cardíaca se tuvo en cuenta la distribución esperada de pacientes por clase funcional definida por la New York Heart Association (NYHA), que define 4 clases de insuficiencia cardíaca, siendo “I” la más leve y “IV” la más severa. Ante la ausencia de datos nacionales se usó una revisión de estudios españoles Sayago-Silva, García-López y Segovia-Cubero 2013 (38).

En línea con lo usado por otros estudios de costo-efectividad para Grecia y para el Reino Unido (Griffiths et al., 2014; Kourlaba et al., 2014) (39,40), se usó evidencia del ECA SHIFT (estudio multi país para el medicamento Ivabradine en pacientes con IC crónica) donde se levantaron estados EQ-5D por clase NYHA, los cuales fueron valorados usando las tarifas del Reino Unido (Swedberg et al., 2010)(41). De esta manera, se combinaron las utilidades por clase con las distribuciones porcentuales promedios de pacientes observados en 4 estudios españoles (Sayago-Silva, García-López y Segovia-Cubero 2013) (38), obteniendo los resultados que señala la Tabla 13.

Tabla 13. Determinación de utilidad para IC

NYHA	Utilidad sin/Hosp. (SHIFT)	Desutilidad por evento de Hosp. (SHIFT)	Utilidad c/Hosp.	Distribución % (Sayago-Silva et al.)	Ponderación
I	0,82	- 0,0419	0,8185	18%	0,148
II	0,74	- 0,07	0,7375	51%	0,377
III	0,64	-0,10	0,6364	27%	0,172
IV	0,46	- 0,29	0,4496	4%	0,018
Utilidad esperada IC					0,715

Fuente Elaboración propia

La pérdida de utilidad o (desutilidad) por evento de hospitalización aumenta con la clase funcional y se incluyó en el cálculo asumiendo una incidencia anual de 0,25 para los estados I y II y 0,50% para III y IV (cada evento de hospitalización es de 13 días, en línea con el micro costeo realizado, que se presenta en el capítulo de costos). Con esta estimación se llega a una utilidad ponderada para insuficiencia cardíaca de 0,715.

Finalmente, a modo de resumen, en la Tabla 14 se presentan las utilidades consideradas en este estudio.

Tabla 14. Utilidades asociadas a los Estados de Salud

Estado de Salud	Utilidad	Fuente
HTA sin eventos	0,85	Ekman, Bienfait-Beuzon y Jackson, (2008); Maniadakis <i>et al.</i> , (2011); Stafylas <i>et al.</i> , (2015) ^(29,35,36)
IAM	0,76	Fletcher <i>et al.</i> , (2016) ⁽³³⁾
Post-IAM	0,84	Becerra <i>et al.</i> , (2015)(37); Barrios <i>et al.</i> , (2017)
ACV	0,64	Post,Stiggelbout y Wakker (2001)
Post-ACV	0,71	Post, Stiggelbout y Wakker, (2001)
Insuficiencia cardíaca	0,715	Swedberg <i>et al.</i> , (2010); Sayago-Silva, García-López y Segovia-Cubero, (2013) ^(38,41)

Fuente Elaboración propia.

4.10 Costos

En concordancia con la perspectiva de la evaluación, del seguro de salud, se consideran los costos de los medicamentos y el costo del tratamiento médico asociado al manejo de las complicaciones derivadas de la hipertensión arterial, para cada estado de salud definido en el modelo Markov.

En resumen, se usó el EVC para estimar los costos de HTA sin eventos, IAM, ACV, post IAM y post ACV. La canasta de IC (no contemplada en el EVC) fue construida mediante microcosteo, lo mismo que ACV hemorrágico, este último tomó como base los aranceles del Programa de Prestaciones Valoradas (PPV) de FONASA para los aneurismas (problema de salud 42).

Todos los costos se expresan en pesos chileno del 2019 y en unidades de fomento (UF) del 8 de febrero (\$27.539,11), del mismo año.

4.10.1 Costos de medicamentos

Para estimar el costo de los medicamentos de la intervención y comparador, se analizaron los fármacos presentados en las Tabla 15 y Tabla 16 bajo diferentes indicaciones de tratamiento anual por paciente. De esta manera, se determinó el valor promedio de indicaciones analizadas, para definir el costo anual de los medicamentos, tanto para la intervención como para el comparador.

Se usó como primera fuente CENABAST y para aquellos precios no disponibles en CENABAST, se buscó en Mercado Publico.

En el informe de Precios Vigentes a enero 2019 de CENABAST³, se obtuvieron los precios de los medicamentos individuales (comparador), escogiendo el precio de licitación más reciente en caso de existir más de una alternativa.

Hidroclorotiazida (HCTZ), sólo estuvo disponible en presentación de 50mg, por lo que se usó el precio de 50mg para 25mg y 12,5mg.

Los precios de combinaciones a dosis fija en un solo comprimido, no disponibles en CENABAST, se buscaron en Mercado Publico. Se consideraron licitaciones desde el segundo semestre de 2018 hasta marzo 2019.

³ Disponible en <https://www.cenabast.cl/compras-cenabast-vigentes/>

Para lisinopril/HCTZ, la dosis 20/25mg no se encontró en ninguna de las fuentes utilizadas, como tampoco en búsquedas más extensas de otras fuentes nacionales (como IMS, o precios en farmacia disponibles en el sitio web <https://tufarmacia.minsal.cl>). Se utilizó entonces el precio de la dosis 20/12,5mg de Mercado Público.

Los precios fueron reajustados por IPC para dejarlos en valores de 2019. A todos los precios se les agregó el IVA (19%) y a los precios de CENABAST se les agregó, la comisión de 6%.

Tabla 15. Precios de los medicamentos del comparador en pesos chilenos por comprimido de febrero 2019

Medicamento	Dosis	Precio promedio (\$)	Fuente
Amlodipino	5 mg	13,94	CENABAST
Losartán	50 mg	10,45	CENABAST
	100 mg	53,58	CENABAST
Enalapril	10 mg	5,03	CENABAST
HCTZ	12,5 mg	10,18	CENABAST
	25 mg	10,18	CENABAST

Fuente: *Elaboración propia*

Tabla 16. Precios de los medicamentos de la intervención en pesos chilenos por comprimido en febrero 2019

Medicamento	Dosis	Precio promedio (\$)	Fuente
Valsartán/Amlodipino	160/5 mg	705,25	Mercado Público
	160/10 mg	650,74	Mercado Público
Valsartán /HCTZ	160/12,5 mg	434,96	Mercado Público
	160/25 mg	305,35	Mercado Público
Lisinopril/ HCTZ	20/25 mg	440,30	Mercado Público

Fuente: *elaboración propia.*

La Tabla 17 y la Tabla 18 muestran el costo anual de las combinaciones de medicamentos para comparador e intervención, respectivamente. En todos los casos se consideró una dosis diaria de los comprimidos indicados, dos comprimidos (uno de cada fármaco) en las dosis libres, y un comprimido combinado en las dosis fijas.

Tabla 17. Costo anual de medicamentos dosis libres

Medicamentos	Costo (UF)	Costo
Losartán + amlodipino (combinación dosis libres) 50/5 mg	0,32	\$ 8.905
Losartán + HCTZ (combinación dosis libres) 50/12,5 mg	0,27	\$ 7.533
Losartán + HCTZ (combinación dosis libres) 100/25 mg	0,85	\$ 23.273
Enalapril + HCTZ (combinación dosis libres) 10/25 mg	0,20	\$ 5.552
Precio promedio medicamentos comparador	0,41	\$ 11.316
<i>Costo en UF al 8 de febrero de 2019 y costo en pesos chilenos.</i>		

Fuente: elaboración propia.

Tabla 18. Costo anual de medicamentos dosis fijas

Medicamentos	Costo (UF)	Costo
Valsartán / amlodipino (combinada dosis fijas) 160/5 mg	9,35	\$ 257.418
Valsartán / amlodipino (combinada dosis fijas) 160/10 mg	8,62	\$ 237.520
Valsartán / HCTZ (combinada dosis fijas) 160/12,5 mg	5,76	\$ 158.759
Valsartán / HCTZ (combinada dosis fijas) 160/25 mg	4,05	\$ 111.454
Lisinopril / HCTZ (combinada dosis fijas) -0/25 mg	5,84	\$ 160.710
Precio promedio medicamentos intervención	6,72	\$ 185.172
<i>Costo en UF al 8 de febrero de 2019 y costo en pesos chilenos.</i>		

Fuente: elaboración propia.

4.10.2 Costos por Estado de Salud

Los costos asociados a los diferentes estados del modelo fueron determinados mediante las canastas del EVC 2015, publicadas en el sitio web del MINSAL (desal.minsal.cl) tomando como referencia principal el último documento disponible, de julio 2017 (43). Para aquellos casos no costeados en el EVC (IC y ACV hemorrágico) se definió una canasta con técnicas de microcosteo, la cual fue posteriormente valorada tomando el vector de precios de prestaciones del mismo EVC.

En atención a la perspectiva del estudio, se tomaron los valores que aplican al sector público, esto es, el vector de precios FONASA, en UF, que fueron luego traducidos en pesos chilenos (CLP) con la UF del día 8 de febrero de 2019 (\$27.539,11).

Además, se consideró mantener el costo del tratamiento de base por HTA para todos los estados, y se ajustaron los medicamentos para evitar superposición de tratamientos para HTA. En el caso de ACV hemorrágico, en que no se tuvo el detalle de los medicamentos de la canasta, se supuso el mismo ajuste que para el ACV isquémico.

Todos los estados, excepto los estados de absorción mantienen el costo del tratamiento de la hipertensión arterial. Cabe señalar que los costos de los estados de absorción corresponden a cero.

a. Costos estado Hipertensión arterial

Se utilizaron los datos extraídos de los GPP asociados al tratamiento de la Hipertensión Primaria o Esencial, pero excluyendo los costos de medicamentos. Dado que la población que entra al modelo ya está en tratamiento, el diagnóstico no se incorporó en el costeo.

b. Costos estado Infarto Agudo al Miocardio

Se utilizaron los datos extraídos de los GPP asociados a diagnóstico y tratamiento del Infarto Agudo al Miocardio. Los costos fueron ponderados según las demandas señaladas en el mismo documento, por ejemplo, en el costo total de IAM el tratamiento con trombólisis se ponderó 65% y sin trombólisis 35%.

c. Costos estado Post-Infarto Agudo al Miocardio

Para costear el estado Post IAM se utilizaron los datos extraídos de los GPP asociados a seguimiento del problema Infarto Agudo al Miocardio.

d. Costos estado ACV

Se utilizaron los datos extraídos de los GPP asociados a diagnóstico y tratamiento del Accidente Cerebrovascular Isquémico. Adicionalmente, se utilizaron costos del Programa de Prestaciones Valoradas (PPV) del AUGE para hacer el micro costeo de la canasta de ACV hemorrágico.

e. Costos estado Post-ACV

Se utilizaron los datos extraídos de los GPP asociados a seguimiento de problema de salud ACV isquémico.

El EVC 2015, en sus adendas, (43) modificó la canasta de ACV incorporando ayudas técnicas, como atención de rehabilitación, bastón, silla de ruedas, colchón y cojín antiescaras, órtesis. Estos elementos fueron incorporados en el costeo del estado Post ACV, de acuerdo a los porcentajes de demanda señalados en EVC. Para ACV hemorrágico, se utilizaron datos de seguimiento de rotura de aneurisma cerebral del PPV AUGE de FONASA.

f. Costos estados Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca no cuenta con una canasta definida en el EVC, por lo que su costo se determinó mediante un microcosteo, en base a revisión de literatura. Se usaron los lineamientos de Guía Clínica para la IC del MINSAL emitida en el año 2015 (45) para definir las canastas de atención para este estado de salud, las cuales consideran desde la etapa de sospecha diagnóstica hasta el seguimiento. Se incluyeron sólo las prestaciones que tienen Recomendaciones de Clase I, es decir; *“Evidencia o acuerdo general que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil o efectivo”*. Esto también podría justificar la omisión de algunas intervenciones de alto costo recomendadas, como son la terapia eléctrica de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) y el trasplante cardíaco, las que fueron omitidas por la falta de datos de costo

para el sistema público. La **Tabla 19** muestra los costos anuales por paciente con IC obtenidos en este análisis.

Tabla 19. Supuestos generales, fuentes usadas y resultados del análisis de costos de la IC

	Fuente principal	
Diseño de canastas	Guía MINSAL- IC (2015). Recomendaciones de clase I. Registro ICARO (para hospitalizaciones)	
Valores prestaciones	EVC (2015), en UF, CENABAST, Mercado público y precios de clínicas privadas (en ese orden para medicamentos y exámenes)	
Resultados y supuestos por subcanasta		
Canasta por Etapa	Total, UF / paciente /año	Consideraciones y supuestos principales
Diagnóstico y evaluación inicial (16 prestaciones)	0,8624	Corresponde al costo anualizado en 10 años. Se distribuye atenciones (para titulación) en APS- CDT y Hospitales tipo 1.
Exámenes adicionales (7 prestaciones)	1,4871	Se asumen valores entre 1 y 10% de pacientes que acceden a estos exámenes, considerando indicaciones específicas de la guía.
Tratamiento eléctrico de la IC con fracción de eyección reducida (ICFER)	No se identificaron fuentes de estos costos	La guía recomienda: Terapia de resincronización cardíaca (trc). Desfibrilador automático implantable para casos específicos que se detallan en la memoria de cálculos.
Tratamiento quirúrgico de la ICFER (5 intervenciones)	0,6242	Se usa como proxy, valores EVC (2015), correspondientes a GPP del problema de salud 2 (en referencia a otras cirugías cardíacas). Se asumió una frecuencia anual del 1%. No se encontró costo del trasplante cardíaco en el sistema público. Se requiere, además, frecuencia anual estimada.
Hospitalización (5 prestaciones)	15,4085	Los días camas se toman del estudio ICARO (distribuyéndose entre Medicina, UTI y UCI), se asume que el 100% ingresa por urgencia. No se consideran los costos de los medicamentos ya que los pacientes ingresan con un tratamiento determinado y durante la hospitalización solo se hacen cambios en las indicaciones.
Seguimiento anual (12 prestaciones)	10,8115	Se considera atención en niveles 1 y 2 incluyendo atención por equipo multidisciplinario, se agregan exámenes considerados de control anual y en casos específicos según indicación.
Tratamiento farmacológico anual (9 medicamentos)	2,2085	Se asignan frecuencia tomando en cuenta las recomendaciones de la Guía y el tipo de medicamento más usado o recomendado por clase.
Total ciclo	31,4023	Costo anual por paciente en UF

Fuente: Elaboración propia.

A continuación, en **Tabla 20**, se muestra un resumen de los costos totales asociados al modelo determinado de acuerdo a lo señalado en las secciones anteriores.

Tabla 20. Costos asociados a los estados del modelo

Estado	Costo (UF)	Costo (\$)	Fuente
Hipertensión sin eventos			
Tratamiento (medicamentos)	1,31	36.076	EVC (2015)
Medicamentos comparador	0,41	11.316	Estimación
Total Hipertensión - comparador	1,72	47.392	Estimación
Tratamiento (medicamentos)	1,31	36.076	EVC (2015)
Medicamentos intervención	6,72	185.172	Estimación
Total Hipertensión - intervención	8,03	221.248	
IAM			
Sospecha infarto agudo al miocardio	0,29	7.986	EVC (2015)
Confirmación y tratamiento infarto agudo al miocardio urgencia sin trombolisis	0,74	20.241	EVC (2015)
Confirmación y tratamiento infarto agudo al miocardio urgencia con trombolisis	2,91	80.194	EVC (2015)
Tratamiento médico del infarto agudo al miocardio	33,34	918.154	EVC (2015)
Total IAM	37,28	1.026.575	
Total IAM – comparador (Total IAM + Medicamentos comparador)	37,69	1.037.891	Estimación- EVC (2015)
Total IAM – intervención (Total IAM + Medicamentos intervención)	44	1.211.747	Estimación- EVC (2015)
Total IAM – comparador considerando reinfartos (6%)	46,64	1.284.452	Estimación- EVC (2015)
Total IAM – intervención considerando reinfartos (6%)	49,44	1.361.519	Estimación- EVC (2015)
ACV			
Confirmación accidente cerebro vascular isquémico	2,02	55.629	EVC (2015)
Tratamiento accidente cerebro vascular isquémico	67,36	1.855.034	EVC (2015)
Total ACV isquémico	69,38	1.910.663	
Confirmación diagnóstica	10,98	302.394	
Tratamiento quirúrgico ruptura aneurisma cerebral	67,61	1.862.019	
Tratamiento vía vascular coil de ruptura aneurisma cerebral	10,39	286.180	EVC (2015)

Total ACV hemorrágico	88,99	2.450.593	EVC (2015)
Total ACV ponderado (70% isquémico y 30% hemorrágico)	75,26	2.072.642	
Total ACV – comparador (Total ACV + Medicamentos comparador)	75,67	2.083.958	
Total ACV – intervención (Total ACV + Medicamentos intervención)	81,99	2.257.814	
IC			
Diagnóstico y evaluación inicial	0,86	23.712	Estimación-microcosteo
Exámenes	1,49	40.953	EVC (2015)
Tratamiento quirúrgico	0,62	17.191	EVC (2015)
Hospitalización	15,45	425.408	EVC (2015)
Seguimiento anual	10,81	297.647	EVC (2015)
Tratamiento farmacológico anual	2,11	58.168	EVC (2015)
Total IC	31,34	863.079	
Total IC – comparador (Total IC + Medicamentos comparador)	31,75	874.395	
Total IC – intervención (Total IC + Medicamentos intervención)	38,06	1.048.251	
Post-IAM			
Prevención secundaria del infarto agudo al miocardio	5,69	156.698	EVC (2015)
Total Post IAM	5,69	156.698	
Total Post IAM – comparador (Total Post IAM + Medicamentos comparador)	6,10	168.013	
Total Post IAM – intervención (Total Post IAM + Medicamentos intervención)	12,41	341.870	
Post-ACV			
Seguimiento accidente cerebro vascular isquémico	23,80	655.559	EVC (2015)
Asistencia técnica	9,54	262.723	EVC (2015)
Total Post ACV isquémico	33,34	918.282	
Seguimiento ruptura aneurisma cerebral	6,09	167.841	EVC (2015)
Total Post ACV hemorrágico	6,09	167.841	
Total Post ACV ponderado (70% isquémico y 30% hemorrágico)	25,17	693.150	
Total Post ACV – comparador (Total Post ACV + Medicamentos comparador)	25,58	704.465	
Total Post ACV – intervención (Total Post ACV + Medicamentos intervención)	31,89	878.322	

Fuente: EVC 2015

4.11 Tasa de Descuento

Se utilizó una tasa de descuento de 3% anual para costos y efectos.

4.12 Análisis de sensibilidad

La incertidumbre estructural, que se relaciona con las decisiones sobre los estados simulados, simplificaciones y supuestos generales en la construcción del modelo, se abordó explicitando y justificando con evidencia los supuestos utilizados.

La incertidumbre en este estudio se debe principalmente a que el verdadero valor de los parámetros es desconocido. Para abordar esta incertidumbre se realizó análisis de sensibilidad probabilístico y determinístico.

4.12.1 Análisis de sensibilidad determinístico

La robustez de los resultados se evaluó a través de análisis de sensibilidad determinístico univariado (una vía), bivariado (dos vías) y de determinación de umbrales. En este último se determina el valor de parámetros claves que permiten que el ICER se acerque o iguale al umbral de costo-efectividad de un PIB per cápita.

Sensibilización univariada

En la sensibilización univariada se movieron los parámetros uno a uno, manteniendo todas las demás constantes, de acuerdo a los valores que se indican en la **Tabla 21**.

En el caso del incremento de adherencia al tratamiento, como límite inferior se estimó un valor algo menor que el base y, como límite superior, se usó un 45% valor máximo según lo reportado por (13).

Como las probabilidades de transición son variantes en el tiempo y quedan determinadas por los coeficientes de los modelos de riesgo de incidencia usados, no se hicieron análisis para valores mínimo y máximos puntuales.

En el caso de los costos se consideró que sería más probable que pudiera existir una subestimación que una sobreestimación, por lo que se decidió calcular un valor mínimo con una reducción del 5% y un valor máximo aplicando un 25% adicional al valor del caso base. La única excepción fue el costo de intervención en el que se aplicó un 40% de descuento para los medicamentos (porque el precio más bajo encontrado fue de esa magnitud), y el 5% al tratamiento, resultando en un descuento ponderado de 34% sobre el valor promedio del estado HTA intervención.

Para las utilidades de los estados de salud se analizó qué pasaría si el valor del caso base se moviera hacia los valores “extremos” reportados en la literatura para cada una de las utilidades.

La tasa de descuento se duplicó a 6% anual y también se redujo a 0% para evaluar los efectos en el modelo, según las recomendaciones de la Guía de Evaluaciones Económicas en Chile.

Tabla 21. Valores de los parámetros para análisis univariado

Parámetro	Valor mínimo	Valor base	Valor máximo
Adherencia (adh)	0,05	0,08	0,45
Costo HTA comparador (c1_c)	\$ 45.022,32	\$ 47.391,92	\$ 59.239,90
Costo HTA intervención (c1_i)	\$ 210.185,88	\$ 221.248,29	\$ 276.560,36
Costo IAM comparador (c2_c)	\$ 985.996,53	\$ 1.037.891,09	\$ 1.297.363,86
Costo IAM Intervención (c2_i)	\$ 1.151.160,09	\$ 1.211.747,46	\$ 1.514.684,33
Costo Post IAM comparador (c3_c)	\$ 159.612,56	\$ 168.013,22	\$ 210.016,52
Costo Post IAM intervención (c3_i)	\$ 324.776,11	\$ 341.869,59	\$ 427.336,99
Costo ACV comparador (c4_c)	\$ 1.979.760,19	\$ 2.083.958,10	\$ 2.604.947,62
Costo ACV intervención (c4_i)	\$ 2.144.923,75	\$ 2.257.814,47	\$ 2.822.268,09
Costo Post ACV comparador (c5_c)	\$ 669.242,10	\$ 704.465,37	\$ 880.581,71
Costo Post ACV intervención (c5_i)	\$ 834.405,65	\$ 878.321,74	\$ 1.097.902,18
Costo IC comparador (c6_c)	\$ 830.675,00	\$ 874.394,74	\$ 1.092.993,42
Costo IC intervención (c6_i)	\$ 995.838,56	\$ 1.048.251,11	\$ 1.310.313,89
Utilidad del estado HTA (u1)	0,75	0,85	0,95
Utilidad del estado IAM (u2)	0,66	0,76	0,86

Utilidad del estado post IAM (u3)	0,74	0,84	0,94
Utilidad del estado ACV (u4)	0,54	0,64	0,74
Utilidad del estado post ACV (u5)	0,61	0,71	0,81
Utilidad del estado IC (u6)	0,615	0,715	0,815
Tasa de descuento (d.r)	0,00	0,03	0,06

Fuente: *Elaboración propia.*

Sensibilización bivariada y de determinación de umbral

Los parámetros claves en la determinación del ICER, adherencia al tratamiento farmacológico con la terapia combinada y el costo de la intervención, fueron sometidos a análisis de sensibilidad bivariado y de determinación de umbral.

4.12.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

El análisis de sensibilidad probabilístico permite explorar una serie de variables conjuntamente. Entre los gráficos que se pueden generar están los diagramas de dispersión de costos y efectos, curvas de aceptabilidad según disposición a pagar, pérdida esperada debido a la incertidumbre y valor esperado de la información perfecta.

De acuerdo a Briggs et al., (2012) (46).; cuando se usa un modelo de regresión para capturar el efecto de las características de los individuos en las estimaciones de parámetros, la variable dependiente es en función de los coeficientes de regresión. Por lo tanto, la incertidumbre en el parámetro funcional se puede definir en términos de la incertidumbre (y correlación) en los coeficientes de regresión que definen el parámetro. Este es el caso para las tres probabilidades de incidencia del modelo, es decir, para las probabilidades de transición desde el estado HTA a los estados IAM, ACV e IC, ya que las probabilidades de transición provienen de una ecuación que calcula riesgos de incidencia basados en características de los individuos. Así, se debe propagar la incertidumbre asociada a los parámetros de los modelos de regresión usados para determinar las respectivas probabilidades de transición.

De este modo se siguieron los siguientes pasos: para cada uno de los modelos de riesgo de incidencia se identificó el intervalo de confianza y de ahí se obtuvo la desviación estándar

–usando la fórmula señalada en (22)- y se definió el rango en que se podían mover los coeficientes de las diferentes variables usadas para calcular las probabilidades de transición desde el estado HTA. Luego, se asumió que los coeficientes podían muestrearse con una distribución normal entre los valores máximos y mínimos asociados a los intervalos de confianza de 95% de cada coeficiente.

La **Tabla 22**, **Tabla 23** y **Tabla 24** reflejan los valores obtenidos para los modelos de incidencia de riesgo de infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. Se obviaron algunos parámetros de los modelos de incidencia que no aplican al caso de los individuos analizados en este estudio, por ejemplo, pacientes sin medicamentos para hipertensión arterial o con historia de enfermedades cardiovasculares.

Tabla 22. Variables del análisis de sensibilidad probabilístico del modelo para la incidencia de infarto agudo al miocardio

Parámetros hombres	Distribución	Parámetros distribución
Edad	Normal	Media = 0,041988 Desviación estándar = 0,00486
Colesterol total entre 200 y 239 mg/dL	Normal	Media = 0,270 Desviación estándar = 0,130
Colesterol total mayor que 240 mg/dL	Normal	Media = 0,642 Desviación estándar = 0,132
Colesterol HDL menor que 35 mg/dL	Normal	Media = 0,385 Desviación estándar = 0,120
Colesterol HDL mayor que 60 mg/dL	Normal	Media = -0,58 Desviación estándar = 0,206
PAS normal alta	Normal	Media = 0,27 Desviación estándar = 0,149
PAS Etapa I de HTA	Normal	Media = 0,513 Desviación estándar = 0,136
PAS Etapas II a IV de HTA	Normal	Media = 0,610 Desviación estándar = 0,152
Diabetes	Normal	Media = 0,405 Desviación estándar = 0,178
Fumador	Normal	Media = 0,519 Desviación estándar = 0,104
Parámetros mujeres		
Edad	Normal	Media = 0,0392, Desviación estándar = 0,00732
Colesterol total entre 200 y 239 mg/dL	Normal	Media = 0,412 Desviación estándar = 0,203
Colesterol total mayor que 240 mg/dL	Normal	Media = 0,542 Desviación estándar = 0,204
Colesterol HDL menor que 35 mg/dL	Normal	Media = 0,703 Desviación estándar = 0,228

Colesterol HDL mayor que 60 mg/dL	Normal	Media = -0,545 Desviación estándar = 0,155
PAS normal alta	Normal	Media = 0,262 Desviación estándar = 0,213
PAS Etapa I de HTA	Normal	Media = 0,548 Desviación estándar = 0,191
PAS Etapas II a IV de HTA	Normal	Media = 0,751 Desviación estándar = 0,205
Diabetes	Normal	Media = 0,571 Desviación estándar = 0,215
Fumador	Normal	Media = 0,385 Desviación estándar = 0,14

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 23. Variables del análisis de sensibilidad probabilístico del modelo para la incidencia de accidente cerebrovascular

Parámetros hombres	Distribución	Parámetros distribución
Edad/10	Normal	Media = 0,495 Desviación estándar = 0,188
Fumador (si/no)	Normal	Media = 0,47 Desviación estándar = 0,258
Fibrilación auricular (si/no)	Normal	Media = 0,077 Desviación estándar = 0,295
Edad ≥ 65 (si/no)	Normal	Media = 0,457 Desviación estándar = 0,352
Edad < 65 y diabetes (si/no)	Normal	Media = 1,35 Desviación estándar = 0,345
Edad ≥ 65 y diabetes (si/no)	Normal	Media = 0,344 Desviación estándar = 0,248
Usa medicamentos para HTA (si/no)	Normal	Media = 0,824 Desviación estándar = 0,279
(PAS-120) /10 con med. HTA	Normal	Media = 0,0953 Desviación estándar = 0,0554
Parámetros mujeres		
Edad/10	Normal	Media = 0,88 Desviación estándar = 0,172
Fumador (si/no)	Normal	Media = 0,513 Desviación estándar = 0,256
Fibrilación auricular (si/no)	Normal	Media = 1,21 Desviación estándar = 0,282
Edad ≥ 65 (si/no)	Normal	Media = 0,399 Desviación estándar = 0,393
Edad < 65 y diabetes (si/no)	Normal	Media = 1,07 Desviación estándar = 0,573
Edad ≥ 65 y diabetes (si/no)	Normal	Media = 0,0677 Desviación estándar = 0,311
Usa medicamentos para HTA (si/no)	Normal	Media = 0,131 Desviación estándar = 0,27
(PAS-120) /10 con med. HTA	Normal	Media = 0,166 Desviación estándar = 0,0346

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 24. Variables del análisis de sensibilidad probabilístico del modelo para la incidencia de insuficiencia cardíaca

Parámetro	Distribución	Parámetros distribución
Género femenino	Normal	Media = -0,151 Desviación estándar = 0,0974
Edad	Normal	Media = 0,077 Desviación estándar = 0,0142
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	Normal	Media = 0,0296 Desviación estándar = 0,0123
Fumador (si/no)	Normal	Media = 0,61 Desviación estándar = 0,118
Diabetes (si/no)	Normal	Media = 0,344 Desviación estándar = 0,12
Historia de enfermedad coronaria (si/no)	Normal	Media = 0,912 Desviación estándar = 0,0967
Uso de medicamentos para HTA (si/no)	Normal	Media = 0,501 Desviación estándar = 0,112
Presión arterial sistólica (mm Hg)	Normal	Media = 0,00896 Desviación estándar = 0,00202
Pulso (latidos por minuto)	Normal	Media = 0,0198 Desviación estándar = 0,005
Creatinina serum (umol/L)	Normal	Media = 0,00499 Desviación estándar = 0,00127

Fuente: Elaboración propia.

Además de las probabilidades de transición ya señaladas, también se incluyó en el análisis de sensibilidad probabilístico otras variables que se señalan en la **Tabla 25**. Las distribuciones de los parámetros se realizaron según lo sugerido en (46). En el caso de los costos, se usó como media el valor del caso base y como desviación estándar un cuarto de la media, excepto en el caso del estado Hipertensión arterial, en el que la desviación estándar que se usó fue un 34% de la media. En el caso de las utilidades, la media corresponde al caso base y la desviación estándar se escogió de modo que representara aproximadamente el rango observando en los estudios de la revisión sistemática.

Tabla 25. Distribución estadística de parámetros

Parámetro	Distribución	Parámetros distribución
Incremento de la adherencia	Beta	Forma 1 = 2, Forma 2 = 15
Costo HTA comparador (c1_c)	Gamma	Forma = 16, Escala = 2.961,9
Costo HTA intervención (c1_i)	Gamma	Forma = 16, Escala = 13.828,0
Costo IAM comparador (c2_c)	Gamma	Forma = 16, Escala = 64.868,2
Costo IAM Intervención (c2_i)	Gamma	Forma = 16, Escala = 75.734,2
Costo Post IAM comparador (c3_c)	Gamma	Forma = 16, Escala = 10.982,8
Costo Post IAM intervención (c3_i)	Gamma	Forma = 16, Escala = 21.848,8
Costo ACV comparador (c4_c)	Gamma	Forma = 16, Escala = 130.273,6
Costo ACV intervención (c4_i)	Gamma	Forma = 16, Escala = 141.139,6
Costo Post ACV comparador (c5_c)	Gamma	Forma = 16, Escala = 44.403,9
Costo Post ACV intervención (c5_i)	Gamma	Forma = 16, Escala = 55.270,0
Costo IC comparador (c6_c)	Gamma	Forma = 16, Escala = 54.774,5
Costo IC intervención (c6_i)	Gamma	Forma = 16, Escala = 65.640,5
Utilidad del estado HTA	Normal	Media = 0,85 Desviación estándar = 0,02
Utilidad del estado IAM	Normal	Media = 0,76 Desviación estándar = 0,02
Utilidad del estado Post IAM	Normal	Media = 0,84 Desviación estándar = 0,02
Utilidad del estado ACV	Normal	Media = 0,64 Desviación estándar = 0,02
Utilidad del estado Post ACV	Normal	Media = 0,71 Desviación estándar = 0,02
Utilidad del estado IC	Normal	Media=0,715 Desviación estándar = 0,02

Fuente: Elaboración propia.

5 RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el modelo se presentan a continuación en términos de costos y efectos totales por paciente, además del análisis incremental (ICER) correspondiente, seguido por el análisis de sensibilidad tanto determinístico como probabilístico.

Los costos totales por paciente que entra a la cohorte en el valor presente (descontados al 3%) ascienden a \$2.735.068, mientras que para la terapia combinada alcanzan a \$5.975.206. En la relación a los QALY obtenidos, el modelo estima 15,6134 en la situación sin intervención y 15,6553 en la situación con la terapia combinada, es decir, una diferencia de 0,0419 QALY. Esto genera un ICER positivo que cae dentro del cuadrante noreste del plano de costo-efectividad, sugiriendo que la intervención es más cara y levemente más efectiva. La **Tabla 26** muestra los resultados. De esta manera el costo adicional por QALY para la intervención se estima en \$77.302.819.

Tabla 26. Análisis incremental caso base

Alternativas	Costos	QALY	Δ Costos	Δ Efectos	ICER
Terapia No combinada	\$2.735.068	15,6134			
Terapia combinada	\$5.975.206	15,6553	\$3.240.146	0,0419	\$77.302.819

Fuente: Elaboración propia.

Cabe recordar que de acuerdo a la guía de evaluaciones económicas en Chile (16), se definen como costo-efectivas aquellas intervenciones cuyo costo adicional por QALY ganado es igual o menor a un PIB per cápita (aproximadamente \$13 millones de pesos chilenos del 2019). En este sentido, los resultados obtenidos no son favorables para la terapia farmacológica combinada en un solo comprimido, debido al mayor costo incremental de la terapia combinada en dosis fija y la baja efectividad incremental.

Se debe tener en cuenta que la terapia farmacológica combinada cuesta 16,36 veces más por paciente año, que la no combinada. El ICER se ve afectado además por el hecho de que no hay evidencia sólida que permita establecer una superioridad de la terapia farmacológica combinada en dosis fijas, en términos de reducción de la PAS en pacientes con HTA esencial en relación con la terapia no combinada (o dosis libre). Como lo explica (Mallat 2016) (10), hay pocos estudios disponibles para esta combinación específica y su calidad debería mejorar. De esta manera, no es posible establecer ni descartar que esta evidencia se pueda producir en el futuro.

Por otro lado, los metaanálisis de (Gupta, Arshad y Poulter) (8) y (Kawalec) (9), que compararon combinaciones a dosis libres versus dosis fijas de los mismos medicamentos, mostraron tendencias beneficiosas no estadísticamente significativas en favor de la combinación fija. De igual manera, el metaanálisis de (10), mostró una reducción no significativa de la PAS media de 0,81mmHg a favor de la combinación fija, reducción que no se puede traducir a reducciones significativas de efectos adversos (Thomopoulos, Parati y Zanchetti 2014) (50).

En el modelo se usó evidencia nacional para estimar de manera conservadora la proporción de pacientes hipertensos que mejoraría su adherencia al tratamiento, producto de tener que tomar un comprimido menos. El mejoramiento fue traducido a una proporción discreta de pacientes que mejoraría su control de la presión arterial. Además, el mejoramiento es recogido en las probabilidades de transición iniciales desde el estado de hipertensión arterial esencial, de manera que, con intervención, las probabilidades de transitar a los estados IAM, ACV e IC son levemente menores. No obstante, como lo muestran los resultados obtenidos, no se logra un cambio significativo en término de la efectividad que pueda acercar los resultados a un ICER de un PIB per cápita.

5.1 Estimación de otros outcomes claves

El estudio evaluó, además de los QALY, el impacto de la intervención en término de control de presión arterial y la mortalidad específica por los eventos cardiovasculares de interés.

A partir de los supuestos realizados, se obtiene que la cohorte logra aumentar en un 5,31% los individuos con presión arterial controlada, pasando de 63,74% al 69,05%, lo cual, responde a una mejor adherencia al tratamiento en los pacientes con dosis fija.

Una visión general de los outcomes evaluados incluyendo los QALY y la mortalidad por ACV, IAM e IC se presentan en la **Tabla 27**. En el caso de la mortalidad, se simula una cohorte de 100 mil personas. Como se puede ver, en el caso de la intervención se tienen 288 menos muertes por IAM, 115 menos por ACV y 15 menos asociadas a IC cada 100 mil individuos. Por último, las personas que mueren por causa general aumentan en 416 cada 100 mil individuos, lo que coincide con la suma de las muertes evitadas por causas específicas. Debido a que finalmente todas las personas

mueren, pero una mayor proporción lo hace en función de la sobrevida esperada según edad, en la situación con intervención.

Tabla 27. Análisis de outcomes relevantes

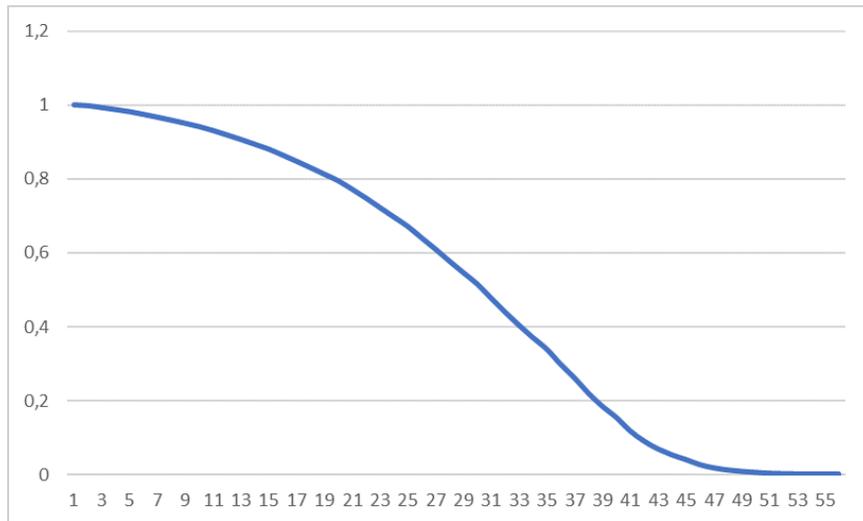
Outcomes	Comparador	Intervención	Diferencia	Observaciones
Control de la presión arterial	63,74%	69,05%	5,31%	Supuesto a partir de mejora en adherencia basada en O’Ryan (2017)
QALY	15,6134	15,6553	0,0419	Simulación Markov
Muertes IAM*	20.865	20.578	-288	Simulación Markov
Muertes ACV*	30.321	30.206	-115	Simulación Markov
Muertes IC*	9.073	9.058	-15	Simulación Markov
Muerte general*	39.729	40.144	416	Simulación Markov (*) Muertes acumuladas en el último ciclo, cada 100.000 habitantes

Fuente: Elaboración propia.

La Figura 4 muestra la curva de sobrevida que arroja el modelo en el caso de la intervención. El eje vertical corresponde al porcentaje de personas vivas y en el eje horizontal los ciclos del modelo, mientras que la

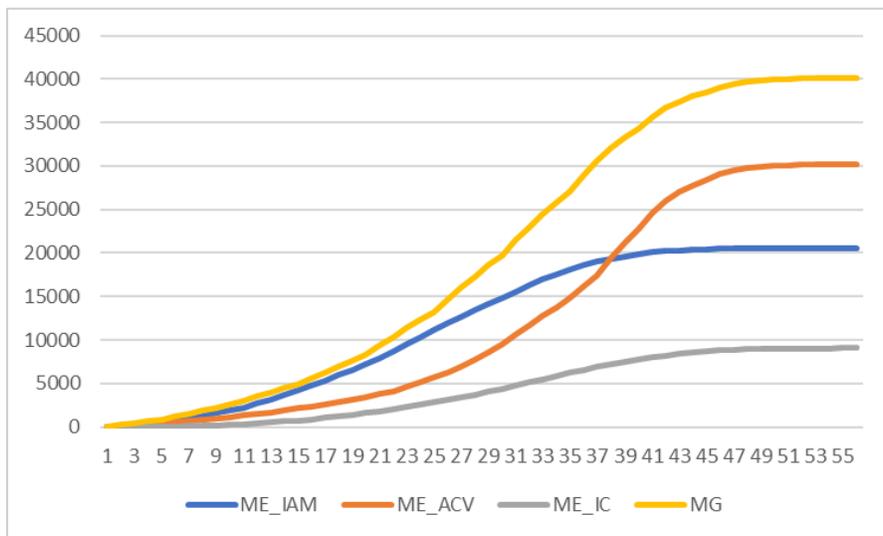
Figura 5 ilustra como varían las muertes específicas y general a medida que avanzan los ciclos. En eje vertical se contabilizan las muertes asociadas a causas específicas, en eje horizontal se presentan los ciclos del modelo. En amarillo se ve la curva de muerte general. Sólo se presentan los gráficos de la intervención, ya que los del comparador no presentan diferencias visualmente evidentes, al no haber una diferencia mayor en la efectividad.

Figura 4. Curva de sobrevivencia para intervención



Fuente: Elaboración propia.

Figura 5. Muertes específicas de IAM, ACV e IC en el caso intervención



Fuente: Elaboración propia.

5.2 Resultados del análisis de sensibilidad

5.2.1 Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Análisis univariado

La **Tabla 28** muestra los resultados del análisis univariado para los principales parámetros que fueron analizados. Se muestran la diferencia en costos y efectividad obtenidos entre las alternativas, la estrategia con mejor resultado en función del umbral y el ICER. Los resultados se ordenaron desde el parámetro que presenta mayor a menor impacto en el ICER.

Como se puede ver el incremento de la adherencia, la tasa de descuento y el costo de la terapia combinada en dosis fija son los parámetros que más impactan en los resultados.

El valor más cercano al umbral de 1 PIB per cápita (ICER de \$13,4 millones) ocurre cuando el incremento de adherencia es de un 45%. Un valor cercano a este incremento en adherencia fue reportado por (13). Es decir, se trata de un valor que se podría dar, pero está en el rango alto y lejano a los valores reportados en Chile. Un menor incremento de adherencia (en relación al basal) conduce al mayor ICER por QALY ganado (\$129 millones), lo que ratifica que es un parámetro crítico en el análisis.

También puede observarse en la **Tabla 28** que cuando el costo del estado HTA para la intervención se reduce un 34% hay una menor diferencia entre los costos de intervención y comparador (de casi \$1,2 millones) y con ellos reduce el ICER a \$48 millones, que es el segundo más bajo. Esta disminución corresponde a considerar los medicamentos en combinación a dosis fija más baratos para la intervención.

En el caso de las utilidades, las mayores diferencias de efectividad se presentan asociadas a la utilidad del estado HTA, que cuando baja a 0,74 (disminución de casi 13%), hace que la diferencia de efectividad se reduzca a un 24% y al subir a 0,91 (aumento casi del 7%) hace que la diferencia en efectividad aumente un 13%. Es decir, el efecto es casi el doble (1,8 veces) por cada punto de reducción o incremento de utilidad. En el caso de las otras utilidades analizadas las diferencias en efectividad son menores que las comentadas.

Finalmente, en el caso de la tasa de descuento la variación de las diferencias en costo y efectividad son más fuertes conduciendo a mayores cambios en los valores del ICER. Una tasa de descuento mayor hace que los costos y beneficios actuales valgan más que los que se producen en el futuro. En el caso de la tasa de 6% el ICER resultante fue de \$110 millones, es decir, se aleja más del umbral que en el caso base y si la tasa es 0% el ICER es de \$58 millones, menor que en el caso base, pero aún lejos del umbral.

Tabla 28. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

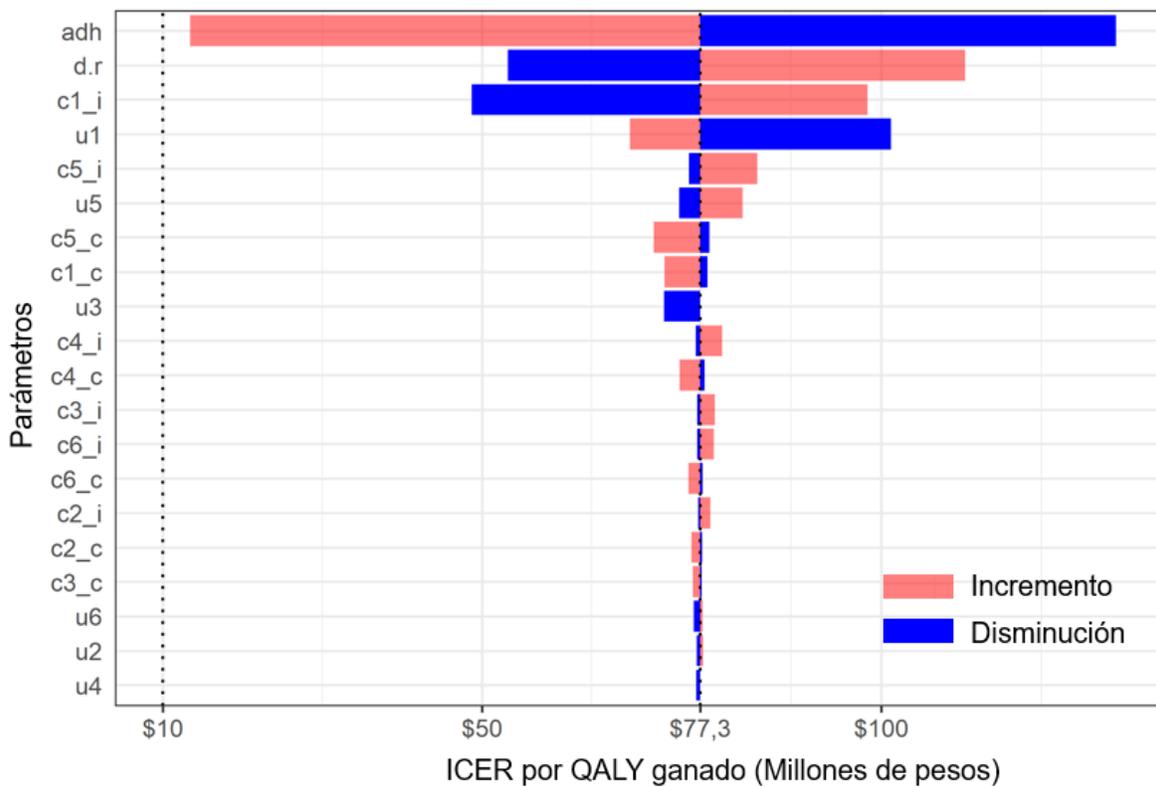
	Diferencia en costo (\$)	Diferencia en efectividad	Estrategia más costo efectiva	ICER por QALY (\$)
Caso Base	3.240.138	0,0419	Libre	77.302.818,55
Análisis de sensibilidad				
Variación en el incremento de la adherencia (adh):				
0,05	3.246.660	0,0251	Libre	129.355.076,56
0,45	3.165.623	0,2357	Libre	13.429.323,41
Variación en costo HTA intervención (c1_i)				
Baja 34%	2.041.828	0,0419	Libre	48.713.684,44
Aumenta 25%	4.117.781	0,0419	Libre	98.241.504,33
Variación en el costo Post ACV intervención (c5_i)				
Baja 5%	3.288.838	0,0419	Libre	75.879.846,45
Aumenta 25%	3.538.357	0,0419	Libre	84.417.679,32
Variación en el costo Post ACV comparador (c5_c)				
Baja 5%	3.180.495	0,0419	Libre	78.464.679,63
Aumenta 25%	2.996.642	0,0419	Libre	71.493.513,79
Variación en costo HTA comparador (c1_c)				
Baja 5%	3.277.524	0,0419	Libre	78.194.757,87
Aumenta 25%	3.053.211	0,0419	Libre	72.843.121,94
Variación en costo ACV intervención (c4_i)				
Baja 5%	3.216.912	0,0419	Libre	76.748.680,30
Aumenta 25%	3.356.271	0,0419	Libre	80.073.509,92

Variación en costo ACV comparador (c4_c)				
Baja 5%	3.261.786	0,0419	Libre	77.819.278,49
Aumenta 25%	3.131.902	0,0419	Libre	74.720.518,82
Variación en la utilidad HTA (u1)				
0,74	3.240.138	0,0320	Libre	101.183.352,41
0,91	3.240.138	0,0473	Libre	68.486.298,00
Variación en la utilidad Post ACV (u5)				
0,65	3.240.138	0,0434	Libre	74.687.822,94
0,82	3.240.138	0,0392	Libre	82.605.187,16
Variación en la utilidad de Post IAM (u3)				
0,67	3.240.138	0,0445	Libre	72.803.906,77
0,84	3.240.138	0,0419	Libre	77.302.818,55
Variación en la tasa de descuento (d.r)				
0%	4.920.429	0,0924	Libre	53.231.410,40
6%	2.339.914	0,0212	Libre	110.482.664,78

Fuente: Elaboración propia.

De manera complementaria, la **Figura 6** muestra los resultados del análisis univariado en un diagrama de tornado. El color en tono rojo representa un aumento en el valor del parámetro y el tono azul una disminución así por ejemplo cuando el incremento de la adherencia toma su valor máximo de 0,45 el valor del ICER se acerca al umbral de 1 PIB per cápita, resultando en \$13,4 millones. En el diagrama de tornado se presentan todos los parámetros que fueron variados y se puede observar que fuera de los señalados en la **Tabla 28**, el resto sólo presenta pequeños efectos sobre el ICER.

Figura 6. Diagrama de tornado para sensibilización univariada



Fuente: Elaboración propia a partir del desarrollo en R de DARTH

Análisis bivariado

La **Tabla 29** muestra los resultados del análisis bivariado. En este caso las dos variables que se analizan son el incremento de adherencia y la reducción en el precio de las terapias combinadas de dosis fijas, en particular, de valsartán/hctz que es el precio más bajo encontrado en el sistema de compras públicas. Como se puede apreciar, una reducción del 50% en el precio del medicamento, combinada con un incremento de adherencia del doble del caso base, es decir 16,64%, conduce a que la estrategia más costo-efectiva sea la combinación de dosis fijas. Con reducciones de precios menores domina la estrategia de dosis libres.

En la **Tabla 29** se puede observar que, si se usara la terapia de dosis fijas con el menor precio registrado en el sistema de compras públicas y se consiguiera un 50% de reducción de precios y a su vez, el incremento en adherencia fuera de casi un 17% (en contraposición al caso base que es de 8,32%), se tendría un ICER de \$9,3 millones, lo que se encuentra muy cercano al umbral de 10 millones.

Tabla 29. Resultados del análisis bivariado

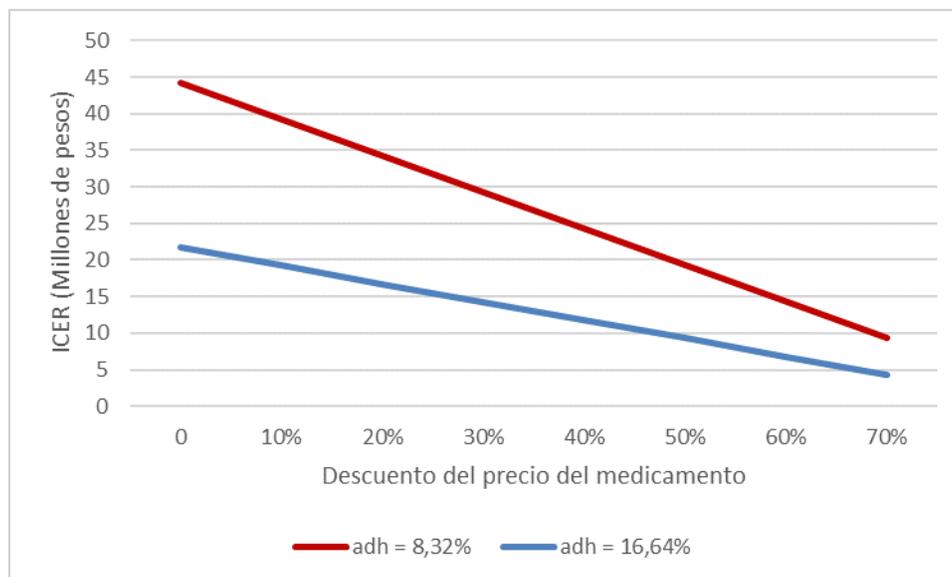
	Diferencia en costo (\$)	Diferencia en efectividad	Estrategia más costo-efectiva e ICER por QALY ganado
Caso Base	3.240.138	0,0419	Libre, \$77.302.819
Análisis de sensibilidad			
Reducción en el precio de valsartán/hctz 160/25 mg (intervención) y aumento en el incremento de adherencia (base 8,32%) simultáneamente:			
Reducción de 0% en el precio e incremento adherencia 16,64%	1.835.796	0,0845	Libre, \$21.708.702
Reducción de 10% en el precio e incremento adherencia 16,64%	1.626.049	0,0845	Libre, \$19.228.397
Reducción de 20% en el precio e incremento adherencia 16,64%	1.416.302	0,0845	Libre, \$16.748.093
Reducción de 30% en el precio e incremento adherencia 16,64%	1.206.555	0,0845	Libre, \$14.267.788
Reducción de 40% en el precio e incremento adherencia 16,64%	996.808	0,0845	Libre, \$11.787.483
Reducción de 50% en el precio e incremento adherencia 16,64%	787.062	0,0845	Fija, \$9.307.179

Fuente: Elaboración propia

De manera complementaria, la **Figura 7** presenta gráficamente dos escenarios posibles de incremento de adherencia, curva roja 8,32% y curva azul 16,64%, en combinación con distintas

reducciones de precios del medicamento valsartán/hctz y su impacto en el ICER. Se observa que una mayor adherencia, línea azul, hace que la curva cruce el umbral antes o, dicho de otro modo, que para ese incremento de adherencia sea necesario una menor reducción en el precio de los medicamentos para conseguir un ICER de \$10 millones.

Figura 7. Relación entre incremento en adherencia, reducción del precio del valsartán/hctz y el ICER



Fuente: Elaboración propia.

Análisis de umbrales

La **Tabla 30** muestra como varían la diferencia de costos, la diferencia de efectividad y el ICER resultante a medida que aumenta la adherencia. El objetivo en este análisis fue apreciar en que valores de las variables se cruzaba el umbral de un PIB per cápita, para señalar un cambio en la estrategia más costo-efectiva.

Como se puede apreciar, la estrategia dominante fue la combinación de dosis libres (dos comprimidos) hasta que el incremento de adherencia llegó a un 50%, por sobre ese valor, pasa a dominar la estrategia de dosis fijas (un comprimido).

Tabla 30. Variación del incremento de adherencia y su efecto en el ICER

	Diferencia en costo (\$)	Diferencia en efectividad	Estrategia más costo-efectiva e ICER por QALY ganado
Caso Base	3.240.138	0,0419	Libre, \$77.302.819
Análisis de sensibilidad			
Aumento en el incremento de adherencia (base 8,32%):			
10%	3.236.828	0,0505	Libre, \$64.146.217
20%	3.216.916	0,1019	Libre, \$31.542.044
30%	3.196.663	0,1546	Libre, \$20.674.225
40%	3.176.060	0,2084	Libre, \$15.240.501
50%	3.155.094	0,2633	Libre, \$11.980.421
60%	3.133.753	0,3195	Fija, \$9.807.170

Fuente: *Elaboración propia.*

De manera similar, se analizó además que pasaría si se reduce el precio promedio de los medicamentos en el caso de la intervención (usando el precio promedio) y en el caso que la combinación de dosis fijas fuera valsartán/hctz que es la combinación más barata de los incluidos en la intervención, ver resultados en la **Tabla 31**.

Tabla 31. Descuentos de precios de medicamentos y su efecto en el ICER

	Diferencia en costo (\$)	Diferencia en efectividad	Estrategia más costo-efectiva e ICER por QALY ganado
Caso Base	3.240.138	0,0419	Libre, \$77.302.819
Análisis de sensibilidad			
Reducción en el precio promedio de los medicamentos combinados en dosis fijas:			
10%	2.892.489	0,0419	Libre, \$69.008.640
20%	2.544.839	0,0419	Libre, \$60.714.466
30%	2.197.190	0,0419	Libre, \$52.420.291
40%	1.849.541	0,0419	Libre, \$44.126.116
50%	1.501.891	0,0419	Libre, \$35.831.941
60%	1.154.242	0,0419	Libre, \$27.537.766
70%	806.593	0,0419	Libre, \$19.243.592
80%	458.944	0,0419	Libre, \$10.949.417
90%	111.294	0,0419	Fija, \$2.655.242
Reducción en el precio de la combinación valsartán/hctz 160/25 mg:			
0%	1.856.130	0,0419	Libre, \$44.283.325
10%	1.646.882	0,0419	Libre, \$39.291.099
20%	1.437.633	0,0419	Libre, \$34.298.874
30%	1.228.117	0,0419	Libre, \$29.300.263
40%	1.018.868	0,0419	Libre, \$24.308.037
50%	809.620	0,0419	Libre, \$19.315.811
60%	600.371	0,0419	Libre, \$14.323.586
70%	391.123	0,0419	Fija, \$9.331.360

Como se puede apreciar en la **Tabla 31**, la estrategia de dosis libres domina en la mayoría de los casos. Se observa que para alcanzar el umbral se necesita una reducción de 90% en el precio de los medicamentos de dosis fijas. Mientras que si se considera el medicamento más barato actualmente de dosis fijas (que es valsartán/hctz) la reducción de precios que se requiere es de un 70%.

5.2.2 Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

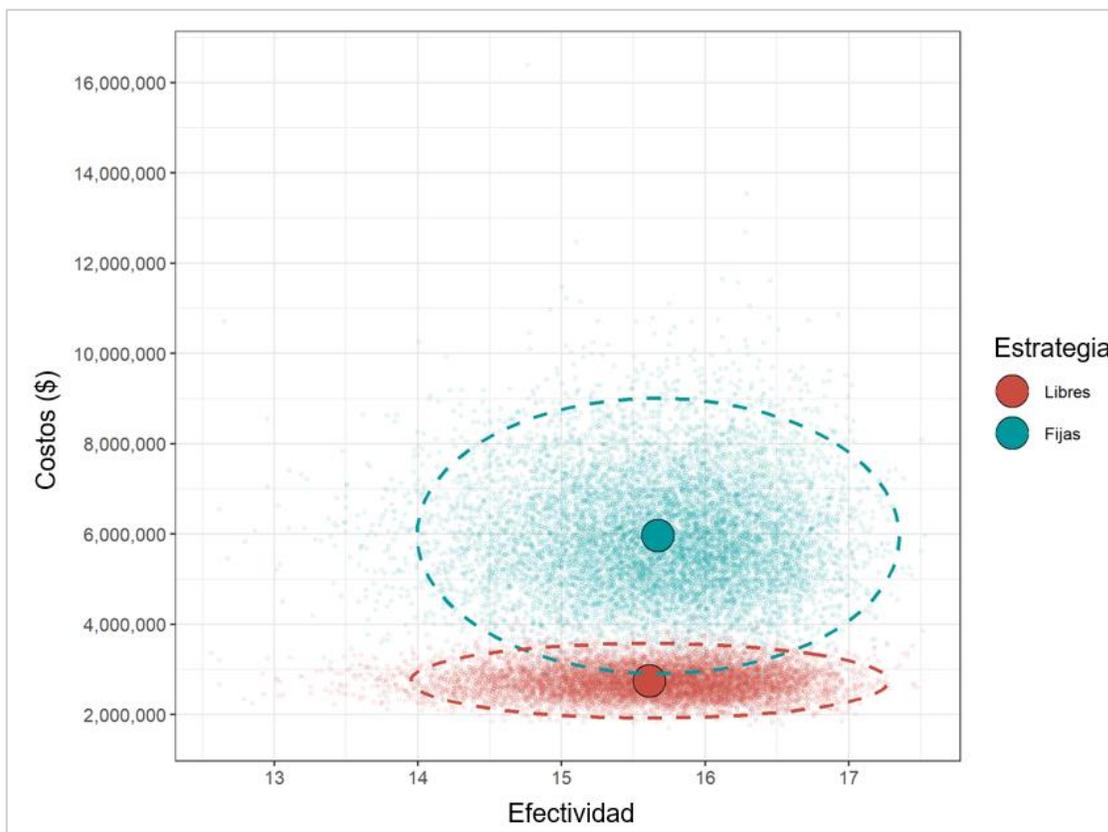
La **Figura 8** presenta el diagrama de dispersión con las dos nubes de puntos que se generan al simular la intervención y comparador. La nube superior representa la estrategia de dosis fijas que es significativamente más cara, pero que está centrada sólo levemente a la derecha de la nube inferior, que representa a las dosis libres. Los valores medios de cada nube son los siguientes:

Dosis Libres: Costo \$2.748.932, Efectividad: 15,613

Dosis Fijas: Costo \$5.962.108, Efectividad: 15,673

Cada uno de los puntos que conforman la nube representa una iteración en el análisis de sensibilidad probabilístico. En este caso se han realizado 10 mil simulaciones. La elipse que se trazó en torno a los valores medios representa el contorno que encierra al 95% de los valores de cada nube.

Figura 8. Diagrama de dispersión con 10 mil simulaciones

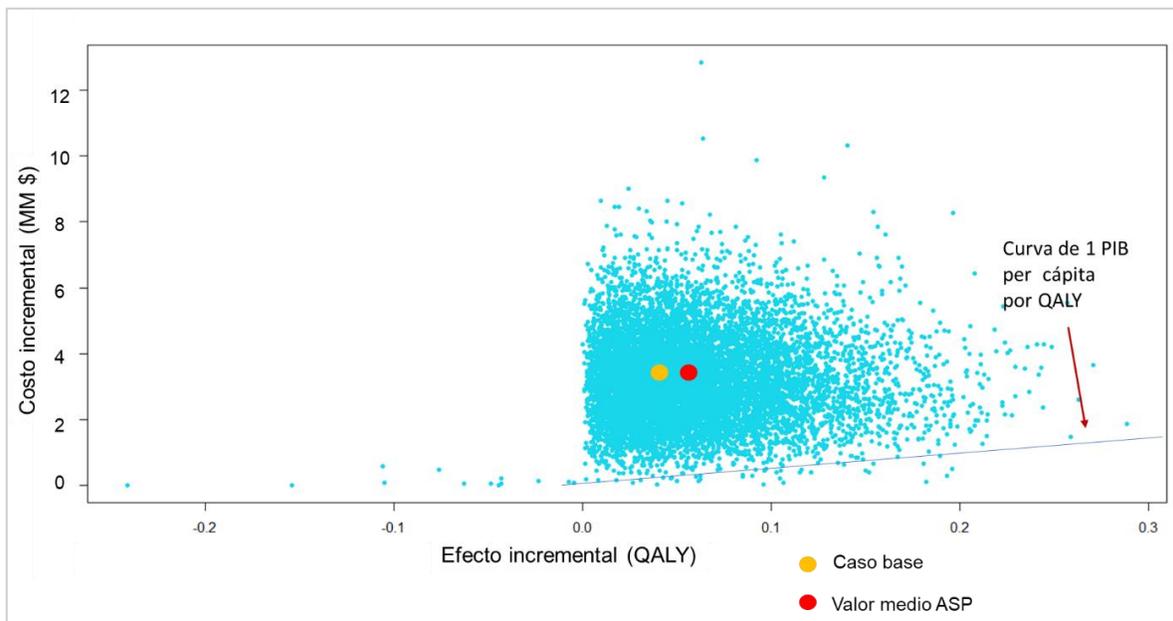


Fuente: Elaboración propia a partir del desarrollo en R de DARTH

En la **Figura 9** se ilustra el diagrama de dispersión incremental, que se construye a partir del diagrama de la figura anterior, calculando las diferencias en costo y efectividad entre ambas estrategias. Como se puede apreciar en este caso la nube de puntos presenta un amplio rango de dispersión y tanto el caso base analizado como el valor medio de las 10 mil simulaciones están a la izquierda de la línea que representa un PIB per cápita por QALY. Sin embargo, hay algunos puntos en los que la diferencia de efectividad resultó negativa (fue más efectiva la dosis libre que la fija combinada) y uno pocos puntos quedaron bajo la curva del umbral (aquellos en los que el ICER es menor que el umbral y por ende la estrategia dominante sería la de dosis fijas).

El valor medio de las 10 mil simulaciones presenta una diferencia de efectividad de 0,059 (eje horizontal) y una diferencia de costos de \$3.213.176 (eje vertical). Si se calcula el ICER considerando los valores medios de las 10 mil simulaciones se obtiene un valor de \$53,6 millones el que está sobre el umbral de un PIB per cápita. Esto refleja que la incertidumbre propagada en el modelo mantiene los resultados obtenidos en el caso base, es decir, aun bajo incertidumbre la estrategia de dosis libres es la dominante. El caso base queda a la izquierda del valor medio debido a que la diferencia de efectividad en el caso base es 0,0419 (versus 0,059 en el caso medio del análisis probabilístico).

Figura 9. Diagrama de dispersión incremental para 10 mil simulaciones

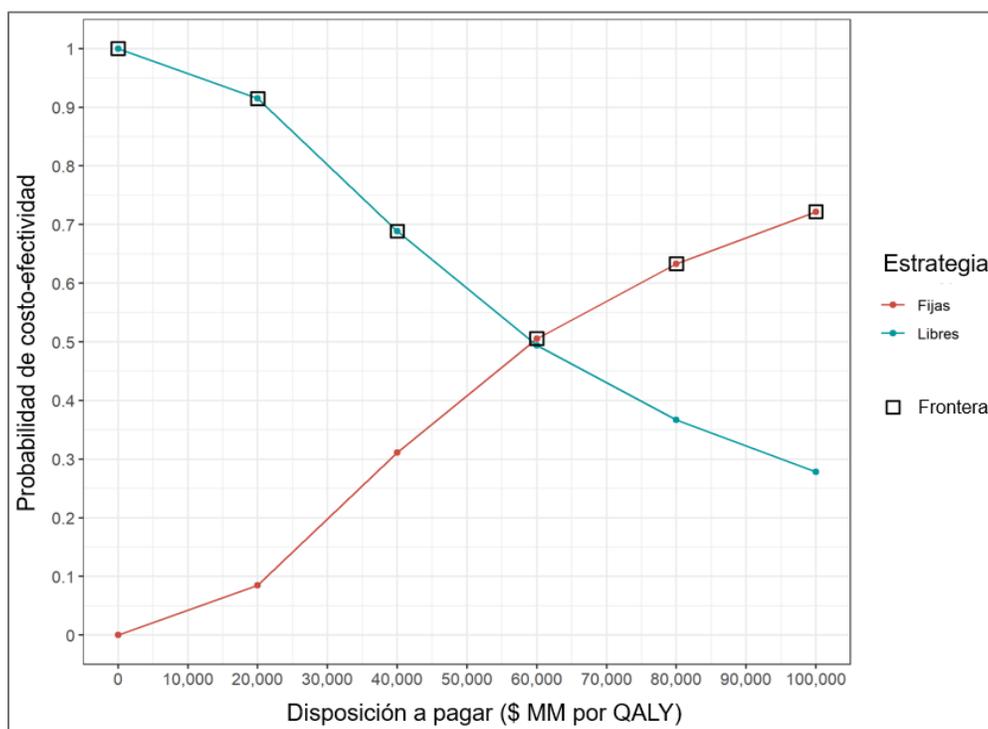


Fuente: Elaboración propia del desarrollo en R de DARTH

De acuerdo al resultado que ilustra la curva de aceptabilidad de la Figura 10 la estrategia de dosis libres tiene casi un 96% de probabilidad de ser costo-efectiva si la disposición a pagar por QALY ganado es de \$10 millones. Es decir, se presentan pocos casos (4%) en los que la estrategia de dosis fijas sería costo-efectiva para el umbral de \$10 millones por QALY. Esto se debe a que los parámetros que inciden en el resultado como el incremento de adherencia, el costo del estado HTA intervención y los otros parámetros claves señalados anteriormente, al ser simulados dentro de las distribuciones propuestas no presentan variaciones tan amplias que hagan variar el resultado del caso base.

Además, en la Figura 10 se puede observar que la frontera puede cambiar entre la estrategia de dosis libres a la de dosis fijas a medida que la disposición a pagar por QALY ganado aumenta. El cruce se produce en un valor cercano al ICER del caso medio del análisis de sensibilidad probabilístico, que es cuando las curvas se encuentran con probabilidades similares a 50% y la disposición a pagar está en \$60 millones. En ese punto ambas estrategias serían equivalentes. De todos modos, superior a un umbral de 3 PIB per cápita que podría ser considerado un umbral alto de selección.

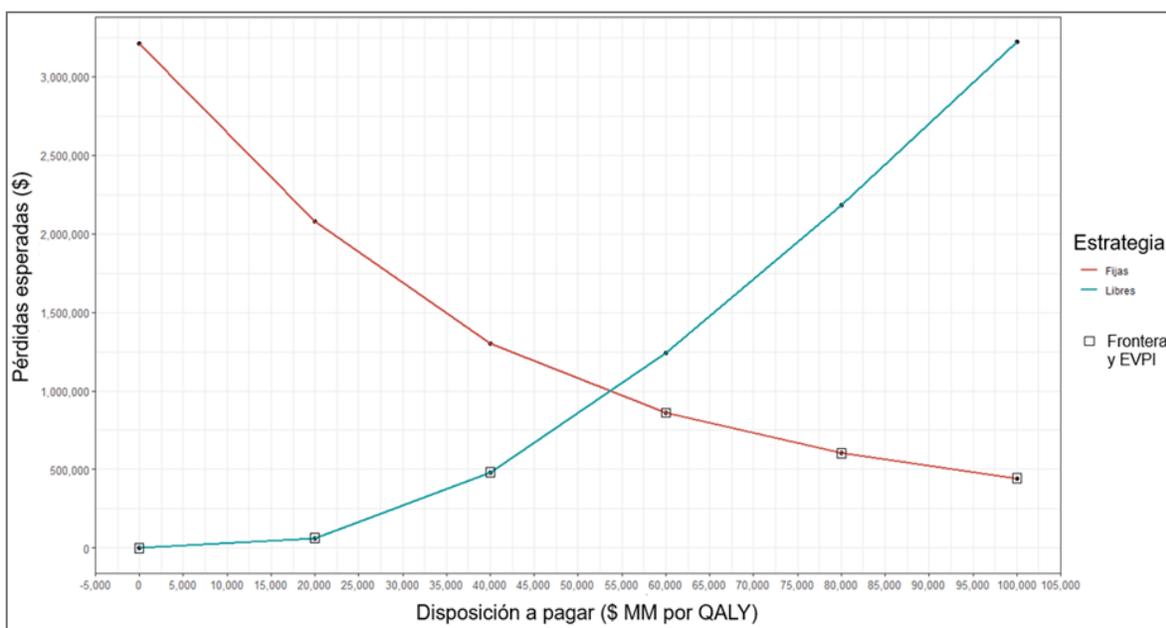
Figura 10 Curva de aceptabilidad



Fuente: Elaboración propia a partir del desarrollo en R de DARTH

La **Figura 11** muestra la frontera de pérdidas esperadas y el valor esperado de la información perfecta (EVPI). En este caso se prefiere la estrategia de dosis libres hasta que la disposición a pagar por QALY ganado está en torno a \$60 millones y luego se pasa a la combinación de dosis fijas. La **Figura 11** también ilustra el EVPI que se mantienen en valores bajos hasta que se evalúa que se hace necesario y más valioso el aporte de información adicional, que es cuando se produce el cambio de estrategias. Entonces, si la disposición a pagar por QALY ganado está en torno a \$60 millones, una mayor certidumbre sobre algunos parámetros claves, como incremento de adherencia por ejemplo, agregaría valor en el análisis ya que se estaría en el umbral de decisión entre optar por una estrategia y otro, sin embargo, es interesante notar que el valor que se estaría dispuesto a pagar en este caso tampoco es tan alto, ya que está alrededor de \$1 millón, lo que en la práctica indica que información adicional no sería considerada tan valiosa (ya que es un valor considerado bajo para estudios de información adicional), sino más bien complementaria para tomar una mejor decisión.

Figura 11. Curva de pérdida esperada y de valor esperado de la información

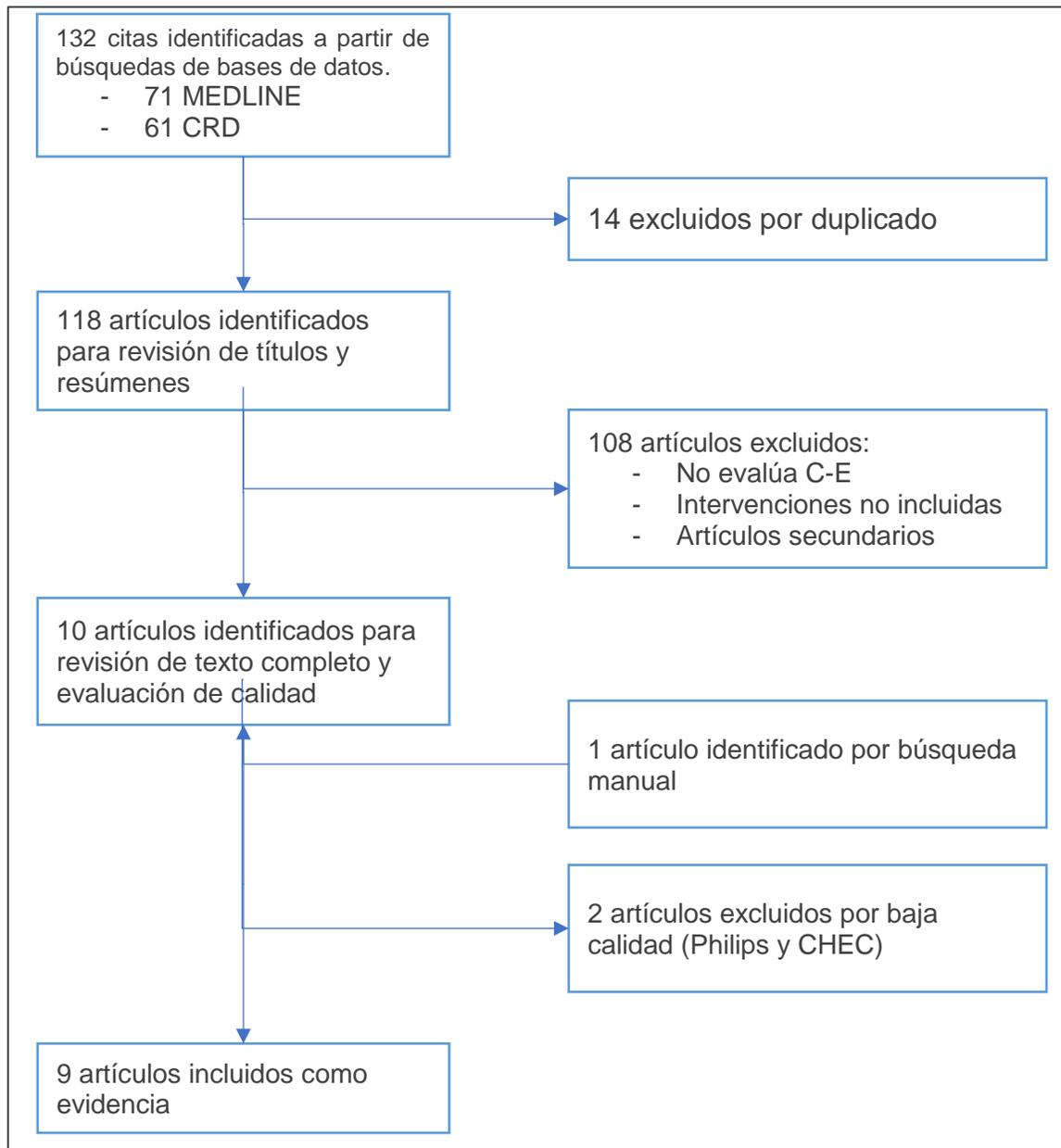


Fuente: Elaboración propia a partir del desarrollo en R de DARTH

5.3 Revisión de la literatura para informar la estructura del modelo

A continuación, se presentan los resultados de la búsqueda de la literatura realizada para informar el presente modelo. La **Figura 12** muestra el flujograma con los resultados de la búsqueda.

Figura 12. Flujograma de búsqueda de la literatura



Fuente: Elaboración propia.

Dentro de los artículos evaluados con la herramienta CHEC, los aspectos mejor evaluados se refieren a problemas de decisión, perspectiva, estructura, horizonte temporal, utilidades e

incorporación de datos. Los costos y resultados son valorados apropiadamente. Las dimensiones más débiles estuvieron relacionadas con la incertidumbre, tanto metodológica, estructural y de parámetros, además de la consistencia interna y externa.

En el anexo N°3 se presenta la evaluación de los estudios incluidos con la herramienta CHEC junto con la evaluación de los estudios mediante la herramienta de Philips.

Luego de aplicar la herramienta CHEC y de Philips, se excluyen dos artículos Garcia et al., (2013) (47) y Boersman 2010 (48) ya que presentaron baja calidad.

La mayoría de los estudios usan modelos de Markov en sus análisis. Ningún modelo consideró el estado de fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda.

Un total de nueve países están representados entre las publicaciones seleccionadas. De ellos, ocho son países europeos, siendo Japón la excepción fuera de ese continente (30). Dos estudios (31) y (49) se basaron en más de un país, siendo los países mayormente representados el Reino Unido, Suecia y Grecia. La perspectiva de los estudios es en general desde el sistema de salud o pagador para aquellos países que operan en la base de seguros.

Tres estudios compararon terapia combinada a dosis fijas propiamente tal ((33), (34) y (36)). Los otros estudios comparan terapias con medicamentos a dosis libres o monoterapias y fueron seleccionados por su potencial de informar modelos que en su estructura consideran la simulación de outcomes cardiovasculares relevantes para este estudio.

Kawalec *et al.*, 2015 estudió la combinación fija de Indapamina/Amlodipino en comparación con los mismos medicamentos en dosis libres. Stafylas *et al.*, 2015 explora dosis fijas triples de valsartán/amlodipino/HCTZ comparándola con dosis dobles de valsartán/HCTZ, valsartán/HCTZ y amlodipino/HCTZ.

Saito *et al.*, 2008 analiza una combinación genérica al incluir bloqueadores de los canales de calcio (BCC) en combinación con bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II).

En relación a la población abordada en los modelos, éstos varían desde pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial hasta subgrupos específicos según riesgos basados en edad, sexo y severidad de la hipertensión.

La mayoría de los autores de los estudios han declarado algún conflicto de interés, ya sea porque los estudios fueron financiados por la industria o porque los autores han recibido financiamiento

por consultorías y otros servicios prestados a los productores de los medicamentos, a excepción de dos estudios realizados en el Reino Unido ((32) y (33)). Cabe señalar que esto es bastante habitual en el caso de medicamentos innovadores o de marca y a la vez en mercados competitivos, donde el esfuerzo principal de introducir el producto en los sistemas de salud debe hacerlo cada fabricante, tanto generando los estudios controlados aleatorizados como contratando el análisis de costo-efectividad para ser sometidos a las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias correspondientes. Esto hace que las alternativas evaluadas y los comparadores sean bastante acotados, para focalizarse en los intereses particulares de cada productor. Así, la intervención tiende a ser el innovador o producto de marca, mientras que el comparador corresponde al medicamento actual (generalmente no patentado) y no combinado.

Todos los estudios reportaron años de vida ajustados por calidad (QALYs) como medida de *outcome* final, mientras que los *outcomes* intermedios fueron eventos cardiovasculares evitados.

Todas las publicaciones seleccionadas desarrollaron un modelo de Markov de 4 a 8 estados, con ciclos anuales y con un horizonte temporal de toda la vida, aunque hubo excepciones, por ejemplo, Fletcher 2016 y Kawalec 2015 (33,34), modelaron con ciclos mensuales, Grosso 2011 (32), propuso un horizonte temporal de 10 años, mientras que Saito (30) un horizonte temporal de 20 años. En la mayoría de los casos el análisis es de cohorte, salvo dos excepciones Saito y Schwander 2009 (30,31) que analizan los modelos con microsimulación de primer orden.

La tasa de descuento con la que actualizan los costos varía desde 3% en Japón, Suecia y Grecia, 3,5% en España, Bélgica y Reino Unido y 5% en Alemania.

Cabe señalar que se observa un patrón de especialización en relación con las publicaciones encontradas ya que al menos tres de ellas usan el mismo modelo para diferentes contextos (29,35,36) y son llevados a cabo por los mismos autores, cambiando levemente el orden de la autoría. Lo anterior permite mejorar gradualmente las versiones anteriores introduciendo tanto mejoras metodológicas como en relación con el uso de mejores datos disponibles.

Todos los estudios realizan análisis de sensibilidad, al menos determinístico (de una o más variables simultáneas), incluyendo análisis por escenarios y grupos de pacientes. Solamente tres estudios presentan análisis de sensibilidad probabilístico, siendo aquellos los que usan microsimulación de primer orden, como lo señala Stafylas et al., 2015 (36).

Para el cálculo de las probabilidades de transición los investigadores se basan en diversas fuentes, incluyendo estudios controlados aleatorizados específicos para sus intervenciones, revisiones sistemáticas existentes sobre los efectos de corto plazo en reducción de la presión arterial y estudios de carácter longitudinal como Framingham para efectos de asociar outcomes intermedios con outcomes de sobrevida. Los estudios tratan de ajustar, por ejemplo, con datos locales de mortalidad general y por causa específica cuando esta información está disponible.

En relación con los resultados obtenidos y presentados de acuerdo a la relación incremental de costo-efectividad (ICER), cabe señalar que los ICER (presentados en moneda original y para el año contenido en la publicación), resultan en general bajo el umbral de disposición máxima a pagar por QALY, definido para ese contexto. En la mayoría de los casos los autores mencionan un umbral explícito, contra los cuales se contrasta el ICER obtenido. Los umbrales más altos están entre 50 y 60 mil euros y corresponden a Alemania y Suecia. Dos estudios cuya intervención resulta dominante en relación con el comparador, no presentan el ICER resultante y omiten el umbral Saito y Maniadakis 2011 (30,35).

Cabe destacar que todos los estudios financiados por la industria encuentran ICER favorables para sus terapias farmacológicas analizadas. No obstante, los estudios hechos en el contexto inglés y financiados de manera independiente, exploran por un lado la introducción potencial de medicamentos genéricos en el sistema de salud según Grosso 2011 (32); y por otro, comparan una combinación fija de tres medicamentos (antihipertensivos y estatinas) contra la optimización de la implementación de sus directrices actuales de cuidado en atención primaria Fletcher 2016 (33). Este último recomienda sólo el uso del comprimido combinado en pacientes mayores de 50 años que no estaban en tratamiento inicialmente; en cambio, para los mayores de 40 años que ya estaban en tratamiento, recomienda seguir el tratamiento según las actuales directrices.

En la **Tabla 32** se presenta un resumen de los artículos seleccionados.

Tabla 32. Principales características y resultados de los estudios seleccionados.

Autor/año/país	Condición abordada/perspectiva/financiamiento	Intervención/Comparador	Población abordada	Aproximación analítica/Análisis de Incertidumbre	Estados del modelo	Horizonte temporal/Tasa de descuento	Fuente probabilidades de transición	Umbral de costo por QALY	ICER basal	Conclusión de los autores
(Saito et al., 2008) Japón	CA: HTA con y sin Diabetes Mellitus P: Pagador F: Industria: Daiichi Sankyo	I: BCC + ARA II C: Monoterapias basadas en BCC o ARA II	Pacientes hipotéticos 55 años con HTA sistólica base de 160 mm Hg, con y sin diabetes	AA: Modelo Markov con microsimulación Monte Carlo AI: Análisis determinístico	Enfermedad cardiovascular con 3 submodelos: 1- ataque cardiaco 2-enfermedad coronaria del corazón 3- nefropatía / diabetes	H: 20 años TD: 3%	Framingham adaptado para la población japonesa. Estudios específicos de las enfermedades. Modelos de distribución de probabilidades	¥5 millones /QALY (US\$50,000) Moneda de 2006.	No se indica, por dominancia de la intervención	La terapia combinada de ARA II + BCC es más favorable que la monoterapia, con o sin diabetes.
(Schwander et al., 2009) Alemania Bélgica España Noruega Reino Unido Suecia	CA: HTA P: Pagador de salud F: Industria: Solvay Pharmaceuticals GmbH	I: Eprosartán (en prevención primaria y secundaria) C: Enalapril (prevención primaria) Nitrendipino (prevención secundaria)	Pacientes hipertensos, diferenciando entre prevención primaria sin evento cardiovascular previo y prevención secundaria.	AA: Modelo Markov con micro simulación AI: Análisis probabilístico	Estados: Sin enfermedad cardiovascular (prevención primaria), evento cardiovascular, evento cerebrovascular (prevención secundaria) y muerte. Infarto al miocardio, ataque isquémico transiente, etc.	H: Toda la vida del paciente. TD: Alemania 5,0% Bélgica 3,5% España 3,5% Noruega 4,0% Suecia 3,0% Reino Unido 3,5%	Basada en los resultados del ensayo MOSES.	Alemania: € 50,000 Bélgica: Sin información (NA) España: NA Noruega: NA Suecia €54.000 Reino Unido: €30.000	ICER en euros por QALY: Eprosartan vs enalapril Alemania €24.036 Bélgica €17.863 España €7.918 Noruega €13.834 Reino Unido €16.364 y Suecia €11.661 Año 2007	Eprosartán es costo-efectivo en comparación con Enalapril y costo-efectivo en comparación con Nitrendipino.
(Ekman et al., 2008) Suecia	CA: HTA P: Sistema de salud F: Industria: Sanofi-Aventis y Bristol-Myers Squibb	I: Irbesartán + HCTZ C: Losartán + HCTZ o Valsartán + HCTZ o Candesartán + HCTZ	Hipertensos de 55 años. Los datos de salud para los pacientes se obtuvieron de resultados clínicos de corto plazo.	AA: Modelo Markov AI: Análisis determinístico	Ocho estados (1) Saludable con HTA; (2) IAM; (3) Post-IAM; (4) Angina; (5) ACV; (6) Post-ACV; (7) Insuficiencia cardíaca congestiva y (8) Mortalidad por todas las causas.	H: Toda la vida del paciente. TD: 3%	Ecuaciones de riesgo de (Glynn, L'Italien, Sesso, Jackson, & Buring, 2002). Tablas específicas por género y enfermedad de acuerdo a número de	Rango de €50.000 a €60.000 Valores: 2007	Irbesartan: €3.451 para hombres- €7.704 para mujeres Losartan: dominado Valsartán: dominado Valores 2007	Irbesartan es más costo-efectivo que Valsartán y Losartán.

					También se modela la ocurrencia de varios procedimientos		pacientes que desarrollaron cierta condición entre 1998-2001. Método de Kaplan-Meier para el análisis de los datos de supervivencia, para estimar las tasas de mortalidad específicas por enfermedad.			
(Grosso et al., 2011) Reino Unido	CA: HTA e Insuficiencia Cardíaca P: Sistema de salud F: Independiente	I: Losartán C: Candesartán	Cohorte de 65 años con HTA de riesgo moderado (PAS: 165mmHg).	AA: Modelo Markov AI: Análisis determinístico	Todos los pacientes inicialmente en estado "Bien". Pueden transitar a "enfermedad coronaria del corazón" o ACV; pueden sobrevivir en ese estado o morir.	H: 10 años TD: 3,5%	Estudio de Framingham. Tablas de vida de UK.	£30.000 por QALY Valores del 2009	£ 44,930 y £ 53,804 /QALY para hombres y mujeres respectivamente, en relación a candesartán Datos del 2009	No se encontraron pruebas que respalden el uso de Candesartán sobre Losartán. Se recomienda Losartán genérico para bajar costos
(Fletcher et al., 2016) Reino Unido	CA: HTA y Colesterol alto P: Sistema de salud F: The National Institute for Health Research (NIHR)	I: HCTZ / Lisinopril / Amlodipino / Simvastatina C: Antihipertensivos + estatinas de acuerdo a guías clínicas	Pacientes mayores de 50 años, sin riesgo cardiovascular conocido, sin historial de enfermedades cardiovasculares, que no reciben tratamiento antihipertensivo ni estatinas / Pacientes mayores de 40 años con riesgo cardiovascular alto que toman antihipertensivos y/o estatinas.	AA: Modelo Markov AI: Análisis determinístico	Estados: sanos y sin tratamiento. Pueden moverse a: Angina, IAM, ACV, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca. Ocurrencia de evento, pueden permanecer en el evento o morir.	H: Toda la vida del paciente. TD: 3,5%	Ecuaciones de Framingham y perfiles de riesgo basados en datos de los pacientes	£20.000 (€22.500) por QALY Valores del 2012	ICER pacientes de alto riesgo CV y edad ≥ 50 años £ 1878/ QALY en relación a cuidado actual y £16,827/ QALY en relación al uso óptimo de las directrices actuales.	Para pacientes con riesgo cardiovascular alto, el tratamiento actual es más costo-efectivo. Para pacientes mayores de 50 años sin riesgo conocido el comprimido a dosis fija es más costo-efectivo que tratamiento actual.

(Kawalec et al., 2015) Polonia	CA: HTA P: Fondo nacional de salud y paciente F: Industria: Servier Polska, productor de Tertens-AM®.	I: Indapamida/ Amlodipino (Tertens-AM®) un comprimido C: Indapamida + Amlodipino combinación libre	Pacientes con HTA bajo tratamiento hipertensivo.	AA: Modelo Markov AI: Análisis determinístico	Son 9 estados:3 entradas: sin enfermedad cardiovascular (CDV), post CDV sin ACV/AIT, post-ACV/ AIT, y 5 intermedios: CDV sin ACV,/AIT, ACV/AIT, ACV/AIT post CDV, post CDV, CDV post ACV/AIT, y finalmente Muerte	H: 10 años TD: 3,5% para outcomes de salud y 5,0% para costos	Estudio de Framingham. Literatura internacional diversa. Tablas de esperanza de vida de Polonia.	PLN: 111.381 (Zloty polaco) Valores del 2014	No se reporta	Indapamida / Amlodipino en un comprimido es costo-efectivo en comparación con Indapamida + Amlodipino combinación libre.
(Lindgren et al., 2008) Reino Unido y Suecia	CA: HTA P: NR F: Industria: Pfizer	I: Amlodipino + Perindopril C: Atenolol + Bendroflumethiazide	Atención primaria. Pacientes con HTA moderada y tres o más factores de riesgo.	AA: ECA prospectivo (ASCOT-BPLA) complementado con modelo Markov AI: Análisis determinístico y probabilístico	Seis estados: sin evento, diabetes, infarto miocardio, revascularización coronaria, ACV y muerte. Se usó estados en túnel para los eventos diabetes, infarto miocardio, revascularización coronaria y ACV	H: Toda la vida del paciente. TD: Reino Unido 3,5% y Suecia 3%	Se derivan de ECAs con modelos de sobrevida. La probabilidad de un evento de resultar fatal se obtuvo de regresiones logísticas. Mortalidad se programó para que no fuera inferior a la de población general.	£ 20.000 /QALY en Reino Unido y € 55.000 /QALY en Suecia (kr 500.000) Valores del 2006	€ 21.875 /QALY para Reino Unido. € 16.856 /QALY para Suecia	Tratamientos con Amlodipino son más costo-efectivos que tratamientos con Atenolol.
(Maniadakis et al., 2011) Grecia	CA: HTA P: Pagador F: Industria: Sanofi-Aventis	I: Irbesartán + HCTZ C: Losartán + HCTZ o Valsartán + HCTZ	Población general griega con HTA.	AA: Modelo Markov AI: Análisis determinístico	8 estados: HTA, IAM, Post-AIM, Angina, ACV, Post-ACV, Insuficiencia Cardíaca congestiva y Muerte	H: Toda la vida del paciente. TD: 3%	Ecuaciones de riesgo de (Glynn et al., 2002). Tablas por edad y género, que registran los eventos entre 1998 y 2001.	No indica Valores de costo del 2008	No se reporta (Intervención resulta dominante)	Irbesartán + HCTZ es más costo-efectivo que Losartán + HCTZ y Valsartán + HCTZ
(Stafylas et al., 2015) Grecia	CA: HTA P: Tercer pagador	I: Valsartán Amlodipino HCTZ En un comprimido C: Valsartán/HCTZ o	Hipertensos con HTA de moderada a severa	AA: Modelo Markov AI: Análisis	Estados: hipertenso sano, infarto al miocardio agudo	H: Toda la vida del paciente.	Ecuaciones de Framingham para IAM, ACV, IC, Angina.	€ 18000 /QALY	ICER € 16.192/QALY (contra V/H) € 8.690 /QALY	Combinación triple de Valsartán /Amlodipino

	F: Industria: Novartis (Hellas) S.A.C.I.	Valsartán/ Amlodipino o Amlodipino/HCTZ		determinístico	(AMI), Post-AMI, angina, ACV, post-ACV, insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) y muerte	TD: 3%	Ecuaciones de riesgo del ECA Hellenic SCORE. Datos de mortalidad de la Autoridad Estadística Griega para muertes no cardiovasculares.		(contra V/A) €12.695 /QALY (contra A/H) Valores del 2013	/HCTZ es costo-efectiva en comparación con combinaciones dobles de Valsartán / HCTZ o Amlodipino / HCTZ
--	--	---	--	----------------	--	--------	--	--	---	---

Fuente: Elaboración propia.

6 DISCUSIÓN

La hipertensión arterial es un problema de salud pública ampliamente prevalente en nuestro país, constituyendo su manejo y control adecuado una de las preocupaciones principales desde la salud pública. La introducción de medicamentos en dosis combinadas para el manejo de esta condición ha sido ampliamente discutida y cada vez más recomendada a nivel internacional (37,51), en efecto existen casos exitosos de la llamada “*poly-pill*” para enfermedades que involucran no solamente la hipertensión sino que además el manejo del colesterol (52).

Sin embargo, dado el mayor costo que tienen los medicamentos combinados existentes en el mercado y la alta prevalencia poblacional, resulta necesario evaluar si el mayor esfuerzo económico se ve compensado por el mayor beneficio en salud esperado. De esta manera las evaluaciones económicas analizadas para contextos específicos ofrecen un análisis sistematizado que se traduce en el costo adicional por unidad de efecto lograda.

En nuestras estimaciones el costo por año de vida ajustado por calidad (QALY), ganado con la intervención (dosis fijas), es de \$77,3 millones de pesos, lo cual posiciona a la intervención por sobre lo que se denomina la disposición máxima a pagar del tomador de decisiones. No obstante, hay que considerar que los umbrales se establecen con propósito de comparación relativa y en este caso refleja la capacidad productiva nacional per cápita, la cual es inferior a la de países más desarrollados.

En relación a los estudios revisados (para otros contextos) los resultados obtenidos no difieren significativamente en términos absolutos (ICER), sin embargo, los países declaran disposiciones de pago más altos. Además, la mayoría de los estudios fueron financiados por la industria y no se descartan sesgos tanto de publicación como en la formulación de supuestos optimistas sobre la efectividad de las intervenciones evaluadas, las cuales en varios casos referían a principio activos seleccionados y por ende provenían de datos de un solo ensayo clínico (según financista del estudio).

Dentro de los parámetros claves en la determinación del ICER, está el costo anual promedio por paciente en tratamiento en dosis fijas que es 16 veces mayor al costo de un tratamiento similar en dosis libres. Por otro lado, dado las limitaciones de la evidencia disponible respecto de la mayor efectividad de las combinaciones fijas por sobre el uso de dosis libres, la efectividad capturada en el modelo proviene estrictamente de la mayor adherencia potencial que se podría alcanzar al

reducir en uno el número de comprimidos a tomar. Esto se tradujo en un mejoramiento de 8,32% en la adherencia esperada, basado en estudios observacionales nacionales. Los resultados se mantuvieron estables, tanto en el análisis de sensibilidad determinístico como probabilístico, siendo, por cierto, el menor costo del tratamiento y una mayor probabilidad de mejorar los resultados.

En efecto, el costo del tratamiento está determinado por las combinaciones fijas presentes en el mercado nacional, las cuales son principalmente medicamentos de marca. Los fármacos considerados en el tratamiento estandarizado y que forman parte del análisis corresponden a las combinaciones fijas de valsartán/amlodipino, valsartán/hctz y lisinopril/hctz, dado que eran la mejor opción disponible cuando se inició el programa de estandarización del tratamiento de la HTA. Sin embargo, otros fármacos podrían ser evaluados, como telmisartán, por ejemplo, que tiene un tiempo de acción mayor a 24 horas, lo que permite un mejor control de la presión arterial. A juicio de expertos nacionales, las opciones existentes en nuestro país no son aquellas que tienen la mejor recomendación a nivel internacional, en comparación con países donde existe mayor cobertura de medicamentos en dosis fijas como parte de los programas nacionales de manejo de HTA.

Experiencias exitosas en el manejo de la HTA, como es el caso de Kaiser Permanente (asegurador de salud) en Estados Unidos han introducido combinaciones en presentaciones genéricas de menor costo (53). Una eventual cobertura a nivel nacional podría implicar una mayor competencia por parte de los productores de estos fármacos, con la eventual introducción de genéricos al mercado (asumiendo que no existen patentes que lo impidan).

Existe una serie de factores que impactan en el análisis hecho, en el aspecto clínico se revisaron distintos modelos de determinación de riesgo cardiovascular a partir de la HTA. Es sabido que las tablas (o algoritmos) de Framingham chilenas arrojan riesgos muy bajos, motivo por el cual se optó por usar modelos de riesgo de incidencia de IAM, ACV e IC internacionales. El sesgo que pudiera haber por usar ecuaciones de países con mayor riesgo cardiovascular se exploró mediante la sensibilización probabilística. La cual, en conjunto con las otras variables sensibilizadas simultáneamente, demostró no influir fuertemente en los resultados.

El modelo imputa riesgos diferenciados para la proporción de la cohorte con presión arterial controlada versus la no controlada. Basado en el análisis de la ENS del 2017 (5), el porcentaje de

diabéticos en el subgrupo no controlado es alto, mayor al promedio de la muestra completa, lo que provoca un mayor riesgo cardiovascular más allá del riesgo asociado sólo a la HTA.

A pesar de que cuenta con varios estudios nacionales en enfermedades cardiovasculares específicas (como son ICARO: Insuficiencia Cardíaca: Registro y Organización para insuficiencia cardíaca y Ñandú⁴ para AVC), y que se han ido estableciendo nuevos registros poblacionales para análisis longitudinal, no todos cuentan con datos disponibles a la fecha y por ende hacen falta ECAs para contar con mejores datos nacionales.

En nuestro país se cuenta con pocos datos específicos de insuficiencia cardíaca y hay controversia respecto a cuántos casos se producen a qué se refiere la condición y si en Chile, en general, se captura adecuadamente su evolución.

El presente estudio usa costos, en general, ya validados para el sistema público de salud a través de la cobertura del programa de garantías explícitas en salud (GES). Cabe señalar que potenciales subestimaciones de costos en el GES (ya sea por cobertura insuficiente de prestaciones o subvaloración de éstas en las canastas) podrían impactar en reducir los ahorros hospitalarios esperados con la intervención.

Finalmente, cabe señalar que, dentro de las implicancias de implementación, aparte del alto impacto presupuestario que significaría financiar el tratamiento combinado (\$174.000 adicionales por paciente/año para unos casi 3,5 millones de hipertensos en FONASA, es del \$608 mil millones aproximadamente), está la necesidad de fortalecer los programas de educación a pacientes crónicos en pos de mejorar la adherencia al tratamiento. Lo cual no solo abarca el tratamiento farmacológico sino una serie de aspectos de comportamiento compatibles con estilos de vida saludable y otras medidas como acompañamiento y seguimiento a los pacientes.

Dentro de los escenarios evaluados en el análisis de sensibilidad determinístico se encontró que una reducción de 50% en el precio de la terapia combinada de menor valor (valsartán/hctz) junto con un incremento de adherencia de 17% conduce a un resultado bajo el umbral que permitiría justificar la implementación de la terapia a dosis fijas. Este escenario es plausible considerando que el sistema nacional de salud podría tener mayor poder de negociación al asegurar cobertura nacional, centralizando las compras y adquiriendo mayor volumen.

⁴ Proyecto Ñandú: Vigilancia Epidemiológica y Evaluación de Intervenciones en Enfermedad Cerebrovascular en la Provincia de Ñuble, Región del Bío-Bío, Chile.

Los resultados de este estudio, al estar basados en datos con representatividad nacional (como son la ENS que se usa para caracterizar a la población con HTA, el EVC que refleja los costos de tratamiento en el sector público y la sobrevida estimada a partir de datos locales), son generalizables y transferibles a sistema público de salud a nivel nacional.

Finalmente, cabe comentar que no se incluyó en el análisis el tema de vencimiento de patentes de los medicamentos.

7 CONCLUSIONES

Usando un modelo de Markov de 8 estados que refleja la historia natural de HTA y sus efectos en complicaciones cardiovasculares y mortalidad, se determinó la costo-efectividad del tratamiento farmacológico combinado de la hipertensión arterial. Los resultados obtenidos permiten concluir que la terapia combinada a dosis fijas no es una alternativa costo-efectiva al compararla con el manejo farmacológico actual (no combinado) de pacientes con HTA en Chile considerando una cohorte de pacientes hipertensos de 45 años (simulada por la sobrevida), que se atienden en el sector público de salud.

El costo incremental por QALY ganado con la terapia combinada en dosis fijas asciende a \$77,3 millones de pesos, representando 7,7 PIB per cápita nacionales y siendo un PIB per cápita (estimado en \$10 millones) la disposición máxima a pagar (de referencia) por año de vida ajustado por calidad.

Si bien las directrices de manejo de HTA, tanto europea como norteamericana, están recomendando cada vez más usar las dosis combinadas, no hay evidencia sólida de la superioridad de las dosis fijas en términos de outcomes clínicos directamente observables. Sin embargo, parece haber consenso en que la adherencia mejorará producto del menor número de medicamentos que tendrían que tomar los pacientes.

Los resultados se mantuvieron estables tanto con el análisis de sensibilidad determinístico como probabilístico. Las dos variables que resultan ser más influyentes para lograr mejoras en el ICER, son el costo del tratamiento farmacológico combinado y la adherencia al tratamiento la cual resulta en una mayor proporción de pacientes controlados.

Para que la intervención sea costo-efectiva y el ICER quede bajo e lumbral de referencia, se requiere que la adherencia al tratamiento mejore en más de 60% al introducir el policomprimido. Adicionalmente, si se mantiene la adherencia, se requeriría una disminución en los costos de la intervención del orden de 80%. Al mover ambas variables simultáneamente, si la adherencia se incrementa en un 20%, el costo de los medicamentos de la intervención tendría que disminuir un 50%.

Varias de las condiciones evaluadas en este estudio podrían cambiar en el futuro de manera de hacer más favorable la introducción de medicamentos combinados en el tratamiento de la HTA en

Chile. Por ejemplo, actualmente las formulaciones combinadas disponibles son limitadas en relación a otros mercados, los cuales incluyen mayor presencia de genéricos que resultaría menos caros. Más evidencia en favor de la terapia combinada podría generarse en el futuro en la medida que se diseñen estudios con mayores seguimientos, más pacientes y de mejor calidad.

8 REFERENCIAS

1. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206–52.
2. OMS. Información general sobre la hipertensión en el mundo. WHO. 2013;
3. Patel P, Ordunez P, DiPette D, Escobar MC, Hassell T, Wyss F, et al. Improved Blood Pressure Control to Reduce Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality: The Standardized Hypertension Treatment and Prevention Project. *J Clin Hypertens*. 2016;18(12):1284–94.
4. MINSAL. Informe Final Estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible. 2007.
5. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados. Dep Epidemiol Div Planif Sanit Subsecc Salud Pública. 2017;
6. Ministerio de Salud Chile. Guía Clínica 2010 Hipertensión Arterial Primaria o esencial en personas de 15 años y más [Internet]. 2010. Available from: <http://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341c44a9e04001011f0113b9.pdf>
7. Garrido J, Chacón J, Sandoval D, Muñoz R, López N, Oyarzún E, et al. Control del Hipertenso, un desafío no resuelto: Avances logrados en Chile mediante el Programa de Salud Cardiovascular. *Rev Chil Cardiol*. 2013;32(2):85–96.
8. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399–407.
9. Kawalec P, Holko P, Gawin M, Pilc A. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2018 Aug;14(5):1125–36.
10. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, Akl EA. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hills RK, editor. *PLoS One*. 2016 Aug;11(8):e0161285.
11. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SAE, Feagan BG. A Simplified Approach to the Treatment of Uncomplicated Hypertension. *Hypertension*. 2009 Apr;53(4):646–53.
12. OMS. Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for action. 2003.
13. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017

Mar;3:CD009868.

14. Varleta P, Akel C, Acevedo M, Salinas C, Pino J, Opazo V, et al. Prevalencia y determinantes de adherencia a terapia antihipertensiva en pacientes de la Región Metropolitana. Vol. 143, Revista Medica de Chile. 2015.
15. O’Ryan Febré JC. Adherencia farmacológica y presión arterial de pacientes hipertensos en 18 establecimientos del SS Metropolitano Sur Oriente. 2017.
16. MINSAL. Guía Metodologica para la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud en Chile. 2013.
17. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;
18. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):355–71.
19. Jalal H, Pechlivanoglou P, Krijkamp E, Alarid-Escudero F, Enns E, Hunink MGM. An Overview of R in Health Decision Sciences. *Med Decis Mak*. 2017 Oct;37(7):735–46.
20. Krijkamp EM, Alarid-Escudero F, Enns EA, Jalal HJ, Hunink MGM, Pechlivanoglou P. Microsimulation Modeling for Health Decision Sciences Using R: A Tutorial. *Med Decis Mak*. 2018 Apr;38(3):400–22.
21. Hoffmeister L, Lavados PM, Murta-Nascimento C, Araujo M, Olavarría V V., Castells X. Short- and Long-term Survival after Stroke in Hospitalized Patients in Chile: A Nationwide 5-Year Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov;22(8):e463–9.
22. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press; 2006. 237 p.
23. Wilson PWF, D’agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. 1998.
24. Dufouil C, Beiser A, McLure LA, Wolf PA, Tzourio C, Howard VJ, et al. Revised Framingham Stroke Risk Profile to Reflect Temporal Trends. *Circulation*. 2017 Mar;135(12):1145–59.
25. Jacobs L, Efremov L, Ferreira JP, Thijs L, Yang W-Y, Zhang Z-Y, et al. Risk for Incident Heart Failure: A Subject-Level Meta-Analysis From the Heart “OMics” in AGEing (HOMAGE) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 May;6(5).

26. Nazzari C, Alonso FT. Incidencia y letalidad por infarto agudo del miocardio en Chile: 2001-2007. *Rev Med Chil.* 2011;
27. Wisløff T, Selmer RM, Halvorsen S, Fretheim A, Norheim OF, Kristiansen IS. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease-A cost-effectiveness analysis. 2012.
28. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu TA, Ludwig DS, Laffel LM, et al. Technical Report for Adolescent-Young Adult Cohort Model ("Youth Model"). 2011.
29. Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden. *J Hum Hypertens.* 2008 Dec;22(12):845–55.
30. Saito I, Kobayashi M, Matsushita Y, Mori A, Kawasugi K, Saruta T. Cost-Utility Analysis of Antihypertensive Combination Therapy in Japan by a Monte Carlo Simulation Model. *Hypertens Res.* 2008 Jul;31(7):1373–83.
31. Schwander B, Gradl B, Zöllner Y, Lindgren P, Diener H-C, Lüders S, et al. Cost-Utility Analysis of Eprosartan Compared to Enalapril in Primary Prevention and Nitrendipine in Secondary Prevention in Europe—The HEALTH Model. *Value Heal.* 2009 Sep;12(6):857–71.
32. Grosso AM, Bodalia PN, MacAllister RJ, Hingorani AD, Moon JC, Scott MA. Comparative clinical- and cost-effectiveness of candesartan and losartan in the management of hypertension and heart failure: a systematic review, meta- and cost-utility analysis. *Int J Clin Pract.* 2011 Mar;65(3):253–63.
33. Fletcher K, Mant J, McManus R, Hobbs R. The Stroke Prevention Programme: a programme of research to inform optimal stroke prevention in primary care. *Program Grants Appl Res.* 2016;4(3):1–290.
34. Kawalec P, Holko P, Stawowczyk E, Borowiec Ł, Filipiak KJ. Economic evaluation of single-pill combination of indapamide and amlodipine in the treatment of arterial hypertension in the Polish setting. *Kardiol Pol.* 2015 Sep;73(9):768–80.
35. Maniadakis N, Ekman M, Fragoulakis V, Papagiannopoulou V, Yfantopoulos J. Economic evaluation of irbesartan in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension in Greece. *Eur J Heal Econ.* 2011 Jun;12(3):253–61.
36. Stafylas P, Kourlaba G, Hatzikou M, Georgiopoulos D, Sarafidis P, Maniadakis N. Economic evaluation of a single-pill triple antihypertensive therapy with valsartán, amlodipine, and hydrochlorothiazide against its dual components. *Cost Eff Resour Alloc.* 2015 Dec;13(1):10.

37. Becerra V, Gracia A, Desai K, Abogunrin S, Brand S, Chapman R, et al. Cost-effectiveness and public health benefit of secondary cardiovascular disease prevention from improved adherence using a polypill in the UK. *BMJ Open*. 2015 May;5(5):e007111.
38. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Española Cardiol*. 2013 Aug;66(8):649–56.
39. Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the UK National Health Service perspective. *Heart*. 2014 Jul;100(13):1031–6.
40. Kourlaba G, Parissis J, Karavidas A, Beletsi A, Milonas C, Branscombe N, et al. Economic evaluation of ivabradine in the treatment of chronic heart failure in Greece. *BMC Health Serv Res*. 2014 Dec;14(1):631.
41. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep;376(9744):875–85.
42. MINSAL. Estudio de verificación del costo esperado individual promedio por beneficiario del conjunto priorizado de problemas de salud con garantías explícitas - 2015. Informe N°2: Informe de demanda. 2016.
43. MINSAL. Estudio de Verificación del Costo Esperado Individual Promedio por Beneficiario del Conjunto Priorizado de Problemas de Salud con Garantías Explícitas - 2015 con Adendas 1 y 2. 2017.
44. MINSAL. Ley N°19.966 Establece un Régimen de Garantías en Salud. 03-Sep-2004. 2004.
45. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Vascul, MINSAL. Guía Clínica Insuficiencia Cardíaca. 2015. p. 96.
46. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model Parameter Estimation and Uncertainty Analysis. *Med Decis Mak*. 2012 Sep;32(5):722–32.
47. García Ruiz AJ, Divisón Garrote JA, García-Agua Soler N, Morata García de la Puerta F, Montesinos Gálvez AC, Ávila Lachica L. Análisis coste-eficacia de los antihipertensivos en dosis fijas. *Semer - Med Fam*. 2013 Mar;39(2):77–84.
48. Boersma C, Voors AA, Visser ST, de Jong-van den Berg LTW, Postma MJ. Cost Effectiveness of Angiotensin Receptor Blocker Monotherapy in Patients with Hypertension in the Netherlands. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010 Feb;10(1):49–54.

49. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, et al. Economic evaluation of ASCOT-BPLA: antihypertensive treatment with an amlodipine-based regimen is cost effective compared with an atenolol-based regimen. *Heart*. 2008 Feb;94(2):e4–e4.
50. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014 Dec;32(12):2285–95.
51. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;
52. Singh K, Crossan C, Laba T-L, Roy A, Hayes A, Salam A, et al. Cost-effectiveness of a fixed dose combination (polypill) in secondary prevention of cardiovascular diseases in India: Within-trial cost-effectiveness analysis of the UMPIRE trial. *Int J Cardiol*. 2018 Jul;262:71–8.
53. Jaffe MG, Young JD. The Kaiser Permanente Northern California Story: Improving Hypertension Control From 44% to 90% in 13 Years (2000 to 2013). *J Clin Hypertens*. 2016 Apr;18(4):260–1.
54. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.

9 ANEXOS

Anexo N°1. Estrategia de búsqueda y resumen de resultados de las evaluaciones económicas.

Results for: (Hypertension OR high blood pressure) AND (Drug Combinations OR fixed-dose combination OR single-pill OR drugs) OR (hydrochlorothiazide losartan OR Valsartán amlodipine OR lisinopril hydrochlorothiazide) IN NHSEED FROM 2008 TO 2018

Record #1

%%%

TTL: Pharmacoeconomical evaluation of combination therapy for lifetime hypertension treatment in Japan

AUT: Saito I, Kobayashi M, Matsushita Y, Saruta T

XSO: Japanese Medical Association Journal

XYR: 2005

VOL: 48(12)

PAG: 574-585

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.

Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22006000468

XID: 30 Nov 2006

XLA: English

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22006000468>

Record #2

%%%

TTL: Switching patients with glaucoma or ocular hypertension from dual therapy to monotherapy: evaluation of brimonidine as a model

AUT: Abelson M B, Netland P A, Chapin M J

XSO: Advances in Therapy

XYR: 2001

VOL: 18(6)

PAG: 282-297

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.

Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22002000350

XID: 30 Nov 2004

XLA: English

XPR: 11841198

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22002000350>

Record #3

%%%

TTL: Cost-efficacy analysis of Preterax as antihypertensive therapy

AUT: Fernandez I, Lopez J, Feldmann L, Peralta Y

XSO: Revista Espanola de Economia de la Salud

XYR: 2003

VOL: 2(2)

PAG: 107-114

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22003001604

XID: 31 Jul 2006

XLA: Spanish

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22003001604>

Record #4

%%%

DOI: 10.1185/030079907X242836

TTL: Costs y effectiveness of travoprost versus a dorzolamide + timolol fixed combination in first-line treatment of glaucoma: analysis conducted on the United Kingdom General Practitioner Research Database

AUT: Lafuma A, Berdeaux G

XSO: Current Medical Research y Opinion

XYR: 2007

VOL: 23(12)

PAG: 3009-3016

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008000181

XID: 09 Dec 2009

XLA: English

XPR: 17958945

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008000181>

Record #5

%%%

TTL: Combination polypharmacy for cardiovascular disease prevention in men: a decision analysis y cost-effectiveness model

AUT: Newman J, Grobman W A, Greenland P

XSO: Preventive Cardiology

XYR: 2008

VOL: 11

PAG: 36-41

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008006186

XID: 06 May 2009
XLA: English
XPR: 18174790
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008006186>

Record #6

%%%

TTL: Cost effectiveness of travoprost versus a fixed combination of latanoprost/timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma: analysis based on the UK General Practitioner Research Database
AUT: De Natale R, Lafuma A, Berdeaux G
XSO: Clinical Drug Investigation
XYR: 2009
VOL: 29(2)
PAG: 111-120
XPT: Journal article
XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.
XAC: 22009100568
XID: 21 Oct 2009
XLA: English
XPR: 19133706
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009100568>

Record #7

%%%

DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.10.015
TTL: Results of a Markov model analysis to assess the cost-effectiveness of a single tablet of fixed-dose amlodipine y atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular disease in Korea
AUT: Liew D, Park HJ, Ko SK
XSO: Clinical Therapeutics
XYR: 2009
VOL: 31(10)
PAG: 2189-2203
XPT: Journal article
XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.
XAC: 22010000191
XID: 05 May 2010
XLA: English
XPR: 19922890
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010000191>

Record #8

%%%

DOI: 10.1185/03007995.2010.494462
TTL: Evaluation of compliance y health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives
AUT: Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ, Bensimon AG

XSO: Current Medical Research y Opinion
XYR: 2010
VOL: 26(9)
PAG: 2065-2076
XPT: Journal article
XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.
XAC: 22010001579
XID: 22 Dec 2010
XLA: English
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010001579>

Record #9

%%%

TTL: Comparison of amlodipine/valsartán fixed-dose combination therapy y conventional therapy
AUT: Malesker MA, Hilleman DE
XSO: Managed Care
XYR: 2010
VOL: 19(7)
PAG: 36-42
XPT: Journal article
XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.
XAC: 22010001634
XID: 20 Oct 2010
XLA: English
XPR: 20672530
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010001634>

Record #10

%%%

DOI: 10.4103/0253-7613.71917
TTL: A comparative study on the efficacy, safety, y cost-effectiveness of bimatoprost/timolol y dorzolamide/timolol combinations in glaucoma patients
AUT: Jothi R, Ismail AM, Senthamarai R, Pal S
XSO: Indian Journal of Pharmacology
XYR: 2010
VOL: 42(6)
PAG: 362-365
XPT: Journal article
XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.
XAC: 22010002101
XID: 27 Jul 2011
XLA: English
XPR: 21189906
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010002101>

Record #11

%%%

DOI: 10.1007/s10198-010-0243-5
TTL: Economic evaluation of irbesartan in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension in Greece

AUT: Maniadakis N, Ekman M, Fragoulakis V, Papagiannopoulou V, Yfantopoulos J
XSO: European Journal of Health Economics
XYR: 2011
VOL: 12(3)
PAG: 253-261
XPT: Journal article
XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.
XAC: 22011001048
XID: 14 Sep 2011
XLA: English
XPR: 20411401
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22011001048>

Record #12

%%%

TTL: Preliminary results of comparative pharmacoeconomic prospective study of different therapies of arterial hypertension

AUT: Tarlovskaya EI, Maksimchuk NS, Malchikova SV, Avksentieva MV
XSO: Rational Pharmacotherapy in Cardiology
XYR: 2012
VOL: 8(2)
PAG: 173-178
XPT: Journal article
XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.
XAC: 22012038492
XID: 30 Sep 2013
XLA: Russian
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22012038492>

Record #13

%%%

TTL: Assessment of the cost effectiveness of travoprost versus latanoprost as single agents for treatment of glaucoma in France

AUT: Payet S, Denis P, Berdeaux G, Launois R
XSO: Clinical Drug Investigation
XYR: 2008
VOL: 28(3)
PAG: 183-198
XPT: Journal article
XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.
XAC: 22008000555
XID: 10 Jun 2009
XLA: English
XPR: 18266403
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008000555>

Record #14

%%%

DOI: 10.1038/sj.eye.6702637

TTL: Cost-effectiveness of early detection y treatment of ocular hypertension y primary open-angle glaucoma by the ophthalmologist

AUT: Peeters A, Schouten J S, Webers C A, Prins M H, Hendrikse F, Severens J L

XSO: Eye

XYR: 2008

VOL: 22

PAG: 354-362

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008000720

XID: 13 May 2009

XLA: English

XPR: 17128205

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008000720>

Record #15

%%%

DOI: 10.1185/030079908X260880

TTL: Switch strategies in the management of hypertension: a cost minimisation analysis of angiotensin receptor blocker based regimen

AUT: Belsey J D

XSO: Current Medical Research y Opinion

XYR: 2008

VOL: 24(2)

PAG: 581-589

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008000774

XID: 31 Mar 2009

XLA: English

XPR: 18198012

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008000774>

Record #16

%%%

DOI: 10.1136/hrt.2007.127217

TTL: Economic evaluation of ASCOT-BPLA: antihypertensive treatment with an amlodipine-based regimen is cost effective compared with an atenolol-based regimen

AUT: Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter N R, Dahlof B, Sever P S, Wedel H, Jonsson B

XSO: Heart

XYR: 2008

VOL: 94(2)

PAG: e4

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008006055

XID: 26 Aug 2009

XLA: English

XPR: 17916665

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008006055>

Record #17

%%%

TTL: Combination polypharmacy for cardiovascular disease prevention in men: a decision analysis y cost-effectiveness model

AUT: Newman J, Grobman W A, Greenland P

XSO: Preventive Cardiology

XYR: 2008

VOL: 11

PAG: 36-41

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008006186

XID: 06 May 2009

XLA: English

XPR: 18174790

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008006186>

Record #18

%%%

DOI: 10.1185/030079908X280626

TTL: A cost-effectiveness analysis of fixed-combination therapies in patients with open-angle glaucoma: a European perspective

AUT: Hommer A, Wickstrom J, Friis M M, Steeds C, Thygesen J, Ferreras A, Gouws P, Buchholz P

XSO: Current Medical Research y Opinion

XYR: 2008

VOL: 24(4)

PAG: 1057-1063

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008100779

XID: 13 May 2009

XLA: English

XPR: 18315942

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008100779>

Record #19

%%%

DOI: 10.1007/s00198-007-0511-0

TTL: The cost-effectiveness of the treatment of high risk women with osteoporosis, hypertension y hyperlipidaemia in Sweden

AUT: Zethraeus N, Strom O, Borgstrom F, Kanis J A, Jonsson B

XSO: Osteoporosis International

XYR: 2008

VOL: 19(6)

PAG: 819-827

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008100784

XID: 02 Mar 2009

XLA: English

XPR: 18071650

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008100784>

Record #20

%%%

DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00281.x

TTL: Cost-utility analysis of rimonabant in the treatment of obesity

AUT: Hampp C, Hartzema A G, Kauf T L

XSO: Value in Health

XYR: 2008

VOL: 11(3)

PAG: 389-399

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008101012

XID: 16 Sep 2009

XLA: English

XPR: 18179661

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008101012>

Record #21

%%%

DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00250.x

TTL: An Asian regional analysis of cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus conventional antihypertensive, late amlodipine, y late irbesartan treatments in patients with type 2 diabetes, hypertension, y nephropathy

AUT: Annemans L, Demarteau N, Hu S, Lee T J, Morad Z, Supaporn T, Yang W C, Palmer A J

XSO: Value in Health

XYR: 2008

VOL: 11(3)

PAG: 354-364

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008101017

XID: 12 Aug 2009

XLA: English

XPR: 17888064

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008101017>

Record #22

%%%

DOI: 10.1530/EJE-07-0882

TTL: Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis

AUT: Dosiou C, Sanders G D, Araki S S, Crapo L M

XSO: European Journal of Endocrinology

XYR: 2008

VOL: 158(6)

PAG: 841-851

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008101093

XID: 05 Aug 2009

XLA: English

XPR: 18505905

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008101093>

Record #23

%%%

DOI: 10.1185/030079908X292038

TTL: Costs y persistence of carbonic anhydrase inhibitor versus alpha-2 agonists, associated with beta-blockers, in glaucoma y ocular hypertension: an analysis of the UK-GPRD database

AUT: Lafuma A, Berdeaux G

XSO: Current Medical Research y Opinion

XYR: 2008

VOL: 24(5)

PAG: 1519-1527

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008101107

XID: 15 Jul 2009

XLA: English

XPR: 18413015

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008101107>

Record #24

%%%

TTL: Decision-making using absolute cardiovascular risk reduction y incremental cost-effectiveness ratios: a case study

AUT: Ker J A, Oosthuizen H, Rheeder P

XSO: Cardiovascular Journal of Africa

XYR: 2008

VOL: 19(2)

PAG: 97-101

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22008101249

XID: 22 Apr 2009

XLA: English

XPR: 18516355

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22008101249>

Record #25

%%%

DOI: 10.1291/hypres.31.1373

TTL: Cost-utility analysis of antihypertensive combination therapy in Japan by a Monte Carlo simulation model

AUT: Saito I, Kobayashi M, Matsushita Y, Mori A, Kawasugi K, Saruta T

XSO: Hypertension Research

XYR: 2008

VOL: 31(7)

PAG: 1373-1383

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22009100119

XID: 02 Dec 2009

XLA: English

XPR: 18957808

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009100119>

Record #26

%%%

TTL: Cost effectiveness of travoprost versus a fixed combination of latanoprost/timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma: analysis based on the UK General Practitioner Research Database

AUT: De Natale R, Lafuma A, Berdeaux G

XSO: Clinical Drug Investigation

XYR: 2009

VOL: 29(2)

PAG: 111-120

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22009100568

XID: 21 Oct 2009

XLA: English

XPR: 19133706

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009100568>

Record #27

%%%

TTL: Preventing cardiovascular disease among Canadians: is the treatment of hypertension or dyslipidemia cost-effective?

AUT: Grover S, Coupal L, Lowensteyn I

XSO: Canadian Journal of Cardiology

XYR: 2008

VOL: 24(12)

PAG: 891-898

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22009100801

XID: 14 Apr 2010

XLA: English

XPR: 19052668

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009100801>

Record #28

%%%

DOI: 10.1111/j.1751-7176.2009.00082.x

TTL: Cost effectiveness analysis of a hypertension management program in patients with type 2 diabetes

AUT: Ly D, Fu AZ, Hebert C

XSO: Journal of Clinical Hypertension

XYR: 2009

VOL: 11(3)

PAG: 116-124

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22009101348

XID: 16 Jun 2010

XLA: English

XPR: 19302422

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009101348>

Record #29

%%%

DOI: 10.2165/00019053-200927030-00005

TTL: The lifetime cost effectiveness of amlodipine-based therapy plus atorvastatin compared with atenolol plus atorvastatin, amlodipine-based therapy alone y atenolol-based therapy alone: results from ASCOT
AUT: Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Jonsson B, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial investigators
XSO: PharmacoEconomics
XYR: 2009
VOL: 27(3)
PAG: 221-230
XPT: Journal article
XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.
XAC: 22009101471
XID: 06 Oct 2010
XLA: English
XPR: 19354342
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009101471>

Record #30

%%%

DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00447.x

TTL: The clinical y economic burden of nonadherence with antihypertensive y lipid-lowering therapy in hypertensive patients

AUT: Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB

XSO: Value in Health

XYR: 2009

VOL: 12(4)

PAG: 489-497

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22009102026

XID: 03 Nov 2010

XLA: English

XPR: 18783393

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009102026>

Record #31

%%%

DOI: 10.1186/1478-7547-7-10

TTL: Generalized cost-effectiveness analysis of a package of interventions to reduce cardiovascular disease in Buenos Aires, Argentina

AUT: Rubinstein A, Garcia Marti S, Souto A, Ferrante D, Augustovski F

XSO: Cost Effectiveness y Resource Allocation

XYR: 2009

VOL: 7

PAG: 10

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22009102071

XID: 21 Oct 2009

XLA: English

XPR: 19419570

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009102071>

Record #32

%%%

DOI: 10.1007/s10198-008-0108-3

TTL: An economic evaluation of a perindopril-based blood pressure lowering regimen for patients who have suffered a cerebrovascular event

AUT: Tavakoli M, Pumford N, Woodward M, Doney A, Chalmers J, MacMahon S, MacWalter R

XSO: European Journal of Health Economics

XYP: 2009

VOL: 10(1)

PAG: 111-119

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22009102646

XID: 18 Nov 2009

XLA: English

XPR: 18446392

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009102646>

Record #33

%%%

DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00507.x

TTL: Cost-utility analysis of eprosartan compared to enalapril in primary prevention y nitrendipine in secondary prevention in Europe: the HEALTH model

AUT: Schwander B, Gradl B, Zollner Y, Lindgren P, Diener HC, Luders S, Schrader J, Antonanzas Villar F, Greiner W, Jonsson B

XSO: Value in Health

XYP: 2009

VOL: 12(6)

PAG: 857-871

XPT: Journal Article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22009102965

XID: 18 Nov 2009

XLA: English

XPR: 19508663

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009102965>

Record #34

%%%

DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00568.x

TTL: The cost-effectiveness of bosentan in the United Kingdom for patients with pulmonary arterial hypertension of WHO functional class III

AUT: Stevenson MD, Macdonald FC, Langley J, Hunsche E, Akehurst R

XSO: Value in Health

XYR: 2009

VOL: 12(8)

PAG: 1100-1105

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22009104001

XID: 12 May 2010

XLA: English

XPR: 19558373

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009104001>

Record #35

%%%

DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.10.015

TTL: Results of a Markov model analysis to assess the cost-effectiveness of a single tablet of fixed-dose amlodipine y atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular disease in Korea

AUT: Liew D, Park HJ, Ko SK

XSO: Clinical Therapeutics

XYR: 2009

VOL: 31(10)

PAG: 2189-2203

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22010000191

XID: 05 May 2010

XLA: English

XPR: 19922890

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010000191>

Record #36

%%%

DOI: 10.1017/S0266462309990584

TTL: Cost-effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors y angiotensin II receptor blockers in newly diagnosed type 2 diabetes in Germany

AUT: Adarkwah CC, Gandjour A

XSO: International Journal of Technology Assessment in Health Care

XYR: 2010

VOL: 26(1)

PAG: 62-70

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22010000528

XID: 15 Dec 2010

XLA: English

XPR: 20059782

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010000528>

Record #37

%%%

DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00668.x

TTL: Cost-effectiveness of screening y optimal management for diabetes, hypertension, y chronic kidney disease: a modeled analysis

AUT: Howard K, White S, Salkeld G, McDonald S, Craig JC, Chadban S, Cass A

XSO: Value in Health

XYR: 2010

VOL: 13(2)

PAG: 196-208

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22010000602

XID: 28 Jul 2010

XLA: English

XPR: 19878493

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010000602>

Record #38

%%%

DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.11.017

TTL: A health policy model of CKD. Part 2: The cost-effectiveness of microalbuminuria screening

AUT: Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, Burrows NR, Imai K, Eggers P, Pavkov ME, Jordan R, Hailpern SM, Schoolwerth AC, Williams DE, Centers for Disease Control y Prevention CKD Initiative

XSO: American Journal of Kidney Diseases

XYR: 2010

VOL: 55(3)

PAG: 463-473

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22010000631

XID: 03 Aug 2011

XLA: English

XPR: 20116910

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010000631>

Record #39

%%%

DOI: 10.2165/11319570-000000000-00000

TTL: Cost effectiveness of angiotensin receptor blocker monotherapy in patients with hypertension in the Netherlands: a comparative analysis using clinical trial y drug utilization data

AUT: Boersma C, Voors AA, Visser ST, de Jong-van den Berg LT, Postma MJ

XSO: American Journal of Cardiovascular Drugs

XYR: 2010

VOL: 10(1)

PAG: 49-54

XPT: Journal Article

XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.

XAC: 22010000936

XID: 10 Nov 2010

XLA: English

XPR: 20104934

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010000936>

Record #40

%%%

DOI: 10.1186/1478-7547-8-3

TTL: Controlling hypertension immediately post stroke: a cost utility analysis of a pilot randomised controlled trial

AUT: Wilson EC, Ford GA, Robinson T, Mistri A, Jagger C, Potter JF

XSO: Cost Effectiveness y Resource Allocation

XYR: 2010

VOL: 8:3

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22010001316

XID: 27 Jul 2011

XLA: English

XPR: 20331866

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010001316>

Record #41

%%%

DOI: 10.1185/03007995.2010.494462

TTL: Evaluation of compliance y health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives

AUT: Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ, Bensimon AG

XSO: Current Medical Research y Opinion

XYR: 2010

VOL: 26(9)

PAG: 2065-2076

XPT: Journal article

XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.

XAC: 22010001579

XID: 22 Dec 2010

XLA: English
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010001579>

Record #42

%%%

TTL: Comparison of amlodipine/valsartán fixed-dose combination therapy y conventional therapy
AUT: Malesker MA, Hilleman DE
XSO: Managed Care
XYR: 2010
VOL: 19(7)
PAG: 36-42
XPT: Journal article
XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.
XAC: 22010001634
XID: 20 Oct 2010
XLA: English
XPR: 20672530
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010001634>

Record #43

%%%

DOI: 10.4103/0253-7613.71917
TTL: A comparative study on the efficacy, safety, y cost-effectiveness of bimatoprost/timolol y dorzolamide/timolol combinations in glaucoma patients
AUT: Jothi R, Ismail AM, Senthamarai R, Pal S
XSO: Indian Journal of Pharmacology
XYR: 2010
VOL: 42(6)
PAG: 362-365
XPT: Journal article
XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.
XAC: 22010002101
XID: 27 Jul 2011
XLA: English
XPR: 21189906
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22010002101>

Record #44

%%%

DOI: 10.1016/j.surg.2010.09.012
TTL: The management of aldosterone-producing adrenal adenomas: does adrenalectomy increase costs?
AUT: Reimel B, Zanco K, Russo MJ, Zarnegar R, Clark OH, Allendorf JD, Chabot JA, Duh QY, Lee JA, Sturgeon C
XSO: Surgery
XYR: 2010
VOL: 148(6)
PAG: 1178-1185
XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22011000079

XID: 04 Aug 2012

XLA: English

XPR: 21134549

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22011000079>

Record #45

%%%

DOI: 10.2165/11586570-000000000-00000

TTL: Compliance, persistence, healthcare resource use, y treatment costs associated with aliskiren plus ARB versus ACE inhibitor plus ARB combination therapy: in US patients with hypertension

AUT: Chang J, Yang W, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Bensimon AG, Yu AP, Fan CP, Wu EQ

XSO: American Journal of Cardiovascular Drugs

XYR: 2011

VOL: 11(1)

PAG: 21-32

XPT: Journal article

XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.

XAC: 22011000418

XID: 13 Apr 2011

XLA: English

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22011000418>

Record #46

%%%

DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02633.x

TTL: Comparative clinical- y cost-effectiveness of candesartan y losartan in the management of hypertension y heart failure: a systematic review, meta- y cost-utility analysis

AUT: Grosso AM, Bodalia PN, MacAllister RJ, Hingorani AD, Moon JC, Scott MA

XSO: International Journal of Clinical Practice

XYR: 2011

VOL: 65(3)

PAG: 253-263

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22011000527

XID: 25 May 2011

XLA: English

XPR: 21284790

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22011000527>

Record #47

%%%

DOI: 10.1007/s10198-010-0243-5

TTL: Economic evaluation of irbesartan in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension in Greece

AUT: Maniadaakis N, Ekman M, Fragoulakis V, Papagiannopoulou V, Yfantopoulos J

XSO: European Journal of Health Economics

XYR: 2011

VOL: 12(3)

PAG: 253-261

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22011001048

XID: 14 Sep 2011

XLA: English

XPR: 20411401

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22011001048>

Record #48

%%%

DOI: 10.1586/erp.11.65

TTL: Cost-effectiveness of rivaroxaban versus heparins for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee surgery in Sweden

AUT: Rytberg L, Diamantopoulos A, Forster F, Lees M, Frascchke A, Bjorholt I

XSO: Expert Review of Pharmacoeconomics y Outcomes Research

XYR: 2011

VOL: 11(5)

PAG: 601-615

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22011001809

XID: 22 Feb 2012

XLA: English

XPR: 21958104

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22011001809>

Record #49

%%%

DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.022

TTL: Training providers in hypertension guidelines: cost-effectiveness evaluation of a continuing medical education program in South Carolina

AUT: Trogon JG, Allaire BT, Egan BM, Lackland DT, Masters D

XSO: American Heart Journal

XYR: 2011

VOL: 162(4)

PAG: 786-793.e1

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22011001811

XID: 09 Mar 2012

XLA: English

XPR: 21982674

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22011001811>

Record #50

%%%

DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61184-7

TTL: Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study

AUT: Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FR, Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Williams B, Wonderling D, McManus RJ

XSO: Lancet

XYR: 2011

VOL: 378(9798)

PAG: 1219-1230

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22011001815

XID: 31 Mar 2012

XLA: English

XPR: 21868086

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22011001815>

Record #51

%%%

DOI: 10.1136/bmj.e355

TTL: Intervention strategies to reduce the burden of non-communicable diseases in Mexico: cost effectiveness analysis

AUT: Salomon JA, Carvalho N, Gutierrez-Delgado C, Orozco R, Mancuso A, Hogan DR, Lee D, Murakami Y, Sridharan L, Medina-Mora ME, Gonzalez-Pier E

XSO: BMJ

XYR: 2012

VOL: 344

PAG: e355

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22012008003

XID: 19 Feb 2013

XLA: English

XPR: 22389335

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22012008003>

Record #52

%%%

DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01857.x

TTL: Latanoprost versus timolol as first choice therapy in patients with ocular hypertension

AUT: Peeters A, Schouten JS, Severens JL, Hendrikse F, Prins MH, Webers CA

XSO: Acta Ophthalmologica

XYR: 2012

VOL: 90(2)

PAG: 146-154

XPT: Journal article

XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.

XAC: 22012011313

XID: 13 Nov 2012

XLA: English

XPR: 20731623

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22012011313>

Record #53

%%%

DOI: 10.1371/journal.pone.0032530

TTL: Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting

AUT: Wu B, Dong B, Xu Y, Zhang Q, Shen J, Chen H, Xue W

XSO: PLOS ONE

XYR: 2012

VOL: 7(3):e32530

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22012011966

XID: 19 Mar 2013

XLA: English

XPR: 22412884

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22012011966>

Record #54

%%%

DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.11.034

TTL: Cost-effectiveness of clopidogrel plus aspirin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in whom warfarin is unsuitable

AUT: Coleman CI, Straznitskas AD, Sobieraj DM, Kluger J, Anglade MW

XSO: American Journal of Cardiology

XYR: 2012

VOL: 109(7)

PAG: 1020-1025

XPT: Journal article

XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.

XAC: 22012014713
XID: 14 Jan 2013
XLA: English
XPR: 22221944
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22012014713>

Record #55

%%%

DOI: 10.1186/1471-2261-12-26
TTL: Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis
AUT: Wisloff T, Selmer RM, Halvorsen S, Fretheim A, Norheim OF, Kristiansen IS
XSO: BMC Cardiovascular Disorders
XYR: 2012
VOL: 12:26
XPT: Journal article
XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.
XAC: 22012022182
XID: 11 Jul 2012
XLA: English
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22012022182>

Record #56

%%%

DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.029
TTL: Cost-effectiveness y clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension
AUT: Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, Pietzsch JB
XSO: Journal of the American College of Cardiology
XYR: 2012
VOL: 60(14)
PAG: 1271-1277
XPT: Journal article
XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.
XAC: 22012038039
XID: 23 Apr 2013
XLA: English
XPR: 22981547
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22012038039>

Record #57

%%%

DOI: 10.1186/1472-6963-12-190
TTL: An economic evaluation of adaptive e-learning devices to promote weight loss via dietary change for people with obesity
AUT: Miners A, Harris J, Felix L, Murray E, Michie S, Edwards P
XSO: BMC Health Services Research
XYR: 2012

VOL: 12
PAG: 190
XPT: Journal article
XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.
XAC: 22013003052
XID: 13 Aug 2013
XLA: English
XPR: 22769737
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22013003052>

Record #58

%%%

DOI: 10.1016/j.jval.2012.11.008
TTL: Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with blood pressure-lowering drugs in the setting of primary cardiovascular prevention
AUT: Scotti L, Baio G, Merlino L, Cesana G, Mancia G, Corrao G
XSO: Value in Health
XYR: 2013
VOL: 16(2)
PAG: 318-324
XPT: Journal article
XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.
XAC: 22013015853
XID: 07 May 2013
XLA: English
XPR: 23538184
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22013015853>

Record #59

%%%

TTL: Cost analysis y safety comparison of cisatracurium y atracurium in patients undergoing general anesthesia
AUT: Movafegh A, Amini S, Sharifnia H, Torkamandi H, Hayatshahi A, Javadi M
XSO: European Review for Medical y Pharmacological Sciences
XYR: 2013
VOL: 17(4)
PAG: 447-450
XPT: Journal article
XST: This is a critical abstract of an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED. Each abstract contains a brief summary of the methods, the results y conclusions followed by a detailed critical assessment on the reliability of the study y the conclusions drawn.
XAC: 22013025458
XID: 10 Nov 2014
XPR: 23467941
DBN: NHS EED
RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22013025458>

Record #60

%%%

DOI: 10.1016/j.semerg.2012.05.011

TTL: [Cost-effectiveness analysis of fixed dose antihypertensive drugs]

AUT: Garcia Ruiz AJ, Divison Garrote JA, Garcia-Agua Soler N, Morata Garcia de la Puerta F, Montesinos Galvez AC, Avila Lachica L

XSO: Semergen

XYR: 2013

VOL: 39(2)

PAG: 77-84

XPT: Journal article

XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.

XAC: 22013026972

XID: 26 Sep 2013

XLA: Spanish

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22013026972>

Record #61

%%%

TTL: Preliminary results of comparative pharmacoeconomic prospective study of different therapies of arterial hypertension

AUT: Tarlovskaya EI, Maksimchuk NS, Malchikova SV, Avksentieva MV

XSO: Rational Pharmacotherapy in Cardiology

XYR: 2012

VOL: 8(2)

PAG: 173-178

XPT: Journal article

XST: This is an economic evaluation that meets the criteria for inclusion on NHS EED.

XAC: 22012038492

XID: 30 Sep 2013

XLA: Russian

DBN: NHS EED

RUR: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22012038492>

Anexo N°2. Revisión de estudios que reportan utilidades para poblar el modelo.

En una búsqueda dirigida acerca de utilidades asociadas a enfermedades cardiovasculares, se encontró que Dyer et al., (2010), en una revisión de 147 estudios que reportaron utilidades utilizando el EQ-5D encontraron que los estudios de pacientes con cardiopatías isquémicas (CIE-10 I20-I25) informaron utilidades entre 0,45 y 0,88; estudios de pacientes con insuficiencia cardíaca (I50) reportaron utilidades entre 0,31 y 0,78; estudios de pacientes con enfermedades cerebrovasculares (I60-I69) reportaron utilidades entre 0,24 y 0,90.

Las puntuaciones medias más bajas del índice EQ-5D se reportaron en pacientes con un gran deterioro por IC y pacientes con ACV. Las puntuaciones medias más altas, en tanto, se reportaron en pacientes ancianos con enfermedad coronaria un año después de someterse a un entrenamiento físico; pacientes con ataque post-trans-isquémico a los cuatro años de seguimiento y pacientes con antecedentes de hemorragia subaracnoidea. Además, señalaron que, en general, los problemas con las actividades habituales tienden a ser más comunes, seguidos de problemas con la movilidad y el dolor o malestar. (Estos estudios mostraron un alto nivel de heterogeneidad estadística).

Adicionalmente, se consideraron las utilidades reportadas en los estudios seleccionados en la fase de revisión sistemática. La Tabla 33 muestra las utilidades reportadas en los distintos estudios, por estado. Para los datos reportados por rangos de edad, se muestra la utilidad del rango que contiene a 45 años. Para datos no desglosados, se considera el número tal como fue reportado.

Tabla 33. Utilidades reportadas en diversos estudios

	HTA	IAM	ACV	IC	Post IAM	Post ACV
Saito et al.						
Utilidad	1,00	0,77	Nivel 1: 0,78 Nivel 2: 0,59 Nivel 3: 0,28			
Rango	NR	NR	0,28-0,78			
Observaciones	Pacientes hipotéticos de 55 años con HTA, con y sin diabetes.					
Schwander et al.						
Utilidad	H: 0,87 M: 0,83	H: 0,80 M: 0,76	H: 0,64 M: 0,60			
Rango	H: 0,78- 0,87 M: 0,74- 0,83	H: 0,71- 0,80 M: 0,67- 0,76	H: 0,55- 0,64 M: 0,51- 0,60			
Observaciones	Pacientes hipertensos sin eventos cardiovasculares previos. Reporta utilidades por sexo y rangos de edades.					
Ekman, Bienfait-Beuzon y Jackson						
Utilidad	H: 0,86 M: 0,85	H: 0,79 M: 0,78	H: 0,77 M: 0,76	H: 0,61 M: 0,56		
Rango	H: 0,74- 0,91 M: 0,74- 0,88	H: 0,67- 0,84 M: 0,67- 0,81	H: 0,65- 0,82 M: 0,65- 0,79	H: 0,57- 0,69 M: 0,52- 0,63		
Observaciones	Cohorte hipertensa de 55 años. Reporta utilidades por sexo y rangos de edades. Reporta utilidades de Angina. Supone utilidad de IAM = utilidad de Angina.					
Grosso et al.						
Utilidad		0,88	0,63			
Rango		NR	NR			
Observaciones	Cohorte de 65 años con HTA e Insuficiencia cardíaca.					
Fletcher						
Utilidad		0,76	0,63	0,68	0,88	
Rango		NR	NR	NR	NR	
Observaciones	Pacientes mayores de 50 años sin eventos cardiovasculares previos / Pacientes mayores de 40 años sin eventos previos en tratamiento por HTA y/o colesterol alto.					
Kawalec et al.						
Utilidad	0,98		0,70			
Rango	0,95-1,00		0,67-0,73			
Observaciones	Pacientes con HTA.					
Maniadakis et al.						
Utilidad	H: 0,86 M: 0,85	H: 0,79 M: 0,78	H: 0,77 M: 0,76	H: 0,61 M: 0,56		
Rango	H: 0,74- 0,91 M: 0,74- 0,88	H: 0,67- 0,84 M: 0,67- 0,81	H: 0,65- 0,82 M: 0,65- 0,79	H: 0,57- 0,69 M: 0,52- 0,63		

Observaciones	Población general griega con HTA. Reporta utilidades por sexo y rangos de edades. Reporta utilidades de Angina. Supone utilidad de IAM = utilidad de Angina.					
Stafylas et al.						
Utilidad	H: 0,86 M: 0,85	H: 0,79 M: 0,78	H: 0,77 M: 0,76	H: 0,61 M: 0,56	H: 0,79 M: 0,78	H: 0,77 M: 0,76
Rango	H: 0,74-0,91 M: 0,74-0,88	H: 0,67-0,84 M: 0,67-0,81	H: 0,65-0,82 M: 0,65-0,79	H: 0,57-0,69 M: 0,52-0,63	H: 0,67-0,84 M: 0,67-0,81	H: 0,65-0,82 M: 0,65-0,79
Observaciones	Pacientes hipertensos con HTA moderada a severa. Reporta utilidades por sexo y rangos de edades.					
Dyer et al.						
Código CIE-10		I20-25	I60-6	I50		
Utilidad (SD)		0,45 (0,22) - 0,88 (NR)	0,24 (0,39) - 0,90 (0,16)	0,31 (NR) - 0,78 (0,11)		
Observaciones	Revisión de 147 estudios que usan EQ-5D para reportar utilidades en pacientes con enfermedad cardiovascular. Estudios con alta heterogeneidad.					
Becerra et al.; Barrios et al.						
		SCA			SCA crónico	
Utilidad		0,76			0,84	
Observaciones	Estudios costo-efectividad comprimidos a dosis fija para enfermedad cardiovascular en Reino Unido (Becerra et al.) y España (Barrios et al.). Utilidades son para Síndrome Coronario Agudo (SCA).					

Si bien existen definiciones bastante consensuadas respecto de lo que involucra cada estado de salud, el nivel de severidad de los pacientes puede variar en línea con las condiciones de acceso a tratamiento y la existencia de estrategias de prevención o detección temprana de las condiciones involucradas. Se revisó la similitud en la definición de los estados de salud, el contexto clínico y el objetivo de la evaluación económica para definir qué valores usar, de entre los reportados en los estudios.

Anexo N° 3. Evaluación de los estudios mediante la herramienta CHEC y Philips.

Tabla 34. Resultado de la evaluación de los artículos seleccionados mediante la herramienta CHEC

Autor	Saito 2008 (Saito et al., 2008)		Schwander 2009 (Schwander et al., 2009)		Ekman 2008 (Ekman, Bienfait-Beuzon, & Jackson, 2008)		Boersman 2010 (Boersma et al., 2010)		García 2013 (García Ruiz et al., 2013)		Grosso 2011 (Grosso et al., 2011)		Fletcher 2016 (Fletcher, Mant, McManus, & Hobbs, 2016)		Kawalec 2015 (Kawalec, Holko, Stawowczyk, Borowiec, & Filipiak, 2015)		Lindgren 2008 (Lindgren et al., 2008)		Maniadakis 2011 (Maniadakis, Ekman, Fragoulakis, Papagiannopoulou, & Yfantopoulos, 2011)		Stafylas 2015 (Stafylas et al., 2015)	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
1	¿Se describe claramente la población del estudio?																					
2	¿Las alternativas que compiten se describen claramente?																					
3	¿Se plantea una pregunta de investigación bien definida que puede ser respondida?																					
4	¿El diseño del estudio económico es adecuado para el objetivo declarado?																					
5	¿El horizonte temporal elegido es el adecuado para incluir los costos y las consecuencias relevantes?																					
6	¿Es apropiada la perspectiva elegida?																					
7	¿Se identifican todos los costos importantes y relevantes para cada alternativa?																					
8	¿Todos los costos son medidos apropiadamente en unidades físicas?																					

Fuente: Elaboración propia.

Autor		Saito 2008 (Saito et al., 2008)		Schwander 2009 (Schwander et al., 2009)		Ekman 2008 (Ekman, Bienfait-Beuzon, & Jackson, 2008)		Boersman 2010 (Boersma et al., 2010)		García 2013 (García Ruiz et al., 2013)		Grosso 2011 (Grosso et al., 2011)		Fletcher 2016 (Fletcher, Mant, McManus, & Hobbs, 2016)		Kawalec 2015 (Kawalec, Holko, Stawowczyk, Borowiec, & Filipiak, 2015)		Lindgren 2008 (Lindgren et al., 2008)		Maniadakis 2011 (Maniadakis, Ekman, Fragoulakis, Papagiannopoulou, & Yfantopoulos, 2011)		Stafylas 2015 (Stafylas et al., 2015)		
		Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
9	¿Los costos son valorados apropiadamente?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
10	¿Se identifican todos los resultados importantes y relevantes para cada alternativa?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
11	¿Todos los resultados se miden adecuadamente?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
12	¿Son los resultados valorados apropiadamente?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
13	¿Se realiza un análisis incremental de costos y resultados de alternativas?	X		X		X		X			X		X			X		X			X		X	
14	¿Se descuentan adecuadamente todos los costos y resultados futuros?	X		X		X		X			X	X		X		X		X		X		X		
15	¿Todas las variables importantes, cuyos valores son inciertos, están sujetas adecuadamente al análisis de sensibilidad?	X		X		X			X		X	X		X		X		X			X		X	
16	¿Las conclusiones se derivan a partir de los datos reportados?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
17	¿El estudio discute la generalización de los resultados a otros entornos y grupos de pacientes / clientes?		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	

Autor		Saito 2008 (Saito et al., 2008)	Schwander 2009 (Schwander et al., 2009)	Ekman 2008 (Ekman, Bienfait-Beuzon, & Jackson, 2008)	Boersman 2010 (Boersma et al., 2010)	García 2013 (García Ruiz et al., 2013)	Grosso 2011 (Grosso et al., 2011)	Fletcher 2016 (Fletcher, Mant, McManus, & Hobbs, 2016)	Kawalec 2015 (Kawalec, Holko, Stawowczyk, Borowiec, & Filipiak, 2015)	Lindgren 2008 (Lindgren et al., 2008)	Maniadakis 2011 (Maniadakis, Ekman, Fragoulakis, Papagiannopoulou, & Yfantopoulos, 2011)	Stafylas 2015 (Stafylas et al., 2015)
18	¿Indica el artículo que no existe ningún conflicto de intereses potencial de los investigadores y financistas del estudio?	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
19	¿Se discuten apropiadamente las cuestiones éticas y de distribución?	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabla 35. Resultados de la evaluación de los artículos mediante la herramienta de Philips

Autor		Saito 2008 (Saito et al., 2008)		Schwander 2009 (Schwander et al., 2009)		Ekman 2008 (Ekman et al., 2008)		Boersma 2010 (Boersma et al., 2010)		García 2013 (García Ruiz et al., 2013)		Grosso 2011 (Grosso et al., 2011)		Fletcher 2016 (Fletcher et al., 2016)		Kawalec 2015 (Kawalec et al., 2015)		Lindgren 2008 (Lindgren et al., 2008)		Maniadakis 2011 (Maniadakis et al., 2011)		Stafylas 2015 (Stafylas et al., 2015)		
		Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
1	¿Se ha establecido claramente el problema de decisión?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
2	¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
3	¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo?	X		X		X			X		X		X		X		X			X		X		
Perspectiva																								
4	¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo?	X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X	
5	¿Son consistentes los datos del modelo con la perspectiva establecida?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
6	¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
Estructura																								
7	¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada?	X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X	
8	¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
9	¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas?	X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X	
Estrategias y comparadores																								
10	¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluarán?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
11	¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación?	X		X		X			X		X		X		X			X		X		X		
12	¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible?	X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X	

Autor		Saito 2008 (Saito et al., 2008)		Schwander 2009 (Schwander et al., 2009)		Ekman 2008 (Ekman et al., 2008)		Boersma 2010 (Boersma et al., 2010)		García 2013 (García Ruiz et al., 2013)		Grosso 2011 (Grosso et al., 2011)		Fletcher 2016 (Fletcher et al., 2016)		Kawalec 2015 (Kawalec et al., 2015)		Lindgren 2008 (Lindgren et al., 2008)		Maniadakis 2011 (Maniadakis et al., 2011)		Stafylas 2015 (Stafylas et al., 2015)				
		Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No			
Criterios																										
Tipo de modelo																										
13	¿Se ha especificado el modelo?	X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X			
14	¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema?	X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X			
Horizonte temporal																										
15	¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones?	X		X		X			X	X		X		X		X		X		X		X		X		
16	¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento?	X		X		X			X	X		X		X		X		X		X		X		X		
Vías o estados de enfermedades																										
17	¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones?	X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X		X	
Duración del ciclo																										
18	¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo?	X		X		X			X	X		X		X		X		X		X		X		X		
Identificación de datos																										
19	¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
20	¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		

Autor	Saito 2008 (Saito et al., 2008)		Schwander 2009 (Schwander et al., 2009)		Ekman 2008 (Ekman et al., 2008)		Boersma 2010 (Boersma et al., 2010)		García 2013 (García Ruiz et al., 2013)		Grosso 2011 (Grosso et al., 2011)		Fletcher 2016 (Fletcher et al., 2016)		Kawalec 2015 (Kawalec et al., 2015)		Lindgren 2008 (Lindgren et al., 2008)		Maniadakis 2011 (Maniadakis et al., 2011)		Stafylas 2015 (Stafylas et al., 2015)		
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
21	¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo?																						
	X		X		X		X			X	X		X		X		X		X		X		
22	¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos?																						
	X		X		X		X			X	X		X		X		X		X		X		
23	En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados?																						
	X		X		X		NA		NA		NA		NA		X		X		NA		NA		
Modelamiento de datos																							
24	¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos?																						
	X		X		X		X			X	X		X		X		X		X		X		
Datos de base																							
25	¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada?																						
	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
26	¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente?																						
	X		X		X		X			X	X		X		X		X		X		X		
27	¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces?																						
		NA		NA		NA		NA		X		X		X		X		NA		X		X	
28	En caso de no haber aplicada correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso?																						
		NA		NA		NA		NA		X		X		NA		X		NA		X		X	

Autor	Saito 2008 (Saito et al., 2008)		Schwander 2009 (Schwander et al., 2009)		Ekman 2008 (Ekman et al., 2008)		Boersma 2010 (Boersma et al., 2010)		García 2013 (García Ruiz et al., 2013)		Grosso 2011 (Grosso et al., 2011)		Fletcher 2016 (Fletcher et al., 2016)		Kawalec 2015 (Kawalec et al., 2015)		Lindgren 2008 (Lindgren et al., 2008)		Maniadakis 2011 (Maniadakis et al., 2011)		Stafylas 2015 (Stafylas et al., 2015)	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Efectos de tratamiento																						
29	Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas?																					
	X		X		X		X		X	X		X		NA		X		X		X		X
30	¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad?																					
	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X
31	¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad?																					
	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X
Costos																						
32	¿Los costos han sido descritos y justificados?																					
	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X
33	¿La fuente de costos ha sido documentada?																					
	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X
34	¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada?																					
	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X
Utilidades																						
35	¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente?																					
	X		X		X		X	X	X	X		X		X		X		X		X		X
36	¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas?																					
	X		X		X		X	X	X	X		X		X		X		X		X		X
37	¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad?																					
	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X
Incorporación de datos																						
38	¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados?																					
	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X
39	¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados?																					
	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X

Autor	Saito 2008 (Saito et al., 2008)		Schwander 2009 (Schwander et al., 2009)		Ekman 2008 (Ekman et al., 2008)		Boersma 2010 (Boersma et al., 2010)		García 2013 (García Ruiz et al., 2013)		Grosso 2011 (Grosso et al., 2011)		Fletcher 2016 (Fletcher et al., 2016)		Kawalec 2015 (Kawalec et al., 2015)		Lindgren 2008 (Lindgren et al., 2008)		Maniadakis 2011 (Maniadakis et al., 2011)		Stafylas 2015 (Stafylas et al., 2015)	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Efectos de tratamiento																						
40	¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente?																					
41	En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados?																					
Evaluación de la incertidumbre																						
42	¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)?																					
43	En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión?																					
Incertidumbre metodológica (o estocástica)																						
44	¿La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes?																					
Incertidumbre estructural																						
45	¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad?																					
Incertidumbre por heterogeneidad																						
46	¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes?																					
Incertidumbre de parámetros																						
47	¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados?																					

48	Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, ¿los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados?	X		X		X		NA		X	X		X		X		X		X
Consistencia interna																			
49	¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada?	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X
Consistencia externa																			
50	¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados?	X		X		X		X		X	X		X		X	X		NA	NA
51	Si los resultados del modelo son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas?	X		X		X		X		X	X		X		X	X		NA	
52	¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas?	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X