

Uso del Activador de Plasminógeno Tisular Recombinante (rt-PA) en el Ataque Cerebrovascular isquémico (ACVi) en Colombia: un estudio de costo-efectividad

Tissue plasminogen activator (rt-PA) for acute ischemic stroke in Colombia: a cost-effectiveness study

Mario Muñoz Collazos, Ángela María Gutiérrez, Darío Londoño, Hernán Bayona, Santiago Herrán, Germán Enrique Pérez

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: en Colombia el ataque cerebrovascular (ACV) es un enorme problema de salud pública, es la tercera causa de muerte y la segunda de años de vida potenciales perdidos (AVPP). El rt-PA ha demostrado su costo-efectividad en el tratamiento del ACV.-

MATERIAL Y MÉTODOS: para estimar el costo-efectividad de la terapia trombolítica se comparo la terapia usual contra la aplicación de terapia usual mas rt-PA, se calculo el costo del tratamiento y se calcularon los costo tanto de la complicación hemorrágica como de la discapacidad aguda y crónica en pesos colombianos con base en un tarifario de uso corriente en el sistema de salud nacional y se calculo la expectativa de vida para un paciente típico de ACV. Dado que en Colombia no hay estudios de trombolisis se extrajeron los datos de ensayos con rt-PA, controlados con placebo; también se analizaron los meta-análisis sobre este tema.-

RESULTADOS: aunque el costo de la terapia usual es menor que el de la terapia combinada con rt-PA ésta es más efectiva y brinda una mejor costo efectividad (diferencia de 1,07 años de vida ajustados por QALYS), es decir que por cada año así ajustado se deben invertir \$1.138.373 pesos, como se demostró en el análisis de sensibilidad realizado para estos hallazgos.-

CONCLUSIÓN: la trombolisis con rt-PA es costo-efectiva en Colombia con las tarifas actuales del sistema y en los diversos escenarios contemplados en el análisis de sensibilidad.

PALABRAS CLAVE: trombolisis, costo-efectividad, rt-PA, ACVi, Colombia

(Mario Muñoz Collazos, Ángela María Gutiérrez, Darío Londoño, Hernán Bayona, Santiago Herrán, Germán Enrique Pérez. Uso del Activador de Plasminógeno Tisular Recombinante (rt-PA) en el Ataque Cerebrovascular isquémico (ACVi) en Colombia: un estudio de costo-efectividad. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:158-173).

SUMMARY

INTRODUCTION: stroke is a major public health problem in Colombia, is the third leading cause of death and second of potential life years lost. rt-PA has proven its cost-effectiveness in the treatment of ischaemic stroke .-

PATIENTS AND METHODS: to estimate the cost-effectiveness of thrombolytic therapy, usual therapy was compared against the application of usual therapy and rt-PA, cost treatments was calculate. The cost of both: hemorrhagic complications, acute and chronic disability was done in Colombian pesos based on a current price in national

Recibido: 29/08/08. Revisado: 02/09/08. Aceptado: 07/09/08.

Mario Muñoz Collazos MD. Neurólogo. Jefe del Servicio de Neurología, Clínica de Marly. Asociación Colombiana de Neurología. Darío Londoño MD, MSc, Internista, Neumólogo, Epidemiólogo Clínico y Economista de la Salud. Jefe de la Unidad de Neumología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Asociado. Pontificia Universidad Javeriana. Asesor de la Fundación RANDOM. Ángela María Gutiérrez Álvarez MD, MSc. Miembro Grupo de Investigación NEUROS, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Hernán Bayona MD. Neurólogo. Fundación Santafé de Bogotá. Universidad de los Andes. Asociación Colombiana de Neurología. Santiago Herrán MD. Especialista en Epidemiología. Director Ejecutivo de la Fundación RANDOM. Germán Enrique Pérez, MSc. Epidemiología. Profesor Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

Correo electrónico: mmuñozc@etb.net.co / dlondono@javeriana.edu.co / informacion@acnweb.org

Artículo original

health system, life expectancy was calculated too for a typical stroke patient. Given that in Colombia there are no studies of thrombolytic therapy we extracted data from trials with rt-PA and placebo-controlled, and also analyzed some meta-analysis on this subject.

RESULTS: although the cost of usual therapy is less than the combined therapy, this one is more effective and it provides a better cost-effectiveness (difference of 1.07 years of life QALYS adjusted), meaning that for each year of life, the national health system must invest \$ 1,138,373 pesos, as demonstrated in the sensitivity analysis performed for these findings.-

CONCLUSION: thrombolysis with rt-PA is cost-effective in Colombia, with current prices of health system in different sensitivities analysis.-

KEY WORDS: thrombolysis, cost-effectiveness, Colombia,

(Mario Muñoz Collazos, Ángela María Gutiérrez, Darío Londoño, Hernán Bayona, Santiago Herrán, Germán Enrique Pérez. Tissue plasminogen activator (rt-PA) for acute ischemic stroke in Colombia: a cost-effectiveness study. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:158-173).

INTRODUCCIÓN

El ataque cerebrovascular (ACV) es un problema de salud de enorme importancia que contribuye de manera significativa a la carga global de enfermedad (1,2). El ACV es la tercera causa de muerte en el mundo (después de la enfermedad cardíaca coronaria y del cáncer) y representa el 9,5 por ciento del total de muertes, dos tercios de las cuales ocurren en países de bajos ingresos (2). El ACV es la causa principal de discapacidad a largo plazo en adultos en los países llamados desarrollados y representa una considerable proporción de años de vida perdidos ajustados por discapacidad en todo el mundo (3). Se espera además que la carga de discapacidad provocada por los ACV aumente exponencialmente a pesar de la disminución en la mortalidad observada en algunos países en los últimos años. Las consecuencias socioeconómicas del ACV, especialmente en los países de bajos recursos económicos son sustanciales, debido a que se presenta en edad más temprana, a los altos costos de tratamiento de rehabilitación, al cuidado médico de largo plazo que requiere y a la pérdida de productividad (4).

También para Colombia los ACV constituyen un serio problema de salud pública: la enfermedad cerebrovascular (ECV) en conjunto se ubica entre las primeras causas de muerte, solo superada por los homicidios, la violencia y enfermedad isquémica del corazón (5) y si se analizan los Años de Vida Potenciales Perdidos (AVPP) y los Años de Vida Saludable Perdidos (AVISA), parámetros que incluyen el concepto de sobrevida con discapacidad, la ECV es la segunda causa de AVPP y quinta de AVISA (6). Los ACVs isquémicos (ACVi) constituyen el 70 por

ciento de todos los ACVs en nuestro país (7) y su prevalencia e incidencia se estiman próximas a las de países de altos ingresos como lo señaló el estudio de campo en Sabaneta, realizado entre 1992 y 1993 por el grupo de la Universidad de Antioquia, que calculó una prevalencia de 559,3 por cien mil habitantes, con una incidencia anual del 88,9 por cien mil habitantes, con una tasa de mortalidad anual para casos incidentes de 16,2 por cien mil habitantes (8). Otras tendencias observadas incluyeron un aumento de la prevalencia con la edad en los dos sexos y una mayor prevalencia en mujeres que en hombres: 575,4 contra 541,5 por cien mil habitantes, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

De otra parte, mientras el impacto de los ACVs sobre el costo de la salud pública es conocido de tiempo atrás en países como los Estados Unidos en donde pueden alcanzar costos directos de 17 miles de millones de dólares anuales y costos totales hasta de 39 miles de millones en el mismo periodo (9,10) ese tipo de información es totalmente inexistente en Colombia como en la mayoría de los países del área.

Las perspectivas terapéuticas para el ACVi eran consideradas escasas hasta el advenimiento de los procedimientos trombolíticos en la década de los 90s. Los agentes trombolíticos mejor estudiados por entonces fueron la estreptocinasa, la urocinasa, la prourocinasa y el activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) y, aunque algunos nuevos agentes se encuentran en pleno desarrollo como reteplase r-PA y tenecteplase TNK-tPA que prometen mejor selectividad por el sustrato y mayor capacidad trombolítica, es el activador

de plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) el único aprobado por los organismos regulatorios de Norteamérica, Europa y el Japón. El plasminógeno tisular es una glicoproteína, serina-proteasa de 92-kD (al igual que los anticoagulantes naturales proteínas S y C) que se encuentra en dos formas: glu-plasminógeno y lis-plasminógeno; este último cataliza la conversión de glu-plasminógeno a lis-plasmina a través de dos intermediarios la glu-plasmina y el lis-plasminógeno. Tiene una cadena de 527 aminoácidos, que se convierte a dos cadenas cuando se cliva la plasmina en las posiciones arg (275) e isoleucina (276). Tiene propiedades selectivas por la fibrina, además de una vida media de tres a ocho minutos *in vitro*. El rt-PA se encuentra disponible en nuestro país, con registro del INVIMA y aprobación para su uso en ACVi a pesar de lo cual menos del 0.15 por ciento de nuestros pacientes se benefician de trombólisis no obstante alcanzar un servicio de urgencias en el periodo conocido como ventana terapéutica en cerca de 20 por ciento (7). Son múltiples las razones por las cuales esta desafortunada situación ocurre a nuestros pacientes, una de ellas es que el rt-PA no se encuentra en el listado de medicamentos esenciales del POS y lo hace inaccesible a la gran mayoría.

Luego de varios ensayos preliminares con estreptocinasa, interrumpidos prematuramente debido al aumento de la mortalidad a causa del incremento en la tasa de hemorragias cerebrales, la FDA (Food and Drugs Administration), con base en el estudio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) (11) aprobó en junio de 1996, la administración intravenosa del rt-PA para el tratamiento del ACV isquémico agudo. Si bien en el estudio NINDS el único criterio tomográfico para excluir a los pacientes del tratamiento fibrinolítico fue la presencia de hemorragia, la *American Heart Association* recomienda no administrar rt-PA a pacientes con efecto de masa o edema en la tomografía, basándose en los hallazgos del estudio ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) (12), a pesar de que ese estudio utilizó una dosis mayor de rt-PA y una ventana terapéutica de seis horas. Un análisis *post hoc* del estudio ECASS II en el cual se aleatorizaron 800 pacientes a recibir rt-PA, mostró que la tasa de dependencia física posterior o muerte fue menor en los pacientes que recibieron tratamiento

trombolítico (12). Múltiples estudios señalaron en los años subsiguientes los beneficios y riesgos del tratamiento trombolítico intravenoso en ACVi: una estricta sujeción al protocolo reduce el riesgo de complicaciones (13), la estricta ventana de tres horas fue por largos años inamovible (14,15); la conveniencia del tratamiento ultra-temprano: la probabilidad de resultado favorable disminuye progresivamente hacia los 180 minutos de iniciado el episodio (16,17); existe un beneficio similar en todos los subgrupos de ACVi (18), el beneficio a largo plazo se ha evaluado favorablemente (19), la eficacia en ACVs menores es sustancial (20) el efecto sobre el tamaño del infarto residual mediante imágenes diagnósticas es variable (21,22) la reproducibilidad de los resultados fuera de ensayos controlados es equivalente (23), y la ampliación de la ventana a 4.5 horas resulta altamente esperanzadora (24). Del mismo modo, el riesgo hemorrágico y sus devastadoras consecuencias se ha estudiado meticulosamente (25, 26), y se ha evaluado la importancia clínica de la transformación hemorrágica asintomática (27), y el riesgo de deterioro tardío (28). Quizá ningún modelo terapéutico se ha escrutado tan celosamente como la trombólisis para ACVi.

En resumen, la indicación principal de uso de rt-PA en ACV corresponde a pacientes de cualquier género con ACV isquémico, no mayores de 80 años y con escala NIHSS de 5 o más dentro de las primeras tres horas de inicio del evento, pero en algunos casos puede considerarse el tratamiento hasta en las 4.5 horas.

Resulta paradójico pues que tan pocas víctimas colombianas de ACV tengan acceso a la terapia eficaz para una enfermedad de tan alta prevalencia a pesar de disponer de los medios para implementarla en una significativa cantidad de hospitales de nuestro país. Una de las barreras al tratamiento trombolítico identificadas en Colombia (Taller Trombólisis en ACV, Panamá 2006, datos no publicados) es el desconocimiento de las autoridades en salud de la relación costo-beneficio del tratamiento trombolítico en ACVi. El beneficio económico en los Estados Unidos ha sido calculado en 600 dólares de ahorro por cada paciente trombolizado o de 7.4 millones por cada 2 por ciento en incremento en el número de pacientes sometidos a tratamiento (29); otros modelos han estimado incrementos en los costos

de hospitalización de 1.7 millones y disminución en los de rehabilitación en 1.4 millones, más un decremento en los costos de enfermería de 4.8 millones por cada 1000 pacientes tratados (30) para una probabilidad total de reducción de costos del 90 por ciento.

El presente estudio fue realizado con el propósito de estimar la costo - efectividad del rt-PA en el tratamiento del ACVi en Colombia, como un medio para aumentar su utilización en los servicios de urgencias del país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se identificó la literatura científica pertinente mediante una búsqueda sistemática de la literatura usando como palabras claves: ataque cerebrovascular, accidente cerebrovascular (Stroke/Ictus), trombólisis, rt-PA. Se seleccionaron 37 artículos, que fueron entregados a tres evaluadores expertos (MMC, AMG, HB) de la Asociación Colombiana de Neurología, los cuales fueron analizados por cada uno de ellos en su totalidad. Cada evaluador obtuvo síntesis cuantitativas de los efectos de los grupos tratados (rt-PA vs placebo) con el fin de precisar estimaciones y extraer conclusiones válidas. De cada uno de los artículos seleccionados se completó el formato CONSORT (31) consistente en una lista de comprobación de 22 puntos para revisar y evaluar informes de estudios clínicos de solo dos grupos paralelos. Los estudios con agentes trombolíticos diferentes de rt-PA recombinante no fueron considerados debido a una intolerable tasa de hemorragias que no han permitido su aprobación para ser usados con esta indicación.

Para el análisis final se incluyeron además de los 37 artículos mencionados los meta-análisis y estudios observacionales analíticos que se consideraron pertinentes y que podían complementar la información de interés (32,33).

Los estudios fueron incluidos si cumplían con los siguientes criterios:

1. Tipo de trombolítico: rt-PA,
2. Vía de administración regional: intravenosa
3. Circulación comprometida: circulación anterior (carotídea) o posterior (vertebrobasilar)
4. Tiempo de inicio del evento: primeras tres horas.

5. Dosis del trombolítico: 0,9 mg/kg (máximo 90 mg).

Cada neurólogo revisor, de manera individual, obtuvo los siguientes datos de cada uno de los estudios seleccionados: total de pacientes incluidos, NIHSS (Escala del ACV del NIH) a 24 horas, sangrado en las 24 y 36 horas, Rankin a los 90 días y mortalidad a los 90 días.

En casos de discrepancia, los datos fueron discutidos en reuniones de consenso para resolverlas y unificar los datos finales.

Con base en esta información se diseñó un árbol de decisiones para determinar las probabilidades de ocurrencia de los diferentes eventos posibles. El modelo asume que el paciente puede recibir el tratamiento convencional o el tratamiento convencional más rt-PA

Se estimaron los costos directos para las alternativas planteadas en el paso anterior con base en casos reales previamente tratados dentro del sistema de salud local. Los costos indirectos de discapacidad y muerte, se calcularon por lo dejado de producir durante el tiempo determinado. Todos los costos están expresados en pesos colombianos

La relación de costo-utilidad fue calculada con base en el concepto de año de vida ajustado por calidad (QALY).

SELECCIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA

Existen múltiples técnicas analíticas para enfrentar una situación de costos en salud; se consideraron para su aplicación las siguientes:

1. Análisis de minimización de costos: en el cual las alternativas en comparación deben tener los mismos resultados de efectividad y solo diferencias en costos; para el caso presente no se cumple la primera premisa, puesto que los resultados de efectividad de las alternativas no son iguales; esta técnica no fue aplicada.
2. Análisis de costo-efectividad: en el cual las alternativas en comparación tienen diferencias en los resultados tanto de efectividad como de costos. Es importante anotar que los resultados de efectividad deben estar en medidas naturales como: mortalidad, discapacidad, etc. En el

presente estudio esta fue considerada una buena opción de manejo de la información.

3. Análisis de costo-utilidad en el cual las alternativas en comparación tienen también diferencias en los resultados tanto de efectividad como de costos y los resultados de efectividad deben estar en medidas no naturales, como son: años de vida ajustados por calidad (QALYS), años de vida ajustados por discapacidad (DALYS) o años de vida saludables (AVISAS). Esta técnica es útil cuando la calidad de vida es uno de los desenlaces importantes al finalizar el estudio, como es el caso de la enfermedad cerebrovascular. También es ésta una buena estrategia de manejo de la información para el presente estudio.
4. Análisis de costo-beneficio: en la cual las alternativas en comparación tienen diferencias en los resultados tanto de efectividad como de costos, pero los resultados de efectividad deben estar medidos en dinero. La evaluación de algunos de los desenlaces del ACVi en términos monetarios requiere de muchos supuestos, lo que la hace una técnica poco aconsejable en este caso.

Por las razones expuestas, se realizó entonces un análisis de costo-efectividad usual y posteriormente se realizó un análisis de costo-utilidad para determinar el costo de un año de vida ajustado por calidad (QALY).

Para poder realizar el análisis de costo-efectividad, es importante aclarar algunos conceptos y definiciones:

COMPARADORES

La comparación se realizó entre las siguientes opciones:

1. Pacientes con tratamiento usual de un ataque cerebro vascular isquémico que incluye: control de la presión arterial, hiperlipidemia e hipertermia; antiagregantes plaquetarios, estatinas, prevención de complicaciones y vigilancia clínica.
2. Pacientes con tratamiento usual adicionado con el uso de rt-PA 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg) administrando 10 por ciento de la dosis en bolo en un minuto y el resto a goteo en 60 minutos siempre en las tres primeras horas posteriores al comienzo de los síntomas.

HORIZONTE DE TIEMPO

Se determinó el número de pacientes vivos y muertos en los primeros tres meses, así como la presencia o ausencia de discapacidad. La discapacidad fue definida como un Rankin menor o igual que 2. Se realizó entonces una proyección de expectativa de vida desde los 60 años de edad que corresponde al promedio de edad de los pacientes que padecen ACV hasta los 72 años que es la expectativa de vida actual de la población Colombiana.

COSTOS INCLUIDOS

Los datos de costos directos -aquellos relacionados con el acto médico- se obtuvieron de revisar historias clínicas de pacientes con ACVi provenientes de cuatro instituciones hospitalarias de la ciudad de Bogotá, tratados sin y con trombólisis con y sin complicaciones derivadas de la misma; se realizó adicionalmente un proceso de revisión de los resultados por parte de los expertos de la Asociación Colombiana de Neurología, para definir si los datos se ajustaban a la realidad. Todos los costos están basados en tarifas ISS 2004, que son las más usadas en nuestro plan obligatorio de salud. Los costos indirectos de discapacidad y muerte, se calcularon por lo dejado de producir durante el tiempo determinado. Teniendo en cuenta la información del DANE de distribución de ingreso de la población Colombiana (Tabla 1), se realizaron los cálculos de los gastos estimados por no productividad en promedio para la población Colombiana que padece un ACVi, teniendo en cuenta que el salario mínimo mensual legal es de 461.500 pesos (año 2008).

INTERVENCIONES EN COMPARACIÓN

Como la estrategia usual de tratamiento fue común en las dos alternativas no se introdujo en el análisis de costos; la diferencia en costos estuvo dada por la intervención de la trombólisis y los elementos relacionados, que se pueden observar en la tabla 2. Como puede verse los pacientes requieren como intervención adicional a la terapia usual, un día de observación en la unidad de cuidado intermedio, el costo de la trombólisis y una tomografía axial de control.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE INGRESOS DE LA POBLACIÓN COLOMBIANA POR GÉNERO.

Distribución	HOMBRES	%	MUJERES	%	TOTAL	%
0 A 0.5 SMMLV (VALOR EN \$)	3.065.238	32,41	2.427.240	39,09	5.492.478	35,06
0.5 A 1 SMMLV (VALOR EN \$)	2.122.777	22,44	1.095.679	17,64	3.218.456	20,54
1 A 1.5 SMMLV (VALOR EN \$)	2.514.737	26,59	1.519.346	24,46	4.034.083	25,75
1.5 A 2 SMMLV (VALOR EN \$)	611.069	6,46	402.959	6,48	1.014.028	6,47
2 A 4 SMMLV (VALOR EN \$)	713.431	7,54	528.626	8,51	1.242.057	7,92
4 SMMLV EN ADELANTE (VALOR EN \$)	428.381	4,5	235.218	3,78	663.599	4,23
TOTALES	9.455.633	100	6.209.068	100	15.664.701	100

SMMLV=salario mínimo mensual legal vigente

TABLA 2. COSTOS DIRECTOS DE LA TERAPIA CON RT-PA.

Costos de terapia con rt-PA			
Detalles	No	Costo Unitario	Costo total
Unidad de Cuidado Intermedio	1	253.400	253.400
rt-PA ampolla	2	5.548.800	5.548.800
Tomografía Axial de Cráneo	1	82.500	82.500
			5.884.700

DISCAPACIDAD AGUDA

La discapacidad aguda se entiende como aquella que se presenta entre las primeras 24 horas y los tres meses del ataque cerebrovascular, en la cual es necesaria la realización de terapia física, del lenguaje y de evaluaciones por el neurólogo. Como costos indirectos se tuvieron en cuenta los costos de la discapacidad de tres meses; se determinaron teniendo en cuenta el ingreso promedio de la población Colombiana descritos en la tabla 1, los cuales se multiplicaron por tres meses y se obtuvo un promedio para hombres o mujeres y posteriormente un promedio para los dos sexos (Tabla 3).

SANGRADO

Se consideró que los pacientes que presentan sangrado sintomático permanecen discapacitados por los siguientes tres meses y que el costo del sangrado está dado por la prolongación de la estancia hospitalaria, en promedio 20 días, con 10 días de cuidado intensivo y 10 días de hospitalización

en sala general, además de pruebas de coagulación y aplicación de plasma en algunos de ellos (Tabla 4).

MUERTE Y DISCAPACIDAD PERMANENTE

Con base en la información de costos indirectos descritos previamente, se realizaron los cálculos de los costos de la mortalidad, teniendo en cuenta que el promedio de edad de los pacientes con ACV es de 60 años y la expectativa de vida en Colombia es de 72 años; se calcularon los ingresos dejados de producir a causa de una muerte prematura, con un descuento del 3 por ciento como se describió (Tabla 5).

Para la discapacidad permanente, se consideraron los costos que dejó de producir el enfermo durante el siguiente año y se calcularon las intervenciones para este mismo periodo; para establecer los costos indirectos de un año en discapacidad, se utilizó el mismo cálculo que la discapacidad aguda, extendido el cálculo para un periodo de nueve meses más, multiplicando la cifra descrita en la tabla 3 por tres para completar los nueve meses faltantes; de esta misma manera se asumieron los costos directos de la enfermedad.

MODELO

Se realizó un árbol de decisiones de acuerdo a la secuencia de los eventos y con las diferentes probabilidades de ocurrencia; el árbol fue discutido con el grupo de expertos y se realizaron modificaciones de acuerdo a la información disponible quedando el árbol que se describe en la figura 1.

TABLA 3. COSTOS DE LA REHABILITACIÓN AGUDA EN LOS PACIENTES DISCAPACITADOS.

COSTOS						
Directos				Indirectos		
Eventos	No.	Costo Unitario	Costo Total	Distribución	Hombre	Mujer
Terapia física	20	8.600	172.000	0 A 0.5 SMMLV (VALOR EN \$)	4.845.750,00	487.912,50
Terapia del lenguaje	5	6.500	32.500	0.5 A 1 SMMLV (VALOR EN \$)	1.384.500,00	975.825,00
Evaluación neurología	2	13.800	27.600	1 A 1.5 SMMLV (VALOR EN \$)	2.076.750,00	1.463.737,50
TOTAL			232.100	1.5 A 2 SMMLV (VALOR EN \$)	2.769.000,00	1.951.650,00
				2 A 4 SMMLV (VALOR EN \$)	5.538.000,00	3.903.300,00
				4 SMMLV EN ADELANTE VALOR EN \$)	8.307.000,00	5.854.950,00
				Promedio	4.153.500,00	2.439.562,50
				Promedio hombres y mujeres		3.296.531,25

TABLA 4. COSTO DIRECTO DE SANGRADO INTRACRANEANO.

Actividades	Costo unitario	No.	Costo total
Anticuerpos irregulares, detección [rastreo o rai] en tubo	29.200	3,00	87.600
Aplicación de la unidad de plasma	20.700	2,00	41.400
Coombs directo, prueba cualitativa	13.100	2,00	26.200
Hemoclasificación grupo abo, inversa o sérica en tubo	3.700	2,00	7.400
Procesamiento del plasma	18.200	2,00	36.400
Prueba de compatibilidad, cruzada mayor en tubo	11.600	4,00	46.400
Tomografía axial computada de craneo simple	82.500	4,00	330.000
Tiempo de protrombina [pt]	6.600	7,00	46.200
Tiempo de tromboplastina parcial [ptt]	8.300	7,00	58.100
Terapia física integral	8.600	25,00	215.000
Terapia respiratoria integral sod	8.900	32,00	284.800
Habitación bipersonal	93.100	10,00	931.000
Unidad de cuidados intensivos adulto	576.100	10,00	5.761.000
Total			7.871.500

SUPUESTOS REQUERIDOS

Se hicieron necesarios varios supuestos dentro del modelo; se resaltan los siguientes:

1. Puesto que no se dispone de las probabilidades

condicionales, por ejemplo: si un paciente recibe trombolítico y no sangra, no se conoce cual es la frecuencia (o probabilidad) de estar discapacitado en los primeros días y luego mejorar o morir; se usaron entonces las probabilidades de cada

TABLA 5. COSTOS INDIRECTOS DE MORTALIDAD

Grupos	Hombres	Mujeres
0 A 0.5 SMMLV (VALOR EN \$)	33.228.000	24.981.120
0.5 A 1 SMMLV (VALOR EN \$)	66.456.000	49.962.240
1 A 1.5 SMMLV (VALOR EN \$)	99.684.000	74.943.360
1.5 A 2 SMMLV (VALOR EN \$)	132.912.000	99.924.480
2 A 4 SMMLV (VALOR EN \$)	265.824.000	199.848.960
4 SMMLV EN ADELANTE (VALOR EN \$)	398.736.000	299.773.440
Promedio	166.140.000	124.905.600
Descuento de 3 por ciento por año	0,70	0,70
Datos de costos final	116.530.596	87.608.788
TOTAL en promedio		102.069.692

desenlace como iguales para cada una de las ramas del árbol.

2. Dado que no hay mediciones disponibles de la utilidad de los desenlaces se asumió el supuesto de que la muerte era 0, la vida 1 y la vida con discapacidad 0,5.

MEDICIONES DE DESENLACE INCLUIDAS

Se determinó el número de pacientes vivos y muertos al final de los tres meses y entre los sobrevivientes se calculó el número de pacientes con discapacidad. Como se describió previamente el primer análisis de costo-efectividad se realizó usando los desenlaces en unidades naturales (porcentaje de mortalidad, porcentaje de discapacidad aguda y crónica y porcentaje de sangrado) que fueron incluidas dentro del modelo, con desenlaces finales de muerto o vivo.

Para el análisis de costo-utilidad; se realizó la evaluación de desenlace mediante la medición de los años de vida ajustados por calidad (QALYS), medidos de la siguiente manera:

$QALYS = \text{utilidad del desenlace} * \text{expectativa de vida} * \text{tasa de descuento (3 por ciento)}$.

MEDICIONES DE LA UTILIDAD

La utilidad no fue medida por lo que se decidió de manera inicial realizar un análisis en el que a la mortalidad se le asignó un valor 0 de utilidad; a

los que sobrevivieron con discapacidad un valor de 0,5 de utilidad y un valor de 1 a estar vivo sin discapacidad.

DESCUENTOS DE COSTOS Y EFECTIVIDAD

Tanto para los años de expectativa de vida, como para los costos en los que se incurre por más de un año se realizó un descuento del 3 por ciento.

RANGOS PARA LOS PARÁMETROS DE SENSIBILIDAD

Dado que los costos y los desenlaces tienen un valor mínimo y uno máximo es necesario realizar un análisis de sensibilidad para determinar la estabilidad del modelo (Tabla 6 y anexo).

RESULTADOS

Dado que el ACVi es una entidad que ocasiona mortalidad no despreciable pero por sobre todo, altas tasas de discapacidad, el análisis de este estudio se realizó desde una perspectiva de sociedad, reconociendo su importancia para la comunidad en contraste con la percepción que de ella tienen los pagadores del servicio.

La información obtenida de cada uno de los estudios en relación con número de pacientes, NIHSS (Escala del ACV del NIH) en las 24 horas siguientes, sangrado en las 24 a 36 horas, Rankin a los 90 días y mortalidad a los 90 días, se presenta en la (Tabla 7).

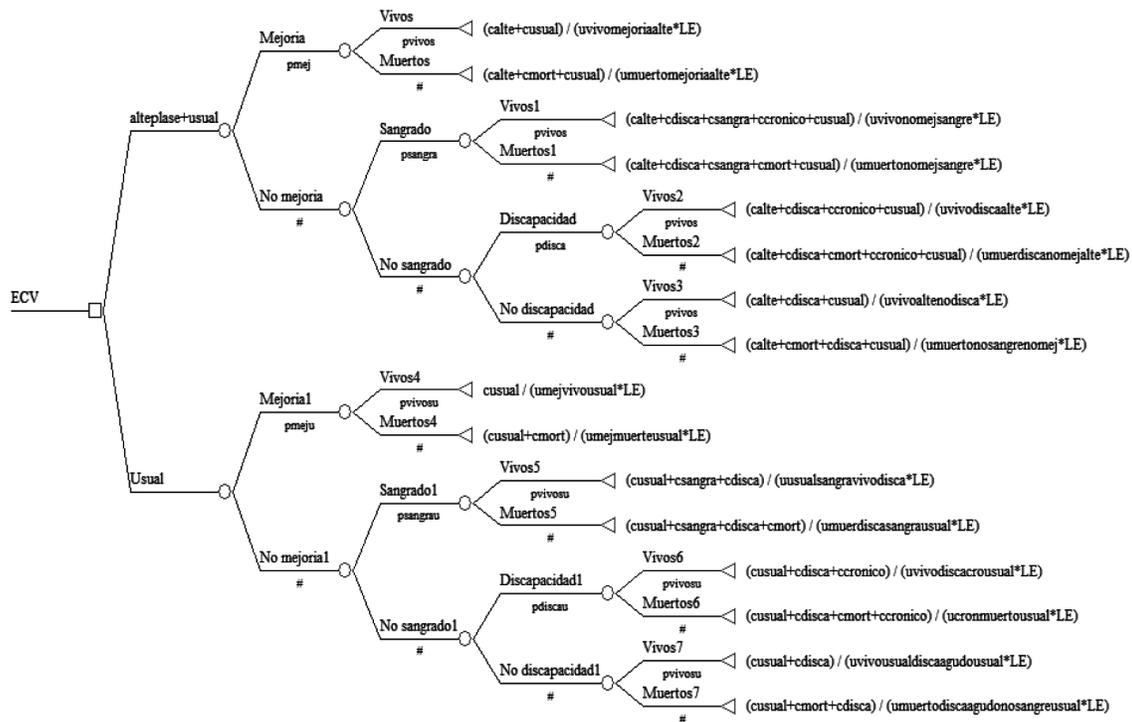


FIGURA 1. ÁRBOL DE DECISIONES.

En Colombia la expectativa de vida entre 60 y 72 años es de 12 años, pero con el descuento del 3 por ciento por año, la máxima expectativa de vida sería de 9,95 años.

Los costos directos fueron de 696.300 pesos y los costos indirectos de 9.889.593 pesos, el resultado fue un costo total de 10.585.893 pesos.

Con base en este estudio se realizó un análisis inicial de costo-efectividad obteniendo los datos descritos en la tabla 8 posteriormente se repitió el análisis incluyendo todos los estudios disponibles, salvo el ECASS I por usar una dosis superior a los demás estudios.

Como puede observarse en la tabla 9, el costo de la terapia usual es menor que el de la terapia usual más rt-PA, pero la efectividad de la segunda es mayor que la de la terapia usual, lo que condiciona una relación costo/efectividad mejor para la terapia combinada (usual + rt-PA). Se analizó adicionalmente si esta relación de costo/efectividad se mantenía utilizando todos los posibles valores en el análisis de sensibilidad descrito, demostrando que el modelo es estable en todas las probabilidades, siendo siempre mas

costo/efectivo el uso de la terapia combinada, excepto si la probabilidad de sobrevida en el grupo de terapia combinada fuera menor al 70 por ciento, caso en el cual la terapia usual sería más costo/efectiva.

DISCUSIÓN

El estudio más útil fue el denominado NINDS (11); (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), en el que fueron tratados 624 pacientes con ACV isquémico y TAC “normal” con rt-PA 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg) administrados un 10 por ciento de la dosis en bolo en un minuto y el resto por infusión (goteo) en 60 minutos durante las primeras tres horas de comenzados los síntomas. Entre 31 y 50 por ciento de los pacientes tratados con rt-PA tuvieron una recuperación completa o casi completa a los 90 días, mientras que en el grupo placebo sólo pudo recuperarse el 20 - 38 por ciento. Esta diferencia se mantuvo hasta un año después del tratamiento. El mayor riesgo del tratamiento fue la hemorragia cerebral, que ocurrió en un 6.4 por ciento de los pacientes tratados con rt-PA y en 0.6 por ciento en los

TABLA 6. DATOS PARA ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.

Probabilidades				
Sigla	Descripción	Datos	Inferior	Superior
pdisca	Probabilidad de discapacidad	0,743	0	0,7584
pdiscau	Probabilidad de discapacidad usual	0,8301	0,7938	0,85
pmej	Probabilidad de mejoría con Alteplase	0,4712	0,1371	0,7
pmeju	Probabilidad de mejoría con usual	0,391	0,1181	0,5
psangra	probabilidad de sangrado	0,0641	0	0,2052
psangrau	Probabilidad de sangrado usual	0,0064	0	0,152
pvivos	Probabilidad de vivos mejoría Alteplase	0,8269	0	0,9058
pvivosu	Probabilidad de vivos usual	0,7949	0	0,8955
Costos				
Sigla	Descripción	Datos	Inferior	Superior
calte	costo Alteplase	5.884.700	5.000.000	8.000.000
ccronico	costos de discapacidad crónica	10.585.893	696.300	12.000.000
cdisca	costo de discapacidad	3.528.631	232.100	4.000.000
cmort	Costo de mortalidad	10.2069.692		
csangra	costo de sangrado	7.871.500	5.000.000	25.000.000
cusual	costo usual	1		

TABLA 7. PRINCIPALES ESTUDIOS DE TROMBOLÍISIS EN ACV.

Estudios	Total		NIHSS 24 h		Sangrado 24-36 h		Rankin 90 d		Mortalidad 90 d	
	ALTE	PLA	ALTE	PLA	ALTE	PLA	ALTE	PLA	ALTE	PLA
ECASS I	313	307								
ECASS II	409	391			197	155	165	143	43	42
NINDS	312	312	147	122	20	2	80	53	54	64
ATLANTIS	38	23			3	0	14	17	4	2
TOTAL	1072	1033	147	122	220	157	259	213	101	108

ALTE=Alteplase, PLA=Placebo, h=horas, d=días.

pacientes tratados con el placebo, sin embargo la tasa de muerte fue similar a los tres meses (17 versus 20 por ciento) y al año (24 versus 28 por ciento).

De acuerdo con los hallazgos sintetizados en la tabla 9, puede afirmarse que la diferencia en efectividad es de 1,07 años de vida ajustados por calidad (QALYS) a favor de la terapia combinada; lo cual se traduce en que por cada año de vida ajustado por calidad (QALY) es necesario invertir

\$1.138.373,79 pesos; esta inversión por un QALY se considera muy razonable de acuerdo a las recomendaciones internacionales.

El análisis de sensibilidad demostró que la relación costo/efectividad está siempre a favor de la terapia combinada a cualquier costo de la terapia rt-PA dentro del rango pero, una reducción en el costo de ésta reduce la inversión necesaria para obtener un QALY. De otro lado, si el costo de la

TABLA 8. PROBABILIDADES DE EVENTOS DE ACUERDO AL NINDS Y A LOS DEMÁS ESTUDIOS.

NINDS						
Grupo	#	#	Sangrado 24 a 36 horas	NIHSS 24 horas mejor	Rankin a 90 días mejor	Muerte a 90 días
Alteplase	100		6,41	47,12	25,64	17,31
Control		100	0,64	39,10	16,99	20,51
TODOS						
Grupo	#	#	Sangrado 24 a 36 horas	NIHSS 24 horas mejor	Rankin a 90 días mejor	Muerte a 90 a días
Alteplase	100		20,52	13,71	24,16	9,42
Control		100	15,20	11,81	20,62	10,45

TABLA 9. RELACIÓN COSTO/EFFECTIVIDAD USANDO EL NINDS.

Estrategias	Costos	Efectividad	Relación C/E
Usual	\$ 28.431.357,51	5,5	5.168.504,33
rt-PA+usual	\$ 29.740.303,20	6,58	4.522.894,71

discapacidad, tanto la aguda como la crónica fuera menor sería necesaria la mayor inversión de la terapia combinada para obtener un QALY en contraste con la situación en la cual el costo de la discapacidad fuese más alto; sin embargo en todos los casos, la relación costo efectividad favorece a la terapia combinada (Figura 2). Adicionalmente, cuando el costo del sangrado es menor, menor es también la inversión requerida en terapia combinada para obtener un QALY y una vez más en todos los casos la relación costo/efectividad favorece a la terapia combinada.

El modelo es pues estable en todas las probabilidades, siendo más costo/útil el uso de terapia combinada, excepto cuando la probabilidad de sobrevida en el grupo de terapia combinada es menor al 70 por ciento; solo en ese caso la terapia usual sería más costo/útil.

Cuando el modelo es más sensible es en el caso de incluir tres elementos en el análisis como son: probabilidad de sangrado de la terapia usual y de la terapia combinada y el costo de la terapia de rt-PA; en este caso si la terapia con rt-PA tiene un costo por debajo de \$ 5.800.000 pesos y la probabilidad de sangrado del rt-PA es menor al 15 por ciento es mas costo/útil la terapia usual, por otro lado si

la frecuencia de sangrado con la terapia con rt-PA fuera menor al 5 por ciento sería mas costo/útil el uso de la terapia usual; del mismo modo si el costo de la terapia con rt-PA tuviera un costo superior a \$7.500.000 pesos, resultaría mas costo/útil la terapia usual sin importar la probabilidad de sangrado (Figura 2).

De los metanálisis realizados (34) con los ensayos aleatorizados con rt-PA IV en ACVi se desprenden algunas conclusiones importantes: la trombólisis aumenta en tres veces el riesgo de hemorragia cerebral, pero no el riesgo de muerte; incrementa la probabilidad en los tratados de lograr una condición funcional de independencia a los tres meses; el rt-PA administrado por vía IV es útil en el tratamiento del infarto cerebral agudo si se seleccionan adecuadamente los pacientes, la dosis y el momento de la administración; las acciones por fuera de estos lineamientos generan alto riesgo de complicaciones por hemorragias y daño por repercusión. Hay evidencia acumulada de que el tratamiento de trombólisis rt-PA fuera de ensayos clínicos controlados reproduce las tasas de beneficio y riesgo observado en estos últimos.

Este estudio demuestra que es costo/efectivo y costo/útil el uso de rtPA en combinación con la terapia usual para el tratamiento de los pacientes con ACVi y que el modelo es estable con todos los análisis de sensibilidad realizados

Dado que el factor sangrado influye sensiblemente en el desenlace de costo/efectividad reduciéndolo, es importante enfatizar que la terapia trombolítica con rt-PA debe realizarse con seguimiento estricto al

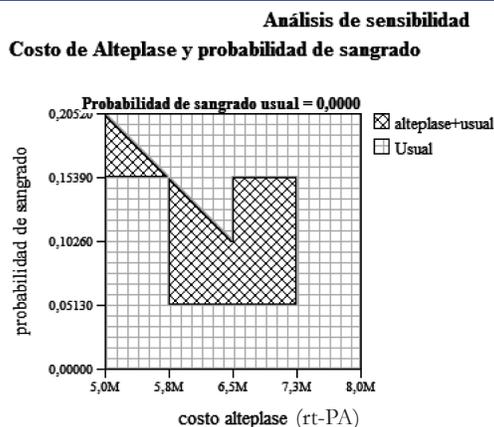


FIGURA 2. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL COSTO DE ALTEPLASE® Y PROBABILIDADES DE SANGRADO CON TERAPIA USUAL Y TERAPIA COMBINADA.

protocolo, pues se ha demostrado que las violaciones al protocolo de trombólisis IV se asocian con un incremento en el riesgo de hemorragia (32,33). Los elementos críticos parecen ser la ventana terapéutica y los hallazgos tomográficos. Cuanto más temprano se inicia el tratamiento mayor es el beneficio; el tratamiento iniciado en los primeros 90 minutos se asocia con un riesgo relativo de 2.11 (95 por ciento intervalo de confianza, 1.33 a 3.55) para desenlace favorable a tres meses comparado con placebo mientras que para 90 a 180 minutos fue de 1.69 (95 por ciento intervalo de confianza, 1.09 a 2.62) (17).

Se acumula evidencia respecto de que la ventana para trombólisis basada en tiempo es arbitraria y que no consulta el mejor conocimiento que ahora se tiene sobre la patogenia de la enfermedad isquémica focal del cerebro; la posibilidad de cuantificar la penumbra isquémica mediante técnicas TC y resonancia magnética (no-concordancia de difusión-perfusión), sugieren que en el futuro, será ésta la guía para la terapia trombolítica. En esta dirección, la de la ampliación de la ventana terapéutica, un estudio reciente no incluido en el presente análisis, ha demostrado que en 821 pacientes aleatorizados a rt-PA vs placebo con un tiempo de evolución promedio de 3 horas y 59 minutos (rango de 3 a 4.5 horas) más pacientes tuvieron un desenlace favorable: 52.4 por ciento vs. 45.2 por ciento; OR, 1.34; 95 por ciento de intervalo de confianza, 1.02 to 1.76; P=0.04 (24).

Aunque los grandes estudios analizados excluyeron pacientes mayores de 80 años, series de casos en octogenarios bien seleccionados han demostrado beneficios similares a los logrados en grupos de menor edad (26).

Un registro nacional en proceso de publicación ha analizado parámetros de cerca 1300 pacientes con ACV atendidos en 10 hospitales de cinco ciudades de nuestro país; sólo un 0.15 por ciento de ellos son trombolizados a pesar de que poco menos que una cuarta parte llegan al hospital en ventana terapéutica de 3 horas.

Los resultados del presente estudio permiten asegurar que, si rt-PA es una terapia costo/efectiva para el ACVi en nuestro país, el ahorro para el Sistema Nacional de Seguridad Social en Salud sería significativo en este costoso rubro. La inclusión del rt-PA en el listado de medicamentos del plan obligatorio de salud en Colombia, única terapia eficaz en el tratamiento de ACVi, es un imperativo que -sin generar costos adicionales- mejorará la calidad de atención del ACVi en Colombia y con ello contribuirá a reducir la discapacidad por ACV y el costo que de él se deriva en un país con cerca de 250,000 discapacitados por esta causa.

REFERENCIAS

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
2. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005; 365(9478): 2160-2161.
3. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
4. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97: 596-601.
5. Colombia Ministerio de Salud Pública. La salud en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud. Bogotá: 1990: 595-597
6. Escobar M, Gallardo I, Giraldo P, Londoño JP. La carga de la enfermedad en Colombia. Ministerio de Salud. Bogotá: 1994.
7. Muñoz M, De Bastos M, Dávila J, Pedraza OL, Chávez F, Benzadón A, Medina MT. Registro latinoamericano de ACV/Ictus (RELACV). Un estudio piloto Sociedad Iberoamericana de ECV y Comité para el Estudio de la ECV de la Asociación Colombiana de Neurología: poster presentado en el VI Congreso Colombiano de Neurología. http://publicaciones.acnweb.org/acta/2003_19_3_163.pdf
8. Uribe CS, Jimenez I, Mora MO, Arana A, Sánchez JL, Zuluaga L, et al. Epidemiología de las enfermedades cerebrovasculares en Sabaneta, Colombia (1992-1993). *Rev Neurol* 1997; 25: 1008-1012.
9. Dobkin B: The economic impact of stroke. *Neurology* 1995; 45 Suppl:S6- S9.
10. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF: Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 1996; 27: 1459-1466.
11. The NINDS: Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic

Stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.

12. **Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al.** Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.

13. **Albers GW.** ATLANTIS Trial: Results for Patients Treated Within 3 Hours of Stroke Onset, Editorial Comment: Results for Patients Treated Within 3 Hours of Stroke Onset. *Stroke* 2002; 33: 493-496.

14. **Clark WM.** The rt-PA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A (A0276g): Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Stroke* 2000;31;811-816.

15. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet* 2004; 363: 768-774.

16. The NINDS rt-PA Stroke Study J.R. Marler: Early stroke treatment associated with better outcome. *Neurology* 2000; 55: 1649-1655.

17. **Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al.** Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA study. *Neurology* 2000; 55: 1649-1655.

18. Subgroup Analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial, Generalized Efficacy of t-PA for Acute Stroke. *Stroke* 1997; 28: 2119-2125.

19. **Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al.** Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med* 1999; 340: 1781-1783.

20. The National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group: Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Minor Strokes. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 243-252.

21. **Pantano P.** Delayed Increase in Infarct Volume After Cerebral Ischemia: Correlations with Thrombolytic Treatment and Clinical Outcome. *Stroke* 1999; 30: 502-507.

22. NINDS. Effect of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator on Ischemic Stroke Lesion Size Measured by Computed Tomography. *Stroke* 2000; 31: 2912-2919.

23. **Dick AP, et al.** IV tPA for Acute Ischemic Stroke Results of the First 101 Patients in a Community Practice. *The Neurologist* 2005; 11: 305-308

24. **Hacke W, Kaste, M, Bluhmki E, for the ECASS Investigators.** Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *NEJM* 2008; 359: 1317-1329.

25. **Fiorelli M.** Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct Relationships With Early Clinical Deterioration and 3-Month Outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. *Stroke* 1999; 30: 2280-2284.

26. **Berrouschot J, Röther J, Glahn J, et al.** Outcome and Severe Hemorrhagic Complications of Intravenous Thrombolysis With Tissue Plasminogen Activator in Very Old (>80 Years) Stroke Patients. *Stroke* 2005; 36: 2421-2425.

27. **Kent DM.** In Acute Ischemic Stroke, Are Asymptomatic Intracranial Hemorrhages Clinically Innocuous? *Stroke* 2003; 34:1437-1442.

28. **Grotta JC.** Clinical Deterioration Following Improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 2001; 32: 661-668.

29. **Demaerschalk BM, Yip TR, Todd R.** Economic Benefit of Increasing Utilization of Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke in the United States Bart M. *Stroke* 2005; 36: 2500-2503.

30. **Fagan SC, PharmD, Morgenstern, LB and the NINDS rt-PA Stroke Study Group:** Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Neurology* 1998; 50: 883-890.

31. http://www.consortstatement.org/mod_product/uploads/CONSORT_por_ciento202001_por_ciento20_checklist.do

32. **Graham GD.** Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice: A Meta-Analysis of Safety Data. *Stroke* 2003; 34: 2847-2850.

33. **Frey JL.** Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) for Stroke The Perspective at 8 Years. *The Neurologist* 2005; 11: 123-133

34. **Wardlaw JM.** Thrombolytic Therapy With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke: Where Do We Go From Here? A Cumulative Meta-Analysis. *Stroke* 2003;34;1437-1442.

Este estudio fue realizado por la Asociación Colombiana de Neurología y financiado parcialmente por Boehringer-Ingelheim.

ANEXO. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PARA LA RELACIÓN COSTO-EFECTIVIDAD EN DIVERSOS ESCENARIOS.

Costo Alteplase	Estrategia	Costos	Costo Marginal	Efectividad	Efectividad marginal	Relación C/E	C/E marginal
5.000.000	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 28.990.303,20	\$ 558.945,69	6,58	1,07	4.408.834,97	520.135,69
5.375.000	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 29.365.303,20	\$ 933.945,69	6,58	1,07	4.465.864,84	869.097,82
5.750.000	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 29.740.303,20	\$ 1.308.945,69	6,58	1,07	4.522.894,71	1.218.059,96
6.125.000	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 30.115.303,20	\$ 1.683.945,69	6,58	1,07	4.579.924,57	1.567.022,10
6.500.000	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 30.490.303,20	\$ 2.058.945,69	6,58	1,07	4.636.954,44	1.915.984,24
6.875.000	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 30.865.303,20	\$ 2.433.945,69	6,58	1,07	4.693.984,30	2.264.946,37
7.250.000	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 31.240.303,20	\$ 2.808.945,69	6,58	1,07	4.751.014,17	2.613.908,51
7.625.000	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 31.615.303,20	\$ 3.183.945,69	6,58	1,07	4.808.044,04	2.962.870,65
8.000.000	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 31.990.303,20	\$ 3.558.945,69	6,58	1,07	4.865.073,90	3.311.832,79

Costo de discapacidad crónica	Estrategias	Costos	Costo Marginal	Efectividad	Efectividad Marginal	Relación C/E	C/E marginal
696.300	Usual	\$ 23.463.859,42		5,5		4.265.468,47	
	alteplase+usual	\$ 25.961.273,10	\$ 2.497.413,68	6,58	1,07	3.948.181,16	2.324.007,51
2.109.263	Usual	\$ 24.173.584,13		5,5		4.394.488,52	
	alteplase+usual	\$ 26.520.442,10	\$ 2.346.857,97	6,58	1,07	4.033.219,38	2.183.905,53
3.522.225	Usual	\$ 24.883.308,84		5,5		4.523.508,57	
	alteplase+usual	\$ 27.079.611,11	\$ 2.196.302,27	6,58	1,07	4.118.257,60	2.043.803,56
4.935.188	Usual	\$ 25.593.033,55		5,5		4.652.528,63	
	alteplase+usual	\$ 27.638.780,11	\$ 2.045.746,56	6,58	1,07	4.203.295,82	1.903.701,58
6.348.150	Usual	\$ 26.302.758,26		5,5		4.781.548,68	
	alteplase+usual	\$ 28.197.949,11	\$ 1.895.190,85	6,58	1,07	4.288.334,05	1.763.599,61
7.761.113	Usual	\$ 27.012.482,97		5,5		4.910.568,73	
	alteplase+usual	\$ 28.757.118,12	\$ 1.744.635,15	6,58	1,07	4.373.372,27	1.623.497,63
9.174.075	Usual	\$ 27.722.207,68		5,5		5.039.588,78	
	alteplase+usual	\$ 29.316.287,12	\$ 1.594.079,44	6,58	1,07	4.458.410,49	1.483.395,65
10.587.038	Usual	\$ 28.431.932,38		5,5		5.168.608,83	
	alteplase+usual	\$ 29.875.456,12	\$ 1.443.523,74	6,58	1,07	4.543.448,71	1.343.293,68
12.000.000	Usual	\$ 29.141.657,09		5,5		5.297.628,89	
	alteplase+usual	\$ 30.434.625,13	\$ 1.292.968,03	6,58	1,07	4.628.486,94	1.203.191,70

Costo de discapacidad aguda	Estrategias	Costos	Costo Marginal	Efectividad Marginal	Efectividad	Relación C/E	C/E marginal
232.100	Usual	\$ 26.423.770,13		5,5		4.803.547,29	
	alteplase+usual	\$ 28.131.797,60	\$ 1.708.027,47	6,58	1,07	4.278.273,75	1.589.431,78
703.088	Usual	\$ 26.710.601,52		5,5		4.855.690,04	
	alteplase+usual	\$ 28.380.855,79	\$ 1.670.254,28	6,58	1,07	4.316.150,43	1.554.281,34
1.174.075	Usual	\$ 26.997.432,90		5,5		4.907.832,80	
	alteplase+usual	\$ 28.629.913,98	\$ 1.632.481,08	6,58	1,07	4.354.027,11	1.519.130,90
1.645.063	Usual	\$ 27.284.264,29		5,5		4.959.975,55	
	alteplase+usual	\$ 28.878.972,17	\$ 1.594.707,88	6,58	1,07	4.391.903,79	1.483.980,46
2.116.050	Usual	\$ 27.571.095,68		5,5		5.012.118,30	
	alteplase+usual	\$ 29.128.030,36	\$ 1.556.934,68	6,58	1,07	4.429.780,47	1.448.830,01
2.587.038	Usual	\$ 27.857.927,07		5,5		5.064.261,06	
	alteplase+usual	\$ 29.377.088,55	\$ 1.519.161,49	6,58	1,07	4.467.657,15	1.413.679,57
3.058.025	Usual	\$ 28.144.758,45		5,5		5.116.403,81	
	alteplase+usual	\$ 29.626.146,74	\$ 1.481.388,29	6,58	1,07	4.505.533,83	1.378.529,13
3.529.013	Usual	\$ 28.431.589,84		5,5		5.168.546,56	
	alteplase+usual	\$ 29.875.204,93	\$ 1.443.615,09	6,58	1,07	4.543.410,51	1.343.378,69
4.000.000	Usual	\$ 28.718.421,23		5,5		5.220.689,32	
	alteplase+usual	\$ 30.124.263,12	\$ 1.405.841,89	6,58	1,07	4.581.287,19	1.308.228,25

Costo de sangrado	Estrategias	Costos	Costo Marginal	Efectividad	Efectividad Marginal	Relación C/E	C/E marginal
5.000.000	Usual	\$ 28.420.165,55		5,5		5.166.469,76	
	alteplase+usual	\$ 29.777.670,60	\$ 1.357.505,05	6,58	1,07	4.528.577,53	1.263.247,64
7.500.000	Usual	\$ 28.429.909,55		5,5		5.168.241,11	
	alteplase+usual	\$ 29.862.410,80	\$ 1.432.501,25	6,58	1,07	4.541.464,79	1.333.036,53
10.000.000	Usual	\$ 28.439.653,55		5,5		5.170.012,46	
	alteplase+usual	\$ 29.947.151,00	\$ 1.507.497,45	6,58	1,07	4.554.352,05	1.402.825,42
12.500.000	Usual	\$ 28.449.397,55		5,5		5.171.783,81	
	alteplase+usual	\$ 30.031.891,20	\$ 1.582.493,65	6,58	1,07	4.567.239,31	1.472.614,31
15.000.000	Usual	\$ 28.459.141,55		5,5		5.173.555,16	
	alteplase+usual	\$ 30.116.631,40	\$ 1.657.489,85	6,58	1,07	4.580.126,57	1.542.403,21
17.500.000	Usual	\$ 28.468.885,55		5,5		5.175.326,51	
	alteplase+usual	\$ 30.201.371,60	\$ 1.732.486,05	6,58	1,07	4.593.013,82	1.612.192,10
20.000.000	Usual	\$ 28.478.629,55		5,5		5.177.097,86	
	alteplase+usual	\$ 30.286.111,80	\$ 1.807.482,25	6,58	1,07	4.605.901,08	1.681.980,99
22.500.000	Usual	\$ 28.488.373,55		5,5		5.178.869,21	
	alteplase+usual	\$ 30.370.852,00	\$ 1.882.478,45	6,58	1,07	4.618.788,34	1.751.769,88
25.000.000	Usual	\$ 28.498.117,55		5,5		5.180.640,56	
	alteplase+usual	\$ 30.455.592,20	\$ 1.957.474,65	6,58	1,07	4.631.675,60	1.821.558,77

Probabilidad de discapacidad	Estrategias	Costos	Costo Marginal	Efectividad	Efectividad Marginal	Relación C/E	C/E marginal
0	alteplase+usual	\$ 25.982.426,24		8,09		3.212.381,80	
	Usual	\$ 28.431.357,51	\$ 2.448.931,27	5,5	-2,59	5.168.504,33	(Dominated)
0,1896	alteplase+usual	\$ 26.975.740,63		7,7		3.502.343,92	
	Usual	\$ 28.431.357,51	\$ 1.455.616,88	5,5	-2,2	5.168.504,33	(Dominated)
0,3792	alteplase+usual	\$ 27.969.055,02		7,32		3.822.903,97	
	Usual	\$ 28.431.357,51	\$ 462.302,49	5,5	-1,82	5.168.504,33	(Dominated)
0,5688	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 28.962.369,41	\$ 531.011,90	6,93	1,43	4.179.174,95	371.524,69
0,7584	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 29.955.683,79	\$ 1.524.326,29	6,54	1,04	4.577.476,25	1.461.116,17

Probabilidad de mejoría inicial	Estrategias	Costos	Costo Marginal	Efectividad	Efectividad Marginal	Relación C/E	C/E marginal
0,1371	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 33.869.316,86	\$ 5.437.959,35	5,53	0,03	6.122.813,87	176.718.412,52
0,277825	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 32.186.887,08	\$ 3.755.529,57	5,97	0,47	5.390.235,71	7.982.927,27
0,41855	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 30.504.457,29	\$ 2.073.099,79	6,41	0,91	4.758.139,46	2.277.835,14
0,559275	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 28.822.027,51	\$ 390.670,00	6,85	1,35	4.207.178,48	289.429,84
0,7	alteplase+usual	\$ 27.139.597,73		7,29		3.722.673,23	
	Usual	\$ 28.431.357,51	\$ 1.291.759,78	5,5	-1,79	5.168.504,33	(Dominated)

Probabilidad de sangrado	Estrategias	Costos	Costo Marginal	Efectividad	Efectividad Marginal	Relación C/E	C/E marginal
0	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 29.578.085,18	\$ 1.146.727,67	6,61	1,11	4.473.842,03	1.032.667,57
0,0513	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 29.815.712,23	\$ 1.384.354,73	6,58	1,08	4.529.433,47	1.279.711,06
0,1026	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 30.053.339,29	\$ 1.621.981,78	6,55	1,05	4.585.511,45	1.540.210,86
0,1539	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 30.290.966,34	\$ 1.859.608,83	6,53	1,02	4.642.082,40	1.815.297,16
0,2052	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 30.528.593,40	\$ 2.097.235,89	6,5	1	4.699.152,83	2.106.230,41

Probabilidad de sangrado	Estrategias	Costos	Costo Marginal	Efectividad	Efectividad Marginal	Relación C/E	C/E marginal
0	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 29.578.085,18	\$ 1.146.727,67	6,61	1,11	4.473.842,03	1.032.667,57
0,0513	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 29.815.712,23	\$ 1.384.354,73	6,58	1,08	4.529.433,47	1.279.711,06
0,1026	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 30.053.339,29	\$ 1.621.981,78	6,55	1,05	4.585.511,45	1.540.210,86
0,1539	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 30.290.966,34	\$ 1.859.608,83	6,53	1,02	4.642.082,40	1.815.297,16
0,2052	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 30.528.593,40	\$ 2.097.235,89	6,5	1	4.699.152,83	2.106.230,41

Probabilidad de sobrevida	Estrategias	Costos	Costo Marginal	Efectividad	Efectividad Marginal	Relación C/E	C/E marginal
0,5	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 63.124.287,16	\$ 34.692.929,65	3,98	-1,52	15.876.346,18	(Dominated)
0,60145	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 52.805.719,23	\$ 24.374.361,72	4,78	-0,72	11.040.926,29	(Dominated)
0,7029	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 42.487.151,29	\$ 14.055.793,78	5,59	0,09	7.601.304,80	158.700.285,77
0,80435	Usual	\$ 28.431.357,51		5,5		5.168.504,33	
	alteplase+usual	\$ 32.168.583,35	\$ 3.737.225,84	6,4	0,9	5.029.339,43	4.174.282,70
0,9058	alteplase+usual	\$ 21.850.015,42		7,2		3.033.496,58	
	Usual	\$ 28.431.357,51	\$ 6.581.342,09	5,5	-1,7	5.168.504,33	(Dominated)