



# Colombian Journal of Anesthesiology

## Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

Wolters Kluwer

## Relación costo-efectividad del abastecimiento de dantroleno desde el punto de vista del prestador de servicios de salud

### Cost-benefit relationship of keeping dantrolene stocks from the point of view of healthcare institutions

David A. Rincón-Valenzuela<sup>a,b</sup>, Ciro Gómez-Ardila<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Salas de Cirugía, Clínica Universitaria Colombia (Clínica Colsanitas), Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Departamento de Finanzas y Control Directivo, INALDE Business School, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

**Palabras clave:** Anestesia, Hipertermia maligna, Dantroleno, Economía hospitalaria, Farmacoeconomía, Toma de decisiones en la organización

**Keywords:** Anesthesia, Malignant hyperthermia, Dantrolene, Economics, Hospital, Economics, Pharmaceutical, Decision making, Organizational

#### Resumen

**Introducción:** La hipertermia maligna (HM) es un síndrome agudo desencadenado por algunos medicamentos anestésicos. El dantroleno es el único tratamiento específico para las crisis de HM. Sin tratamiento puede tener una letalidad cercana al 80%. En Colombia, el abastecimiento de dantroleno no es obligatorio.

**Objetivo:** Establecer la relación costo-efectividad, desde el punto de vista de las instituciones prestadoras de servicios de salud, de mantener un abastecimiento de dantroleno en quirófanos.

**Métodos:** Mediante un árbol de decisiones se realizó una simulación Monte Carlo con 10 mil escenarios para determinar la mediana del costo anual de un abastecimiento completo o parcial (36 o 12 viales de 20 mg, respectivamente) de dantroleno. Para la alternativa de no tener abastecimiento, se calculó el umbral de costo, donde se iguala el valor esperado de ambas alternativas del árbol de decisiones. Se construyeron curvas de indiferencia para el abastecimiento completo y parcial.

**Resultados:** La mediana del costo anual del abastecimiento completo de dantroleno se estimó en \$6.6 millones de pesos colombianos (COP), y el del abastecimiento parcial en \$2.2 millones COP. La mediana del umbral de consecuencias económicas por una muerte sin disponibilidad de dantroleno se estimó en 18.5 millones COP para el abastecimiento completo, y en 57.0 millones COP para el abastecimiento parcial.

**Conclusión:** Si por no disponer de dantroleno las consecuencias económicas de una muerte por HM superan el umbral de \$57.0 o \$18.5 millones COP, se justifica la compra de un abastecimiento completo o parcial, respectivamente.

#### Abstract

**Introduction:** Malignant hyperthermia is an acute syndrome triggered by certain anesthetic medications. Dantrolene is the only specific treatment for malignant hyperthermia crises. Without treatment, lethality may be as high as 80%. In Colombia, it is not mandatory to keep dantrolene supplies in stock.

Cómo citar este artículo: Rincón-Valenzuela DA, Gómez-Ardila C. Cost-benefit relationship of keeping dantrolene stocks from the point of view of healthcare institutions. Colombian Journal of Anesthesiology. 2020;48:63-70.

Read the English version of this article on the journal website [www.revcolanest.com.co](http://www.revcolanest.com.co).

Copyright © 2019 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: Departamento de Salas de Cirugía, Clínica Universitaria Colombia (Clínica Colsanitas), Calle 23B No. 66-46, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: [daarincon@colsanitas.com](mailto:daarincon@colsanitas.com)

Colombian Journal of Anesthesiology (2020) 48:2

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000147>

**Objective:** To establish the cost-benefit ratio, from the perspective of healthcare institutions, of keeping dantrolene supplies in stock in the operating theater.

**Methods:** Using a decision tree, a Monte Carlo simulation was run with 10 thousand scenarios to determine the median annual cost of keeping full or partial stocks (36 or 12 vials  $\times$  20 mg, respectively) of dantrolene. For the option of not keeping supplies in stock, the cost threshold was calculated where the expected value of both alternatives of the decision tree is equalized. Indifference curves were constructed for complete and partial supplies.

**Results:** The median annual cost was estimated at 6.6 million Colombian pesos (COP) for full dantrolene supplies, and at COP 2.2 million for partial supplies. The median economic consequence threshold for one death due to the unavailability of dantrolene was estimated at COP 18.5 million for full supplies, and at COP 57.0 million for partial supplies.

**Conclusion:** If, as a result of the unavailability of dantrolene, the economic consequences of a death due to malignant hyperthermia exceed the threshold of COP 57.0 or COP 18.5 million, the purchase of full or partial stocks, respectively, is justified.

## Introducción

La hipertermia maligna (HM) es un síndrome agudo hipermetabólico desencadenado por algunos medicamentos, principalmente succinilcolina y anestésicos inhalados.<sup>1</sup> La crisis de HM puede progresar en menos de una hora hacia un trastorno metabólico irreversible, que usualmente es letal.<sup>2</sup> La incidencia de la HM puede cambiar según la región geográfica, edad, sexo y raza.<sup>3-6</sup>

El dantroleno es el único medicamento disponible clínicamente para el tratamiento específico de las crisis de HM.<sup>7,8</sup> Las guías recomiendan tener en quirófanos un almacenamiento permanente de dantroleno, con disponibilidad de administración dentro de los 10 primeros minutos después de hecho el diagnóstico.<sup>9</sup> Antes de la introducción del dantroleno como tratamiento estándar de la HM, en la primera descripción la letalidad registrada en una familia fue del 41%,<sup>10</sup> y en descripciones posteriores se alcanzó una letalidad cercana al 65%.<sup>11</sup> Actualmente se acepta que la letalidad de una crisis sin el uso de dantroleno puede ser del 80%.<sup>8,12</sup> A pesar de que el dantroleno es un tratamiento específico y efectivo para las crisis de hipertermia maligna, la disponibilidad de este en los quirófanos en Colombia no es obligatoria, ni tampoco es universal.<sup>13</sup>

No hay datos nacionales que cuantifiquen el problema del desabastecimiento de dantroleno. Se ha descrito que el factor común en Latinoamérica es la falta de disponibilidad del medicamento.<sup>14</sup> Incluso, en Alemania y Estados Unidos se ha documentado abastecimiento incompleto.<sup>15,16</sup>

El desabastecimiento de dantroleno en Colombia es multifactorial, pero principalmente se argumenta que la relación costo-efectividad es desfavorable. La baja disponibilidad de dantroleno puede traer como consecuencia

la ausencia o el retraso del tratamiento en pacientes con crisis, con un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad. Dado que el dantroleno hace parte del tratamiento efectivo y está sustentado por guías nacionales e internacionales, las instituciones que no dispongan del medicamento para el tratamiento de un paciente con crisis se pueden exponer a procesos legales y administrativos que pueden generar costos adicionales. La determinación de la relación costo-efectividad del abastecimiento de dantroleno, planteada desde la perspectiva de las instituciones prestadoras de servicios de salud, podría encontrar que desde el punto de vista económico resulta más conveniente afrontar el costo del medicamento que el costo de una vida perdida. Por otra parte, aunque bien intencionados, si los costos del abastecimiento de dantroleno superan sus beneficios, se podrían invertir recursos en otras iniciativas que pueden tener un impacto mayor sobre la seguridad de los pacientes.<sup>12,17</sup>

Los resultados de las evaluaciones económicas no se pueden extrapolar a contextos económicos diferentes de manera directa, dadas las diferencias en los costos y la efectividad entre escenarios.<sup>18,19</sup> Comprender la relación costo-efectividad de tener un abastecimiento completo y permanente de dantroleno podría tener implicaciones políticas importantes. El objetivo de esta evaluación farmacoeconómica es establecer, desde el punto de vista de una institución prestadora de servicios de salud, la relación costo-efectividad de mantener un abastecimiento permanente de dantroleno (completo o parcial) en quirófanos, mediante el cálculo del umbral de las consecuencias económicas.

## Métodos

Se realizó un análisis económico de costo-efectividad en el que se tuvieron en cuenta las siguientes variables independientes: incidencia de HM, probabilidad de ocurrencia institucional, costo del abastecimiento de dantroleno y efectividad del dantroleno para la disminución de la mortalidad. Se desarrolló un árbol de decisiones como herramienta para determinar el valor esperado de dos alternativas mutuamente excluyentes: comprar versus no comprar el abastecimiento de dantroleno (Figura 1).

### Incidencia de HM

La incidencia exacta de las crisis de HM es difícil de estimar.<sup>20</sup> Se sabe que esta puede variar entre 0.3 y 2 por cada 100.000 anestесias generales.<sup>3,5,12,21-23</sup> Para efectos de esta evaluación económica, se tomó un punto medio de incidencia de 1 caso por cada 100.000 anestесias generales con uso de medicamentos disparadores.

### Determinación de la probabilidad de ocurrencia de HM

La probabilidad de ocurrencia de por lo menos un evento anual de HM en una institución prestadora de salud

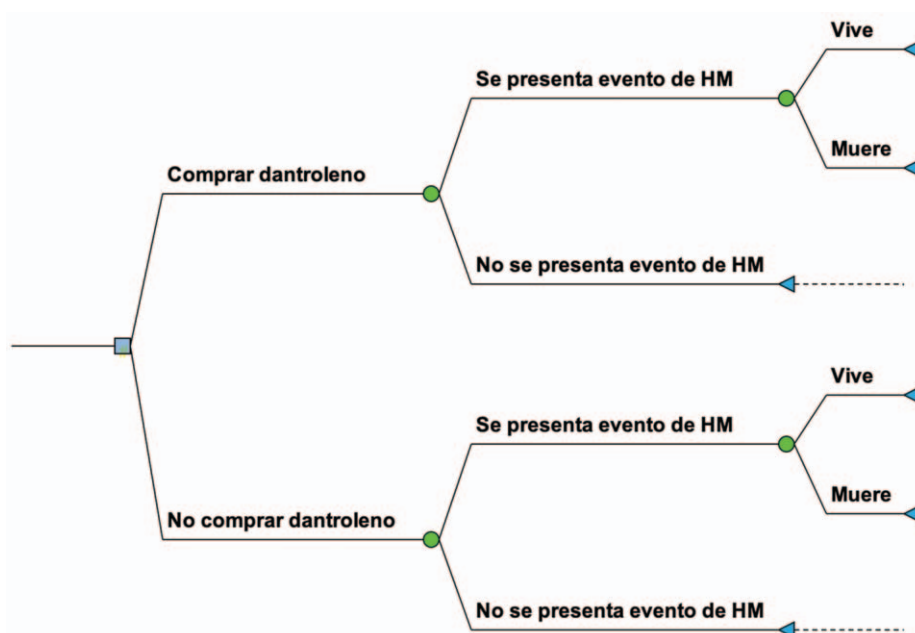


Figura 1. Árbol de decisiones. El cuadrado azul representa la decisión. El círculo verde representa un evento no controlado por el decisor. HM= Hipertermia maligna, USD=United States Dollar.  
Fuente: Autores.

se determinó mediante la aplicación de la distribución binomial. La binomial es una distribución de probabilidad discreta del número de éxitos en una secuencia de pruebas independientes, cada una de las cuales da un resultado binario (éxito o fracaso), donde una prueba se define como una anestesia general con uso de disparadores, y un “éxito” se refiere a una crisis de HM.<sup>24,25</sup>

La probabilidad de ocurrencia de por lo menos un evento anual se calculó mediante la función DISTR.BINOM.SERIE en Microsoft® Excel para Mac versión 16.25 (19051201) (Figura 2).

#### Costo del dantroleno

Las guías de la Asociación de Hipertermia Maligna de Estados Unidos (MHAUS, por las siglas en inglés de Malignant Hyperthermia Association of the United States) recomiendan que en áreas quirúrgicas se cuente con un abastecimiento mínimo de 36 viales de 20 mg (dosis total de 720 mg) o tres viales de 250 mg (dosis total de 750 mg).<sup>9</sup> El Grupo Europeo de Hipertermia Maligna (EMHG, por las siglas en inglés de European Malignant Hyperthermia Group) recomienda un abastecimiento mínimo de 720 mg, pero advierte que se pueden llegar a requerir hasta 1.000 mg para el tratamiento de un paciente adulto.<sup>26</sup> El Grupo Español de Hipertermia Maligna reduce a 240 mg la recomendación para el abastecimiento mínimo de dantroleno, con la idea de proveer la dosis inicial, siempre y cuando se pueda acceder de manera expedita a la dosis restante para completar el tratamiento de 24 horas.<sup>27</sup> Esta recomendación es similar a la establecida por la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.),<sup>28</sup>

y en propuestas de entidades reguladoras nacionales como la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.<sup>13</sup>

El dantroleno disponible en Colombia es importado mediante la figura de medicamento vital no disponible, ya que no cuenta con registro sanitario del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).<sup>29</sup> En evaluaciones económicas previas se han definido precios de dantroleno de 84 dólares por vial de 20 mg.<sup>12</sup> Para fines de esta evaluación económica, teniendo en cuenta los costos de importación e intermediación, se estableció un precio de \$125 dólares y una tasa cambiaria de \$3.300 COP por USD.

#### Efectividad del dantroleno

Se desconoce con precisión la letalidad de una crisis de HM sin el uso de dantroleno durante el tratamiento. Existe un consenso general de que la tasa de letalidad de la HM antes de la introducción del dantroleno como tratamiento estándar pudo llegar a ser tan alta como del 80%.<sup>8,11</sup> La efectividad del dantroleno está condicionada por la oportunidad en el inicio del tratamiento, las comorbilidades de los pacientes y la implementación de otras medidas de soporte, entre otros.<sup>30</sup> La cifra más citada es inferior al 5%. Sin embargo, tasas de letalidad entre 1 y 12% se han citado en la literatura.<sup>3,21,31,32</sup>

#### Simulación de escenarios

Se realizó una simulación de 10 mil escenarios mediante la técnica de Monte Carlo, modificando de manera aleatoria las variables que intervienen en el precio del abasteci-

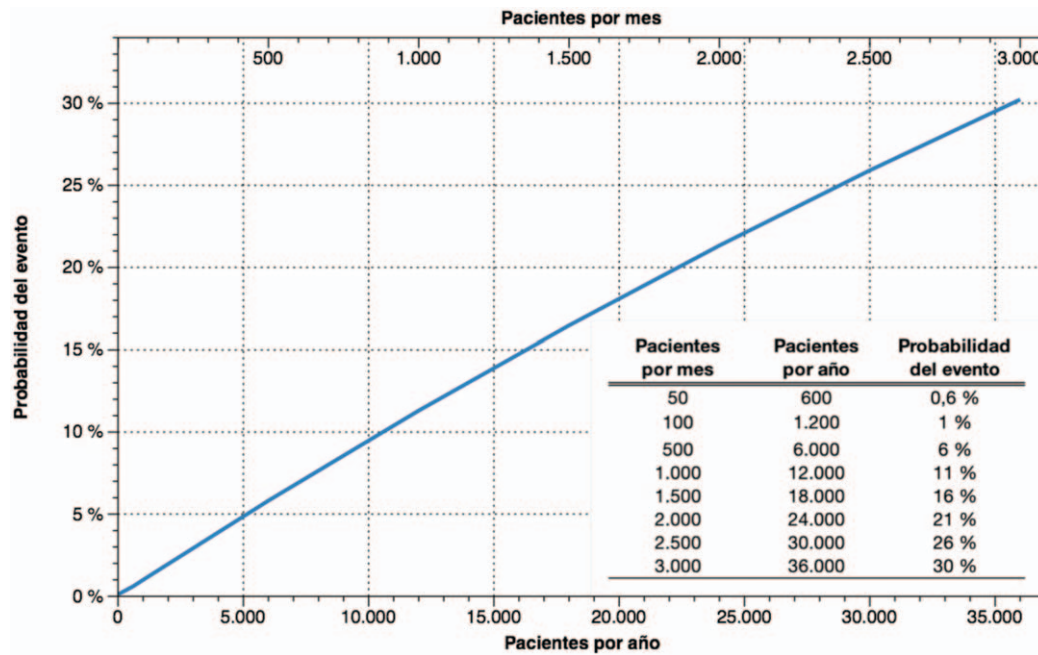


Figura 2. Probabilidad de ocurrencia de al menos un evento anual de HM. En el eje horizontal (eje x) inferior se relaciona el número de pacientes expuestos a medicamentos disparadores en un año. En el eje horizontal superior se relaciona el número equivalente del número de pacientes expuestos a medicamentos disparadores en un mes. En el eje vertical (eje y) se relaciona la probabilidad de ocurrencia de por lo menos un evento de HM. HM=Hipertermia maligna. Fuente: Autores.

miento de dantroleno (precio del vial en USD, tasa de cambio COP/USD, tiempo al vencimiento del medicamento y número de viales que componen el abastecimiento). También se modificaron la probabilidad de ocurrencia del evento y la mortalidad de una crisis de HM con y sin tratamiento con dantroleno. Para cada variable se estableció una distribución aleatoria y unos límites específicos para delimitar el comportamiento de la simulación a escenarios que tengan una probabilidad razonable de presentarse en la vida real. Los criterios específicos dentro de los cuales se planteó la simulación se resumen en la *Tabla 1*.

*Construcción de curvas de indiferencia*

Dado que no se cuenta con datos del costo que debe asumir una institución prestadora de servicios de salud ante la muerte de un paciente víctima de una crisis de HM en caso de no contar con abastecimiento de dantroleno, se estimó un valor umbral hipotético, donde se iguala el valor esperado de ambas alternativas del árbol de decisiones. Si el decisor considera que las consecuencias económicas reales superan dicho umbral, la alternativa de comprar el abastecimiento de dantroleno tiene la mejor relación costo-efectividad. Teóricamente, las consecuencias

**Tabla 1. Parámetros usados para la simulación Monte Carlo.**

Variable	Distribución aleatoria	Media	DE	Mínimo	Máximo
Precio del vial × 20 mg (USD)	Triangular	\$125	–	\$100	\$150
Tasa de cambio (COP/USD)	Normal truncada	\$3.300	\$150	\$3.000	\$3.600
Tiempo al vencimiento (años)	Uniforme	–	–	1.5	3.0
Mortalidad con uso de dantroleno (%)	Triangular	8%	–	5%	10%
Probabilidad anual de un evento de HM (%)	Uniforme	–	–	0.6%	30.0%
Abastecimiento completo/parcial	Nominal 12 viales × 20 mg 36 viales × 20 mg	50% 50%			

COP=pesos colombianos, USD=dólares estadounidenses. Fuente: Autores.



Tabla 2. Resultado de simulación Monte Carlo.

	Abastecimiento parcial (12 viales × 20 mg)	Abastecimiento completo (36 viales × 20 mg)
Número de escenarios simulados	4.967	5.033
Precio por vial de 20mg (USD)	\$125 (118-132)	\$125 (118 - 132)
Tasa de cambio (COP/USD)	\$3.298 (3.200-3.394)	\$3.301 (3.207 - 3.393)
Tiempo al vencimiento (años)	2.3 (1.9-2.6)	2,3 (1,9 - 2,6)
Precio del abastecimiento (millones COP)	\$2,193 (1,875-2,639)	\$6,607 (5,641-7,912)
Mortalidad sin dantroleno (%)	80 (77-83)	80 (77-83)
Probabilidad anual de un evento de HM (%)	15 (8-23)	15 (8-22)
Umbral de consecuencias económicas (millones COP)	\$18,457 (12,356-36,057)	\$57,058 (38,018-110,109)

Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico).

COP=pesos colombianos, HM=hipertermia maligna, USD=dólares estadounidenses.

Fuente: Autores.

económicas para una institución prestadora de servicios de salud ante la muerte de un paciente pueden incluir costos de representación legal, costos por responsabilidad civil y administrativa, costos por reputación, entre otros.

#### Análisis de sensibilidad

Se corrieron análisis de sensibilidad para evaluar si los resultados obtenidos son robustos a cambios en los supuestos predefinidos para el modelo. Los análisis se realizaron para las mismas variables definidas en la simulación de Monte Carlo, y los valores para cada variable se eligieron para representar los rangos plausibles en el contexto clínico.

#### Estadística descriptiva y aplicaciones informáticas

Para la descripción de las variables categóricas usadas en la evaluación económica se usaron proporciones, y para la descripción de variables cuantitativas se usaron medianas y rangos intercuartílicos. La simulación Monte Carlo y el árbol de decisiones se corrieron en TreePlan 2.05 para Macintosh Excel (Copyright© 2018 Michael R. Middleton dba TreePlan Software). La descripción estadística se realizó en Wizard® para Mac Versión 1.9.32 (251) (Copyright© 2014-2016, Evan Miller).

La redacción del manuscrito final se realizó siguiendo las recomendaciones del ISPOR CHEERS Task Force Report (por las siglas en inglés de Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards).<sup>33</sup>

#### Resultados

Se obtuvieron las probabilidades de ocurrencia de por lo menos un evento de HM, de acuerdo con el número de pacientes atendidos por año y su equivalente mensual (Figura 2). La probabilidad más baja de ocurrencia del

evento fue del 0.6% para 50 pacientes al mes (600 pacientes al año), expuestos a procedimientos bajo anestesia general con el uso de medicamentos disparadores.

Como resultado de la simulación de Monte Carlo, se obtuvo la mediana de los valores y los respectivos rangos intercuartílicos (RIQ) de las variables independientes asociadas con el costo del abastecimiento anual de dantroleno (Tabla 2).

Con base en los resultados de los escenarios simulados y mediante el uso del árbol de decisión, se determinó el punto de corte del cambio de decisión para los valores conjuntos de la probabilidad anual de evento de HM y las consecuencias económicas de una muerte. Dicho de otra forma, para cada probabilidad de evento se determinó el valor por el que las consecuencias económicas harían cambiar la decisión de comprar dantroleno. En la Figura 3, la región superior y a la derecha de la curva es la zona en la que se justifica, económicamente, comprar dantroleno, y la inferior izquierda en la que no. Se hicieron dos análisis, para la compra de 36 viales (curva superior) y para 12 viales (curva inferior). Los resultados del análisis de sensibilidad se representaron visualmente en un gráfico de tornado (Figura 4).

#### Análisis post hoc

El valor de una vida estadística se ha estimado entre \$4 y \$10 millones USD.<sup>34,35</sup> Para efectos de esta evaluación económica se tomó el valor mínimo de este rango, y se asumió que en un caso de fatalidad se podría atribuir a la institución prestadora de servicios de salud el 5% del valor de la vida estadística, \$660 millones COP, con una tasa de cambio de \$3.300 COP/USD. Bajo esos supuestos, el 100% de los escenarios simulados con la compra de 12 viales de 20mg resultan tener una relación costo-efectividad en favor de la compra del abastecimiento de dantroleno. Para los escenarios que simulan la compra de un

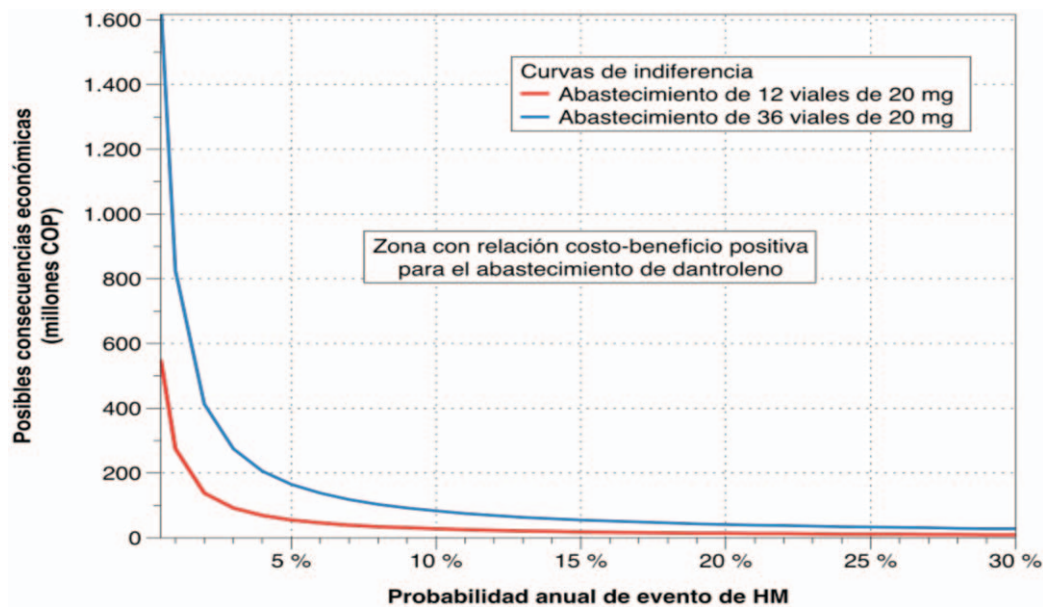


Figura 3. Curvas de indiferencia. COP=pesos colombianos, HM=Hipertermia maligna. Fuente: Autores.

abastecimiento de 36 viales de 20 mg, la relación costo-efectividad favorable se logró en el 97.1% de los casos. Para los 144 casos (2.9%) en los que no hubo costo-efectividad, se encontró que, además de pertenecer todos a escenarios de compra de 36 viales, representaban una mediana de probabilidad de evento anual del 1% (RIQ 0.8–1.2%).

## Discusión

De acuerdo con los resultados de esta evaluación económica, si en una institución prestadora de servicios de salud se considera que las consecuencias económicas ante la muerte de un paciente por la falta de disponibilidad de dantroleno son superiores al umbral delimitado por la curva de indiferencia, se debe considerar que la compra de un abastecimiento de dantroleno es favorable dada su relación costo-efectividad. El abordaje usado para esta investigación muestra una fuerte asociación entre el umbral de consecuencias económicas y la probabilidad de ocurrencia del evento. A su vez, la probabilidad anual de ocurrencia de un evento de HM depende de la incidencia estimada de las crisis y del volumen de pacientes expuestos a medicamentos disparadores.

Si, por ejemplo, se considera que la probabilidad anual de evento de HM es del 5%, a un valor de muerte inferior a \$55 millones COP no se justificaría comprar ni 12 viales; entre \$55 y \$165 millones COP se justificaría comprar 12 viales, pero no 36; y más de \$165 millones COP justificaría comprar 36 viales.

Aderibigbe et al. encontraron que el abastecimiento de dantroleno en centros de cirugía ambulatoria, según lo recomendado por la MHAUS, es rentable en comparación con los valores estimados de vida estadística utilizados por las agencias reguladoras de Estados Unidos.<sup>22</sup> Alma-

cenar 36 viales de 20 mg de dantroleno en cada centro de cirugía ambulatoria en los Estados Unidos salvaría 33 vidas por año, con una relación costo-efectividad incremental de aproximadamente \$200 mil USD (valor monetario de 2010) por vida salvada, lo que indica que la guía recomendada es muy rentable.

Por otra parte, Ho et al. evaluaron la relación costo-beneficio del almacenamiento de dantroleno en unidades de maternidad. El análisis mostró que los costos asociados al mantenimiento de un carro de hipertermia maligna con un suministro completo de dantroleno dentro de los 10 minutos de una unidad de maternidad excedían los beneficios. Los modelos sugieren que un enfoque más rentable sería mantener solo una dosis inicial de dantroleno en la unidad de maternidad, con un suministro parcial de dantroleno disponible dentro de los primeros 30 minutos.<sup>12</sup> Esta última propuesta es similar a la planteada en la presente evaluación económica.

El análisis de la función binomial parece mostrar que el número de casos de HM debería ser mayor del que se reporta formalmente en Colombia.<sup>36</sup> De hecho, debería ser lo suficientemente alto como para promover que hubiera dantroleno en las salas de cirugía, por iniciativa de las directivas hospitalarias agobiadas por las consecuencias económicas de no tenerlo. Sin embargo, no en todas las salas de cirugía hay dantroleno, y podría ser que el número de crisis de HM sea más bajo que lo que indican los resultados de la distribución binomial.

Esto podría explicarse de varias formas: primero, que la incidencia real de HM es mucho menor en nuestro medio que la que supone este artículo (1:100.000); segundo, que existe subregistro (o subreporte) de los casos que se presentan; tercero, que la mortalidad y las complicaciones son menos frecuentes o que los casos son menos severos

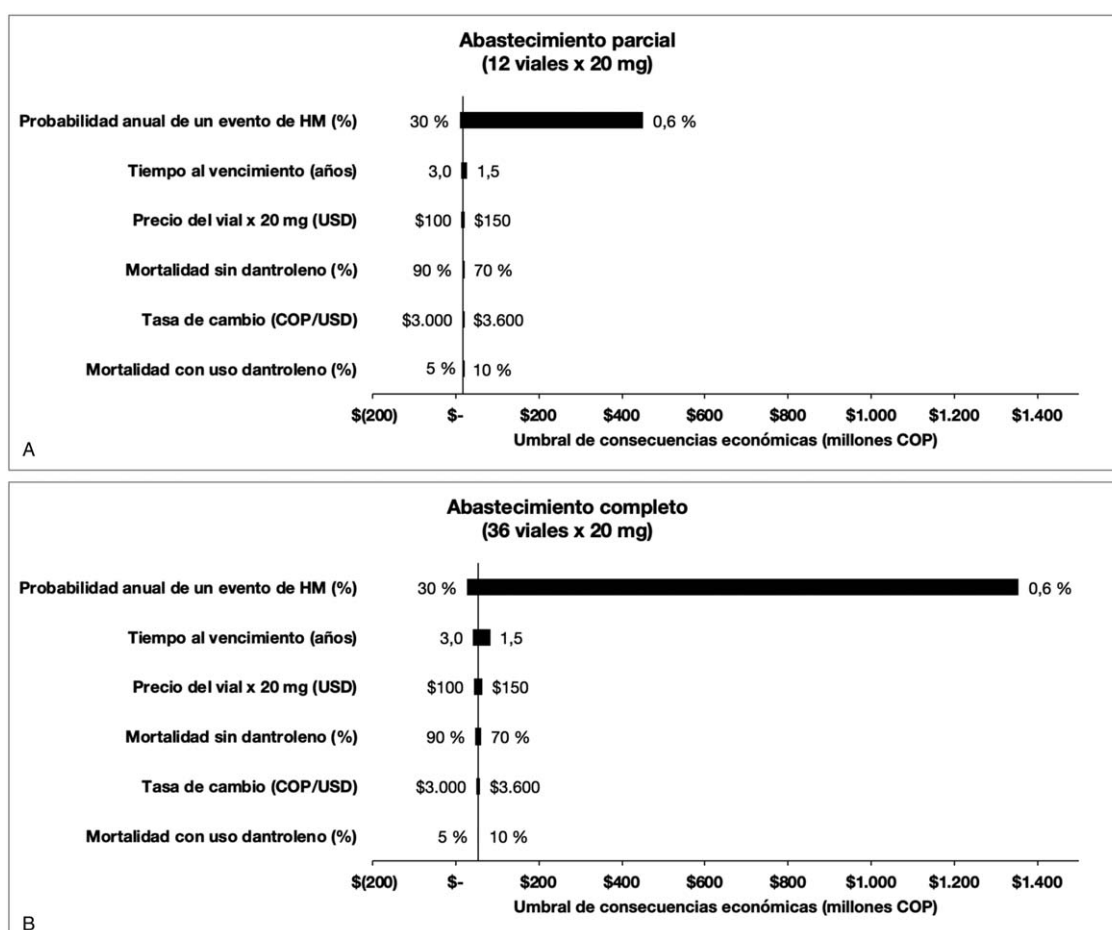


Figura 4. Análisis de sensibilidad. Gráfico de tornado en el que se muestra el impacto de cada una de las variables en la variación del umbral de consecuencias económicas en millones de COP. (A) Abastecimiento parcial (12 viales de 20 mg). (B) Abastecimiento completo (36 viales de 20 mg). COP = pesos colombianos, HM = Hipertermia maligna, USD = United States Dollar. Fuente: Autores.

de lo descrito. Esto nos lleva a plantear la necesidad de que se determine cuál de estas causas u otras pueden estar afectando la incidencia de HM en Colombia, así como de nuevas investigaciones que profundicen en el conocimiento local sobre el tema. Sin embargo, como la HM no es una patología de notificación obligatoria, las estadísticas nacionales pueden sesgarse por el subregistro. A pesar de lo anterior, no existen pruebas de que en Colombia la incidencia de HM sea diferente a la descrita en otras partes del mundo.<sup>37</sup>

Según la información disponible, esta es la primera evaluación económica de la relación costo-efectividad del abastecimiento de dantroleno en el sistema de salud colombiano. Sin embargo, la validez externa de los resultados depende completamente de que los datos de incidencia de la HM correspondan con los verdaderamente observados en Colombia. Sería deseable que esta determinación trajera como consecuencia por lo menos una de dos acciones. La primera, que los directivos de cada institución en la cual se haga uso de medicamentos disparadores de crisis de HM tomen de manera autónoma la decisión de abastecer sus quirófanos con dantroleno. La

segunda —que podría resultar complementaria—, que las entidades reguladoras del país establezcan que el abastecimiento de dantroleno es un requisito obligatorio para la habilitación de los servicios quirúrgicos de todos los niveles de complejidad.

Sería razonable creer que el aumento de la demanda del medicamento estimularía la aparición de nuevos vendedores, y como consecuencia, el aumento de la oferta del medicamento. Otra medida que resultaría útil sería la obtención de un registro sanitario del Invima por parte de algún fabricante o importador de dantroleno. Esto facilitaría considerablemente los procesos de fabricación o importación. También reduciría las barreras de entrada para nuevos oferentes en el mercado nacional de medicamentos para enfermedades huérfanas.

En conclusión, dada la conveniencia de la relación costo-efectividad desde el punto de vista de las instituciones prestadoras de servicios de salud, si se considera que por no contar con un abastecimiento de dantroleno las consecuencias económicas de una muerte por HM superan el umbral de \$57.0 millones COP, se justificaría la compra de un abastecimiento completo (36 viales de 20

mg) del medicamento. Con un abordaje más conservador, si las consecuencias económicas superan \$18.5 millones COP, la relación costo-efectividad favorece la compra de un abastecimiento parcial (12 viales de 20mg) de dantroleno.

## Financiamiento

Este estudio no recibió financiación.

## Conflicto de intereses

Todos los autores completaron una forma para la identificación de conflicto de intereses (disponible en [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf)) y declararon no tenerlos.

## Referencias

- Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:93DOI:10.1186/s13023-015-0310-1.
- Kim D-C. Malignant hyperthermia. *Korean J Anesthesiol* 2012;63:391-401. DOI:10.4097/kjae.2012.63.5.391.
- Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985;64:700-704. PMID:4014731.
- Ortiz Gómez JR. Anestesia en la hipertermia maligna. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2008;55:165-174. DOI:10.1016/S0034-9356(08)70535-8.
- Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesth Analg* 2009;109:1162-1166. DOI:10.1213/ane.0-b013e3181ac1548.
- Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, et al. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology* 2011;114:84-90. DOI:10.1097/ALN.0b013e318200197d.
- Austin KL, Denborough MA. Drug treatment of malignant hyperpyrexia. *Anaesth Intensive Care* 1977;5:207-213. DOI:10.1177/0310057X7700500303.
- Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weisshorn R, Wappler F. Dantrolene—a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004;59:364-373. DOI:10.1111/j.1365-2044.2004.03658.x.
- Litman RS, Smith VI, Larach MG, Mayes L, Shukry M, Theroux MC, et al. Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia. *Anesth Analg* 2019;128:652-659. DOI:10.1213/ANE.0000000000004039.
- Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *The Lancet* 1960;276:45DOI:10.1016/S0140-6736(60)92690-8.
- Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: A statistical review. *Can Anaesth Soc J* 1970;17:293-315. DOI:10.1007/BF03004694.
- Ho PT, Carvalho B, Sun EC, Macario A, Riley ET. Cost-benefit Analysis of Maintaining a Fully Stocked Malignant Hyperthermia Cart versus an Initial Dantrolene Treatment Dose for Maternity Units. *Anesthesiology* 2018;129:249-259. DOI:10.1097/ALN.0000000000002231.
- Baquero Molina N, Murillo Londoño AM. Propuesta para el manejo de la hipertermia maligna en la red integrada de servicios de salud. Bogotá: Secretaría Distrital de Salud; 2018.
- Neira VM. Hipertermia maligna en Latinoamérica. *Colombian Journal of Anesthesiology* 1993;21:385-386.
- Pfenninger E, Heiderich S, Klingler W. Dantrolenbevorratung in Anästhesie und Intensivmedizin in Deutschland. *Anaesthesist* 2017;66:773-781. DOI:10.1007/s00101-017-0335-z.
- Larach MG, Klumpner TT, Brandom BW, Vaughn MT, Belani KG, Herlich A, et al. Succinylcholine Use and Dantrolene Availability for Malignant Hyperthermia Treatment: Database Analyses and Systematic Review. *Anesthesiology* 2019;130:41-54. DOI:10.1097/ALN.0000000000002490.
- Palmer S, Raftery J. Economics notes: Opportunity cost. *BMJ* 1999;318:1551-1552. DOI:10.1136/bmj.318.7197.1551.
- Leung L. Health Economic Evaluation: A Primer for Healthcare Professionals. *Prim Health Care Open Access* 2016;6: DOI:10.4172/2167-1079.1000223.
- Bojke L, Manca A, Asaria M, Mahon R, Ren S, Palmer S. How to Appropriately Extrapolate Costs and Utilities in Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics* 2017;35:767-776. DOI:10.1007/s40273-017-0512-6.
- In J, Ahn EJ, Lee DK, Kang H. Incidence of malignant hyperthermia in patients undergoing general anesthesia: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9115DOI:10.1097/MD.00000000000009115.
- Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth Analg* 1993;77:297-304. DOI:10.1213/0000539-199308000-00014.
- Aderibigbe T, Lang BH, Rosenberg H, Chen Q, Li G. Cost-effectiveness analysis of stocking dantrolene in ambulatory surgery centers for the treatment of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2014;120:1333-1338. DOI:10.1097/ALN.0000000000000257.
- Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijesundera D, Massey C, Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg* 2014;118:381-387. DOI:10.1213/ANE.0b013e3182937d8b.
- Edwards AW. The meaning of binomial distribution. *Nature* 1960;186:1074DOI:10.1038/1861074a0.
- González J, Wiberg M, von Davier AA. A Note on the Poisson's Binomial Distribution in Item Response Theory. *Appl Psychol Meas* 2016;40:302-310. DOI:10.1177/0146621616629380.
- Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010;105:417-420. DOI:10.1093/bja/aeq243.
- Kollmann-Camaiera A, Alsina E, Domínguez A, Del Blanco B, Yepes MJ, Guerrero JL, et al. Clinical protocol for the management of malignant hyperthermia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2017;64:32-40. DOI:10.1016/j.redar.2016.06.004.
- Rincón-Valenzuela DA, Sessler DI, Jaramillo Mejía J, Echeverry Marín PC, Gómez Menéndez JM. Hipertermia maligna. Tratado de anestesia pediátrica. Bogotá: Editorial S.C.A.R.E.; 2015;1034-1071.
- Rojas JE. ¿Por fin dantroleno? *Colombian Journal of Anesthesiology* 2004;32:87-89.
- Kim HJ, Koh WU, Choi JM, Ro YJ, Yang HS. Malignant hyperthermia and dantrolene sodium. *Korean J Anesthesiol* 2019;72:78-79. DOI:10.4097/kja.d.18.00139.
- Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009;110:89-94. DOI:10.1097/ALN.0-b013e318190bb08.
- Li G, Brady JE, Rosenberg H, Sun LS. Excess comorbidities associated with malignant hyperthermia diagnosis in pediatric hospital discharge records. *Paediatr Anaesth* 2011;21:958-963. DOI:10.1111/j.1460-9592.2011.03649.x.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2013;16:e1-5. DOI:10.1016/j.jval.2013.02.010.
- Brannon I. What is a Life Worth? Rochester, NY: Social Science Research Network; 2005.
- Kniesner TJ, Viscusi WK, Woock C, Ziliak JP. The Value of a Statistical Life: Evidence from Panel Data. *Rev Econ Stat* 2012;94:74-87. DOI:10.1162/REST\_a\_00229.
- Charris H, Oliveros H, León A, Neira V. Cirugía cardíaca en un paciente sospechoso de hipertermia maligna. *Colombian Journal of Anesthesiology* 1993;21:403-406.
- Neira VM. Hipertermia maligna en Bogotá. *Colombian Journal of Anesthesiology* 1993;21:385-386. b.