

## ESTUDIOS DE FARMACOECONOMÍA

*Ángel Sanz Granda*

### COSTE DEL NO CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Cada día es más frecuente que de los ensayos clínicos, randomizados y controlados, se extraigan datos para realizar un análisis farmacoeconómico simultáneamente. No obstante, no es frecuente que se tenga en cuenta una variable fundamental en este tipo de estudios, como es el cumplimiento terapéutico del paciente. Se define como tal el grado en el que el tratamiento farmacológico que el paciente recibe se corresponde con el régimen terapéutico prescrito. Es entonces una comparación entre dos series de datos en el tiempo.

Esta variable ha tenido poca importancia hasta el advenimiento de fármacos con efecto dosis dependiente muy fuerte, por lo que un débil cumplimiento terapéutico se corresponde con un escaso o nulo efecto farmacológico. Se hacía imprescindible, pues, realizar una valoración cuantitativa de dicha variable y observar su repercusión económica. Urquhart (1) ha realizado tal valoración a partir de los datos extraídos de dos ensayos clínicos de prevención primaria con agentes hipolipemiantes, el LRC-CPPT (Lipid Research Clinics-Coronary Primary Prevention Trial) y el HHS (Helsinki Heart Study). Para el control del cumplimiento por parte del paciente se contaron las unidades devueltas por los mismos. En el segundo estudio, HHS, se administró además una muy baja dosis de digoxina junto con el fármaco, realizándose posteriormente niveles plasmáticos, que serían directamente proporcionales a la ingesta del medicamento.

Las implicaciones en el coste de adquisición dependía de los métodos utilizados en la prescripción y dispensación. Así en U.K., Canadá y U.S.A, para los tratamientos de larga duración se entrega al paciente una única prescripción múltiple con la que el paciente va retirando medicamentos según se le van acabando los anteriores. En otros países, como Francia, Alemania, Bélgica, España y otros al paciente se le renueva la prescripción en cada visita al médico.

LRC-CPPT fue el primer estudio que muestra que la reducción del colesterol podría reducir la prevalencia de enfermedad coronaria (EC). Para ello se seleccionaron 3.906 de entre 25.000 pacientes a los que se administró 24 g/día de colestiramina o de placebo (en 6 paquetes de 4 g) durante un tiempo de seguimiento de 7,2 años, al cabo de los cuales el 8,6% del grupo placebo y el 7,0% del de colestiramina desarrollaron una EC, mostrando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). La dosis media tomada por paciente fue de 2,7 paquetes/día, en contraste con los 6 prescritos para cada día. Esta reducción absoluta del 1,6% se puede expresar mejor como el número de pacientes de una cohorte que deberían ser tratados para prevenir un solo caso de EC en un año, ésto es, la inversa del riesgo absoluto anualizado. En este caso serían 450 los pacientes que habría que tratar para prevenir un solo caso de EC. Dado que la reducción de prevalencia de EC aumentó a medida que aumentaba el cumplimiento del paciente, se estableció el número de pacientes a tratar para prevenir un caso de EC en cada subgrupo de cumplimiento (Tabla 1) asignándose después el coste que conlleva prevenir dicho caso.

Ensayo	Cumplimiento del paciente	Rango	Reducción riesgo relativo	Cohorte de pacientes	Coste de tratamiento de la cohorte (\$US)
LRC-CPPT	2,7 paq/día	media	19 %	450	174.150
	5-6 paq/día	50,8 %	39 %	210	180.810
	1-2 paq/día	23,1 %	10 %	757	162.755
HHS	84% dosis	media	28 %	357	216.700
	<93% dosis	100 %	48,7 %	205	148.215
	>69% dosis	25 %	13,9 %	719	260.278

Tabla I

El estudio HHS se realizó durante 5 años para analizar la acción de gemfibrozilo a nivel de la prevención primaria de la EC. Se obtuvo una prevalencia de dicha enfermedad del 4,1% en el grupo control y del 2,7% en el del fármaco a estudio, con una reducción ajustada del riesgo relativo del 28%. En este ensayo el cumplimiento medio de los pacientes fue del 84%. Con estos datos el coste para tratar una cohorte suficiente para prevenir un solo caso de EC en un año fue de 357 pacientes, tal como se expone en la Tabla 1.

A partir de lo expuesto solo queda valorar cuales el coste que se ahorra al prevenir un evento coronario. Los autores citan como valor el del reembolso en U.S.A. para el tratamiento del infarto de miocardio (GDRs: 112, 116, 121 y 122) que oscila en un rango de \$US12.000-20.000, en función de complicaciones y otros factores.

A la vista de los resultados obtenidos, se puede concluir que la Oficina de Farmacia puede jugar un papel muy importante desde el punto de vista farmacoeconómico al poder contribuir muy directamente, dado que es el eslabón de la cadena de salud que más contacto mantiene en el tiempo con el paciente. La detallada y continua información acerca de los medicamentos que los farmacéuticos pueden suministrar a sus pacientes puede jugar un papel muy relevante en mejorar significativamente el cumplimiento terapéutico por parte de los mismos, lo que conseguiría aumentar hasta un gran límite la efectividad del tratamiento, con el demostrado ahorro de costes. Es éste un claro ejemplo de cómo aumentando el coste de adquisición de los fármacos (aumentando el cumplimiento) se consigue una reducción en el coste total de la enfermedad por reducción de los costes de las complicaciones.

(1) "Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens" J. Urquhart, *Pharmacoeconomics*, 1.999; 15 (3): 217-228.

## PROGRAMA DE DETECCIÓN DE CÁNCER COLO RECTAL

El cáncer colo rectal es un muy importante problema de salud, dado que es, después del de pulmón, el de mayor mortalidad en USA y la mayoría de Europa occidental. La detección precoz con posterior tratamiento quirúrgico se ha revelado como muy efectiva en la mejora de la tasa de supervivencia. Esta detección se puede realizar mediante un test para identificar sangre oculta en heces, la cual se asocia con la presencia de lesiones, tanto malignas como benignas.

A partir de dos ensayos clínicos, uno inglés y otro danés, sobre el screening en cáncer colo rectal, se han estudiado mas de 200.000 personas durante un período de 8-10 años observándose una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad acumulativa del 15-18 %. Esta disminución por sí sola, ya justificaría la implementación a nivel nacional de un programa de screening, si bien éste sólo sería deseable si se demuestra previamente que además de efectivo, presenta un ratio coste-efectividad adecuado. Se realizó entonces una evaluación económica (1) de tipo coste-utilidad desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (NHS).

Para la realización de esta evaluación económica se recurrió a un modelo del proceso de screening y progresión del cáncer planteando cinco escenarios distintos a estudio, teniendo en cuenta tres variables principales: la estructura demográfica, el tiempo de seguimiento y el cumplimiento del mantenimiento al programa. Los escenarios investigados se describen en la Tabla 2. Se establecen posteriormente los resultados ofrecidos como años de vida ajustados a calidad (AVAC) ganados, en base a cohortes de 100.000 pacientes que entran al programa

Escenario	Descripción de variables	Coste por AVAC ganado (Libras)
1	Estructura demográfica de los ensayos Tasas de cumplimiento de los ensayos Seguimiento hasta fin de ensayo	5.685
2	Idem que 1 con estructura demográfica de G. Bretaña	5.665
3	Idem que 2 con seguimiento hasta la muerte	2.047
4	Idem que 4 con descenso de cumplimiento hasta 6 años	2.127
5	Idem que 4 con descenso del 10% en cada serie	2.231

Tabla 2

Los autores concluyen que hay varios puntos a destacar en los resultados obtenidos como que no es relevante la estructura demográfica de partida (escenarios 1 y 2), que el ratio coste/efectividad es superior en las mujeres, debido esencialmente a una mayor esperanza de vida y principalmente que dichos ratios son substancialmente mejores cuando el horizonte temporal a estudio es toda la vida que cuando se limita al tiempo del ensayo (escenarios 2 y 3), puesto que los costes aumentan ligeramente mientras que el aumento de la supervivencia acumulada lo hace en mayor proporción.

Transformando los resultados obtenidos de dos programas distintos, a costes por AVAC ganado, ambos podrían compararse entre sí. Así, una evaluación económica similar se realizó previamente para el cáncer de pulmón obteniéndose una coste por AVAC ganado de aproximadamente 6.000 libras. El coste estimado en el estudio del cáncer colo rectal es ligeramente menor, cuando se analiza a corto plazo, pero bastante superior si se observa un horizonte temporal de por vida.

A la vista de los resultados obtenidos, el farmacéutico podría demostrar el valor, incluso económico, de su actuación cuando actúa colaborando en distintos programas de salud junto con otros profesionales de la salud, poniendo de manifiesto fehacientemente que su actuación profesional puede repercutir en muchas ocasiones en el incremento del ratio coste/utilidad del programa que se lleve a cabo.

(1) "Faecal occult blood screening for colorectal cancer: Is it cost-effective?", Whynes D., Neilson A., Walker A. and Hardcastle J., Health Econ., 1.998; 7: 21-29.

---

## **OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA Y SUS REPERCUSIONES**

Una característica demográfica muy importante del momento actual es el aumento de la esperanza de vida, lo que implica un mayor valor absoluto y relativo de la población que supera cierta avanzada edad, siendo éste una de las principales causas del incremento del capítulo de gasto en medicamentos, a nivel del organismo correspondiente en cada Autonomía. Se observa entonces un mayor número de patologías propias de esta edad, en donde una de las características más relevantes es la cronicidad y la pérdida de calidad de vida del paciente, así como el incremento de las complicaciones que se originan a causa de ello.

Parece entonces obvio, desde una perspectiva de evaluación económica de los medicamentos y de los programas de salud, que aumentando los costes en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las patologías que nos encontramos en este subgrupo de población se pueda disminuir muy sensiblemente los costes provocados por las complicaciones a que dichas patologías dan lugar en su evolución natural (1).

La osteoporosis es una de las patologías que se encuentran con una prevalencia en aumento, debido a la causa aludida, habiéndose estudiado que afecta al 50% de las mujeres y al 30% de los hombres, de más de 50 años. Dicha patología presenta una complicación clínica muy importante como es la fragilidad ósea, la cual representa un coste anual en España que se ha estimado sobre los 200.000 millones de pesetas.

El objetivo principal en la actuación en la osteoporosis es la disminución de fracturas por fragilidad, para lo que se dispone de una serie de medidas de prevención primaria (Tabla 3) como la ingesta adecuada de calcio, el rechazo a los tóxicos, tabaco y alcohol fundamentalmente, y el ejercicio físico. Igualmente hay que valorar la indicación de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres con menopausia precoz y la administración diaria de sales de calcio, con o sin vitamina D, a los mayores de 65 años. En las situaciones de mayor riesgo, como son la menopausia prematura y el tratamiento con corticosteroides es preciso una serie de intervenciones específicas.

Para la prevención y tratamiento de la osteoporosis se han utilizado distintas estrategias terapéuticas. Los estrógenos han demostrado su eficacia en la protección frente a las fracturas osteoporóticas. Sin embargo existen evidencias de que hay una relación directa entre administración continua de estrógenos e incidencia de cáncer de mama, y que a partir de los 5 años de tratamiento el riesgo relativo aumenta en un 35%. Además la protección frente a la osteoporosis sólo se mantiene unos 3-5 años después de la suspensión del tratamiento. Por estos motivos, el inicio de la TRH generalizada, inmediatamente tras la

menopausia, cuya única indicación sea la prevención de la fractura osteoporótica está siendo algo cuestionada actualmente.

Otros medicamentos utilizados son los bifosfonatos, los cuales inhiben la reabsorción ósea. El fármaco inicial fue el etidronato en tratamiento intermitente con calcio. El alendronato tiene una potencia muy superior al anterior y no provoca trastornos en la mineralización por lo que se permite su uso diario durante tiempos prolongados.

Un parámetro utilizado en la medicina basada en la evidencia es el número necesario a tratar (NNT) y se trata de averiguar cuántos pacientes son precisos tratar para obtener un efecto terapéutico deseado. Se calcula con el inverso de la reducción del riesgo absoluto. El alendronato a dosis de 10 mg/día durante 3 años redujo la incidencia de fracturas vertebrales un 7% más que el grupo placebo, y las de cadera, en un 1,1% más, de lo que se deduce que el NNT es 14 en fractura vertebral y 91 en fractura de cadera.

Otro fármaco es la calcitonina de salmón el cual ha sido muy criticado, principalmente por la falta de estudios de calidad que demostrasen su eficacia, administrándose entonces mediante unas pautas no basadas en ninguna evidencia científica. Actualmente se dispone de presentación intranasal de la cual se presentan ahora resultados preliminares, a los tres años, de un ensayo clínico a gran escala. El grupo tratado con 200 UI, al cabo de los 3 años, presenta una disminución de la fractura vertebral del 7,6%, con lo que el NNT en este caso es de 13. Aun no se dispone de los datos en cuanto a prevención de fractura de cadera y otras.

Tratamiento preventivo de fracturas osteoporóticas
--

A.- Ingesta adecuada de calcio Evitar tóxicos (tabaco y alcohol) Realizar ejercicio físico
--

B.- Suplementos de sales de Calcio Terapia de reemplazo hormonal Bifosfonatos (Etidronato, Alendronato) Calcitonina de salmón intranasal
---

Tabla 3

El autor concluye que antes de tomar cualquier decisión terapéutica basada en la evidencia es preciso comprobar si los resultados de los ensayos clínicos son aplicables a nuestros pacientes y si la eficacia de los mismos compensa el consumo de recursos necesarios. Deduce desde el punto de vista práctico que es imprescindible un diagnóstico de osteoporosis previo al tratamiento a fin, por ejemplo, de no tratar a mujeres con bajo riesgo de fractura, lo que supondría un elevado ratio coste-efectividad. Otra cosa a tener muy en cuenta es que no existe edad límite para iniciar el tratamiento osteoactivo; es más, indicar el tratamiento en mujeres mayores de 65 años ha demostrado ser una medida de gran eficiencia.

La aplicación de medidas conducentes a la prevención y tratamiento de la osteoporosis es un hecho clínicamente muy justificable y probablemente con un buen ratio coste-efectividad. La prevención primaria se inicia ya desde la infancia y la aplicación de fármacos activos debe realizarse únicamente en mujeres con pérdida anormal de masa ósea. Es preciso explicar bien a la paciente la correcta administración de dichos fármacos, así como de las medidas dietéticas que debe seguir tanto ella como sus hijos, y especialmente el riesgo en que incurre de no seguir dichas pautas. El farmacéutico está muy bien ubicado para contribuir muy eficazmente en la información y mantenimiento del cumplimiento terapéutico, haciendo mejorar substancialmente la eficiencia del tratamiento de este tipo de patologías contribuyendo así a una mejor distribución de los recursos económicos empleados..

(1) "Prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica", Rodríguez L., Revista Española de Farmacoeconomía, 1.998; 4 (4): 21-25.