

## ESTUDIOS DE FARMACOECONOMÍA

*Ángel Sanz Granda*

### VACUNACIÓN FRENTE A HEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B EN ESPAÑA (8/9)

*Haemophilus influenzae* es una bacteria Gram negativa, cuyas cepas capsuladas pueden causar una enfermedad invasiva por diseminación hematogena. La manifestación clínica más importante de la invasión por *H. influenzae* es la meningitis purulenta, con una mortalidad de hasta el 5%, incluso cuando se ha tratado adecuadamente, y que deja unas secuelas neurológicas en el 20-30% de los supervivientes. Otras manifestaciones menos frecuentes de la enfermedad invasiva del germen incluyen artritis, neumonía, epiglotitis, celulitis y sepsis. La mayor parte de estas complicaciones ocurren en niños de menos de 5 años y está producido en un 95% de los casos por *H. influenzae* tipo b (HiB).

Debido a la población afectada por HiB, así como a gravedad de las complicaciones que se producen, las autoridades sanitarias españolas han estado estudiando la implantación de un programa de vacunación universal frente a HiB en niños. Los autores realizan un estudio coste-beneficio de dicha estrategia (1) para niños menores de 1 año en España.

El análisis se realiza desde la perspectiva de la sociedad, asignándose los costes que dicha implantación supondría. De esta manera, los derivados de infraestructura y organización serían nulos al haber ya un programa de inmunización de difteria, tétanos y polio que cubre en la realidad al 90% de la población correspondiente. Pero existen otros costes que si han de ser considerados al evaluar el programa, tales como el propio de la vacuna, las pérdidas producidas, su mantenimiento en frío, el tiempo de las ATS y el de las reacciones adversas originadas (Tabla I).

COSTES ESTIMADOS POR NIÑO VACUNADO	
Concepto	Coste (Pta)
Vacuna (4 dosis)	5.736
Pérdidas en distribución (10% del coste)	574
Mantenimiento	63
Tiempo de ATS de administración	620
Tiempo de ATS de formación	81
Reacciones adversas	6
Ahorro frente a no uso de programa alternativo	- 22
<b>TOTAL</b>	<b>7.058</b>

Tabla I

Los beneficios estimados se calculan evaluando el coste de los casos de enfermedad invasiva prevenidos por el programa de vacunación. La incidencia media de enfermedad invasiva por HiB se estima entre el 10 y 15 por 100.000 niños menores de 5 años (si bien hay comunidades como la vasca en donde esta tasa llega hasta el 26,3 por 100.000) de los cuales el 17% ocurre en los 6 primeros meses de vida y el 27% en los 6 meses siguientes. Cada caso de la complicación mencionada requiere una hospitalización que oscila desde 7 días para una epiglotitis hasta 17 para una meningitis o 20 para una neumonía, así como alguna estancia en la U.C.I. y diversas pruebas de monitorización. En el estudio evaluado se analizan también los costes indirectos, considerados como pérdida de días de trabajo de uno de los padres, y no se cuantificó el valor económico de cada vida salvada.

El estudio muestra que con un coste global del programa universal de vacunación de 2.444 millones de pesetas se evitarían 219 casos de enfermedad invasiva por HiB, así como 8 casos de muerte, lo que se evalúa en un beneficio de 2.182 millones de pesetas. Así, el beneficio neto obtenido es de -262 millones. Los autores concluyen que la tasa anual utilizada en el caso base (15%) realmente está subestimada debido a un incompleto reporte de casos, por lo que con una incidencia ligeramente superior (15-20%), el programa produce un beneficio neto positivo.

(1) "Cost-benefit analysis of *Haemophilus influenzae* type B vaccination in children in Spain" Jiménez J., Guallar-Castillón P., Rubio C. y Guallar E., *Pharmacoeconomics*, 1.999; 15 (1): 75-83.

## FARMACOECONOMIA DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZAMIENTO (8/18)

La menopausia se asocia en muchas mujeres con una serie de síntomas vasomotores desagradables, pero principalmente la ausencia continuada de estrógenos se ha asociado con un aumento del riesgo de osteoporosis y trastornos cardiovasculares. La terapia hormonal de reemplazamiento (THR) elimina rápidamente esos síntomas vasomotores postmenopáusicos y su uso prolongado reduce el riesgo de fractura debida a la osteoporosis. No obstante la utilización de la THR no está exenta de problemas.

A la vista de los beneficios y complicaciones de esta alternativa terapéutica los autores estudian los parámetros que afectan a un análisis coste-utilidad de la THR (1) a dos niveles distintos: su uso en el tratamiento de los síntomas climatéricos de la menopausia y en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Existe una gran cantidad de estudios clínicos que avalan la mejoría en la calidad de vida de las mujeres con síntomas climatéricos tratadas con THR, sin embargo cuando se utiliza en mujeres asintomáticas para prevenir la osteoporosis, su efecto sobre el bienestar debe ser considerado. Así, un estudio randomizado para investigar el incremento de la calidad de vida asociada con el uso de la THR en mujeres perimenopáusicas mostró que no ofrece ventaja ni desventaja alguna en mujeres asintomáticas, en términos de calidad de vida. El coste de la THR varía mucho, principalmente en función del tipo de administración, presentando una mejor relación coste-efectividad las formas de administración oral frente a las tópicas, como los parches transdérmicos. Si bien hay alguna evidencia que sugiere que el parche es mejor tolerado o más aceptable para el paciente que la forma oral, existen diversos estudios que hallan igualmente efectivas ambas formas en el alivio de síntomas menopáusicos, así como en preservar la masa ósea.

La THR se ha considerado habitualmente como la terapia más efectiva en la prevención de fracturas osteoporóticas. Estudios recientes muestran una reducción del riesgo de fractura del 50% en 5 años. E igualmente hay bastantes ensayos clínicos que concluyen que su uso produce un aumento de la densidad mineral del hueso. Cuando se ha utilizado la THR en la prevención de fracturas, se ha realizado durante 5 - 10 años, comenzando inmediatamente después de la menopausia con el objetivo de preservar de las mismas a la mujer, hasta una edad avanzada, a pesar de que estudios recientes muestran que su efecto protector declina rápidamente al interrumpir la terapia.

Respecto al efecto protector frente a la enfermedad cardiovascular derivado del uso de estrógenos ha habido estudios que indican que el riesgo disminuye hasta un 30-50 %, si bien un meta-análisis de pequeños estudios de THR no muestra beneficio alguno sobre los *end-points* cardiovasculares. En esta línea, un estudio randomizado entre mujeres de alto riesgo frente al infarto de miocardio no mostró reducción del número de infartos después del primer evento cardiovascular, aunque si se observó un aumento en la prevalencia del cáncer de mama en un 30%, lo cual es el principal problema asociado con el uso prolongado de la THR.

La baja densidad mineral del hueso se ha asociado con un aumento del riesgo de fractura, aunque también se ha comprobado su relación directa con el cáncer de mama: Así, estudios cohorte muestran este tipo de cáncer ocurre con mayor probabilidad en mujeres con alto grado de densidad mineral del hueso (Tabla II).

En 100.000 mujeres de 50-55 años con THR	Cuartiles de densidad mineral ósea			
	1º	2º	3º	4º
Nº de cáncer de mama	13	19	20	48
Nº de fracturas evitables	1.500	750	480	270

Tabla II

Los autores concluyen que no hay duda alguna en la eficacia de la THR así como de una buena relación coste-efectividad en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, pero que si existen dudas en cuanto a su uso en prevención secundaria de eventos cardiovasculares, lo cual unido al aumento del riesgo de

cáncer de mama, hace que los ratios farmacoeconómicos sean adecuados solamente en mujeres menopáusicas sintomáticas y en asintomáticas con elevado riesgo de fractura.

(1) "The pharmacoeconomics of hormone replacement therapy", Torgerson D. y Reis D, *Pharmacoeconomics*, 1.999; 16 (1): 9-16.

## EL COSTE DE LA EFECTIVIDAD SOBRE LA EFICACIA

Los resultados obtenidos a partir de los ensayos clínicos nos ofrecen información acerca de la eficacia de los fármacos. Ahora bien, muchas veces las condiciones experimentales controladas no reflejan la realidad cotidiana, por lo que los datos de efectividad distan bastante de los de eficacia. Y esto repercute, entre otras cosas, en la diferente utilización de recursos. Es por todo esto que la información obtenida de los ensayos debe estar completada con la información obtenida en la práctica diaria.

Enfermedades como la depresión pueden ofrecer unos datos de eficacia bastante alejados de los de efectividad como se puede desprender de algunos estudios que han evidenciado que las condiciones de entorno no reflejan fielmente la realidad: en el caso de los antidepresivos sólo el 12% de los ensayos se realizan en atención primaria mientras que el 75% de las prescripciones tienen lugar en ese medio, o que p.ej. sólo en un 25% de los ensayos, la proporción entre mujeres y hombres se aproxima a la proporción real de prevalencia (3:1).

Se ha señalado la importancia de determinar los componentes de la efectividad que serían aquéllos que condicionan las diferencias entre eficacia y efectividad. En los fármacos antidepresivos, la falta de cumplimiento terapéutico, la utilización de dosis subterapéuticas, el menor tiempo de tratamiento, la necesidad de medicación concomitante o de modificar la dosis inicial serían algunos de estos factores. Así, se ha sugerido que el estudio de los "patrones de uso" podría servir para evaluar indirectamente la efectividad de los antidepresivos. Los autores (1) realizan un estudio observacional realizado a partir de la revisión de las historias clínicas de 328 pacientes con trastornos depresivos mayores con un período de seguimiento de 6 meses, obteniendo información no sólo de los datos clínicos sino además, de la utilización de recursos. Los resultados se correlacionaron con distintos patrones de uso: tratamiento estable, aumento de dosis, cambio de tratamiento, potenciación y tratamiento de duración menor de 2 meses.

Para analizar la utilización de recursos se han analizado tanto los costes directos como los indirectos. En los primeros están englobados los costes de adquisición de los antidepresivos, los hospitalarios y los de monitorización tanto por el médico general como por el psiquiatra o por el servicio de urgencias. En los indirectos se cuantifican los días de absentismo laboral como consecuencia directa de la patología estudiada.

Los autores hacen dos tipos de conclusiones. El primer tipo se refiere, como más veces se ha indicado desde aquí, a que sólo el 19,6% de los costes totales corresponde a los costes de adquisición del tratamiento antidepresivo (Tabla III). La otra conclusión se refiere a la relación entre los distintos tipos de

Costes medios por paciente (pta) y % que representa cada coste tipo						
	FLX	FLV	SER	PAR	VLF	% medio
Antidepresivo inicial	34.993	17.974	50.532	55.522	66.004	19,6 %
Antidepresivo concomitante	524	209	410	285	794	9%
Benzodiazepinas concomitantes	14.144	11.621	21.785	19.962	55.993	
Pruebas diagnósticas	5.902	3.968	5.343	6.570	5.156	
Hospitalización	13.622	0	30.455	14.329	0	7 %
Visita a servicio de urgencias	4.952	1.919	4.878	4.746	3.231	23,3 %
Visita al médico general.	4.852	4.106	3.634	3.708	4.870	
Visita al médico especialista	44.316	30.396	36.101	37.803	41.481	
COSTES DIRECTOS	123.245	70.193	153.138	142.988	177.529	61,6 %
COSTES INDIRECTOS	53.650	154.90	48.352	113.55	30.000	38,4 %

		9		5		
FLX: Fluoxetina; FLV: Fluvoxamina; SER: Sertralina; PAR: Paroxetina; VLF: Venlafaxina						

Tabla III

costes y los patrones de uso. Así, los que permanecieron estables desde el inicio tuvieron menores costes directos. Los que no precisaron cambios en la dosis obtuvieron unos más bajos costes totales. Y los mayores costes indirectos, los relacionados con el absentismo laboral, se produjeron en los grupos de aumento de dosis. De estas conclusiones se demuestra que el patrón de uso estable se correlaciona con menores costes de tratamiento. Habida cuenta de que existe evidencia de que una adecuada duración y cumplimiento del tratamiento antidepresivo se asocia con una mejoría en los síntomas, con una mejor recuperación funcional y con una prevención de las recaídas, el fármaco posee una posición excepcional desde la cual contribuir a mejorar lo expuesto, tanto a nivel farmacoterapéutico como farmacoeconómico.

(1) "Costes del tratamiento con nuevos antidepresivos en la práctica clínica" Sacristán J., Gilaberte I., Hylan T., Crown W., Bueno G., Grazón M. y Montejo A., Atención Primaria, 1.999; 23(1): 15-25.