

ESTUDIOS DE FARMACOECONOMÍA

Ángel Sanz Granda

(E-mail: asanzgranda@jazzfree.com)

Coste de la Vancomicina y sus alternativas (11/3)

Debido a la constante, y con frecuencia indiscriminada, administración de vancomicina en el tratamiento de enterococos se está produciendo un preocupante incremento de resistencias de estos gérmenes a dicho antibiótico, lo que enfatiza la necesidad de buscar un adecuado uso del fármaco, dado que recientes informes apuntan la posibilidad de que, en un breve espacio de tiempo, no habrá antimicrobianos susceptibles de tratar este virulento organismo.

Un aspecto particular del problema se observa en los pacientes que deben someterse a cirugía cardiovascular y ortopédica, a quienes se administra vancomicina en sustitución de cefazolina debido a una advertencia de posible alergia a penicilinas. Este caso incrementa el uso de la vancomicina acrecentando así el problema anteriormente citado de las resistencias.

Los autores (1) estudian el caso planteado analizando seis estrategias diferentes a realizar sobre ese grupo de pacientes, que van desde administrar vancomicina o cefazolina a todos los pacientes con aviso de alergia a penicilinas, hasta la realización de un test *in vivo* a estos pacientes y la administración de uno u otro fármaco en función de la positividad del test. El estudio se realiza mediante un modelo de análisis de decisión con el fin de evaluar el ratio coste-efectividad de cada una de las estrategias, que sirva posteriormente para decidir un protocolo de actuación a partir de la revisión de la utilización de vancomicina en los pacientes atendidos en su hospital.

Se observó un 11% de pacientes que tenían un aviso de alergia a penicilinas, pero con ningún otro criterio establecido para la indicación de vancomicina, de los cuales no se pudo documentar detalle alguno de su 'alergia a penicilina' en el 63% de los casos, sugiriendo que han recibido el antibiótico inapropiadamente. Por otra parte observan que, si bien hasta el 20% de la población general es tildada de alérgica a penicilinas, los estudios sugieren que menos del 20% de los que muestran una historia convincente, ofrecen resultados positivos a penicilina en los test en la piel, y que menos del 2% de los pacientes con historias inciertas o no sugestivas de alergia, dan esos resultados positivos.

Por otra parte, está aún en controversia si las cefalosporinas pueden ser seguras en pacientes con historia de alergia a penicilina: los estudios *in vitro* indican hasta un 20% de reactividad cruzada entre penicilina y cefalotina o cefaloridina. Sin embargo, para muchas cefalosporinas de uso habitual, los datos de reactividad cruzada sugieren una cifra que es probablemente menor del 2%. De otro lado, usar vancomicina como alternativa a cefazolina es problemático debido a temas de resistencia, así como la producción de reacciones adversas, que llegan hasta el 6% de todas las producidas en el hospital.

Los resultados obtenidos muestran que administrar cefazolina a todos los pacientes con aviso de alergia, sería la estrategia menos costosa, pero la que estaría asociada a mayores tasas de anafilaxis y otras reacciones severas (Tabla 1). Sin embargo, el uso selectivo de vancomicina en pacientes con historia que sugiere una reacción mediada por IgE a penicilina, se asoció con un coste añadido pero con la menor tasa de reacciones de anafilaxis.

Variable	Coste (\$)
Cefazolina	10
Vancomicina	42
Test in vivo a penicilinas y cefalosporinas	130
Reacción severa a vancomicina o cefazolina	800

Tabla 1

Las variables importantes detectadas en el estudio, fueron la probabilidad de reacción severa y la de anafilaxis debido a cefazolina (Tabla 1). El uso de vancomicina en los pacientes con aviso de alergia podría llegar a ser el menos costoso siempre y cuando la probabilidad de reacciones severas superara el 7%, lo cual es más del doble de las estimaciones realizadas. También sería el caso si la probabilidad de reacción anafiláctica a cefazolina fuera superior al 4%, lo que representa un valor 100 veces superior al estimado. Por último, el modelo sugiere que el coste del uso rutinario de vancomicina es alto y no puede ser justificado por el extremadamente número de episodios anafilácticos que podrían ser evitados.

Los autores concluyen que el modelo de decisión indica que el uso selectivo de vancomicina es más coste-efectivo que el uso indiscriminado de vancomicina, en la profilaxis en cirugía cardiovascular, en pacientes con aviso de alergia a penicilina, si bien advierten que la administración de cefalosporinas de primera o segunda generación a pacientes con historia que sugiere una reacción mediada por IgE a penicilina, no sería clínicamente aceptable en muchos centros.

El estudio presente nos ilustra como se puede analizar un problema desde el punto de vista farmacoeconómico, cuando las alternativas posibles presentan diversas problemáticas. El uso de la Medicina basada en la evidencia vuelve a ser la pieza clave de la utilización racional de los fármacos, y la evaluación farmacoeconómica ofrece elementos de juicio para la decisión final.

(1) Phillips E, Louie M, Knowles S, Simor A, Oh P, “Cost-effectiveness analysis of six strategies for cardiovascular surgery prophylaxis in patients labelled penicillin allergic” *Am J Health-Syst Pharm*, 2.000; 57: 339-345

Coste-utilidad de los IECA en el infarto (11/4)

La historia de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, conocidos habitualmente como los IECA, nos muestra como van aumentando las indicaciones de los mismos, a medida que los ensayos clínicos van clarificando sus actuaciones. Los primeros estudios se realizaron en pacientes muy graves, con insuficiencia cardíaca severa. Posteriormente, se incorporaron pacientes con menor severidad de la cardiopatía y los más recientes se han realizado sobre pacientes con mayor levedad en la patología.

Los resultados de todos los estudios han ofrecido información acerca de los beneficios del tratamiento, y aunque en ocasiones, el número de pacientes incluidos no era el idóneo, los análisis farmacoeconómicos respaldaban el uso de los IECA en la insuficiencia cardíaca. Un interrogante que surge posteriormente es si tienen efectividad después del infarto de miocardio (IM), especialmente a nivel de una mejoría en la morbilidad y mortalidad.

El autor (2) analiza los ensayos clínicos que se han realizado, con este grupo de fármacos, después de un IM con el fin de estudiar la efectividad de los mismos, así como las implicaciones farmacoeconómicas que conlleva. Los problemas encontrados es la variabilidad en términos de número de pacientes incluidos, criterios de inclusión de los mismos, tiempo de inicio del tratamiento, etc, por lo que analiza separadamente los estudios iniciales, con un reducido número de pacientes, de los más recientes, en donde una cifra aproximada a los 100.000 pacientes han sido evaluados.

La primera hipótesis planteada, acerca de la idoneidad de los IECA, por su efecto hemodinámico beneficioso después del IM, queda confirmada en los primeros estudios. Una segunda hipótesis, sobre el beneficio en morbilidad y mortalidad, queda corroborada en la serie de ensayos clínicos que abarcan gran número de pacientes. Una vez llegados a este punto, se han realizado posteriormente diversas evaluaciones farmacoeconómicas, si bien hay que tener en consideración que muchos de los datos de efectividad y utilización de recursos se han tomado del principal estudio, el cual se había realizado en USA, con lo que hay que efectuar las correcciones oportunas debido a que los sistemas de salud pueden variar ampliamente de un estado a otro.

Los resultados de los distintos estudios farmacoeconómicos se muestran en la Tabla 2, en donde se ve una notable variabilidad en función del método utilizado, el IECA administrado y el distinto sistema de salud de cada país.

País	IECA	C/E
Francia	Captoprilo	8.750 FF/AVG
USA	Captoprilo	3.600-60.800 \$/AVAC
Alemania	Captoprilo	2.000 DM/AVG
Holanda	Captoprilo	22.887 NLG/AVG
Reino Unido	Captoprilo	10.000 £/AVG
Suecia	Ramiprilo	14.148-33.033 SEK/AVG
Reino Unido	Lisinoprilo	1.752-3.110 £/AVG
Francia	Trandolaprilo	4.910 FF/AVG

AVG: años de vida ganados; AVAC: años de vida ajustados a calidad

Tabla 2

El autor concluye que, a pesar de las diferencias expuestas, todos los ratios C/E incremental se encuentran dentro de los límites habitualmente aceptados y apoya, en función de los resultados obtenidos, un amplio uso de los IECA después del IM, siguiendo cualquier protocolo de los que los ensayos clínicos han evaluado, pues el único estudio que compara distintas estrategias medicamentosas no muestra diferencias grandes para los distintos fármacos.

(2) Davie A., "ACE inhibitors after myocardial infarction. Clinical and economic considerations" *Pharmacoeconomics*, 2.000; 17(3): 237-243

Los costes de la depresión mayor (11/9)

La depresión mayor es una patología destructiva que origina sufrimiento psicológico, disconfor somático, afectación social y una mortalidad incrementada debido a suicidios y muertes accidentales. Igualmente se producen pérdidas de días de trabajo, descenso en el bienestar y unos pobres niveles de funcionalismo físico y social. Esta patología presenta una tasa de prevalencia del 12-14%, lo que supone un coste económico elevado: en U.S.A. se han estimado en 2.100 millones de dólares los costes directos, y en 10.000 millones más, lo ocasionados por mortalidad y déficit de productividad. Estos mismos valores, en Italia, en los 3 primeros meses de tratamiento se estimaron en 940.000 y 1.325.000 liras (L) respectivamente, por paciente.

De los costes directos totales de la depresión, los correspondientes a los medicamentos suponen entre el 11,3 y el 22%, por lo que no es el apartado más relevante, ahora bien, dada la prevalencia de la enfermedad, el montante total debido a los mismos es lo suficiente como para racionalizar al máximo el tratamiento de la depresión mayor.

Los autores (3) realizaron un estudio observacional multicéntrico prospectivo para evaluar el coste económico de la depresión mayor en Italia, describiendo los tratamientos farmacológicos realizados habitualmente, el coste de los mismos y su desviación respecto de alguna variable. Para ello, se diseñó un cuestionario de 65 preguntas en donde se recogían datos acerca de los costes directos e indirectos repercutidos a la sociedad, a consecuencia de un nuevo episodio depresivo, obtenidos de una muestra de 556 pacientes de diversos centros de salud mental.

Los resultados muestran que los antidepresivos fueron prescritos en el 98% de los pacientes, representando un coste anual medio por paciente de 1.120.000 L (707 \$). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) supusieron la mitad de los costes totales, seguidos de las benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos y antidepresivos atípicos (mianserina, trazodona, amineptina). Es de remarcar que los pacientes que iniciaron el tratamiento con ISRS tuvieron unos costes por fármacos de 1.235.000 L mientras que en los que

lo iniciaron con antidepresivos tricíclicos, esta cifra fue de 852.000 L. Ahora bien, estos últimos tuvieron mayores costes para con otros fármacos distintos de los antidepresivos.

Medicamento	Días de tratamiento	Coste / paciente (x 100L)
ISRS	222	528
Benzodiazepinas	318	246
Antidepresivos tricíclicos	238	111
Antidepresivos atípicos	215	86
Antipsicóticos	163	40
Total todos fármacos	277	1.120

Tabla 3

Los autores concluyen que si bien la terapéutica farmacológica utilizada tiene un carácter relevante, no es el componente mayor del coste total. Esto sugiere que, aunque el gasto en medicamentos merece una particular atención desde el punto de vista económico, la búsqueda de un mejor perfil coste-beneficio en el tratamiento de la depresión mayor debería centrarse en el conjunto integral de los recursos utilizados.

Nuevamente, un estudio farmacoeconómico como el referido, aunque sea exclusivamente una evaluación de costes sin relación alguna con los resultados que se obtengan, nos hace hincapié en la necesidad de la visión conjunta de todos los costes que una patología lleva asociados, no debiendo focalizar sobre el coste de los fármacos utilizados, el cual reiteradamente se observa que no conlleva el principal valor. Si además los costes se relacionan con los resultados obtenidos en cada estrategia terapéutica planteada, el resultado ofrecerá una visión mucho más definitiva del proceso.

(3) Tarricone R, Fattore G, Gerzeli S, Serra G, Taddei C, Percudani M. "The costs of pharmacological treatment for major depression. The Italian prospective multicentre observational incidence-based study" *Pharmacoeconomics*, 2.000; 17(2): 167-174