

ESTUDIOS DE FARMACOECONOMÍA

Ángel Sanz Granda

(E-mail: asanzgranda@jazzfree.com)

Análisis farmacoeconómico de los coxib

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos muy utilizados en procesos reumatológicos, artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA), si bien producen un porcentaje notable de úlceras pépticas, hemorragias y perforaciones gastrointestinales. El riesgo de hospitalización por utilización de AINEs se ha estimado en el 1,3 % en AR, llegando hasta el 4-5 % en grupos de riesgo. En EE.UU. se ha estimado en 15.000 el número de eventos anuales fatales por estos fármacos. Desde hace un tiempo han aparecido los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 o coxibs (celecoxib y rofecoxib), los cuales plantean menos efectos secundarios a nivel gastrointestinal (GI): en un estudio realizado se estimó la tasa de complicaciones serias GI en 1,4 y 0,6 por 100 pacientes año, para naproxeno y rofecoxib, respectivamente. Ahora bien, el coste es notablemente superior.

Los autores (1) analizan, desde la perspectiva del sistema de salud, los costes y consecuencias de reemplazar los AINEs por coxibs, toda vez que en el país del estudio, Noruega, con un consumo en AINEs de 31 DDD por 1000 habitantes, si se efectuara el cambio, el coste asumido representaría el 5 % del gasto total en fármacos. El coste efectividad de los coxibs es un importante elemento para la decisión del reembolso de estos medicamentos en escenarios en donde éste o las recomendaciones de prescripción están basadas en evaluaciones farmacoeconómicas.

Para ello, analizan un modelo analítico de decisión para dos alternativas: diclofenac y celecoxib, en donde se estiman los resultados de alivio sintomático, molestias GI u otros efectos secundarios, ambos con o sin supresión del tratamiento antiinflamatorio, y hemorragia o perforación con riesgo de muerte. A los pacientes se les efectuó un seguimiento durante 6 meses. Los costes se basaron en la utilización de servicios sanitarios, medidos en coronas noruegas en el año 2000, y convertidos en dólares US. Las probabilidades de los diferentes eventos se extrajeron de un estudio publicado con anterioridad.

Se consideraron los efectos secundarios moderados y severos, estimándose el conjunto en un 44 % para celecoxib y 50 % para diclofenac, de los cuales el 12 y el 27 % fueron alteraciones GI en los dos grupos, respectivamente. El riesgo de hemorragia y perforaciones depende de más causas, además del tratamiento antiinflamatorio, y se estimó en el 0,65% para diclofenac; como el riesgo relativo de complicaciones serias del coxib frente al AINE se había evaluado en 0,43 se aplicó dicho factor. Además, se tuvo en cuenta que la proporción de ambas complicaciones severas era de 3 a 1 respectivamente. Una vez que se había producido cualquier evento serio, la tasa de mortalidad se estimó en un 10 %.

Se evalúan los estados de salud de cada evento que se puede producir, partiendo de una utilidad de 0,94 para los pacientes con AR que toleran bien el tratamiento antiinflamatorio, y restando a aquélla las disminuciones de estados de salud originados por diferentes problemas. Igualmente se estima el valor de la vida restante a los pacientes con AR, teniendo en cuenta que se ha comprobado que la mortalidad anual en estos pacientes es un 50% mayor que en la población estándar.

Acorde con los datos, el reemplazamiento de diclofenac por celecoxib en 10.000 pacientes de 65 años evitaría 3,7 eventos fatales, 33,3 episodios de hemorragia o perforación y 600 casos de molestias GI, pero aumentaría en 2,1 millones de dólares el coste total. Cuando la población analizada presenta o no factores de riesgo, de forma aleatoria, el coste efectividad incremental (CEI) asciende hasta los 50-60.000 dólares US (Tabla 1).

	Coste por año de vida ganado		Coste por AVAC ganado	
Riesgo relativo (riesgo absoluto)	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres

0,53 (0,34 %)	125.100	103.400	79.000	70.200
1,0 (0,65 %)	61.400	50.800	46.900	40.800
1,21 (0,79 %)	49.900	40.500	39.000	33.700
1,36 (0,88 %)	42.500	35.100	34.600	29.800

Tabla 1

Las conclusiones más importantes que los autores extraen de este interesante trabajo es que los hombres presentan un ratio CEI que es sobre un 15% mayor que el de las mujeres; además, y dada la trascendencia de la calidad de vida en estos pacientes, el CEI estimado en años de vida ajustados a calidad (AVAC) es inferior al CEI estimado sobre años de vida ganados; por último, se comprueba que cuanto mayor es el riesgo de generarse efectos adversos serios, como por ejemplo en una edad avanzada, mejor CEI se observa.

Este último punto es trascendental con vistas a la prescripción libre o controlada de los coxib, pues si la eficacia es similar y la diferencia esencial radica en la probabilidad de efectos gastrointestinales severos, su utilización sería más adecuada, desde el punto de vista de la evaluación farmacoeconómica, cuando mayor sea el riesgo de que estos se produzcan.

El farmacéutico tendría que, a la vista de los resultados comentados, implementar programas de Atención Farmacéutica que se dirigieran a la reducción del riesgo y, por lo tanto, a la disminución de PRMs por efectos secundarios moderados y severos. Dichos programas estarían dotados de una gran efectividad y sus ratios farmacoeconómicos serían sensiblemente mejores, manifestando así el valor añadido de dichas intervenciones.

(1) Kristiansen I, Kvien T . Cost-effectiveness of replacing NSAIDs with coxibs: diclofenac and celecoxib in rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2002;2(3):229-41.

Utilización de calidad de vida en Atención Farmacéutica.

La calidad de vida (CV) y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) son términos utilizados ampliamente en los estudios realizados sobre tratamientos farmacológicos, que si bien expresan conceptos diferentes, con frecuencia son utilizados erróneamente de forma indistinta. Por otra parte, el hecho de que la CV se mida con instrumentos más afines a la psicometría que a la medicina hace que se cometan errores, como el no definir lo que se quiere medir, el elegir instrumentos no válidos o el utilizar cuestionarios no validados para el uso en el país del estudio.

En base a lo expuesto, los autores (2) analizan aspectos polémicos acerca de la CV intentando llegar a un consenso en una serie de puntos. Dichos aspectos analizados deberían ser recogidos en los estudios que los farmacéuticos efectúan sobre los resultados obtenidos en los programas de atención farmacéutica, pues un objetivo importante de los mismos sería la mejora en los resultados humanísticos de cualquier intervención.

La primera cuestión diferencia los términos CV y CVRS. La CV es la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas e intereses. Cuando se toman en consideración las diferentes dimensiones del concepto de CV desde el punto de vista de la salud se habla de un factor directamente relacionado con aquélla, que constituye la CVRS. En opinión de los autores, el término más correcto a aplicar es el de CVRS. Así, si en un estudio se pretende evaluar la CV se utilizará un instrumento que evalúe los numerosos aspectos sociales que quedan fuera del ámbito de la medicina; cuando se quiera evaluar la CVRS se usará un instrumento que mida los efectos del estado de salud, y sólo de él, sobre la vida normal del individuo.

La segunda cuestión referida es la de las propiedades que deben cumplir los instrumentos para que sean válidos de utilizar. Estas son: pertinencia, que trata de conocer el grado en el que el contenido de una medida concreta se corresponde con los objetivos del investigador, y se evalúa mediante paneles de expertos y no expertos; validez o grado en el cual un instrumento proporciona información sobre el fenómeno que se pretende medir y no sobre otros, y se evalúa teniendo en cuenta la sensibilidad, especificidad y valor

predictivo del instrumento; fiabilidad o grado en que un instrumento está libre de error aleatorio; y sensibilidad, o habilidad de un instrumento para detectar cambios.

Sólo se elegirá un instrumento que cumplan unos mínimos de calidad respecto a los criterios expuestos (Tabla 2). Se planteará igualmente el objetivo del estudio, pues en base a aquél se elegirá el instrumento adecuado: si se desea estudiar la evolución individualizada o en pequeños grupos, necesitaremos un instrumento genérico que disponga de normas poblacionales que permitan ajustar las diferencias atribuibles a edad y sexo, y otro instrumento específico con gran sensibilidad; si se quiere evaluar diferencias entre dos terapias se usarán medidas de utilidad junto con otro específico.

Estándares de calidad de los instrumentos
- La correlación de la puntuación de un ítem cualquiera con la puntuación total de la escala será $> 0,4$
- La consistencia interna (coeficiente α de Cronbach) será $> 0,7$
- Los coeficientes de correlación indicadores de la validez serán $> 0,5$
- La estructura factorial de un cuestionario traducido y adaptado a otro país distinto del original debe replicar la estructura original

Tabla 2

Los autores ofrecen unas recomendaciones para el uso de la CV como medida del resultado: la medida de la CV incluirá áreas relevantes de la enfermedad estudiada; los métodos empleados serán válidos, repetibles, sensibles, aceptables y sin efecto 'suelo' y 'techo'; si es posible, los instrumentos habrán sido investigados y utilizados ampliamente con anterioridad; los dos tipos de medidas, perfil de salud e índice del estado de salud, se obtendrán con el mismo instrumento; y, los efectos de dos tratamientos se realizarán prioritariamente, sobre un ensayo clínico randomizado y doble ciego.

Por último, respecto de qué instrumentos utilizar, se recomienda el uso de específicos para cada enfermedad junto con la administración de uno genérico. El específico mide mejor los cambios en la evolución de los pacientes, y el genérico permite comparar los resultados con los de otras poblaciones de enfermos o incluso con la población sana. Los más utilizados, entre estos últimos, son el Perfil de Salud de Nottingham, el Perfil de Consecuencias de la Enfermedad, el cuestionario de salud SF-36, el cuestionario de Evaluación Funcional de Multidimensionalidad OARS, el Perfil de Calidad de Vida en Enfermos Crónicos PECVEC, el EuroQol 5-D y las Láminas COOP-WONCA.

El farmacéutico debería estar familiarizado con alguno de los instrumentos genéricos y específicos de las patologías en donde más frecuentemente realice intervenciones, pues la medida de los resultados humanísticos resulta de extraordinario interés en la evaluación de los resultados obtenidos.

(2) Rebollo P, Fernández-Vega F, Ortega F. La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en enfermos con hipertensión arterial. *Hipertens* 2001;18(9):429-39.

Coste iatrogénico de los AINEs.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se encuentran entre los fármacos de mayor utilización mundial, siendo el grupo de más amplio uso para el tratamiento de la artritis. No obstante, su utilización no está exenta de problemas, siendo los efectos secundarios de tipo gastrointestinal los que pueden originar serios problemas, incrementándose de este modo, de una forma significativa, los costes sanitarios. Así, en EE.UU., los costes sanitarios directos asociados con las complicaciones gastrointestinales (GI) se estimaron en 3.900 millones de dólares para la población con artritis, multiplicándose por 1,45 el coste de dicha patología, debido a estos eventos adversos.

Los autores (3) se proponen como objetivo determinar el coste medio del tratamiento de un evento GI en osteoartritis y artritis reumatoide, como consecuencia de la utilización de AINEs, en función de la localización geográfica para lo que analizan el "coste oculto" de estos medicamentos en Alemania, Australia, Bélgica, Finlandia, Francia, Holanda, Italia, España, Reino Unido, Suecia y Suiza.

Se pasaron dos cuestionarios a diferentes tipos de especialidades médicas con el fin de constatar los patrones de uso terapéutico en cada territorio. Los eventos evaluados fueron dispepsia y otras molestias GI, úlcera gastroduodenal sintomática, anemia con hemorragia oculta y eventos GI serios que requerían hospitalización. El período de utilización se estableció en 6 meses. La perspectiva del estudio fue doble: la de la sociedad y la del pagador del servicio de salud.

Se identificaron varios tipos de consumo de recursos, cuyas utilidades variaron interterritorialmente: la tasa de consultas médicas osciló de 1,2 a 5,7 por evento GI. Los procedimientos de diagnóstico, fundamentalmente endoscopias, se observaron entre 0,015 y 1,0 de media por cada problema evaluado. Entre 0,4 y 9,5 test de laboratorio se realizaron en los diferentes países y de 0,63 a 1,4 medicamentos fueron prescritos en cada situación.

Analizando el consumo estimado por cada tipo de evento GI secundario a los AINEs se observa, desde la perspectiva del agente pagador, que los predictores de costes difieren en cada complicación GI originada (Tabla 3); igualmente los costes globales variaron notablemente: la dispepsia osciló entre 47 y 680 US\$, la anemia, de 144 a 762 US\$, la úlcera, de 229 a 795 US\$, y la complicación más costosa fue, obviamente, el evento GI serio, que se evaluó entre 1787 y 6729 US\$, dependiendo de cada país.

	Dispepsia	Úlcera	Anemia	Evento GI serio
Consultas médicas	1,2 – 5,7	1,8 – 4,1	1,8 – 3,7	0,7 – 4,7
Proc. diagnóstico	0,015 – 1,0	0,75 – 2,2	0,3 – 2,2	0,1 – 2,4
Test laboratorio	0,4 – 9,5	1,7 – 9,2	0,3 – 10	0,1 – 8,2
Nº fármacos	0,63 – 1,4	1,0 – 2,4	0,9 – 1,7	0,9 – 1,4

Tabla 3

El coste derivado de las hospitalizaciones por las complicaciones graves fue el componente de mayor peso a nivel global, el cual se situó en un rango entre el 69 y el 96,3% del total de costes.

Una conclusión importante, desde el punto de vista farmacoeconómico, es la gran variabilidad de costes en los diferentes países, fruto de distintos costes unitarios, así como diferentes patrones de utilización de recursos, lo que implica que el estudio debe realizarse de forma individual en cada país. El coste estimado de cada evento ponderado por la probabilidad del mismo ofrecerá datos acerca del coste iatrogénico de los AINEs. El farmacéutico, mediante la implementación de programas de Atención Farmacéutica dirigidos a individuos de alto riesgo, puede producir sustanciosos ahorros en el consumo de recursos, colaborando en una menor incidencia de las complicaciones GI.

(3) Chevar C, Peña B, Al M, Rutten F with the Expert Panel on Resource Utilization. Healthcare resource utilisation and costs of treating NSAID-associated gastrointestinal toxicity. A multinational perspective. *Pharmacoeconomics* 2001;19(Suppl 1):17-32