

3

2015



MONOGRAFÍAS DE FARMACIA HOSPITALARIA Y DE ATENCIÓN PRIMARIA

Contribuyendo a los resultados en salud

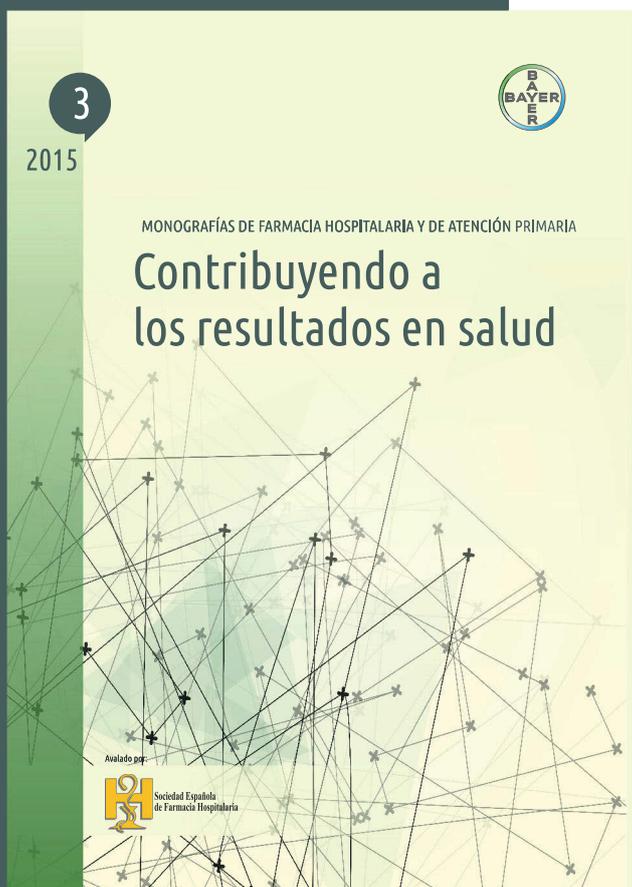
Avalado por:



Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria

Año 2015 Número 3



Edita:
BAYER HISPANIA, S.L.
Sociedad Unipersonal
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
C.I.F. N° B08193013

ISBN: 978-84-606-7049-0
DL B 8254-2015

Cómo citar esta obra
VV.AA. *Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Contribuyendo a los resultados en salud* (n° 3). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2015.

Reservados todos los derechos. Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcial, por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, reimpresión, etc.) sin autorización expresa del editor.

Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores.

3

MONOGRAFÍAS DE FARMACIA HOSPITALARIA Y DE ATENCIÓN PRIMARIA

CONTRIBUYENDO A LOS RESULTADOS EN SALUD

Número coordinado por:

José Luis Poveda Andrés

Presidente de la Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Consejo editorial

Miguel Ángel Calleja Hernández

Jefe de Servicio de Farmacia. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Intercentros Interniveles Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada

Ana Clopés Estela

Dirección Programa Política Medicamento. Institut Català d'Oncologia. Barcelona

Olga Delgado Sánchez

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Son Espases. Palma

Alicia Herrero Ambrosio

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Guadalupe Piñeiro Corrales

Jefe de Servicio de Farmacia. Area de Xestión Integrada Vigo. Vigo

José Luis Poveda Andrés

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

SUMARIO

Prólogo

Josep M^a Argimón i Pallàs

Presentación

Ana Clopés Estela

Cómo funcionan las monografías

12

1. Medidas de resultados en salud desde la Farmacia Hospitalaria

Pedro Gemio Zumalave,
Juan E. del Llano-Señarís

1. ¿Qué son los resultados en salud o "outcomes"?
2. Evaluación de resultados en farmacia hospitalaria
3. Conclusiones e ideas clave
4. Bibliografía



34

2. Adherencia como factor clave para conseguir el objetivo terapéutico

María Dolores Edo Solsona,
José Luis Poveda Andrés

1. Introducción
2. Enfermedades cardiovasculares
3. Diabetes
4. Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica
5. Esclerosis múltiple
6. Cáncer
7. VIH
8. Enfermedades psiquiátricas
9. Agentes biológicos en las enfermedades autoinmunes
10. Conclusiones
11. Bibliografía



68

3. Eficiencia en la práctica clínica: no en la selección sino en la reevaluación

Sandra Flores Moreno,
Roberto Marín Gil,
Javier González Bueno,
Francisco Javier Bautista Paloma

1. Introducción
2. Reversión
3. Utilidad de la evaluación de la efectividad: pago por resultados
4. Conclusiones
5. Bibliografía



102

4. Resultados centrados en el paciente: calidad de vida

Miriam Álvarez Payero,
Guadalupe Piñeiro Corrales,
Pedro Suárez Artime,
Goretti Duran Piñeiro

1. Introducción
2. Justificación
3. Resultados centrados en el paciente
4. Resultados reportados por pacientes con esclerosis múltiple: calidad de vida
5. Resultados reportados por pacientes oncológicos: calidad de vida
6. Conclusiones
7. Bibliografía

Prólogo



Josep Maria Argimon i Pallàs
Director de la Agència de Qualitat i
Avaluació Sanitàries de Catalunya

¿Por qué son importantes los llamados resultados en salud? ¿Por qué es relevante que los profesionales de la farmacia hospitalaria conozcan e incorporen a su práctica cotidiana conceptos como impacto de la falta de adherencia, evaluación, eficiencia, priorización, reinversión, calidad de vida o resultados centrados en el paciente? A éstas y otras preguntas estoy seguro de que la monografía que tienen en sus manos va a dar cumplida respuesta.

Personalmente me produce una gran satisfacción haber recibido la invitación por parte de los responsables de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) para prologar esta obra. Les recomiendo que la lean con atención. Varios son los argumentos que invitan a hacerlo. La categoría de sus autores, la temática elegida, la calidad de su contenido y la cuidada estructura y presentación de sus diferentes apartados.

Actualmente, la toma de decisiones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible y el aprendizaje por *benchmarking* de quienes obtienen con los mismos recursos los mejores resultados, son herramientas necesarias para impulsar unas buenas prácticas asistenciales. Si tenemos en cuenta que la terapéutica farmacológica es la intervención sanitaria más frecuentemente empleada, parece razonable que la optimización del impacto que el medicamento tiene sobre la salud, ya sea prolongando la supervivencia o mejorando la calidad de vida de los pacientes, sea una prioridad de todos los profesionales sanitarios y especialmente de los farmacéuticos.

En el entorno actual, caracterizado por la necesidad de optimizar al máximo los escasos recursos disponibles, la medida de resultados debe servir no sólo para mejorar la calidad

asistencial sino para orientar la planificación y compra de servicios y especialmente la financiación de una tecnología cada vez más compleja y de mayor impacto presupuestario, como es el medicamento.

Otro aspecto que considero relevante es la buena gobernanza de las entidades públicas. Lo es porque constituye el primer eslabón para garantizar la mejor atención a los ciudadanos utilizando de manera eficiente los recursos que la sociedad pone a nuestra disposición. No obstante, avanzar en la autonomía y en el buen gobierno de las instituciones sanitarias no es una tarea sencilla. Este objetivo requiere reforzar, como recomienda el Consejo de Europa en su manifiesto de 2012, principios como la rendición de cuentas, la transparencia organizacional, la equidad, calidad, eficacia, eficiencia o la sostenibilidad, entre otros aspectos.

La *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya* pretende contribuir a la mejora de la calidad, seguridad y sostenibilidad del sistema sanitario catalán. Para ello centramos nuestra atención en dos aspectos clave: la generación de conocimiento a partir de la evaluación de tecnologías sanitarias y la utilización intensiva de los datos que ponen a nuestro alcance los sistemas de información de que disponemos en el sector salud.

Como ejemplo de ello, quisiera destacar el papel que juega el Observatorio del Sistema

de Salud de Cataluña, cuya Central de Resultados hace públicos periódicamente los indicadores de calidad y eficiencia de la actividad asistencial desarrollada en la red pública de centros sanitarios. Cabe destacar que estos resultados han podido ser analizados, en gran medida, gracias al registro electrónico de la actividad asistencial y la integración de las diferentes fuentes de información disponibles. Su publicación constituye una clara muestra de nuestro compromiso con la transparencia y la rendición de cuentas.

También desearía efectuar una mención especial al proyecto “Essencial”, cuyo objetivo está muy relacionado con el capítulo dedicado a la reinversión. “Essencial” identifica prácticas clínicas de escaso valor -entre ellas determinados fármacos- y promueve recomendaciones para evitar su realización. Partiendo del conocimiento y la evaluación se apuesta por la mejora de la práctica clínica y se contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Finalmente, quisiera agradecer a la SEFH tanto su invitación como su buen criterio en la elección de esta monografía. “Contribuyendo a los resultados en salud” profundiza en todas las vertientes de esta amplia área de conocimiento de forma rigurosa y exhaustiva, y constituye una gran aportación al ejercicio de la farmacia hospitalaria. Se trata sin duda de una gran iniciativa a la que hay que dar la bienvenida y que merece la lectura y la atención del conjunto del sector sanitario.

Presentación



Ana Clopés Estela

Dirección Programa Política Medicamento.
Institut Català d'Oncologia. Barcelona.

El Consejo Editorial de las Monografías de Farmacia Hospitalaria decidió que la tercera monografía fuese una aportación a la reflexión sobre la aportación en los resultados en salud, y en concreto de la aportación de resultados en salud en la práctica de la farmacia hospitalaria. Tras el origen de esta idea, y al poder leer y disfrutar los capítulos y el prólogo, podemos decir que fue una decisión acertada, tanto en los contenidos y autores como en el momento seleccionado. La publicación de esta monografía en este momento puede ser de utilidad para nuestro colectivo ya que podemos observar que se están produciendo cambios importantes en nuestro entorno. La sociedad en general, y los pacientes en particular, están cada vez más solicitando rendición de cuentas sobre las decisiones y sobre los resultados de las intervenciones sanitarias. Y, como bien indica en el prólogo Josep M^a Argimón, ante ello debemos dar respuesta los farmacéuticos de hospital, tanto desde el punto de vista de nuestra actividad y asistencia como de la tecnología que nosotros somos responsables, el medicamento. Y para dar esta respuesta y potenciar nuestra orientación a resultados, es de interés disponer de elementos tanto formativos y divulgativos como de reflexión.

Para el desarrollo de esta Monografía se ha seleccionado como punto de partida y primer capítulo una revisión metodológica de qué se consideran los resultados en salud junto con una revisión de experiencias de evaluación de los mismos en farmacia hospitalaria. Complementado esta primera aproximación, el tercer capítulo incide en las diferentes estrategias para incrementar la eficiencia de los medicamentos y en concreto como desde la Farmacia Hospitalaria pueden y deben ser lideradas.

El segundo capítulo analiza unos de los aspectos donde claramente el farmacéutico de hospital, y en concreto desde las Unidades de Pacientes Externos, se está desarrollando un liderazgo en el desarrollo de estrategias de mejora de la adherencia a los tratamientos. Este aspecto, que podría considerarse concreto y parcial, en términos de resultados en salud, es de gran utilidad en la globalidad de la Monografía por dos razones. La primera razón es por ser la adherencia un aspecto en que su valoración y en la definición de estrategias implica una alta interacción y pacto entre el profesional sanitario, en concreto el farmacéutico, y el paciente, y consecuentemente visualiza el compromiso con el pa-

ciente. Y la segunda razón es por la estrecha relación entre adherencia y resultado final de salud, aspecto ampliamente analizado en este capítulo.

Y, por último, en el cuarto capítulo los autores tienen como objetivo contribuir al conocimiento de los instrumentos de medición de resultados centrados en el paciente, realizando una profunda revisión de los mismos. De esta manera se pone a disposición de los lectores los conocimientos suficientes para que se pueda poner en la práctica, ya sea tanto en proyectos de investigación, como en la práctica asistencial.

Podemos decir que la publicación de esta tercera monografía, "Contribuyendo a los resultados en salud" tiene todo su sentido tras la segunda, denominada "Compromiso con el paciente", ya que los farmacéuticos de hospital tienen una clara responsabilidad y a su vez un reto importante de cumplir este compromiso a través de la evaluación de los resultados, tanto de la asistencia prestada desde sus servicios como de los medicamentos y tecnologías que son evaluados e introducidos en la práctica asistencial.

Cómo funcionan las monografías

Novedades y contenidos específicos en formato digital
para Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria



Esta monografía presenta un total de cuatro capítulos bajo el lema “Contribuyendo a los resultados de la salud” de diferentes autores, que ofrecen una visión general de gran interés para la farmacia hospitalaria.

Funcionalidades

ÍNDICE INTERACTIVO

Acceso directo a cualquier capítulo.

BÚSQUEDAS

Fácil localización de cualquier término en la publicación.

PUNTOS DE LIBRO

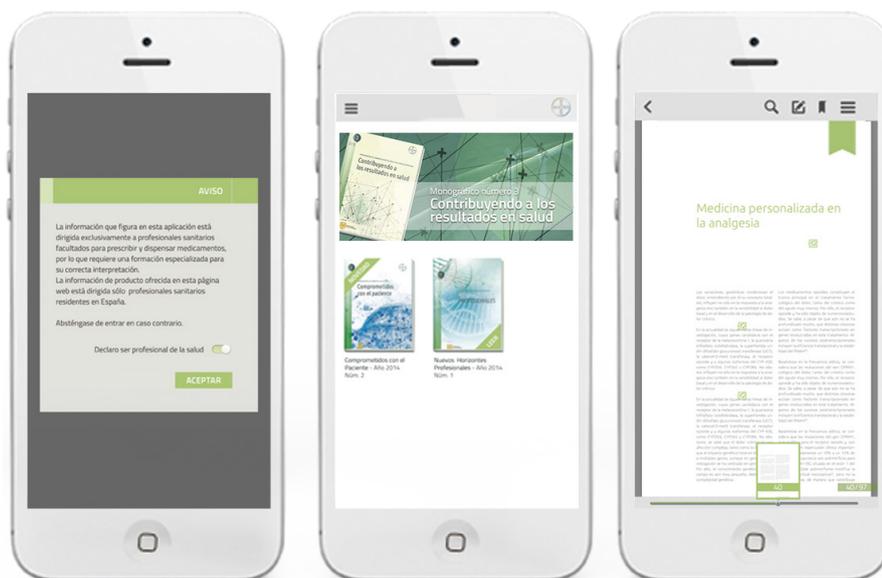
Permiten marcar y encontrar cualquier página de la publicación.

ANOTACIONES

Un sistema que posibilita al lector realizar anotaciones disponibles también al acceder desde cualquier otro dispositivo.

RECURSOS INTERACTIVOS

Permiten consultar la ficha del autor, enviarle un email o compartir contenido en twitter.



Compatible con sistemas
Windows, iOS y Android



1

Medidas de resultados en salud desde la Farmacia Hospitalaria

Pedro Gemio Zumalave, Juan E. del Llano-Señarís



Pedro Gemio Zumalave

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria.



Juan E. del Llano-Señaris

Director, Fundación Gaspar Casal, Madrid.

Índice

1. ¿Qué son los resultados en salud o "outcomes"?
2. Evaluación de resultados en farmacia hospitalaria
3. Conclusiones e ideas clave
4. Bibliografía

1. ¿Qué son los resultados en salud u “outcomes”?

Una enfermedad o problema de salud tiene una evolución natural con diferentes transiciones (prepatogénica, patogénica subclínica, prodrómica, clínica y de resolución). Llamamos **resultados en salud** (*outcomes*) a los cambios en el estado de salud que muestra un paciente gracias a una intervención sanitaria. Para conseguir estos **resultados**, todo sistema sanitario invierte una serie de recursos (*inputs*).

La relación que tienen los resultados de salud con los recursos utilizados no suele ser directa y proporcional (de uno a uno). Dos pacientes con diferentes patologías, por ejemplo uno con neumonía y otro con un proceso oncológico, pueden tener un consumo de recursos muy diferente. Además, el consumo de recursos dentro de una misma patología puede variar enormemente dependiendo del lugar donde es tratada (*post code prescribing*), e incluso depender del equipo de profesionales por el que es atendida (variabilidad en la práctica clínica). En resumen, la ob-

tención de resultados en salud va a depender de los siguientes factores:

- Necesidad sanitaria manifestada en la evolución natural de la enfermedad.
- Uso y disponibilidad de recursos para esa patología.
- La efectividad de la utilización de estos recursos en las intervenciones sanitarias, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

El creciente interés por los resultados en salud se produce tras la eclosión de la medicina basada en la evidencia, que no es otra cosa que epidemiología clínica con un envoltorio más atractivo para los médicos y otros profesionales de la salud. Existe controversia en cuanto a su utilidad para tomar decisiones sobre los pacientes en general, y la duda en algunos clínicos de que sirva para los pacientes individuales, con sus características especiales

que les hacen diferentes de otros. Un ejemplo: los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina reducen la mortalidad por infarto de miocardio en muchos grupos de pacientes. Los **ensayos clínicos** aleatorizados que propiciaron su aprobación se hicieron con pacientes con enfermedad grave, sin tratamiento y con escasa esperanza de vida. Como resultado se consiguió aumentar esta esperanza de vida, aunque algunos pacientes murieron. Además, en los pacientes con menor gravedad, el beneficio del tratamiento no fue significativo. Los posteriores metaanálisis de todos los ensayos demostraron un mayor beneficio, con menos efectos secundarios, en los pacientes de alto riesgo. En un ensayo clínico aleatorizado para pacientes con bajo riesgo no se halló mejoría alguna en síntomas ni en calidad de vida. Así, si tratamos pacientes con menos riesgo para intentar retrasar el evento cardíaco, los efectos secundarios aumentan. Por tanto, aumentará el coste de los servicios médicos para este grupo y sería necesario un seguimiento a largo plazo para determinar adecuadamente el beneficio del tratamiento. Todo ello nos lleva a reivindicar la necesidad de contar con la perspectiva y la experiencia del paciente con los distintos tratamientos. En algunas situaciones sí sabemos que hay beneficios considerables (eficacia como *outcome*) en personas tratadas de manera incipiente, como es el caso de las estatinas. La demostración de una adecuada relación coste-efectividad para esta intervención es otra tarea. De hecho, el subgrupo de pacientes con dicha relación positiva serían aquellos con un alto riesgo de enfermedad coronaria por la presencia de varios factores de riesgo asociados, no sólo con colesterol alta. Aumentar la franja de recomendaciones de tratamiento a otros grupos de más bajo riesgo es motivo de controversia.

Los resultados en salud deben servir como medida de la **efectividad** del sistema sanitario, incluyendo todas aquellas actividades que estén implicadas en las diferentes transiciones de estados de salud (tanto preventivas como curativas y rehabilitadoras). La finalidad debería ser orientar en la toma de decisiones sanitarias más beneficiosas en términos de salud.

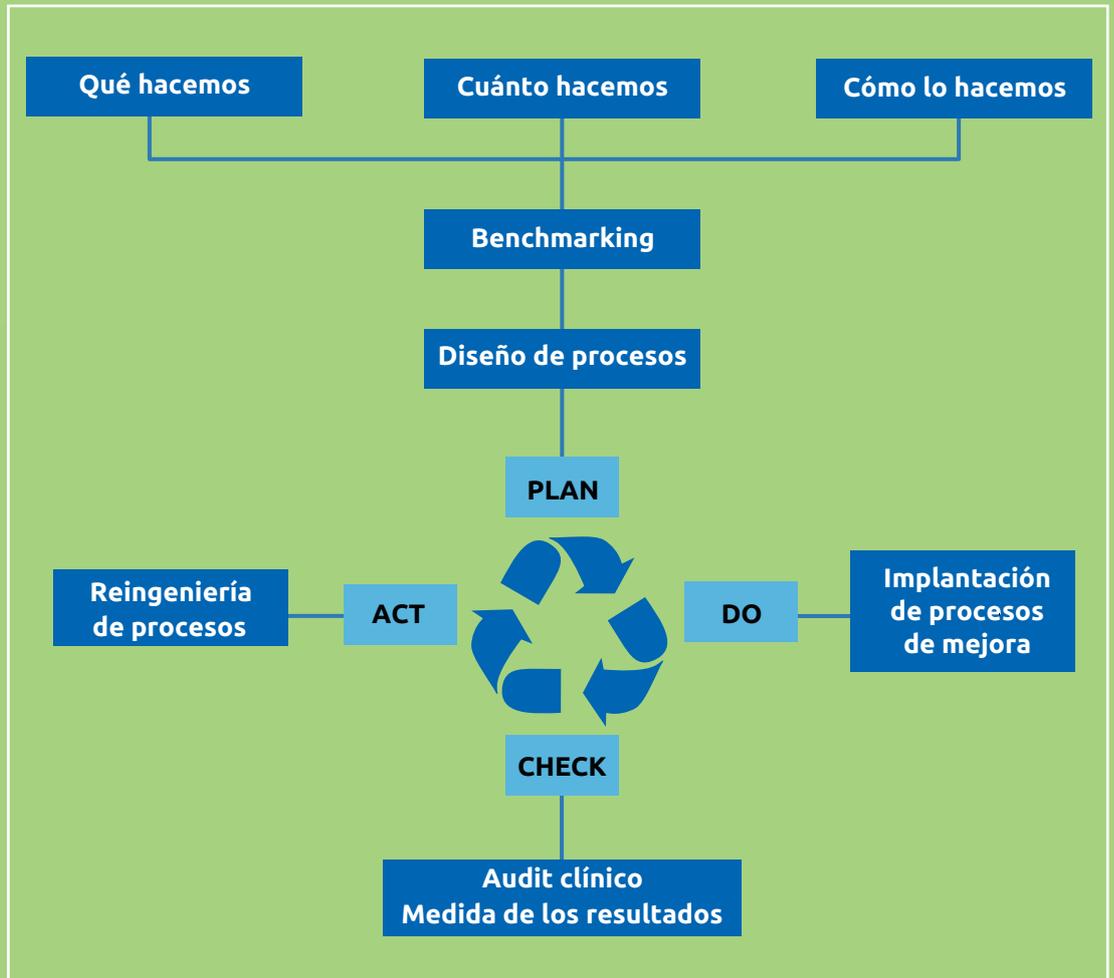
Los datos clínico-administrativos derivados de la información que se recoge habitualmente y de forma sistemática para la gestión de los servicios sanitarios de las distintas poblaciones atendidas permiten, convenientemente analizados, generar información sobre la salud y los resultados de la asistencia sanitaria de una manera precisa y coste-efectiva, así como responder cuestiones como: ¿de qué modo varía la utilización de procedimientos, fármacos y otros servicios en función de características personales como la edad, el sexo, los ingresos y el estado de salud?, ¿cómo varía en función de la forma de pago?, ¿cómo varía entre hospitales y regiones?, ¿cómo varían los resultados en salud y sus costes, a lo largo del tiempo, en función de la financiación, la geografía o la caracterización del sistema? y ¿cómo se relacionan los resultados en salud con los procesos de asistencia sanitaria?

Lo ideal sería tener la posibilidad de obtener todos estos datos de modo comparativo entre diferentes proveedores de servicios sanitarios, para así poder planificar adecuadamente un análisis de situación y una estrategia con una toma de decisiones correcta (Figura 1). Sin embargo, esto no siempre es posible por diferentes razones, entre las que destacan la falta de coordinación entre los diferentes niveles asistenciales, el débil liderazgo clínico, las prácticas de gestión ineficien-

F01

Figura 1.

Análisis de situación y estrategia en resultados en salud.



tes y la falta de motivación política para llevar a cabo evaluaciones por comparación.

1.1. La investigación en resultados en salud y sus fuentes principales de obtención de datos

La investigación en resultados en salud es una actividad multidisciplinaria centrada en la evaluación y el conocimiento de múltiples áreas científicas, principalmente investigación clínica, psicometría, epidemiología, farmacoeconomía y una de reciente desarrollo como es la gestión de las enfermedades.

La investigación en resultados en salud se nutre principalmente de los ensayos clínicos o explicativos y de los ensayos pragmáticos. En los primeros, el objetivo es medir la eficacia de una intervención que suele estar muy estandarizada; suelen compararse diferentes intervenciones o incluso una intervención frente a placebo. El diseño de este tipo de estudios pone énfasis en igualar los predictores de la variable resultado, y los sujetos participantes deben cumplir criterios estrictos de inclusión que buscan homogenizar al máximo la muestra de pacientes para que la probabilidad de demostrar estadísticamente un beneficio sea máxima. Para la medida de la variable resultado suelen utilizarse técnicas de enmascaramiento (simple, doble ciego...) con el fin de evitar posibles sesgos de observación. Normalmente la variable final suele ser de carácter fisiológico y en el análisis de los datos se incluyen los malos cumplidores con el tratamiento o en el protocolo de estudio.

En el caso de los ensayos pragmáticos, su objetivo es medir la efectividad de la inter-

vención, que normalmente está muy individualizada según las características de los pacientes (comorbilidad, edad...), y además está sujeta a la práctica clínica habitual de los profesionales. El diseño de estos estudios busca el máximo beneficio para cada paciente en particular y el resultado que se pretende es clínico (mejoría clínica o de tránsito entre estados de salud). Para medir estos resultados no se utilizan técnicas de enmascaramiento y el análisis de los datos se hace por intención de tratar (Tabla 1).

Tradicionalmente, la investigación médica ha centrado su actividad en la medida de variables clínicas centradas en la sintomatología y en pruebas de laboratorio como medida de la efectividad de las diferentes intervenciones sanitarias. La investigación en resultados en salud incluye además otras medidas orientadas hacia la preferencia de los pacientes, como pueden ser aquellas relacionadas con la calidad de vida, la satisfacción y el análisis de coste-efectividad.

Este enfoque más global en la valoración de resultados relacionados con la salud-enfermedad está ganando cada vez más importancia por diversos factores:

- El aumento de la esperanza de vida y determinados estilos de vida han producido una serie de enfermedades y secuelas de carácter crónico para las cuales las evaluaciones anteriores, sólo orientadas a variables fisiológicas, no son suficientemente sensibles.
- En la actualidad, los pacientes demandan cada vez más mayor conocimiento sobre su enfermedad y, por tanto, participación en su proceso de recuperación. En esta situación, la **calidad de vida** adquiere

T01

Tabla 1.

Conceptos de eficacia, efectividad y eficiencia²².

Concepto	Definición	Pregunta a la que responde
Eficacia	Capacidad de lograr un efecto deseado en unas condiciones predefinidas	¿Puede funcionar?
Efectividad	Capacidad de lograr un efecto deseado en condiciones reales	¿Funciona?
Eficiencia	Capacidad de lograr un efecto deseado con el mínimo posible de recursos	¿Compensa económicamente?

T02

Tabla 2.

Diferencia entre ensayo pragmático y ensayo explicativo.

	Ensayo explicativo	Ensayo pragmático (desde la práctica clínica)
Objetivo	Medir la eficacia	Medir la efectividad
Intervención	Muy estandarizada (dosis y periodicidad fija, personal muy entrenado, tratamientos concomitantes controlados, etc.)	Individualizada (dosis y periodicidad flexibles, seguimiento habitual para cada paciente, tratamientos concomitantes flexibles, etc.)
Tratamiento de comparación	Uno activo, placebo (si es ético) o ninguno (si es ético)	El habitual en la práctica clínica
Diseño	El énfasis se pone en igualar los predictores de la variable resultado en dos grupos de comparación. Criterios de inclusión estrictos. Técnica de enmascaramiento (ciego, doble ciego)	El énfasis se pone buscar el beneficio máximo para cada paciente, sin criterios de inclusión y sin técnicas de enmascaramiento
Resultado buscado	Variable fisiológica	Variable clínica

re vital importancia en la elección de diferentes alternativas encaminadas a conseguir un mismo resultado.

- Pacientes con una misma afección se tratan de manera diferente en distintos países o regiones dentro de un mismo país. Es, pues, necesaria la búsqueda de indicadores que posibiliten la comparación entre diferentes áreas de gestión sanitaria y nos permitan hacer un análisis de situación acertado.
- La búsqueda de competitividad en los servicios sanitarios tiene como objetivo principal aumentar la calidad en la intervención sanitaria, y no una mera constricción de los costes. Para ello es fundamental medir los resultados de un modo amplio y no sólo basarnos en la morbilidad y la mortalidad a corto plazo.
- Existe una gran conexión entre las diferentes dimensiones de los individuos (sociodemográfica, psicosocial, laboral) y los resultados de salud obtenidos¹.
- La gran controversia existente en cuanto a la información proporcionada por los ensayos clínicos y la generalización de sus resultados.

1.2. Variables de resultados en salud según diferentes perspectivas

El interés por los resultados en salud puede variar significativamente en función del sujeto u organización demandante de la información. Podemos entender que las prioridades no son las mismas para el paciente, el médico, el gestor y el financiador de los recursos,

o incluso un investigador o un posible futuro proveedor de tecnología sanitaria.

Normalmente los pacientes mostrarán preferencias relacionadas con la mejora en el estado de salud y la calidad de vida, y con la solicitud de un mayor empoderamiento respecto a su proceso terapéutico.

Para el médico o clínico, el interés principal será aprovisionarse de una asistencia sanitaria de calidad basada en las mejores evidencias de efectividad y que éstas le reporten beneficios en los estados de salud percibidos por los pacientes

El gestor o el financiador del servicio sanitario pondrá hincapié en los costes y las rendiciones de cuentas de las intervenciones realizadas, la calidad de la asistencia prestada y la satisfacción de los pacientes o usuarios.

De mayor relevancia, y sin embargo poco tenida en cuenta hasta el momento, es la perspectiva del conjunto de la sociedad. En este caso, lo preferente es obtener no sólo ganancias en términos de salud, sino también realizar una asignación de los recursos de manera racional y con garantías de que sean adjudicados a aquellas intervenciones que obtengan una óptima eficiencia.

Por tanto, al realizar investigación en resultados en salud es importante tener una visión global de las diferentes realidades de los pacientes para poder hacer una valoración en conjunto de los resultados obtenidos tras una intervención sanitaria o sociosanitaria. Está claramente demostrada la existencia de variables intermedias o modificadoras de las intervenciones sanitarias, cuya interferencia sobre los resultados en salud es muchas veces preponderante. Como ejemplo, en muchas ocasiones el desconocimiento o la falta

de adherencia de los pacientes a las intervenciones prescritas para la mejora de su patología pueden suponer un alto coste al sistema

derivado de los ingresos hospitalarios, y por tanto un empeoramiento de los resultados en salud a conseguir².

2. Evaluación de resultados en farmacia hospitalaria

2.1. Búsquedas de racionalización del gasto farmacéutico y modelos de riesgo compartido como oportunidad para la investigación en resultados en salud

La reciente crisis económica-financiera que lleva impactando con especial crudeza en los países del sur de Europa desde mediados del año 2007 ha traído consigo la realización, por la mayor parte de las administraciones públicas, de políticas relativas a la contención del gasto en casi todos los ámbitos del sector público (infraestructuras, sanidad y educación). Mención especial merece a este respecto el gasto asociado a la prestación farmacéutica, y en especial la hospitalaria, que desde principios del año 2000 ha mostrado un comportamiento de crecimiento fuerte (crecimientos anuales superiores al 10%)³.

Ante esta situación, desde los diferentes gobiernos se ha propiciado la aprobación de reales decretos encaminados a intentar frenar esta realidad (RD-L 4/2010, RD-L 8/2010, RD-L 16/2012). Entre tales medidas se incluyen la reducción de los salarios del personal del Sistema Nacional de Salud, la reforma del sistema de precios de referencia, la reducción del precio industrial de los genéricos, los descuentos obligatorios en los medicamentos sin precio de referencia, así como descuentos y modificaciones en los márgenes de las oficinas de farmacia, y la introducción de diversos copagos a los usuarios. La traducción de estas políticas en los resultados en salud de la población de momento es desconocida, aunque van surgiendo síntomas relacionados con la insatisfacción de los usuarios y se van perfilando las posibles consecuencias de dichas decisiones^{4,5}.

Esta difícil situación está sirviendo además para suscitar la introducción de cierta inno-

vación en los modelos de gestión y evaluación de la tecnología sanitaria asociada al medicamento en nuestro país^{6,7}. En el ámbito de la evaluación, destaca como relevante el papel del grupo GENESIS perteneciente a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), el cual ha desarrollado una metodología de trabajo en red entre la mayoría de las comisiones de farmacia y terapéutica (CFT) del país⁸. Este trabajo colaborativo ha dado lugar a la elaboración de informes de evaluación de nuevos medicamentos en los que se incluyen su posicionamiento terapéutico (condiciones de uso, algoritmos y recomendaciones para el intercambio terapéutico). También se ha aportado a las CFT las claves y el procedimiento para que asuman su rol institucional en la evaluación de los fármacos en situaciones especiales, de la promoción de protocolos asistenciales y fomento en la evaluación de resultados en salud².

En cuanto a la gestión, se están fomentando nuevas relaciones entre los proveedores de medicamentos y las administraciones sanitarias con el fin de intentar paliar la incertidumbre que existe entre la eficacia de un medicamento demostrada en los ensayos clínicos aleatorizados y su efectividad cuando se utiliza en la práctica clínica habitual. Así, a este respecto, cabe destacar la realización de acuerdos de riesgo compartido (ARC), que están sirviendo como punta de lanza en la introducción de la investigación en resultados en salud en nuestro entorno.

Los ARC son contratos entre los citados actores en los cuales los ingresos del proveedor de medicamentos se ligan a la consecución de unos objetivos acordados por volumen (acuerdos precio-volumen), por utilización o por resultados en salud alcanzados con la innovación terapéutica puesta en el mercado

(Figura 2). Dentro de estos últimos podemos distinguir los acuerdos individuales con garantía de devolución, los acuerdos basados en el coste-efectividad y los acuerdos basados en los resultados clínicos. En los primeros, si el paciente no responde se suspende el tratamiento y la empresa devuelve el dinero. Como ejemplo reciente (año 2014), el llevado a cabo con el principio activo fampridina (fármaco aprobado para los pacientes con esclerosis múltiple y trastornos del movimiento), según el cual se ofrece gratuitamente el tratamiento durante 2 semanas, se evalúa su efectividad y, si ha sido efectivo, se continúa y a partir de entonces es reembolsado por la administración; en caso contrario, se suspende.

En los acuerdos basados en resultados clínicos se fija de común acuerdo el objetivo y, si no se consigue, el laboratorio reduce el precio con arreglo a unos baremos preestablecidos.

Los posibles beneficios de los ARC serían⁹:

- Alineación de objetivos comunes entre las administraciones y los proveedores de medicamentos con la finalidad de obtener una financiación coste-efectiva. De este modo y mediante la colaboración entre ambas partes se conseguiría promocionar los buenos resultados en salud de manera conjunta con el beneficio institucional que conllevaría para ambos actores.
- Reducir la incertidumbre en la utilización de una nueva tecnología sanitaria y al mismo tiempo conocer la efectividad real de la tecnología a financiar.
- Limitar el impacto presupuestario por el uso de estos medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.

F02

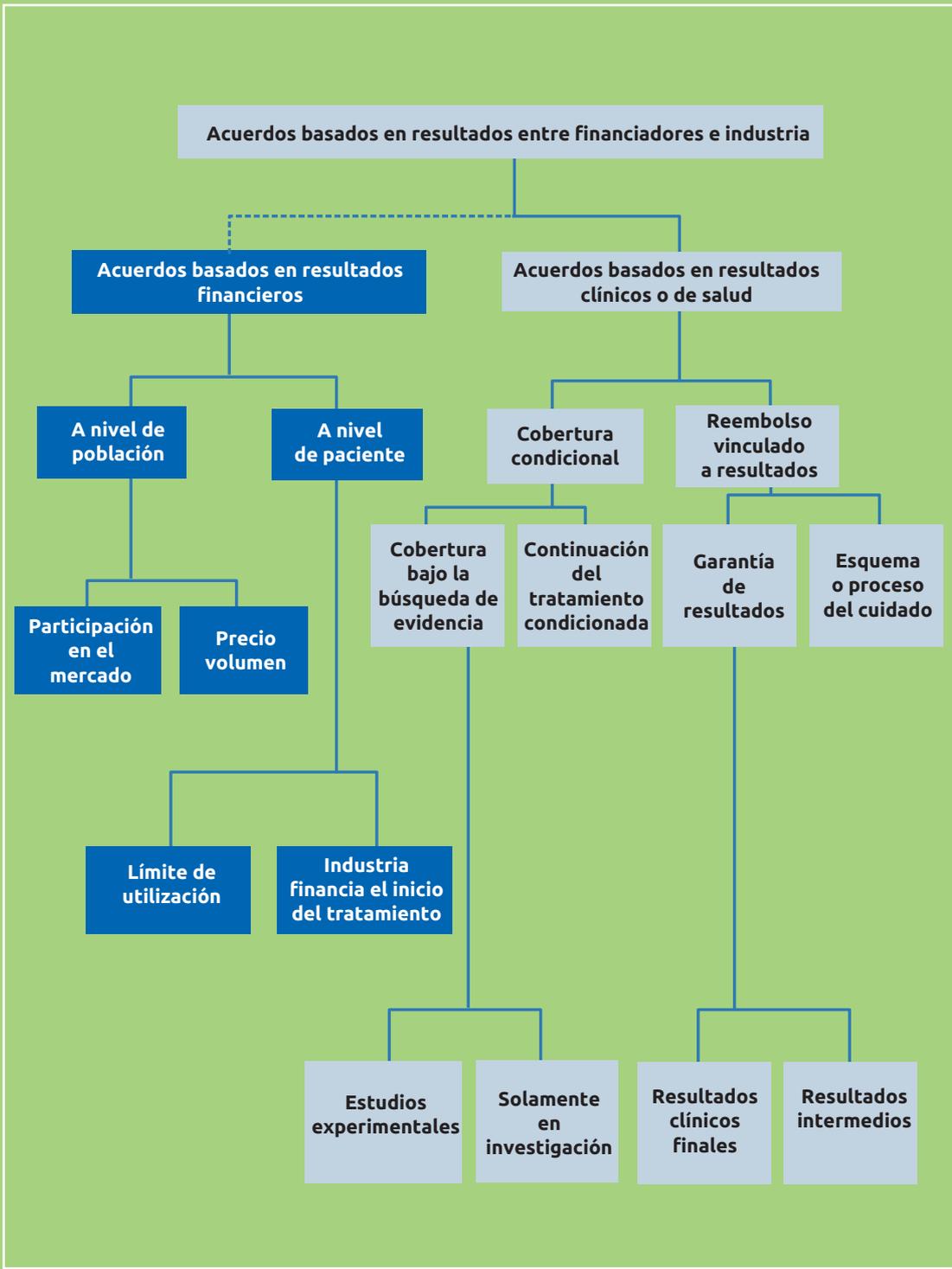


Figura 2. Tipos de acuerdos de riesgo compartido⁶.

- Favorecer el acceso de posibles beneficiarios a los nuevos tratamientos.
- Fomentar el seguimiento y la farmacovigilancia de las innovaciones terapéuticas de una manera más estrecha.

Adicionalmente a los ARC también se han ido desarrollando otros acuerdos algo diferentes, como son los acuerdos de financiación sujetos a la comunicación de resultados (*coverage with evidence development*). Este tipo de acuerdos, generalmente destinados a dispositivos médicos, condicionan su financiación a la recolección y la comunicación por parte de los proveedores de datos adicionales sobre el uso de la tecnología médica en condiciones reales. De este modo se permite a los proveedores poner en el mercado con rapidez sus productos, y a los gestores sanitarios obtener un conocimiento veraz sobre la efectividad de estos productos en tiempo real para así continuar o no financiándolos en función de dichos resultados¹⁰.

Ambos acuerdos rompen con el paradigma anterior sobre la financiación de medicamentos, mediante el cual se introducían en el mercado según los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y se financiaban con el único criterio de facturación según la cuantía de utilización sin recabar en los resultados finales obtenidos. Sin embargo, también es verdad que este tipo de acuerdos requieren el desarrollo de una gran tecnología asociada al seguimiento de los resultados que, en según qué población de pacientes, hoy en día no sería factible contemplar. Actualmente, la mayor parte de los casos en que se están planteando son para la introducción de medicamentos huérfanos o bien con un gran impacto económico relacionados con patologías limitantes graves (oncohematológicas, infecciosas, reumatológicas o raras)¹¹.

2.2. Acuerdos de riesgo compartido e investigación en resultados en salud en España

La experiencia con los ARC y la investigación en resultados en salud en España es algo reciente. El marco legal que hace posible la implantación de este tipo de contratos en el ámbito de las comunidades autónomas y los hospitales es la Ley 29/2006, que señala que al estado le corresponde la competencia exclusiva de regular la oferta de medicamentos para todo el Sistema Nacional de Salud y establecer el precio industrial máximo. Esta legislación establece como competencias de las comunidades autónomas la implantación y el impulso de todas las políticas relacionadas con la demanda de medicamentos y su uso racional. Por tanto, con el objetivo de fomentar un uso racional de los medicamentos, los ARC y la investigación en resultados en salud podrían tomar un protagonismo especial en la gestión sanitaria de las diferentes comunidades autónomas. Las comunidades autónomas más activas actualmente en este tipo de experiencias de gestión son Andalucía, Cataluña y País Vasco.

2.2.1. Andalucía

En el año 2010, el Hospital Virgen de las Nieves¹², de Granada, y GlaxoSmithKline firmaron el primer ACR en España. En este acuerdo se vinculó el precio del ambrisentán para el tratamiento de la hipertensión pulmonar a los resultados en salud obtenidos. Así, se acordó el seguimiento de los pacientes que iniciaron el tratamiento con este medicamento y el pago se estableció en función de los resultados obtenidos en las siguientes pruebas a las 12 semanas:

- Prueba de la marcha de 6 minutos.
- Tiempo hasta el empeoramiento clínico.

- Clase funcional (cambio desde el momento basal hasta la semana 12).
- Índice de disnea de Borg (escala de disnea mediante la valoración por el paciente en una escala unidimensional visual analógica directa).
- Calidad de vida (SF-36, función física).
- BNP/NT-pro BNP (péptido natriurético cerebral/porción amino terminal del pro-BNP, biomarcador obtenido por análisis en suero).

medida indirecta de secreción diaria de hormona del crecimiento.

- Concentraciones séricas de IGFBP-3 (IGF *binding protein* 3): proteína principal transportadora de IGF-1, se utiliza para el diagnóstico y el seguimiento del déficit de hormona del crecimiento (variable secundaria).
- Adherencia al tratamiento: una mala adherencia al tratamiento puede llevar al fracaso de este y se considera uno de los criterios para suspenderlo.
- Calidad de vida: medida mediante el EuroQol 5D puede ayudar a establecer relaciones entre calidad de vida y efectividad del tratamiento.

Este tipo de acuerdo, además de medir variables clínicas tradicionales, tenía en cuenta la valoración de la calidad de vida de los pacientes y proporcionaba una visión más global en cuanto a los resultados a obtener con este fármaco.

Posteriormente a este ACR, el mismo hospital también llegó a otro acuerdo con los proveedores de hormonas de crecimiento (somatropina), en el cual asociaban una serie de variables con el pago del medicamento:

- Cambio en la velocidad de crecimiento en altura (cm/año) como variable principal y alineada con los criterios de valoración (*endpoint*) primarios utilizados en los ensayos clínicos aleatorizados que motivaron las diferentes aprobaciones de medicamentos con somatropina (basal y a los 9 y 15 meses de iniciar el tratamiento).
- Velocidad de crecimiento en peso: medida en el momento basal y a los 9 y 15 meses.
- Concentraciones séricas de IGF-1 (*insulin-like growth factor* 1): se utiliza como

medida indirecta de secreción diaria de hormona del crecimiento.

En el ámbito de la oncología, con el fármaco cetuximab para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico también se establecieron este tipo de estrategias. En este caso la variable a tener en cuenta fue la mediana de supervivencia. El laboratorio farmacéutico se comprometía a pagar el coste de los tratamientos de aquellos pacientes que no alcanzaran una mediana de supervivencia negociada con anterioridad.

Otro ejemplo también relacionado con la oncohematología fue el de los acuerdos establecidos con el principio activo pegfilgrastim, utilizado como tratamiento de soporte para evitar complicaciones, como la neutropenia febril, asociadas a la quimioterapia. En esta ocasión se estableció como factor de negociación el porcentaje de pacientes que sufrían neutropenia febril definida como una determinación de la temperatura corporal $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$, más de una hora en un paciente con valores de neutrófilos $<1 \times 10^9/\text{l}$, según

los criterios de toxicidad común del *National Cancer Institute* 4.0 en el total de los ciclos de quimioterapia. Los pacientes incluidos en este acuerdo fueron los subgrupos de pacientes con cáncer de mama y linfoma difuso de células grandes en quienes este fármaco había demostrado mejor comportamiento en la prevención de la neutropenia febril. Se estableció un mínimo de ciclos a recibir en ambos casos y un porcentaje de aceptabilidad de neutropenia febril. A partir de este porcentaje, el exceso de neutropenia febril era pagado por el proveedor.

Los ARC exigieron el desarrollo de una infraestructura adecuada entre el proveedor y el hospital para consensuar los resultados obtenidos, así como la mediación de una gestora externa al proceso para garantizar la máxima transparencia.

El gobierno autonómico publicó la resolución sobre *Armonización de los criterios de utilización de medicamentos en los centros del Servicio Andaluz de Salud*¹³, cuyo objetivo es “proveer de una prestación farmacéutica equitativa y eficiente centrada en el ciudadano y enfocada en los resultados en salud”, con lo que se sientan las bases de la realización de trabajos de investigación en resultados en salud en esta comunidad.

De este modo se crea una comisión interdisciplinaria asesora para la armonización de los criterios de utilización de medicamentos de alto impacto sanitario, social y económico en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud. El funcionamiento de la comisión, así como las decisiones sobre qué medicamentos se van a evaluar, se hace con la participación de las sociedades científicas, asociaciones de pacientes, diferentes CFT de los hospitales, la Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA), el Centro Andaluz

de Documentación e Información del Medicamento (CADIME) y universidades. Como resultado se elaboran, de modo consensuado por estas partes, diversos protocolos de uso de medicamentos, y en algunos de ellos se establecen estrategias para realizar estudios de resultados en salud¹⁴.

Como ejemplo pongamos el caso de la valoración del eculizumab, fármaco que tiene como indicación autorizada el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Para ello se ha elaborado un protocolo que unifica los criterios de indicación y suspensión del tratamiento, pero también se establece la obligatoriedad de realizar el seguimiento y la comunicación de los resultados de los pacientes tratados con este fármaco. Los criterios a tomar en cuenta son generalmente clínicos (analíticos, requerimiento de transfusiones, número y tipo de eventos tromboembólicos, infecciones y eventos adversos sufridos).

También para los pacientes con esclerosis múltiple que necesiten una segunda línea de tratamiento con fingolimod o natalizumab se ha establecido un registro de seguimiento en el que se comunican, como resultados del seguimiento con un mínimo de 6 meses de periodicidad, datos relativos al número de brotes sufridos por el paciente, número de brotes con necesidad de tratamiento con corticoides, valoración de la escala EDSS, datos de adherencia al tratamiento y suspensión o no de este.

2.2.2. Cataluña

En el caso de Cataluña, el Servicio Catalán de Salud (Catsalut), en su plan de salud 2011-2015, establece como uno de sus objetivos estratégicos en el ámbito de la atención farmacéutica el desarrollo de nuevos esque-

mas de contratación de atención sanitaria que incorporen el pago de medicamentos según los resultados clínicos. Para el desarrollo de esta estrategia se crea el *Programa d'harmonització farmacoterapèutica de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria* (PHFMHDA)¹⁵. Dentro de los objetivos de este programa se establece el de asegurar la equidad en el acceso a la medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria y la mejora de los niveles de eficiencia y efectividad, así como de la utilidad terapéutica teniendo en cuenta la disponibilidad de recursos. Estos objetivos se desarrollarán mediante la armonización de los protocolos farmacoterapéuticos dentro de la comunidad, la propuesta y la promoción de medidas para la óptima implantación de dichos protocolos y, por último, asegurando mediante su registro el seguimiento tanto del impacto presupuestario como de los resultados clínicos y los resultados en salud de las medidas tomadas. Para apoyar estas medidas se establece la necesidad de crear sistemas de información disponibles en todos los centros hospitalarios, que posibiliten la recogida de datos referentes al seguimiento y la evaluación de estos tratamientos.

El primer ejemplo de esta estrategia tuvo lugar entre el *Institut Català d'Oncologia* y el laboratorio AstraZeneca en 2011, que trabajaron conjuntamente en la evaluación de los resultados del gefitinib en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Este acuerdo supuso la primera vez que una administración pública española se unía a los ACR basados en resultados en salud. Tras el éxito de este programa, la iniciativa se extendió a 17 hospitales comarcales de Cataluña.

Posteriormente se han ido ampliando las experiencias en diferentes campos, como es

el caso de los acuerdos alcanzados sobre el uso de bevacizumab en el cáncer colorrectal. En esta ocasión, las variables monitorizadas cada 2-3 meses y que sirvieron para negociar las condiciones de financiación de este fármaco fueron eminentemente clínicas:

- Estado funcional del paciente según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).
- Respuesta radiológica según criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).
- Motivos de discontinuación del tratamiento.

A la vista de los buenos resultados obtenidos en todos estos acuerdos, CatSalut ha firmado un acuerdo de colaboración con el laboratorio Roche con vistas a ampliar este tipo de contratos y para formalizar una red de colaboración público-privada con el fin de establecer la infraestructura necesaria para que la investigación en resultados en salud pueda generalizarse a otros ámbitos¹⁶.

Recientemente CatSalut ha editado una guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basados en resultados en el ámbito de la farmacoterapia¹⁷, que ha de servir como recomendaciones para la aplicación de esquemas de pago según resultados en el sistema de salud de la comunidad catalana. Sus objetivos fundamentales son:

- Homogenizar conceptos en cuanto a los esquemas de pago de medicamentos basados en resultados.
- Identificar en qué situaciones y para qué tipo de medicamentos estos esquemas pueden ser adecuados.

- Identificar los beneficios asociados a este tipo de acuerdos.
- Definir un proceso de decisión y los elementos básicos para la aplicación de un esquema de pago según resultados en salud.

2.2.3. País Vasco

De especial interés es el desarrollo que ha realizado el País Vasco en el ámbito de la investigación en resultados en salud, al crear en el año 2011 la Asociación Centro de Excelencia Internacional en Investigación sobre Cronicidad - *Kronikgune*. Esta es una red de investigación con amplia integración y colaboración internacional, centrada en la mejora de la gestión, la organización y las políticas sanitarias y sociosanitarias frente al reto de la cronicidad. El punto de vista de los estudios es global y abarca los ámbitos clínico, gestor, organizativo y social de la atención a la cronicidad.

Uno de los grupos de trabajo creados está dedicado a la investigación en resultados en salud, y entre los proyectos a desarrollar relacionados con el ámbito hospitalario se contemplan los siguientes:

- Factores de riesgo a corto y medio plazo de resultados adversos, y creación de modelos predictivos, en pacientes con cáncer de colon o de recto. El estudio coordinado-multicéntrico IRYSS-CCR pretende identificar, independientemente, factores de riesgo de aparición hasta 1 y 2 años tras la intervención quirúrgica en pacientes con cáncer de colon o de recto de los siguientes sucesos adversos: fallecimiento, complicaciones mayores, recidiva o fallo terapéutico,

reintervención y reingreso. También pretende crear y validar reglas predictivas para cada uno de los anteriores sucesos/resultados para cáncer de colon, por un lado, y de recto por otro, a partir de una submuestra de derivación. Se identificará qué factores están en relación con una mayor o menor calidad de vida al año, o sus cambios, tras la intervención y después de 1 año de tratamiento y seguimiento, en comparación con el estado del paciente antes de recibir ningún tratamiento. Para ello se realizará un estudio de cohortes prospectivo con seguimiento hasta 2 años tras la intervención quirúrgica en el que participan 23 hospitales de seis comunidades autónomas de toda España, con 3.300 pacientes diagnosticados de cáncer de colon o recto intervenidos quirúrgicamente. Las variables a considerar incluyen parámetros sociodemográficos, inmunohistoquímicos y clínicos antes de la intervención, y durante el ingreso, que pudieran estar en relación con los resultados a estudiar.

- Intervención de inversión tecnológica mediante la aplicación de la guía GUNFT para la mejora de la prescripción farmacológica en la artrosis. Se quiere estudiar la variabilidad y la idoneidad en la prescripción de fármacos condroprotectores en una comarca sanitaria del País Vasco, con el objetivo de pilotar un proceso de desinversión tecnológica de fármacos de bajo o nulo valor terapéutico. Para ello se estudiarán los factores relacionados con los pacientes, los médicos, los sistemas de pago y los requisitos informativos que pueden influir sobre dicha variabilidad, y se implementará un modelo de desinversión tecnológica

en una comarca de acuerdo con la guía GuNFT y el *software* adicional.

2.3. Investigación en resultados en salud en la farmacia hospitalaria. El reto de incorporar la medición de resultados en salud dentro de la actividad asistencial del farmacéutico de hospital

La SEFH, dentro de su plan estratégico de desarrollo profesional, ha creado diferentes redes de investigadores amparados en grupos de trabajo especializados, entre cuyos objetivos se encuentran: añadir a la labor asistencial de los farmacéuticos de hospital el estudio de la efectividad de los medicamentos en situaciones de la práctica clínica habitual, y el desarrollo de indicadores para poder medir los resultados en salud derivados de las diferentes intervenciones dentro del ámbito de la atención farmacéutica especializada. Con esta estrategia se pretende poner como eje central de la labor asistencial de estos profesionales al paciente, así como orientar la evaluación del medicamento desde el punto de vista de los resultados y de las preferencias del paciente.

Concretamente, en el año 2012 se elaboró el plan estratégico de atención farmacéutica al **paciente crónico**¹⁸, en el cual se establece como una de sus metas el desarrollo de indicadores de resultados en salud (clínicos, humanísticos, de calidad de vida y económicos) que pongan en valor la contribución de la farmacia hospitalaria en la mejora de la eficiencia y la seguridad en la atención a los pacientes crónicos. Para ello será necesario desarrollar tecnologías que faciliten el seguimiento de los pacientes crónicos (telemedicina, siste-

mas de visualización del cumplimiento, etc.). Todos estos objetivos serán coordinados por el grupo de trabajo CRONOS (atención integral al paciente frágil crónico).

Al amparo del grupo de investigación de atención farmacéutica del **paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** se han venido realizando varias ediciones (la última en el año 2010) del estudio ARPAS (*Antirretroviral Pacientes Adherencia Satisfacción*), un estudio pragmático postautorización (basado en las condiciones de la práctica clínica habitual), multicéntrico (participaron más de 300 pacientes de 37 hospitales repartidos por toda la geografía española), en el cual el reclutamiento de los pacientes se hizo desde las unidades de pacientes externos de los diferentes servicios de farmacia hospitalaria.

El objetivo principal fue determinar, en la práctica clínica habitual, la relación entre la **satisfacción** con el tratamiento antirretroviral y la adherencia al mismo en pacientes diagnosticados de infección por el VIH, según la carga posológica diaria (1, 2-4 o >4 formas farmacéuticas al día). Los objetivos secundarios fueron determinar la relación entre la satisfacción con el tratamiento antirretroviral y la calidad de vida, describir variables sociodemográficas y clínicas, y determinar su influencia sobre la adherencia, la satisfacción y la calidad de vida de los pacientes.

Se incluyeron todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) de ambos sexos diagnosticados de infección por el VIH en tratamiento antirretroviral durante al menos 12 meses y que se mantuvieron sin cambios en los fármacos y la carga posológica en los últimos 6 meses antes del inicio del estudio. Todos los pacientes tenían que ser capaces de entender y responder los cuestionarios.

Para determinar la satisfacción de los pacientes se utilizó el cuestionario ESTAR (escala de satisfacción con el tratamiento antirretroviral)¹⁹, y para la calidad de vida el cuestionario MOS-HIV (*Medical Outcomes Study HIV Health Survey*)²⁰, que consta de 35 preguntas agrupadas en 11 dimensiones (1: percepción de la salud general; 2: dolor; 3: función física; 4: función de rol; 5: función social; 6: salud mental; 7: energía-fatiga; 8: problemas de salud; 9: función cognitiva; 10: calidad de vida; y 11: salud transitoria). Para cada dimensión y para la totalidad de la encuesta se obtiene una medida en una escala de 0 a 100. En la valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral se utilizó la combinación de los registros de dispensación y el cuestionario cualitativo SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*)²¹. Se definió a un paciente como “adherente” cuando cumplía con más del 95% de los registros de dispensaciones y además era clasificado así según el cuestionario SMAQ.

Entre los hallazgos de este estudio destacan:

- Una población en su mayoría controlada clínicamente: 88% con carga viral indetectable, 11% con carga viral <1000 copias/ml y 81% con CD4+ >350 cels/ml.
- El 50% de los pacientes fueron clasificados como adherentes, destacando una mayor adherencia en el grupo de pacientes con un solo comprimido diario. Aquellos pacientes con tratamientos concomitantes tuvieron peor adherencia a medida que aumentaba la carga de comprimidos a tomar.
- Alto grado de satisfacción con el tratamiento antirretroviral, mayor en el grupo de un solo comprimido diario.

- Buena calidad de vida, sin diferencias estadísticamente significativas en función de la carga de comprimidos a tomar.
- Menores efectos adversos y metabólicos, aunque asociados a una peor calidad de vida.
- Asociación estadísticamente significativa entre la dimensión mental del MOS-HIV y la situación laboral, el nivel educativo y el sexo de los pacientes. Los varones con actividad laboral y mayor nivel educativo eran los que mejores puntuaciones obtenían.

Como conclusiones, y comparando estos resultados con los obtenidos en la anterior edición (2006), los autores afirman que con los regímenes de tratamiento antirretroviral actuales (altamente eficaces, cómodos y de fácil tolerabilidad) se percibe haber alcanzado un techo en los datos de adherencia al tratamiento. Del mismo modo, la satisfacción y la calidad de vida en estos pacientes depende más de factores socioeconómicos que terapéuticos o clínicos, y por tanto recomiendan, sin menoscabo de las necesarias y convenientes mejoras terapéuticas, enfocar los cuidados en salud de estos pacientes en el ámbito de los aspectos sociales (fundamentalmente laborales y psicosociales) o de decisión en torno a la utilización más eficiente de recursos para así optimizar los resultados en salud en esta población²².

El estudio ARPAS es un claro ejemplo de investigación en resultados en salud, en el que además se ha tomado como perspectiva no sólo la del clínico sino también la del paciente, teniendo en cuenta sus preferencias y estudiando sus posibles conexiones psicosociales que puedan estar relacionadas con un posible fracaso terapéutico.

3. Conclusiones e ideas clave

- Los resultados en salud se definen como los cambios del estado de salud que consiguen los pacientes a consecuencia de las intervenciones sociosanitarias a que se ven sometidos.
- La investigación en resultados en salud es la disciplina que se ocupa de estudiar los resultados en salud desde un punto de vista no sólo clínico sino teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes y la perspectiva social para su análisis. Incluye aspectos relacionados con la calidad de vida y la satisfacción. El abordaje de coste-efectividad constituye una herramienta de análisis.
- Los ARC son contratos entre los proveedores de tecnología sanitaria y la administración sanitaria en los cuales se asocia el pago de esa tecnología a los resultados obtenidos por ella, cambiando el modo de relacionarse y estableciendo estrategias de colaboración entre ambos actores. En España, estos acuerdos se están estableciendo como punta de lanza para la realización de investigación en resultados en salud.
- En el ámbito de la farmacia hospitalaria existen diferentes experiencias con ACR e investigación en resultados en salud, destacando en las enfermedades raras, las oncohematológicas y aquellas cuyo abordaje terapéutico suponga un gran impacto socioeconómico.
- La profesión del farmacéutico de hospital, a través de su sociedad (SEFH), orienta su labor asistencial hacia el paciente. Persigue una asistencia sanitaria eficiente apoyada en la medición de los resultados en salud que sirva de guía en sus estrategias terapéuticas.

4. Bibliografía

1. Braveman P, Gottlieb L. The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. *Public Health Rep.* 2014;129(Suppl 2):19-31. PubMed PMID: 24385661. Pubmed Central PMCID: 3863696.
2. Delgado O, Puigventós F, Clopès A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp.* 2009;33(5):237-9. PubMed PMID: 19775573.
3. El gasto farmacéutico hospitalario crece un 55% en cuatro años. *El País.* 2011. (Consultado el 7 de julio de 2014.) Disponible en: http://elpais.com/diario/2011/11/10/sociedad/1320879603_850215.html.
4. Urbanos Garrido R, Puig-Junoy J. Políticas de austeridad y cambios en las pautas de uso de los servicios sanitarios. Informe SESPAS 2014. *Gac Sanit.* 2014;28(Supl 1):81-8. PubMed PMID: 24863998.
5. Puig-Junoy J, Rodríguez-Feijoo S, López-Valcarcel BG. Paying for formerly free medicines in Spain after 1 year of co-payment: changes in the number of dispensed prescriptions. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014;12(3):279-87. PubMed PMID: 24696429.
6. Espin J, Oliva J, Rodríguez-Barrios JM. Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido. *Gac Sanit.* 2010;24(6):491-7. PubMed PMID: 21074292.
7. Martín-Conde JA, Tevar Alfonso E, García García FJ. ¿Valen los medicamentos lo que cuestan? *Farm Hosp.* 2011;35(Supl 2):32-9. PubMed PMID: 22445507.
8. Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A, Durán-García E. Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals. *Pharm World Sci.* 2010;32(6):767-75. PubMed PMID: 20820918.
9. Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gestión Clínica y Sanitaria.* 2005;7(3):88-94.
10. Wallner PE, Konski A. A changing paradigm in the study and adoption of emerging health care technologies: coverage with evidence development. *J Am Coll Radiol.* 2008;5(11):1125-9. PubMed PMID: 18954812.
11. Campillo-Artero C, del Llano J, Poveda JL. Contratos de riesgo compartido, ¿con medicamentos huérfanos? *Farm Hosp.* 2012;36(6):455-63. PubMed PMID: 23461437.
12. Calleja Hernández MA, editor. Aplicabilidad de las estrategias de riesgo compartido. 56 Congreso Nacional SEFH, Santiago de Compostela, 2011. (Consultado el 7 de julio de 2014.) Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/56_congreso/jueves_13h_sala4_calleja_hernandez.pdf.
13. Resolución SC 0369/09 de 7 de Agosto de 2009. Armonización de los criterios de utilización de medicamentos en los centros del Servicio Andaluz de Salud. Servicio Andaluz de Salud. 2009. (Consultado el 7 de julio de 2014.) Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/Farmaciadesevilla/portugalugcfarmaciassevill/images/docu/Gestion_suministro_Medicamentos/Visado/2009/2009_08_Ar

monizacion_Criterios_Utilizacion_Medicamentos en_Centros_SAS.pdf

14. Protocolos y documentos de consenso del SAS. (Consultado el 7 de julio de 2014.) Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=gr_farmacia_4.
15. Intrucció 4/2010 Catsalut. Programa d'harmonització farmacoterapèutica de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (PHFMHDA). (Consultado el 7 de julio de 2014.) Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/normatives_instruccions/Documents/Arxius/instruccio_04_2010.pdf.
16. Roche y el Catsalut fomentarán el riesgo compartido. *Redacción Médica*. 2014. (Consultado el 7 de julio de 2014.) Disponible en: <http://www.redaccion-medica.com/autonomias/cataluna/roche-colaboracion-el-catsalut-para-potenciar-el-riesgo-compartido-5735>.
17. Guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basados en resultados en el ámbito de la farmacoterapia. Catsalut. Barcelona. 2014. (Consultado el 7 de julio de 2014.) Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/Acords_Risc_Compartit/Guia_EPR_castellano_1.0.pdf.
18. Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico. Madrid. 2012. (Consultado el 7 de julio de 2014.) Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpdfs/plan_estrategico_sefh_af_paciente_cronico2012.pdf.
19. Ventura Cerda JM, Casado Gómez MA, Morales González JM, Ortega Valín L, Ibarra Barrueta O, Escobar Rodríguez I. Características psicométricas de la escala de satisfacción con el tratamiento antirretroviral (ESTAR): estudio ARPAS (I). *Farm Hosp*. 2007;31(6):331-9. PubMed PMID: 18348664.
20. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, *et al*. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16:605-13.
21. Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con tratamiento antirretroviral en España. Perspectiva de los pacientes que acuden a las unidades de pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria. Estudio ARPAS-2010. Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Bilbao, 2012. (Consultado el 7 de julio de 2014.) Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/jueves_1630_salaA3_vih_jm_ventura.pdf.
22. Sacristán JA, Ortún-Rubio V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F. Evaluación económica en medicina. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(10):379-82.



2

Adherencia como factor clave para conseguir el objetivo terapéutico

María Dolores Edo Solsona
José Luis Poveda Andrés



María Dolores Edo Solsona

Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe Valencia.



José Luis Poveda Andrés

Presidente de la SEFH.
Jefe de Servicio de Farmacia. Servicio de Farmacia.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe Valencia.

Índice

1. Introducción
2. Enfermedades cardiovasculares
3. Diabetes
4. Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica
5. Esclerosis múltiple
6. Cáncer
7. VIH
8. Enfermedades psiquiátricas
9. Agentes biológicos en las enfermedades autoinmunes
10. Conclusiones
11. Bibliografía

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cumplimiento o la **adherencia terapéutica** como la magnitud con que el paciente sigue las instrucciones médicas¹, pero quizás la ya clásica definición de Haynes y Sackett sea más completa al definirlo como la medida en que la conducta del paciente en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de un estilo de vida coincide con las indicaciones dadas por su médico²; por tanto, el incumplimiento es el grado en que no se realizan estas indicaciones. La adherencia terapéutica es un proceso complejo que está influido por múltiples factores ampliamente estudiados, tanto relacionados con el paciente como con el profesional, el sistema sanitario, la enfermedad y los propios fármacos.

La falta de adherencia al tratamiento es un problema prevalente y relevante en la práctica clínica, en especial en el tratamiento de las **enfermedades crónicas**. Se estima que aproximadamente entre un 20% y un 50% de los pacientes no toman sus medicamentos como están prescritos, aunque la tasa de cumplimiento puede variar mucho según la patología³,

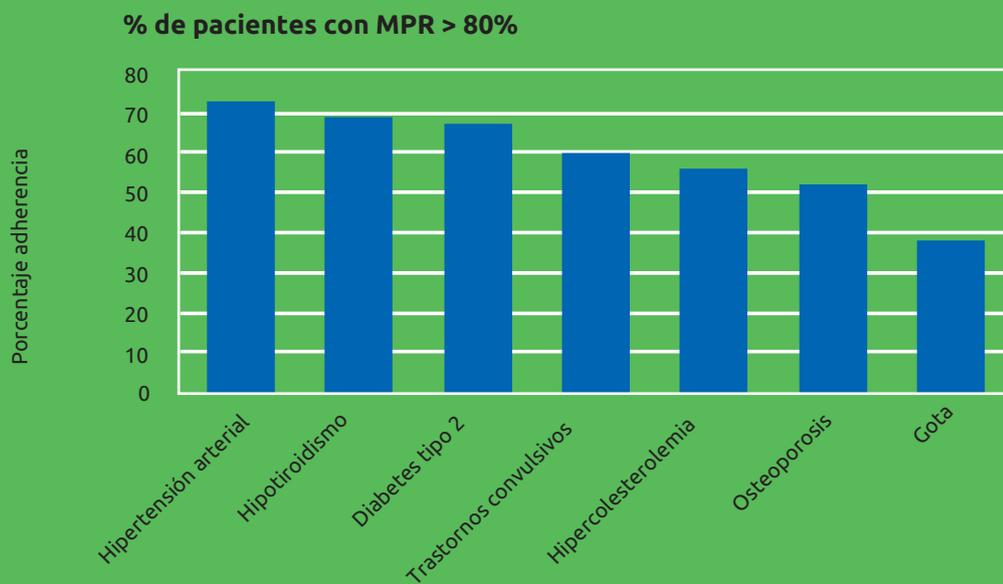
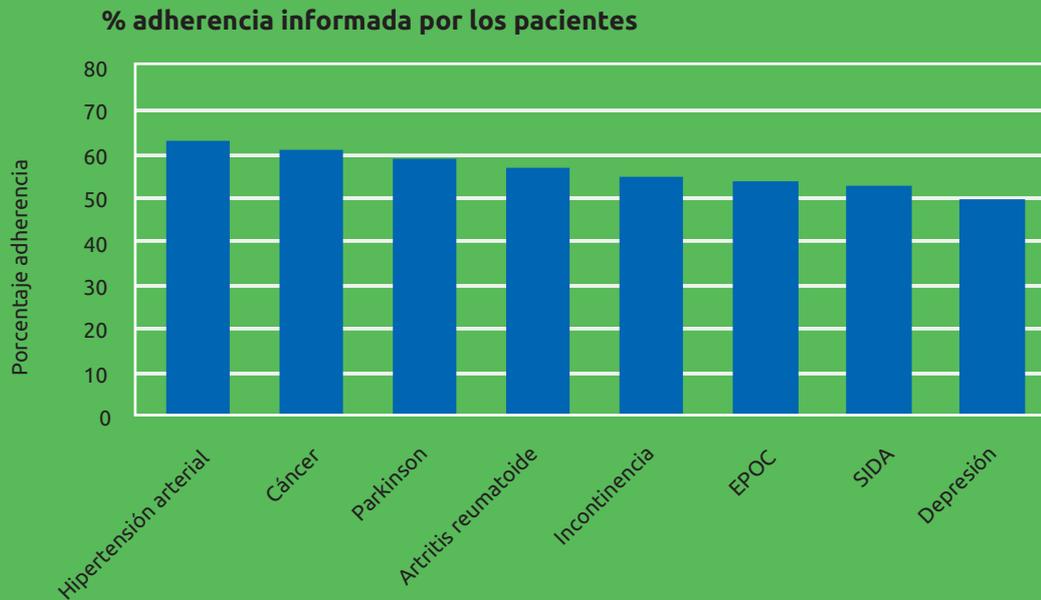
tal como se muestra en la Figura 1. En el contexto de las enfermedades crónicas, la OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas: fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios. En este sentido, la no adherencia a los tratamientos farmacológicos contribuye a unas 200.000 muertes prematuras de europeos cada año y provoca un coste de 125.000 millones de euros anuales. Realizando una simple extrapolación, el potencial de ahorro que corresponde a España por el número de habitantes es de unos 15.000 millones anuales y son 18.400 las muertes evitables por esta causa⁴.

Es innegable la necesidad de medir la adherencia en la práctica clínica diaria, para lo cual existen diferentes métodos que clásicamente se dividen en directos e indirectos. Los primeros consisten en medir la cantidad de fármaco que hay en muestras biológicas, pero son caros y poco aplicables. En los últimos años, junto con algunos fármacos (colistina, hormona de crecimiento, interferón beta-1a) se han comercializado dispositivos

F01

Figura 1.

Adherencia según patologías. (Adaptada de Dolgin *et al.*³).



electrónicos que registran las dosis administradas. Los métodos indirectos son los más utilizados, aunque tienen la desventaja de ser poco objetivos y de que, en general, sobreestiman la adherencia al tratamiento. Entre ellos destacan el recuento de la medicación, los registros de dispensación, los monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos (MEMS) y las técnicas de entrevista o cuestionarios. Dentro de los métodos indirectos, dos indicadores ampliamente utilizados en la literatura son el MPR (*Medication Possession Rate*) y el PDC (*Proportion of Days Covered*). El MPR consiste en la suma de los días que el paciente tiene medicamentos dividido por el número de días que el fármaco se le recetó en el periodo de estudio, y el PDC es el porcentaje de días cubiertos por la receta prescrita por el médico.

Una vez conocido el escenario desfavorable en que nos encontramos, y dado que la adherencia podría considerarse como el mediador clave entre la práctica clínica y los resultados en el paciente, parece claro el compromiso de los profesionales de la salud en probar multitud de intervenciones que mejoren la adherencia a los tratamientos. En este sentido, la farmacia hospitalaria, consciente de la existencia de este problema y sensible a ello, ha promovido y liderado estrategias para intentar minimizarlo. Entre estas iniciativas

destacan el desarrollo de programas de atención farmacéutica a pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis C desde las unidades de pacientes externos, la creación del Día de la adherencia terapéutica e información de medicamentos, la información al alta proporcionada por el farmacéutico hospitalario a los pacientes que ingresan por reagudización de un proceso crónico, la colaboración de grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con otras sociedades científicas para establecer recomendaciones y mejorar la adherencia en determinadas patologías, como la infección por el VIH, y el desarrollo de estudios multicéntricos para medir la adherencia terapéutica en diferentes tipos de pacientes.

El presente capítulo tiene como objetivo sintetizar la información disponible respecto a la adherencia y los **resultados de salud** en las patologías con más experiencia en la medición de esta. Resulta sorprendente que, si bien todos conocemos que aproximadamente uno de cada dos pacientes crónicos no toman de manera adecuada su medicación, en la práctica diaria no hemos integrado este hecho como causa de fracaso terapéutico, fundamentalmente porque lo que nos falta en nuestra cotidianidad es medir cómo la adherencia contribuye a los resultados en salud.

2. Enfermedades cardiovasculares

La adherencia media en los pacientes con enfermedad cardiovascular se estimó en un 43% tras la evaluación, en un metaanálisis, de 20 estudios observacionales que en total incluían 376.162 pacientes con diversos tipos de fármacos a través de registros de dispensación de farmacia⁵. El dato es similar a la adherencia estimada por la OMS para tratamientos crónicos. Este porcentaje representa la media de los distintos estudios, pero hay diferencias sustanciales dependiendo del medicamento prescrito, e incluso entre los prescritos para la misma afección cardiovascular. En el caso de los antihipertensivos, la adherencia oscila entre un mínimo del 28% para los β -bloqueantes y un máximo del 65% para los antagonistas de los receptores de la angiotensina II⁶. La adherencia también varía en función de si se prescriben medicamentos para prevención primaria o secundaria, siendo la primaria la que se asocia con una menor adherencia⁵. Sin embargo, incluso en el periodo inmediatamente posterior a un evento cardíaco agudo, la adherencia es subóptima. En una cohorte de 4.591 pacientes tras un infarto de miocardio, el 18% no recogieron su

medicación ni una sola vez durante los 4 meses posteriores al alta hospitalaria⁷, y en una cohorte independiente de 22.379 pacientes que sufrieron síndrome coronario agudo, el 60% suspendió las estatinas a los 2 años del episodio⁸.

La transición desde la hospitalización hasta el alta es un período de riesgo de errores de medicación y no adherencia⁹. Incluso en el entorno de ensayos clínicos, en los cuales los pacientes son cuidadosamente seleccionados, se han documentado tasas significativas de mala adherencia¹⁰. Por lo tanto, con independencia de cómo y cuándo se mida la adherencia, el mal cumplimiento para los diferentes tipos de medicamentos cardiovasculares es muy prevalente entre los pacientes.

La adherencia subóptima a la medicación se ha asociado con una serie de impactos negativos para la salud. Para empezar, la baja adherencia se relaciona con un mal control de factores de riesgo tales como la hipertensión y el colesterol¹¹. Esto a menudo conduce a un tratamiento de intensificación innecesario y

a un aumento de los efectos adversos cuando los pacientes de repente comienzan a tomar su régimen posológico pautado¹¹.

Muchos estudios observacionales han evaluado la asociación entre la adherencia terapéutica y los resultados en salud. Se trata de estudios que evalúan la eficacia de los medicamentos en la práctica clínica habitual y la relacionan con la adherencia, calculada fundamentalmente con datos de dispensación desde la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE) o mediante cuestionarios. Una alta adherencia (MPR >80%) a los medicamentos antihipertensivos se asoció con una mayor probabilidad de control de la presión arterial en comparación con aquellos pacientes que presentaban una baja adherencia (*odds ratio* [OR] = 1,45; intervalo de confianza del 95% [IC95%] = 1,4-2,2)¹², tal como se muestra en la Figura 2. Del mismo modo, cada aumento del 25% en la proporción de días cubiertos por estatinas se asoció con una reducción del colesterol de 3,8 mg/dl¹³. Por otra parte, la falta de adherencia a los medicamentos cardiovasculares se ha asociado con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Por ejemplo, la falta de adherencia a las estatinas al año del alta de la hospitalización por infarto de miocardio se asoció a un incremento del 12-25% del riesgo de mortalidad¹⁴. En el entorno de la enfermedad arterial coronaria crónica, la falta de adherencia a los medicamentos cardioprotectores (β -bloqueantes, estatinas o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) se asoció a un incremento del 10-40% del riesgo relativo de

hospitalizaciones y un incremento del 50-80% del riesgo relativo de mortalidad¹⁵. Otro estudio demostró que los pacientes que interrumpieron el clopidogrel durante el primer mes del alta hospitalaria tras un infarto agudo de miocardio y la colocación de un *stent* liberador de fármacos fueron significativamente más propensos a tener un resultado adverso, incluyendo la rehospitalización y la muerte, en los 11 meses posteriores¹⁶. Además, la baja adherencia a los medicamentos en los pacientes con insuficiencia cardíaca se asoció con un mayor número de visitas al servicio de urgencias relacionadas con patología cardiovascular¹⁷. Estos estudios de efectividad refuerzan los beneficios de los medicamentos cardiovasculares en la práctica clínica habitual, y ponen de relieve la importancia de tomar los medicamentos según lo prescrito para optimizar los resultados en el paciente.

La adherencia deficiente también contribuye a los costes en salud. Aunque la mala adherencia supone un menor coste de medicamentos, a su vez puede aumentar el coste de la atención sanitaria al dar lugar a un control subóptimo de la enfermedad y a una mayor utilización de los servicios sanitarios. En este sentido, Sokol *et al.*¹⁸ estimaron el coste asociado a la falta de adherencia al tratamiento para la hipertensión y la hipercolesterolemia, y encontraron que el aumento del coste debido a medicamentos fue más que compensado por la reducción del resto de los costes médicos, obteniendo una reducción neta de los costes generales de la atención sanitaria en los pacientes adherentes.

F02

Control de la presión arterial (%)

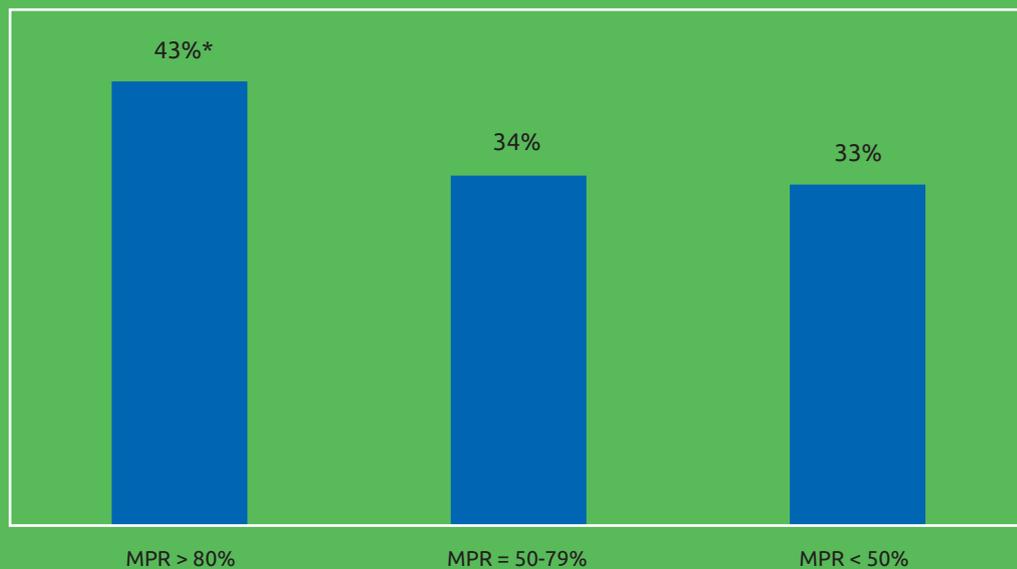


Figura 2.

Control de la presión arterial (criterios del *Six Report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [JNC6]*) según la adherencia a la medicación antihipertensiva. (Adaptada de Bramley *et al.*¹²).

*p = 0,06 antes del ajuste y p = 0,026 tras el análisis de regresión. MPR: *Medication Possession Rate*.

3. Diabetes

Numerosas revisiones destacan la falta de adherencia al tratamiento de los pacientes diabéticos, tanto para los antidiabéticos orales (ADO) como para la insulina. En cuanto a los primeros, en un análisis de 11 estudios retrospectivos entre 1966 y 2003, la adherencia al tratamiento antidiabético osciló entre el 36% y el 93% en los pacientes que permanecían en tratamiento durante 6 a 24 meses¹⁹. Análisis prospectivos de la adherencia utilizando monitorización electrónica indicaron que los pacientes tomaron entre el 61% y el 85% de las dosis de ADO prescritas²⁰. Cuando el registro de la adherencia se realizó con cuestionarios, de 11.896 pacientes tratados con uno o dos ADO se encontró que sólo el 46% tenía una adherencia óptima²¹. En un estudio retrospectivo más reciente, el análisis de 2.741 pacientes con diabetes tipo 2 que habían iniciado hacía poco tiempo el tratamiento con ADO mostró que la adherencia global fue del 81%, y que el 65% de los pacientes tenía una adherencia $\geq 80\%$ ²². Las variaciones en las estimaciones de la adherencia se deben a la metodología empleada para la medición, las poblaciones de pacientes y el punto de corte

utilizado en la definición de buena adherencia.

Incluso con datos de buena adherencia a los ADO, la progresión natural de la diabetes tipo 2 muchas veces requiere el tratamiento con insulina. En estudios retrospectivos respecto a la insulina, la adherencia fue del 62% y el 64% para pacientes de larga duración y pacientes de nuevo inicio, respectivamente¹⁹. Según un estudio que incluyó 1.099 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina en Escocia entre 1995 y 2001, el promedio de la adherencia al tratamiento con insulina (medido como el porcentaje del número de días de cobertura con insulina) fue del 71%²³. En un estudio español realizado en 294 pacientes con diabetes tipo 2, los sujetos autoevaluaron su grado de cumplimiento mediante un cuestionario²⁴. La adherencia más alta se observó en aquellos que se administraban sólo insulina (67%), mientras que el cumplimiento más bajo se halló en los que tenían prescrita la insulina más un ADO (39%). Sorprendentemente, para los pacientes que sólo tomaron ADO el cumplimiento fue similar para la monoterapia y las terapias combinadas.

La principal consecuencia de la falta de adherencia a este tipo de medicamentos es la disminución del control de la glucemia, que conduce a las conocidas complicaciones de la diabetes, incluyendo enfermedades microvasculares y macrovasculares, y alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Se ha demostrado una relación inversa entre la toma de ADO y la cantidad de HbA1c, asociándose cada incremento del 10% en la adherencia con un descenso del 0,1% en la HbA1c²². En el mismo sentido, un estudio de cohorte retrospectivo con 11.532 pacientes en el cual la adherencia se calculó como la proporción de días cubiertos por prescripciones de ADO, antihipertensivos y estatinas, los análisis multivariados mostraron que la no adherencia al medicamento se asociaba con una HbA1c, una presión arterial y unos valores de colesterol LDL más altos²⁵, lo que condujo a un aumento del riesgo de morbilidad. En esta misma población, el aumento del riesgo de hospitalización por todas las causas y de muerte por todas las causas fue significativo²⁵.

Numerosos estudios han evaluado la relación entre la adherencia y los costes para la diabetes, y en general se observa una correlación entre el aumento de la adherencia y la disminución del coste. Una revisión sistemática de Salas *et al.*²⁶ evidenció que, a pesar de las dis-

crepancias metodológicas entre los estudios, la baja adherencia en general se asocia con un mayor coste. Más recientemente, un estudio longitudinal de 4 años con 740.195 veteranos con diabetes de tipo 2 demostró que los pacientes no adherentes tuvieron un 41% más de costes anuales de hospitalización que los pacientes adherentes, y concluyó que estos costes podrían evitarse mediante el aumento de la adherencia²⁷. Sin embargo, otro estudio retrospectivo con 57.687 pacientes informó que los costes totales de la atención sanitaria no fueron más bajos en los pacientes diabéticos adherentes debido a un aumento del gasto farmacéutico, pero sugería un efecto umbral por encima del cual la adherencia se asociaba con unos costes reducidos²⁸. Finalmente, hay que señalar que el ahorro de costes varía según el tipo de ADO. Así, en un estudio retrospectivo con más de 100.000 pacientes con diabetes tipo 2 en quienes la adherencia media al tratamiento con un ADO o varios osciló entre el 61,3% y el 73,8% durante los 2 años de seguimiento, los costes anuales sanitarios por todas las causas se incrementaron en 336 dólares en los pacientes no adherentes a la metformina y en 1.509 dólares para los pacientes no adherentes a la sulfonilurea, en comparación con los pacientes adherentes. Los autores concluyeron que el aumento de la adherencia producía retorno de la inversión en tratamientos antidiabéticos²⁹.

4. Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Al igual que en otras patologías crónicas, la adherencia estimada en las enfermedades pulmonares obstructivas es relativamente baja, del 22% al 78% según la definición de adherencia y el método empleado en su medición. Los métodos de medición más empleados en estas enfermedades son los cuestionarios (37,8%), los registros de prescripción/dispensación (32,8%) y el MEMS (19,3%). Diversos estudios han mostrado peores tasas de adherencia empleando la vía de administración inhalada frente a otras vías, como la oral o la parenteral en el asma, o la transdérmica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, la edad desempeña un papel clave en la adherencia terapéutica en estas afecciones, pues los adolescentes son menos cumplidores que los adultos y los niños³⁰.

Existe un consenso general que apoya la existencia de una correlación positiva entre

la adherencia terapéutica y un mejor control de los síntomas en los pacientes asmáticos o con EPOC. En general, la mayoría de los estudios muestran que una buena adherencia se relaciona con una reducción en el número de exacerbaciones en ambas enfermedades³¹. En este sentido, el estudio TORCH³², realizado con más de 6.000 pacientes con EPOC, halló menores tasas de mortalidad en los pacientes con buena adherencia en comparación con los incumplidores (11,3% frente a 26,6%), resultados similares a los obtenidos en una serie de 30.000 pacientes con asma³³ en la cual se asoció el abandono del tratamiento con un aumento de la mortalidad.

La alta adherencia se correlaciona con reducciones en la utilización del sistema sanitario en este tipo de pacientes. Por otra parte, las exacerbaciones de la EPOC son la causa de la mayoría de los ingresos hospitalarios y se definen como el principal coste en este tipo

de patología. De acuerdo con ello, un estudio retrospectivo que incluyó 55.076 pacientes con EPOC demostró una asociación entre la buena adherencia (PDC >80%) y un menor número de visitas a urgencias y hospitalizaciones, lo que resultó en un 2,2% de reducción de los costes³⁴. En este mismo sentido, otro estudio similar con 33.816 pacientes con EPOC mostró una reducción de 2.185 dólares por paciente y año para los pacientes con PDC >80%, en comparación con aquellos con PDC <80%³⁵. Sin embargo, hay estudios que no demuestran diferencias entre pacientes asmáticos adherentes y no adherentes. Por ejemplo, un estudio observacional retrospectivo con 18.456 niños asmáticos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años no detectó una relación estadísticamente signi-

ficativa entre adherencia y hospitalizaciones, presentando sólo el 3,7% de los niños una hospitalización relacionada con el asma. Además, los costes en esta enfermedad aumentaron a medida que mejoró la adherencia³⁶. Otro estudio observacional retrospectivo de 2 años con 41.234 asmáticos concluyó que los costes globales eran más altos al aumentar la adherencia, salvo en los pacientes de alto riesgo que presentaban más visitas a urgencias y hospitalizaciones³⁷. Ambos estudios sugieren que la mejora de la adherencia terapéutica es coste-efectiva en los pacientes con enfermedad grave, pero incrementa el coste total en aquellos con enfermedad leve debido a la menor tasa de hospitalizaciones que tiene este tipo de pacientes^{36,37}.

5. Esclerosis múltiple

En la actualidad no existe un tratamiento curativo para la esclerosis múltiple, pero se han desarrollado varios fármacos modificadores de la enfermedad (FME) con el fin de reducir las recaídas, la progresión de la discapacidad y modificar el curso general de la enfermedad. Debido a la naturaleza crónica de la esclerosis múltiple, la adherencia a este tratamiento a largo plazo puede ser un reto para algunos pacientes. En este sentido, los datos publicados de adherencia en pacientes con esclerosis múltiple son muy variables, principalmente debido al diseño de los estudios y al método empleado para medir la adherencia. La revisión sistemática de Menzin *et al.*³⁸ que incluyó 24 estudios halló que la adherencia a los FME oscilaba entre el 41% y el 88% (Figura 3). Las tasas de cumplimiento para los FME de primera línea fueron, de mayor a menor, del 69,4% para el interferón beta-1a (IFN β -1a) intramuscular administrado una vez a la semana, del 63,8% para el IFN β -1a subcutáneo administrado cada dos días, del 58,4% para el IFN β -1b subcutáneo adminis-

trado tres veces a la semana y del 56,8% para el acetato de glatirámico administrado diariamente.

La adherencia a los tratamientos inmunomoduladores depende, por tanto, del fármaco, de la posología, del dispositivo de administración y del método empleado³⁹. En este sentido, con la finalidad de mejorar la adherencia y facilitar la administración, surgieron los autoinyectores electrónicos de IFN β -1a que permiten, además de regular la profundidad y la velocidad de inyección, registrar electrónicamente la hora y la dosis administrada. En un estudio retrospectivo con 225 pacientes que utilizaron este autoinyector se observó una adherencia media durante 24 meses del 95%. La proporción de pacientes con una adherencia $\geq 80\%$ fue del 91,1% a los 24 meses. En términos de eficacia no se observaron mejoras con el aumento de la adherencia, aunque sí disminuyeron significativamente algunas reacciones adversas y el dolor en la administración. Todavía es pronto para eva-

F03

Adherencia a los fármacos en pacientes con esclerosis múltiple (%)



INFβ: interferón beta; GA: acetato de glatirámico; IM: intramuscular; SC: subcutáneo.

Figura 3. Adherencia a los diferentes fármacos modificadores de la enfermedad de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple. (Adaptada de Menzin *et al.*³⁸).

luar los efectos a largo plazo, pero este tipo de dispositivos parecen mejorar la adherencia de manera significativa⁴⁰.

De particular importancia es que la mejora de la adherencia al tratamiento con FME puede conducir a mejores resultados clínicos, disminuyendo el riesgo de recaídas y la progresión de la enfermedad. En un estudio retrospectivo con 2.446 pacientes que iniciaron tratamiento con FME, aquellos con buena adherencia al tratamiento (definida como MPR $\geq 80\%$) tuvieron significativamente menos probabilidad de sufrir una recaída durante un año de seguimiento en comparación con los que no eran adherentes (OR = 0,71; IC95% = 0,59-0,85)⁴¹. Otro estudio retrospectivo demostró que los pacientes adherentes (MPR $\geq 85\%$) tuvieron un riesgo significativamente menor de recaídas durante el primer año de seguimiento (riesgo relativo = 0,89; IC95% = 0,81-0,97; $p < 0,05$); tendencia que no se confirmó en el segundo y el tercer años de tratamiento⁴². Al estratificar en función de diferentes grados de adherencia (MPR de $< 70\%$, $< 65\%$ y $< 60\%$), los valores más bajos de adherencia se asociaron significativamente con un mayor riesgo de recaída en cualquier momento durante el período de estudio de 3 años ($p < 0,05$)⁴².

El impacto de la adherencia a los FME en los resultados económicos en los pacientes con esclerosis múltiple se evaluó en dos estudios de cohortes retrospectivos. El primero determinó el impacto de la adherencia al tratamiento en el uso de recursos médicos relacionados con la esclerosis múltiple (ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, recaídas de

la enfermedad) y los costes médicos⁴¹, mientras que el segundo comparó las tasas de recaídas graves y los costes totales directos e indirectos en un período de 2 años en pacientes estadounidenses con esclerosis múltiple que eran adherentes y no adherentes a los FME⁴³. La menor incidencia de recaídas, en particular de brotes graves, observada en ambos estudios resultó en una disminución significativa del uso de recursos sanitarios, entre el 35%⁴³ y el 40%⁴¹ en las hospitalizaciones relacionadas con la esclerosis múltiple y entre el 20%⁴³ y el 40%⁴¹ en las visitas a urgencias relacionadas con la enfermedad. Los pacientes adherentes fueron menos propensos a tener hospitalizaciones relacionadas con la esclerosis múltiple (OR = 0,63; IC95% = 0,47-0,83) y visitas a urgencias relacionadas con su enfermedad (OR = 0,80; IC95% = 0,60-1,07), en comparación con el grupo no adherente⁴¹. Además de la reducción del uso de recursos, en estos estudios los gastos médicos también fueron menores en los pacientes adherentes que en los no adherentes. Durante el periodo de estudio de 2 años, los pacientes adherentes tuvieron un coste de hospitalización por todas las causas significativamente menor ($648,7 \pm 3.753,7$ € frente a $1.740,9 \pm 6.127,3$ €; $p = 0,0018$)⁴³. Cuando se evaluaron los costes directos totales (excluyendo los costes de los FME), tanto por todas las causas ($9.337,8 \pm 11.816,5$ € frente a $10.312,2 \pm 13.186,5$ €; $p = 0,8753$) como por las causas relacionados con la esclerosis múltiple ($4.824,6 \pm 7.208,4$ € frente a $5.145,8 \pm 8.240,2$ €; $p = 0,4858$), fueron menores en los pacientes adherentes en comparación con los no adherentes, pero las diferencias no fueron significativas⁴³.

6. Cáncer

La utilización de fármacos antineoplásicos orales ha aumentado en los últimos años hasta constituir actualmente alrededor del 25% de la cartera de fármacos en oncología. La adherencia a estos tratamientos ha adquirido un papel fundamental y resulta un elemento clave para mejorar la supervivencia de los pacientes oncológicos. La mayoría de la literatura disponible proviene de estudios en mujeres con cáncer de mama en tratamiento hormonal y en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de la tirosina cinasa.

La adherencia a los inhibidores de la aromataza se estimó en un metaanálisis de pacientes con cáncer de mama. Para el tamoxifeno, la adherencia osciló entre el 79% durante el primer año y el 65% en el quinto año, y para los inhibidores de la aromataza los valores fueron del 80% y el 72%, respectivamente⁴⁴. Por otra parte, multitud de artículos sitúan la adherencia al imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en un intervalo del 60%⁴⁵ al 97%⁴⁶. Además, las tasas de adherencia también difieren dependiendo de

la estrategia de medida. En un estudio sobre cáncer de mama se compararon distintos métodos para medir la adherencia al tamoxifeno y se obtuvieron valores del $98,6 \pm 2,2\%$ con los cuestionarios, del $92,1 \pm 9,8\%$ con el recuento de comprimidos y del $85,4 \pm 17,2\%$ con el MEMS⁴⁷.

Algunos artículos hacen referencia a la adherencia a otros antineoplásicos orales. La adherencia al etopósido oral en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas medida con MEMS fue del $93,2 \pm 12,0\%$ ⁴⁸. En cuanto a la capecitabina, sólo el 76% de los pacientes mayores con cáncer de mama tomaron más del 80% de las dosis prescritas⁴⁹, en contraste con una población más joven con cáncer de mama en la cual la mediana de la adherencia fue del 96%⁵⁰. Aunque en general la adherencia a las terapias orales contra el cáncer parece ser más alta en comparación con la de otros tratamientos, la mayoría de estos estudios demuestran que siempre hay un cierto número de pacientes oncológicos que podrían necesitar intervenciones específicas para asegurar la adherencia.

Curiosamente, en este tipo de tratamientos pueden aparecer problemas de toxicidad debido a una adherencia inadecuada por exceso. En este sentido, el estudio de Nilsson *et al.*⁵¹ muestra que el 30% de los pacientes oncológicos ambulatorios que recogían los fármacos en su farmacia lo hacían antes de tiempo, llegando a adquirir >120% de los fármacos prescritos.

Es importante destacar que la importancia de la falta de adherencia varía de un fármaco a otro. Así, el beneficio terapéutico derivado de agentes con vidas medias más largas puede verse mínimamente afectado por la pérdida de alguna dosis. Por ejemplo, el tamoxifeno y sus metabolitos tienen una vida media de 7 a 14 días, mientras que la vida media del letrozol y el anastrozol es de aproximadamente 2 días y la del exemestano es de sólo 27 horas; por lo tanto, las consecuencias de una dosis olvidada pueden ser mayores en un paciente que recibe inhibidores de la aromatasa en lugar de tamoxifeno^{52,53}. Los estudios observacionales afirman que la falta de cumplimiento de la terapia hormonal adyuvante en los estadios tempranos del cáncer de mama se asocia con peores resultados en salud. Uno de ellos, que reclutó 886 pacientes de 65 años o de más de edad con cáncer de mama positivo para hormonas en tratamiento con tamoxifeno, mostró que las mujeres tratadas durante un periodo inferior a 1 año tuvieron tasas más altas de muerte en comparación con aquellas tratadas durante los 5 años indicados (razón de riesgo = 6,26; IC95% = 3,1-12,6)⁵⁴. Del mismo modo, otro estudio observacional halló, para las pacientes con terapia hormonal adyuvante y un MPR $\geq 80\%$, una mayor tasa global de supervivencia a los 10 años: del 81% en las pacientes cumplidoras frente al 74% en las que suspendieron el tratamiento de forma precoz ($p < 0,0001$)⁵⁵.

En relación con el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, el incumplimiento del tratamiento con imatinib se asocia con peores resultados en salud, desarrollo de resistencias y aumento de los costes en la atención sanitaria. Noens *et al.*⁵⁶ observaron que el grupo de pacientes con respuesta subóptima (respuesta hematológica incompleta a los 3 meses, sin respuesta citogenética parcial a los 6 meses y sin respuesta molecular mayor a los 18 meses) estaba constituido por un mayor porcentaje de pacientes no adherentes ($23,2 \pm 23,8\%$), en comparación con aquellos que tenían respuestas óptimas ($7,3 \pm 19,3\%$). De los pacientes con una respuesta citogenética completa, el 9,1% eran no adherentes, cifra que se elevaba al 23,9% cuando se evaluaba a los pacientes con respuesta incompleta ($p = 0,004$)⁴⁶. Este mismo hecho se corroboró en el estudio de Ganesan *et al.*⁵⁶, en el que concluyeron que el logro de una respuesta citogenética completa era estadísticamente más probable en los pacientes adherentes al tratamiento (47% frente al 27%, $p = 0,001$) y la supervivencia a los 5 años era mayor respecto a los pacientes con interrupción de dosis en tratamiento con imatinib (77% frente a 56%, $p = 0,011$)⁵⁶, tal como puede verse en la Figura 4. Por lo que respecta a los costes de la no adherencia de los pacientes tratados con imatinib, se asume que el ahorro que supone no tomarse el fármaco no llega a compensar los costes que estos pacientes presentan debido a que requieren más ingresos hospitalarios y de mayor duración^{57,58}. Como ejemplo tenemos el estudio de Wu *et al.*⁵⁸, en el cual los pacientes con baja adherencia (MPR <85%) tuvieron más hospitalizaciones por cualquier causa (4,1 frente a 0,4; $p < 0,001$) y el número de días de hospitalización también fue mayor (14,8 frente a 1,8; $p < 0,001$). Los modelos de regresión demostraron un aumento del 283% (56.324 dólares, $p < 0,001$)

F04

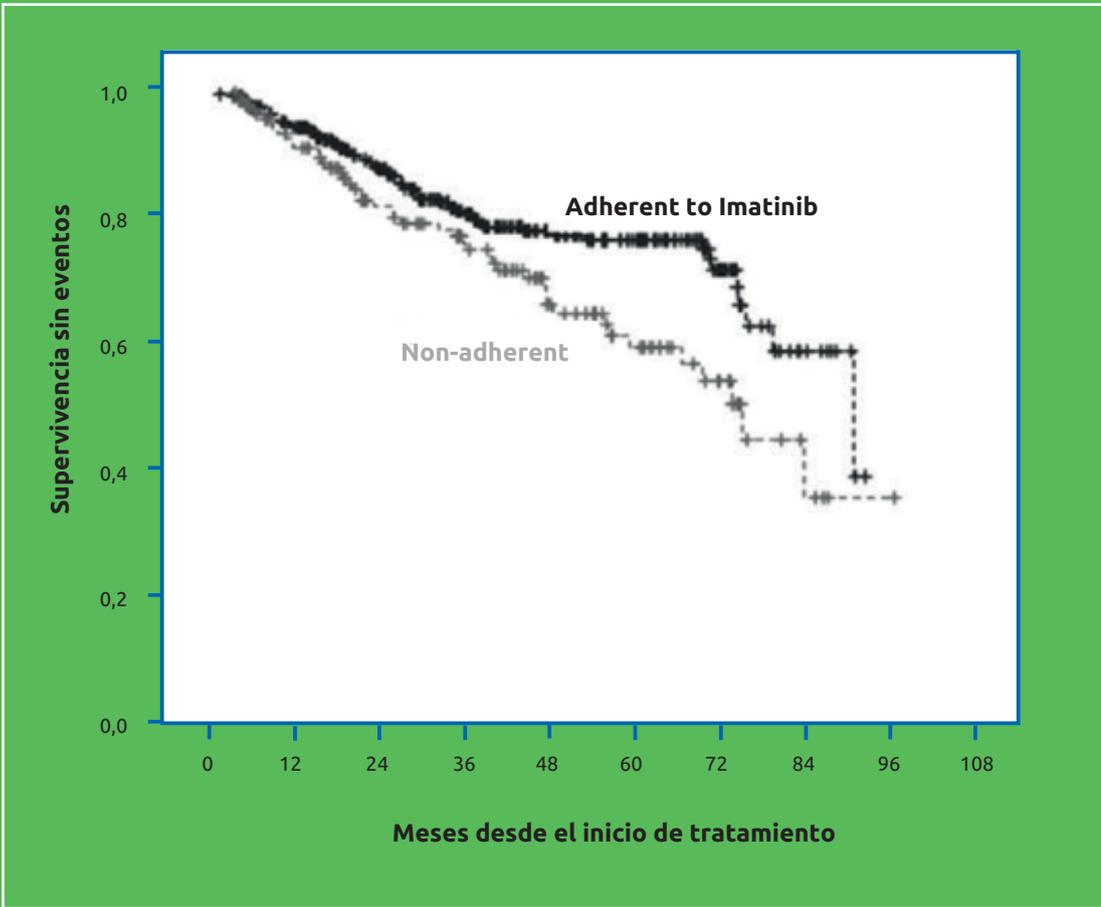


Figura 4.

Supervivencia sin eventos de pacientes con leucemia mieloide crónica en función de la adherencia al tratamiento con imatinib. (Adaptada de Ganesan *et al.*⁵⁷).

en los gastos no relacionados con imatinib en el grupo de baja adherencia respecto al de alta adherencia.

Cabe mencionar brevemente el impacto que tiene el copago de los inhibidores de la aromatasa en la adherencia a ellos en las mujeres con cáncer de mama. El estudio de Neugut *et al.*⁵⁹ mostró que, en comparación

con un copago inferior a 30 dólares, un copago de 30 a 90 dólares (en prescripciones de 3 meses) se asoció con una adherencia menor en las mujeres ≥ 65 años de edad (OR = 0,83; IC95% = 0,72-0,96), y un copago superior a los 90 dólares se asoció a adherencias menores en todo tipo de mujeres (OR = 0,70; IC95% = 0,60-0,82)⁵⁹.

7. VIH

El tratamiento antirretroviral (TAR) es la piedra angular para los **pacientes con VIH** y se considera el causante del aumento de la supervivencia de estos pacientes. En estudios publicados a principios del siglo XXI, las tasas de adherencia necesarias para prevenir o retrasar el fallo terapéutico y la progresión de la enfermedad se situaban entre el 90% y el 95%⁶⁰. Este umbral de alta adherencia, junto con el hecho de que el tratamiento para el VIH es de por vida, plantea un desafío especial en la atención sanitaria de los pacientes con VIH. Las publicaciones acerca del cumplimiento del tratamiento antirretroviral son preocupantes y se resumen en un metaanálisis de 84 estudios observacionales de todo el mundo, que muestra que sólo el 62% de los adultos con VIH logran una adherencia al TAR superior al 90%⁶¹.

Un alto grado de adherencia al tratamiento para el VIH ha demostrado predecir mejores resultados en supresión viral, mientras que la no adherencia se asocia no sólo con una supresión viral menos eficaz, sino también con la resistencia a los medicamentos y una menor supervivencia^{62,63}. La Figura 5 muestra la

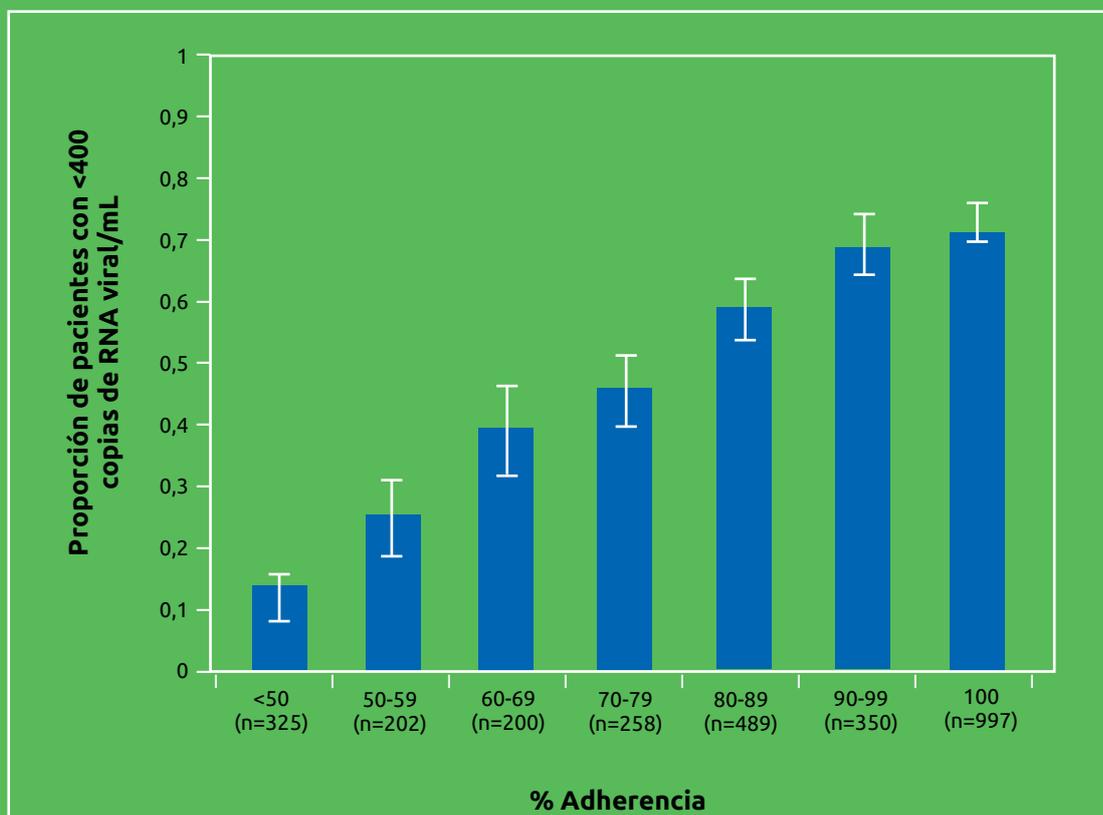
relación entre la adherencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y la supresión viral en un estudio de cohorte observacional con 2.821 adultos infectados por el VIH. Las diferencias en el efecto sobre la supresión viral son notables en los pacientes con adherencias entre el 80% y el 89%, e incluso entre el 90% y el 99%, frente a los que presentan adherencias del 100%⁶⁴.

Los diferentes tipos de terapia antirretroviral se asocian con diferentes umbrales de cumplimiento necesario para lograr la supresión viral y evitar mutaciones de resistencia. Cada clase de agentes tiene una relación única entre las tasas de adherencia y estas dos variables de resultado clave. Por ejemplo, la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) basada en un INNTI necesita una alta adherencia para limitar el riesgo de mutaciones de resistencia. Un estudio realizado por Maggioro *et al.*⁶⁵ mostró un riesgo de un 4,9% de mutaciones de resistencia en los pacientes que recibían TARGA basado en INNTI con una adherencia inferior al 75%, mientras que los pacientes tratados con TARGA con un inhibidor de la proteasa (IP) no potenciado como fár-

F05

Figura 5.

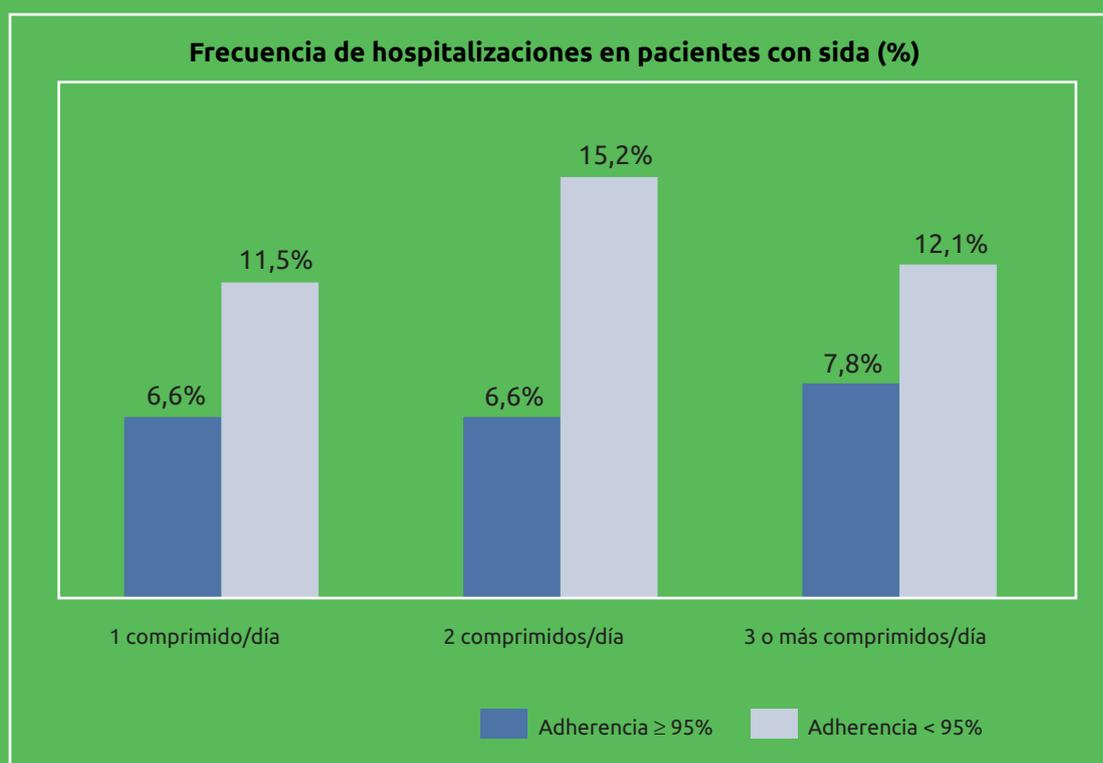
Relación entre la adherencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y la supresión viral en 2.821 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Las barras representan los intervalos de confianza del 95%. (Adaptada de Nachega *et al*⁽⁶³⁾).



F06

Figura 6.

Frecuencia de hospitalizaciones en una cohorte de 7.073 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Las diferencias entre los pacientes con adherencia $\geq 95\%$ y $<95\%$ fueron significativas ($p < 0,001$) en las tres comparaciones. (Adaptada de Sax *et al*⁽⁶⁷⁾).



maco fundamental tenían muy bajo riesgo de mutación con ese grado de adherencia. Los IP potenciados se asociaron con un riesgo de mutación situado entre los IP no potenciados y los INNTI para la misma tasa de adherencia. Los datos sobre los inhibidores de la integrasa son mucho más limitados en la actualidad, y sigue siendo incierta la posición de estos fármacos en cuanto a la adherencia respecto al resto del arsenal terapéutico de antirretrovirales⁶⁵.

Además de los efectos negativos de la falta de adherencia en la salud individual, la carga financiera de la falta de adherencia es también sustancial. Como los regímenes antirretrovirales utilizados de forma no adherente fallan, a los pacientes se les prescriben otros regímenes más complejos y más caros, pues se necesita un gran número de medicamentos para suprimir la carga viral. Los antirretrovirales disponibles en la actualidad para el tratamiento del sida se utilizan en un orden estratégico y en combinaciones bien definidas para garantizar su eficacia. Mientras que los regímenes antirretrovirales de primera línea, por lo general, consisten en uno a tres comprimidos que se toman una vez al día, los regímenes de los individuos con resistencias suelen dosificarse dos veces al día y están constituidos por un mayor número de comprimidos, lo que causa a menudo más efectos secundarios y toxicidades. Además, la resistencia a los fármacos también aumenta los costes de salud asociados. Los pacientes no adherentes (cumplimiento <95%) son hospitalizados con más frecuencia que los pacientes adherentes⁶⁶ (Figura 6). Otro estudio que confirma este hecho es el de Barnett *et al.*⁶⁷, en el cual se reclutaron veteranos infectados por el VIH, algunos de ellos con resistencias a antirretrovirales y diversas condiciones de comorbilidad. La alta adherencia de estos

pacientes al tratamiento antirretroviral se asoció con menores tasas de hospitalización, pero no se demostró una diferencia en los costes totales anuales debido fundamentalmente al coste que supone la medicación en los pacientes con alta adherencia. En este sentido se ha realizado un estudio que evalúa el riesgo de hospitalización por todas las causas y los costes en pacientes con un solo comprimido pautado respecto a los que toman dos o más comprimidos al día. Los pacientes con un solo comprimido fueron significativamente más propensos a alcanzar el 95% de adherencia y tuvieron menos hospitalizaciones que los pacientes con dos o más comprimidos (para ambos, $p < 0,01$). Estos pacientes tenían un coste mensual medio de 2.959 ± 4.962 dólares, mientras que en los pacientes con dos o más comprimidos el coste ascendía a 3.544 ± 5.811 dólares ($p < 0,001$). Los costes hospitalarios representaron el 53,8%, y los de farmacia el 32,5%, de esta diferencia. El análisis multivariado reveló que los regímenes con un solo comprimido conseguían una reducción del 23% en las hospitalizaciones y del 17% en los costes generales de la atención sanitaria⁶⁸.

La adherencia del paciente al tratamiento antirretroviral es esencial para el éxito terapéutico, pero la mejora de la calidad de vida y la salud mental se han reconocido también como resultados importantes del tratamiento del VIH. Sin embargo, muy pocos estudios han relacionado estas variables con la adherencia al TARGA. Un ejemplo es el estudio de Reis *et al.*⁶⁹, que mostró una correlación positiva entre la adherencia terapéutica (evaluada con el *Cuestionario de evaluación de la adhesión al tratamiento antirretroviral*) y la calidad de vida (*Escala PANAS de afecto positivo* y *Escala de satisfacción de vida*).

8. Enfermedades psiquiátricas

La literatura acerca de la adherencia al tratamiento en las enfermedades psiquiátricas arroja resultados dispares en función de los instrumentos utilizados para su medida y del tipo de patología estudiada. El incumplimiento del tratamiento antidepresivo varía entre el 10% y el 60%^{70,71}, y no ha variado significativamente con la introducción de los nuevos antidepresivos.

La falta de adherencia al tratamiento antidepresivo está asociada a una disminución de la eficacia y a un aumento en la persistencia de los síntomas depresivos. Así lo demuestran Bosworth *et al.*⁷² tras analizar una población en la cual el 28% de los pacientes eran no adherentes a su medicación antidepresiva. El análisis bivariado demostró que la falta de adherencia a los medicamentos antidepresivos se asociaba a mayores puntuaciones de depresión durante 12 meses. En cuanto al gasto en tratamientos y los gastos indirectos, la literatura muestra conclusiones contradictorias. En un estudio retrospectivo de pacien-

tes que iniciaron tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para la depresión o la ansiedad, o para ambas, Cantrell *et al.*⁷³ encontraron que aproximadamente el 43% de los pacientes eran adherentes y tenían un coste anual más bajo que los pacientes no adherentes. Por el contrario, un estudio con 65.753 pacientes mostró que los gastos sanitarios, excluyendo el coste de los medicamentos, fueron menores en los pacientes que permanecieron en tratamiento con antidepresivos durante al menos 90 días, pero al añadir los costes de los medicamentos no había diferencia entre los pacientes adherentes y los no adherentes⁷⁴. Otro estudio con 60.386 pacientes adultos con depresión mostró que aquellos que eran adherentes contribuían con 806 dólares adicionales en los gastos totales de la atención sanitaria, en comparación con los pacientes no adherentes, en los 6 meses siguientes al inicio de la terapia antidepresiva⁷⁵. Además, la depresión es a menudo causa de desempleo y absentismo, lo que resulta en una re-

ducción significativa de la productividad. Los costes indirectos de la depresión representaron más de 50.000 millones de dólares, mientras que los costes directos ascendieron a 26.000 millones de dólares en el año 2000 en los Estados Unidos. De esta forma, mejorar el cumplimiento de los pacientes en tratamiento con medicación antidepresiva favorece la remisión de la depresión y el aumento de la productividad en el trabajo, y por tanto reduce los costes generales.

Analizando la esquizofrenia nos encontramos con unas tasas de no adherencia de aproximadamente el 50%, oscilando entre el 4% (observada en un estudio con fármacos neurolépticos *depot*) y el 72%. Los factores que explican tal variabilidad son la definición de adherencia y los diferentes métodos de medida⁷⁶. Además, la adherencia puede variar durante la evolución del paciente: generalmente es buena tras el alta hospitalaria y disminuye con el tiempo. En un estudio prospectivo que incluyó pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el 53,6% abandonó el tratamiento durante el primer año⁷⁷. En los pacientes esquizofrénicos, los medicamentos antipsicóticos han demostrado ser eficaces en la reducción de la recaída y de las tasas de rehospitalización⁷⁸. En este sentido, varios estudios demuestran que la falta de adherencia es una causa frecuente de deterioro⁷⁸, hospitalización⁷⁹, mayor riesgo de suicidio⁸⁰, tiempo más largo hasta la remisión⁸¹, peor pronóstico⁸², pérdida del trabajo, comportamiento peligroso⁸³, detenciones, violencia, consumo de drogas y alcohol, urgencias psiquiátricas, bajo rendimiento mental y baja satisfacción con la vida⁸⁴. El riesgo de recaída psicótica en los pacientes con esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos aumenta casi cinco veces después de 5 años, hasta alcanzar

el 81,9%⁸⁵. Además, los episodios de recaída implican más costes relacionados. Los costes anuales de la esquizofrenia suponen 400 millones de libras en el Reino Unido y más de 10.000 millones de dólares en los Estados Unidos, y es importante destacar que el 40% de los costes asociados con el tratamiento de las personas con esquizofrenia se atribuye a la falta de adherencia⁸⁶.

En los pacientes con trastorno bipolar, la adherencia al tratamiento es un problema de difícil manejo. Una encuesta publicada por psiquiatras de ocho países europeos estima que el 57% de los pacientes bipolares eran no adherentes a sus tratamientos⁸⁷. La falta de adherencia al tratamiento también se asoció a peores resultados clínicos y funcionales⁸⁸, un mayor uso de los servicios psiquiátricos de urgencia y un mayor número de ingresos hospitalarios⁸⁹. En cuanto a los peores resultados clínicos, Montes *et al.*⁸⁸, en una población con una adherencia subóptima del 69,3%, mostraron que la gravedad de la enfermedad (medida con diferentes escalas de referencia) fue significativamente mayor en comparación con el grupo adherente. La evaluación de los resultados en salud ha estado tradicionalmente más centrada en la remisión de los síntomas, pero este grupo considera la mejora del funcionamiento del paciente (medido con la escala FAST) como uno de los objetivos esenciales del tratamiento psiquiátrico, y muestra que los pacientes con una adherencia subóptima tienen peor funcionamiento que aquellos que son adherentes, con puntuaciones FAST totales de 27,1 (IC95% = 24,4-29,9) y 18,5 (IC95% = 17,5-23,9), respectivamente ($p = 0,0002$). En cuanto a la asociación entre la adherencia a los antipsicóticos y los costes, Gianfrancesco *et al.*⁸⁹ analizaron los datos de 12.952 pacientes con trastorno bipolar. De estos, aquellos

con síntomas predominantemente maníacos/mixtos presentaron una asociación entre alta MPR y reducción de gastos sanitarios totales (reducción en el gasto total por cada incremento de 1 punto en el MPR de 123-439 dólares, $p < 0,001$). En los individuos con síntomas predominantemente depresivos, esta asociación entre el MPR y el gasto en salud mental fue menos pronunciada y

no alcanzó significación estadística. Un MPR superior también se asoció con una menor probabilidad de cuidados agudos de salud mental (hospitalización o visitas al servicio de urgencias), tanto en los individuos con síntomas maníacos/mixtos como en aquellos con síntomas depresivos (OR = 0,545, IC95% = 0,30-1,00, y OR = 0,395, IC95% = 0,14-1,12, respectivamente; $p < 0,05$).

9. Agentes biológicos en las enfermedades autoinmunes

Aunque hace ya más de 15 años que se introdujeron los agentes biológicos en el arsenal terapéutico de las enfermedades inmunitarias (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis

ulcerosa y psoriasis), no hay muchos datos acerca de la adherencia a ellos y de las consecuencias del incumplimiento.

Para la artritis reumatoide sólo hay disponibles en la literatura estudios comparativos de adherencia. Dos de ellos evaluaron la adherencia a etanercept e infliximab^{90,91}, y un tercero comparó etanercept con adalimumab⁹². En estos estudios se midió la adherencia como MPR o como PDC, considerando que los pacientes eran adherentes cuando las puntuaciones fueron $\geq 0,8$. Las tasas de adherencia reportadas oscilaron entre el 32% y el 81%⁹⁰⁻⁹². En los dos estudios que compararon infliximab y etanercept, la adherencia a infliximab fue concordantemente más alta^{90,91}. En el estudio que comparó etanercept con adalimumab, los pacientes tratados con etanercept eran ligeramente más adherentes que los pacientes que recibían adalimumab⁹².

Fidder *et al.*⁹³ agruparon todas estas tasas de adherencia y hallaron que la más alta correspondía a adalimumab (67%), seguido de etanercept (59%) y de infliximab (48%).

Para la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), López *et al.*⁹⁴ realizaron una revisión sistemática de la literatura y observaron una amplia variedad de adherencias, que oscilaban entre el 36,8% y el 96,0%, concluyendo una adherencia media del 82,6%. La tasa de adherencia agrupada fue del 83,1% para adalimumab y del 70,7% para infliximab. Con respecto al tipo de enfermedad, las tasas globales de adherencia agrupada fueron del 71,4% y el 52,7% en los pacientes con EC y CU, respectivamente. En los pacientes con EC, la adherencia combinada fue del 74,4% para infliximab y del 85,2% para adalimumab. En los pacientes con CU, la adherencia combinada fue del 57,4% para infliximab. Entre

los pacientes pediátricos con enfermedades inflamatorias intestinales, la tasa de adherencia a infliximab fue del 79,8%, sin diferencias significativas entre CU y EC⁹⁴. Una adherencia deficiente en este tipo de pacientes disminuyó los beneficios terapéuticos de los agentes biológicos, contribuyendo a fallos en el tratamiento⁹⁵ y aumentando el riesgo de desarrollar inmunogenicidad frente a los agentes dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α). Además, Kane *et al.*⁹⁶ observaron una asociación entre la falta de adherencia y el aumento de los costes médicos y la tasa de hospitalización en los pacientes con EC en tratamiento con infliximab. El análisis multivariado demostró que, en comparación con los pacientes adherentes (más de siete infusiones al año), los pacientes no adherentes (menos de 7 infusiones al año) fueron más propensos a los ingresos hospitalarios (OR = 2,7 por todas las causas y OR = 2,5 relacionadas con EC; para ambas, $p < 0,001$). Los pacientes no adherentes, respecto a los adherentes, presentaron unos costes médicos por todas las causas o por causas relacionadas con la EC superiores, del 73% (6.692 dólares) y del 90% (4.961 dólares), respectivamente (para ambos, $p < 0,001$).

La literatura respecto a la adherencia a los fármacos biológicos en el tratamiento de la

psoriasis es limitada. Bhosle *et al.*⁹⁷ informaron que los biológicos (alefacept, efalizumab, etanercept) presentaban una adherencia más alta que el resto de los tratamientos prescritos para esta afección (66% frente a 39%; $p < 0,001$). Además, los autores realizaron un estudio de los costes comparando el periodo anterior a la introducción de los biológicos y el periodo posterior, y concluyeron que los costes de las prescripciones fueron significativamente mayores en el periodo posterior a la introducción de los biológicos (3.796 frente a 11.706 dólares; $p < 0,001$). Sin embargo, los costes totales de la atención sanitaria en el periodo posbiológico no difirieron significativamente respecto del periodo prebiológico (14.662 frente a 16.156 dólares; $p > 0,05$), dato que se vio influenciado porque los pacientes tuvieron un número significativamente menor de hospitalizaciones en el periodo posbiológicos ($p < 0,001$)⁹⁷. Sandoval *et al.*⁹⁸ analizaron la adherencia en 45 pacientes que recibieron ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis. En los pacientes que recibieron al menos tres dosis de ustekinumab, la adherencia media fue del 100% (rango intercuartílico [IQR] = 66,7-100). La adherencia media para la dosis de 45 mg ($n = 26$) fue del 100% (IQR = 75-100), y para la dosis de 90 mg ($n = 18$) fue del 80% (IQR 60-100; $p = 0,11$).

10. Conclusiones

La falta de adherencia a las terapias conlleva múltiples consecuencias, tanto clínicas como económicas, derivadas del incremento de la morbilidad o de la mortalidad. La importancia y el horizonte temporal en que se desarrollarán estas consecuencias dependerán fundamentalmente del tipo de fármaco prescrito y de la enfermedad para la que esté destinado su uso. En cualquier caso, y de forma general, pese a las dificultades que comporta la existencia de diferentes definiciones de adherencia y los distintos métodos de medirla, existe una correlación clara y directa entre la falta de adherencia y la obtención de peores resultados de salud y un aumento de los costes. Estos últimos se generan debido al incremento de las hospitalizaciones, de las visitas a los centros ambulatorios y servicios de urgencias, de los aumentos de dosis o cambios en la prescripción, y de la realización de pruebas diagnósticas más invasivas. Todos estos costes superan con creces el mayor coste en medicamentos que tienen los pacientes ad-

herentes que siguen de manera adecuada su tratamiento.

Los factores que han sido identificados como claves y predictores de una baja adherencia a la medicación son la edad (niños y ancianos), la falta de conocimiento de la enfermedad, del régimen terapéutico y de las consecuencias del incumplimiento por parte del paciente, la falta de comunicación entre médico y paciente, la presencia de trastornos psicológicos, los efectos adversos, la complejidad y la larga duración del régimen terapéutico, y el coste de la medicación o el copago de los medicamentos. Por este motivo, es crucial desarrollar un enfoque multidisciplinario en el abordaje del problema de la adherencia, tanto desde el punto de vista de la prevención como de la actuación, pues según sostiene la OMS, mejorar la adherencia terapéutica puede tener una repercusión mucho mayor sobre la salud de la población que cualquier avance terapéutico.

11. Bibliografía

1. Sabate E. WHO. Adherence meeting report. Geneva: World Health Organization; 2001.
2. Haynes RB. Introduction. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editores. *Compliance in health care*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
3. Dolgin K. The importance of patient services. Exploring the benefits of additional support & education services for pharma and patient adherence. *Eyeforpharma* 2013. (Consultado el 21 de julio de 2014.) Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/166682285/The-Importance-Of-Patient-Services>
4. Impacto económico de la no adherencia en los costes farmacéuticos. Antares Biofarma. Febrero de 2013. (Consultado el 21 de julio de 2014.) Disponible en: <http://www.antares-consulting.com/uploads/TPublicaciones/2b4bd1b3f6c1cc790f69b63e4967770da8058dfe.pdf>
5. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: metaanalysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125:882-7.
6. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011;123:1611-21.
7. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1028-36.
8. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:462-7.
9. Kripalani S, Roumie CL, Dalal AK, Cawthon C, Businger A, Eden SK, *et al*. Effect of a pharmacist intervention on clinically important medication errors after hospital discharge: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:1-10.
10. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275-301.
11. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, *et al*. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2008;300:2379-88.
12. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, French-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2006;12:239-45.
13. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, *et al*. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1836-41.

14. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297:177-86.
15. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, *et al*. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008;155:772-9.
16. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, *et al*. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006;113:2803-9.
17. Hope CJ, Wu J, Tu W, Young J, Murray MD. Association of medication adherence, knowledge, and skills with emergency department visits by adults 50 years or older with congestive heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:2043-9.
18. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43:521-30.
19. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1218-24.
20. García-Pérez LE, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4:175-94.
21. Guillausseau P-J. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes: a survey in general practice. *Diabetes Metab*. 2003;29:79-81.
22. Rozenfeld YL, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care*. 2008;14:71-5.
23. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM; DARTS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM*. 2007;100:345-50.
24. Yurgin NR, Boye KS, Dilla T, Suriñach NL, Llach XB. Physician and patient management of type 2 diabetes and factors related to glycemic control in Spain. *Patient Prefer Adherence*. 2008;2:87-95.
25. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, *et al*. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1836-41.
26. Salas M, Hughes D, Zuluaga A, Vardeva K, Lebmeier M. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health*. 2009;12:915-22.
27. Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, Lynch CP, Axon RN, Zhao Y, *et al*. Medication nonadherence in diabetes: longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement. *Diabetes Care*. 2012;35:2533-9.
28. Hepke KL, Martus MT, Share DA. Costs and utilization associated with pharmaceutical adherence in a diabetic population. *Am J Manag Care*. 2004;10:144-51.
29. Hansen RA, Farley JF, Droegge M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. *Clin Ther*. 2010;32:1308-19.
30. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013;107:1481-90.
31. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, *et al*. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011;105:435-41.
32. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, *et al*. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009;64:939-43.
33. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:332-6.
34. Tan H, Sarawate C, Singer J, Elward K, Cohen RI, Smart BA, *et al*. Impact of asthma controller medications on clinical, economic, and patient-reported outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:675-84.
35. Lindsay JT, Heaney LG. Nonadherence in difficult asthma - facts, myths, and a time to act. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:329-36.
36. Chatkin JM, Cavelet-Blanco D, Scaglia NC, Tonietto RG, Wagner MB, Fritscher CC. Compliance with maintenance treatment of asthma (ADERE study). *J Bras Pneumol*. 2006;32:277-83.
37. Murphy AC, Proeschal A, Linnett ME, *et al*. Identifying non-adherence with asthma medication and the relationship to clinical outcomes amongst adults with difficult-to-control asthma. *Thorax*. 2010;65(Suppl 4):A151.

38. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2013;19:S24-40.
39. Santolaya R, Fernández-Pacheco M, Artech L, Pérez IG, Muñoz N, Ibarra O, *et al.* Adherencia subóptima al tratamiento en la esclerosis múltiple. *Farm Hosp.* 2012;36:124-9.
40. Willis H, Webster J, Larkin AM, Parkes L. An observational, retrospective, UK and Ireland audit of patient adherence to subcutaneous interferon beta-1a injections using the RebiSmart® injection device. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:843-51.
41. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther.* 2011;28:51-61.
42. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig.* 2010;30:89-100.
43. Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, Phillips AL, Stewart M, Meletiche DM. Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *J Med Econ.* 2012;15:601-9.
44. Huiart L, Bardou VJ, Giorgi R. The importance of adherence to oral therapies in the field of oncology: the example of breast cancer. *Bull Cancer.* 2013;100:1007-15.
45. St. Charles M, Bollu VK, Hornyak E, Coombs J, Blanchette CM, DeAngelo DJ. Predictors of treatment non-adherence in patients treated with imatinib mesylate for chronic myeloid leukemia (abstract). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:2209.
46. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, *et al.* Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 2009;113:5401-11.
47. Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol.* 1993;11:1189-97.
48. Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Slevin ML, Hall MR, Deshmukh AA. Patient compliance with prolonged low dose oral etoposide for small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1993;67:630-4.
49. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, *et al.* Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:2055-65.
50. Mayer EL, Partridge AH, Harris LN, Gelman RS, Schumner ST, Burstein HJ, *et al.* Tolerability of and adherence to combination oral therapy with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:615-23.
51. Nilsson JLG, Andersson K, Bergkvist A, Bjorkman I, Brismar A, Moen J. Refill adherence to repeat prescriptions of cancer drugs to ambulatory patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006;15:235-7.
52. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:1609-18.
53. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:2431-42.
54. Yood MU, Owusu C, Buist DS, Geiger AM, Field TS, Thwin SS, *et al.* Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients. *J Am Coll Surg.* 2008;206:66-75.
55. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, *et al.* Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:529-37.
56. Ganesan P1, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, *et al.* Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2011;86:471-4.
57. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, *et al.* Treatment interruptions and nonadherence with imatinib and associated healthcare costs - a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics.* 2007;25:481-96.
58. Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, Arana M, Bollu V, Guo A, *et al.* Healthcare resource utilization and costs associated with nonadherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:61-9.
59. Neugut AI, Subar M, Wilde ET, Stratton S, Brouse CH, Hillyer GC, *et al.* Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2534-42.
60. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2006;47:939-41.

61. Ortego C1, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, *et al.* Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2011;15:1381-96.
62. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med.* 2007;146:564-73.
63. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, *et al.* Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS.* 2006;20:223-31.
64. Schaecher KL. The importance of treatment adherence in HIV. *Am J Manag Care.* 2013;19(12 Suppl): s231-7.
65. Maggiolo F, Airoidi M, Kleinloog HD, Callegaro A, Ravasio V, Arici C, *et al.* Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients. *HIV Clin Trials.* 2007;8:282-92.
66. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One.* 2012;7:e31591.
67. Barnett PG, Chow A, Joyce VR, Bayoumi AM, Griffin SC, Nosyk B, *et al.* Determinants of the cost of health services used by veterans with HIV. *Med Care.* 2011;49:848-56.
68. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US Medicaid population with HIV. *BMJ Open.* 2013;3:e003028.
69. Reis AC, Guerra MN, Lencastre LM. Treatment adherence and subjective well-being in HIV/AIDS infection. *AIDS Care.* 2013;25:1604-11.
70. Pompili M, Serafini G, Del Casale A, Rigucci S, Innamorati M, Girardi P, *et al.* Improving adherence in mood disorders: the struggle against relapse, recurrence and suicide risk. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:985-1004.
71. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci.* 2012;9:41-6.
72. Bosworth HB, Voils CI, Potter GG, Steffens DC. The effects of antidepressant medication adherence as well as psychosocial and clinical factors on depression outcome among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23:129-34.
73. Cantrell CR, Eaddy MT, Shah MB, Regan TS, Sokol MC. Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: a real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Med Care.* 2006;44:300-3.
74. Eaddy MT, Druss BG, Sarnes MW, Regan TS, Frankum LE. Relationship of total health care charges to selective serotonin reuptake inhibitor utilization patterns including the length of antidepressant therapy – results from a managed care administrative claims database. *J Manag Care Pharm.* 2005;11:145-50.
75. Robinson RL, Long SR, Chang S, Able S, Baser O, Obenchain RL, *et al.* Higher costs and therapeutic factors associated with adherence to NCQA HEDIS antidepressant medication management measures: analysis of administrative claims. *J Manag Care Pharm.* 2006;12:43-54.
76. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:892-909.
77. Novak-Grubic V, Tavcar R. Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry.* 2002;17:148-54.
78. Kane JM. Treatment adherence and long-term outcomes. *CNS Spectr.* 2007;12:21-6.
79. Rittmannsberger H, Pachinger T, Keppelmüller P, Wancata J. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment. *Psychiatr Serv.* 2004;55:174-9.
80. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry.* 2005;187:9-20.
81. Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(Suppl 5):3-8.
82. Tacchi MJ, Scott J. The cost and consequences of inadequate treatment. En: Tacchi MJ, Scott J, editores. *Improving adherence in schizophrenia and bipolar disorders.* Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2005. p. 9-15.
83. Burton SC. Strategies for improving adherence to second generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use. *J Psychiatr Pract.* 2005;11:369-78.
84. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment

- of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:453-60.
85. Linden M, Godemann F, Gaebel W, Köpke W, Müller P, Müller-Spahn F, *et al*. A prospective study of factors influencing adherence to a continuous neuroleptic treatment program in schizophrenia patients during 2 years. *Schizophr Bull*. 2001;27:585-96.
86. Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescoufflair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30:437-52.
87. Vieta E, Azorín JM, Bauer M, Frangou S, Perugi G, Martínez G, *et al*. Psychiatrists' perceptions of potential reasons for non- and partial adherence to medication: results of a survey in bipolar disorder from eight European countries. *J Affect Disord*. 2012;143:125-30.
88. Montes JM, Maurino J, de Dios C, Medina E. Suboptimal treatment adherence in bipolar disorder: impact on clinical outcomes and functioning. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:89-94.
89. Gianfrancesco FD, Sajatovic M, Rajagopalan K, Wang RH. Antipsychotic treatment adherence and associated mental health care use among individuals with bipolar disorder. *Clin Ther*. 2008;30:1358-74.
90. Harley CR, Frytak JR, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *Am J Manag Care*. 2003;9:S136-43.
91. Li P, Blum MA, Von Feldt J, Hennessy S, Doshi JA. Adherence, discontinuation, and switching of biologic therapies in Medicaid enrollees with rheumatoid arthritis. *Value Health*. 2010;13:805-12.
92. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1365-77.
93. Fidler HH, Singendonk MM, van der Have M, Oldenburg B, van Oijen MG. Low rates of adherence for tumor necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2013;19:4344-50.
94. López A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1528-33.
95. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:79-85.
96. Kane SV, Chao J, Mulani PM. Adherence to infliximab maintenance therapy and health care utilization and costs by Crohn's disease patients. *Adv Ther*. 2009;26:936-46.
97. Bhosle MJ, Feldman SR, Camacho FT, Timothy Whitmire J, Nahata MC, Balkrishnan R. Medication adherence and health care costs associated with biologics in Medicaid-enrolled patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:294-301.
98. Sandoval LF, Huang KE, Feldman SR. Adherence to ustekinumab in psoriasis patients. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:1090-2.



3

Eficiencia en la práctica clínica: no en la selección sino en la reevaluación

Sandra Flores Moreno, Roberto Marín Gil,
Javier González Bueno, Francisco Javier Bautista Paloma



Sandra Flores Moreno

UGC Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla



Roberto Marín Gil

UGC Farmacia, Hospital Universitario Virgen de Valme, AGS Sur de Sevilla, Sevilla.



Javier González Bueno

UGC Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.



Francisco Javier Bautista Paloma

UGC Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Índice

1. Introducción
2. Reinversión
3. Utilidad de la evaluación de la efectividad: pago por resultados
4. Conclusiones
5. Bibliografía

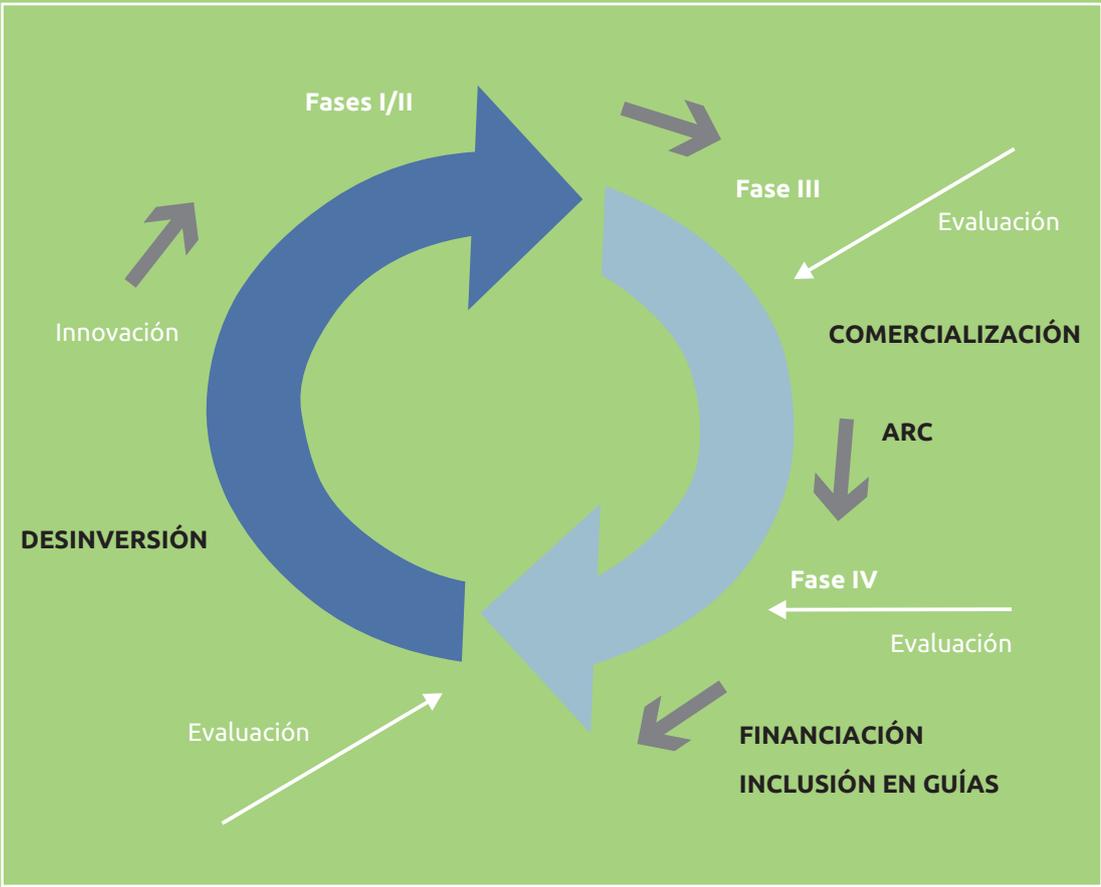
1. Introducción

Un sistema sanitario eficiente y de alto valor debe maximizar los **resultados** obtenidos con los recursos disponibles, garantizando al mismo tiempo que las inversiones proporcionan un valor adicional neto. Las innovaciones terapéuticas surgen a un ritmo cada vez más rápido y multiplican el precio de las prestaciones ya existentes, mientras que su incorporación no siempre se hace con evidencia de su eficacia. Es necesario, por tanto, disponer de reglas de decisión que ayuden a diferenciar lo que aporta valor de lo que no, que permitan discriminar entre alternativas y que establezcan límites en relación con lo que puede ser razonable pagar por cada unidad de resultado. Tradicionalmente, una de las vías utilizadas para mejorar este proceso es la evaluación de las tecnologías sanitarias de forma previa a su incorporación a la práctica clínica, basándose en criterios explícitos y métodos contrastados que, además de la efectividad, la seguridad y la calidad, tienen en cuenta el coste-efectividad y el impacto presupuestario. Esta práctica es especialmente habitual cuando se trata de nuevos medicamentos o nuevas indicaciones de los ya disponibles, y

para ello se utiliza información que proviene de ensayos clínicos, por razones obvias. De este modo, la financiación selectiva, la selección de medicamentos o la elaboración de guías farmacoterapéuticas, de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, calidad y coste, son prácticas a las cuales los profesionales sanitarios están cada vez más habituados y en las que el farmacéutico de hospital ha cobrado un papel relevante. Sin embargo, la eficacia, la seguridad y la eficiencia de un medicamento no se conocen plenamente hasta que no se emplea durante un tiempo razonable en un gran número de pacientes y en las condiciones de la práctica clínica habitual, y a menudo nos encontramos con que la eficacia que se consigue en las condiciones experimentales de los **ensayos clínicos** suele ser mayor que la **efectividad** lograda en la práctica clínica. A esto se une que la eficiencia de un medicamento varía con el tiempo, por cambiar las circunstancias de su aplicación. Por todo ello, es necesario reevaluarlo una vez que se cuenta con nuevos datos sobre la efectividad y los costes en condiciones reales (Figura 1).

F01

Figura 1. Ciclo de evaluación. (Adaptada de Gutiérrez, 2012).



A lo largo de este capítulo se va a hablar de dos estrategias relativamente recientes, aunque cada vez más implementadas en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS): la reinversión y los acuerdos de riesgos compartidos. En ambos casos, aunque mediante mecanismos diferentes, lo que se persigue es, una vez conocido el valor real que un medicamen-

to o cualquier otra tecnología sanitaria aporta a la sociedad, establecer las condiciones de uso (o no uso) que optimicen su eficiencia. En qué consisten, cuándo podemos aplicarlas, ventajas, inconvenientes, así como experiencias nacionales e internacionales, es lo que se va a detallar a lo largo de los siguientes apartados.

2. Reinversión

Son innumerables los estudios que han puesto de manifiesto el uso de tecnologías sanitarias ineficientes e incluso ineficaces, y se estima que entre un 20% y un 25% de los pacientes reciben un tratamiento innecesario o potencialmente perjudicial, mientras que un 30% o un 40% se ven privados de intervenciones de probada eficacia¹. Así pues, el coste de oportunidad que se está pagando en tratamientos ineficaces es muy alto, lo que indica que nuestro sistema necesita un mecanismo que distribuya los recursos de una manera más eficiente. El seguimiento de la efectividad o eficiencia de las tecnologías sanitarias ya existentes nunca ha generado el mismo interés que la evaluación de las nuevas o emergentes, aunque desde hace algunos años hay un gran consenso, además, sobre la necesidad de dejar de financiar tecnologías de escaso valor, ya que no es suficiente ni ético seleccionar y financiar las nuevas tecnologías según criterios de efectividad comparada y coste-efectividad, y no realizar este mismo ejercicio con las ya existentes. Habitualmente se considera que las tecnologías incorporadas en la práctica cumplen con los criterios de seguridad y efectividad,

sin tener en cuenta que el paso del tiempo, además de traer la incorporación de nuevos avances y nuevos conocimientos, modifica las tecnologías existentes, convirtiéndolas en antiguas o cambiando sus patrones de utilización². A esto se añade que no existe una fórmula que establezca los tiempos de reevaluación, que variarán en función de la efectividad y la eficiencia de la tecnología, así como del impacto que tenga en el tratamiento de la enfermedad^{2,3}. Sin embargo, en un sistema sanitario de recursos limitados es necesario que la decisión de introducir una innovación vaya acompañada de los recursos necesarios, o bien de la identificación de aquello que va a dejar de financiarse porque ya no es eficiente (reinversión), además de garantizar que los recursos invertidos en financiar lo nuevo aportan mayor valor en salud que el valor que se pierde con el servicio que se desplaza⁴.

2.1. Concepto de reinversión sanitaria

El término *disinvestment* surgió en la década de 1990 y tradicionalmente se ha traducido

como “desinversión” y se ha definido como el “proceso de eliminar de forma parcial o total recursos de prácticas, procedimientos, tecnologías o fármacos que se estima que aportan poco o ningún beneficio a la salud, por lo que representarían una asignación de recursos ineficiente”⁵. Sin embargo, esta acepción puede tener connotaciones negativas y causar rechazo al suponer que únicamente trata de reducir la inversión en sanidad. Por este motivo, parece más adecuado utilizar el término “reversión”, que añade a la anterior definición la obligatoriedad de que la retirada debe ir acompañada de la promoción de prácticas de más alto valor en esa situación, al tiempo que los recursos liberados son dedicados a la financiación de estas últimas^{6,7}. De este modo, la reversión consistiría en un proceso explícito, mediante el cual se dejan de financiar de manera parcial o por completo tratamientos con bajo valor clínico (sin efectividad clínica, no coste-efectivos o cuya efectividad o eficiencia son marcadamente marginales o menores que las de otros disponibles), al tiempo que –esta ampliación semántica es clave– se promueven los de más alto valor clínico y, además, los recursos liberados se destinan a financiar estos últimos. Hay que tener en cuenta, y esto añade complejidad a todo el proceso, que la reversión debería incorporar en su concepción el hecho de que ciertas tecnologías sólo son coste-efectivas en algunos subgrupos de pacientes y no en otros actualmente tratados, en los cuales los cocientes de coste-efectividad son altos o su valor diagnóstico o terapéutico añadido es bajo o nulo^{1,8}.

Aunque deberían ser razones éticas las que guiaran el proceso de reversión con el objetivo de reasignar los recursos a aquellas actuaciones que aportan mayor valor, en el contexto de crisis financiera este concepto

ha pasado a ser particularmente atractivo, ya que se hacen más evidentes los costes de oportunidad de una intervención inefectiva o ineficiente⁶.

2.2. Marco legislativo

En España no existe un desarrollo normativo claro que avale la desinversión/reversión terapéutica. Aunque la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios⁹, indica que el gobierno revisará periódicamente y actualizará la relación de los medicamentos y productos sanitarios incluidos en la prestación farmacéutica del SNS, de acuerdo con la evolución de los criterios de uso racional, los conocimientos científicos, la aparición de nuevos medicamentos de mayor utilidad terapéutica o la aparición de efectos adversos que hagan variar la relación beneficio/riesgo y los criterios incluidos en los apartados referentes a la financiación pública de medicamentos, posteriormente este aspecto no ha sido articulado ni desarrollado. Para el resto de las tecnologías sanitarias sí se ha desarrollado este aspecto en la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud de 2003¹⁰, el Real Decreto 1030/2006¹¹ y la orden SCO/3422/2007¹².

2.3. Proceso de reversión. Pasos a seguir

La reversión debe ser un proceso sistemático, transparente y basado en la evidencia, por lo que es necesario disponer de una metodología que permita guiar la reasignación, definiendo en qué y cómo reinvertir. En este apartado se describen de forma estructurada posibles estrategias para el proceso de iden-

tificación, priorización, evaluación y selección de tecnologías sanitarias, entre las que se incluyen los medicamentos, candidatos a reinversión. En la Figura 2 se resumen los pasos a seguir.

2.3.1. Identificación

Cuando se quiere poner en marcha una estrategia de reinversión, en primer lugar deberían identificarse aquellas tecnologías o medicamentos candidatos a ser reevaluados. Esta identificación deberá basarse en la evidencia científica disponible, aunque también habrá que tener en cuenta el sistema y el contexto sanitario específicos en que se tomen las medidas de sustitución o retirada. La falta de estudios publicados que demuestren poco o ningún beneficio añade dificultad para identificar las oportunidades de desinversión. Elshaug *et al.*⁵ proponen 12 criterios para la identificación de tecnologías sanitarias candidatas a reinversión, que se resumen en la Tabla 1 y que han sido utilizados en la reevaluación de medicamentos en países como Australia. En otros sistemas sanitarios más cercanos al nuestro, como el *National Health Service*¹³ del Reino Unido, para este mismo objetivo se ha propuesto la elaboración de guías o listas de procedimientos o servicios de bajo valor, el análisis de coste-efectividad (incremental o decremental), el análisis de impacto presupuestario y el estudio de variabilidad en la práctica clínica. En qué consisten, la utilidad y las posibles ventajas y desventajas de alguno de ellos se indican de forma resumida a continuación.

- **Análisis de coste-eficacia (ACE).** En un entorno de recursos limitados es necesario evaluar las tecnologías en función de su coste-efectividad, ya que la evaluación comparada únicamente

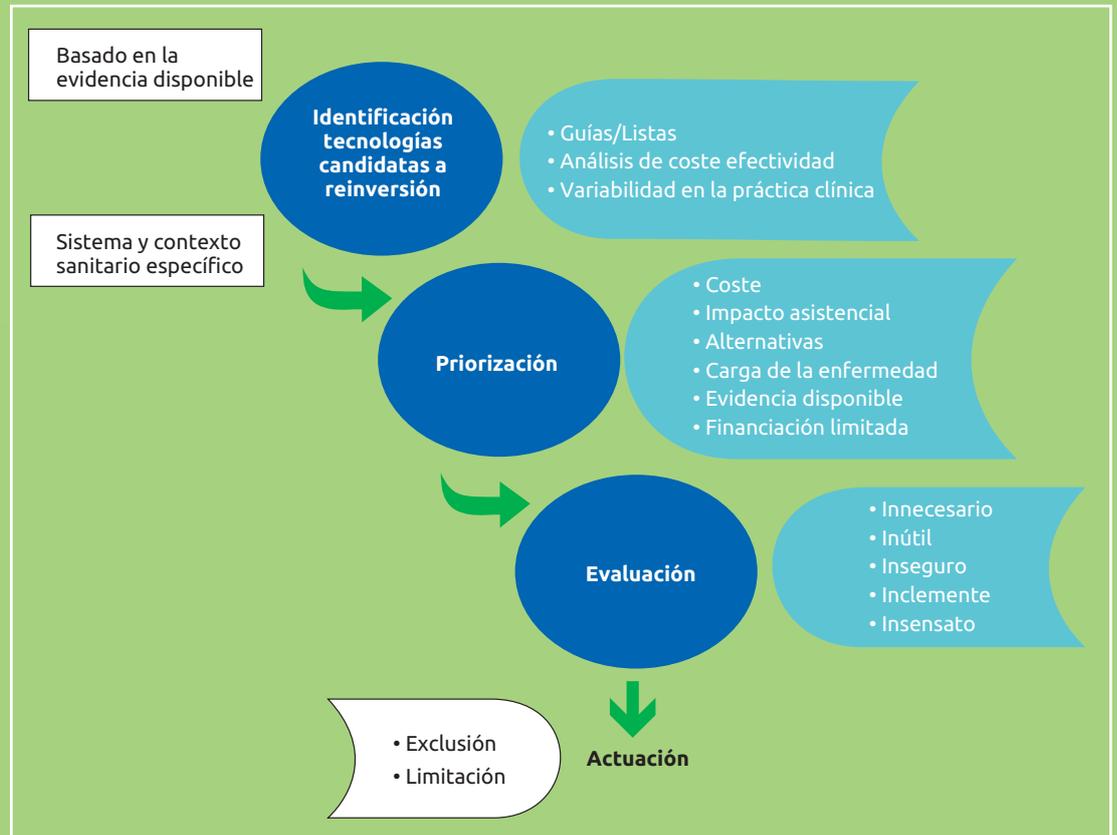
de la efectividad puede dar lugar a un posible derroche denominado *medicina marginal*, intervenciones que no son inefectivas pero que ofrecen un beneficio escaso en relación al coste que suponen¹⁴. Existen cuatro categorías de medicina marginal basadas en la evidencia, de las cuales las dos primeras están relacionadas con la incertidumbre sobre los beneficios clínicos: evidencia inadecuada de los beneficios netos comparados para cualquier indicación y uso más allá de las limitaciones de los beneficios netos establecidos. En el primer caso se encontrarían los tratamientos utilizados a pesar de no existir estudios que los comparen con otros tratamientos alternativos, mientras que en el segundo caso estarían los tratamientos considerados como efectivos para una indicación, pero sin evidencias de su efectividad para otras. Las dos últimas categorías están relacionadas con el coste-efectividad de los servicios: mayor coste sin incremento del beneficio comparado de otras alternativas, como es el caso de los medicamentos de marca frente a los genéricos; y un coste más alto para el beneficio incremental que supone comparado con otras alternativas, como el empleo de clopidogrel frente a ácido acetilsalicílico en la prevención del infarto de miocardio. Tratamientos incluidos en cualquiera de las cuatro categorías serían candidatos a procesos de reinversión, y a menudo el resultado de aplicar esta estrategia es una redefinición de las indicaciones de uso^{14,15}.

- **Métodos de programación presupuestaria y análisis marginal.** La programación presupuestaria y el análisis marginal

F02

Figura 2.

Pasos a seguir para el proceso de reinversión.



T01

Tabla 1.

Criterios para la identificación de prácticas sanitarias candidatas a reevaluación⁵.

1. Publicación de nueva evidencia sobre la eficacia, la seguridad o el coste-efectividad.
2. Elevada variabilidad en la práctica clínica.
3. Importantes variaciones temporales del uso de la tecnología.
4. Desarrollo de nuevas indicaciones, diferentes de aquellas para las que inicialmente fue incorporada la tecnología.
5. Controversia sobre su uso. Aparición de cartas a editores en revistas científicas, publicación de experiencias negativas postautorización o controversia social. En este caso es muy importante disponer de argumentos científicos.
6. Consulta pública, especialmente a grupos profesionales.
7. Aparición de una nueva tecnología para la misma indicación.
8. Tecnologías usadas en indicaciones diferentes a las aprobadas.
9. Tecnologías que nunca han demostrado su coste-efectividad.
10. Práctica clínica diferente a la recomendada por GPC independientes y de calidad.

(PBMA, por sus siglas en inglés) es un instrumento de gestión sanitaria en el cual, a partir de la evaluación de los recursos financieros totales invertidos en una práctica y los beneficios en salud que produce, se evalúa si una asignación diferente de los recursos puede conseguir mayores ganancias en salud. Se trata de una técnica que pretende ayudar a identificar qué reinversiones pueden lograr más ahorros con menos perjuicio, siguiendo el criterio de eficiencia^{16,17}. Los ACE son útiles, pero insuficientes, para decidir la adopción de una nueva tecnología, especialmente en un sistema sanitario como el nuestro donde no hay claramente establecidos umbrales de coste-efectividad a partir de los cuales se financia o no un medicamento. Además, aunque existieran, en muchas ocasiones no es posible priorizar la incorporación de medicamentos con coste-efectividad incremental favorable, pero cuyo coste total es excesivamente elevado para el presupuesto (limitado) de que se dispone. Por tanto, los ACE han de complementarse, primero, con análisis de impacto presupuestario, y segundo, con un análisis marginal. El análisis marginal informaría sobre el coste de oportunidad de la adopción (o no) de una tecnología sanitaria determinada, de tal manera que teóricamente seleccionaría, de entre las diferentes opciones, aquellas sobre las que la unidad de inversión reporte mayores beneficios en salud, favoreciendo así la priorización de las decisiones eficientes en detrimento de aquellas otras que precisan una inversión muy elevada por unidad de beneficio obtenido. Si bien el ACE sería el análisis teórico de la tecnología evaluada y el impacto presupuestario

la confrontación con los recursos reales disponibles, el análisis marginal sería el encargado de facilitar la decisión y estandarizar la tarea de priorización¹⁸.

- **Estudios de variabilidad.** Los estudios de variabilidad de la práctica clínica tratan de distinguir la variabilidad atribuible a diferencias en las necesidades de poblaciones o pacientes de aquella no justificada por estas, y por tanto de bajo valor y candidatas a reinversión⁸. Estos estudios necesitan disponer previamente de listas de tecnologías de dudoso o bajo valor clínico. Entre las más utilizadas se encuentran, como veremos más adelante, la del *Croydon Primary Care Trust*¹⁹, la *Cost Saving Guidance del NICE*^{20,21}, la de tecnologías inefectivas o dañinas del *Institute of Medicine*²², y las publicadas por varias provincias de Canadá²³. La variación en las tasas poblacionales de estas tecnologías indicarían áreas con alto potencial de reinversión, ya que cuando existe variabilidad en procedimientos inefectivos, con dudosa relación beneficio-riesgo o de cuestionable eficiencia, puede indicar que se trata de áreas en las cuales desinvertir, aunque hay que tener en cuenta dos premisas²⁴:
 1. La reducción en la variabilidad no siempre implica un incremento del valor de lo que se hace.
 2. No hay intervenciones enteramente inefectivas para todo tipo de pacientes; es decir, las tecnologías pueden funcionar para un subgrupo de pacientes mientras que el balance beneficio-riesgo-coste es dudoso en otro.

Un trabajo que intenta aproximar empíricamente la utilidad de este tipo de análisis en el ámbito español²⁴ concluye que los estudios geográficos de variabilidad pueden resultar útiles para informar medidas de reinversión en procedimientos de dudosa o nula efectividad, en los potencialmente cosméticos y en aquellos para los que se dispone de alternativas más coste-efectivas, aunque hay que tener cautela cuando las variaciones afectan a intervenciones cuyo balance beneficio-riesgo para el paciente medio es incierto. Además, es imprescindible la implicación de los profesionales de los distintos niveles para el éxito de las medidas encaminadas a la eliminación de tratamientos de bajo valor clínico, ya que la simple eliminación de la financiación o la imposición no dialogada (y vertical) de incentivos contra el uso de alguno de estos procedimientos puede derivar en la realización de otras intervenciones para indicaciones no contempladas, pudiendo convertirse dichas indicaciones en intervenciones de bajo valor.

2.3.2. Priorización

Una vez hayan sido identificadas las tecnologías existentes como susceptibles de reinversión, habría que priorizar su evaluación. En la Tabla 2 se especifican una serie de criterios que facilitarían esta priorización².

2.3.3. Evaluación

A continuación habría que evaluar si la tecnología debe o no ser desinvertida. Para guiar esta decisión existen también múltiples propuestas, de las cuales una de las más conocidas es la de Lázaro²⁵, que propone los siguientes criterios ordenados tal como a continuación se muestra:

1. Si es *innecesario*, es decir, que el objetivo deseado pueda obtenerse con medios más sencillos.

2. Si es *inútil*, porque el paciente está en una situación demasiado avanzada para responder al tratamiento.
3. Si es *inseguro*, porque sus riesgos sobrepasan el probable beneficio.
4. Si es *inclemente*, porque la calidad de vida ofrecida no es lo suficientemente buena como para justificar la intervención.
5. Si es *insensato*, porque consume recursos de otras actividades que podrían ser más beneficiosas.

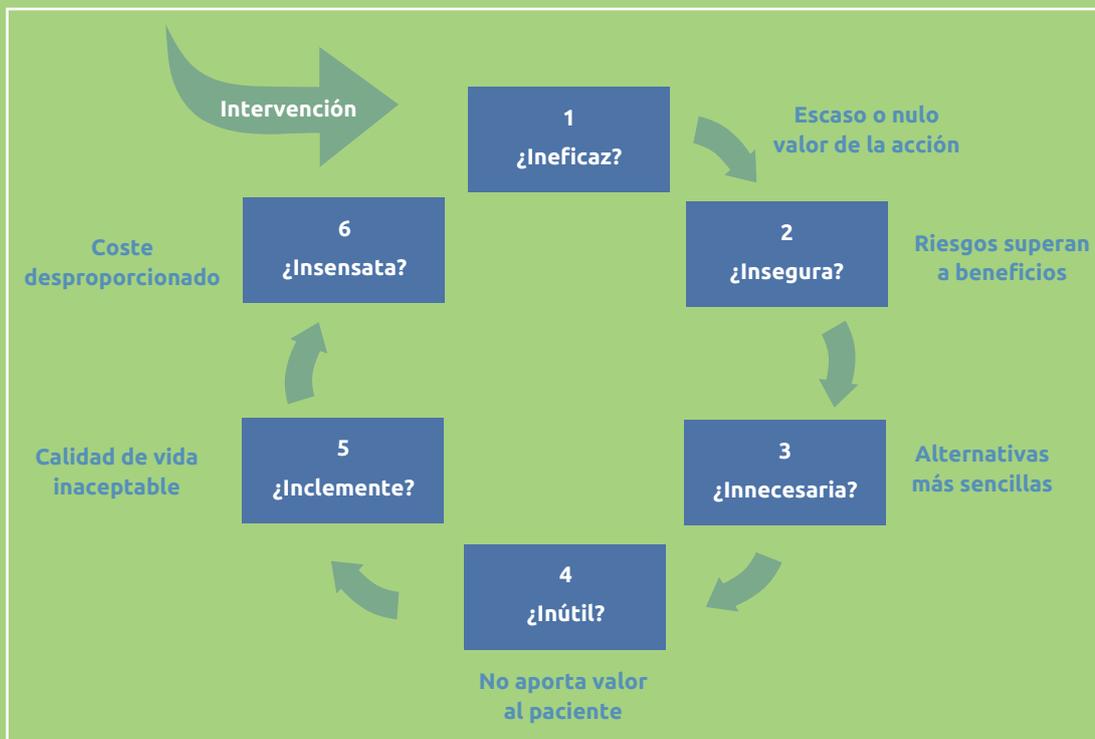
Basándose en estos criterios, Repullo⁶ ha propuesto un ciclo de preguntas filtro que pretende, de una manera sencilla, guiar este proceso (Figura 3).

2.3.4. Instrumentalización de la reinversión

Para finalizar el ciclo, una vez identificados, priorizados y evaluados las intervenciones o los medicamentos candidatos a reinversión, hay varias posibilidades de actuación, dependiendo del contexto: excluirlos de la cartera de servicios, restringir las indicaciones a determinados subgrupos de la población (debe ir guiada por una evidencia de riesgo/beneficio positivo), especificar y limitar los tipos de proveedores más adecuados para ofrecer cada servicio (y por tanto la necesidad de sustanciar la indicación para fomentar un uso pertinente), o limitar la frecuencia o la duración de los tratamientos.

La Asociación de Economía de la Salud propone el siguiente esquema para ello²⁶:

1. Limitar las indicaciones basándose en criterios de eficacia y seguridad, eficacia relativa o coste-efectividad incremental.



F03

Figura 3.

Las seis preguntas para desinvertir en lo inapropiado. (Tomada de ref. 25.)

Crterios	Explicación
Coste del servicio	Implican mayor inversión y por tanto reasignación de recursos
Impacto potencial	Probable impacto en términos de salud (p. ej., años de vida ajustados por calidad perdidos), de costes y recursos utilizados/liberados, o de mantenimiento de la equidad en la asistencia.
Alternativa coste-efectiva	Existencia de una alternativa más coste-efectiva que aquella a la que desplaza.
Carga de la enfermedad	Enfermedades con una baja tasa de mortalidad, morbilidad y discapacidad son objeto de menor controversia, siempre y cuando no se incluyan enfermedades huérfanas.
Evidencia disponible suficiente	La toma de decisiones debe realizarse a partir de evaluaciones rigurosas y adecuadas. Aunque la evidencia no pueda ser totalmente concluyente, debe estar disponible y ser adecuada para poder ayudar en la toma de decisiones.
Financiación limitada a la investigación o uso tutelado	Las prácticas asistenciales indicadas bajo investigación o uso tutelado deben estar condicionadas a las nuevas evidencias de las investigaciones en marcha.
Futilidad	Esterilidad de prácticas asistenciales cuyos resultados probablemente no aporten ningún beneficio o supervivencia significativa, como aquellos tratamientos que requieren múltiples etapas con baja adherencia de los pacientes debido a los efectos adversos.

T02

Tabla 2.

Crterios para priorizar la tecnologías sanitarias candidatas a reinversión.

2. Especificar qué proveedores pueden ofrecer qué prestaciones.
3. Limitar la frecuencia y la duración de determinados tratamientos a la luz de los criterios anteriores.
4. Implantar programas del tipo “uso tutelado” y reembolso condicionado, de modo que la financiación de determinadas prestaciones sea temporal, subordinada a que se recaben pruebas científicas suficientes sobre su efectividad en un periodo razonable.
5. Desarrollar métodos adecuados para informar la reinversión, entre los que se han propuesto los estudios de variabilidad de práctica médica, los estudios de coste-efectividad y los análisis de impacto presupuestario y marginal.

Idealmente, el proceso de reinversión terapéutica debe establecerse para un ámbito general, aunque en algunos casos también pudiera ser válido aplicarla únicamente a nivel micro, sujeta a condiciones, condicionantes y prioridades locales. Del mismo modo que hay variaciones de la práctica médica deseables, puede haber razones justificadas para mantener un medicamento en un área sanitaria y dejar de financiarlo en otra por motivos como los siguientes: diferencias en la distribución de variables demográficas, de las condiciones de salud, de la epidemiología de ciertas enfermedades, de los recursos instalados, de la existencia de criterios de regionalización o de economías de escala, de equidad y desigualdad, de disponibilidad de otros tratamientos alternativos, o del contexto sociopolítico⁸.

2.4. Reinversión terapéutica

Aunque la mayoría de las publicaciones considera a los medicamentos una tecnología sanitaria más y no diferencia procedimientos para ellos de forma específica, se han localizado publicaciones que sí los evalúan de una manera concreta. El ejemplo más claro de protocolización para la sustitución y la retirada de medicamentos es el desarrollado en Australia, donde esta se realiza de acuerdo con una serie de criterios explícitos que pretenden garantizar primordialmente la seguridad, desarrollados por el *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*²⁷, y que son:

1. Evidencia disponible sobre la efectividad insuficiente de un fármaco.
2. Evidencia disponible sobre un fármaco cuyos efectos adversos o su potencial de abuso sobrepasa su valor terapéutico.
3. El fármaco ha caído en desuso o no se encuentra disponible.
4. El tratamiento con el fármaco se considera que ya no es coste-efectivo en relación a otras terapias alternativas.
5. Aparición de un fármaco con mayor o igual efectividad, pero con menos toxicidad y efectos adversos.

No se ha podido localizar ningún documento que incorpore claramente este tipo de criterios.

En España, en el marco del 58 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria celebrado en 2013, distintos expertos manifestaron respecto a este tema que:

1. No está claro qué fármacos hay que priorizar para la desinversión, aunque

proponen que pudieran ser los menos seguros, los que se usen para tratar enfermedades que no revisten gravedad, aquellos cuya desinversión cause menos desconfianza en pacientes y prescriptores, los de alto impacto presupuestario, los que tienen otras alternativas claras o más sencillas, y aquellos que al dejar de prescribirlos no se altera el curso de la enfermedad.

2. El papel de los farmacéuticos es fundamental debido a que el núcleo de la desinversión es la evaluación de los medicamentos, aunque, como ocurre con la mayoría de los evaluadores, tienden a centrarse más en los fármacos nuevos.
3. La desinversión obliga a cuestionar el valor de los tratamientos.

2.5. Experiencias nacionales

Aunque el concepto de desinversión/reinversión se ha introducido en la agenda sanitaria española más tarde que en los países de nuestro entorno, existen ya algunas experiencias interesantes en este sentido, muchas de ellas locales y algunas producto de colaboraciones nacionales, que son las que se detallan a continuación.

Para aquellas tecnologías sanitarias que no son medicamentos, destaca la guía para la financiación de tecnologías sanitarias ya existentes (Guía GuNFT)²⁸, elaborada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías del País Vasco (Osteba).

Para los medicamentos, lo más destacado es que, en el año 2013, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad puso en marcha

el proyecto *Compromiso por la calidad de las sociedades científicas*²⁹, al que en su primera fase se adhirieron 39 sociedades científicas nacionales. El objetivo de este proyecto es disminuir las intervenciones que no han demostrado eficacia, tienen escasa o dudosa efectividad, o bien no son coste-efectivas. La metodología de trabajo consistió en debatir, por parte de cada sociedad, diez recomendaciones de “no hacer” propuestas por el ministerio y aportar otras cinco recomendaciones. En una segunda fase se priorizaron de forma individualizada, mediante la metodología DELPHI, las diferentes recomendaciones. El resultado final de las recomendaciones de “no hacer” propuestas por las 12 sociedades se presentó en diciembre de 2013. En total fueron 50 recomendaciones, 22 de ellas relacionadas con el uso de medicamentos ineficaces o ineficientes, lo que da idea de la importancia de esta área de conocimiento (Tabla 3). Algunas de estas sociedades, como la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC)³⁰, han profundizado más en este proyecto y han llevado a cabo una segunda etapa, en la cual han abierto el debate de las propuestas formuladas en la primera fase a toda la sociedad científica, han recogido otras nuevas y han documentado de una manera más exhaustiva cada una de ellas. El resultado de este proyecto se publicó en marzo de 2014 e incluye 15 propuestas finales, muchas basadas en criterios de coste-efectividad.

2.6. Experiencias internacionales

Actualmente existen diversos organismos internacionales centrados en el desarrollo de este tipo de políticas. Uno de los más conocidos es el NICE británico, que desde el año

T03

Tabla 3.

Recomendaciones “no hacer”. Compromiso por la calidad de las sociedades científicas.

Sociedad científica	Recomendación “no hacer”
Medicina Interna	<p>NO usar ácido acetilsalicílico como prevención primaria en personas sin enfermedad cardiovascular.</p> <p>NO usar benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio, la agitación o el delirio en personas de edad avanzada.</p> <p>NO iniciar tratamiento antihipertensivo de manera inmediata tras la detección de una cifra de presión arterial elevada.</p>
Patología Digestiva	<p>NO administrar profilaxis antibiótica en pancreatitis aguda leve.</p> <p>NO prescribir inhibidores de la bomba de protones como gastroprotección en pacientes sin factores de riesgo de complicaciones gastrointestinales</p>
Reumatología	<p>NO usar dos antiinflamatorios no esteroideos de forma simultánea</p> <p>NO usar sustancias terapéuticas inyectables locales en el dolor lumbar inespecífico</p>
Endocrinología y Nutrición	<p>NO utilizar glitazonas en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca congestiva</p> <p>NO utilizar sulfonilureas en pacientes ancianos con insuficiencia renal</p>
Neumología	<p>No utilizar agonistas beta de acción prolongada como tratamiento único en el asma bronquial.</p> <p>NO utilizar antibióticos en pacientes con agudizaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin datos de gravedad y un solo criterio de Antohisen.</p>
Pediatría	NO administrar antibióticos en gastroenteritis de forma profiláctica.
Nefrología	<p>NO utilizar sistemáticamente una asociación de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y antagonista de los receptores de la angiotensina II.</p> <p>NO prescribir ácido fólico ni vitamina C en la anemia por enfermedad renal crónica.</p>
Cardiología	<p>NO utilizar clopidogrel en monoterapia tras un infarto agudo de miocardio.</p> <p>NO prescribir fibratos sistemáticamente en prevención primaria.</p> <p>NO utilizar antagonistas del calcio tras un infarto agudo de miocardio.</p> <p>NO prescribir antiarrítmicos sistemáticamente en prevención primaria.</p>
Neurología	<p>NO usar anticoagulantes sistemáticamente tras un ictus.</p> <p>En pacientes con esclerosis múltiple no utilizar corticoides de larga duración.</p>
Medina de Familia	<p>NO utilizar terapia hormonal para prevenir la enfermedad vascular en la posmenopausia.</p> <p>No emplear rifampicina + pirazinamida para la quimipofilaxis de la tuberculosis en inmunocompetentes.</p>

2006 ha liderado de forma explícita acciones encaminadas a la identificación y la desinversión en tecnologías inapropiadas, inefectivas o ineficientes^{31,32}. En los últimos 10 años ha establecido, bajo la denominación “*do not do*”, más de 850 recomendaciones negativas sobre tecnologías sanitarias y procedimientos con un balance riesgo-beneficio negativo o escasa evidencia científica³³. Otras entidades han seguido un camino parecido, como la americana ABIM Foundation, la *Haute Autorité de Santé* francesa, el IQWiG alemán, el SIGN escocés, el PHARMAC neozelandés o el *Medical Services Advisors Committee* del Medicare australiano. La metodología seguida por cada uno de ellos se resume en la Tabla 4. Las conclusiones emitidas por estas organizaciones no son necesariamente vinculantes, en especial en el contexto de países con una marcada presencia de aseguradoras privadas, como por ejemplo la ABIM Foundation, líder de la iniciativa *Choosing wisely* en

la que se aglutinan más de 500 recomendaciones negativas relativas a tecnologías sanitarias³⁴. Paralelamente, el CADTH canadiense, a través de su programa de revisión de tecnologías *The Common Drug Review & The pan-Canadian Oncology Drug Review*, ha publicado recomendaciones referentes a más de 300 fármacos, que son consideradas por las aseguradoras responsables de la inclusión de nuevas tecnologías en los planes de financiación de las distintas regiones canadienses³⁵.

Entre las entidades cuyas decisiones sí tienen un carácter vinculante se encuentran el IQWiG, organismo independiente del gobierno alemán, y el PHARMAC. A este último se le ha atribuido una contribución extraordinaria a la eficiencia del servicio neozelandés de salud, gracias a la publicación de un listado con más de 2.000 referencias incluidas en la financiación y sujetas a un copago relacionado con su utilidad terapéutica³⁶.

T04

Tabla 4.

Resumen de experiencias internacionales en reinversión.

Metodología	Recomendación de desfinanciación
<p>Reino Unido, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</p> <p>Promueve la realización de informes de evaluación y guías de práctica clínica de fármacos y procedimientos de alto impacto económico y evidencia científica limitada o ausente. Se ayuda en su identificación de revisiones de la Colaboración Cochrane. Presta una especial atención a estrategias de <i>ever-greening</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esomeprazol • Sumatriptán bucodispersable • Quetiapina de liberación prolongada • Ácido alendrónico + vitamina D • Desloratadina • Perindopril arginina
<p>Estados Unidos, American Board of Internal Medicine (ABIM) Foundation</p> <p>Recopila cinco recomendaciones de desinversión procedentes de cada una de las más de 60 sociedades científicas y organizaciones actualmente participantes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Biológicos en pacientes con artritis reumatoide no tratados previamente con metotrexato. • Antipsicóticos en primera línea para los trastornos conductuales asociados a la demencia.
<p>Australia, Australian Government Department of Health and Ageing</p> <p>El departamento australiano de salud, en concreto el <i>Medical Services Advisory Committee</i>, revisa sistemáticamente tecnologías sanitarias con ayuda de expertos independientes y según un protocolo público previamente consensuado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reproducción asistida. Financiación completa únicamente de dos ciclos de fertilización en mujeres mayores de 21 años y menores de 45 años.
<p>Nueva Zelanda, Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)</p> <p>Realiza evaluaciones económicas considerando la conveniencia del medicamento, la existencia de alternativas terapéuticas, el balance beneficio-riesgo, el coste-efectividad, el impacto presupuestario y los costes directos de los pacientes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alendronato, financiado en osteoporosis en prevención primaria si el riesgo de fractura a 10 años es >3% o la T-score ≤-3. • Prograf®, excluido de la financiación; incluido Tacrolimus Sandoz®.
<p>Francia, Haute Autorité de Santé (HAS)</p> <p>Considera en sus decisiones tanto la utilidad terapéutica del fármaco (desde importante a pobre o insuficiente) como la mejora proporcionada respecto a otras alternativas terapéuticas (I: mayor; II: importante; III: moderado; IV: menor; V: ausente).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aliskiren en hipertensos en tratamiento con un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona. • Dronedarona en fibrilación auricular. • Nimesulida en dismenorrea primaria, dolor agudo y osteoartritis.
<p>Alemania, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</p> <p>Promueve políticas de desinversión en función de la magnitud o el perjuicio añadido de la tecnología respecto de las alternativas terapéuticas disponibles: (1) mayor, (2) considerable, (3) menor. Este último engloba tres subcategorías: beneficio añadido no cuantificable, ausente o inferior.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rilpivirina/emtricitabina/tenofovir en el tratamiento de adultos con infección por el VIH-1 sin mutaciones de resistencia a otros inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, tenofovir o emtricitabina y con carga viral ≤100.000 copias/ml, que han recibido tratamiento antirretroviral previo.
<p>Canadá, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</p> <p>Elabora el denominado <i>Common Drug Review</i>, que incorpora recomendaciones relativas a más de 300 medicamentos. Las recomendaciones abarcan tres categorías: inclusión en el formulario sin condiciones, inclusión con condiciones y no inclusión</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumab en la artritis reumatoide. • Agaldidasa alfa y beta en la enfermedad de Fabry. • Eltrombopag en la púrpura trombopénica inmunitaria (idiopática). • Aripiprazol en la esquizofrenia. • Rivaroxaban en la fibrilación auricular con CHADS2 <2 y/o posibilidad de anticoagulación efectiva con warfarina.

3. Utilidad de la evaluación de la efectividad: pago por resultados

En una época como la actual, en la que los elevados precios de los nuevos fármacos están provocando reacciones de rechazo en la comunidad sanitaria y en la sociedad, a la vez que se están alcanzando hitos en estas mismas áreas de la terapéutica, parece obligado considerar nuevos abordajes en la evaluación de la efectividad más allá de los ensayos clínicos^{37,38}. Con el esquema tradicional de adquisición de medicamentos, el proveedor de servicios de salud paga por un producto (el medicamento) del cual solo se conocen datos experimentales y sobre el que no tiene ningún derecho de reembolso en caso de no obtener los resultados esperados. De la misma forma, los laboratorios farmacéuticos incurren en altos costes de investigación, desarrollo y promoción comercial, y se esfuerzan en presentar complejos modelos farmacoeconómicos para demostrar el valor añadido de su producto más allá de los resultados experi-

mentales. Esta demostración es cada día más importante para acceder a niveles de precios elevados y a una cobertura adecuada en los diferentes sistemas sanitarios. Tal equilibrio ha llegado a un límite difícil de manejar, debido a la gran incertidumbre que confluente en la llegada al mercado de un nuevo fármaco. Esta puede deberse a muchas razones, como por ejemplo a la efectividad del fármaco en la población real (por los estrictos criterios de inclusión de los ensayos clínicos), a la falta de evidencia comparada frente a las alternativas disponibles (diseños frente a placebo o frente a comparadores secundarios) o a la incertidumbre en el perfil de coste-efectividad (modelos farmacoeconómicos complejos, costes asociados difíciles de establecer o calidad de vida desconocida). Además, la creciente demanda de incorporar las novedades terapéuticas de una forma más rápida y más amplia (por parte de los pacientes, los clínicos, los

medios de comunicación y la sociedad en su conjunto), junto con unos ciclos de desarrollo y de aprobación regulatoria cada vez más acelerados, escalan este riesgo. Por último, el riesgo de exceder el presupuesto disponible y generar problemas macroeconómicos para el sistema de salud está llevando a la incorporación de nuevas fórmulas de gestión que permitan reducir o compartir el riesgo en determinados eslabones de la cadena.

Algunos sistemas de salud europeos realizan una evaluación de los nuevos fármacos basada en criterios de coste-efectividad (Reino Unido o Suecia) o en el valor clínico añadido (Francia o Alemania), pero los resultados no siempre facilitan la toma de decisiones y resultan insuficientes para algunos casos. Este esquema de evaluación, que en nuestro país tiene un claro exponente en el grupo GENE-SIS³⁹, debe mantenerse y reforzarse, pero debe servir también para identificar oportunidades de evaluación de la efectividad en los cuales un esquema de pago por resultados (EPR) puede dilucidar el valor real de un producto.

La necesidad de compartir riesgos en la entrada de un nuevo producto en el mercado da lugar a una nueva interacción de industria y sistema sanitario que hasta ahora había sido evitada por ambas partes en nuestro país. Existen ventajas e inconvenientes para ambos agentes, que describiremos en una sección posterior, pero será en aquellos casos en que puede alcanzarse un acuerdo *win-win* cuando encontremos las condiciones ideales para recurrir a este esquema. Tan importante como el diseño de un acuerdo de riesgo compartido (ARC) es su implementación y evolución activa para garantizar que sigue funcionando dentro de los parámetros acordados, y establecer reglas de parada en caso contrario. Esta fue una de las principales

limitaciones del EPR desarrollado en Reino Unido para la evaluación de resultados de los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) en esclerosis múltiple, en el cual sucesivos análisis indicaban una falta de beneficio de los TME, pero no se interrumpió el esquema debido a controversias en la evaluación del resultado y a la falta de una regla de parada clara en el contrato inicial⁴⁰.

3.1. Taxonomía

Existen numerosas definiciones y clasificaciones para los ARC en nuestro entorno, pero probablemente la más aceptada es la aproximación realizada por Carlson *et al.*⁴¹. En los círculos financieros, el “riesgo compartido” se refiere al proceso por el cual las partes de un contrato comparten la carga de la pérdida o el beneficio de la ganancia de un riesgo asumido. En cualquier caso, en el ámbito de los medicamentos, el concepto indica que el pago por el producto no se realizará solo en función del número de unidades adquiridas, sino incluyendo otros parámetros de efectividad, eficiencia o impacto presupuestario previamente establecidos en un contrato entre las partes⁴². Todas las clasificaciones tienen en común la separación de los ARC financieros y los ARC basados en resultados clínicos, siendo este último grupo el que más interés está despertando por la justificación ética de pagar por beneficios obtenidos, de manera que se maximiza el beneficio social de la inversión en salud⁴³. Centraremos el resto de la sección, por tanto, en este grupo de ARC, también denominados “esquemas de pago por resultados” (EPR), que se representan en la Figura 4. Las categorías de esta clasificación son mutuamente excluyentes, aunque un acuerdo puede incorporar varias opciones de EPR simultáneamente.

F04

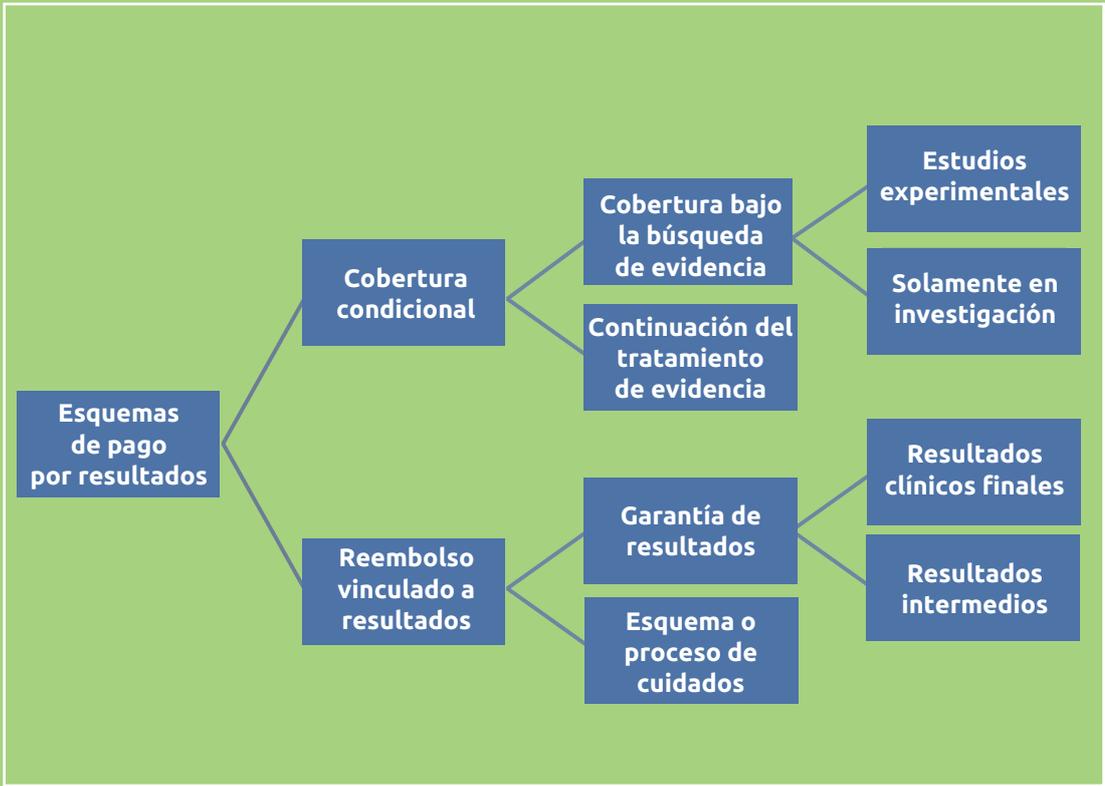


Figura 4.

Esquemas de pago por resultados.

3.2. ¿Qué son los esquemas de pago por resultados?

En los EPR hay un acuerdo de recogida de datos sobre la efectividad o el coste-efectividad del fármaco que condicionará el pago por él. Este tipo de acuerdos permite la entrada del producto en el mercado con un seguimiento estrecho de los resultados del producto en una población claramente especificada, de forma que tanto el precio como la cobertura o la duración del tratamiento pueden estar condicionados por el resultado del programa.

Dentro de los EPR, podemos definir algunos de los más frecuentes como:

- **Cobertura condicional con desarrollo de evidencia:** se concede el reembolso condicional a cambio de iniciar un programa de recogida de datos que será utilizado para revisar la decisión posteriormente. Por ejemplo, puede establecerse un precio inicial que será revisado (en un momento del tiempo previamente establecido) al alza o a la baja en función de los resultados obtenidos. Esta aproximación de fijar el precio basado en el valor, aunque tremendamente atractiva en teoría, supone un reto difícil de asumir en la práctica, y llevó al fracaso inicial del programa de riesgo compartido en esclerosis múltiple del Reino Unido⁴⁴.
- **Cobertura condicional con continuación del tratamiento condicionada:** se concede acceso al tratamiento a pacientes individuales y se revisa la efectividad basándose en un parámetro concreto; o bien puede aprobarse la utilización en toda la población que cumpla la indicación aprobada, pero restringir posteriormente su uso a determinados subgrupos si la utilización en la práctica apunta a una falta de beneficio en otros grupos de pacientes. Este tipo de acuerdos se están implementando en Holanda para varios fármacos, aunque tampoco están exentos de complicaciones porque los resultados a veces no resuelven las incertidumbres⁴⁵, y cuando lo hacen es controvertido interrumpir el acceso a un subgrupo de pacientes previamente tratado. Esto ocurrió con el tratamiento de la enfermedad de Pompe, que dio como resultado un coste por año de vida ajustado por calidad superior al millón de euros⁴⁶. El ministerio de sanidad holandés anunció inicialmente la interrupción de la financiación del tratamiento para un subgrupo de pacientes, aunque después rectificó esta decisión para negociar con los fabricantes.
- **Esquemas con garantía de resultados:** si no se alcanza el resultado objetivo en el momento acordado, se interrumpe la administración y se reembolsa al pagador el importe íntegro del medicamento, y en caso contrario se continúa su financiación; o bien puede garantizarse la financiación de un determinado periodo de tratamiento e interrumpir la administración en un momento temporal previamente establecido si no se alcanza un resultado clínico concreto. Uno de los más conocidos en esta categoría es el acuerdo para el bortezomib en el Reino Unido, según el cual el fabricante se comprometía a reembolsar el precio del medicamento utilizado para aquellos pacientes que no consiguieran alcanzar la respuesta acordada tras cuatro ciclos de tratamiento⁴⁷.

3.3. Ventajas e inconvenientes de los esquemas de pago por resultados

Las ventajas y los inconvenientes concretos dependerán del EPR elegido, pero en la Tabla 5 establecemos algunas características extrapolables a cualquier acuerdo.

3.4. Claves en el diseño de un esquema de pago por resultados

Como hemos dicho anteriormente, un EPR ideal será aquel en el cual finalmente ganen todas las partes: los pacientes (que reciben un tratamiento efectivo no disponible fuera de este acuerdo), los pagadores (que reciben valor por la inversión realizada) y la industria farmacéutica (que obtiene acceso al mercado para su producto). No existe un diseño ideal, pero sí factores que serán clave a la hora de determinar el éxito del esquema si se configuran adecuadamente para la situación concreta: medida de resultado, horizonte temporal, revisión planificada, implementación y monitorización (Figura 5).

- **Medida de resultado:** es el elemento fundamental del acuerdo. Debe reflejar un beneficio clínicamente relevante, objetivo y medible en la práctica. Según el EPR, puede tratarse de un resultado intermedio (por ejemplo, las cifras de colesterol LDL), un resultado clínico final (por ejemplo, infarto de miocardio) o un conjunto de resultados ponderados (por ejemplo, puntuación en una escala de disnea + frecuencia de reingreso). Existe también un riesgo al intentar trasladar los beneficios obtenidos en el ensayo clínico a la práctica clínica

habitual, cuando en el entorno experimental pueden detectarse mejoras en escalas de valoración (por ejemplo, la EDSS en la esclerosis múltiple) que no son de uso habitual y supondrían una sobrecarga difícil de asumir, o cuando se asumen beneficios en salud procedentes de mejoras en variables de resultados intermedias que no han sido verificadas adecuadamente.

- **Horizonte temporal:** la minimización de riesgos siempre aconseja que la valoración del resultado se realice en el intervalo de tiempo más corto posible. Esto permite que en caso de fracaso ninguna de las partes se vea perjudicada en exceso. El problema es que en algunos casos es imprescindible un periodo de latencia largo (por ejemplo, tasa anual de exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Uno de los riesgos de estos retrasos en la obtención de resultados es la aparición de acontecimientos no previsibles y que pueden poner en riesgo la validez del acuerdo cuando la inversión de recursos es ya elevada (por ejemplo, tolerabilidad o adherencia inferior a la esperada).
- **Revisión planificada:** es importante que se fijen análisis intermedios de la evolución del acuerdo y se establezcan reglas de parada que protejan a ambas partes en circunstancias anómalas.
- **Monitorización:** es otro de los parámetros clave y relacionado con el anterior. Los hospitales no solo tienen problemas de recursos humanos para la implementación de los acuerdos, sino que son parte interesada y pueden introducir sesgos en la valoración de los resultados, por lo

T05

Tabla 5.

Ventajas e inconvenientes de los esquemas de pago por resultados.

Ventajas	
Paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Acceso temprano a medicamentos que de otro modo no estarían disponibles o verían retrasada su entrada.
Pagadores	<ul style="list-style-type: none"> • Inversión de fondos públicos en innovación terapéutica real. • Contención del incremento injustificado del gasto farmacéutico. • Disminución de la incertidumbre con la recogida de datos. • Mejor selección de pacientes y previsibilidad del impacto presupuestario. • Inversión con garantía de resultados. • Estimulación indirecta de I+D en productos de alto valor.
Industria	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora del acceso al mercado (más temprano y más amplio). • Posibilidad de obtención de precio/cobertura basada en el valor. • Reducción de los costes promocionales para facilitar el acceso. • Garantía de uso adecuado del producto en una población seleccionada.
Inconvenientes	
Paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de acceso a los medicamentos si no cumplen criterios del EPR. • Exposición a perfiles de beneficio/riesgo poco definidos. • Pérdida de investigación de calidad precomercialización.
Pagadores	<ul style="list-style-type: none"> • Esfuerzo administrativo en el diseño, la negociación y la evaluación del ARC. • Menor nivel de información sobre el producto que el fabricante. • Financiación indirecta de costes de desarrollo del nuevo fármaco. • Entrada en el mercado de productos con beneficio incierto.
Industria	<ul style="list-style-type: none"> • Esfuerzo administrativo en el diseño, la negociación y la evaluación del ARC. • Falta de experiencia en la valoración del riesgo real. • Reducción del mercado potencial a los subgrupos incluidos en el EPR. • Pérdida de credibilidad en caso de resultados negativos.

F05

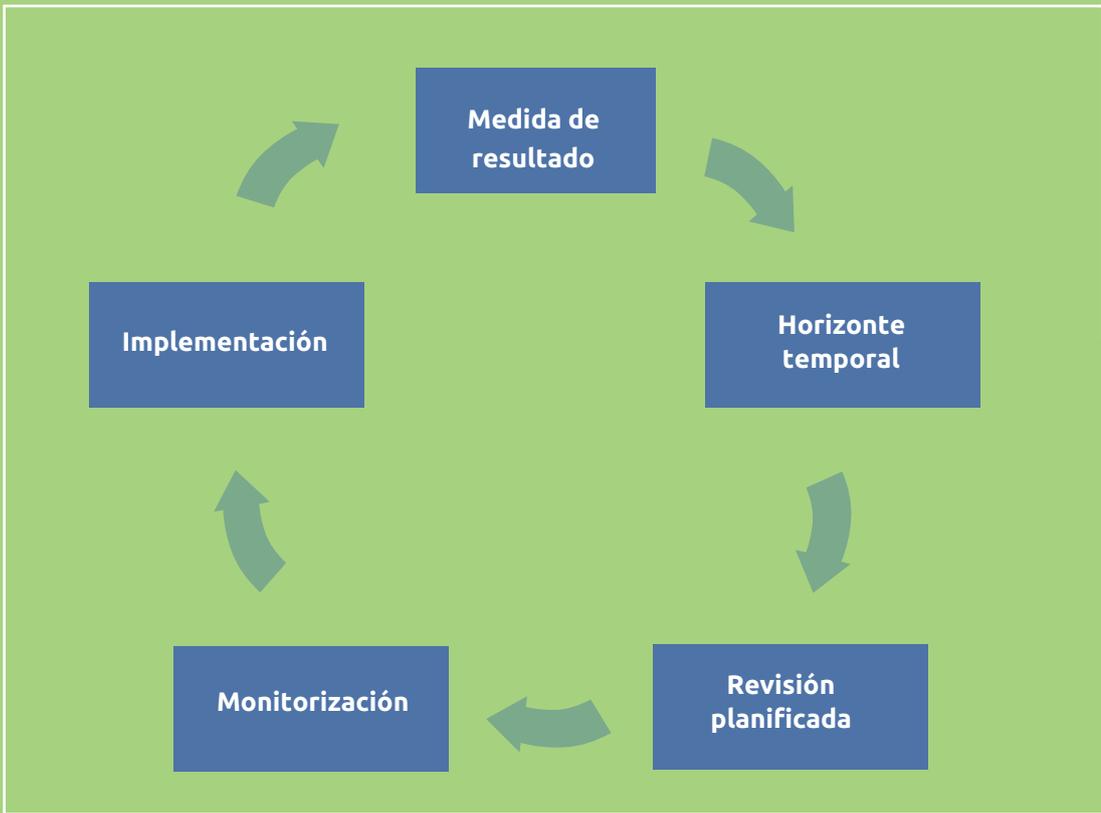


Figura 5.

Factores clave a la hora de determinar el éxito de un esquema de pago por resultados.

que la monitorización local de los acuerdos introduce un recelo comprensible en los fabricantes. La contratación de empresas externas, como las empresas de investigación por contrato, es una solución para una explotación de datos independiente, pero incrementa considerablemente el coste de esta fórmula de contratación.

- **Implementación:** el acuerdo inicial necesita una implementación en la práctica para que la recogida de resultados sea adecuada, tanto en la forma como en el tiempo. La carga administrativa, la falta de comunicación y la percepción de una recogida de datos defectuosa han sido barreras reconocidas a la puesta en marcha de EPR para fármacos oncológicos de alto coste en el Reino Unido. En concreto, el 73% de los hospitales encuestados afirmaban no tener capacidad para implementar los acuerdos disponibles, porque implicaban la contratación de personal adicional para gestionar, coordinar y seguir la evolución de los resultados⁴⁸.

3.5. Un ejemplo práctico: everolimús en cáncer de mama

El everolimús (Afinitor®) está aprobado en nuestro país para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres posmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de la recurrencia o la progresión con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo. Se trata de una indicación en la cual ha demostrado una prolongación de

la supervivencia libre de progresión (variable primaria del estudio) superior a los 4,5 meses, aunque sin un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia global (variable secundaria)⁴⁹. Esta situación es frecuente en oncología, por el cruzamiento de pacientes, la falta de poder estadístico para demostrar beneficio en variables secundarias y el efecto de confusión que introducen los tratamientos después de la progresión. El coste-efectividad del fármaco en la indicación aprobada ha motivado el rechazo del NICE y del *Scottish Medicines Consortium*, por no considerarlo un uso eficiente de los recursos sanitarios con los umbrales establecidos en sus respectivas agencias. A priori, el resultado del ensayo fue homogéneo en todos los subgrupos, por lo que resultaba difícil el establecimiento de restricciones para su uso en subgrupos de pacientes concretos. Si aceptamos estas circunstancias, debería tomarse una decisión "todo o nada" sobre la adopción del fármaco; sin embargo, podría diseñarse un ARC basado en la consecución de resultados y en la sospecha, al menos teórica, de que hay determinadas características de las pacientes que disminuyen en cierta medida la efectividad del everolimús, como la resistencia a la terapia endocrina previa. Si bien es cierto que no se detectaron diferencias significativas en el ensayo clínico fundamental BOLERO-2, también es cierto que el porcentaje de pacientes con resistencia endocrina era únicamente del 16% y que la definición de resistencia endocrina fue más laxa que en ensayos anteriores, como el GINECO, en el cual la adición de everolimús a la terapia endocrina de base era claramente más beneficiosa en pacientes con sensibilidad a la terapia endocrina previa⁵⁰. Podría establecerse un porcentaje de reembolso diferente según la supervivencia libre de progresión obtenida

con un umbral mínimo de pago por debajo del cual el reembolso para el pagador sería del 100%. Esto permitiría que si realmente las pacientes con resistencia endocrina se benefician igualmente del everolimús reciban el tratamiento y el fabricante tenga un acceso al mercado más amplio, y que en caso de que la resistencia endocrina primaria fuera realmente un indicador de mala respuesta al everolimús el pagador minimice el gasto en una terapia poco efectiva para este subgrupo de pacientes. De la misma forma, se aseguraría de manera transversal que el beneficio experimental es extrapolable a la práctica clínica en un entorno en el cual la variabilidad de las características basales de las pacientes es elevada y difícilmente controlable por el gran número de alternativas disponibles con diferentes grados de evidencia. Otra de las importantes barreras de este acuerdo teórico, y de otros muchos potenciales acuerdos en oncología, es la medición de la supervivencia libre de progresión en la práctica clínica. Incluso en el ensayo fundamental de este fármaco, en el cual se establecía claramente la definición de progresión, se decidió validar las medidas iniciales de supervivencia libre de progresión realizadas por los clínicos a través de un comité independiente, por la subjetividad asociada a la medida y por el riesgo de sesgos. Del mismo modo, la evaluación que en el entorno de un ensayo clínico se realiza en momentos del tiempo bien definidos es más flexible en la práctica y podría interferir en los resultados. Una forma de superar, al menos en parte, estas barreras sería elegir variables relacionadas fáciles de medir en la práctica, con menor componente subjetivo y que reflejarían también resultados de interés para el clínico, el paciente y el sistema, como la duración del tratamiento o el tiempo hasta la administración de un nuevo tratamiento antineoplásico.

3.6. Experiencias en España

Hasta ahora, las experiencias de EPR en nuestro país son escasas y con un recorrido demasiado corto como para extraer conclusiones sobre su aplicabilidad generalizada. A pesar de ello, las publicaciones sobre el tema muestran el interés que en España despierta esta fórmula.

Existen varias iniciativas pioneras en Andalucía y Cataluña. Como vemos, los EPR se han desarrollado hasta ahora en el ámbito autonómico y local, con la intervención de uno o varios hospitales, pero esto introduce tensiones difíciles de justificar en cuanto a equidad en el acceso a tratamientos en función del lugar de residencia.

Uno de los primeros contratos de este tipo fue firmado entre el Hospital Virgen de las Nieves de Granada y GlaxoSmithKline (GSK), y se refería al uso de ambrisentan (Volibris®) en la hipertensión arterial pulmonar con un mínimo de 20 pacientes tratados a lo largo de 12 semanas (Tabla 6). La evaluación incluía los resultados de la prueba de los 6 minutos, e iba a ser llevado a cabo por un comité técnico mixto (formado por un médico, un director de hospital, un farmacéutico de hospital, un representante de la industria y un miembro de la Escuela Andaluza de Salud Pública) con métodos validados por GSK. El precio de Volibris® tendría una reducción del 20% si no se cumplían los objetivos acordados. Otros acuerdos establecidos por dicho hospital son:

- Una reducción del precio del 10% al 20% según el porcentaje de pacientes con neutropenia febril tras el tratamiento con pegfilgrastim.

T06

Tabla 6.

Ponderación de las variables en el acuerdo compartido para el ambrisentán.

Variable	Definición	Ponderación
TM6M	Test de la marcha de los 6 minutos a las 12 semanas de tratamiento	50
THEC	Tiempo hasta empeoramiento clínico	25
Clase funcional (CF)	Cambio de clase funcional de la OMS entre la situación basal y las 12 semanas de tratamiento	10
IDB	Índice de disnea de Borg, escala visual analógica directa	5
SF-36	Escala de referencia para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud	5
BNP	Biomarcador obtenido por análisis en suero	5

- Suministro gratuito de fármaco para los no respondedores si menos del 50% de los pacientes con espasticidad en la esclerosis múltiple respondía al tetrahidrocannabinol (Sativex®).
- Uso de somatotropina: si el crecimiento obtenido por los pacientes superaba los 8,9 cm al año, el precio sería de 13 €/mg; si el crecimiento era inferior a 4 cm al año, el precio sería de 9,6 €/mg.

Otro de los centros donde se han evaluado estas experiencias es el Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla, que ha establecido un acuerdo con el laboratorio Ipsen con la intención de disminuir la incertidumbre existente sobre la equivalencia de dosis en la práctica clínica entre Dysport® y otras marcas de toxina botulínica en la indicación de distonía cervical. De esta forma, el pago se realizará en función del número de pacientes tratado, del perfil clínico de estos y de las dosis finalmente utilizadas. También en este centro se estableció un EPR para el certolizumab (Cimzia®) en el tratamiento de la artritis reumatoide, que ha sido suscrito por otros centros de Andalucía. El objetivo principal de un ARC con Cimzia® es, por parte de UCB Pharma, corresponsabilizarse del coste del tratamiento en aquellos pacientes que, de acuerdo con unos criterios de inclusión previamente acordados, suspendan el tratamiento con el fármaco por no alcanzar los objetivos de eficacia predeterminados en o antes de la semana 12, como consecuencia de una respuesta clínica insuficiente (según variables clínicas preestablecidas).

El Instituto Catalán de Oncología (ICO) tiene varias experiencias de este tipo. En 2011 fue anunciado un acuerdo piloto con Astra-Zeneca, de 1 año de duración, basado en el rendimiento de distribución de riesgos en relación con gefitinib (Iressa®) en el cáncer de pulmón. Este acuerdo, que también implicaba la medición individualizada de resultados, facilitaba el acceso al mercado catalán de un fármaco con una alternativa terapéutica clara (erlotinib), que de lo contrario hubiera tenido dificultades en la fase de acceso al mercado. El éxito del programa ha dado como fruto una apuesta clara de CatSalut por este tipo de acuerdos en oncología, y recientemente se ha anunciado un convenio con varios laboratorios para iniciar EPR. El nuevo convenio incluye, entre otras iniciativas, un acuerdo entre Catsalut, ICO y Roche para el pago en función de resultados en enfermos de cáncer colorrectal metastásico tratados con bevacizumab, en funcionamiento desde enero de 2014. En esta misma línea, CatSalut acaba de editar una guía para la elaboración de EPR, lo que supone establecer un marco conceptual importante que podría servir de modelo para el resto del país⁵¹.

El marco natural para el establecimiento de EPR sería el nacional, puesto que el ministerio centraliza las decisiones de financiación y fijación de precios, pero la negociación de estos acuerdos requiere un conocimiento profundo de la patología y un compromiso de participación difícil de asegurar en una administración central con transferencias autonómicas en materia de sanidad, como el que existe en España.

4. Conclusiones

En la actualidad, los EPR despiertan gran interés en España para los diferentes agentes, aunque la información de los resultados obtenidos por los esquemas piloto llevados a la práctica hasta ahora es escasa. Esto puede compensarse, sin embargo, con la información procedente de países de nuestro entorno con mayor tradición en la compartición de riesgos, como Holanda o el Reino Unido.

Están empezando a desarrollarse bases conceptuales que podrían facilitar el incremento de este tipo de acuerdos, y se está llegando a niveles de incertidumbre en la información disponible para los nuevos medicamentos que pueden estimular este tipo de acuerdos. Quizás la poca experiencia hace aconsejable adoptar acuerdos en los que se minimicen los resultados negativos para el sistema, como los esquemas con garantía de resultados a corto plazo o los esquemas de cobertura con continuación del tratamiento condicionado.

La confidencialidad suele ser una de las características impuestas por el fabricante en

un EPR para defender presumiblemente intereses comerciales, pero parece difícil de justificar en cualquier acuerdo que implique una evaluación basada en la evidencia, aunque en este caso se trate de evidencia observacional. Esto frena también la penetración más amplia de tales acuerdos, que en caso de ofrecerse a otros centros podrían estar interesados en adherirse en las mismas condiciones sin necesidad de replicar de manera innecesaria negociaciones locales.

La falta de datos sobre los EPR en funcionamiento también les resta validez externa, y en algunos casos puede suponer una estrategia de introducción del producto en centros concretos de referencia (en condiciones deliberadas de inferioridad para el fabricante), pero que permitiría la difusión de su uso a otros centros que no podrían disfrutar del acuerdo y tendrían que asumir un mayor coste. Esta es una de las acusaciones que recibe el PAS (*Patient Access Scheme*) británico, que permite la adopción de decisiones positivas basándose en descuentos confidenciales que

dan una imagen de coste-efectividad del fármaco que es incierta fuera de las condiciones del acuerdo, pero que tiene un indudable impacto en el uso del medicamento en otros países del entorno.

En definitiva, los EPR son un paso más para alcanzar la meta de suministrar el medicamento adecuado, al paciente adecuado, en el momento adecuado, y manteniendo el equilibrio entre el acceso temprano a la innovación y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. El diseño del EPR es la fase crucial del acuerdo y debe implicar a ambas partes por igual, pero hay que tener claro que no siempre es posible o recomendable llegar a un EPR, a pesar de que resulte atractivo, para medicamentos potencialmente innova-

dores con alto coste. En no pocas ocasiones, la toma de decisiones deberá seguir realizándose basándose en los resultados de investigación del producto, con otro tipo de acuerdos financieros, o simplemente deberá diferirse a la espera de nuevos resultados que solo pueden obtenerse en un entorno experimental.

Hay que contemplar cuidadosamente para cada fármaco y en cada indicación si se da una combinación aceptable de ventajas e inconvenientes para todas las partes, puesto que un EPR que fracase disminuirá de manera considerable la disposición de la parte perjudicada a establecer este tipo de acuerdos en el futuro, y nos hará perder oportunidades imperdonables en la situación actual.

5. Bibliografía

1. Elshaug AG, Moss JR, Littlejohns P, Karnon J, Merlin TL, Hiller JE. Identifying existing health care services that do not provide value for money. *Med J Austral.* 2009;190:269-73.
2. Valentín B, Blasco JA. Identificación de oportunidades de desinversión en tecnologías sanitarias. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2011/07.
3. Banta HD, Thacker SB. The case for reassessment of health care technology. Once is not enough. *JAMA.* 1990;264:235-40.
4. Pilleconomics. España, 2012. (Consultado el 29/6/2014.) Disponible en: <http://pilleconomics.blogspot.com.es/>
5. Elshaug AG, Hiller JE, Tunis SR, Moss JR. Challenges in Australian policy processes for disinvestment from existing, ineffective health care practices. *Aust New Zealand Health Policy.* 2007;4:23.
6. Repullo JR. Taxonomía práctica de la "desinversión sanitaria" en lo que no añade valor, para hacer sostenible el Sistema Nacional de Salud. *Rev Calid Asist.* 2012;27:130-8.
7. Gutiérrez-Ibarluzea I. Desinversión basada en la evidencia en España. *Aten Primaria.* 2011;43:3-4.
8. Campillo-Arteroa C, Bernal-Delgado E. Reinversión en sanidad: fundamentos, aclaraciones, experiencias y perspectivas. *Gac Sanit.* 2013;27:175-9.
9. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 178, 27 de julio de 2006.
10. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado, nº 128, 29 de mayo de 2003.
11. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, nº222, 16 de septiembre de 2006.
12. Orden SCO/3422/2007, de 21 de noviembre, por la que se desarrolla el procedimiento de actualización de la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado, nº 285, 28 de noviembre de 2007.
13. Pearson A, Littlejohns P. Reallocating resources: how should the National Institute for Health and Clinical Excellence guide disinvestment efforts in the National Health Service? *J Health Serv Res Pol.* 2007;12:160-5.
14. Hoffman A, Pearson SD. "Marginal medicine": targeting comparative effectiveness research to reduce waste. *Health Affairs.* 2009;28:710-8.
15. Elshaug AG, Bessen T, Moss JR, Hiller JE. Addressing "waste" in diagnostic imaging: some implications of comparative effectiveness research. *J Am Coll Radiol.* 2010;7:603-8.
16. Mortimer D. Reorienting PBMA towards disinvestment. *BMC Health Services Research.* 2010;10:288.

17. Donaldson C, Bate A, Mitton C, Dionne F, Ruta D. Rational disinvestment. *Int J Med.* 2010;103:801-7.
18. Brambleby P, Fordham R. What is PBMA? UK: *Hayward Medical Communications*; 2003. Volume 4, Number 2.
19. Audit Commission. UK, 2012. (Consultado el 29/6/2014.) Disponible en: <http://www.audit-commission.gov.uk/>
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Centre for Public Health Excellence. *Public health programmes and interventions and NHS disinvestment.* London: NICE; 2006.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Centre for Public Health Excellence. *Supporting disinvestment and reinvestment in the health service through NICE guidance.* London: NICE; 2008.
22. The National Academies Press. Washington, 2014. (Consultado el 29/6/2014.) Disponible en: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12038
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Policy perspectives on the obsolescence of health technologies in Canada. En: *Policy Forum.* Discussion paper. Ottawa, ON: CADTH; 2009.
24. Bernal-Delgado E, García-Armesto S, Campillo-Artero C. ¿Sirven los estudios de variabilidad geográfica de la práctica para informar la desinversión? Varias cautelas y algunas reflexiones. *Gac Sanit.* 2013;1:7-11.
25. Lázaro P. Necesidad, adecuación y utilización de servicios sanitarios. Capítulo docente para curso Master en Dirección Médica y Gestión Clínica de la UNED/ENS. 1999. (Consultado el 15/1/2012.) Disponible en: <http://www.taiss.com/publi/absful/unednecesadec-utiliz.pdf>.
26. Asociación de Economía de la Salud. *Sistema Nacional de Salud: diagnóstico y propuestas de avance.* Barcelona: Asociación de Economía de la Salud; 2013.
27. Gallego G, Haas M, Hall J, Viney R. *Reducing the use of ineffective health care interventions.* Sydney: Centre for Health Economics Research and Evaluation (CHERE), University of Technology; Working paper 2010/5.
28. Ibarгойen-Roteta N, Gutiérrez-Ibarluzea I, Asua J. Informe sobre la elaboración de la Guía GuNFT: Guía para la No Financiación de Tecnologías Sanitarias ya existentes en los sistemas sanitarios. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA No. 2007/11.
29. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2014. (Consultado el 10/6/2014.) Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/>
30. Tranche S. *Recomendaciones no hacer.* Madrid: SemFYC; 2014.
31. Pearson S, Littlejohns P. Reallocating resources: how should the National Institute for Health and Clinical Excellence guide disinvestment efforts in the National Health Service? *J Health Serv Res Policy.* 2007;12:160-5.
32. Hughes D, Ferner R. New drugs for old: disinvestment and NICE. *BMJ.* 2010;340:c572.
33. Garner S, Littlejohns P. Disinvestment from low value clinical interventions: NICEly done? *BMJ.* 2011; 343:d4519.
34. Cassel CK, Guest JA. Choosing wisely: helping physicians and patients make smart decisions about their care. *JAMA.* 2012;307:1801-2.
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014. (Consultado el 29/6/2014.) Disponible en: <http://www.cadth.ca/search>
36. Cumming J, Mays N, Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ.* 2010; 340:c2441.
37. Pollack, A. Cancer specialists attack high drug costs. *The New York Times*; 26 Apr 2013. p. B1.
38. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood.* 2013;121:4439-42.
39. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega O, López-Briz E, Arocas V, et al. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). *Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE).* Versión 4.0. Madrid: SEFH; 2013. (Consultado el 10/6/2014.) Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
40. Sudlow CLM, Counsell CE. Problems with the UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for sclerosis. *BMJ.* 2003;326:388-92.
41. Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking payment and health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy.* 2010;96:179-90.

42. Espín J, Oliva J, Rodríguez-Barrios JM. Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido. *Gac Sanit.* 2010;24:491-7.
43. Towse A, Garrison LP. Can't get no satisfaction? Will pay for performance help? Toward an economic framework for understanding performance-based risk-sharing agreements for innovative medical products. *Pharmacoeconomics.* 2010;28:93-102.
44. Raftery J. Multiple sclerosis risk sharing scheme: a costly failure. *BMJ.* 2010;340:c1672.
45. Franken MG, Gaultney JG, Blommestein HM, Huijgens PC, Sonneveld P, Redekop WK, *et al.* Policymaker, please consider your needs carefully: does outcomes research in relapsed or refractory multiple myeloma reduce policymaker uncertainty regarding value for money of bortezomib? *Value Health.* 2014;17:245-53.
46. Kanters TA, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mölken MP, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:75.
47. IMS Pharma Pricing & Reimbursement. Velcade: the rise of risk-sharing in the UK. September 2007; Vol. 12, No. 9.
48. Williamson S. Patient access schemes for high-cost cancer medicines. *Lancet.* 2010;11:111-2.
49. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, *et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:520-9.
50. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, *et al.* Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 2012;30:2718-24.
51. Servei Català de la Salut (CatSalut). Guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basados en resultados (EPR) en el ámbito farmacoterapéutico (Acuerdos de riesgo compartido). Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2014.



4

Resultados centrados en el paciente: calidad de vida

Miriam Álvarez Payero, Guadalupe Piñeiro Corrales,
Pedro Suárez Artime, Goretti Duran Piñeiro



Miriam Álvarez Payero

Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo.



Guadalupe Piñeiro Corrales

Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo.



Pedro Suárez Artimez

Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela.



Goretti Duran Piñeiro

Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela.

Índice

1. Introducción
2. Justificación
3. Resultados centrados en el paciente
4. Resultados reportados por pacientes con esclerosis múltiple: calidad de vida
5. Resultados reportados por pacientes oncológicos: calidad de vida
6. Conclusiones
7. Bibliografía

1. Introducción

Donabedian en 1960, conceptualiza los ejercicios de evaluación de la atención sanitaria en la tríada de estructura, proceso y resultados (Figura 1), y plantea que el impacto, favorable o no, de estos procesos sobre la salud de los pacientes son los resultados o desenlaces (*outcomes*)¹ (Tabla 1). Estos resultados de atención sanitaria pueden ser clínicos, económicos o centrados en el paciente. Tradicionalmente se han empleado los dos primeros para evaluar la eficacia de medicamentos, de pruebas diagnósticas y de otras tecnologías sanitarias mediante ensayos clínicos. En cambio, el análisis de los resultados que se centran en aspectos realmente importantes para los pacientes, y que no dependen en exclusiva de la atención prestada, ha sido más complejo y problemático. Así, hasta la década de 1970, las medidas sobre el estado de salud se centraban básicamente en la capacidad funcional, y fue a partir de entonces cuando comenzó a medirse también la salud psicosocial.

En el siglo XXI, el sistema sanitario empieza a preocuparse por satisfacer no solo las

necesidades de sus pacientes, sino también sus expectativas, lo cual viene motivado por el nuevo papel proactivo y de participación en la toma de decisiones que los pacientes paulatinamente van adquiriendo. Todo ello, unido a la gran innovación tecnológica de los últimos tiempos, ha favorecido el desarrollo de una variante de investigación clínica: la investigación en resultados de salud (*outcomes research*) y los *Patient Outcomes Research Teams* (PORT).

La investigación en resultados de salud pretende evaluar las consecuencias de las decisiones y de las intervenciones sanitarias en términos de su producto final, es decir, la salud individual y poblacional y la satisfacción de los usuarios¹.

El concepto de “cuidados centrados en el paciente” obedece a este nuevo planteamiento que parte precisamente de la idea de que las decisiones clínicas deben incluir la perspectiva del paciente. Así, en el año 2000, la *Food and Drug Administration* (FDA) reconoce el término *Patient Reported Outcome* (PRO)², y

F01

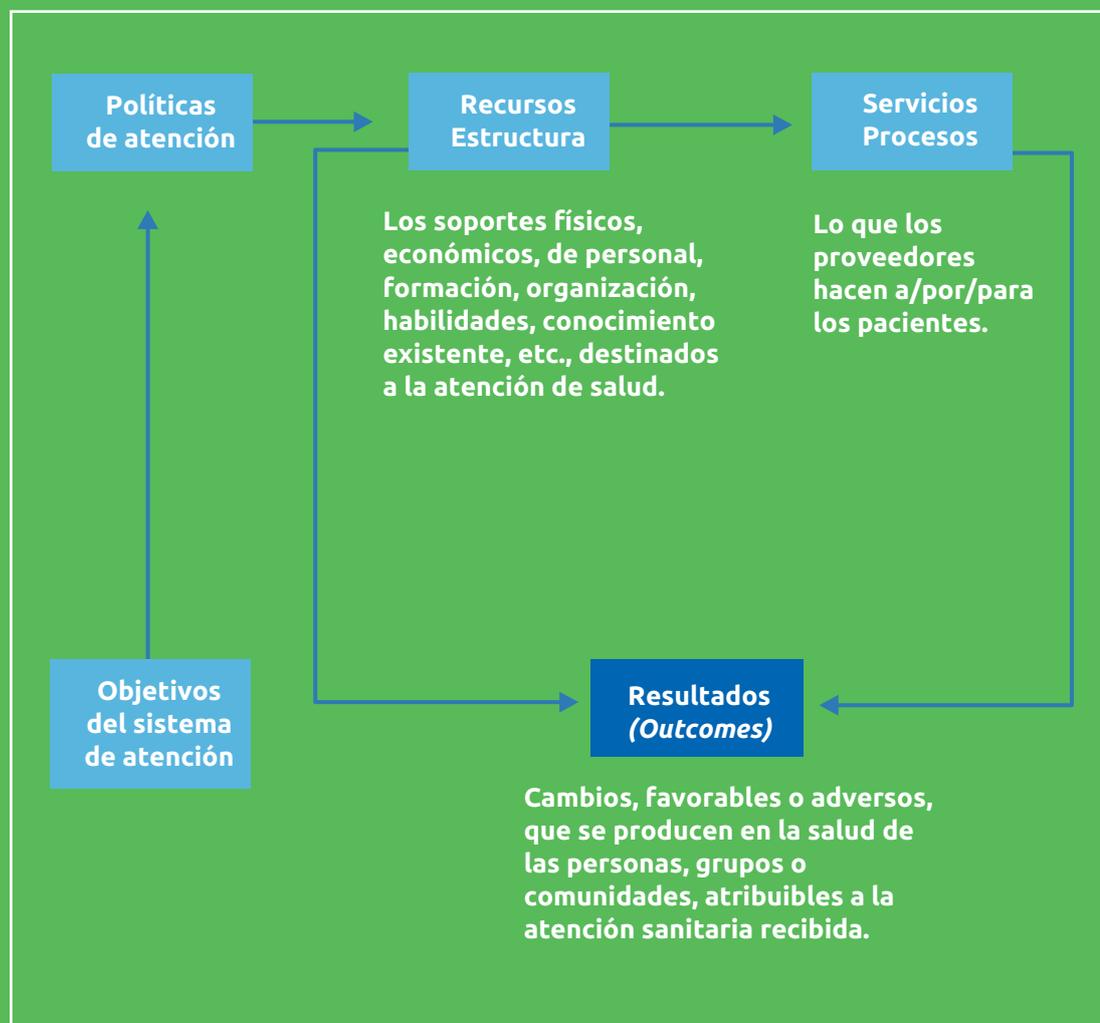


Figura 1. Marco conceptual clásico de la medición y la evaluación de servicios sanitarios.

Fuente: Peiró S. Medición y comparación de resultados en la práctica asistencial. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad. 2014. Tema 14.4. Disponible en: http://e-spacio.uned.es/fez/eserv.php?pid=bibliuned:500960&dsID=n14.4_Medici__n.pdf

T01

Tabla 1.

Resultados en salud.

Resultados	Ejemplos
Supervivencia o mortalidad	Mortalidad intrahospitalaria Mortalidad a los <i>n</i> días de la intervención Supervivencia a los <i>n</i> años del diagnóstico
Otros sucesos adversos	Reingresos en determinados periodos o por causas específicas Infecciones nosocomiales Complicaciones posquirúrgicas Reacciones adversas a fármacos Reintervenciones inesperadas Recidivas a los <i>n</i> años de la intervención Hospitalizaciones evitables
Estabilidad de los sistemas fisiológicos	Normalización/mejora de signos clínicos, parámetros bioquímicos
Estado funcional	Capacidad para el esfuerzo Capacidad para las actividades de la vida diaria Capacidades específicas: visuales, movilidad y otras similares Normalización/mejora de pruebas funcionales Reincorporación a la vida laboral
Funcionamiento psicosocial	Estado cognitivo Escala de ansiedad, depresión, estrés y otras similares
Dolor	Escala analógico-visual Instrumentos específicos de medición del dolor
Calidad de vida relacionada con la salud	Medición de utilidades Índices de estados de salud Perfiles de salud genéricos o específicos
Satisfacción	Encuestas de satisfacción con la atención recibida por el personal, con el tratamiento recibido...
Económicos o costes	

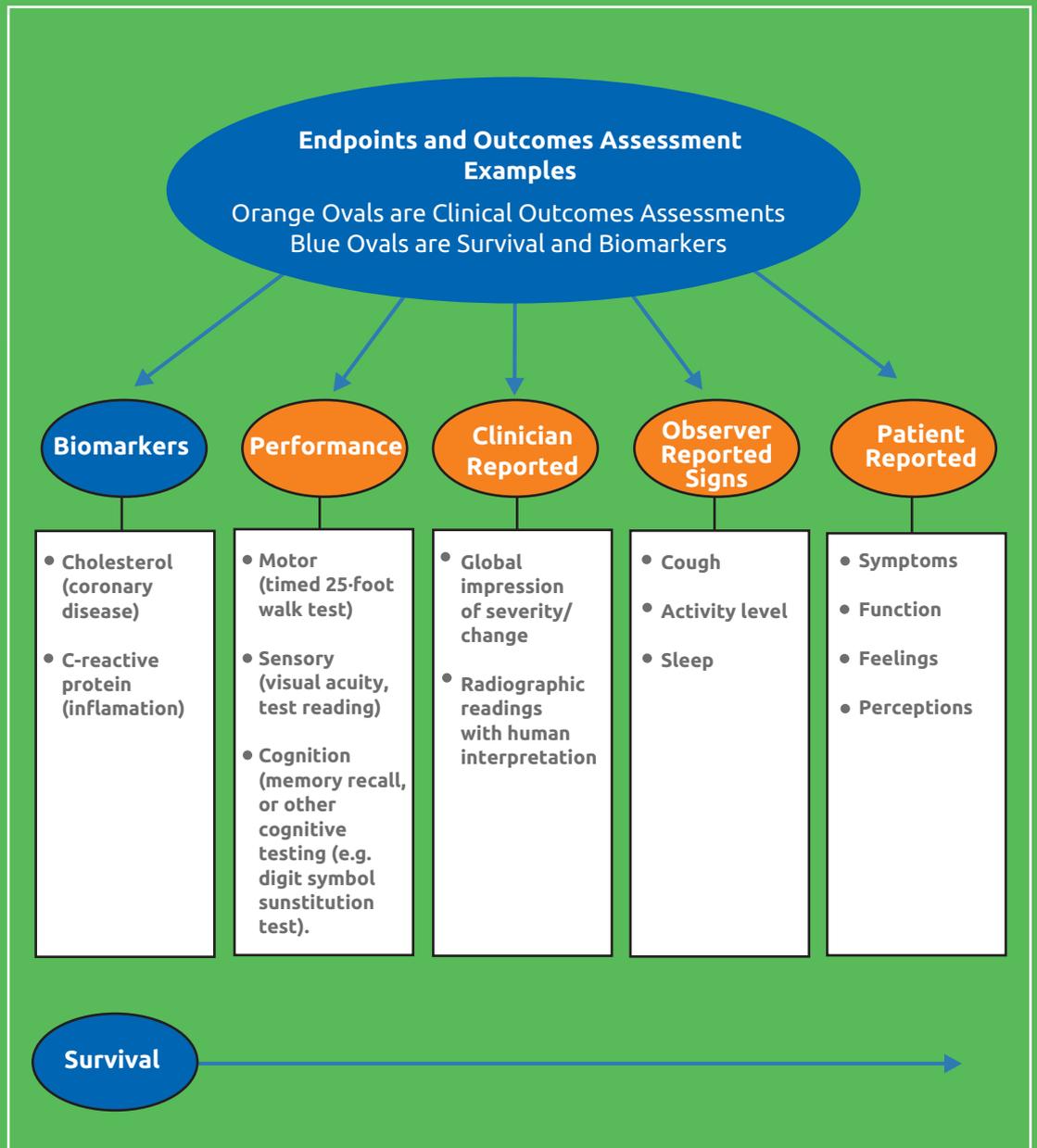
en el año 2009 llega a un consenso en cuanto a la definición del concepto y publica la guía final de medidas PRO para la industria³. Dos años más tarde, en octubre de 2011, la FDA da un paso más y establece las valoraciones *Clinical Outcome Assessments* (COA) como fuente de información en la medida de resultados en salud⁴, y en el año 2013, la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) reconoce el término de resultados centrados en el paciente,

Patient-Centered Outcomes (PCO), como un resultado de una evaluación clínica COA⁵.

Los resultados centrados en el paciente son medidas de evaluación humana y reportada por un clínico, un paciente u otro observador, y por tanto están influenciados por cambios humanos, la motivación y la cooperación entre los distintos observadores; quedarían excluidos de la definición la supervivencia, la mortalidad y los biomarcadores (Figura 2).

F02

Figura 2.
Clinical outcome assessments (COA).



Fuente: Patrick DL, Acquadro C. FocTabla 2. Cuestionarios de satisfacción con la asistencia sanitaria o el tratamiento, validados en castellano y en población española.sletter; 51. Disponible en: <http://www.pro-newsletter.com/content/view/562/75/>

2. Justificación

Los indicadores clásicos (mortalidad, morbilidad, complicaciones, etc.) están plenamente implantados en la atención clínica diaria; sin embargo, los resultados que dependen de escalas de medición (como la satisfacción y la calidad de vida relacionada con la salud) cuentan con una menor aceptación. El objetivo de

esta monografía es contribuir al conocimiento de los resultados centrados en el paciente, especialmente los autorreportados, para que tanto el farmacéutico de hospital como cualquier otro profesional puedan implementarlos en la práctica clínica y en cualquier nivel asistencial del sistema sanitario.

3. Resultados centrados en el paciente

3.1. Tipos de resultados en salud centrados en el paciente (PCO)

- *Performance outcome assessments* (PerFO): son mediciones basadas en una(s) tarea(s) realizada(s) por un paciente de acuerdo con las instrucciones que le indica un profesional de la salud, y requieren la cooperación y la motivación del paciente. Son resultados de rendimiento que incluyen medidas de velocidad de la marcha (por ejemplo, prueba de marcha cronometrada de 25 pies), escalas de agudeza visual, recuperación de la memoria u otras pruebas cognitivas (por ejemplo, test de sustitución de símbolos y dígitos, o *Mini Mental State Examination*, entre otros).
- *Clinical-reported outcome* (ClinRO): es una medida basada en observaciones por un profesional sanitario (o en ocasiones de forma autoadministrada), que siempre requiere la interpretación de un clínico. Incluye lectura e interpretación de pruebas, escalas, etc. Por ejemplo, la capacidad funcional implica la valoración, por alguien externo al paciente y con criterios objetivos, de los efectos de la enfermedad sobre la vida del individuo. Este tipo de mediciones pueden realizarse mediante escalas genéricas (por ejemplo, índices de actividades para la vida diaria, *Functional Status Index*, APACHE) o específicas de las patologías a valorar (por ejemplo, escala de discapacidad EDSS en esclerosis múltiple, DAS28 en artritis reumatoide, escala Glasgow de gravedad de daño cerebral agudo o escala EFAT de funcionalidad en el paciente con cáncer terminal).
- *Observer-reported outcome* (ObsRO): se basa en percepciones de un observador no profesional, como puede ser un cuidador, un familiar o una persona totalmente ajena, por lo que sólo puede asumirse como una interpretación del estado de salud del paciente. Se incluyen

en este tipo de medidas la presencia de tos, el nivel de actividad del sujeto o la conciliación del sueño, entre otras. No resulta válida para evaluar síntomas como el dolor u otros no observables. Esta medida adquiere importancia cuando la persona no está capacitada para reportar por sí misma los resultados de su salud.

- *Patient-reported outcome assessments* (PROA), *Patient reported outcome measures* (PROM) o *Patient-reported outcomes* (PRO): según la FDA, se basan en resultados reportados directamente por el propio paciente sobre aspectos particulares de su salud³. En estas medidas se incluyen signos y síntomas, funcionalidad, estado de salud, calidad de vida, bienestar, grado de satisfacción con el cuidado o tratamiento recibido, e incluso podría incluirse la adherencia subjetiva; pero siempre desde la perspectiva del paciente. Existen poblaciones con dificultades para reportar adecuadamente su estado de salud, como los niños, los adolescentes y las personas con deterioro cognitivo. En todos estos casos la FDA recomienda que, en la medida de lo posible, sea el propio paciente el evaluador de su estado de salud, y en los casos en que no sea posible, el clínico o el cuidador sólo debe evaluar las conductas que son directamente observadas. Las medidas PRO, especialmente la calidad de vida, se han convertido en uno de los principales indicadores de salud, tanto en enfermedades crónicas como agudas.

3.1.1. Resultados *Patient Reported Outcome* (PRO): calidad de vida relacionada con la salud

Históricamente, la definición de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) ha sido

controvertida, igual que lo han sido sus conceptos afines, como el estado de salud, el estado funcional y la salud percibida. Con el objetivo de englobar todos estos conceptos en una única definición, se desarrolló el término PRO.

La CVRS es definida por la Organización Mundial de la Salud como la percepción del individuo sobre su situación en la vida, dentro del contexto cultural en que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas e inquietudes⁷. Constituye un concepto subjetivo, dinámico y multidimensional, que engloba factores físicos, psíquicos y sociales. Puesto que se trata de un concepto abstracto y no medible directamente, es necesario hacerlo operativo empleando para ello los cuestionarios de CVRS que permiten obtener una puntuación más "objetiva"⁸. Existen numerosos cuestionarios que evalúan diversas dimensiones que tienen impacto en la CVRS. Las características de los distintos cuestionarios, la utilidad de esta medida y otros aspectos relacionados con la calidad de vida se tratan más en profundidad a lo largo de la monografía y en las secciones referentes a la patología oncológica y la esclerosis múltiple.

Hoy día la CVRS se considera una medida del impacto de las enfermedades crónicas, de comparación entre patologías y de valoración del efecto de una intervención terapéutica⁹.

3.1.2. Resultados *Patient Reported Outcome* (PRO): calidad de la atención sanitaria y grado de satisfacción

Las medidas de calidad desarrolladas hasta la fecha varían según la organización sanitaria para la cual fueron diseñadas. Así lo indica una reciente revisión de Panzer *et al.* sobre la "calidad de la atención sanitaria", en la que se establece una serie de recomendaciones para conseguir una medición óptima

de esta¹⁰. Basándose en ello, el *National Quality Forum* está desarrollando un importante trabajo de evaluación de estas medidas, y ha establecido los objetivos que debe tener un sistema de medición de la calidad, las prioridades y la categorización de las mediciones.

El “grado de **satisfacción**” de un paciente es una valoración personal en relación con sus preferencias y expectativas, que no puede obtenerse mediante observación externa¹.

La medida de la satisfacción de los pacientes, acompañada de las transformaciones sociales y el cambio del papel de los usuarios de los servicios de salud, se ha ido convirtiendo en un resultado importante, para cuya medición se han desarrollado diversas encuestas específicas. Actualmente, en nuestro país están disponibles al menos 37 cuestionarios para la medida de la satisfacción con los servicios sanitarios o farmacéuticos, o con el tratamiento, recibidos. Los más representativos validados en español y en población española se muestran en la Tabla 2.

En atención sanitaria, el instrumento más importante desde el punto de vista de la satisfacción es el SERVQUAL, desarrollado en los Estados Unidos con el apoyo del *Marketing Science Institute*. Mide la calidad de los servicios como diferencias entre el servicio prestado y las expectativas o servicio esperado, tanto por parte de los pacientes como de los clínicos. Aunque Hulka *et al.* conceptualizaron la medida de la satisfacción de los pacientes como una medida de resultado¹¹, la realidad es que este tipo de encuestas se han utilizado más como instrumentos de mejora de la calidad que como medida de resultados.

3.2. Utilidad de los *Patient-Centered Outcomes (PCO)*

Los PCO pueden aplicarse tanto en investigación como en la práctica clínica y/o en las políticas sanitarias. Concretamente, entre los potenciales usos de los resultados PCO en la práctica asistencial destacan¹²:

- Cribado de problemas de salud.
- Ayuda a los pacientes y a sus cuidadores a comunicarse con el clínico y a tomar decisiones médicas informadas.
- Evaluación de la eficacia y la efectividad de las intervenciones.
- Evaluación de la satisfacción con la atención sanitaria recibida.
- Evaluación (transversal) o monitorización (longitudinal) del estado de salud de la población general o de grupos específicos de población.
- Evaluación de la eficiencia de las intervenciones y de las políticas sanitarias. Análisis de coste-utilidad.
- Análisis de la calidad de las intervenciones sanitarias.
- Apoyo a la reducción de las desigualdades en salud y en la distribución de recursos sanitarios.

La evaluación económica es la más controvertida de las aplicaciones de las medidas de calidad de vida. Así, la CVRS, junto a la supervivencia en forma de años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY [*Quality Adjusted Life Year*]), se convierte en la unidad de beneficio de las alternativas a evaluar y tiene fuertes implicaciones en la distribución de los recursos.

Tabla 2.

Cuestionarios de satisfacción con la asistencia sanitaria o el tratamiento, validados en castellano y en población española.

Nombre cuestionario	Autor y referencia*	Ítems	Características y dimensiones
FACIT-TS-PS Evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas- satisfacción del tratamiento	Cella D. <i>Med Care.</i> 1998;36(9):1407-18	33	Genérico. Siete dimensiones: explicación, interpersonal, cuidado global, calidad técnica, toma de decisiones, enfermería, confianza, global
SAT-Q Cuestionario de satisfacción	Rebollo P. <i>Aten Primaria.</i> 2010;42(12):612-9	18	Genérico. Seis dimensiones: satisfacción con el tratamiento farmacológico (3 ítems), satisfacción con la atención sanitaria (3), efectos adversos (3), efectividad (3), comodidad/conveniencia (4), olvidos (2)
TSQM Cuestionario sobre la satisfacción con el medicamento	Atkinson MJ. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2004;2:12	14	Genérico. Cuatro dimensiones: efectividad, seguridad, comodidad y satisfacción global
SATISFAD 10 Encuesta de satisfacción con los servicios de atención domiciliaria	Morales Asencio JM. <i>Gac Sanit.</i> 2007;21(2):106-13	10	Genérico. Una dimensión: satisfacción con la asistencia sanitaria
ECV-UFPE Evaluación de la calidad percibida por los usuarios de una unidad de atención farmacéutica a pacientes externos	Antón Torres R. <i>Farm Hosp.</i> 2006;30(2):99-104	10	Genérico. Una dimensión: satisfacción con la atención farmacéutica recibida
SATHOS Cuestionario de satisfacción con la información, consentimiento y toma de decisiones durante la hospitalización	Simón P. <i>An Sist Sanit Navar.</i> 2007;30(2):191-8	27	Genérico. Tres dimensiones: opinión sobre la información recibida, opinión sobre el consentimiento para diferentes actuaciones, opinión sobre los procedimientos realizados
Escala SERVQUAL	Mira Solves JJ. <i>Gac Sanit.</i> 1997;11:176-89	22	Genérico. Cinco dimensiones: tangibilidad (3 ítems), fiabilidad (2), capacidad de respuesta (3), seguridad (4), empatía (2)
ARTS Cuestionario de satisfacción en el tratamiento de la artritis	Ruiz M. <i>Med Clin (Barç).</i> 2005;125(3):84-92	8	Específico. Cuatro dimensiones: eficacia, conveniencia, tolerabilidad, cuidado médico
CESTA Cuestionario Español de Satisfacción con el Tratamiento Antirretroviral	Condes E. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin.</i> 2005;23(10):586-92	8	Específico. Una dimensión: satisfacción con el tratamiento
SATQ Cuestionario de satisfacción con la medicación inhalada en pacientes asmáticos	Martín J. <i>Arch Bronconeumol.</i> 2006;42(11):575-82	26	Específico. Cuatro dimensiones: efectividad, facilidad de uso, carga de la medicación y efectos secundarios, y preocupaciones

*Se indican el autor y la referencia correspondientes a la versión adaptada al castellano.

3.3. Implementación de los *Patient-Centered Outcomes (PCO)* en la práctica clínica

La FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹³ están animando a medir la CVRS en los pacientes con enfermedades crónicas, y numerosos grupos están publicando recomendaciones sobre cómo hacerlo sistemáticamente^{14,15}. Así, la actualización (2011) de la guía CONSORT, que contiene las directrices para la presentación de informes de ensayos clínicos, también recomienda incluir los resultados PRO¹⁶. También la *Declaración de Ginebra sobre la atención a la salud centrada en la persona para las enfermedades crónicas* establece, entre sus cuatro componentes esenciales para tener una perspectiva eficaz del paciente, el seguimiento del bienestar y la calidad de la salud¹⁷.

Profesionales clínicos de la *International Society for Quality of Life Research (ISOQOL)* han desarrollado la *Guía de usuario para implementar la evaluación de resultados PRO en la práctica clínica*, que se actualiza periódicamente y ofrece una visión clara y coherente sobre las consideraciones que deben tenerse en cuenta¹⁸.

Muchos países han anunciado su compromiso con la salud centrada en el paciente. En este sentido, el *National Health Service* del Reino Unido ha iniciado un programa de aplicación de medidas PRO en los pacientes que se someten a cirugía de prótesis de cadera o de rodilla, de varices o de hernia inguinal. También el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* incorpora, desde hace tiempo, la calidad de vida en su proceso de evaluación de tecnologías sanitarias. En los Estados Unidos se ha fundado recientemente el *Patient-Centered Outcomes Research Ins-*

titute (PCORI), el cual destinará 3 billones de dólares para apoyar la investigación sobre los resultados PCO y favorecer su integración en la práctica clínica habitual.

A continuación se detallan algunas de las dificultades y de los aspectos clave a tener en cuenta previamente a cualquier medición de resultados centrados en el paciente.

3.3.1. Información sobre PCO e instrumentos

En las últimas décadas, el desarrollo de medidas PRO y CVRS ha seguido una tendencia prácticamente exponencial. Así, el número de artículos que hablan sobre los resultados, la clasificación y las aplicaciones clínicas de los resultados centrados en el paciente ha crecido considerablemente. En la Tabla 3 se muestran los recursos electrónicos donde puede encontrarse esta información.

Para hallar el instrumento que se adecúe al objetivo perseguido, el *Mapi Research Trust* creó la base de datos PROQOLID en 2002. En la actualidad contiene más de 800 instrumentos centrados en el paciente, de los cuales más de 70 son ClinRO y más de 100 están relacionados con la calidad de vida. Esta base de datos se actualiza periódicamente. La búsqueda puede realizarse por nombre del cuestionario, orden alfabético, autor, patología y por grupo de población (pediatría, geriatría, mujeres, adolescentes, pacientes terminales, cuidadores...).

Por otro lado, el equipo BiblioPRO ha identificado, hasta el año 2012, más de 750 instrumentos en revisiones sistemáticas de la literatura. BiblioPRO es una biblioteca virtual española de referencia científica internacional que alberga cuestionarios PRO en espa-

Tabla 3.

Recursos electrónicos sobre resultados centrados en el paciente y calidad de vida.

Bases de datos	Enlace	Comentarios
BiblioPRO	http://www.bibliopro.org/	Biblioteca española con herramientas PRO en español
PROQOLID Quality of life Instruments Database	http://www.proqolid.org/ http://www.qolid.org	Biblioteca desarrollada por MAPI Research con cuestionarios ClinRO y PRO
Páginas web	Enlace	Comentarios
EuroQol Group	http://www.euroqol.org	Ofrece información sobre el cuestionario Q-5D de calidad de vida y referencias relacionadas con él
Evaluación clínica y económica de medicamentos	http://www.farmacoeconomia.com	Web española. Contiene también información sobre CVRS y enlaces a bases de datos y revistas
EORTC Quality of Life	http://groups.eortc.be/qol/	Ofrece información sobre cuestionarios específicos de calidad de vida en cáncer
International Society of Quality of Life Research (ISOQOL)	http://www.isoqol.org	Ofrece información sobre CVRS y congresos internacionales
ISPOR	http://www.ispor.org/	Sociedad internacional de farmacoeconomía e investigación en resultados
MAPI Research Institute. Instituto francés de investigación en CVRS	http://www.mapi-trust.org/	Tiene una librería con artículos <i>open access</i> y cuestionarios PCO de CVRS y farmacoeconomía; hace adaptaciones transculturales de cuestionarios
Medical Outcomes Trust	http://www.outcomes-trust.org	Ofrece información sobre uso de instrumentos estandarizados de medidas de salud y resultados
National Quality Forum	http://www.qualityforum.org/SearchNew.aspx?keyword=quality+health+services	Ofrece información sobre indicadores de calidad de los servicios sanitarios
PCORI. Instituto de Investigación de resultados centrados en el paciente	www.pcori.org	Promueve la generación de información basada en la evidencia procedente de pacientes, cuidadores y la comunidad médica en general
The World Health Organization Quality of Life	http://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/	Web del grupo de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud que alberga información sobre los cuestionarios WHOQOL
Revistas	Enlace	
Applied Research in Quality of Life	http://www.isqols.org/resource/applied-research-in-quality-of-life-arqol-2/	
Clinical Therapeutics	http://www.clinicaltherapeutics.com/	
Expert Reviews of Pharmacoeconomics & Outcomes Research	http://informahealthcare.com/loi/erp	
Health and Quality of Life Outcomes	http://www.hqlo.com/	
Social Science and Medicine	http://www.journals.elsevier.com/social-science-and-medicine/	
Value in Health	http://www.valueinhealthjournal.com/	
Atención Primaria*	http://zl.elsevier.es/es/revista/atencion-primaria-27	
Gaceta Sanitaria*	http://gacetasanitaria.org/	
Medicina Clínica*	http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2	

*Revistas españolas.

ñol (también en catalán, euskera y gallego), y se actualiza cada 2 años aproximadamente. Su objetivo es promover la medición de los resultados percibidos por los pacientes en la investigación, la práctica clínica y la gestión sanitaria. Para ello, trata de generar información detallada de los instrumentos, realizar evaluaciones científicas e impartir formación especializada. De cada cuestionario ofrece una ficha resumen de las características métricas, autor de la adaptación y de la versión original, si es de acceso libre o no, y contacto para consultar las condiciones de uso.

La mayoría de los instrumentos pueden utilizarse sin coste alguno en el contexto de estudios no financiados, con fines académicos o para uso en práctica clínica, aunque es necesario solicitar permiso.

3.3.2. Instrumentos de medida: selección y aplicación

Estimaciones basadas únicamente en publicaciones en inglés sitúan el número disponible en todo el mundo en un mínimo de 1.275 cuestionarios diferentes, con gran preponderancia de los específicos para pacientes con determinadas enfermedades. Esto hace que los profesionales asistenciales y los investigadores tengan dificultades para seleccionar la medida de resultado de salud que mejor se ajuste a sus necesidades.

El éxito de la investigación de los resultados centrados en el paciente depende, en gran medida, de una adecuada elección de las herramientas de evaluación. Estas herramientas deben elegirse en función del objetivo que se persigue o de la utilidad que quiere darse a la medida (apartado 3.2), de los dominios que miden, así como de las poblaciones y las patologías para las que fueron diseñadas. Otras

cuestiones prácticas, como la disponibilidad de las diferentes traducciones, la adaptación transcultural y la validación en la población sobre la cual se va a utilizar, derechos de autor y acceso a los instrumentos, son también consideraciones importantes. Tampoco hay que olvidar detalles como el formato a utilizar (papel o electrónico), si puede ser o no autoadministrado, y el tiempo de aplicación, que no debería superar los 10-15 minutos para disminuir la falta de respuesta.

En el caso de la CVRS, teniendo en cuenta que es un concepto multidimensional y que cada dimensión varía con el tiempo, se han diseñado diversos instrumentos para medirla, que pueden ser genéricos o específicos para una determinada patología o grupo de población (Tabla 4). Los primeros tienen en cuenta diversas dimensiones de la salud y permiten comparaciones con la población sana y entre diversas enfermedades, intervenciones o estudios; sin embargo, pueden ser poco sensibles para situaciones específicas o carecer de dominios de interés para determinadas situaciones. En cambio, los instrumentos específicos se centran en aspectos particulares de una enfermedad concreta y proporcionan una mayor sensibilidad para detectar cambios, y por tanto el posible efecto de las intervenciones; no son adecuados para evaluar el estado de salud de la población general.

Algunos de los cuestionarios genéricos de CVRS validados en España son el SF-36 y su variante reducida SF-12 (*Short Form Health Survey*), el EQ-5D (*Euro Quality of Life*), el FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*), el HUI (*Health Utilities Index*), el PSN o NHP (Perfil de Salud de Nottingham), el SIP (*Sickness Impact Profile*) y el WHOQOL (*WHO Quality of Life Assessment*).

T04

Tabla 4.

Dimensiones de la calidad de vida en los distintos cuestionarios revisados.

Dimensiones	Genéricos	Específicos de esclerosis múltiple
Movilidad, funcionalidad, función física	SF-36, EQ-5D, FACIT, HUI-3, PSN, SIP, WHOQOL	MSQOL-54, FAMS, MusiQoL, PRIMUS, RAYS, MSQLI, MSIS-29, HAQUAMS, LMSQoL, QLI-MS
Bienestar emocional, estado psicológico	SF-36, EQ-5D, FACIT, HUI-3, PSN, SIP, WHOQOL	MSQOL-54, FAMS, MusiQoL, RAYS, MSQLI, MSIS-29, HAQUAMS, LMSQoL, QLI-MS
Dolor	SF-36, EQ-5D, HUI, PSN	MSQOL-54, MSQLI,
Función social y recreativa	SF-36, FACIT, PSN, SIP, WHOQOL,	MSQOL-54, FAMS, MusiQoL, RAYS, MSQLI, MSIS-29, HAQUAMS, LMSQoL, QLI-MS
Energía, fatiga	SF-36, PNS	MSQOL-54, FAMS, MusiQoL, RAYS, MSQLI
Percepción de la salud general	SF-36, EQ-5D,	MSQOL-54, PRIMUS, MSQLI
Síntomas específicos de la enfermedad	HUI-3	MusiQOL, PRIMUS, MSQLI, MSIS-29
Cognición	HUI-3	MSQOL-54, FAMS, MusiQoL, RAYS, HAQUAMS, MSIS-29, , MSQLI
Autocuidado	EQ-5D, HUI-3, SIP, WHOQOL	
Sexualidad	PNS	MSQOL-54, FAMS, RAYS, MusiQoL, HAQUAMS, MSQLI, QLI-MS
Limitaciones de roles debido a problemas físicos	SF-36	MSQOL-54, PRIMUS
Limitaciones de roles debido a problemas emocionales	SF-36, PSN	MSQOL-54
Cambios de estados de salud	SF-36	MSQOL-54
Preocupación por la salud		MSQOL-54, MusiQoL
Bienestar familiar	FACIT	FAMS, MusiQoL
Creencias personales	WHOQOL	
Relación con el sistema sanitario		MusiQoL
Estatus económico		MSQLI

HAQUAMS: Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis; LMSQoL: Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life; MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale; MSQLI: Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory; QLI-MS: Quality of Life-Index MS-Version.

El EQ-5D, marca registrada por EuroQol Group, es un instrumento estandarizado para la medida indirecta de utilidad para la salud, relativamente sencillo, con dos apartados: una escala visual analógica y un sistema descriptivo con cinco dimensiones y tres niveles (EQ-5D-3L) o cinco niveles (EQ-5D-5L) de gravedad en cada dimensión. A partir de las puntuaciones obtenidas se genera un algoritmo del estado de salud, y a partir de éste, según las preferencias de la sociedad, se obtiene un valor de utilidad o índice que permite el cálculo de AVAC válido para comparar la rentabilidad de las tecnologías sanitarias¹⁹. El EQ-5D-5L contempla un total de 3.125 estados de salud, desde el estado de salud perfecto hasta la muerte o estados considerados peor que la muerte.

El SF36 consta de 36 ítems con ocho dimensiones, más una de transición (cambio de salud en el tiempo). A partir de la puntuación del SF-36 pueden obtenerse utilidades para evaluaciones farmacoeconómicas^{20,21}.

Tanto el SF-36 como el EQ-5D han sido adaptados para diferentes culturas y validados en varios idiomas (también en español)^{22,23}, por lo que son considerados como estándar internacional. Se realizan en 10 minutos y pueden ser autoadministrados.

3.3.3. Evaluación estandarizada de los instrumentos

Además de todas las consideraciones anteriores, un buen instrumento de medida de CVRS debe ser también adecuado, preciso, sensible, válido, basado en datos generados por los propios pacientes, y aceptado por estos, por los profesionales sanitarios y por los investigadores²⁴.

Existe una herramienta llamada EMPRO (*Evaluating Measures of Patient Reported Outcomes*) para la evaluación estandarizada de la calidad de los instrumentos de resultados PRO, desarrollada por el equipo BiblioPRO basándose en las directrices del Comité Científico del *Medical Outcomes Trust*²⁵.

EMPRO está compuesto por 39 ítems que permiten evaluar ocho atributos de los cuestionarios PRO: 1) modelo conceptual y de medición (siete ítems); 2) adaptaciones culturales y lingüísticas (tres ítems); 3) fiabilidad (ocho ítems); 4) validez (seis ítems); 5) sensibilidad al cambio (tres ítems); 6) interpretabilidad (tres ítems); 7) carga de administración (siete ítems); y 8) modos de administración alternativos (dos ítems).

La aplicación de la herramienta ha mostrado buenos resultados en fiabilidad y validez, y sirve de ayuda para los investigadores que necesiten elegir entre diversos cuestionarios²⁶.

Por otro lado, ISOQOL ha realizado una completa revisión de todas las guías existentes de medidas PRO y ha identificado los estándares mínimos para el diseño y la selección de una herramienta de medida PRO²⁷.

3.3.4. Interpretación de los resultados

Otra dificultad con que se encuentran a menudo los profesionales sanitarios es la interpretación clínica de los resultados de los cuestionarios. Este concepto hace referencia al valor clínico que debe darse a la puntuación obtenida o a las diferencias de puntuación entre instrumentos²⁸. Esto supone un problema importante, ya que interpretar un valor numérico en ausencia de valores de referencia para una población determinada es muy complicado.

Así, para la medida de la CVRS, todavía existen muchas lagunas en cuanto a que no se conocen los valores normales o de referencia con cada uno de los cuestionarios; tampoco está claro qué implicaciones tienen las variaciones de la calidad de vida a lo largo del tiempo, ni el peso de las puntuaciones para una persona con deterioro cognitivo.

3.3.5. *Feed-back* y evaluación del impacto de la medida

Al igual que cualquier otra variable clínica o biomarcador, la medición de resultados centrados en el paciente debe desembocar en una acción por parte del profesional sanitario. Así, en el caso de variables PRO, el paciente reporta unos resultados, posteriormente el clínico debe analizarlos para conocer cómo influyen sobre la salud, y finalmente éste debe responder con una intervención sanitaria. Así se mantendría un adecuado *feed-back* de información, puesto que de lo contrario

podría generarse una falta de confianza hacia el profesional sanitario y un efecto negativo sobre las variables clínicas y la adherencia²⁹.

Hasta el momento no se ha podido valorar el impacto real de estos resultados sobre el estado global de la salud de la población, puesto que no se evalúan de manera sistemática en la práctica clínica habitual. Quizás, en lo que existe más evidencia al respecto, es el impacto de la calidad de vida sobre el estado de salud de los pacientes oncológicos³⁰.

Además de la falta de conocimiento sobre el manejo de los cuestionarios, existen otras barreras que están impidiendo la implantación de medidas PRO en la práctica clínica, como el limitado tiempo de que disponen los clínicos para aplicarlos y la elevada carga de trabajo. En este sentido, los equipos multidisciplinarios y las nuevas tecnologías 2.0 son una oportunidad para facilitar la utilización de medidas centradas en el paciente.

4. Resultados reportados por pacientes con esclerosis múltiple: calidad de vida

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica y de probable carácter autoinmune, cuyas manifestaciones clínicas son inflamación, desmielinización y degeneración axonal, cursando habitualmente en forma de brotes.

Pese a no existir un tratamiento curativo, los avances que se han producido en los últimos años, tanto en el diagnóstico como terapéuticos, han permitido controlar en muchos casos la enfermedad, retrasar la progresión de la discapacidad y mejorar la calidad de vida. No obstante, la evaluación de la progresión de la enfermedad basada en la presencia de brotes, el aumento de la puntuación de la EDSS y los hallazgos radiológicos, no refleja la situación global y multidimensional de la salud del paciente. En la EM, más allá de los factores físicos, existen otros factores psicológicos, emocionales y sociales que influyen

notoriamente en la evolución de la calidad de vida de estos pacientes, y que deben tenerse en cuenta³¹.

Una revisión reciente³² ofrece argumentos clave para la utilidad clínica de medir la CVRS en estos pacientes:

1. Conocer los determinantes de la enfermedad que afectan a la calidad de vida.

Desde finales de la década de 1980 se han llevado a cabo más estudios centrados en la CVRS en pacientes con EM que para otras enfermedades neurológicas³³. Estos trabajos ponen de manifiesto que existe una baja puntuación en los cuestionarios de CVRS de estos pacientes, e intentan determinar qué factores de la enfermedad son los que

impactan negativamente en la salud y en qué medida. Entre tales factores destacan (Figura 3)^{31,34,35} :

- Diversas manifestaciones clínicas: deficiencias motoras (paresias y trastornos de la coordinación) y sensoriales, alteraciones en la marcha, disfunción de esfínteres, alteraciones sexuales, problemas visuales, dolor, alteración de las funciones mentales (deterioro cognitivo, depresión y ansiedad) y fatiga.
- Se inicia entre los 20 y los 40 años de edad, es decir, en períodos cruciales de la vida, tales como el inicio de la vida profesional o la formación de una familia. Por consiguiente, los pacientes se replantean muchas de sus expectativas de vida.
- El pronóstico de la enfermedad es incierto.

No hay que olvidar que, además de los síntomas y de los factores sociales y mentales relacionados con el grado de bienestar, el tratamiento farmacológico puede influir negativamente sobre algunos aspectos de la CVRS y de la adherencia. Ello se debe principalmente al desarrollo de efectos adversos o a la limitación de la autonomía laboral o personal del enfermo. Por ejemplo, los interferones pueden causar cuadros pseudogripales, depresión, astenia, alteraciones dermatológicas en el sitio de punción, aumento de la fatiga o alteraciones de las enzimas hepáticas. También la administración parenteral va a afectar la calidad de vida, puesto que puede condicionar restricciones sociolaborales o de ocio.

2. Conocer el papel predictivo de la CVRS sobre el estado de la salud.

Ya hemos comentado que la valoración de la CVRS es compleja debido a su naturaleza multifactorial. En el caso de la EM, su análisis basal proporciona información temprana y predictiva de la evolución a largo plazo de la discapacidad mejor que los factores clínicos tradicionales (la puntuación EDSS inicial, el número o el tipo de brotes, la naturaleza de los síntomas iniciales y los hallazgos en la resonancia magnética) o los sociodemográficos³². Ello se debe a que determinados síntomas interfieren en mayor medida en la calidad de vida de estos pacientes, como la fatiga o la depresión, y además estos factores cambian más rápidamente que la discapacidad³⁶.

De esta forma, su valoración puede ser útil para identificar tanto a los pacientes de alto riesgo que requieren un tratamiento más temprano e intensivo, como a los pacientes de bajo riesgo en quienes pueden evitarse tratamientos potencialmente problemáticos. También permite optimizar el tratamiento farmacológico, tanto inmunomodulador como sintomático, y en definitiva adaptar las estrategias terapéuticas a las necesidades reales de cada paciente de un modo integral³⁶.

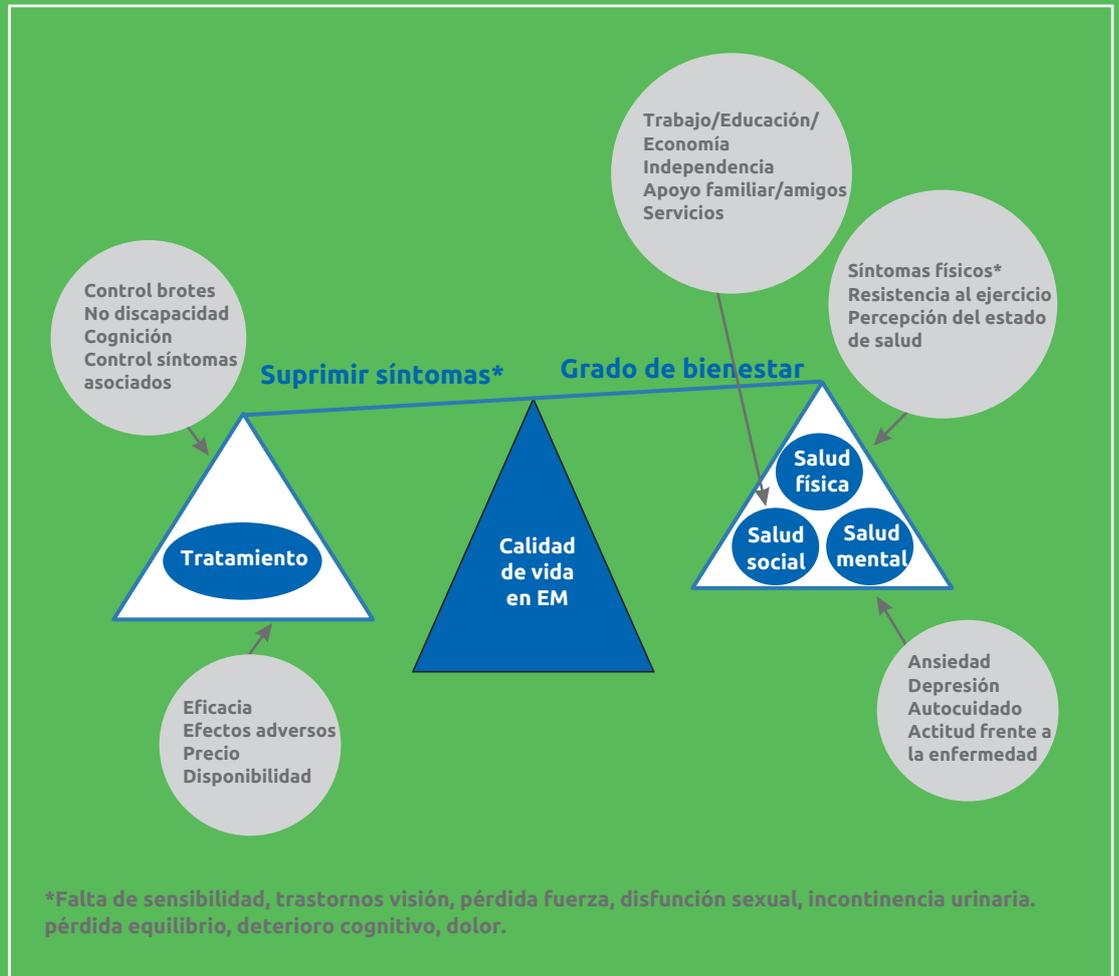
Estos resultados proporcionan un fuerte apoyo a la integración de la evaluación de la calidad de vida por el paciente, durante la monitorización de su enfermedad y la evaluación de los efectos del tratamiento.

La diversidad en cuanto a la atención prestada a las personas con EM en los diferentes

F03

Figura 3.

Factores de la esclerosis múltiple que influyen en la calidad de vida.



países tiene mucho que ver con el modelo sanitario y con su estructura social. No obstante, existen *10 Principios internacionales de calidad de vida en EM*, publicados por la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple, que han sido traducidos al español por la Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple (FELEM). Estos principios son:

1. Asistencia médica.
2. Promoción de la salud y prevención de la enfermedad.
3. Independencia.
4. Asistencia continuada.
5. Transporte/movilidad.
6. Vivienda y accesibilidad a edificios comunitarios.
7. Apoyo a los miembros de la familia.
8. Empleo y actividades de voluntariado.
9. Educación.
10. Ayudas económicas.

Dichos principios no tratan de determinar o medir la calidad de vida, sino que están diseñados para guiar el desarrollo y la evaluación de los servicios y programas dirigidos a las personas con EM que proporcionan los gobiernos, las instituciones públicas, los proveedores de salud y de servicios sociales, los empresarios y otras organizaciones relacionadas con la EM.

4.1. Instrumentos de medida

No existe unanimidad en cuanto al cuestionario a emplear, aunque algunos de ellos, como el SF-36, el MSQOL-54 (*Multiple Sclerosis Quality of Life*) y el MusiQoL (*Multiple Sclerosis International Quality of Life*), son los instrumen-

tos de valoración utilizados por un mayor número de autores. La selección de un tipo u otro dependerá de los objetivos planteados en cada situación, de las dimensiones que contengan, de la sensibilidad a los cambios, del tiempo de administración y de la aceptación por parte de paciente.

A pesar de que el cuestionario genérico SF-36 valora temas importantes para la CVRS con amplitud y profundidad, no considera algunos aspectos relevantes para enfermos de EM, como la preocupación por la salud, la familia y las funciones cognitiva y sexual.

Existe una amplia variedad de instrumentos específicos para la medida de la calidad de vida percibida por los pacientes con EM (Tabla 4). Se ha realizado la adaptación al español y la validación en población española del MSQOL-54³⁷, el FAMS (*Functional Assessment Multiple Sclerosis*)³⁸, el MusiQoL³⁹, la escala PRIMUS (*Patient-Reported Indices for Multiple Sclerosis*)⁴⁰ y la escala RAYS⁴¹.

El MSQOL-54 tiene como núcleo el SF-36, al cual se han añadido 18 ítems adicionales sobre aspectos específicos de la enfermedad. Consta de un total de 54 ítems distribuidos en 12 dimensiones. La puntuación total de cada una de las dimensiones tiene un recorrido de 0 a 100, donde 100 indica el mejor estado de salud. Además, se obtienen dos subtotales correspondientes a dos subescalas: salud mental y física. Los autores han constatado su validez, fiabilidad y reproducibilidad, así como una buena aceptación por parte de los pacientes de EM. Las características diferenciales de este instrumento respecto a otros específicos son:

- Comprensión, factibilidad y duración de administración aceptable (15-20 min),

que pueden evitar una baja tasa de respuesta.

- Posibilidad de comparación con otras enfermedades, así como con la población general, por el hecho de contener como núcleo el SF-36.
- Detecta cambios en el estado de salud respecto al año anterior.

En cuanto a las limitaciones, algunos estudios han detectado una baja correlación con las medidas de la EDSS³¹ y un marcado efecto suelo para la subescala física, lo que indica una baja sensibilidad al cambio en los pacien-

tes con una alta discapacidad (EDSS $\geq 5,5$). Sin embargo, la primera limitación es considerada por otros autores como una cualidad para captar el estado de salud del paciente más allá de la discapacidad física, siendo entonces un complemento a la EDSS.

Aunque los instrumentos MSQOL-54 y FAMS son específicos de la EM, no dejan de estar basados en cuestionarios genéricos. Por el contrario, el MusiQol es un instrumento autoadministrado en 10 minutos, con 31 ítems en nueve dimensiones, que ha sido diseñado específicamente para estos pacientes con la participación de 15 países, incluido España.

5. Resultados reportados por pacientes oncológicos: calidad de vida

A lo largo del tiempo, la evaluación de los tratamientos oncológicos se ha centrado en variables biomédicas, fundamentalmente la tasa de respuesta, el intervalo libre de enfermedad o la supervivencia global, puesto que la curación no siempre es posible. En ciertas ocasiones, tratar de aumentar el tiempo libre de enfermedad o prolongar la supervivencia, a costa de un deterioro importante del paciente, puede no ser satisfactorio. Este deterioro no sólo es consecuencia del curso de la enfermedad, sino también de los efectos secundarios de los tratamientos, por lo que cuando nos encontramos frente a opciones terapéuticas que no prolongan la supervivencia del paciente oncológico de manera significativa, la calidad de vida adquiere una especial relevancia.

La medida de la CVRS en el paciente oncológico cobra importancia desde que el *National*

Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos recomendó que los recursos económicos se otorgaran de acuerdo con tres variables: la supervivencia, la morbilidad y la calidad de vida⁴². Así, la mayoría de los ensayos clínicos en oncología de fase III ya incluyen una medición de la funcionalidad y de la calidad de vida de los pacientes.

Recientemente se ha publicado en *Lancet* una revisión sistemática sobre la adecuación de los informes de calidad de vida en los ensayos clínicos aleatorizados de cáncer de pulmón microcítico y el posible efecto de esta información en la toma de decisiones clínicas⁴³. En ella se concluye que la información que se extrae de los ensayos es parcial, puesto que en la mayoría no se especifica la relación de la calidad de vida con la hipótesis de investigación, sino que suele estar definida como una valoración secundaria.

Aunque la concienciación y el interés por los resultados de CVRS reportada por el paciente cada vez son mayores y se ven reforzados por el desarrollo de las distintas directrices regulatorias de la FDA y la EMA, ya mencionadas, ello no se traduce (en la mayoría de las situaciones) en un cambio en la práctica clínica vinculado a los resultados.

Al igual que en otras patologías, es imprescindible conocer los determinantes de la enfermedad que afectan a la calidad de vida antes de realizar cualquier medición. La calidad de vida de un enfermo de cáncer va a estar influenciada por la salud física (síntomas, capacidad de aseo, movilidad, actividad física, desempeño del trabajo), el grado de independencia, sus relaciones sociales (relación familiar, amistad, tiempo de ocio) y la gran repercusión psicológica que ocasiona esta enfermedad (ansiedad, depresión, distrés emocional). Algunos estudios relacionan el nivel de ansiedad o depresión en los pacientes con un mayor número de visitas médicas. Aunque el soporte basado en técnicas cognitivo-conductuales y el apoyo psicosocial podría mejorar el problema, la realidad parece ser que este tipo de intervenciones ejercen sólo un pequeño efecto sobre la calidad de vida global⁴⁴.

En este tipo de pacientes es importante prestar atención a la influencia de los síntomas específicos en relación a la localización del tumor, que van a afectar en mayor o menor medida la calidad de vida, así como a los importantes efectos secundarios de los tratamientos (dolor, disnea, vómitos, alopecia). Últimamente también se incluyen otros aspectos como el espiritual, la imagen corporal o la satisfacción en la relación médico-paciente.

5.1. Instrumentos de medida

Además de los instrumentos genéricos ya descritos con anterioridad válidos para cualquier patología, hoy en día existen numerosos cuestionarios e índices diseñados específicamente para el paciente oncológico, que se dividen en dos grupos: cuestionarios específicos globales y específicos particulares. Los primeros hacen referencia a todas las dimensiones o aspectos del daño que ocasiona el cáncer (dolor, alteraciones funcionales, problemas psicológicos...) en un único indicador, y son aplicables a cualquier tipo de tumor. Los segundos describen los distintos aspectos del daño ocasionado por un determinado tipo de tumor y suelen utilizarse cuando resulta imprescindible conocer qué áreas o aspectos necesitan mayor atención, ante una posible intervención. Los cuestionarios más aceptados internacionalmente se recogen en la Tabla 5.

Una de las primeras escalas que se utilizó para valorar la calidad de vida en los pacientes oncológicos fue el índice funcional de Karnofsky, que es una escala ordinal desarrollada con la intención de obtener información para realizar un diagnóstico, pero que tiene como desventajas que es poco exacta y poco reproducible, con poca fiabilidad y validez. Más tarde, Spitzer *et al.* desarrollaron un cuestionario específico (*Quality of life index, QLI*) que analiza los aspectos físicos y emocionales en una única escala para la evaluación global de la calidad de vida en oncología⁴⁵; es más sencilla y fácil de aplicar que la de Karnofsky. En 1986, Gelber *et al.* desarrollaron el índice TWIST de aplicación a pacientes con cáncer sometidos a terapia adyuvante⁴⁶. Este índice considera que la calidad de vida global equivale a la suma de cuatro tiempos: el tiempo


Tabla 5.
**Instrumentos
específicos de
evaluación de calidad
de vida empleados en
pacientes con cáncer.**

Tipo	Nombre	Nº ítems	
Específicos globales			
	KPS	Índice de Karnofsky	11
	ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale	1
	RSCL	Rotterdam Symptom Check List	39
	QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30	30
	FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General	27
	QLI	Quality of Life Index Spitzer	6
Índice TWIST	TWIST	Time Without Symptoms and Toxicity	-
	Q-TWIST	Quality-adjusted analysis of TWIST: Time Without Symptoms and Toxicity	-
Cuidados paliativos	HQLI	Hospice Quality of Life Index	28
	MQOL	McGill Quality of Life Questionnaire	16
	MVQOLI	Missoula-VITAS Quality of Life Index	25
	CARES-SF	Cancer Rehabilitation Evaluation System Short Form	59
Específicos particulares			
Mama	EORTC QLQ-BR23	EORTC Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Module	23
	FACT-Taxane	Functional Assessment of Cancer Therapy - Taxane	43
	FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast	37
	FBSI	Therapy-Breast Symptom Index	8
	NCCN-FACT FBSI-16	National Comprehensive Cancer Network - Breast Symptom Index Questionnaire	16
Cuello uterino	QLQ-CX24	EORTC Quality of Life Questionnaire - Cervical Cancer Module	24
	FACT-Cx	Functional Assessment of Cancer Therapy - Cervix	42
Esófago	QLQ-OES18	EORTC Quality of life - Esophageal Cancer Module	
	FACT-E	Functional Assessment of Cancer Therapy - Esophageal	44
Gástrico	QLQ-STO22	EORTC Quality of life - Gastric Cancer Module	
	FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy - Gastric	46
Endometrio	FACT-En	Functional Assessment of Cancer Therapy - Endometrial	43
Colorrectal	QLQ-CR38	EORTC Quality of life - Colorectal Cancer Module	38
	FCSI-9	Comprehensive Cancer Network Colorectal Cancer Symptom Index	9
	NCCN-FACT FCSI-19	National Comprehensive Cancer Network - Colorectal Symptom Index Questionnaire	19
	FACT-C	Functional Assessment of Cancer Therapy - Colorectal	37
Cerebral	QLQ-BN20	EORTC Quality of life - Brain Cancer Module	
	FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy - Brain	49
Cabeza y cuello	EORTC QLQ-H&N35	EORTC Quality of life - Head and Neck Cancer Module	35
	FACT-H&N	Functional Assessment of Cancer Therapy - Head&Neck	39
		Head and Neck Cancer-Specific Quality of Life	20
Hepato-celular	EORTC QLQ-HCC18	EORTC Quality of Life Questionnaire - Hepatocellular Carcinoma / Primary Liver Cancer Module	18
	FACT-Hep	Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary	45
Pulmón	QLQ-LC13	EORTC Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer Module	13
	FACT-L	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung	37
	LCSS	Lung Cancer Symptom Scale	
Ovario	QLQ-OV28	EORTC Quality of Life Questionnaire - Ovarian Cancer Module	28
	FOSI	Cancer Therapy-Ovarian Cancer symptom index	8
	FACT FOSI-18	National Comprehensive Cancer Network - Ovarian Symptom Index Questionnaire	18
	FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian	39
Próstata	EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite	50
	QLQ-PR25	EORTC Quality of Life Questionnaire - Prostate Cancer Module	25
	UCLA-PCI-SF	UCLA Prostate Cancer Index Short Form	20
	FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate	39
Vejiga	FACT-BI	Functional Assessment of Cancer Therapy - Bladder	40
Vulva	FACT-V	Functional Assessment of Cancer Therapy - Vulva	46
Renal	FKSI-15	FACT-Kidney Symptom Index	15
Melanoma	FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma	51

de síntomas por la enfermedad, el tiempo de recuperación después de la cirugía, el tiempo con toxicidad por el tratamiento complementario y, finalmente, el tiempo que se pasa sin síntomas ni toxicidad⁴⁷. Se expresa en unidades de tiempo y los efectos secundarios se puntúan como tiempo restado al periodo de supervivencia.

Posteriormente, la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) estableció un Grupo de calidad de vida con el fin de crear cuestionarios y asesorar a los profesionales que utilizan la variable calidad de vida en los ensayos clínicos. Las características de un cuestionario EORTC son: 1) que pueda ser utilizado en estudios nacionales e internacionales; 2) que pueda ser contestado por el paciente; 3) que sea multidimensional en su estructura; que esté compuesto por escalas multiítems; y 5) que sea relativamente breve, con un tiempo de cumplimentación de 10 minutos.

El cuestionario EORTC-QLQ-C30 es uno de los más utilizados en todo el mundo, traducido y validado en 81 idiomas. Su estructura modular está dotada de una parte central aplicable a todos los enfermos de cáncer y que consta paralelamente de una serie de módulos específicos adaptados a cada tipo de tumor. Se compone de 30 preguntas repartidas en tres ámbitos: capacidad funcional (aspecto físico, papel social o profesional, capacidad cognitiva, factores emocionales y sociales), síntomas (astenia o fatiga, dolor y náuseas/vómitos) y valoración global de salud/calidad

de vida. Todos los ítems se convierten en una puntuación de 0 a 100. Los módulos específicos se definen como un grupo de ítems que evalúan síntomas específicos en función de la localización del tumor, los efectos secundarios o el miedo a la recaída, que no se cubren suficientemente por la parte global del cuestionario.

Los instrumentos que en la actualidad están validados en la población española son el FACT, el EORTC QLQ-C30, el RSCL y el MQOL.

Los algoritmos de mapeo son un medio alternativo de relacionar la CVRS en dimensiones específicas de la enfermedad con valores de utilidad genéricos. Varios estudios han demostrado la viabilidad de los datos del mapeo de los cuestionarios de CVRS de la EORTC a los valores de la EQ-5D en los pacientes con cáncer, por lo que pueden ser útiles en evaluaciones económicas⁴⁸⁻⁵¹.

A pesar de que existen escalas muy completas que incluyen todos aquellos aspectos de la CVRS que pueden verse afectados por la enfermedad oncológica y su tratamiento, hay todavía muchas reticencias por parte de los profesionales dedicados a la oncología a usar los instrumentos de medida necesarios para medir la CVRS, dado que los consideran complicados y que ocupan mucho tiempo. A menudo, también se produce una pérdida de datos por cuestionarios mal cumplimentados, falta de motivación del personal sanitario o elección inadecuada del instrumento según el diseño del estudio.

6. Conclusiones

- La investigación de los resultados centrados en el paciente pretende adaptar las decisiones clínicas a sus necesidades reales.
- Existen numerosas herramientas para medir los distintos tipos de resultados centrados en el paciente, y es fundamental elegir la adecuada para obtener un resultado útil y de calidad.
- La CVRS es un concepto multidimensional, subjetivo y dinámico. Ayuda a entender la situación del paciente, y contribuye a la planificación de las intervenciones y a la toma de decisiones.
- Es aconsejable evaluar la calidad de vida de los pacientes con EM, puesto que los resultados clínicos no expresan por completo el impacto de la enfermedad sobre el individuo y la sociedad. Para ello resulta imprescindible tener un amplio conocimiento tanto de los numerosos factores que afectan a la calidad de vida de estos pacientes como de los instrumentos para medirla.
- En el planteamiento terapéutico para los pacientes con tumores avanzados debería darse igual importancia a mejorar tanto la cantidad como la calidad de vida. Los cuestionarios específicos en función del tipo de tumor son los más adecuados, pues evalúan los síntomas y los efectos secundarios del tratamiento de una manera más específica.
- Los equipos multidisciplinares y las nuevas tecnologías 2.0 pueden ser una oportunidad para facilitar la utilización de medidas centradas en el paciente en la práctica clínica.

7. Bibliografía

1. Peiró S. Medición y comparación de resultados en la práctica asistencial. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; 2014. Tema 14.4. Disponible en: http://espacio.uned.es/fez/eserv.php?pid=bibliuned:500960&dslID=n14.4_Medici__n.pdf
2. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, *et al*. Incorporating the patient's perspective into drugs development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health*. 2001;6(5):522-31.
3. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Federal Register 2009; 74(35):65132-133. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>
4. Regnault A, Acquadro C. DFA Workshop: Measurement in clinical trials: review and qualification of clinical outcomes. *PRO Newsletter*. 2012;47:12-7.
5. Patrick DL. What does patient-centered outcomes mean? Presented at ISPOR 18th Annual International Meeting, May 2013, New Orleans. Disponible en: http://www.ispor.org/meetings/neworleans0513/releasedpresentations/first_plenary_donald_patrick.pdf
6. Patrick DL, Acquadro C. Focus on the patient: the evolving taxonomy of clinical outcome assessments. *PRO Newsletter*; 51. Disponible en: <http://www.pro-newsletter.com/content/view/562/75/>
7. The WHOQol Group. Development of the WHOQol. *Int J Mental Health*. 1994;23:24-56.
8. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*. 1996;334:835-40.
9. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 1992;49:1237-42.
10. Panzer RJ, Gitomer WH, Webster PR, Landry KR, Riccobono CA. Increasing demands for quality measurement. *JAMA*. 2013;210(8):1971-80.
11. Hulka B, Zyzanski SJ, Cassel JC, Thompson SJ. Scale for the measurement of attitudes toward physicians and primary medical care. *Med Care*. 1970;8(5):429-36.
12. Washington AE, Lipstein SH. The Patient-Centered Outcomes Research Institute-promoting better information, decisions, and health. *N Engl J Med*. 2011; 365(15):e31. dx.doi.org/10.1056/NEJMp 1109407.
13. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of hrql measures in the evaluation of medicinal products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000366.jsp
14. Apolone G, De Carli G, Brunetti M, Garattini S. Health related quality of life (HR-QOL) and regulatory issues: an assessment of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) recommendations on the use of HR-QOL measures in drug approval. *PharmacoEconomics*. 2001;19(2):187-95.
15. Bottomley A, Jones D, Claassens L. Patient-reported outcomes: assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. *Eur J Cancer*. 2009;45(3):347-53.

16. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
17. Declaración de Ginebra sobre la atención a la salud centrada en la persona para las enfermedades crónicas. Quinta Conferencia de Ginebra sobre Medicina Centrada en la Persona. International College of Person-centered Medicine. 2012. Disponible en: <http://www.personcenteredmedicine.org/docs/genevade-csp.pdf>
18. Snyder CF, Aaronson NK, Choucair AK, Elliot TE, Greenhalgh J, Halyard MY, *et al.* Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations. *Qual Life Res*. 2012;21(8):1305-14. Disponible en: <http://www.isoqol.org/UserFiles/file/UsersGuide.pdf>
19. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2005;14(6):1523-32.
20. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miranda G, Quintana JM, *et al.* El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-50.
21. Rebollo P, Moris J, Ortega T, Valdés C, Ortega F. Estimating utility values for health status using the Spanish version of the SF-36. Validity of the SF-6D index vs EQ-5D. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:536-7.
22. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey: un instrumento para la medida de resultados clínicos. *Med Clin*. 1995;104:771-6.
23. Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. *Med Decis Making*. 2001;21:7-16.
24. Donovan K, Sanson-Fisher RW, Redman S. Measuring quality of life in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1989;7(7):959-68.
25. EMPRO group. Evaluating the measurement of patient-reported outcomes (Versión española). *Value Health*. 2008;11:700-8. Disponible en: BiblioPRO@bibliopro.org. OJO: es la ref. siguiente.
26. Valderas JM, Ferrer M, Mendivil J, Garin O, Rajmil L, Herdman M, *et al.* Development of EMPRO: a tool for the standardized assessment of patient-reported outcomes measures. *Value Health*. 2008;11:700-8.
27. Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW, Velikova G, Terwee CB, Snyder CF, *et al.* ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res*. 2013;22(8):1889-905.
28. García Alcaraz F, Alfaro Espín A, Moreno Sotos JL. Evaluación de resultados de salud. Panorama sobre el uso de medidas de resultados de salud basadas en el paciente en la práctica clínica. *Rev Clin Med Fam*. 2009;2(6):286-93.
29. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*. 2012;307(6):567-8.
30. Chase DM, Wenzel L. Health-related quality of life in ovarian cancer patients and its impact on clinical management. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(4):421-31.
31. Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro A, Mitchell AJ. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil*. 2003;25:1291-303.
32. Baumstarck K, Boyer L, Boucekine M, Michel P, Peltier J, Auquier P. Measuring the quality of life in patients with multiple sclerosis in clinical practice: a necessary challenge. *Mult Scler Int*. 2013;2013:524894. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/524894>
33. Mitchell AJ, Benito-León J, Morales-González JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol*. 2005;4:556-66.
34. Izquierdo G, Ruiz Peña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol*. 2003;36(2):145-52.
35. Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2010;51(5):279-88.
36. Foley JF, Brandes DW. Redefending functionality and treatment efficacy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72:S1-11.
37. Aymerich M, Guillamón I, Perkal H, *et al.* Validación de la versión española del MSQOL-54. *Neurología*. 2005;20(9):480.
38. Chang CH, Cella DF, Fernández O, Luque G, De Castro P, De Andrés C, *et al.* Quality of life in multiple sclerosis patients in Spain. *Multiple Sclerosis*. 2002;8:527-31.
39. Fernández O, Fernández V, Baumstarck-Barrau K, Muñoz L, González Álvarez MM, Arrabal JC, *et al.*; MusiQoL study group of Spain. Validation of the Spanish version of the Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQoL) questionnaire. *BMC Neurol*. 2011;11:127.
40. Hernández MA, Mora S. Evaluación de la calidad de vida mediante cuestionario PRIMUS en población española de pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología*. 2012;28(6):340-7.
41. Perkal H, Porcel J, Nos C, *et al.* Validación de la versión española del RAYS. *Neurología*. 2005;20(9):533.

42. Porzsolt F, Wolpl CP, Rist CE, Kosa R, Buchele G, Gaus W. Comparison of 3 instruments (QLQ-C30, SF-36, QWB-7) measuring health related quality of life and quality of well-being. *Psychooncology*. 1996;5(2):103-17.
43. Zikos E, Ghislain I, Coens C, Ediebah DE, Sloan E, Quinten C, *et al.* Health-related quality of life in small-cell lung cancer: a systematic review on reporting of methods and clinical issues in randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15:e78-89.
44. Bock GH, Bonnema J, Zwaan RE, van de Velde CJ, Kievit J, Stiggelbout AM. Patient's needs and preferences in routine follow-up after treatment for breast cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(6):1144-50.
45. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chestenman E, Levi J, Shepherd R, *et al.* Measuring the quality of life of cancer patients. *J Chronic Dis*. 1981;34:585-97.
46. Gelber RD, Goldhirsch A, Cavalli F. Quality-of-life-adjusted evaluation of adjuvant therapies for operable breast cancer. *Ann Intern Med*. 1991;114:621-8.
47. Brunner KW. Adjuvant therapies in breast cancer and quality of life: a critical review of the TWiST concept. *Recent Result Cancer Res*. 1989;115:239-43.
48. Kim EJ, Ko SK, Kang HY. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 to the generic EQ-5D in metastatic breast cancer patients. *Qual Life Res*. 2012;21(7):1193-203.
49. Kontodimopoulos N, Aletras VH, Paliouras D, Niakas D. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 to the preference-based EQ-5D, SF-6D, and 15D instruments. *Value Health*. 2009;12:1151-7.
50. Crott R, Briggs A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences. *Eur J Health Econ*. 2010;11:427-34.
51. Wu EQ, Mulani P, Farrell MH, Sleep D. Mapping FACT-P and EORTC QLQ-C30 to patient health status measured by EQ-5D in metastatic hormonerefractory prostate cancer patients. *Value Health*. 2007;10:408-14.



Bayer HealthCare

Science For A Better Life
Bayer Hispania, S.L.

Avda. Baix Llobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí
Barcelona, Spain