



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



INTRODUCCIÓN

El valor de la farmacoeconomía

F.J. Carrera-Hueso

Servicio de Farmacia, Hospital Dr. Moliner, Serra, Valencia, España

La economía es la ciencia de la escasez y la elección. El primer concepto es entendible por todos en estos tiempos convulsos de crisis pero el segundo, en muchas ocasiones, no es algo tan evidente. La economía es una habilidad que los ciudadanos utilizamos diariamente en las pequeñas o grandes decisiones, esto es comprando o seleccionando consumir un producto en un mercado libre. Lo que está clarísimo es que cuanto más afecten estas decisiones a nuestros recursos, que por definición son limitados, más exhaustivamente realizaremos nuestro análisis previo al consumo, y utilizaremos el método comparativo para comprobar si un producto nos satisface más que otro, o simplemente nos interesa más no consumirlo¹. Acabamos de introducir el concepto de utilidad, que es el valor que una persona asigna a un bien o servicio, siendo la utilidad total el valor que se asigna al uso de todos los bienes o servicios.

La farmacoeconomía adopta y aplica los principios y metodologías de la economía sanitaria al campo de los productos y las políticas farmacéuticas. Por tanto, la evaluación farmacoeconómica utiliza la amplia variedad de técnicas usadas en la evaluación de la economía de la salud para el contexto específico de la gestión de los medicamentos².

El método general de evaluación económica ha experimentado, con el propio progreso científico y con la penetración de las ciencias económicas en el campo de la salud, modificaciones de adaptación a nuestro campo, que ha trascendido al concepto ya clásico como instrumento originario del análisis coste-beneficio, creando un cuerpo de doctrina propio y específico a sus peculiaridades¹⁻³.

Las evaluaciones económicas sanitarias presentan dos características básicas al margen de las actividades a las que se aplique: la primera tiene que ver con los factores productivos (*inputs*) como de los productos (*outputs*), siendo la relación entre costes y beneficios la que nos permita llegar

a una decisión; y la segunda, el análisis económico, está directamente relacionado con la elección, basándose en criterios más implícitos al disponer de mayor información. En resumen, la evaluación económica conlleva un análisis comparativo de las acciones alternativas tanto en términos de costes como de beneficios⁴.

Los estudios farmacoeconómicos identifican, miden y comparan los costes (recursos consumidos) y las consecuencias (clínicas, económicas y humanísticas) de los productos farmacéuticos y servicios prestados².

La farmacoeconomía tiene un alto valor como herramienta en la toma de decisiones a todos los niveles de las estructuras sanitarias, a saber: a nivel macro, meso y de microgestión. Esta clasificación no es del todo tajante al asignar las actividades pero nos servirá para la explicación que se expone a continuación.

A nivel superior de la gestión de servicios sanitarios, es decir, de alta dirección o gestión de los servicios autonómicos de salud y/o gubernamental, es el nivel de la macrogestión. En efecto, los estudios farmacoeconómicos se utilizan, por ley, en bastantes países (Australia, Canadá, Portugal, Holanda, Finlandia, Noruega y Dinamarca, entre otros), para aprobar la comercialización de los nuevos medicamentos en sus mercados. También sirve para decidir qué medicamentos y cuánto será reembolsado por el servicio sanitario o para la negociación de precios, como sucede en otros sitios (Reino Unido, Francia, Italia, Alemania, Suecia), o si se podrán utilizar en la práctica médica rutinaria³.

A nivel directivo o de gerencia hospitalaria o del departamento o del área sanitaria, nos adentramos en el estrato conocido como el de mesogestión sanitaria. En este ámbito, además de las decisiones que cada día toman los cargos directivos, se pueden englobar las decisiones de las comisiones clínicas hospitalarias, incluida la de farmacia y tera-

Correo electrónico: javier_carrera2690@yahoo.es

péutica. Por tanto, las decisiones sobre la selección de medicamentos, que se toman rutinariamente en nuestros hospitales, se deben basar en la eficiencia comparándolos con las demás opciones terapéuticas, además de los aspectos contemplados tradicionalmente (seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos) para su posterior utilización en pacientes seleccionados y para cada patología diana, como se verá en un artículo desarrollado en este compendio. Se revisarán un grupo de medicamentos que en la actualidad son seguidos especialmente por los farmacéuticos de hospital, como son los antineoplásicos o citostáticos orales.

El nivel microgestión es llevar a la práctica clínica el concepto de eficiencia, es decir, la selección del tratamiento farmacoterapéutico de un paciente concreto en nuestro hospital por el equipo que le atiende al objeto de mejorar su estado de salud y de calidad de vida.

Sin duda, aparecen conceptos individuales y colectivos que guían actualmente nuestro proceder. Entre los que podemos citar: a) atención farmacéutica, que supuso un profundo cambio de la filosofía profesional; b) principio ético de la autonomía, que origina un cambio tanto en las esperanzas y exigencias de los propios pacientes como en los resultados de la asistencia recibida; c) gestión clínica, que origina unas organizaciones sanitarias más horizontales y ocasiona que la toma de decisiones de los clínicos sea la fuente de asignación o distribución de los recursos disponibles. Todo ello en nuestro medio, el hospital, que tiene por objetivo conseguir la excelencia por medio del conocimiento y de la eficiencia. Se recoge una descripción de todo ello en este suplemento.

Sin embargo, no es oro todo lo que reluce. También existen dudas razonables que impiden la traslación de los resultados obtenidos en los estudios farmacoeconómicos a nivel asistencial, no incorporándose al quehacer diario de los clínicos y, por tanto, impidiendo su eficiencia. Entre otras razones podemos mencionar el sesgo de publicación, el sesgo de patrocinio⁵, la falta de estandarización metodológica, creándose cajas negras de conocimiento, dudas sobre la evidencia utilizada para asignar la efectividad de las alternativas estudiadas o falta de claridad y detalle a la hora de asignar sus costes.

De ahí la importancia de conocer e incluso dominar la metodología que utiliza la farmacoeconomía para que sea una herramienta útil para los clínicos. Por ello, en este número profundizamos en el análisis de la incertidumbre, piedra angular de los estudios farmacoeconómicos, sobre dos aspectos como son el análisis de sensibilidad probabilístico y el análisis de sensibilidad estructural.

Por las razones expuestas, el farmacéutico de hospital debe liderar, en mi opinión, la traslación de los resultados obtenidos en los estudios farmacoeconómicos a la práctica clínica diaria, debido en parte a sus conocimientos sobre la metodología y herramientas utilizadas; y por otra, a su posición estratégica privilegiada en el equipo multidisciplinar que proporciona el proceso farmacoterapéutico para mejorar la calidad de vida de los pacientes. El lector de este número también encontrará una serie de propuestas que debemos explorar e implantar en la gestión clínica que realizamos desde los servicios farmacéuticos.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses, actual o pasado, con lo que se expone en el presente artículo.

Bibliografía

1. Walley T, Haycox A, Boland A, eds. Farmacoeconomía. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2005.
2. Bootman JL, McGhan WF, Townsend RJ, eds. Principles of Pharmacoeconomics 3.^a ed. Houston: Harvey Whitney Books Company; 2004.
3. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW, Sculpher MJ, O'Brien BJ, eds. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford Univ Pr; 2005.
4. Gimeno JA, Rubio S, Tamayo P, eds. Economía de la salud: instrumentos. Manuales de Dirección Médica y Gestión Clínica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2006.
5. Peiró S, Sanfélix G, Ridao M, Cervera P. La evaluación económica de medicamentos. ¿Ciencia o marketing farmacéutico? FAP. 2006;4:28-30.



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



Métodos de análisis de la incertidumbre

R. Ferriols* y M. Alós

Servicio de Farmacia, Hospital General de Castellón, Castellón, España

PALABRAS CLAVE

Análisis
coste-efectividad;
Incertidumbre;
Evaluación
farmacoeconómica

Resumen La actual situación de restricción presupuestaria en los sistemas sanitarios ha provocado que la toma de decisiones esté cada vez más influenciada por los estudios de evaluación económica. No obstante, la incertidumbre en los parámetros empleados en los modelos farmacoeconómicos es inevitable y puede afectar a las conclusiones alcanzadas. El objetivo de este artículo es revisar los principales métodos propuestos para cuantificar la incertidumbre inherente a las evaluaciones farmacoeconómicas aplicadas a las tecnologías sanitarias. Los métodos probabilísticos de análisis de la incertidumbre como la simulación de Monte Carlo, el método de muestreo repetitivo o el método de Fieller proporcionan las estimaciones farmacoeconómicas más precisas. Otras alternativas a estos métodos son el cálculo de la curva de aceptabilidad de coste-efectividad o el beneficio neto sanitario. Igualmente, es posible estimar el impacto económico de la incertidumbre en los modelos farmacoeconómicos empleados en el proceso de toma de decisiones mediante la obtención del denominado valor de la información perfecta.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cost-effectiveness
analysis;
Uncertainty;
Pharmacoeconomic
evaluation

Methods for analyzing uncertainty

Abstract Current budgetary restrictions in health systems have increased the influence of economic evaluation studies on decision making. Nevertheless, uncertainty about the parameters used in pharmacoeconomic models is inevitable and may affect the conclusions drawn. The present article aims to review the main methods proposed to quantify the uncertainty inherent in pharmacoeconomic evaluations applied to health technologies. The most accurate pharmacoeconomic estimations are obtained by probabilistic methods of uncertainty analysis such as Monte Carlo simulation, repetitive sampling and the Fieller method. Alternatives to these methods are calculation of the cost-effectiveness acceptability curve or net health benefit. Equally, the economic impact of uncertainty in the pharmacoeconomic models used in the decision-making process can be estimated by obtaining what is known as the value of perfect information.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferriols_raf@gva.es (R. Ferriols).

Las actuales condiciones de restricción presupuestaria en los sistemas sanitarios ha llevado a que el proceso de toma de decisiones dirigido, fundamentalmente, por el efecto clínico de las estrategias terapéuticas, se vea cada vez más influenciado por la evidencia derivada de los estudios de evaluación económica con los que se trata de identificar aquellas terapias que aporten mayor valor, tanto desde el punto de vista de la efectividad como del coste. El objetivo es reducir el denominado coste-oportunidad, entendido como el coste de la inversión de los recursos disponibles a costa de las posibles inversiones alternativas, o el valor que se pudiera haber obtenido con una dedicación diferente de los recursos.

Estos estudios se pueden realizar a partir del desarrollo de modelos farmacoeconómicos deterministas, que asumen certeza en relación al valor de los parámetros evaluados, o modelos estocásticos, en los que se asume incertidumbre en el resultado obtenido debido a la variabilidad asociada a la información empleada. Las causas de incertidumbre son de diferente origen, así pueden proceder de los datos de efectividad o de costes aplicados que se obtienen de fuentes bibliográficas o del propio entorno donde se realiza el estudio, y suelen estar asociados a errores o sesgos derivados de los procedimientos de selección y seguimiento de los pacientes, de la información recibida por inducción de los observadores o entrevistadores, etc.¹

Así pues, la incertidumbre en la evaluación farmacoeconómica parece inevitable y suele estar presente tanto en la información relacionada con los costes como en los resultados. Por tanto, un estudio farmacoeconómico debe ser capaz de identificar los parámetros asociados a incertidumbre y cuantificarla.

El objetivo de este trabajo es revisar los diferentes métodos propuestos para el análisis de la incertidumbre en las evaluaciones farmacoeconómicas.

Métodos de análisis de la incertidumbre en las evaluaciones farmacoeconómicas

Análisis de sensibilidad

Tradicionalmente, la incertidumbre en las evaluaciones farmacoeconómicas ha sido analizada mediante la realización de los análisis de sensibilidad (AS).

El AS es una técnica que permite observar la variabilidad del resultado principal mediante la variación de los distintos parámetros incluidos en el análisis. De este modo, se identifica la influencia de los parámetros en el resultado final obtenido.

El AS puede ser univariante, multivariante, de escenarios o extremos y umbral.

El AS univariante consiste en modificar sólo el valor de un parámetro y ver cómo afecta al resultado del análisis farmacoeconómico. En un estudio coste-efectividad se observaría la variación en el índice coste-efectividad incremental (CEI), definido como el cociente entre la diferencia de costes entre las alternativas evaluadas y la diferencia de efectividad ($\Delta C/\Delta E$) para los diferentes valores que puede adoptar el parámetro evaluado. Este proceso se repite con cada uno de los parámetros asociados a incertidumbre, de tal forma que se obtendrían tantos CEI como parámetros

evaluados². La figura 1 muestra cómo varía el índice coste-efectividad de dos protocolos de tratamiento de tocólisis según el valor asignado a la probabilidad de producir edema de pulmón. Cuando la probabilidad es superior a 0,1 el protocolo A presenta un índice coste-efectividad superior al protocolo B³.

Este tipo de análisis es el más habitual, pero presenta claras limitaciones. Normalmente, infravalora la incertidumbre global respecto al CEI, pues suele existir alguna correlación en la variación de los parámetros incluidos en los modelos farmacoeconómicos. Por ejemplo, una menor efectividad en el tratamiento podría estar asociado con un mayor número de visitas médicas y exploraciones complementarias, y por tanto un mayor coste final del tratamiento. Además, hay que considerar que la variabilidad del CEI es mayor que la variabilidad, independiente, de los costes y de los efectos⁴.

El AS multivariante consiste en la modificación simultánea de dos o más parámetros.

El AS de escenarios se basa en comparar los efectos que se producen en el resultado final cuando se fijan los peores (peor escenario posible: los costes más elevados y los peores resultados en salud esperables) y los mejores valores (mejor escenario posible: los costes más bajos y los mejores resultados en salud esperables) de varios parámetros simultáneamente.

El AS umbral se basa en identificar el valor límite de un determinado parámetro que hace que el resultado obtenido se invierta. Por ejemplo, en un estudio donde se realizó la evaluación farmacoeconómica de la asociación del ácido polínico y el 5-fluorouracilo en el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado se realizó un análisis de sensibilidad umbral para calcular los valores límite de las variables del modelo (coste y supervivencia) que producirían un índice coste-efectividad superior a 45.000 € por año de vida ganado (AVG), que se consideró como el valor umbral por encima del cual la medida no sería coste-efectiva. En este caso, la adición del ácido folínico a los esquemas de monoterapia con 5-fluorouracilo dejaría de ser coste-efectiva, cuando la diferencia de coste entre ambos tratamientos fuese ocho veces superior a la detectada o bien que la diferencia en la supervivencia fuese un 40% inferior⁵.

Estimación de los intervalos de confianza del coste-efectividad incremental

Los estudios coste-efectividad son los más habituales en farmacoeconomía. En estos casos el resultado principal se expresa como coste-efectividad incremental calculado como el cociente entre el coste incremental de las dos alternativas evaluadas respecto a la efectividad incremental de las mismas. Así pues, en los ensayos clínicos donde se evalúan efectos y costes los resultados se deben expresar con un valor de tendencia central (valor medio) asociados a una medida de dispersión o variabilidad (intervalos de confianza del 95%-IC95%). Cuando interpretamos la eficacia de dos tratamientos en un ensayo clínico, no nos fijamos en la diferencia de eficacia entre los tratamientos, sino en los IC95% asociados a esa diferencia. Si el riesgo relativo entre ambos es muy elevado, por ejemplo de 2,2, y su IC95% es muy amplio (0,7-3,7), concluimos que no existen diferencias significativas entre ellos. Algo similar ocurriría en la interpretación de los CEI. Si al comparar el tratamiento A respecto al B, el CEI_{A,B} es de 30.000 €/año

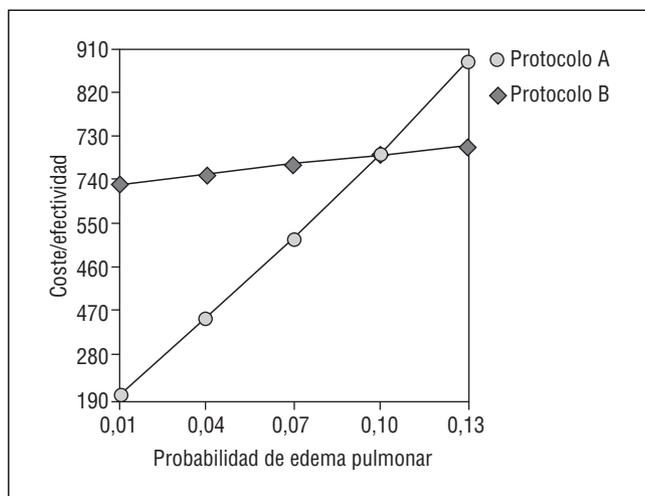


Figura 1 Análisis de sensibilidad univariante. La variable evaluada es la probabilidad de edema de pulmón asociada a la utilización de cada uno de los protocolos.

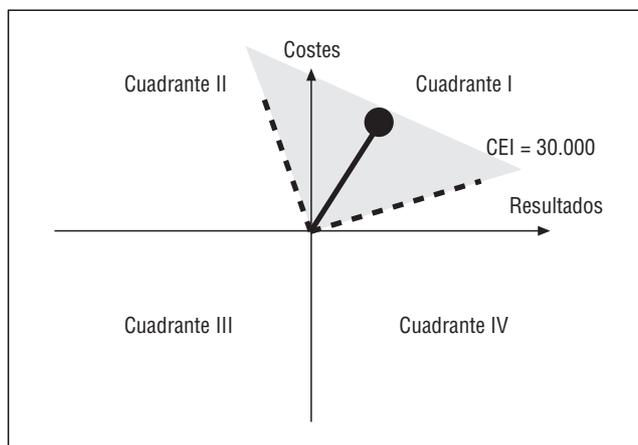


Figura 2 Representación en el plano coste-efectividad del índice coste-efectividad incremental, CEI (línea punteada), y su intervalo de confianza al 95% (zona sombreada).

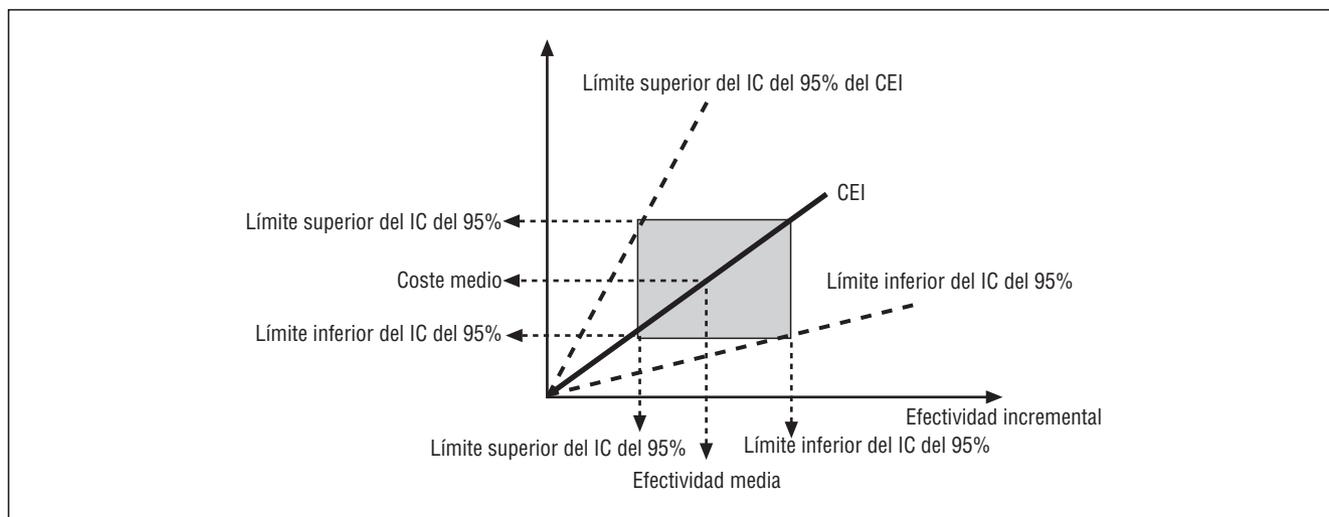


Figura 3 Representación de la caja de confianza en el plano coste-efectividad. CEI: coste efectividad incremental; IC: intervalo de confianza.

de vida ganado, no podemos afirmar que el tratamiento A es más eficiente que el B, aunque se sitúe en el cuadrante I del plano coste-efectividad (fig. 2). Este valor central está asociado a incertidumbre y variabilidad, y es necesario cuantificarla. La figura 2 muestra los IC95% de este resultado. Como se observa, el CEI_{A-B} tiene la misma probabilidad de estar situado en el primer cuadrante, donde la opción A sería más eficiente, como en el II, donde la opción B sería la de elección.

Así pues, la toma de decisiones a partir del valor del CEI no debe estar basada únicamente en la estimación puntual del mismo. Es necesario el análisis de la precisión asociada a dicha estimación^{6,7}. Han sido propuestas diferentes técnicas para el cálculo de los IC95% del CEI. En este artículo veremos las principales características de algunos de ellos, pero otros métodos, como los basados en estimaciones bayesianas, quedan fuera del objetivo del mismo.

Método de la caja de confianza (*Confidence Box*)

Este método calcula los límites de confianza del CEI a partir del cálculo, de forma independiente, de los IC95% para el coste y la efectividad. El límite inferior del IC95% del CEI se define como el límite inferior del IC95% de los costes dividido por el límite superior del IC95% de los efectos. El límite superior del IC95% del CEI se define como el límite superior del IC95% de los costes dividido por el límite inferior del IC95% de los efectos^{2,8}.

Gráficamente, se puede obtener del siguiente modo: 1) calcular el IC95% del coste incremental; 2) calcular el IC95% de la efectividad incremental; 3) dibujar la "caja" formada por los cuatro límites de los dos IC95% calculados; y 4) los IC95% del CEI vienen definidos por los segmentos que unen el valor cero (origen) con los extremos, norte y sur, de la caja (fig. 3).

No obstante, hay que recordar que los IC95% reflejan el error tipo I o error α , es decir, la probabilidad de que el verdadero valor del parámetro esté fuera del IC95%. Por tanto, la probabilidad de que el verdadero valor esté incluido en el IC95% sería su complementario $(1-\alpha)$. La probabilidad de que se produzca en los dos parámetros evaluados, costes y efectos, sería $(1-\alpha) \times (1-\alpha)$, es decir, aproximadamente, el 90% y no el 95%.

Este método considera que la variación en los costes y los efectos son independientes, cuando tal como se ha comentado anteriormente, no suele ser cierto. Los IC95% se calculan asumiendo la ausencia de correlación. Algunos autores consideran que el IC95% de CEI calculado con este método es demasiado amplio debido a que no tiene en cuenta la forma elíptica de la distribución bivalente, consecuencia de la citada correlación. El método propuesto por Van Hout et al, de las elipses de confianza asume que la distribución conjunta del coste y la efectividad incremental es elíptica, y sigue una distribución normal bivalente⁹.

Método de remuestreo con repetición (*bootstrapping*)

Es un método estocástico no paramétrico. No requiere conocer la distribución de los parámetros, y es especialmente adecuado cuando el tamaño muestral es pequeño¹⁰.

Asume que la muestra inicial (M_0) equivale a la población y forma un elevado número de submuestras (M_1, \dots, M_n) del mismo tamaño muestral que la inicial, obtenidas de forma aleatoria y con reemplazamiento de los datos. Al final, se obtiene un determinado número de remuestreos (alrededor de 1.000), y para cada uno de éstos se obtiene el CEI. Veamos cómo se realizaría con un ejemplo hipotético.

Supongamos que queremos calcular el CEI y su IC95% de los tratamientos A y B, que fueron administrados a n_A y n_B pacientes, respectivamente. Conocemos el coste (C) y la efectividad (E) para cada uno de los pacientes que reciben el tratamiento ($C_{A1}, \dots, C_{An}; E_{A1}, \dots, E_{An}$ y $C_{B1}, \dots, C_{Bn}; E_{B1}, \dots, E_{Bn}$). Los pasos a seguir son (fig. 4):

1. Se genera una muestra al azar de pares de valores de coste y efectividad del mismo tamaño muestral para cada uno de los grupos evaluados (n_A y n_B), con reemplazamiento (los valores pueden repetirse).
2. Se calcula el coste medio y la efectividad media de cada submuestra.
3. Se calcula el CEI de la submuestra.
4. Se repite el proceso al menos 1.000 veces, de tal forma que se obtienen 1.000 valores de CEI que permiten estimar la distribución y los IC95%.

Existen diferentes métodos para identificar el IC95%. El método de los percentiles es uno de los más sencillos pero no es tan exacto como otros métodos. Se basa en ordenar de forma ascendente los 1.000 valores del CEI obtenidos en cada submuestra. Los límites del IC95% corresponden a los percentiles 25 y 95, es decir, los números 26 y 975 de la serie ordenada⁸. La discusión completa de los diferentes métodos propuestos excede el objetivo de este trabajo.

La figura 5 muestra la forma gráfica de presentar los resultados de un análisis de remuestreo con repetición.

Este método implica conocer los valores individuales coste y efectividad de cada una de las observaciones (pacientes) que forman la muestra.

Método de Fieller

Se trata de una aplicación del teorema de Fieller. El cálculo de los IC95% del CEI se basa en que el numerador (ΔC) y el denominador (ΔE) tienen una distribución normal bivalente. La principal limitación de este método se produce cuando la efectividad incremental no es significativamente distinta de cero, produciendo intervalos infinitos. Su aplicación requiere conocer el valor del ΔC , el ΔE , la varianza de ΔC y ΔE y la covarianza entre ellos^{6,11,12}.

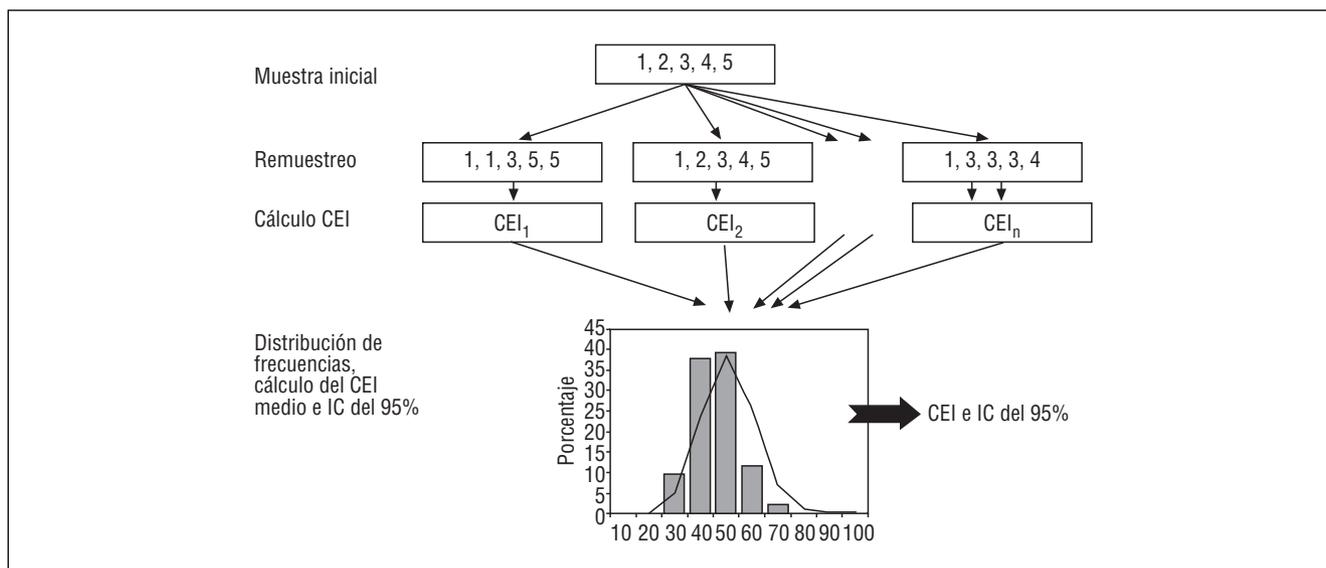


Figura 4 Etapas para la obtención del coste-efectividad incremental medio (CEI) e intervalos de confianza del 95% (IC95%) en una muestra mediante el método de remuestreo con repetición.

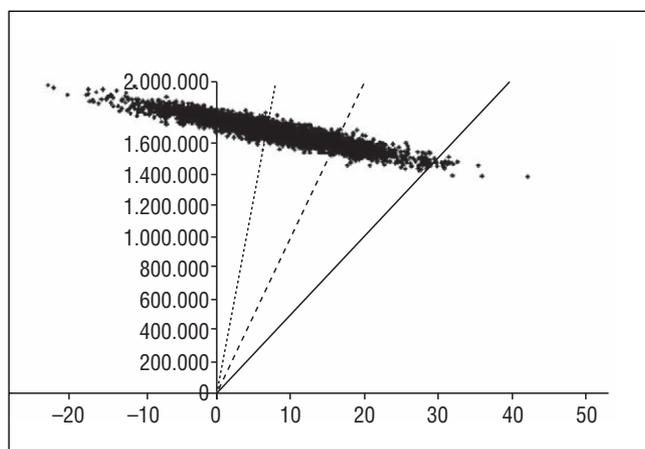


Figura 5 Resultados de un análisis de remuestreo con reemplazamiento. Cada par de puntos representa una submuestra para la que se obtiene el coste y la efectividad incremental. Las rectas representan el coste-efectividad medio incremental (—) y los límites superior (•••) e inferior (___) del intervalo de confianza al 95%.

Simulación de Monte Carlo

Es un método estocástico. Mediante números aleatorios genera diferentes escenarios, resultado de las combinaciones de los posibles valores de las variables introducidas en el modelo según su distribución de probabilidad. El método se

llamó así en referencia al Casino de Monte Carlo por ser “la capital del juego de azar”.

Permite modificar todas las variables de interés simultáneamente y generar IC95% del coste, del efecto o del CEI.

Básicamente, este método asigna a cada una de las variables inciertas del modelo, no un único valor, sino un rango de valores y la probabilidad de que tome cada uno de estos valores (distribución). Una vez definido el modelo (en general, mediante árboles de decisión o cadenas de Markov), se realiza la simulación de Monte Carlo, asignando aleatoriamente el valor a cada una de las variables definidas como inciertas (dentro del rango especificado para cada una). Con un número suficiente de iteraciones (cantidad de veces que se asignan valores a las diferentes variables aleatorias), el valor obtenido representa la media de una distribución de probabilidades de un conjunto definido de valores posibles tanto para las variables inciertas (coste y efectividad) como para el resultado final (CEI)^{8,11}. Con este conjunto de valores se puede calcular el IC95% de los resultados obtenidos. Este proceso se representa en la figura 6.

Este método se suele utilizar cuando el modelo farmacoeconómico es complejo o existe incertidumbre en varios parámetros. Una simulación estándar incluye alrededor de 10.000 evaluaciones del modelo. Realmente, la simulación de Monte Carlo únicamente genera una muestra aleatoria a partir de las probabilidades de distribución de las variables incluidas en el modelo, y posteriormente se aplican a esta muestra aleatoria los métodos de inferencia estadística necesarios.

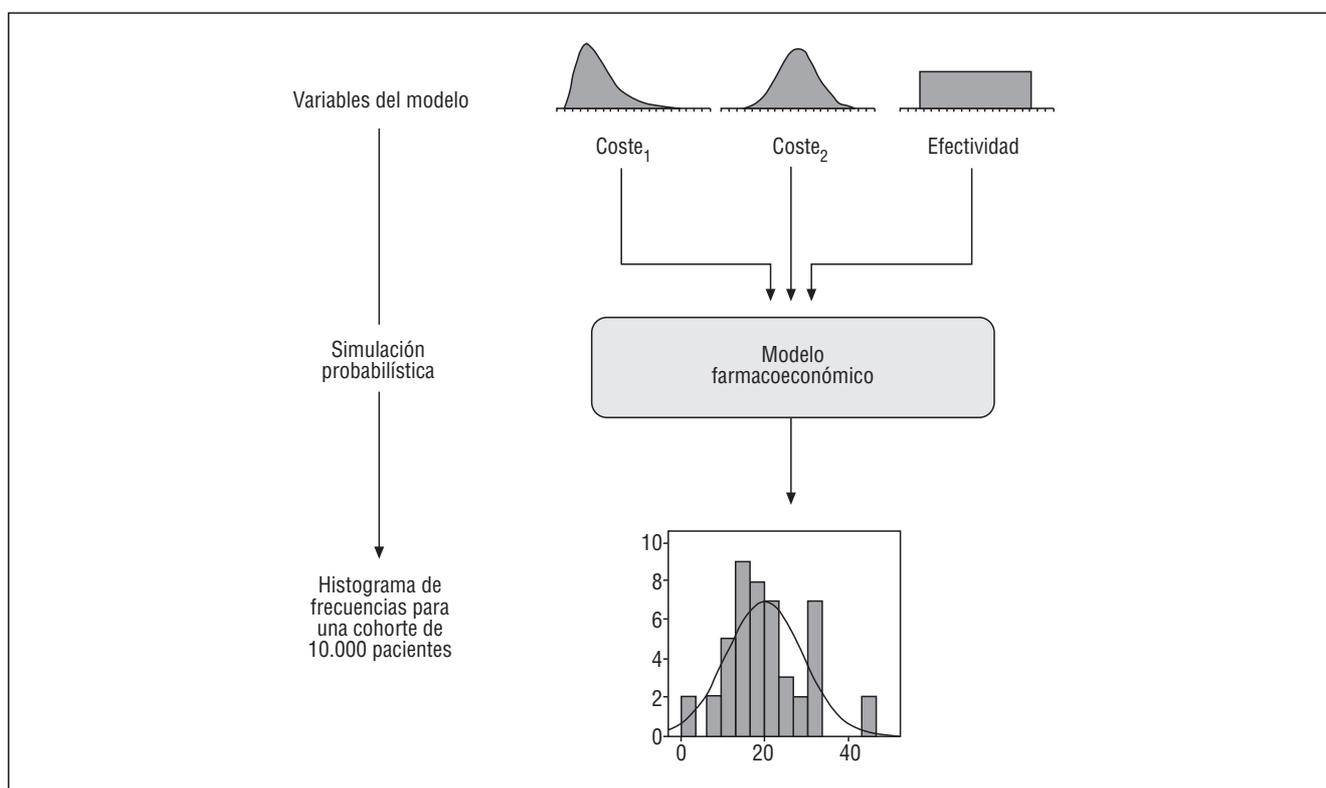


Figura 6 Etapas para la obtención del coste-efectividad incremental medio (CEI) e intervalos de confianza del 95% (IC95%) en una muestra mediante simulación de Monte Carlo.

Curva de aceptabilidad

La toma de decisión entre dos posibles alternativas, desde el punto de vista de la eficiencia, dependerá del máximo coste por unidad de efectividad que estemos dispuestos a pagar. Es decir, del máximo valor de CEI aceptable (CEI_A). Las alternativas con un CEI inferior al CEI_A serán las preferidas.

Los métodos presentados anteriormente para el análisis de la incertidumbre e IC95% presentan alguna limitación metodológica. Por ello, ha sido propuesto el cálculo del beneficio neto incremental (BNI) como una alternativa al CEI.

EL BNI se expresa en unidades monetarias y se define como el producto del CEI_A por la diferencia entre la efectividad incremental menos el coste incremental entre las alternativas evaluadas (ecuación 1):

$$BNI = CEI_A \times \Delta E - \Delta C \quad \text{Ecuación 1}$$

Valores positivos del BNI indicarán preferencia por la nueva alternativa, pues en estos casos el CEI_A será mayor que el CEI, tal como se deduce a continuación:

$$BNI = CEI_A \times \Delta E - \Delta C > 0 \Rightarrow CEI_A > \Delta C / \Delta E \quad \text{Ecuación 2}$$

A diferencia del CEI, la varianza del BNI, en una muestra suficientemente grande, presenta una distribución normal. No obstante, dada la dificultad de fijar el valor del BNI, es recomendable obtener la denominada curva de aceptabilidad coste-efectividad. Esta curva indica la probabilidad de que una intervención presente una relación coste-efectividad favorable en función del valor asignado a la disponibilidad a pagar por unidad de efectividad^{8,13}. Se obtiene representando, gráficamente, la probabilidad de obtener un BNI positivo para un intervalo de valores de CEI_A . La figura 7 muestra una representación gráfica de una curva de aceptabilidad coste-efectividad.

Cuando el que decide no está dispuesto a pagar nada por aumentar la efectividad, el CEI_A sería cero, y gráficamente coincidiría con la ordenada en el origen de la curva de aceptabilidad. Igualmente, se puede considerar un valor crítico el valor de CEI_A que se asocia a una probabilidad de BNI del 50%.

El valor de la información perfecta

En algunas evaluaciones farmacoeconómicas la estrategia seleccionada en función del modelo construido puede no ser la óptima. En estos casos, se incurre en una pérdida o coste de oportunidad asociada a la decisión tomada, definida como la diferencia entre el máximo beneficio neto alcanzable (con información perfecta, sin incertidumbre) y el beneficio neto asociado a la estrategia seleccionada. Es evidente que cuanto más información tengamos del modelo se reducirá la posibilidad de tomar una decisión errónea y aumentará el beneficio de la sociedad.

El valor de la información perfecta (VIP) es el valor máximo que el decisor querría pagar para eliminar toda la incertidumbre en la decisión. Puede considerarse como una medida del impacto económico de la incertidumbre en el proceso de decisión^{14,15}.

El cálculo del VIP requiere conocer la estructura del modelo de decisión adoptado, las distribuciones probabilísticas de los parámetros empleados, la disposición a pagar por unidad de efectividad (DAP) y el número de personas afectadas por la decisión adoptada.

Los pasos a seguir para calcular el VIP son:

1. Resultados del modelo: se compara el tratamiento B respecto al tratamiento A. El tratamiento B es más caro y más efectivo ($\Delta \text{costes} = 1.500 \text{ €}$; $\Delta \text{efectividad} = 0,05 \text{ AVAC}$), con un CEI de 30.000 €/AVAC .
2. Si la DAP fuese de 35.000 €/AVAC , como el CEI es inferior, se adoptaría el tratamiento B.
3. Aplicamos al modelo un análisis de sensibilidad probabilístico (simulación de Carlo). La simulación origina un listado de todos los casos evaluados. En una simulación de 1.000 pacientes obtendríamos 1.000 resultados, uno por cada paciente simulado, con su Δcostes , $\Delta \text{efectividad}$ y CEI particular, tal como se presenta en la tabla 1. En la mayoría de los casos la opción B será la opción más coste-efectiva, pero no siempre será así. En el primer caso, el CEI es 71.429 €/AVAC .
4. La pérdida de oportunidad se calcula para cada simulación, y se obtiene como la diferencia entre el beneficio máximo en esa simulación y el beneficio neto de la es-

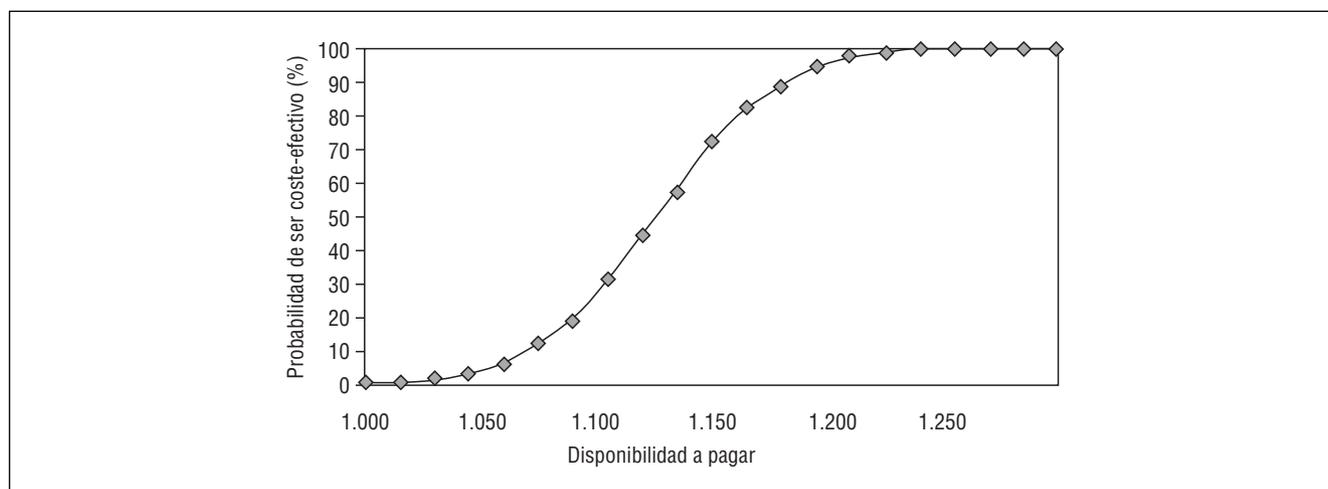


Figura 7 Curva de aceptabilidad coste-efectividad.

Tabla 1 Datos individuales de una hipotética simulación de Monte Carlo

Simulación	Δ Coste	Δ AVAC	CEI	Opción óptima	Valor perdido
1	1.500	0,02	71.429	A	800
2	2.100	0,07	30.000	B	0
3	1.500	0,05	30.000	B	0
3	1.800	0,07	25.714	B	0
...
Modelo	1.500	0,05	30.000		450

Δ Coste: coste incremental; Δ AVAC: efectividad incremental, expresada como años de vida ajustados a calidad de vida; CEI: coste-efectividad incremental.

trategia seleccionada. En el primer caso sería: $(35.000 \times 0,02) - 1.500 = 800$. Éste sería el coste oportunidad de elegir el tratamiento A en este caso. Si el beneficio neto máximo alcanzado en esa simulación coincide con el de la estrategia favorita no se habrá incurrido en ninguna pérdida de oportunidad.

- La pérdida de oportunidad media de todas las simulaciones se calcula posteriormente, y representaría el coste esperado de la incertidumbre, que es equivalente al VIP por paciente. En este ejemplo, 450 €.
- El VIP calcula el coste medio de la oportunidad por la incertidumbre. El VIP total es el VIP por paciente multiplicado por el número de personas que se beneficiarían (prevalencia) de la estrategia y equivale al límite máximo del coste de adquisición de más información. Si la enfermedad afecta a 10.000 personas, el VIP sería de 4.500.000 €.

Conclusión

La incertidumbre está presente en prácticamente todos los análisis farmacoeconómicos de intervenciones sanitarias. Además, el efecto sobre el resultado final puede ser importante. Es, por tanto, fundamental identificar las fuentes de incertidumbre y cuantificarlas, de tal forma que la toma de decisión adoptada sea lo más consistente posible. Polsky et al, compararon cuatro métodos de análisis de la incertidumbre (método de la caja de confianza, método de muestreo repetitivo, método de Fieller y método delta o de series de Taylor) respecto a los resultados obtenidos con la simulación de Monte Carlo, que se utilizó como método de referencia¹¹. Los métodos más fiables fueron los modelos probabilísticos de análisis de la incertidumbre, como el muestreo repetitivo (*bootstrapping*) y el método de Fieller.

El análisis de la incertidumbre en la evaluación farmacoeconómica de tecnologías sanitarias es un requisito imprescindible para una toma de decisión informada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Briggs A, Gray A. Handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions. *BMJ*. 1999;319:635-8.
- Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, Del Llano J, Badía X. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de las intervenciones sanitarias. *Med Clin*. 2004;172:668-74.
- Ferriols R, Nicolás J, Alós M. Evaluación farmacoeconómica de dos protocolos de tocólisis para la inhibición del parto prematuro. *Farm Hosp*. 2005;29:18-25.
- Puig-Junoy J. Modelos e incertidumbre en la evaluación económica. Programa de formación en farmacoeconomía y economía de la salud. Instituto de Educación Continuada de la Universidad Pompeu-Fabra. Centro de Investigación en Economía y Salud.
- Ferriols R, Ferriols F. Evaluación farmacoeconómica de la asociación del ácido fólico y el 5-fluorouracilo en el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado. *Farm Hosp*. 1998;23:232-40.
- O'Brien B, Briggs A. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Stat Methods Med Res*. 2002;11:455-68.
- Sendi P, Gafni A, Birch S. Opportunity costs and uncertainty in the economic evaluation of health care interventions. *Health Econ*. 2002;11:23-31.
- Negrín MA. Herramientas para la toma de decisiones económicas en el análisis coste-efectividad. Aportaciones bayesianas con datos clínicos. Tesis Doctoral 2004. Universidad de las Palmas de Gran Canaria. Departamento de métodos cuantitativos en economía y gestión. Disponible en: http://bdigital.ulpgc.es/digital/texto/pdf/td4359_0000.pdf
- Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ*. 1994;3:309-19.
- Campbell M, Togerson D. Bootstrapping: estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios. *Q J Med*. 1999;92:177-82.
- Polsky D, Glick H, Willke R, Schulman K. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. *Health Econ*. 1997;6:243-52.
- Beyene J, Moineddin R. Methods for confidence interval estimation of a ratio parameter with application to location patients. *BMC Med Research Meth*. 2005;5:32.
- O'Hagan A, John S, Monmartin J. Influence for the cost effect-acceptability curve and cost-effect ratio. *Pharmacoeconomics*. 2000;17:339-49.
- Mar J, Gutiérrez-Moreno S, Chilcota J. Análisis coste-efectividad de tipo probabilístico del tratamiento de la apnea del sueño. *Gac Sanit*. 2006;20:47-53.
- Claxton K, Neumann PJ, Araki S, Weinstein MC. Bayesian value-of-information analysis: an application to a policy model of Alzheimer's disease. *Int J Technol Assess Health Care*. 2001;17:38-55.



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



Análisis de sensibilidad estructural

F.J. Carrera-Hueso* y A. Ramón-Barrios

Servicio de Farmacia, Hospital Dr. Moliner, Serra, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

Árbol de decisión;
Análisis de
sensibilidad
estructural;
Farmacoeconomía;
Modelización;
Diagrama de
influencia;
Coste-efectividad

KEYWORDS

Decision tree;
Structural sensitivity
analysis;
Pharmacoeconomics;
Modelling;
Influence diagram;
Cost-effectiveness

Resumen El objetivo fue realizar un análisis de sensibilidad estructural a un modelo de decisión y extraer sus ventajas y limitaciones. Se tomó como modelo base uno previamente publicado sobre dinoprostona que se modificó teniendo en cuenta dos escenarios: eliminando las hemorragias posparto e incluyendo en los efectos adversos tanto las hemorragias como la hiperestimulación uterina. El resultado del análisis de sensibilidad estructural realizado muestra la robustez del modelo base y confirma los resultados iniciales: el dispositivo intrauterino de dinoprostona es más coste-efectivo que administrado en gel endocervical. El análisis de sensibilidad estructural debe ser congruente con la situación estudiada y validado clínicamente. Aunque la reducción de la incertidumbre obtenida puede no ser alta, sí aporta información y proporciona mayor validez y fiabilidad al modelo.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Structural sensitivity analysis

Abstract The aim of this study was to perform a structural sensitivity analysis of a decision model and to identify its advantages and limitations. A previously published model of dinoprostone was modified, taking two scenarios into account: eliminating postpartum hemorrhages and including both hemorrhages and uterine hyperstimulation among the adverse effects. The result of the structural sensitivity analysis shows the robustness of the underlying model and confirmed the initial results: the intrauterine device is more cost-effective than intracervical dinoprostone gel. Structural sensitivity analyses should be congruent with the situation studied and clinically validated. Although uncertainty may be only slightly reduced, these analyses provide information and add greater validity and reliability to the model.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier_carrera2690@yahoo.es (F.J. Carrera-Hueso).

Introducción

El análisis de decisión es una técnica cuantitativa que en su aplicación al sector sanitario pretende ayudar a resolver problemas, considerando todas las alternativas y todos los sucesos de interés, incluyendo las probabilidades de los acontecimientos. Los modelos de decisión se emplean con el fin de obtener información del mundo real. En efecto, un modelo es una representación estructurada de los acontecimientos del mundo real o una aproximación sistemática a las condiciones reales, diseñado con el fin de evaluar el impacto de las estrategias médicas sobre los costes generados o los resultados obtenidos, bajo condiciones de incertidumbre¹⁻³. La modelización puede realizarse mediante árboles de decisión, diagramas de influencia, modelos de Markov o mediante modelos de eventos discretos^{2,3}.

La utilización de modelos económicos en farmacoeconomía ha sido exponencial en los últimos años debido a las grandes ventajas que presenta frente a la realización de estudios diseñados expresamente, bien incluidos en ensayos clínicos o realizando estudios naturalísticos⁴⁻⁶. En efecto, la menor cantidad de recursos necesarios para llevar a cabo un modelo es su principal ventaja frente a las opciones anteriormente mencionadas, pero además tampoco están exentos de sesgos este tipo de diseños más pragmáticos, es decir, los estudios naturalísticos no son la panacea de los estudios farmacoeconómicos^{4,6}.

La incertidumbre sobre los costes, los beneficios y las relaciones entre ambos puede tener un doble origen. Por un lado, puede existir incertidumbre acerca de los parámetros. Esto ocurre cuando no puede conocerse con certeza cuáles son los verdaderos valores numéricos de tales parámetros. Por otra parte, podemos enfrentarnos a la incertidumbre sobre el modelo, esto es, incertidumbre acerca de cuál es la forma óptima de combinar estos parámetros⁶.

La incertidumbre sobre el valor verdadero de los parámetros puede tener varias causas³: a) en primer lugar, determinados parámetros no pueden ser observados; un ejemplo es la efectividad a largo plazo en algunos tratamientos, cuyo conocimiento exigiría que la duración del estudio fuese muy larga, y raramente se sigue a los pacientes de forma prolongada en el tiempo; b) una segunda causa de incertidumbre se deriva de la ausencia de consenso teórico acerca del valor más apropiado para un parámetro; por ejemplo, hay opiniones muy diversas sobre la forma de estimar el coste de oportunidad del tiempo perdido por pacientes o familiares que no están trabajando; c) en tercer lugar, puede existir incertidumbre en relación con aspectos básicos del tratamiento; por ejemplo, puede que la epidemiología de la enfermedad, la conducta del médico o la adherencia al tratamiento sean poco conocidas; y d) otra fuente de incertidumbre son las posibles divergencias entre la población de la cual se han obtenido los valores de los parámetros y la población en la cual se quiere estimar el coste-efectividad.

Como se puede ver, la incertidumbre que afecta a los parámetros puede deberse a muy diversas causas y ser originada por diferentes fuentes. Están sujetos a incertidumbre los datos procedentes de ensayos clínicos, los estimados mediante el metaanálisis de la literatura, los sugeridos por expertos, los estimados mediante modelización, etc. Prácticamente, cualquier parámetro incluido en el análisis

es susceptible de provocar incertidumbre sobre el resultado de una evaluación económica^{2,6}.

Dado que es imposible eliminar la incertidumbre, el objetivo ha de ser su incorporación al estudio. El método más habitual para tratar el problema de la incertidumbre acerca de los parámetros es el análisis de sensibilidad^{3,5,6}.

El análisis de sensibilidad tradicional es un método determinístico —por oposición a los métodos probabilísticos— que trata de aislar los efectos de la variación de los valores de los distintos parámetros para que el analista pueda observar la influencia que dicha variación tiene sobre el resultado final del estudio⁷.

La forma tradicional de análisis de sensibilidad es el análisis univariado. El modo de proceder consiste en modificar el valor de un único parámetro y observar cómo cambian los resultados. A continuación, el procedimiento se repite con cada uno de los parámetros sujetos a incertidumbre —uno sólo cada vez—, manteniendo el resto de parámetros constantes. El análisis de sensibilidad univariado permite identificar los parámetros que resultan más influyentes en los resultados finales y sirve para valorar el grado de robustez del análisis. Sin embargo, y pese a ser el más usado, este tipo de análisis no es teóricamente el más correcto. La razón principal estriba en que en la realidad los parámetros no son independientes o, incluso aunque lo sean, no suelen variar de forma aislada. Otra razón por la cual el análisis univariado no es la mejor opción desde un punto de vista teórico radica en el hecho de que lo que interesa en una evaluación económica es la relación entre los costes y los beneficios, normalmente expresada mediante un cociente —la ratio coste-efectividad—, y la variabilidad de dicho cociente es mayor que la variabilidad independiente del numerador y el denominador por separado⁷⁻⁹.

Existen varias alternativas al análisis univariado a la hora de tratar la incertidumbre. En efecto, disponemos del análisis multivariado, el análisis de escenarios extremos, el análisis de umbral, y por último, el análisis de sensibilidad probabilístico. No explicaremos aquí estas técnicas al tener limitaciones editoriales y no ser el objeto del trabajo, pero se pueden consultar en múltiples textos de referencia^{2,3,7-9}.

La incertidumbre puede afectar, no ya a los valores de los parámetros utilizados en el análisis, sino a la forma funcional del modelo que combina tales parámetros. Cuando esto ocurre, es decir, cuando no se tiene certeza sobre la forma matemática en que se combinan determinados parámetros, no existen métodos claros para proceder a su tratamiento e incorporación al análisis. En cualquier caso, lo que sí se ha de hacer es reconocer en el informe esta incertidumbre, así como explicitar la opción metodológica elegida^{4,6}.

En realidad, una de las pocas sugerencias que se puede hacer al respecto consiste en llevar a cabo un análisis de sensibilidad de los modelos. Es decir, se podrían calcular las ratios coste-efectividad bajo los dos modelos alternativos y comprobar la magnitud del cambio⁶.

En el campo médico no se realiza habitualmente un análisis de sensibilidad estructural de los modelos utilizados debido a múltiples factores, sobre todo a su alta complejidad y coste de recursos. En una revisión de las guías publicadas solamente 4 de las 16 seleccionadas como excelentes reco-

mendaban un análisis estructural del modelo, aunque la mayoría de ellas indicaban que se deben justificar las asunciones consideradas en su elaboración y, además, la relación entre las variables incluidas en el modelo^{6,10-13}.

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis de sensibilidad estructural a un modelo de decisión propuesto como ejemplo y extraer las ventajas y limitaciones de su aplicación.

Método

Se tomó como caso base un trabajo publicado recientemente cuyo objetivo fue determinar cuál de las dos presentaciones de dinoprostona, gel endocervical y dispositivo intrauterino, a dosis usuales, presentaba mejor relación coste-efectividad para la maduración del cérvix antes de la inducción del parto¹⁴. Las alternativas comparadas fueron dos presentaciones de dinoprostona, dos dosis separadas entre seis horas de gel endocervical (Prepidil®), y una dosis única del dispositivo intrauterino (Propess®) presentaba mejor relación coste-efectividad para la maduración del cérvix antes de la inducción del parto. Para ello, se diseñó un árbol de decisión que recogió los efectos de los fármacos y sus eventos adversos, siendo la perspectiva utilizada la del hospital y el horizonte temporal contemplado menor a un año. Las fuentes de efectividad y costes, así como las probabilidades de los eventos, están descritas en el trabajo de referencia¹⁴.

Los programas informáticos utilizados en el diseño, desarrollo y resolución de los modelos propuestos para el estudio coste-efectividad han sido: Microsoft Office Excel 2003, Data 3.5 (TreeAge Software 1998)¹⁵ y Elvira versión 0.162¹⁶. Se realizó el diagrama de influencia inicial del modelo con el programa Elvira, introduciendo todas las probabilidades de los acontecimientos, y se resolvió mediante un árbol de decisión mediante el programa Data 3.5, el cual puede consultarse en el trabajo original¹⁴. El programa MS Excel ha servido de apoyo para comprobar todo el modelo.

Se separaron como resultados obtenidos los partos como cesáreas, vaginales, bien naturales o instrumentales. Se asumió que un parto instrumental conllevaba un día más de hospitalización frente al parto vaginal natural. Los principales eventos adversos de la utilización de dinoprostona localmente se recogen como variables independientes (hemorragias posparto e hiperestimulación uterina). Se estimó que en todas las pacientes que presenten hiperestimulación o hipertono se proceda directamente a su manejo e instauración de las maniobras del parto, sin necesidad de esperar las 24 horas para valorar su efectividad. En el modelo se asume que para la maduración del cérvix es necesario el transcurso de 24 horas del inicio del tratamiento con prostaglandina E₂ para valorar su eficacia.

El análisis de sensibilidad estructural se realizó partiendo del modelo base disponible con el diagrama de influencia, que es más flexible y sufre menos variaciones que un árbol de decisión^{17,18}. Se modificó teniendo en cuenta los dos supuestos contemplados, y fueron: a) eliminar la variable de la hemorragias posparto (modelo 1); y b) incluir en los efectos adversos a los tratamientos, tanto las hemorragias posparto como la hiperestimulación uterina o hipertono (modelo 2).

Cada modelo fue resuelto mediante su árbol de decisión correspondiente¹⁸. En estos modelos alternativos también se realizó el análisis de sensibilidad, variando los parámetros con los mismos escenarios y supuestos ya relatados anteriormente en el modelo base.

Resultados

Los principales resultados obtenidos con el modelo base se muestran en la tabla 1, y el resto de resultados obtenidos con el análisis de sensibilidad puede consultarse en la referencia original¹⁴; además, en la figura 1 se muestra el diagrama de influencia de la relación entre las variables implicadas obtenido con el programa Elvira¹⁶.

Con el modelo se obtuvieron 108 posibles resultados finales para cada una de las alternativas estudiadas. El coste medio por cada parto vaginal sin complicaciones ni efectos adversos fue de 1,46 € para el Propess® y de 8,97 € para el grupo tratado con Prepidil® gel. La utilización del dispositivo vaginal supone un ahorro por paciente de 669,6 € para el hospital. Como se desprende del análisis de estos datos, la opción del Prepidil® 0,5 mg gel endocervical, administrado dos veces al día, es dominada por la opción de la administración de una dosis 10 mg de Propess® vía vaginal para la maduración del cérvix antes de la inducción del parto en mujeres gestantes nulíparas. Los resultados del análisis de sensibilidad univariado de todos los parámetros testados muestran la robustez del modelo, ya que la decisión de selección del medicamento para la maduración del cérvix se mantiene sin alterarse.

Al eliminar como variable independiente las hemorragias posparto del modelo base e incluirla en la de efectos adversos se obtiene el modelo 1 del análisis de sensibilidad estructural, obteniendo el gráfico de la figura 2.

En la figura 3 se muestra de manera abreviada la resolución del modelo 1 planteado mediante su correspondiente árbol de decisión. La resolución de este modelo se sintetiza en la tabla 2. Por lo tanto, la elección de una presentación de dinoprostona para la maduración del cérvix en mujeres gestantes a término no varía del modelo matriz o madre del que partíamos. La ratio coste-efectividad incremental fue de 0,20 €, lo que supone un ahorro de 20 céntimos por cada parto sin complicaciones al utilizar Propess® en vez de Prepidil® gel.

Al considerar todos los efectos adversos de los medicamentos en el mismo nodo que representa esa variable, es decir, incluyendo la hiperestimulación uterina y la hemorragia posparto, nos quedaría el siguiente diagrama de influencia, el modelo 2 representado en la figura 4. Las probabilidades a priori del nodo de efectos adversos del modelo 2 se muestran en la tabla 3, y sus principales resultados se detallan en la tabla 4. Por lo tanto, con este modelo obtenemos el mismo resultado, es decir, la decisión óptima en mujeres gestantes nulíparas y que presenten el cuello uterino inmaduro sigue siendo la utilización de una dosis de Propess® 10 mg vía vaginal para la maduración del cérvix antes de la posible inducción o no del parto. La ratio coste-efectividad incremental obtenido fue de -0,45, similar al modelo base, lo que nos da una idea de la similitud del modelo utilizado con el modelo de referencia, al cambiar su estructura.

El resultado del análisis de sensibilidad estructural realizado muestra la robustez del modelo base y confirma los resultados obtenidos inicialmente, es decir, que la dinoprostona aplicada mediante el dispositivo intra-

uterino posee una relación coste-efectiva más favorable que dos aplicaciones de la dinoprostona en gel endocervical; utilizando dosis convencionales en ambas presentaciones.

Tabla 1 Resultados del análisis coste-efectividad del modelo base

Estrategia	Coste en €	IC95% Coste*	Coste marginal	Efectividad (n.º partos)	IC95% Efect..*	Efectividad marginal	C/E	RCEI
Dispositivo intrauterino	2.743,5	2.223, 3-3.542,93		1.881,4	0-4.061,07		1,46	
Gel endocervical	3.413,1	2.200, 83-6.439,30	669,6	380,3	0-1.028,74	-1.501,0	8,97	Dominada

IC95% calculados con la simulación de Montecarlo con 10.000 reiteraciones para cada alternativa; RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

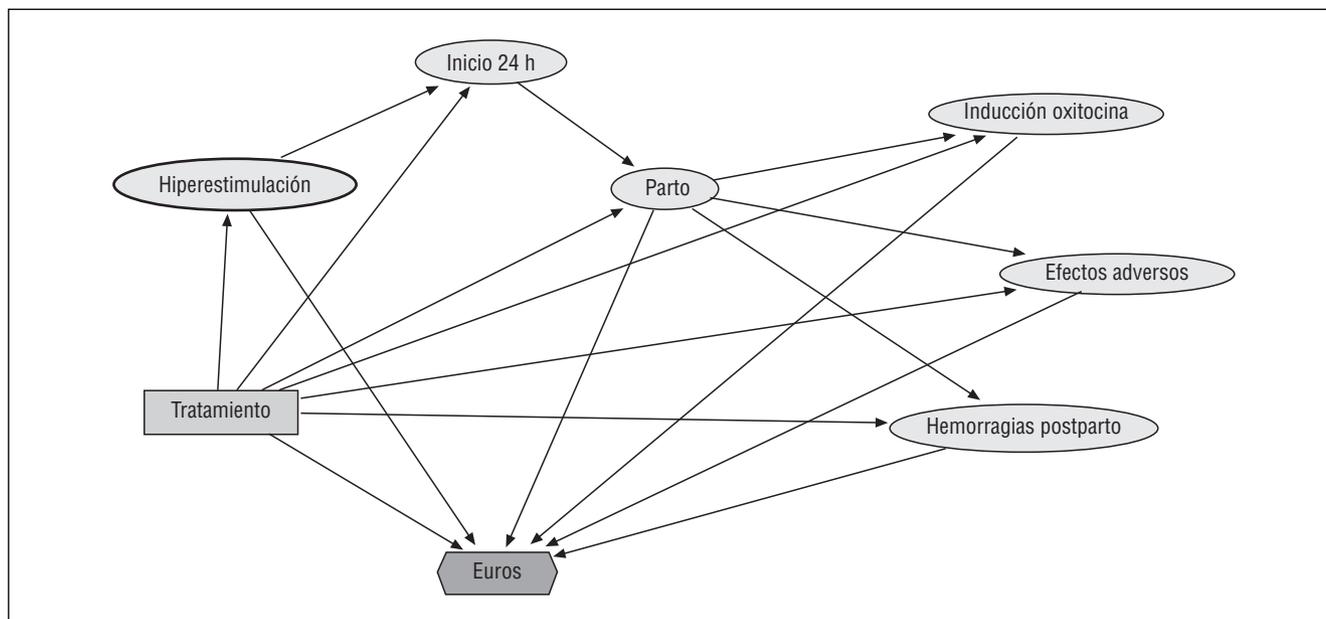


Figura 1 Diagrama de influencia del modelo base.

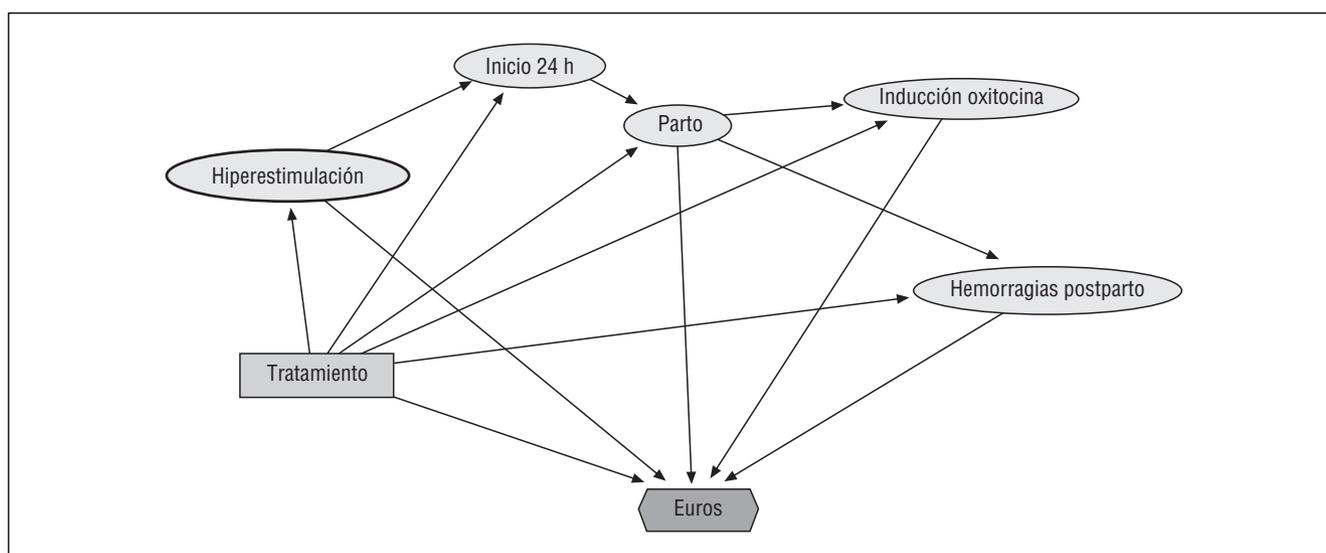


Figura 2 Diagrama de influencia del modelo 1.

Tabla 2 Resultados del modelo 1

Estrategia	Coste en €	Coste marginal	Efectividad (n.º partos)	Efectividad marginal	C/E	RCEI
Dispositivo intrauterino	2.595,8		2.075,9		1,25	
Gel endocervical	2.899,4	303,6	548,1	-1.527,8	5,29	Dominada

RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

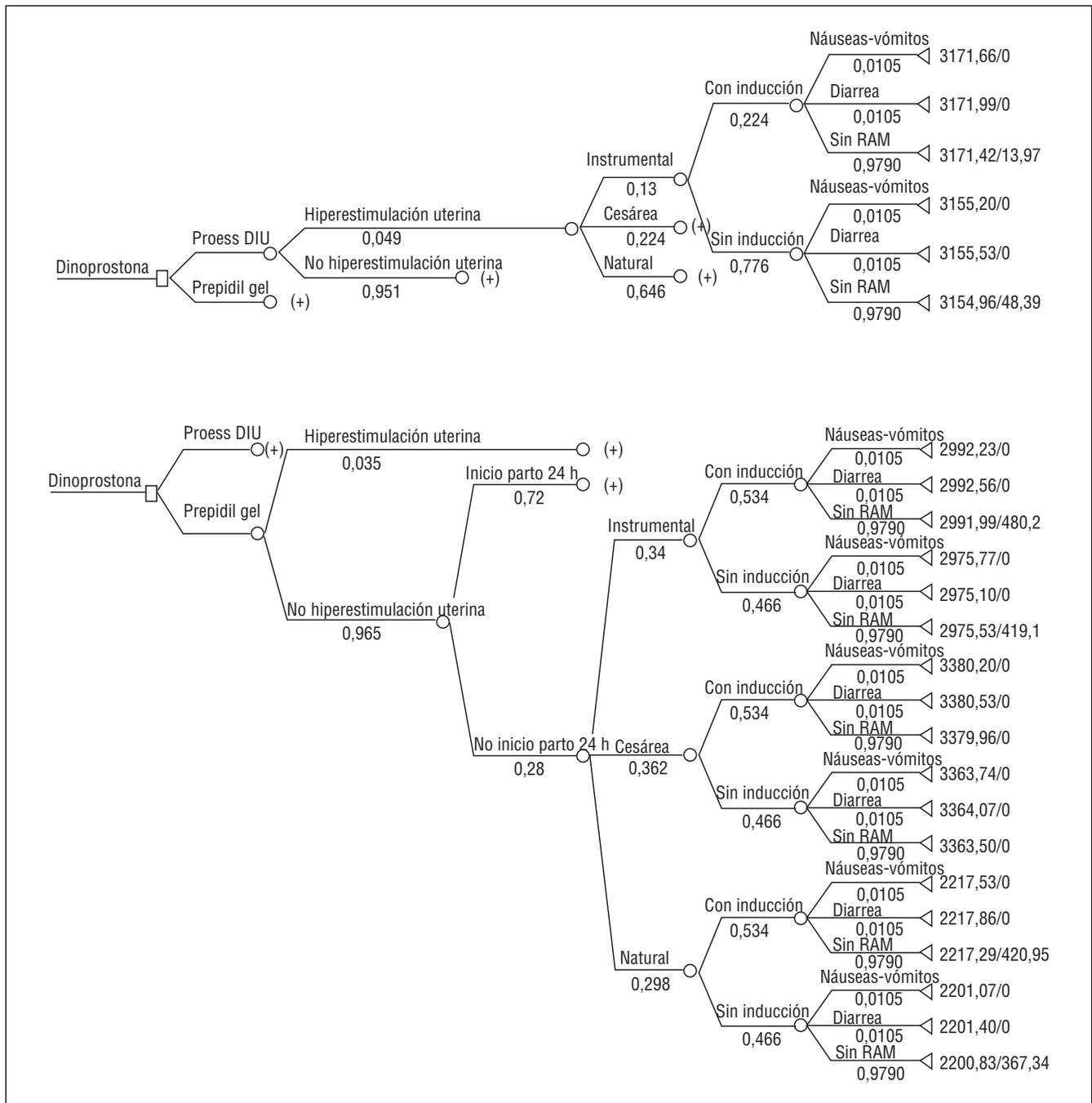


Figura 3 Árbol de decisión del modelo 1 (abreviado).

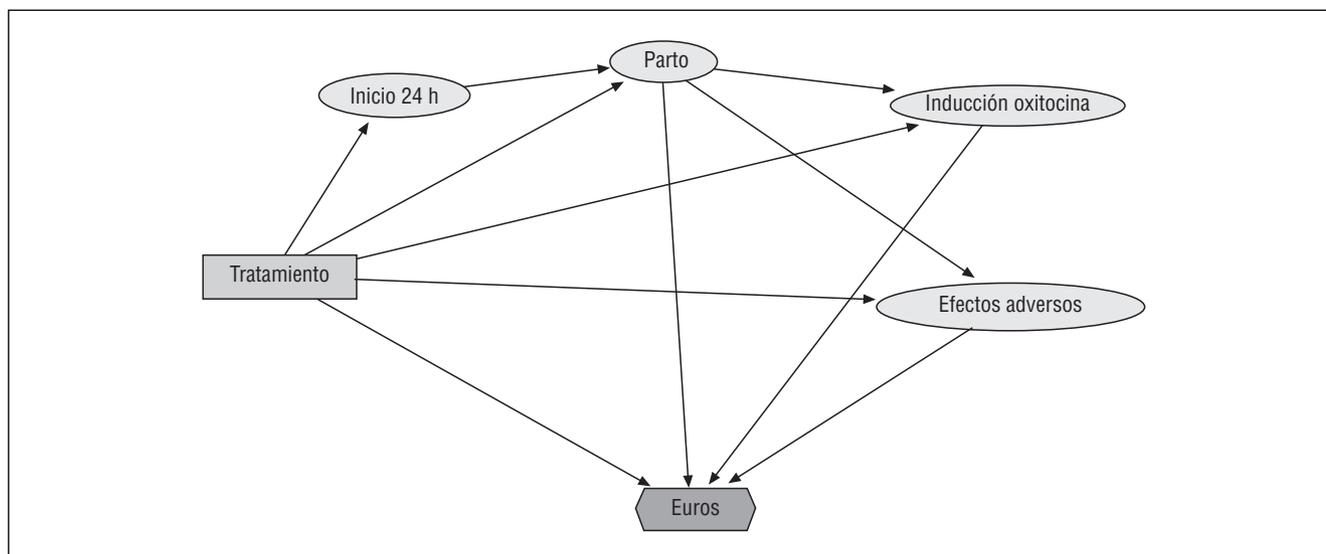


Figura 4 Diagrama de influencia del modelo 2.

Tabla 3 Probabilidades a priori del nodo de efectos adversos en el modelo 2

P (eEfectos aAdversos)	PROPESS			PREPIDIL		
	PV instrumental	Cesárea	PV natural	PV instrumental	Cesárea	PV natural
Hemorragia post-parto	0,048	0,048	0,048	0,167	0,167	0,167
Hiperestimulación uterina	0,049	0,049	0,049	0,035	0,035	0,035
Náuseas y vómitos	0,0105	0,0105	0,0105	0,0105	0,0105	0,0105
Diarrea	0,0105	0,0105	0,0105	0,0105	0,0105	0,0105
Sin RAM	0,882	0,882	0,882	0,777	0,777	0,777

PV: parto vaginal.

Tabla 4 Resultados del modelo 2

Estrategia	Coste en €	Coste marginal	Efectividad (n.º partos)	Efectividad marginal	C/E	RCEI
Dispositivo intrauterino	2.743,5		1.857,1		1,48	
Gel endocervical	3.413,1	669,6	369,9	-1.487,2	9,23	Dominada

RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

Discusión

Las principales razones que justifican la modelización son: la necesidad de generalización de las intervenciones sanitarias; no siempre los ensayos clínicos son lo duraderos que deberían para recoger todos los eventos de interés; extrapolación de los datos obtenidos de los ensayos clínicos o estudios observacionales, síntesis de información de procesos complejos o el desarrollo de sistemas que generen decisiones basadas en información contrastada^{3,5}.

Los tipos de modelos pueden clasificarse, dependiendo de su estructura, en árboles de decisión, diagramas de influencia, modelos de Markov, modelos de supervivencia, modelos

de eventos discretos entre otros. Estos modelos pueden ser determinísticos y estocásticos o probabilísticos, los cuales tienen en cuenta las probabilidades que se dé un resultado por el efecto del azar utilizando técnicas de simulación¹⁻⁵.

Los modelos farmacoeconómicos deben tener las siguientes características: ser explícitos y creíbles clínicamente (justificados), incorporar todas las intervenciones relevantes, ser transparentes y claros (sencillos y entendibles), que los datos incorporados sean válidos, que las asunciones sean debidamente explicadas, y argumentar la metodología utilizada (costes, tasa de descuento, etc.)^{4,5}. A pesar de que la mejora en la metodología utilizada ha apuntado con más firmeza estos modelos farmacoeconómicos, todavía quedan dudas sobre los mismos para trasladar sus resultados a la

práctica clínica diaria^{4-7,9}. El Instituto Nacional Británico para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE)¹⁰ considera los modelos farmacoeconómicos una importante herramienta metodológica para demostrar la eficiencia de las intervenciones evaluadas y por tanto asignar los recursos disponibles, considerando que éstos se utilizarán cada día más, sobre todo si se despejan las dudas de sus detractores, y por tanto es necesaria su estandarización para abandonar la etiqueta de “cajas negras” que les acompañan⁴.

La incertidumbre es inherente a la toma de decisiones clínicas por lo que la mejor solución es incorporarla al propio modelo planteado². La incertidumbre sobre los costes, los beneficios y las relaciones entre ambos puede tener un doble origen. Por un lado, puede existir incertidumbre acerca de los parámetros. Esto ocurre cuando no puede conocerse con certeza cuáles son los verdaderos valores numéricos de tales parámetros. Por otra parte, podemos enfrentarnos a la incertidumbre sobre el modelo, esto es, incertidumbre acerca de cuál es la forma óptima de combinar los parámetros. En efecto, esta incorporación se realiza desde hace tiempo mediante el análisis de sensibilidad, normalmente variando los valores que pueden tomar los parámetros o variables consideradas¹⁻⁴. Existen dos técnicas para analizar el grado de incertidumbre en farmacoeconomía y son: a) el análisis de sensibilidad cualitativo: univariante y multivariante, análisis de sensibilidad de extremos, análisis de sensibilidad umbral; y b) el análisis estadístico de la incertidumbre que contempla intervalos de confianza del coste efectividad incremental, cajas de confianza, expansión de series de Taylor, elipse de confianza, método Fieller, método de remuestreo repetitivo y el análisis de sensibilidad probabilístico⁷.

No todas las guías incorporan la realización del análisis de sensibilidad estructural, aunque sí describen la metodología para que se minimicen los sesgos en la estructura del modelo seleccionado antes de realizar el estudio. Para minimizar los errores se suelen utilizar *checklists* que sirven de guía a los propios investigadores o de control a los evaluadores o a los que deciden, a los que va dirigido el informe final^{4,6,10-13}. Sobre este tipo de recomendaciones la mayoría establece que debe simplificarse al máximo el modelo, reflejar escrupulosamente la realidad del problema clínico que nos ocupa, establecer claramente el objetivo y la hipótesis del modelo, describir el modelo y su estructura detalladamente, decidir para qué horizonte temporal y perspectiva se utilizará, describir las alternativas que se evalúan, tener en consideración todas las variables importantes que afecten a los resultados tanto económicos como clínicos, establecer las fuentes de información tanto de efectividad como de efectos secundarios y costes y, por último, justificar cada una de las elecciones realizadas, así como las asunciones contempladas en nuestro modelo basadas en la mejor evidencia científica disponible^{4,6,10}. Por tanto, no es posible incorporar al modelo la situación más improbable o “caso raro” que se nos presente, ya que por una parte aumentaríamos su complejidad y, por otra, su contribución sería prácticamente despreciable para resolver la incertidumbre planteada⁸.

En medicina no se realizan normalmente cambios en la estructura del modelo como ocurre en la ingeniería, la arquitectura, las finanzas o la economía¹⁷. Ciertamente es que los resultados obtenidos en intervenciones sucesivas nos puede

conllevar resultados muy diferentes e incluso aberrantes, circunstancia que se da en raras ocasiones en otros campos. Por ejemplo, no es posible anteponer la variable muerte a ninguna otra, ya que es un resultado final en sí misma, o poner la administración de un medicamento tras sus efectos secundarios; sin embargo, es posible en la construcción de un puente poner en el árbol de decisión la construcción de la plataforma antes que la de pilotes, o viceversa, de tal manera que se extraiga la situación más eficiente.

En efecto, se ha realizado un trabajo con el objetivo de extraer un documento de consenso o guía a partir de 16 guías o *checklists* publicados considerados excelentes, para que pueda ser aplicado en la toma de decisiones dentro del propio NICE y cuyo resultado puede ser consultado, determinando la manera y pasos a seguir a la hora de realizar un modelo, garantizando su fiabilidad, validez interna y externa¹⁰.

Posiblemente, en el campo sanitario no se realizan frecuentemente análisis de sensibilidad estructural, ya que cada uno de los modelos considerados debe ser clínicamente congruente, es decir, debe validarse previamente por clínicos que atienden a los pacientes antes de poder utilizarse.

Otra de las razones es la dificultad metodológica que entrañan, sin minusvalorar los recursos empleados en tiempo y personal para llevarlos a cabo. Sin duda, la utilización de los diagramas de influencia permite omitir en gran parte este último inconveniente, aunque no estén exentos de importantes limitaciones como la mala interpretación en modelos asimétricos, muy común en sanidad, añade restricciones a las variables o utiliza valores de “no observados”; sin embargo, son más intuitivos y su evaluación puede ser automática o por medio de un árbol de decisión, como se ha mostrado en este trabajo^{17,18}.

La estructura del modelo es claramente una fuente de desconfianza para trasladar sus resultados a la práctica clínica diaria^{4,6,10}, siendo el análisis de sensibilidad estructural una herramienta útil para despejar estas dudas, reforzando los resultados obtenidos en las evaluaciones económicas por mejorar su fiabilidad, al igual que sucede en el análisis de sensibilidad de los parámetros y el análisis de sensibilidad probabilístico¹⁰⁻¹³.

En este trabajo demostramos que se puede modificar la estructura del modelo respetando su congruencia clínica y sin necesidad de realizar nuevas asunciones que nos podría llevar a una espiral de sinrazones o de estimaciones incorrectas de los propios parámetros.

Al comparar cuantitativamente el modelo 2 con el modelo base, al considerar exactamente los mismos valores o resultados a priori pero en variables diferentes, se obtienen resultados del análisis coste-efectividad similares. Al eliminar una variable cuya incidencia es muy baja, como las hemorragias posparto debidas al tratamiento, se comprueba que aunque no varía la decisión final en la toma de decisiones, la variación de los resultados obtenidos en el modelo 1 es mayor respecto al modelo base. Con ello deducimos que se debe tener en cuenta la variable hemorragias posparto en el modelo, independientemente de si se incorpora de manera independiente o en la variable de efectos adversos¹⁴. Posiblemente, se corrobore con este ejemplo que el análisis de sensibilidad estructural realizado en modelos sencillos no afecte a los resultados⁶, quedando sin clarificar si se debe aplicar de manera sistemática.

La modificación de la estructura del modelo nos conduce a determinar qué modelo es más sencillo, transparente y fiable, y por tanto, más entendible por todos los implicados en el proceso de toma de decisiones, lo que conduce a seleccionar el mejor modelo posible en una situación clínica determinada y explicar el porqué de la misma. Esta selección puede incluso ahorrarnos recursos, eliminando variables o costes del modelo al no influir en los resultados finales estudiados o en la eficiencia comparada de las intervenciones, por ejemplo, el análisis coste-utilidad o coste efectividad incremental.

Las conclusiones que podemos extraer o inferir de la realización de un análisis de sensibilidad estructural en los estudios farmacoeconómicos son:

- Es posible realizar en el campo sanitario un análisis de sensibilidad estructural congruente con la situación clínica estudiada.
- Cada uno de los modelos propuestos para realizar el análisis de sensibilidad estructural debe ser validado clínicamente.
- La utilización de diagramas de influencia permite llevar a cabo el análisis de sensibilidad de manera más intuitiva y sin grandes esfuerzos, respecto a los árboles de decisión.
- Aunque la reducción de la incertidumbre obtenida con el análisis de sensibilidad estructural puede no ser muy alta, sin duda aporta información valiosa sobre el problema que se quiere representar y da una mayor validez y fiabilidad al modelo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses, actual o pasado, con lo que se expone en el presente artículo ni con los laboratorios que comercializan los medicamentos mencionados en el mismo.

Bibliografía

1. Barr JT, Schumacher GE. Decision analysis and pharmacoeconomics evaluations. En: Bootman JL, McGhan WF, Townsend RJ, eds. *Principles of Pharmacoeconomics*. Houston: Harvey Whitney Books; 2004:175-210.
2. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW, Sculpher MJ, O'Brien BJ, eds. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford Univ Pr; 2005.
3. Rubio Cebrián S. Análisis de decisión y tratamiento de la incertidumbre. En: Gimeno JA, Rubio S, Tamayo P, eds. *Economía de la salud: instrumentos*. Manuales de Dirección Médica y Gestión Clínica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2006: 157-9.
4. Soto J. Health economic evaluations using decision analytic modeling. Principles and practices-utilization of a checklist to their development and appraisal. *Int J Technol Assess Health Care*. 2002;18:94-111.
5. Rodríguez Barrios JM. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farm Hosp*. 2004;28:231-42.
6. ISPOR Task Force. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation. *Value Health*. 2003;6:9-17.
7. Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, Del Llano J, Badía X. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin*. 2004;122:668-74.
8. Briggs AH. Handling uncertainty in economic evaluation. En: Drummond M, McGuire A, eds. *Economic Evaluation. Merging theory with practice*. London: Office of Health Economics, Oxford University Press; 2001.
9. Willan AR, Briggs AH, eds. *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. The Atrium, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2006.
10. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. 2004;8:iii-iv, ix-xi, 1-158.
11. Akehurst R, Anderson P, Brazier J, Brennan A, Briggs A, Buxton M, et al. Decision analytic modelling in the economic evaluation of health technologies-a consensus statement. *Pharmacoeconomics*. 2000;17:443-4.
12. Hay JW. Economic modeling and sensitivity analysis. *Value Health*. 1998;1:187-93.
13. Ramsey SD, Sullivan SD. Weighing the economic evidence: guidelines for critical assessment of cost-effectiveness analyses. *J Am Board Fam Pract*. 1999;12:477-85.
14. Carrera-Hueso FJ, Poquet Jornet JE, Ramón Barrios A, Conde Fernández F. Coste-efectividad en la inducción del parto con dinoprostona. *Aten Farm*. 2010;12:359-68.
15. DATA® v 3.5. TreeAge Software Inc. [citado 20 de ene 2011]. Disponible en: <http://www.treeage.com/index.htm>
16. Elvira® versión 0.162. UNED [citado 16 de feb de 2010]. Disponible en: <http://www.ia.uned.es/~elvira/instalar/instalar.html>
17. Ríos Insua S, Bielza Lozoya C, Mateos Caballero A, eds. *Fundamentos de los sistemas de ayuda a la decisión*. Madrid: RA-MA Editorial; 2002.
18. Díez Vegas FJ. *Probabilidad y teoría de la decisión en medicina. Herramientas de Gestión e investigación sanitaria*. Madrid: UNED; 2005.



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



Aplicación de la farmacoeconomía en la gestión clínica

M. Amat Díaz^{a,*}, J.L. Poveda Andrés^b y F.J. Carrera-Hueso^c

^aServicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^bJefe del Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^cServicio de Farmacia, Hospital Dr. Moliner, Serra, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

Farmacoeconomía;
Gestión clínica;
Eficiencia;
Toma de decisiones;
Excelencia

Resumen Se expone la importancia de la gestión clínica en la transformación de las organizaciones y su implicación en el quehacer diario del profesional sanitario y, específicamente, del farmacéutico de hospital. Los cambios sociales obligan a la adaptación de los modelos de asistencia sanitaria hacia nuevas formas de gestión, desde modelos gerenciales más rígidos hacia modelos organizativos basados en la gestión clínica. Desde esta perspectiva, se aborda la farmacoeconomía como una herramienta útil para introducir el criterio de eficiencia en todas las decisiones sujetas a la gestión clínica, incluidas las farmacoterapéuticas. Posteriormente, se muestra la aplicación de esta disciplina en situaciones reales de decisión y se proponen ámbitos para su utilización dentro del marco de trabajo de la farmacia hospitalaria.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pharmacoeconomics;
Clinical management;
Efficiency;
Decision making;
Excellence

Application of pharmacoeconomics in clinical management

Abstract The present article discusses the importance of clinical management in the transformation of organizations and its role in the daily activities of health professionals and, in particular, of hospital pharmacists. Because of social changes, healthcare models must make the shift from more rigid management models toward new organizational models based on clinical management. From this perspective, pharmacoeconomics is viewed as a useful tool to introduce the criteria of efficiency in all decisions subject to clinical management, including those on pharmacotherapeutics. Subsequently, the application of this discipline in real decision-making scenarios and settings for its use within the context of the work of hospital pharmacy are proposed.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amat_mardia@gva.es (M. Amat Díaz).

Gestión clínica

Desde la creación de la Comisión de Reformas Sociales, en 1883, como punto de partida de una política de protección de la clase obrera¹, mucho se ha evolucionado hasta dar forma a lo que conocemos como Sistema Nacional de Salud (SNS), cuyo marco normativo básico es la Ley 14/1986 General de Sanidad. El SNS, regido bajo los principios de unidad, universalidad, equidad y solidaridad, ha resultado un instrumento esencial para garantizar el Estado de Bienestar, contribuyendo, así, a la cohesión económica y social de nuestro país.

El resultado de esta transformación ha sobrevenido, por tanto, en un modelo de asistencia sanitaria "de todos y para todos", consagrando uno de los derechos fundamentales de los seres humanos, el derecho a la protección de su salud, tal y como recoge nuestra Carta Magna. Asimismo, en su evolución, el SNS ha sabido plasmar su capacidad para proporcionar resultados óptimos en relación a distintos parámetros referentes al estado de salud de la población. Otros resultados de salud alcanzados se han atribuido a la acción del propio sistema sanitario, entre ellos, los relacionados con parámetros de cobertura, acceso y equidad financiera, resultados relacionados con la calidad y seguridad de la atención sanitaria, así como, los referentes al grado de satisfacción de los usuarios y su legitimación por parte de la población². Y todo ello, aparentemente, a un "buen precio", traducido con un porcentaje del producto interior bruto (PIB) dedicado a sufragar el gasto sanitario por debajo del promedio europeo y situado en un 9% para 2008, según los últimos datos proporcionados por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE)³.

Pero sería equívoco caer en la euforia momentánea que puede desprenderse de los logros expuestos. Así, diferentes factores como el envejecimiento de la población, la mayor complejidad de los problemas de salud, el incremento sustancial de sus necesidades y exigencias socio-sanitarias, la inmigración, el aluvión constante de nuevas tecnologías e incluso la amplia variabilidad en la práctica médica, entre muchos otros, pueden dificultar la sostenibilidad del modelo sanitario, más si éste se soporta en base a las recaudaciones fiscales y, por ende, está confinado a los límites de las contribuciones, modulables, a su vez, según el marco económico general del Estado.

Por ello, surge la necesidad de adaptar nuestros modelos de salud, no sólo en cambios que se traduzcan en mejoras de la práctica médica, sino también en la creación de nuevas fórmulas de gestión para las organizaciones sanitarias. De esta forma, resulta preciso desarrollar y aplicar iniciativas que permitan afrontar el reto que se nos plantea. Estas medidas pueden abordarse a nivel macro, es decir, a través de diferentes políticas de salud, si bien, también pueden ser aplicadas desde una dimensión meso, correspondiente a la perspectiva de las propias organizaciones sanitarias, pero lo que realmente resulta crucial es avanzar hacia organizaciones horizontales, dando valor a los microsistemas y con ello a los profesionales sanitarios que lo conforman⁴. Centrar la toma de decisiones en el propio clínico, en aras del reconocimiento de sus valores profesionales, no es más que una apuesta hacia la consecución de organizaciones más eficientes, lo que implica no sólo la

prestación de una asistencia de calidad, sino hacerlo, además, sin malgastar los recursos⁵.

La idea de gestión clínica puede formularse en un doble sentido: hacer más clínica la gestión y hacer más gestora la clínica. A través de ambos componentes se facilita la identificación de aspectos importantes de este patrón⁶. En efecto, para hacer más clínica la gestión, el reto se centra en tres ámbitos^{6,7}:

- Gestionar lo esencial, es decir, la función de producción, reforzando el papel y dinamismo de las direcciones asistenciales y los objetivos e información de efectividad y calidad.
- La gestión del conocimiento, para aportar desde la red sanitaria una política científica y unos instrumentos de apoyo a las mejores prácticas y a la excelencia.
- La gestión de las interdependencias de red, para abordar los problemas de coordinación y de respuestas integrales a patologías desde una infraestructura y una logística de red.

Introducir la dimensión gestora en el mundo clínico supone avanzar en varios sentidos⁶.

- Buscar formas de organizar los centros, servicios y unidades para que domine la cooperación, la horizontalidad y el trabajo por procesos.
- Fomentar un liderazgo desde el mundo clínico que profesionalice los retos y defienda los proyectos de cambio organizativo en su entorno profesional.
- Mejorar y racionalizar las decisiones clínicas, buscando mejorar las dimensiones de efectividad, eficiencia, calidad y satisfacción de los pacientes.

Así, aceptar las bases de la gestión clínica conlleva para los profesionales sanitarios, la asunción de responsabilidades más allá de lo estricto de su tarea y, con ello, la obligación de disponer de una aptitud clínica superior que aúne sus habilidades cotidianas junto a conocimientos específicos, en albor de un mayor compromiso institucional y social⁷. La medicina y la gestión, de esta forma, deben caminar juntas con el único fin de conseguir los mejores resultados para los pacientes y al mismo tiempo conseguirlos de la mejor forma posible. Es el camino, por tanto, para garantizar la excelencia, meta de cualquier profesional sanitario.

La gestión clínica, como paradigma emergente de esta década, resulta la piedra angular de las estrategias de mejora del sistema y de búsqueda de sostenibilidad y excelencia. Su avance depende de la factibilidad de una nueva alianza entre políticos, gestores, médicos y resto de profesionales sanitarios, alineando intereses, compartiendo visiones y minimizando los conflictos de interés⁶.

Hemos de pasar a ser, por tanto, los protagonistas del cambio, los elementos clave para asegurar que nuestro sistema sanitario persevere. No podemos olvidar que cada una de las decisiones que tomamos en nuestra práctica diaria va vinculada a una parte del gasto sanitario. Es necesario ser un aval para la racionalización de los recursos, aunque siempre sin eludir el beneficio de aquellos a los que se dirige nuestra atención y nuestra razón de ser, los pacientes.

Otros factores a considerar

La incorporación de la atención farmacéutica como paradigma del rol del farmacéutico y el compromiso explícito que supone la corresponsabilidad en los resultados clínicos, humanísticos y económicos, constituye el pilar sobre el que sustentar el nuevo modelo de actividad en la farmacia de hospital.

La atención farmacéutica no es una tecnología, desde el punto de vista economicista, fácil de medir. En efecto, existen multitud de estudios que demuestran su utilidad y eficiencia para el sistema sanitario, pero muchos están salpicados de sesgos de diseño, análisis incorrectos, muestras pequeñas y períodos de seguimiento excesivamente cortos⁸.

Es por ello que el farmacéutico de hospital debe ser capaz de obtener e interpretar las variables o resultados en salud, tanto de tipo clínico, epidemiológico como económico, pero también debe considerar los resultados humanísticos, que son los de calidad de vida relacionada con la salud y de satisfacción percibida por los pacientes.

Es necesario que desde el punto de vista de nuestra organización seamos capaces de crear, adquirir y transmitir conocimiento. La gestión del conocimiento pasa a ser, por tanto, una herramienta clave para que las organizaciones sean excelentes, y esencial en las sanitarias.

Los servicios de farmacia hospitalarios (SF) son elementos vertebradores del hospital y tienen una visión global del centro hospitalario. Además, son generadores y transmisores de conocimiento. Cada SF debe conocer y desarrollar su capital intelectual y orientarlo siempre hacia el paciente⁹. Con ello, añadirá valor y calidad a la mayoría de procesos asistenciales, tanto los desarrollados dentro de los mismos como los compartidos.

La organización horizontal significa que se deben alinear las necesidades de los profesionales y los pacientes con las estrategias de la institución, y no, solamente, implantar una gestión por procesos. Esto implica impulsar estrategias de innovación y de flexibilidad operativa y financiera en su organización. Para innovar, es necesario pensar en los resultados que se obtienen tanto en los propios SF como los obtenidos en otros servicios y departamentos del hospital, consiguiendo una mejor gestión asistencial. Con ello, fomentamos la creación de la cadena de la innovación en la que participen tanto empleados como clientes, internos y externos, en el SF.

La farmacoeconomía como herramienta

Sin duda, ante la envergadura del reto que se nos plantea debemos estar preparados y ser conocedores de los instrumentos disponibles. La toma de decisiones debe estar necesariamente fundamentada sobre unos criterios de priorización que nos permitan asignar recursos eficientemente. Consecuentemente, el profesional sanitario debe disponer de las herramientas que le permitan fijar dichos criterios a la hora de elegir entre distintas alternativas.

Atisbar el entorno es el preludeo para generar soluciones. Como ya hemos anticipado, uno de los cuantiosos determinantes que están intimidando a nuestro sistema sanitario resulta de la importante repercusión que ha tenido la incor-

poración de nuevas tecnologías en el ámbito de la salud. Tanto es así, que se considera uno de los principales factores causantes del crecimiento del gasto sanitario y de la prestación sanitaria media¹⁰. El incremento del gasto que supone la incorporación de los avances tecnológicos no ha contribuido en la misma medida en la producción de valor social a las poblaciones que lo soportan ni tampoco se han obtenido resultados beneficiosos tan evidentes para los pacientes¹¹.

En este punto, cabe hacer una mención especial a la influencia que en esta eclosión tecnológica ha supuesto la introducción de nuevos medicamentos en las organizaciones sanitarias. Así, y según datos facilitados por el Strategic Research Center Business School¹² en el informe emitido recientemente sobre el gasto farmacéutico en España, referenciado al año 2007, situaba en un 21% el gasto farmacéutico sobre el gasto sanitario total en nuestro país, al mismo nivel que países como Italia y República Checa.

Estas cifras, que pueden llegar a ser preocupantes, aún más si cabe, hacen necesaria la colaboración de todos los que formamos parte del sistema sanitario. Desde las administraciones públicas son muchas las medidas que se están valorando para dotar la situación de un mayor control. El Consejo Interterritorial del SNS aprobó un documento marco con directrices para promover la calidad, la equidad, la cohesión y la sostenibilidad del SNS el pasado 18 de marzo del 2010¹³. Entre las acciones propuestas, y en materia de eficiencia del sistema y control del gasto, se señala la importancia de la incorporación de medicamentos en la cartera de servicios del sistema sanitario bajo criterios de coste-efectividad. De la misma manera, se apunta a que la construcción de guías farmacoterapéuticas, como apoyo a la toma de decisiones, se encuentre fundamentada sobre criterios de evidencia y coste-efectividad.

La inclusión de consideraciones de eficiencia en la toma de decisiones parece refundir en un axioma que, a pesar de no caracterizarse por su singularidad, está cada día más patente. Desde principios de los años noventa, en Australia y Canadá, y especialmente con la creación en el Reino Unido del Instituto Nacional Británico para la Salud y Excelencia Clínica en el año 1999, conocido como NICE, que incluye la evaluación en la selección de innovaciones sanitarias, la adopción de la evaluación económica en la toma de decisiones se ha convertido en una necesidad inminente, a la que debe darse la oportuna respuesta de carácter práctico y aplicable¹⁴.

En este sentido, la farmacoeconomía parece emerger de nuevo, constituyéndose como una disciplina cardinal en nuestro quehacer y que permite aproximar al profesional sanitario a un escenario más acorde a nuestras posibilidades. La farmacoeconomía nos proporciona información sobre todos los aspectos económicos en el sector sanitario, aportándonos una perspectiva más amplia en el abordaje del análisis de todas las implicaciones del medicamento a través de herramientas metodológicas específicas¹⁵. Dentro de los análisis farmacoeconómicos (tabla 1) se incluyen las evaluaciones económicas, técnicas que nos permiten calcular la eficiencia en función de la relación entre los costes y consecuencias de intervenciones alternativas¹⁶.

La realidad de la aplicación de la farmacoeconomía en la práctica diaria puede verse reflejada en estudios recientes como el llevado a cabo por Catalá-López F et al¹⁷. En él se

Tabla 1 Técnicas comúnmente utilizadas para el análisis económico en el sector sanitario¹⁵

Técnica/tipo de análisis	Características diferenciales	Evaluación económica	Fármaco-economía
Análisis de costes	Análisis de los costes asociados a una o más intervenciones		✗
Análisis de minimización de costes	Análisis de los costes de dos o más intervenciones cuya efectividad se haya mostrado equivalente	✗	✗
Análisis de coste-efectividad	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en términos de unidades naturales	✗	✗
Análisis coste-utilidad	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en AVAC	✗	✗
Análisis coste-beneficio	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en términos de unidades monetarias	✗	✗
Análisis de costes y consecuencias	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en distintas unidades, sin integrarse en un indicador único con los costes	✗	✗
Estudio del coste de la enfermedad	Análisis de los costes asociados a una enfermedad o factor de riesgo		✗
Análisis del impacto presupuestario	Análisis del impacto agregado, en términos financieros, de la introducción de una nueva intervención en una población determinada		✗

describen las principales características de los trabajos de evaluación económica de intervenciones sanitarias realizados en España durante el período comprendido entre 1983 y 2008. Se muestra una evolución creciente del número de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias, destacándose, además, un crecimiento máximo en los últimos cinco años. El ámbito de la mayoría de estudios analizados se situaba en atención especializada.

Con estos datos, parece indudable afirmar que la utilización de las evaluaciones económicas resulta cada día más imprescindible en nuestro ámbito de actividad. Aún así, y a pesar de encontrarnos en el camino correcto, resulta ineludible evocar esfuerzos para que la aplicación de estas herramientas en la toma de decisiones sea una constante en la actividad clínica.

Es prioritario identificar las posibles barreras para la utilización de las evaluaciones económicas por parte de los clínicos, las cuales se detallan en la tabla 2¹⁸. Las principales razones, documentadas por los propios profesionales sanitarios, que dificultan la implantación de criterios de eficiencia en la toma de decisiones son, por un lado, la dificultad que radica en la comprensión de este tipo de estudios o bien en el abordaje que suelen realizar y que se aleja, más bien, de la práctica diaria. Otras argumentaciones que cuestionan la credibilidad de las evaluaciones económicas, son que estos estudios, en la mayoría de ocasiones, se encuentran financiados por las industrias farmacéuticas y, también, surgen de la idea equívoca de entender las evaluaciones económicas como herramientas puramente de ahorro y no de mejora de calidad.

Circunscritos los problemas, sólo cabe la puesta en marcha de soluciones. Así, y tras definir un marco en el que la

Tabla 2 Barreras e incentivos para el uso de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias por los profesionales de la salud¹⁸

Barreras
Problemas éticos
Existencia de otros criterios considerados más relevantes
Falta de tiempo
Poco conocimiento sobre los métodos de evaluación
El objetivo real es ahorrar y no lograr mayor eficiencia
Problemas de fiabilidad de los estudios
Los estudios no abordan los problemas diarios

aplicación de la farmacoeconomía parece ser un valor en alza en nuestro medio, pero que aún así hay que incentivar, conviene establecer instrumentos que permitan afrontar los problemas que aún parecen advertirse para su utilización en la toma de decisiones clínicas. A razón de esto, se ha publicado recientemente una propuesta de guía para la evaluación económica de intervenciones sanitarias¹⁹ (tabla 3) con la finalidad de ofrecer una serie de reglas que orienten al clínico sobre cuestiones técnicas y metodológicas tanto para la realización de evaluaciones económicas como para su análisis. Estas recomendaciones se encuentran construidas sobre 17 ítems bajo los que se establecen los requisitos que deben cumplir este tipo de estudios, resultando en una mayor garantía desde el punto de vista de la calidad, puesto que es importante no olvidar que el fundamento de las evaluaciones económicas es facilitar la toma de decisiones.

Tabla 3 Lista de comprobación para el análisis y realización de las evaluaciones económicas¹⁹

	Sí	No	En parte	No procede
1. Pregunta de investigación y objetivos del estudio				
¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, gravedad, niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Perspectiva				
¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Opciones a comparar				
¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Tipos de evaluación				
¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Datos de eficacia/efectividad				
¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia y efectividad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Medidas de resultados				
¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Utilización de recursos y costes				
¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva del análisis seleccionada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Horizonte temporal de los costes y beneficios				
¿Está el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Modelización				
En el caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de éste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Descuentos para costes y beneficios				
¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Variabilidad e incertidumbre				
¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Equidad				
En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Transferibilidad de resultados				
¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de los resultados a otros contextos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Presentación de resultados				
¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desgregada (costes y resultados de las alternativas)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Limitaciones del trabajo				
¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Conclusiones				
¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprende claramente de los resultados obtenidos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Conflicto de intereses				
¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de intereses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Una visión más práctica

Es un hecho evidente que existe la necesidad de introducir elementos de gestión en los hospitales, y en este marco, los estudios farmacoeconómicos pueden servirnos de ayuda en diferentes aspectos²⁰:

- Ayuda a estructurar y a articular de forma sistemática y explícita la información a considerar cuando se toma una decisión clínica.
- Ayuda a la distribución adecuada de recursos.
- Apoyo a la elaboración de formularios, protocolos y guías de práctica clínica.
- Apoyo a las decisiones de investigación.
- Apoyo a la justificación de la actividad profesional.
- Ayuda a conseguir el equilibrio entre profesionales.

Todas estas aplicaciones pueden inferir directamente en cada una de las fases del proceso farmacoterapéutico en torno al medicamento: selección, prescripción, preparación, dispensación, administración y seguimiento. De esta forma, los estudios farmacoeconómicos pueden servir de base al clínico para fundamentar sus decisiones, incorporando tanto resultados en salud como económicos, a la hora de elegir el tratamiento más adecuado para un paciente, y que, en muchas ocasiones, se caracteriza por un halo de incertidumbre. Permiten incluir medicamentos en formularios y guías farmacoterapéuticas en función de criterios de eficiencia, lo que resulta primordial para la racionalización de la farmacoterapia y conforman, además, una orientación para los agentes decisores a la hora de redistribuir los recursos, consiguiendo, así, una mayor rentabilidad del presupuesto²¹.

En este contexto, los farmacéuticos de hospital, y como consecuencia de su cometido en las organizaciones sanitarias, poseen una situación estratégica tanto para promover como para poner en práctica el uso de los análisis farmacoeconómicos. Entre los estudios realizados en este campo, nuestro equipo ha aplicado el análisis coste-beneficio en la implantación de los sistemas automáticos de dispensación de medicamentos en el área de pacientes críticos²², los análisis de minimización de costes para la valoración de alternativas terapéuticas, por ejemplo, entre darbepoetina alfa y epoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis²³, o los análisis de coste-efectividad en el tratamiento antifúngico de pacientes hematológicos²⁴. Estos trabajos son reflejo de la utilidad real que posee el empleo de las evaluaciones económicas en nuestra actividad asistencial y deben ser un apoyo imprescindible para la toma de decisiones en:

- Asignar los recursos disponibles a las tareas más eficientes dentro de todo el personal de los SF.
- Reorganizar sus funciones y actividades orientándolas hacia los pacientes, a la vez que contribuye a mejorar la estructura horizontal de la organización.
- Analizar y evaluar las nuevas tecnologías, haciendo un seguimiento de su grado de penetración en la institución.
- Realizar informes sobre medicamentos y tratamientos farmacoterapéuticos con mayor independencia para las distintas comisiones clínicas, especialmente para la de farmacia y terapéutica, al tener en cuenta la eficiencia de los mismos.

- Identificar oportunidades de mejora que sean más eficientes y, por tanto, su puesta en marcha será más fácilmente al ser apoyadas por la dirección.
- Descentralizar su actividad llevándola al pie de la cama, al poder demostrar el valor añadido que proporcionan los programas de atención farmacéutica que se lleven a cabo.
- Mejorar o reforzar su incorporación al equipo multidisciplinar al liderar la utilización de los estudios de resultados en salud, incluyendo los de calidad de vida y de satisfacción de los pacientes.
- Utilizar la mejor evidencia científica disponible, por lo que toma parte y se implica en la gestión clínica de manera directa al distribuir y asignar recursos que se utilizan en el proceso farmacoterapéutico. El 70% de la asignación de recursos de un hospital se realiza en el ámbito clínico.
- Mejorar la función de soporte del proceso farmacoterapéutico que realiza y responsabilizarse de los resultados obtenidos con una visión más independiente de la distribución de recursos más equitativa.
- Realizar evaluaciones farmacoeconómicas en su ámbito de trabajo, bien liderando estudios naturalísticos con diseños pragmáticos, bien mediante la modelización. También puede extrapolar los estudios de la literatura adaptándolos con datos propios de su hospital²⁵.

Conclusión

Las transformaciones sociales obligan a la adaptación de los modelos de asistencia sanitaria hacia nuevas formas de gestión, desde modelos gerenciales más rígidos hacia modelos organizativos basados en la gestión clínica.

El servicio de farmacia, como eje vertebrador de la farmacoterapia que se aplica en el hospital, debe ejercer un liderazgo que necesariamente obliga a incorporar la farmacoeconomía como herramienta para introducir el criterio de eficiencia en todas sus decisiones sujetas a la gestión clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses, actual o pasado, con lo que se expone en el presente artículo ni con ninguna empresa pública o privada, asegurando su independencia.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Organización Institucional: nuestros orígenes [citado 20 dic 2010]. Disponible en: <http://www.ingesa.msc.es/organizacion/origenes/home.html>
2. García Armesto S, Abadía B, Durán A, Bernal E. Health Systems in transition: España. Análisis del sistema sanitario 2010 [monografía en Internet]. Sociedad Española de Salud pública y Administración Sanitaria; 2010 [citado 10 ene 2011]. Disponible en: <http://www.sespa.es/adminweb/uploads/docs/HiT2010.pdf>

3. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health Data 2010: key indicators; 2010 [citado 12 ene 2011]. Disponible en: http://www.irdes.fr/EcoSante/Download/OECDHealthData_FrequentlyRequestedData.xls
4. Bernal Delgado E, Ortún-Rubio V. La calidad del Sistema Nacional de Salud: base de su deseabilidad y sostenibilidad. *Gac Sanit.* 2010;24:254-8.
5. Martin LA, Neumann CW, Mountford J, Bisogrand M, Nolan T. Increasing Efficiency and Enhancing Value in Health Care - Ways to Achieve Savings in Operating Costs per Year [monografía en Internet]. Institute for Healthcare Improvement; 2009 [citado 15 ene 2011]. Disponible en: <http://www.ihl.org/NR/rdonlyres/502ADCBF-878A-4EAA-B191-21A7ADDE5357/0/IHIIIncreasingEfficiencyandEnhancingValueinHealthCareWhitePaper2009.pdf>
6. Repullo Labrador JR. Cambios y reformas en sistemas y servicios sanitarios. En: Gimeno JA, Rubio S, Tamayo P, eds. *Sistemas y servicios sanitarios. Manuales de Dirección Médica y Gestión Clínica*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2006:121-97.
7. Cosialls Pueyo D. Gestión clínica. *Rev Adm San.* 2000;16:119-39.
8. Peiró S. Atención farmacéutica en el entorno hospitalario: la hora de las decisiones. *Farm Hosp.* 2006;30:325-7.
9. López González AM, Sánchez Sánchez T. La gestión del conocimiento como herramienta clave para la mejora de las organizaciones sanitarias. *Farm Hosp.* 2007;31:3-4.
10. Garcías-Altés A. La introducción de tecnologías en los sistemas sanitarios: del dicho al hecho. *Gac Sanit.* 2004;18:398-405.
11. Bernal Delgado E, Oliva J. Es necesario construir una cultura evaluativa en el Sistema Nacional de Salud. *El médico.* 2010;11:10-2.
12. González Fuentes MV, García de la Serrana JL, Benavides Rosero C. El gasto farmacéutico en España [monografía en Internet]. Strategic Research Center Bussines School; 2010 [citado 20 ene 2011]. Disponible en: <http://www.eae.es/es/strategic-research-center.html>
13. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Acciones y medidas para promover la calidad, la equidad, la cohesión y la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud [monografía en Internet] [citado 24 ene 2011]. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010. Disponible en: <http://www.msps.es/gabinetePrensa/discursosInterv/archivos/180310203430.pdf>
14. Documento de posición AES sobre el uso de la evaluación económica en sanidad [monografía en Internet]. Asociación de Economía de la Salud (AES); 2008 [citado 25 ene 2011]. Disponible en: <http://www.aes.es/Publicaciones/AESEE2.pdf>
15. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics-spanish research articles.* 2005;2:65-78.
16. Drummond MF, O'Brien BJ, Stodart GL, Torrance GW, eds. *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2001.
17. Catalá-López F, García-Altés A. Evaluación económica de intervenciones sanitarias en España durante el período 1983-2008. *Rev Esp Salud Pública.* 2010;84:353-69.
18. Sacristán JA, Rovira J, Ortún V, García-Alonso F, Prieto L, Antoñanzas F. Utilización de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin.* 2004;122:789-95.
19. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N.º 2006/22.
20. Díez Rodríguez MV, Gómez Pajuelo P, Ortega Eslava A, Ausejo Segura M, Cruz Martos E, Rubio Terrés C. Integración y aplicaciones de los estudios de farmacoeconomía e investigación de resultados en salud en los diferentes niveles asistenciales. *Real Academia Nacional de Farmacia*; 2001. Disponible en: <http://www.analesranf.com/> Acceso 27 de enero de 2011.
21. Soto Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía, ¿por qué, cómo, cuándo y para qué? *MEDIFAM.* 2001;11:146-55.
22. Poveda Andrés JL, García Gómez C, Hernández Sansalvador M, Valladolid Walsh A. Análisis coste-beneficio de la implantación de los sistemas automáticos de dispensación de medicamentos en la Unidades de Críticos y Urgencias. *Farm Hosp.* 2003;27:14-21.
23. Cuesta Grueso C, Poveda Andrés JL, García Pellicer J, Romá Sánchez E. Análisis de minimización de costes de darbepoetina alfa frente a epoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis. *Farm Hosp.* 2010;34:68-75.
24. Romá-Sánchez E, Poveda Andrés JL, García-Pellicer J, Salavert-Lletí M, Jarque-Ramos I. Estudio coste-efectividad de la estrategia empírica antifúngica en pacientes oncohematológicos. *Farm Hosp.* 2008;32:7-17.
25. Carrera-Hueso FJ. Aplicación de los estudios farmacoeconómicos en el hospital. *Med Clín.* 1998;111:347-53.



Aspectos farmacoeconómicos de los citostáticos orales

J.E. Poquet Jornet^{a,*}, F.J. Carrera-Hueso^b, J.M Gasent Blesa^c y M. Peris Godoy^d

^aJefe del Área Clínica de Farmacia, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

^bServicio de Farmacia, Hospital Dr. Moliner, Serra, Valencia, España

^cJefe del Área Clínica de Oncología, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

^dDirector Asistencial, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia oral;
Citostáticos;
Farmacoeconomía;
Cumplimiento;
Valor

Resumen En la validación de la quimioterapia oral, el farmacéutico debe comprobar la idoneidad de la prescripción, así como la corrección de su contenido, aplicando los mismos estándares de seguridad para los citostáticos parenterales. Cada vez hay más cánceres que tienen disponibles tratamientos por vía oral, mejorando la satisfacción del paciente, ya que pueden tomarse en sus domicilios sin necesidad de visitar el hospital. A medida que se incrementen los tratamientos citostáticos por vía oral será mucho más importante asegurarse de que ese cumplimiento de los tratamientos sea lo más óptimo posible. Los nuevos citostáticos por vía oral son menos tóxicos, reducen los costes indirectos e implican una menor pérdida de tiempo para el paciente y sus cuidadores, pero sus costes deberían estar por debajo de un umbral aceptado por la sociedad. Para ayudar a esta toma de decisiones, deberemos emplear las herramientas que la farmacoeconomía pone en nuestras manos.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEY WORDS

Oral chemotherapy;
Cytostatic agents;
Pharmacoeconomics;
Compliance;
Value

Pharmacoeconomic aspects of oral cytostatic agents

Abstract When validating oral chemotherapy, pharmacists should confirm the suitability and correctness of the prescription, applying the same safety standards as those used for parenteral cytostatic drugs. There are an increasing number of cancers for which orally administered drugs are available, which increases patient satisfaction as these drugs can be taken at home without the need to visit a hospital. As oral cytostatic treatments increase, so does the importance of ensuring optimal treatment compliance. The new oral cytostatic agents are less toxic, reduce indirect costs and imply less loss of time for patients and their families. However, the cost of these agents should be below a threshold acceptable for society. As an aid to decision making, pharmacoeconomic tools should be used.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaim.poquet@marinasalud.es (J.E. Poquet Jornet).

Introducción

La eficacia y la seguridad son los dos atributos básicos que deben acompañar a cualquier tratamiento con medicamentos. El tratamiento con citostáticos es un caso particular en que habitualmente el paciente acude a un hospital a recibir su tratamiento, aunque este concepto ha evolucionado desde la introducción de los citostáticos orales.

El fármaco debe comprobar la idoneidad de la prescripción, así como la corrección de su contenido, aplicando los mismos estándares de seguridad en la validación de la quimioterapia oral que la que realiza para los citostáticos parenterales¹. El empleo de quimioterapia oral no está libre de riesgos y una dosis mal entendida y mal administrada, diariamente, puede provocar reacciones graves en el paciente. En efecto, los citostáticos orales no son menos tóxicos que los tratamientos intravenosos, y todos ellos presentan un estrecho intervalo terapéutico que ponen al paciente en riesgo de sufrir peligrosos efectos secundarios^{2,3}.

Se incluyen como quimioterapia oral aquellos fármacos que tiene actividad antitumoral directa como capecitabina, ciclofosfamida, busulfán, hidroxycarbamida, idarrubicina, clorambucilo, vinorelbina, tegafur, etopósido, topotecán, metotrexate y melfalán; o aquellos que actúan dirigidos contra un receptor como imatinib, lapatinib, erlotinib, gefitinib, sunitinib, sorafenib y everolimus. No se incluyen los fármacos hormonales o antihormonales (tamoxifeno, anastrozol), mientras que sí se incluyen la talidomida y la lenalidomida⁴. Entre 2006 y 2007, sólo en Inglaterra se han prescrito más de 24 millones de dosis de citostáticos orales⁴, y se espera que su número se incremente en los próximos años: de los 400 medicamentos que hay en investigación, prácticamente un 25% serán citostáticos orales^{3,5,6}.

El tratamiento del cáncer supone el mayor campo de innovación en medicina, representando además un elevado impacto económico. En efecto, anualmente los costes de los antineoplásicos ascienden a 40.000 millones de dólares en todo el mundo⁷. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado 53 nuevas indicaciones en oncología entre los años 2005 y 2007, 18 de ellas correspondientes a nuevas moléculas. La FDA, en 2003, tenía en investigación 925 antineoplásicos, mientras que en 2008 esta cifra se había elevado a 1.440. Actualmente, las ventas de productos anticancerosos crecen a un ritmo superior a un 15% anual^{7,8,9}. Más del 90% de los tratamientos antineoplásicos aprobados por la FDA en los últimos cuatro años tienen un coste de más de 20.000 dólares anuales¹⁰. A pesar del esfuerzo económico realizado, la tasa de mortalidad de la mayoría de cánceres ha descendido sólo modestamente y, comparativamente, mucho más lentamente que la mortalidad por patología cardiovascular. En EE. UU., los gastos sanitarios por habitante son más del doble de lo invertido en nuestro país y, sin embargo, no presentan unas supervivencias en el tratamiento del cáncer mucho mejores que las del resto de países europeos (Schickedanz, 2010).

Vía oral frente a vía intravenosa en la administración de citostáticos^{5-8,11-16}

Punto de vista del paciente

Los pacientes pueden preferir la vía oral por las siguientes razones:

- Mayor comodidad en su administración
- Evitar desplazamientos al hospital de día
- Evitar el tiempo necesario para la administración de la quimioterapia IV
- Disminuir la ansiedad en los pacientes
- Cuando el acceso venoso no es accesible
- Menor riesgo de complicaciones

Los pacientes pueden preferir la vía intravenosa cuando:

- Le presuponen una mayor eficacia a la vía intravenosa
- El número total de comprimidos supera los 6-8 por día
- El paciente debe organizar su vida alrededor de la ingesta de la medicación, por ejemplo, el tegafur más uracilo debe tomarse tres veces al día y separado una hora de las comidas
- La administración por vía oral va acompañada de un mayor control, como en la administración de vinorelbina; el elevado riesgo de neutropenia grado 3-4 hace que se requieran analíticas semanales

Punto de vista del oncólogo

Los facultativos pueden preferir la vía oral por:

- Todas las razones que le convienen al paciente y que han sido citadas anteriormente
- Para solucionar los problemas de escasez de personal, ya que sustituir la quimioterapia intravenosa por oral permitiría incrementar en siete veces el número de pacientes tratados¹⁷. Cambiar del esquema de Gramont por capecitabina oral en pacientes con cáncer colorrectal avanzado permitiría ahorrar más de 10 horas por paciente en visitas médicas, lo que permitiría que por cada 50 pacientes con 5-fluorouracilo intravenoso se podrían tratar otros 350 pacientes con capecitabina oral¹⁸.

Los facultativos pueden preferir la vía intravenosa cuando:

- Asumen una mayor eficacia que la vía oral
- Problemas sobre la biodisponibilidad de los fármacos:
 - a) La presencia de glicoproteína P en el epitelio intestinal impide la absorción de varios fármacos (por ejemplo: paclitaxel oral)¹⁹.
 - b) Varios fármacos presentan escasa biodisponibilidad cuando se administran por vía oral: vinorelbina (33%), topotecán (35%) y etopósido (40-75%).
 - c) Elevada variabilidad en la biodisponibilidad de topotecán provoca una mayor incidencia de neutropenia cuando se da la dosis máxima por vía oral frente a la administración intravenosa.
 - d) La biodisponibilidad de los citostáticos orales puede verse influida por la presencia de comida (tegafur).
 - e) Interacciones con otros medicamentos^{8,18}. En pacientes con glioblastoma, la administración de un antiepiléptico inductor hepático requiere la administración de 500 mg de imatinib cada 12 horas, mientras que, si no se administra el antiepiléptico, es suficiente con 400 mg diarios. La administración conjunta de erlotinib con inhibidores (ciprofloxacino, itraconazol) o inductores (fenitoína, carbamacepina o fenobarbital)

del CYP3A4 e inhibidores de la bomba de protones (que al alterar el pH del tracto digestivo pueden modificar la biodisponibilidad y la solubilidad del erlotinib, provocando toxicidades inesperadas o importantes pérdidas de eficacia)⁶.

- f) No tienen la seguridad del cumplimiento correcto y la vía intravenosa proporciona una mayor oportunidad de monitorizar el tratamiento. Un 43% de los pacientes con cáncer de mama no tomaba el citostático oral tal como había sido prescrito²⁰. Con los citostáticos orales se pueden continuar presentando sobredosificaciones incluso en presencia de toxicidades que pongan en riesgo la vida del paciente, por lo que es imprescindible realizar un ajuste de dosis individualizado para el manejo adecuado de los efectos adversos.
- g) Por las dificultades asociadas a poblaciones especiales que presenten síndrome de malabsorción, disfunciones hepáticas, alteraciones orofaríngeas u obstrucción intestinal.
- h) Por el sistema de pago al oncólogo: en EE. UU., Medicare paga al oncólogo por la administración de quimioterapia intravenosa, pero no cubre la administración de citostáticos orales, por lo que su remuneración económica es muy superior si administran quimioterapia intravenosa que si la administran por vía oral⁶. En la última década los salarios de los oncólogos (al menos los de EE. UU.) se han incrementado en un 86% cuando su actividad ha crecido un 12%⁷. Actualmente, Medicare abona al oncólogo un precio medio más un 6% del precio del fármaco, lo que crea un "incentivo perverso", pues cuanto más caros sean los tratamientos prescritos, mayor es el margen y, por lo tanto, el beneficio económico. La mediana anual del salario de los oncólogos, en EE. UU. es de 358.000 dólares, siendo la media de 523.000. El 10% de los oncólogos ganaban, en el 2006, más de un 1 millón de dólares anuales¹⁰.

Errores de medicación y cumplimiento con citostáticos orales

Entre 1993 y 2002 se han descrito 25 fallecimientos y 26 efectos adversos graves asociados con errores en la prescripción de metotrexate oral, debido a que los pacientes no recibieron suficiente información o ésta fue inadecuada³. Se han descrito tres muertes y más de 400 errores relacionados con la administración de citostáticos orales entre los años 2003 y 2007; la mitad de los cuales estaban relacionados con una dosis, una frecuencia o una duración de tratamiento inadecuada⁴.

En caso de producirse un error en la prescripción, validación, dispensación o de comprensión por parte de un paciente de un medicamento citostático oral, éste no será detectado hasta la próxima dispensación o la próxima visita médica. Por tanto, es importante seguir una serie de recomendaciones dirigidas a disminuir el error y facilitar la comprensión del paciente o familiar²:

- a) Describir las dosis de las diferentes tomas: indicar número de formas farmacéuticas que deben ser tomadas

por dosis, evitando especificar únicamente la dosis diaria total.

- b) Identificar el número de dosis que deben tomarse, identificando el número de tomas al día y sin dejar duda a la confusión.
- c) Ajustar la dosis a la presentación disponible de las formas orales sólidas: por ejemplo, lomustina 130 mg/m², dosis prescrita = 208 mg, entonces dispensar lomustina 200 mg equivalente a 5 cápsulas.
- d) En relación con las comidas: por ejemplo cuando se prescribe erlotinib 150 mg una vez al día, cada día durante 30 días, se debe indicar: tomar separado al menos dos horas, de las comidas.
- e) Medicación de soporte y concomitante (temozolomida y antieméticos).
- f) Confirmación de la comprensión por parte del paciente en la dispensación.

La existencia de personal especializado que realice al principio de cada tratamiento con citostáticos orales una sesión personalizada de 60-90 minutos, la entrega de calendarios que recuerden cómo administrar correctamente la medicación, hacer que el paciente conozca y comprenda cuales son los efectos adversos que se pueden presentar y disponer de kits que les ayuden a controlar sus efectos adversos han demostrado que son estrategias que mejoran el cumplimiento con los citostáticos orales y, por lo tanto, los resultados clínicos asociados^{3-5,20,21}. A medida que se incrementen los tratamientos citostáticos por vía oral será mucho más importante asegurarse que ese cumplimiento de los tratamientos sea lo más óptimo posible¹¹.

La eficacia, y también la toxicidad, de los citostáticos orales dependen de la adherencia adecuada a la dosis prescrita, siendo el paciente el último responsable de garantizar un cumplimiento óptimo⁶. Entre las razones que se han descrito para justificar este bajo cumplimiento destacan las siguientes: sentir que se está mejor y dejar de tomar el fármaco; sentir que se está peor y dejar de tomar el fármaco; la dosificación del citostático oral es complicada y confusa; incapacidad para financiar medicamentos caros¹⁵.

En ocasiones, la aparición de efectos adversos, más allá de lo que es tolerable o seguro, puede hacer que el paciente deje de tomarse la medicación. Estas "vacaciones terapéuticas" pueden incrementar los costes asociados al tratamiento por la medicación desperdiciada, por la pérdida de los avances obtenidos con la terapia, por la progresión de la enfermedad y por una utilización adicional de servicios sanitarios a medida que se deteriora la salud del paciente. La quimioterapia oral también puede producir efectos adversos importantes que, al no ser detectados hasta la próxima recogida de medicación o la visita con el oncólogo, pueden afectar a la situación clínica del paciente¹¹.

Asegurar el cumplimiento de la quimioterapia oral es difícil al tomarse en el domicilio del propio paciente, y sólo se puede monitorizar en función de lo que el paciente notifica, lo que supone no poder aplicar mediciones externas como el recuento de comprimidos⁶ o por el efecto Hawthorne¹⁵.

A pesar de conocer el hecho de que la supervivencia del paciente y la mejora de su situación clínica dependen de una ingesta adecuada de la medicación oral, las sobredosificaciones, las infradosificaciones y los errores en la administración de la quimioterapia oral (por ejemplo:

presencia/ausencia de comidas o administración en el momento inadecuado) pueden hacer que hasta el 80% de los pacientes no se tomen los citostáticos orales tal como se los ha prescrito el oncólogo. Entendiéndose cumplimiento terapéutico a tomarse la medicación, tal como ha sido prescrita, en más de un 85% de las tomas. Entre los factores que elevan el riesgo de no cumplimiento destacan¹¹: a) complejidad del régimen terapéutico; b) la edad del paciente (se han descrito especiales problemas de cumplimiento en los adolescentes); c) las expectativas del paciente sobre la efectividad del tratamiento; d) la gravedad de la enfermedad y el cambio clínico esperado; e) la "educación sanitaria" que tengan el paciente y su familia; f) una escasa supervisión de la adherencia por parte de los profesionales del hospital.

Una preocupación expresada por los oncólogos es que los pacientes infranotifiquen los efectos adversos asociados con la administración de citostáticos orales. En efecto, en un estudio se ha detectado que un 23% de los pacientes que habían tenido un efecto adverso no lo habían notificado porque pensaban que la quimioterapia oral tiene que estar asociada a una mejor tolerancia o porque temen que si comunican el efecto adverso se suspenderá la quimioterapia, con el riesgo de avance del tumor que ello supone⁴. Los sistemas de contaje de comprimidos no aseguran la ingesta adecuada de los citostáticos orales⁶.

Entre los métodos descritos para mejorar el cumplimiento de la quimioterapia oral destacan las llamadas telefónicas o recordatorios electrónicos, incrementar la educación de los pacientes y de sus cuidadores y un manejo adecuado de los efectos adversos asociados al tratamiento^{15,22}.

Estudios farmacoeconómicos

En los ensayos clínicos de medicamentos citostáticos, el incremento de la supervivencia es generalmente el principal objetivo. Sin embargo, en la práctica clínica estos resultados de supervivencia se suelen emplear para la selección del tratamiento, mientras que la decisión clínica de continuar con las mismas dosis, reducir la dosis de quimioterapia administrada o incluso suspender los tratamientos están relacionados con la aparición de los efectos adversos, y éstos pueden evaluarse con escalas validadas de la calidad de vida de los pacientes. La administración oral de citostáticos, en principio, está asociada con una menor tasa de efectos adversos que la vía intravenosa, con la mejora que ello supone para la calidad de vida, y pueden reducir los costes globales del sistema sanitario¹².

En un estudio de pacientes con cánceres incurables y que recibían quimioterapia paliativa, el 89% alegaron que preferirían la vía oral a la intravenosa. Sin embargo, el 70% alegaron que no aceptarían una menor tasa de respuesta y un 74% dijeron que no aceptarían una menor duración de la respuesta por el hecho de emplear la vía oral. Como era de prever, la eficacia del tratamiento en este tipo de pacientes está por encima de la comodidad de la administración del tratamiento²³.

En cáncer colorrectal metastático (CCRM), la administración de capecitabina oral generó menores estancias hospitalarias para recibir la quimioterapia, menores días de hospitalización ocasionados por los efectos adversos y una

menor necesidad de fármacos para tratar efectos adversos (utilizando fluconazol y antagonistas del 5-HT₃). En un estudio francés en pacientes con cáncer de colon estadio III, la administración de capecitabina generó unos ahorros de 7.025 dólares por paciente cuando se comparaba con el protocolo de la Clínica Mayo y de 3.569 dólares cuando se comparaba con el protocolo de Gramont²⁴. En un estudio italiano también se demostraba que la capecitabina era la estrategia dominante, generando unos ahorros de 2.234 euros por paciente²⁵.

Capecitabina ha demostrado ser más coste-efectiva que la administración intravenosa de 5-FU, de gemcitabina y de vinorelbina⁵. Un análisis farmacoeconómico de capecitabina oral frente a 5-fluorouracilo más leucovorin en pacientes con cáncer de colon grado C de Dukes, aunque los costes de adquisición fueron superiores para capecitabina (2.081 frente a 602 libras), los mayores costes asociados con la administración de la quimioterapia intravenosa (los pacientes con 5FU/LV necesitaron 28 visitas frente a las 7,4 visitas de los pacientes con capecitabina), el empleo de fármacos más económicos para tratar los efectos adversos asociados con la administración de quimioterapia y el menor tiempo empleado en visitas (27 frente a 125 horas) permitieron obtener unos costes un 57% inferiores con la administración de capecitabina. Los ahorros estimados serían de 3.700 libras por paciente, que se elevan a 5.000 libras si se incluyen los costes asociados al desplazamiento del paciente (3.357 con capecitabina frente a 8.528 libras con 5FU/LV). La supervivencia a 36 meses fue del 81,3% con capecitabina y de 77,6% con 5FU/LV (diferencia absoluta del 3,7%) lo que hace que el tratamiento con capecitabina sea la opción dominante²⁶.

En un estudio en el que se analizaba el coste del tratamiento de cisplatino más capecitabina frente a cisplatino más fluorouracilo en pacientes con cáncer gástrico, los costes en la rama con capecitabina fueron de 2.688 dólares por paciente y de 4.014 dólares en los pacientes tratados en el brazo de fluorouracilo²⁷.

Se analizó la utilización de capecitabina en cáncer colorrectal metastático (CCRM) (bien en monoterapia, bien asociado a oxaliplatino), en monoterapia en cáncer de mama metastático (CMM) y el uso de erlotinib en monoterapia en cáncer de pulmón no microcítico metastático (CPNM), y se compararon los costes asociados con los obtenidos con la quimioterapia intravenosa habitual. El coste asociado al tratamiento intravenoso fue el siguiente: a) CCRM: 20.200 euros y 11.258 euros con capecitabina (ahorro de 8.943 euros por paciente); b) CMM: 13.775 euros y 4.703 euros con capecitabina (ahorro de 9.072 euros por paciente); y c) CPNM: 12.405 euros y 10.141 euros con erlotinib (ahorro de 2.264 euros por paciente)²⁸.

En pacientes con cáncer de mama metastático, la administración de capecitabina tenía unos costes mensuales por paciente inferiores a los de vinorelbina (7.032 frente a 9.660 dólares), a los de gemcitabina (6.930 frente a 12.716 dólares), a los de taxanos más antraciclina (10.895 frente a 13.115 dólares) y frente a otros protocolos con taxanos (9.253 frente a 12.116 dólares). Estos menores costes están relacionados con una menor tasa de efectos adversos (mielosupresión y eventos gastrointestinales) y por los menores costes asociados con la administración de capecitabina²⁹ (Rugo). Se ha realizado un estudio en que a los

pacientes HER+ y resistentes al trastuzumab que recibieron capecitabina y lapatinib, observando que el coste de añadir el lapatinib a la capecitabina fue de 10.630 dólares con una ganancia esperada de 0,12 años ajustados por calidad (AVAC), obteniendo un coste-efectividad incremental de 166.113 dólares por AVAC, por lo que la adición de lapatinib en estas condiciones, claramente, no es una opción coste-efectiva²⁹.

En un estudio coste-beneficio realizado en pacientes con cáncer colorrectal, la administración de capecitabina oral frente al protocolo de la Clínica Mayo generó unos ahorros por paciente de 1.610 euros, si se empleaba en primera línea, y de 943 euros si se empleaba en adyudancia³⁰. Los beneficios clínicos deben ser expresados como términos absolutos más que como términos relativos, ya que ello evita sobrestimaciones del beneficio clínico. Además, estas mediciones de beneficios clínicos deben ser transparente y fáciles de interpretar⁹.

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se ha realizado un estudio de impacto presupuestario en el que se simulaba el tratamiento de 50.000 pacientes. Como tratamiento de segunda línea, se comparaba erlotinib frente a docetaxel y perimetrexed (30% de los pacientes reciben erlotinib), y en tercera línea se comparaba erlotinib frente a tratamiento paliativo (90% de los pacientes reciben erlotinib), obteniendo que los costes para un año de tratamiento era de 382.418 dólares para los pacientes que recibieron erlotinib y de 380.968 para los pacientes sin erlotinib (diferencia de 1.450 dólares)³¹.

Entre las limitaciones de los estudios de coste efectividad realizados con citostáticos orales hay que destacar que pueden estar basados en el análisis de grandes bases de datos, que se pueden haber realizado en diferentes periodos de tiempo y que se presenten diferencias importantes en el diseño de los estudios y en los criterios de selección de las poblaciones analizadas²⁸.

En un estudio realizado en pacientes con cáncer de colon metastásico, los pacientes que recibieron la quimioterapia en su domicilio recibieron 5,3 ciclos, mientras que los pacientes que la recibieron en la consulta privada del oncólogo recibieron 9,0 ciclos. Es fácil imaginar el impacto que tiene donde se recogen los datos de consumos sobre los costes en un estudio de farmacoeconomía³². En ciertas ocasiones, el coste del tratamiento está influenciado por la indicación para la que se emplea; así, lenalidomida, que tenía un coste de 55.000 dólares por paciente/año cuando se empleaba como tratamiento de la anemia asociada a síndrome mielodisplástico (10 mg/día), elevó su precio hasta 74.000 dólares por paciente/año en cuanto se aprobó su empleo en mieloma múltiple (25 mg/día) (Curtiss, 2006). Las conclusiones de diferentes estudios farmacoeconómicos pueden diferir entre las diversas agencias evaluadoras. Además, hay que reevaluar el nuevo impacto económico ante la ampliación de las indicaciones clínicas para las que se emplea el fármaco³³.

El valor de los citostáticos orales

Para la mayoría de bienes y servicios, la competencia de los mercados ajusta el valor que los consumidores dan a las cosas con el coste de producción de los fabricantes. Si los con-

sumidores están bien informados y les pertenece el dinero que gastan, los precios que ellos están dispuestos a pagar se acaban acercando al valor del producto, al tiempo que la competencia obliga a los fabricantes a ajustar este precio a los costes de fabricación. Sin embargo, en salud está mucho menos claro lo que es valor, precio y coste. A los pacientes, a los que financian la sanidad e incluso a los médicos, en ocasiones les falta información sobre la efectividad y riesgos, especialmente con los nuevos medicamentos. Además, las patentes limitan la competencia y reducen la presión competitiva sobre el precio de los productos³⁴. En el año 2000, en EE. UU., se emplearon 128.000 millones de dólares en medicamentos (incremento del 13,6% respecto al año anterior); de esa subida en el gasto, un 3,9% fue ocasionado por incrementos de precios y un 9,7% por un incremento en su utilización³⁵.

Uno de los asuntos más espinosos en medicina es el concepto de qué es lo que constituye valor en salud, ya que conocer y acotar este concepto nos llevará a conocer dónde y cómo estamos empleando nuestros recursos⁹. El término valor en cáncer lo podríamos definir como aquel tratamiento o procedimiento que prologa la vida del paciente y/o mejora su calidad de vida con unos costes por AVAC razonables para la sociedad³⁶.

En una reunión de consenso, organizada por el Instituto de Medicina en EE. UU., y que reunió a oncólogos, investigadores, pacientes, industria farmacéutica, economistas y gestores para definir qué es lo que tiene valor en el tratamiento del cáncer, se ha concluido que está constituido por diversas dimensiones como son: resultados, cuidados, pacientes y costes. Y que la medición de la dimensión económica debe realizarse con costes por AVAC, es decir, dólares o euros/AVAC⁷. La comparación de los costes por AVAC proporciona una medida razonable para medir el valor obtenido por cada dólar gastado y proporciona un método estandarizado para evaluar costes y resultados. Al analizar fármacos para el cáncer frente a fármacos utilizados en otro tipo de indicaciones se han obtenido mayores valores de coste-utilidad (media, mediana y mínimo) con los antineoplásicos (68.000, 71.000 y 63.000 dólares) frente a los que no lo son (63.037, 63.000 y 9.225 dólares)³⁴.

En un momento de recursos limitados y de un incremento incesante de los costes de los nuevos tratamientos oncológicos, es razonable considerar qué es lo que aporta valor tanto para el paciente como para la sociedad cuando se toman decisiones en el tratamiento de los pacientes oncológicos⁹. Aunque los nuevos tratamientos pueden ofrecer beneficios en salud, sus elevados precios plantean si los recursos que destinamos a su adquisición no podrían invertirse en otras intervenciones sanitarias con un ratio coste-efectividad más favorable. En efecto, para el Instituto Británico para la Salud y Excelencia Clínica (NICE) aquellas con un coste-efectividad inferior a 40.000 euros serían rentables, aunque recientemente NICE ha relajado este límite para aquellos cánceres poco frecuentes que generarán un limitado impacto en las cuentas del National Health Service (NHS)³⁶, si hay que plantearse la sostenibilidad del sistema sanitario o el copago por parte de los pacientes y, sobre todo, si los beneficios obtenidos compensan los elevados costes asociados con su administración³⁴. En cuanto a la evaluación de los costes, la introducción de fórmulas de copago, cuando el paciente no abona más de un 20% del valor del fármaco, no

promociona el uso de los tratamiento con mayor "utilidad terapéutica", sino tan sólo de los de "menor coste"⁷.

El vertiginoso incremento de los costes de la quimioterapia en los últimos tiempos nos hace ser más exigentes al analizar si se ha incrementado del mismo modo el valor de los resultados clínicos obtenidos. Aunque los costes/AVAC de la mayoría de nuevos antineoplásicos son difíciles de calcular, con frecuencia exceden los 100.000 dólares/AVAC. Por ejemplo, para bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico o cáncer de mama los costes oscilan entre 200.000 y 300.000 dólares/AVAC, y por tanto el NICE ha recomendado que no sea financiado por el NHS. Recientemente, un alto ejecutivo de la industria farmacéutica ha reconocido que de las nuevas moléculas que están a punto de comercializar "ninguna de ellas está por debajo de 300.000 dólares/AVAC"³⁶.

A los oncólogos se les pide que tienen que ponderar si los beneficios clínicos esperados superan los costes del tratamiento, pero incorporar estas decisiones a su práctica clínica no suele ser muy de su agrado (el 88% de los oncólogos creen que el coste de los tratamientos no debería influir en sus decisiones terapéuticas y consideran que un beneficio clínico de un par de meses ya justificaría un coste-efectividad de 300.000 dólares/AVAC⁷). Los pacientes deben elegir entre cantidad y calidad de vida³⁷. Hasta un 40% de los pacientes pueden estar preocupados por los costes del tratamiento oncológico, aunque la mayoría de ellos no transmiten nunca sus inquietudes a su médico⁷.

Se ha analizado el impacto de la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer de colon metastásico, en dólares, durante ocho semanas (tabla 1). En el numerador de la ecuación coste-beneficio sin quimioterapia la supervivencia media es de 8 meses, de 12 meses con fluorouracilo y 21 meses con FOLFIRI o FOLFOX. La adición de bevacizumab o cetuximab incrementa el coste medio por paciente hasta 161.000 dólares, sin ninguna evidencia de un incremento de la supervivencia por encima de los 21 meses obtenidos con FOLFIRI o con FOLFOX¹³.

Muchos de los nuevos antineoplásicos tienen unos costes superiores a 25.000 dólares por año, mientras que los beneficios, en los mejores casos, tan sólo alcanzan para unos pocos meses. En un estudio realizado con 139 oncólogos de EE. UU., sólo el 30% reconocía que el coste de los tratamientos influía en sus decisiones terapéuticas, aunque un 71% creía que durante los próximos años se iba a incremen-

tar el control sobre el coste económico de los tratamientos. Un 62% justificaba unos incrementos de 70.000 dólares anuales sobre el tratamiento de referencia, si se obtenía un beneficio adicional de sólo 2-4 meses, mientras que otro 20% adicional creía que para justificar este importe hacía falta un incremento de la supervivencia, como mínimo, de 4-6 meses. El bevacizumab tiene un coste de 4.400 dólares con un beneficio medio en supervivencia de 4,7 meses³⁸.

Los pacientes con citostáticos orales pueden presentar incumplimientos muy elevados; en esos casos, los costes de la quimioterapia oral al realizar el estudio farmacoeconómico, ¿deben basarse en la adherencia real o en la adherencia prescrita inicialmente? Por otro lado, en evaluaciones económicas, los costes y beneficios se extrapolan a una duración de varios años; si la molécula original pierde su patente y se comercializan genéricos con una disminución de su precio entre el 25 y el 75%, ¿los estudios farmacoeconómicos deben anticipar estos cambios futuros de precios?³⁹. Es un error asumir en los estudios coste-efectividad que el valor de la vida es lineal o si los AVAC deben tener diferente valor en función de la edad del paciente³⁶. Si, por muy elevados que sean los costes/AVAC de los nuevos antineoplásicos, nunca quedan fuera de la financiación pública, ¿por qué tendría que adaptarse la industria farmacéutica a buscar fármacos que no superasen un determinado umbral?³⁶.

El tratamiento con quimioterapia en pacientes terminales nos obliga a plantearnos hasta cuándo debemos administrar quimioterapia cuando las expectativas de vida son mínimas. Entre el 16 y el 20% de los tumores sólidos en EE. UU., estuvieron recibiendo quimioterapia en los 14 días previos a su fallecimiento¹⁰. En algunas ocasiones, se incrementarían los AVAC obtenidos si estos elevados recursos económicos se empleasen en cribaje de cáncer en lugar de emplearlos en pacientes terminales en los que el beneficio clínico, en ocasiones, tan sólo supone unos meses, o incluso semanas, adicionales de vida (y además, con una escasa calidad de vida)³⁶.

Sólo hay dos caminos para reducir el coste de los medicamentos proporcionados a los pacientes: o se reducen los medicamentos administrados o se paga menos por ellos¹⁰. Los nuevos citostáticos administrados por vía oral son menos tóxicos, reducen los costes indirectos, incluidos los costes de desplazamiento e implican una menor pérdida de tiempo para el paciente y sus cuidadores¹⁶, pero sus costes deberían estar por debajo de un umbral (medido en coste/AVAC) que la sociedad aceptase gastarse en su adquisición, así como no dedicar esos recursos económicos a otras actividades.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses, actual o pasado, con lo que se expone en el presente artículo ni con los laboratorios que comercializan los medicamentos mencionados en el mismo.

Bibliografía

1. Cuesta Grueso C, Munilla Das A, Poquet Jornet JE. El farmacéutico especialista del área oncohematológica en el tratamiento

Tabla 1 Coste de ocho semanas de tratamiento en el cáncer de colon metastásico

Protocolo	Coste (\$)
Clínica Mayo: bolus mensual de fluorouracilo	63
Roswell Park: bolus semanal de fluorouracilo más leucovorin	304
LVSFU2: administración bisemanal de bolus de 48 h	363
FOLFIRI (LVSFU2 + irinotecan)	9.831
FOLFOX (LVSFU2 + oxaliplatino)	11.889
Bebacizumab + (FOLFIRI o FOLFOX)	21.000
Cetuximab + FOLFIRI	30.700

- de pacientes con quimioterapia oral. *Aten Farm.* 2010;12:203-4.
2. Pontón JL. Procedimientos de seguridad en el tratamiento con medicamentos citostáticos. Vol 1.3. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. Módulo IV. Lab Ferrer. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
 3. Moody M, Jackowski J. Are patients on oral chemotherapy in your practice setting safe? *Clin J Oncol Nurs.* 2010;14:339-46.
 4. Oakley C, Crowe M, Johnson M. Introducing the United Kingdom oncology nursing Society (UKONS) position statement on oral chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2010;19:1-4.
 5. Findlay M, Von Minckwitz G, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol.* 2008;19:212-22.
 6. Banna GL, Collova E, Gebbia V, et al. Anticancer oral therapy: emerging related issues. *Cancer Treat Review.* 2010;36:595-605.
 7. Schickedanz A. Of value: a discussion of cost, communication and evidence to improve cancer care. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):73-9.
 8. Di Mario, Ratain MJ. Oral chemotherapy: rationale and future directions. *J Clinical Oncology.* 1998;16:2557-67.
 9. Ramsey S, Schickedanz A. How should we define value in cancer care? *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):1-4.
 10. Smith TJ, Hillner BE. Concrete options and ideas for increasing value in oncology care: the view from one trench. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):65-72.
 11. Reese DW, Skyberg JT, Kuntz GA. Oral oncology treatment regimens and the role of medication therapy management on patient adherence and compliance [consultado 12/01/2011]. Disponible en: http://www.intellogyhealth.com/pdf/Oral_Onco_MTM.pdf
 12. Gralla RJ. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer: effect of topotecan on symptoms palliation and quality of life. *The Oncologist.* 2004;9 (suppl 6):14-24.
 13. Curtiss FR. Pharmacy benefits spending on oral chemotherapy drugs. *J Managed Care.* 2006;12:570-7.
 14. Peys F. Pharmacoeconomics: where is the link with pharmacokinetics and biopharmaceutics? *Pharm World Sci.* 1997;19:73-81.
 15. Barefoot J, Blecher CS, Emery R. Keeping pace with oral chemotherapy. *Oncology.* 2009;24:36-9.
 16. Sparreboom A, De Jonge MJA, Verweij J. The use of oral cytotoxic and cytostatic drugs in cancer treatment. *Eur J Cancer.* 2002;38:18-22.
 17. James R, Blanco C, Farina C. Savings in staff time as a result of switching from de Gramont to oral capecitabina for patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2003;1 (suppl 5):S83 (abstract 271).
 18. Irshad S, Maisey N. Considerations when choosing oral chemotherapy: identifying and responding to patient need. *Eur J Cancer Care.* 2010;19:5-11.
 19. Bebawy M, Sze DM. Targeting P-glycoprotein for effective oral anti-cancer chemotherapeutics. *Current Cancer Drug Targets.* 2008;8:47-52.
 20. Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, Tanaka JS, Bhardwaj S, Messe MR. Patient non compliance with self-administered chemotherapy. *Cancer.* 1990;65:17-22.
 21. So J. Improving the quality of oral chemotherapy services using home care. *Eur J Cancer.* 2010;19:35-9.
 22. Vidall C. Providing community oral chemotherapy services. *Eur J Cancer Care.* 2010;19:29-34.
 23. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:110-5.
 24. Hussein F, Douillard JY, Ychou M, Perrocheau G, Tilleul P, Maes P, et al. Capecitabine vs. Mayo Clinic and the Gramont 5FU/LV regimens for stage III colon cancer: cost-effectiveness analysis in the French setting. *Ann Oncol.* 2006;17 (suppl 6):64 (abstract 133).
 25. Di Constanzo F, Sobrero A, Twelves C, Douillard J, Giuliani G, Patel K. Italian economic evaluation of capecitabine vs bolus 5FU/LV as adjuvant chemotherapy for patients with Dukes' C colon cancer. *Ann Oncol.* 2006;17 (suppl 6):63 (abstract 130).
 26. Cassidy J, Douillard JY, Twelves C, McKendrick JJ, Scheithauer W, Bustová I, et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs. intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *British J Cancer.* 2006;94:1122-9.
 27. Darba J, Restovic G, Ramírez de Arellano A. Economic assessment of capecitabine/cisplatin versus 5-FU/cisplatin regimens in treatment of advanced gastric cancer in Spain. 33th congress of the European Society for Medical Oncology. Stockholm, Suecia. 12-16 de septiembre de 2008.
 28. De Benito A, Caballo B, Gómez J, Moyano N, Giménez E, Prior M, et al. Estudio comparativo de costes del tratamiento oral con Xeloda y Tarceva frente al tratamiento quimioterápico intravenoso desde la perspectiva de una aseguradora privada española. *Rev Esp Econ Salud.* 2010;9:28-36.
 29. Rugo HS. Pharmacoeconomic considerations associated with use of oral agents in metastatic breast cancer [consultado 15/01/2011]. Disponible en: <http://www.staging.medscape.org/viewarticle/710916>
 30. Jansman FG, Postma MJ, Van Hartskamp D, Willemse PH, Brouwers JR. Cost-benefit analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin in the treatment of colorectal cancer in the Netherlands. *Clin Ther.* 2004;26:579-89.
 31. Carlson JJ. Erlotinib in non-small-cell lung cancer: a review of the clinical and economic evidence. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2009;9:409-16.
 32. Newcomer LN. The responsibility to pay for cancer treatments: a health insurer's view of value. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):32-5.
 33. Tilson L, O'Leary A, Usher C, Usher C, Barry M. Pharmacoeconomic evaluation in Ireland. *Pharmacoeconomics.* 2010;28:307-22.
 34. Danzon PM, Taylor E. Drug pricing and value in oncology. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):24-31.
 35. Ingramm RA. Counting the true cost and value of medicines. *The Oncologist.* 2003;8:2-4.
 36. Brock DW. Ethical and value issues in insurance coverage for cancer treatment. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):36-42.
 37. Ubel PA. Beyond cost and benefits: understanding how patients make health care decisions. *The Oncologist.* 2010;15 (suppl 1):5-10.
 38. Nadler E, Eckert B, Neumann PJ. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *The Oncologist.* 2006;11:90-5.
 39. Hugues DA, Tilson L, Drummond M. Estimating drug cost in economic evaluations in Ireland and the UK. *Pharmacoeconomics.* 2009;27:635-43.



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



¿Valen los medicamentos lo que cuestan?

J.A. Martín-Conde^{a,*}, E. Tévar Alfonso^a, F.J. García García^b

^aServicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^bSubdirector Médico del Área Médica, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Gran Canaria, España

PALABRAS CLAVE:

Evaluación de medicamentos;
Valor de los medicamentos;
Bioética

Resumen Los medicamentos ponen en liza constantemente los principios bioéticos que rigen la atención sanitaria. Su correcta utilización implica algo más que un diagnóstico clínico preciso y una prescripción académica; exige una completa coordinación de todos los niveles asistenciales (agencias reguladoras, Estado, industria farmacéutica y profesionales) y el incentivo necesario para que el proceso de investigación y desarrollo aporte verdaderas innovaciones terapéuticas. Los crecimientos interanuales del gasto farmacéutico en el sector público durante los últimos años han superado con creces los del Índice de Precios al Consumo (IPC) y del Producto Interior Bruto (PIB). El problema económico de la utilización de medicamentos se centra, por tanto, en su coste de oportunidad y en su impacto en la sostenibilidad del sistema en su conjunto. El coste-utilidad, como principio aceptado para la incorporación y uso de nuevas tecnologías, no siempre es tenido en cuenta para priorizar, decidir y actuar.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Evaluation of medication;
Value of medication;
Bioethics

Are drugs worth their cost?

Abstract Drugs constantly jeopardize the balance among *Bioethical Principles* governing Healthcare. Their correct use implies more than a correct clinical diagnosis and an academic prescription and demands thorough coordination among all healthcare levels (Regulatory Agencies, the State, the Pharmaceutical Industry and professionals) and the necessary incentive for the research and development process to provide true therapeutic innovations. The interannual growth of *Pharmaceutical Expenditure* in the public sector in the last few years has greatly exceeded growth in the consumer price index and the gross domestic product. The economic problem of drugs utilization therefore centers on their opportunity cost and on their impact on the sustainability of the system overall. Cost-utility, as an accepted principle for the incorporation and use of new technologies is not always taken into account in prioritization, decision-making and interventions.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmarcon@gobiernodecanarias.org (J.A. Martín-Conde).

Introducción

Aunque reza el aforismo que “sólo un necio confunde valor y precio”, en el caso de los medicamentos su distinción es en ocasiones una línea difícil de ajustar. Es notorio que los fármacos producen ganancias en productividad derivadas del aumento en la tasa de curación y supervivencia de los pacientes. Así, por ejemplo, en el cáncer de colon, el diagnóstico precoz, la mejoras en las técnicas quirúrgicas y radioterápicas y la comercialización paulatina de nuevos fármacos (utilizados bien en terapia simple o en combinación con otros existentes) han conseguido que la supervivencia libre de progresión sea aproximadamente del 50% a los cinco años, correlacionándose ello con un aumento exponencial en los costes^{1,2}.

Las ganancias en salud proporcionan un aumento de bienestar comparable al derivado del consumo del resto de bienes y servicios no relacionados con la salud³. En este contexto, los medicamentos constituyen un insumo complejo, relacionándose su uso directamente con un incremento del gasto y con un riesgo inherente de efectos adversos (errores, iatrogenia). Por todo ello, los medicamentos tensan a diario el debido equilibrio entre los principios bioéticos. En los países industrializados, el gasto farmacéutico (GF) crece siempre por encima del PIB y del resto de los componentes del gasto sanitario, aumentando en consecuencia su participación en el gasto de la sanidad⁴. El problema que se debate no está en el gasto —no necesariamente malo—, sino en algunos elementos que lo acompañan: organizaciones sanitarias ineficientes, escasa sensibilidad al gasto, implicaciones de profesionales, usuarios y pacientes, problemas de calidad y seguridad o insuficiente valoración de su utilidad.

Especialmente en el contexto económico actual, la cuestión relevante es cómo maximizar el bienestar social ponderando si valen (las ganancias en salud obtenidas con una tecnología o medicamento) lo que cuestan (en términos de recursos consumidos y de coste de oportunidad). Desde la política sanitaria al ámbito de la gestión clínica, es posible un abordaje multidisciplinar que va desde la introducción del criterio de utilidad terapéutica (UT) en la financiación selectiva de medicamentos^{5,6,7,8} hasta el posicionamiento de los mismos en guías terapéuticas y protocolos clínicos⁹.

Medicamentos y bioética

Naturaleza de los medicamentos

Los medicamentos poseen un rol dual, a veces contradictorio, que condiciona un entramado sistema de toma de decisiones al objeto de garantizar su eficacia, seguridad y accesibilidad, en un marco de responsabilización de todos los agentes. En la especial naturaleza de los medicamentos concurren:

a) Por un lado, constituyen un insumo complejo de la producción de salud¹⁰, siendo imprescindibles en la mayor parte de los procesos diagnósticos, terapéuticos y preventivos. Como tales, tienen un peso específico relevante en los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD), y su utilización representa una causa importante de varia-

bilidad en la práctica médica (VPM), con implicaciones en el control de su calidad y coste¹¹.

- b) Simultáneamente, constituyen una solución y problema de salud pública (resistencia microbiana, resultados negativos asociados a la medicación —RNM— motivados entre un 0,86-38,2% de las urgencias hospitalarias y un alto porcentaje son inevitables¹²,...), lo que obliga a medir su efectividad y eficiencia en un contexto clínico real.
- c) Debemos citar también que, siendo el medicamento un producto industrial¹³ que responde a las leyes de la oferta y la demanda, está sometido a una rigurosa intervención del sector público como regulador^{5,14} y, en la mayoría de los casos también, como pagador^{15,16}. Los mecanismos de autorización aplicados a los medicamentos son muy superiores a los que rigen para otros productos sanitarios, y han sido acusados con frecuencia de excesivamente prolongados, freno a la innovación y causa de demoras en el acceso de los pacientes a los beneficios de tales innovaciones.
- d) Por último, y no menos importante, tienen un importante significado social, antropológico y casi mágico. El valor de la marca, el efecto placebo y la consideración de un medicamento como la panacea de cualquier situación morbosa influyen en la decisión de prescribir o en la automedicación.

Todo ello configura el mercado imperfecto del medicamento, caracterizado por una demanda (relación de agencia imperfecta médico-paciente, riesgo moral del paciente, información incompleta del prescriptor), que tiende a sobreconsumir y/o consumir medicamentos caros, y por una oferta (poder monopolístico de la patente, economías de escala y alcance) con una tendencia a fijar precios altos. El resultado esperable sería un mayor GF⁸.

Equilibrio bioético

La creciente complejidad técnica de los medicamentos, su alto coste y la consideración de los pacientes en la toma de decisiones han condicionado un nuevo escenario en el que diariamente la decisión del uso de los medicamentos en la sociedad en su conjunto, o en un paciente individual, tensa el equilibrio entre los principios bioéticos. Este proceso afecta a la colectividad, al comportar decisiones referidas a la distribución de recursos, y a los pacientes, al poder variar la evolución de su enfermedad.

Los problemas éticos consisten siempre en conflictos de valor y los valores tienen como soporte necesario los hechos. De ahí que el procedimiento de análisis haya de partir del estudio minucioso de los hechos clínicos, ya que cuanto más claros estén éstos, mayor será la precisión con la que podrán identificarse los problemas de valor. Una buena historia clínica es siempre la base de una buena sesión clínica, también de ética¹⁷. El hecho de que las decisiones sanitarias tengan amparo legal no debe presuponer que carezcan de connotaciones éticas que deban ser analizadas de forma apropiada. Este análisis debe valorar las decisiones sanitarias adoptadas desde las diferentes teorías de justicia social, si afectan a la distribución de recursos, y desde el principalismo, si afectan a la relación médico-paciente. Asimismo, resulta importante el procedimiento de deliberación e implantación de las decisiones que se adopten en el ámbi-

to sanitario y clínico. Partiendo de que los preceptos negativos son absolutos y carecen de excepciones tienen que ser exigibles a todos, siempre y necesariamente, por los que debe tutelarlos el Estado, velando, por ejemplo, para que el proceso de autorización y registro de medicamentos sea legítimo, accesible, moral, respetuoso y revisable.

Aceptando la teoría de los deberes *prima facie* de David Ross: primero, no supone que unos principios morales sean más básicos que los demás, y en segundo, no sugiere que exista coherencia alguna en la lista de principios que ofrece. La concepción de Ross es que hay cosas que importan, por lo que no puede realizarse una lista muy precisa de rasgos significativos desde el punto de vista moral. Entre las cosas que importan están que uno debe hacer el bien (ayudar a los demás cuando pueda), tratar justamente a los demás y fomentar sus talentos. De antemano, no podemos determinar qué deber *prima facie* relevante importará más en la situación a que nos enfrentamos. Todo lo que podemos hacer es considerar las circunstancias e intentar decidir qué es lo más importante. Los deberes primarios se intuyen directamente y tienen carácter absoluto, pero cuando entran en conflicto entre sí, un deber ha de ceder al otro, lo cual exige necesariamente la ponderación de las circunstancias y las consecuencias. La denominada medicina basada en la evidencia (MBE) puede resultar un buen punto de partida para el razonamiento moral. En el proceso de utilización de los medicamentos abundan estas situaciones de conflicto, entre las que se pueden citar las siguientes:

- 1) Según el principio de autonomía, los profesionales sanitarios deben respetar la voluntad, deseos y creencias de los pacientes¹⁸. Situaciones dilemáticas de este principio serían las preferencias mostradas por un paciente hacia la utilización de un determinado fármaco o marca comercial, o la dubitación ante una especialidad farmacéutica genérica. Ahondando más, otra disyuntiva sería elegir entre la administración de una inyección subcutánea de *filgastrim* (una vez por día) vs. *filgastrim* pegilado (una vez por cada ciclo) para reducir la duración de la neutropenia asociada a la quimioterapia citotóxica. Un caso paradigmático susceptible de análisis ético a varios niveles sería la comercialización de la denominada píldora del día después, finalizado con la creación de un estatus especial para este medicamento.
- 2) El principio de beneficencia no sugiere simplemente una forma de actuar loable. Obliga no sólo a no hacer el mal, sino a hacer el bien. En el contexto sanitario está imbricado con los otros deberes, siendo su proyección práctica la información y la necesidad de obtener el consentimiento informado¹⁸. Es, pues, un imperativo ético ajustar las condiciones de uso de los fármacos a lo especificado en sus fichas técnicas o, en su caso, a lo estipulado en el real decreto que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (uso compasivo de medicamentos en investigación, acceso en condiciones diferentes a las autorizadas o fármacos no autorizados en España)¹⁹.
- 3) La no maleficencia debe ser el principio rector de la utilización de medicamentos en los sistemas sanitarios, a cualquier nivel del sistema sanitario, desde el proceso de investigación¹⁴ y registro hasta su utilización en la práctica diaria. Así, como señalan Peiró et al,²⁰ en un ya clásico

editorial, "los sanitarios y los pacientes no esperan que los medicamentos sean completamente seguros, pero sí que la relación entre beneficios y daño sea suficientemente favorable". Esta confianza, que descansa esencialmente en la eficacia e integridad de los procesos de aprobación de medicamentos y de su monitorización post-autorización, ha sido en ocasiones quebrada, por lo que es un deber permanente reconciliar la verdadera innovación con la obligación moral de no dañar a los pacientes. La prudencia a la hora de decidir la inclusión de un fármaco en un formulario debe ser la norma, y el método debe ser la deliberación después de haber incorporado en el análisis el cálculo sistemático del número de pacientes a tratar para que se produzca un efecto adverso adicional (NNH) y el impacto en el circuito logístico. Por otro lado, además del riesgo intrínseco de producir reacciones adversas²¹ cuando se utilizan en condiciones apropiadas, provocan también numerosos efectos nocivos por fallos o errores que se producen durante todo el complejo proceso de su utilización clínica. La prevención de estos *errores de medicación*^{22,23} se han convertido afortunadamente en un tema prioritario en la política sanitaria.

- 4) El principio de equidad es utilizado para ponderar los criterios de "distribución de recursos escasos" que garanticen un "mínimo decente" o "mínimo decoroso". En España, encuentra uno de sus refrendos normativos en la Ley de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS)¹⁸, la cual determina que las comunidades autónomas (CC. AA.) en el ámbito de sus competencias, son las encargadas de aprobar sus respectivas carteras de servicios, incluyendo éstas, como mínimo, las indicadas por el SNS.

Incluso asumiendo una financiación sostenible del gasto sanitario, y de los medicamentos en particular, el núcleo gordiano del debate es considerar la deseabilidad social medida por las mejoras en salud y de bienestar que supongan. Vieta et al,²⁴ han mostrado importantes ejemplos de las desigualdades en la financiación de medicamentos entre CC. AA., en el año 2009 (productos para la deshabituación tabáquica, píldora poscoital, tratamiento para la disfunción eréctil, vacunas, y diferencias en la aportación económica para determinados grupos de pacientes), sugiriendo que estas diferencias tenderían a incrementarse en los años sucesivos debido a la creciente autonomía en la implantación de políticas regionales. Así, debemos señalar el incipiente conflicto generado por la impugnación del Ministerio de Sanidad ante el Tribunal Constitucional del catálogo priorizado de productos farmacéuticos de la Comunidad Autónoma de Galicia²⁵, por entender que invade competencias del ministerio y rompe la equidad de la prestación farmacéutica.

Magnitud del problema económico

En la Encuesta Nacional de Salud de 2006²⁶ el 69% de los mayores de 16 años manifestaba haber tomado algún medicamento en las dos últimas semanas, cifra que llegaba al 92% en los mayores de 65 años; datos superiores a los anotados en la encuesta en el año 2001 (52% y 83%, respectivamente), lo que junto a los datos de mayor frecuentación de los servicios sanitarios muestran una sociedad más medica-

lizada y muy “medicamentada”. En 2006, los fármacos más consumidos expresados en términos de dosis diarias definidas (DDD) correspondieron al grupo de los antihipertensivos, hipolipemiantes y antiulcerosos, mostrando en todos los casos una tendencia alcista.

El gasto sanitario total en España en 2007 ascendió a 88.828 millones de euros, del cual un 71,8% (63.768 millones de euros) correspondió al gasto sanitario público, incluyendo gasto de cuidados de larga duración. Como porcentaje del PIB, este gasto sanitario total representó un 8,40%, y el GF, un 1,88%. Desde una dimensión funcional del gasto sanitario público, los servicios hospitalarios y especializados (54,0%) son los que representan un mayor porcentaje del mismo, seguidos por la prestación farmacéutica, 21,70%, y los servicios de atención primaria (AP) de salud con 15,7%. Los servicios de salud pública, con 1,4% del gasto, muestran un aparentemente pequeño peso relativo, consecuencia de además de la manera de definir y clasificar esta actividad en los sistemas contables, por el hecho de que las actividades de salud pública, prevención y promoción se desarrollan básicamente a través de la red de AP y no están contabilizadas de manera específica²⁷.

La crisis económica y financiera, que manifestó sus primeros efectos en Europa durante la segunda mitad de 2007, impactó con especial crudeza en 2009. En ese ejercicio, el PIB de la UE-27 registró una caída real del -4,2%, en comparación con el crecimiento del +0,8% del ejercicio anterior. Por ello, la práctica totalidad de ámbitos de la Administración Pública ha ejecutado una serie de medidas que afectarán a la inversión pública en infraestructuras, a la masa salarial de los empleados públicos, a la revalorización de las pensiones y a otras partidas de gasto público entre las que se encuentran dos medidas de reducción del GF^{15,16} con un objetivo de ahorro superior a los 2.500 millones de euros anuales.

De los indicadores de la prestación farmacéutica del SNS²⁸ (medicamentos, productos sanitarios y fórmulas) con receta destacamos que el GF en el 2010 ha sido de 12.211 millones de euros, lo que refleja un decrecimiento del 2,36% en relación con el año anterior. Con estas cifras se ha logrado contener la subida de la factura pública en medicamentos, confirmándose la tendencia a la moderación que comenzó en abril de 2004, cuando el incremento interanual se situaba en el 11,02%. Además, esta moderación en el crecimiento se ha manifestado tanto en el gasto medio por receta, que ha decrecido un 4,79% con respecto a 2009, como en el número de recetas facturadas, 957 millones de recetas (unas 20 por habitante), que se han incrementado un 2,56%, por debajo del 4,94% del año pasado.

Respecto a la factura hospitalaria, ralentizó su crecimiento en 2010 en relación a años anteriores²⁹. Por primera vez en los últimos años el crecimiento registrado en valores fue inferior al 10%, situándose en un 8,1%. Así, las ventas a precio de venta de laboratorio (PVL) ascendieron a 5.779.675.493 de euros (casi la tercera parte del coste promedio de las recetas dispensadas en las oficinas de farmacia). No obstante, esta cifra está sobrestimada, ya que no considera los descuentos (comerciales o normativos^{15,16}) aplicados por la industria a los hospitales. Sólo cinco moléculas (tenofovir, emtricitabine, adalimumab, efavirenz y bevacizumab) han representado el 20,19%.

Finalmente, señalamos que el denominado GF debería contemplar no sólo el importe de multiplicar unidades con-

sumidas por su precio, sino también el coste del fracaso terapéutico y el coste de las reacciones adversas.

Sobrestimación

A nuestro juicio, factores tales como la fascinación tecnológica y una insuficiente evaluación de su utilidad podrían sobrestimar el uso de los medicamentos:

- 1) La fascinación tecnológica, hipótesis según la cual las patologías más habituales y con tratamientos menos sofisticados quedarían relegadas en favor de procesos complejos o realizados con tecnologías innovadoras (medicamentos, dispositivos) sobre patologías con menor carga de morbilidad. La probabilidad de que se resuelva un problema sanitario depende menos de su importancia que de su atractivo^{30,31,32}. A todo ello contribuye la extraordinaria maquinaria de *marketing* de la industria farmacéutica³³ a través de diversas estrategias: financiación de ensayos, influencia sobre las revistas científicas y la tendencia a medicalizar la sociedad, reduciendo la vida a lo biológico. Esta fascinación sería una de las causas explicativas de la variabilidad de la práctica médica (VPM)^{34,35,36}, responsable a su vez de más del 40% de las diferencias de uso y consumo de recursos entre entornos asistenciales. Así, en España, por ejemplo, coexisten 19 calendarios de vacunación (con diferentes edades de inmunización y/o enfermedades prevenidas), o es distinto el tratamiento recibido en las tres primeras horas de la presentación de un ictus, según cada CC. AA.

Del mismo modo, se entiende que en el clásico ejemplo de Tugwell³⁷ (diagnóstico x buena práctica x eficacia x cumplimiento x cobertura = efectividad), profesionales y pacientes atribuyen a un nuevo fármaco valores superiores de efectividad que los obtenidos después de modificar características de la práctica clínica. Así, por ejemplo, en el cáncer de colon probablemente se obtendrían más beneficios en salud actuando sobre cribado, marcadores, diagnóstico por imagen, anatomía patológica, cirugía y radioterapia, adherencia..., que adoptando un nuevo medicamento de mayor eficacia.

Por otro lado, la importancia del estudio de Lahonde³⁸ radica en identificar los cuatro determinantes de la salud reconociendo lo que suponen de gasto —en términos de PIB— y su importancia en la mejora de la misma. A pesar de que el estilo de vida y el medio ambiente contribuyen decisivamente al estado de salud (individual y colectiva) se les dedica menor partida presupuestaria que la destinada a los servicios sanitarios o a los factores biológicos (qué sólo repercuten a nivel individual). Un reciente artículo¹¹ ha analizado en los pacientes del Medicare la variabilidad del GF como un componente específico en el gasto sanitario total, evidenciando que: a) la variabilidad del gasto sanitario no obedece únicamente a las características de los individuos; y b) que no existe correlación entre mayor GF y menor gasto en otros servicios.

Es notorio que un mayor gasto sanitario no se acompaña necesariamente de mejores resultados en salud^{39,40}, puesto que a partir de la parte plana de la curva se impone la iatrogenia, y la complejidad organizativa absorbe recursos sin

producir salud. Más medicamentos no siempre es mejor; aparecen la falta de adherencia, las interacciones farmacológicas... o los RNM¹².

En este contexto resulta revelador el trabajo de Alexander et al,⁴¹ documentando la evolución de la utilización de antiabéticos en EE. UU., y en el que relacionan una intensificación de las últimas terapias introducidas (nuevas insulinas, tiazolidindionas, sitagliptina) con un crecimiento exponencial de los costes, sin que se evidencien ganancias equivalentes en salud... ¡Incluso antes de la retirada del mercado de la rosiglitazona!^{42,43}.

Relacionando todo ello con el *ranking* del consumo farmacéutico (antihipertensivos, hipolipemiantes...), la oleada de "epidemias" del siglo XXI que nos invade (obesidad, diabetes, osteoporosis, depresión, hiperactividad...) puede ser sólo el preludio de lo que está por venir. La medicina individualizada, como poderoso factor alcista, podría incrementar la tensión entre expectativas y recursos.

2) Insuficiente evaluación de su coste-efectividad incremental

A las tres garantías exigibles para comercializar un medicamento (calidad, seguridad y eficacia), desde la década de los noventa, algunos países (Australia, Canadá) han añadido una evaluación económica obligatoria como requisito para decidir el reembolso de los medicamentos por parte del sistema sanitario⁸. Esta cuarta "garantía" aún tiene un diferente grado de implantación en los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), siendo obligatoria en algunos de ellos (Reino Unido, Suecia)⁴⁴. En España, la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos⁵ determina que "la financiación selectiva y no indiscriminada de medicamentos se realice en función de la utilidad terapéutica (UT) de los mismos y de su necesidad para mejorar la salud de los ciudadanos". A pesar de la mención expresa del concepto de UT, en modo alguno determina qué es, cómo se valora, quién debe evaluarla o en qué contexto. Gómez Pajuelo⁴⁵ define UT "como la capacidad que tiene un medicamento innovador de aportar valor a la mejora de la salud de las personas, a la mayor conveniencia de los pacientes, al conjunto de la sociedad o al progreso científico y tecnológico".

Aunque hasta ahora la tendencia ha sido entender la UT sólo con criterios clínicos, deberían considerarse no sólo los beneficios clínicos sino también los económicos y de calidad de vida que derivan de utilizar un tratamiento. Por todo ello, el enfoque de la relación coste-efectividad incremental sería el adecuado para tomar decisiones de reembolso, fijación de precio o inclusión en guías farmacoterapéuticas (GFT).

Una vez aceptada la evaluación económica de medicamentos (EEM), la fijación de un umbral de coste/efectividad o utilidad no es asunto baladí. El punto de referencia para saber si un nuevo fármaco vale lo que cuesta, sería estimar el valor monetario del año de vida ajustado por calidad (AVAC), preguntando a la población cuál es su disposición a pagar por el nuevo medicamento. Los umbrales deberían ser distintos en cada país, dependiendo de sus recursos y de la disposición de su población a invertir en sanidad⁴⁶, y pueden ser rígidos o flexibles (es decir, un rango de umbrales). Deben considerarse una guía, una aproxima-

ción para el establecimiento de prioridades por los decisores, con una mayor transparencia en las decisiones públicas, y para la asignación de recursos, considerando también el coste de oportunidad de la decisión y el presupuesto decidido por la sociedad. En el Reino Unido, el Instituto Británico para la Salud y Excelencia Clínica (NICE)⁴⁷ no define un umbral preciso, sino un rango, de tal manera que por encima de 30.000 £/AVAC las características del nuevo fármaco deben ser suficientemente importantes (innovación, gravedad de la enfermedad, cubrir huecos terapéuticos...). En España, recientemente, De Cook et al⁴⁸ han actualizado el trabajo de Sacristán et al, en el que se documentaba como límite superior los 30.000 €/AVAC, encontrando que sobre la base de la literatura publicada entre 2001-2005 el valor podría situarse entre 30.000 € y 45.000 € por AVG y/o AVAC.

Por otro lado, y siendo en la actualidad el valor del AVAC constante, Pinto-Prades et al,^{49,50} como expertos en la materia, han documentado recientemente que el valor social del AVAC (valor monetario más ponderaciones) tiende a no ser constante, variando con el tamaño del beneficio o la gravedad del paciente. Además, si se considerase únicamente el umbral para decidir o no la financiación con fondos públicos, podría producirse un incremento notable del gasto sanitario, claramente superior al presupuesto asignado. Dado que los recursos son limitados, con su correspondiente coste de oportunidad, y que algunos proyectos no serían financiables con un determinado presupuesto a pesar de tener la misma ratio coste-utilidad que otros, sería adecuado completar los análisis coste-utilidad con análisis del impacto presupuestario (AIP)⁵¹, al objeto de predecir el escenario que ocasionará la adopción de un nuevo medicamento (desajustes presupuestarios en otros capítulos, revisión de protocolos clínicos, etc.). El AIP debe considerar el número total de pacientes que recibirán la nueva tecnología, los costes asociados a la misma y si sustituye o no a una tecnología empleada previamente.

Dado el carácter incipiente de la EEM, las dificultades metodológicas y la ambigüedad normativa parece obvio que se esté sobrestimando el valor de los medicamentos.

Vías de avance

Afianzar la evaluación económica de la oferta farmacéutica

A nivel de la macrogestión, cabe esperar el desarrollo normativo de la Ley, incorporando la farmacoeconomía^{50,52,53,54} como criterio de peso en la negociación del precio y la decisión de la financiación pública de medicamentos. Aunque la Ley⁵ señala como competente a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AGEMED) para realizar los análisis farmacoeconómicos y estudios de utilidad terapéutica comparada, algunos autores⁴⁴ abogan por la creación de un nuevo organismo en el que integrar el Comité de Utilidad Terapéutica. Además, habría que optimizar la producción de las diversas agencias regionales de evaluación, sociedades científicas... Por tanto, se hace imprescindible la cooperación política con un papel más activo del Consejo Interterritorial del SNS.

En el ámbito de la gestión clínica es notorio que existe una mayor consideración del impacto económico en la toma de decisiones, traducida en la programación docente, fijación de incentivos a prescriptores, etc. De especial relevancia, a nuestro juicio, es la existencia del Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) dentro de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)^{55,56}. Con la metodología desarrollada, trabajo en red y su espíritu colaborador ha logrado vertebrar el funcionamiento de la mayoría de comisiones de farmacia y terapéutica (CFT) en nuestro país⁵⁷. Finalizar los informes de evaluación de un nuevo fármaco con su posicionamiento terapéutico⁹ (condiciones de uso, algoritmos y recomendaciones para el intercambio terapéutico) es uno de sus objetivos. Asimismo, GENESIS 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 la evaluación de resultados^{19,58}.

Explorar nuevos sistemas de financiación en casos seleccionados

Dada la incertidumbre sobre la efectividad, el impacto presupuestario y los datos del estudio de la EEM, se han planteado contratos de riesgo compartido^{59,60} entre la Administración y el fabricante. De esta manera, se vinculan los ingresos del laboratorio farmacéutico a la consecución de unos objetivos acordados en volumen (acuerdos precio-volumen), utilización o resultados alcanzados con la posible innovación tecnológica. Teóricamente, estos contratos permitirían alinear los objetivos de la Administración y el fabricante para una financiación coste-efectiva, reducir la incertidumbre sobre la efectividad del nuevo fármaco con nueva información sobre sus resultados en salud, limitar el impacto presupuestario por uso en indicaciones no determinadas previamente y favorecer el acceso de posibles beneficiarios al nuevo tratamiento.

Disminuir la brecha entre eficacia y efectividad es el objetivo de cualquier política sanitaria³¹

Constatado que la variabilidad explica más del 40% de las diferencias de uso y consumo de recursos entre entornos asistenciales, y que la adopción de un nuevo fármaco no implicará, por lo general, una mejor asistencia y mejores resultados si no se modifican otros factores, se hace necesario maximizar todas esas etapas del proceso clínico. Desde el prisma farmacoterapéutico es preceptivo: a) garantizar la seguridad clínica, especialmente en el ámbito hospitalario, incorporando las nuevas tecnologías (prescripción electrónica, lectores de códigos de barras, procedimientos explícitos para mejorar la seguridad de la utilización de medicamentos de alto riesgo⁶¹, etc.); b) conciliar las discrepancias entre la medicación que recibe el paciente y lo que realmente tiene prescrito, consecuencia de su tránsito por los diferentes niveles asistenciales (AP, ingresos hospitalarios, traslados de unidad, alta hospitalaria, urgencias, etc.). La conciliación repercute directamente en la efectividad y los costes de los tratamientos^{62,63}; c) implantar programas de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) al objeto de disminuir los RNM^{64,65}.

Escuchar la voz de los pacientes

Por último, y no menos importante, deben buscarse los cauces para incorporar las preferencias de los pacientes en la toma de decisiones clínicas⁶⁶. Como manifiesta A. Segura⁶⁷, "sería deseable la participación activa de los ciudadanos en los ámbitos de la salud y la sanidad al objeto de materializar las preferencias derivadas de la percepción de las necesidades en salud y de optar entre distintas alternativas que afectan a la eficiencia, el coste oportunidad y la justicia a la hora de distribuir los recursos comunes".

Conclusiones

La introducción de nuevos medicamentos ha significado importantes avances en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de muchas enfermedades, pero con un crecimiento notable del gasto sanitario. Los fármacos pueden ser sobrestimados, entre otros factores, por la fascinación tecnológica —que considera bueno todo lo nuevo— y la insuficiente evaluación para conocer sus resultados y costes. Se plantean, como posibles vías de avance para saber si los fármacos valen lo que cuestan, la introducción de la EEM en la gestión sanitaria y en la práctica clínica, el establecimiento de un umbral de eficiencia en la financiación pública, la exploración de nuevos sistemas de financiación en casos seleccionados y la reducción de la brecha entre eficacia y efectividad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of Cancer Care: Issues and Implications. *J Clin Oncol*. 2007;25:180-6.
2. Pauly MV. Is High and Growing Spending on Cancer Treatment and Prevention Harmful to the United States Economy? *J Clin Oncol*. 2007;25:171-4.
3. Ortún V. El impacto de los medicamentos en el bienestar. Informe SESPAS 2008. *Gac Sanit*. 2008;22 (Supl 1):111-7.
4. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Disponible en: <http://www.oecd.org>
5. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
6. Soto J. Valor terapéutico añadido de los medicamentos: ¿qué es, cómo se evalúa y cuál debería ser su papel en política farmacéutica? *An Med Interna*. 2005;22:39-42.
7. Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Rev Esp Salud Pública*. 2009;83:59-70.
8. Del Llano J, Pinto JL, Abellán JM. Eficiencia y Medicamentos: Revisión de las Guías de Evaluación Económica. La Cuarta Garantía. Fundación Gaspar Casal. Barcelona: Sanofi-Aventis; 2008.
9. Puigventós F, Calderón B, Gorgas MQ. Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos. Barcelona: Ediciones Mayo; 2009.

10. Dorantes B, Montes IM. Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales. *Farm Hosp.* 2010;34 (Supl 1):29-44.
11. Zhang Y, Baicker K, Newhouse JP. Geographic Variation in Medicare Drug Spending. *N Engl J Med.* 2010;363:405-9.
12. Ramos S, Díaz P, Mesa J, Núñez S, Suárez M, Callejón G, et al. Incidencia de resultados negativos de medicación en un servicio de urgencias hospitalario y factores asociados. *Farm Hosp.* 2010;34:271-8.
13. Farmaindustria. Memoria anual 2009 [consultado 15/02/2011]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/Farma_Public/index.htm
14. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
15. Real Decreto-Ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud.
16. Real Decreto-Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público.
17. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. *Med Clin.* 2001;117:18-23.
18. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del SNS.
19. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
20. Peiró S, Meneu R. Autorización y monitorización de medicamentos: reconciliar la protección a la innovación y a los pacientes. *Gestión Clínica y Sanitaria.* 2005;1:3-6.
21. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
22. Estudio de Evaluación de la seguridad de los sistemas de utilización de medicamentos en los hospitales españoles (2007). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
23. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (2010). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
24. Vieta A, Badía X. Desigualdades en la financiación de medicamentos entre comunidades autónomas en España. *Med Clin.* 2009;132:364-8.
25. Ley 12/2010, de 22 de diciembre, de racionalización del gasto en la prestación farmacéutica de la Comunidad Autónoma de Galicia.
26. Encuesta Nacional de Salud de España 2006. Madrid. Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Nacional de Estadística. Disponible: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaIndice2006.htm>
27. Sistema Nacional de Salud de España 2010. Madrid. Ministerio de Sanidad y Política Social, Instituto de Información Sanitaria. Disponible en: <http://www.msps.es/organizacion/sns/librosSNS.htm>
28. Datos de facturación de Receta Médica. Madrid. Ministerio de Sanidad y Política Social, Instituto de Información Sanitaria. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/datos/home.htm>
29. Indicadores del mercado hospitalario. IMS-España. 2010.
30. González López-Valcárcel, B, ed. Difusión de nuevas tecnologías sanitarias y políticas públicas. Barcelona: Masson; 2005.
31. Ortún V, ed. Gestión clínica y sanitaria. De la práctica diaria a la academia, ida y vuelta. Barcelona: Masson; 2003.
32. Cutler DM, McClellan M. Is Technological Change In Medicine Worth It? *Health Aff (Milwood).* 2001;20:511-29.
33. Angell M, ed. The truth about the drug companies. New York: Random House; 2004.
34. Meneu R, ed. Variabilidad de las decisiones médicas y su repercusión sobre las poblaciones. Barcelona: Masson; 2002.
35. Peiró S, Bernal-Delgado E. ¿A qué incentivos responde la utilización hospitalaria del Sistema Nacional de Salud? *Gac Sanit.* 2006;20 (Suppl 1):110-6.
36. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL. The Implications of Regional Variations in Medicare Spending. Part 1: The Content, Quality, and Accessibility of Care. *Ann Intern Med.* 2003;138:273-87.
37. Tugwell P, Bennet KJ, Sackett DL, Haynes RB. The measurement iterative loop: a framework for the critical appraisal of need, benefit and cost of health interventions. *J Chron Dis.* 1985;38:339-51.
38. Lahonde M. A new perspective on the Health of Canadians. Ottawa: Department of Supply and Services, 1974, see also http://www.hc-sc.gc.ca/chcs-sss/com/lalonde/index_c [Acceso marzo 2007].
39. Puig-Junoy J, Ortún, V. López-Casasnovas, G, eds. ¿Más recursos para la salud? Barcelona: Masson; 2004.
40. Puig-Junoy J. ¿Es la financiación sanitaria suficiente y adecuada? *Gac Sanit.* 2006;20 (Supl 1):96-102.
41. Alexander G, Sehgal N, Moloney R, Stafford R. National Trends in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, 1994-2007. *Arch Intern Med.* 2008;168:2088-94.
42. Rosen CJ. Revisiting the Rosiglitazone Story-Lessons Learned. *N Engl J Med.* 2010;363:803-6.
43. Shah N, Montori VM, Krumholz HM. Responding to an FDA Warning-Geographic Variation in the Use of Rosiglitazone. *N Engl J Med.* 2010;363:2081-4.
44. Del Llano J, Ruiz J, Pi G. Del concepto de la utilidad terapéutica de los medicamentos a su aplicabilidad. Madrid: Fundación Gaspar Casal. GSK; 2008.
45. Gómez Pajuelo P. La utilidad terapéutica de los medicamentos: definición, conveniencia de su uso y su relación con la financiación pública. Madrid: Fundación Gaspar Casal. Mimeo; 2008.
46. Remak E, Hutton J, Zagari M. Change in cost-effectiveness over time. The case of epoetin alfa for renal replacement therapy patients in the UK. *Eur J Health Econ.* 2003;4:115-21.
47. Rawlins M, Culyer A. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ.* 2004;329:224-7.
48. De Cook E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles.* 2007;4: 97-107.
49. Abellán JM, Sánchez F, Martínez JE. Evaluación económica de tecnologías sanitarias: ¿valen lo que cuestan? Cuadernos económicos del ICE. 2008;75:191-210.
50. Pinto-Prades JL, Loomes G, Brey R. Trying to estimate a monetary value for the QALY. *J Health Econ.* 2009;28:553-62.
51. Julieta M, Clopès A, Navarro N, Ramon J, Borràs JM. Impacto presupuestario de los nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer colorrectal. *Med Clin.* 2007;129:134-6.
52. Oliva J, Bernal E, Puig-Junoy J. Evaluación económica de medicamentos: experiencias y vías de avance. Una visión complementaria. *Gac Sanit.* 2008;22:358-61.
53. Oliva J, Antoñanzas F, Rivero-Arias O. Evaluación económica y la toma de decisiones en salud. El papel de la evaluación económica en la adopción y difusión de tecnologías sanitarias. Informe SESPAS 2008. *Gac Sanit.* 2008;1:137-42.
54. Pinto JL, Abellán JM. Farmacoeconomía: el gran reto de la sanidad pública. *Humanidades Médicas.* 2008;11-21. Disponible en: http://www.fundacionmhm.org/www_humanitas_es_numero32/revista.html
55. Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [consultado 10/03/2010]. Disponible en: <http://genesis.sefh.es>
56. Ortega A. Selección de los medicamentos en los hospitales españoles. Mesa Espontánea VI. *Gac Sanit.* 2009;23 (Espec Congr. 1):5-17.

57. 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;32:767-75.
58. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp.* 2009;33:237-9.
59. Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gestión Clínica y Sanitaria.* 2005;7:88-94.
60. 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.
61. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/>
62. Delgado O. Conciliación de la medicación. *Med Clin.* 2007;129:343-8.
63. Delgado O, Nicolás J, Martínez I, Serrano A, Anoz L, Fernández F. Errores de conciliación en el ingreso y en el alta hospitalaria en pacientes ancianos polimedicados. Estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico. *Med Clin.* 2009;133:741-4.
64. Calleja MA, Faus-Dader MJ, Tuneu L, Silva MM, eds. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalarios. Granada: Universidad de Granada; 2008.
65. Silva-Castro MM, Tuneu i Valls L, Faus MJ. Revisión sistemática sobre la implantación y la evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados. *Farm Hosp.* 2010;34:106-24.
66. Pinto JL, Sánchez FI, Abellán JM, eds. Incorporación de las preferencias de los pacientes en la toma de decisiones clínicas. Barcelona: Masson; 2004.
67. Segura A. La participación ciudadana, la sanidad y la salud. *Gestión clínica y sanitaria.* 2010;2:55-62.