

Evaluación de la calidad de estudios farmacoeconómicos del uso de los inhibidores de la bomba de protones en enfermedad ácido péptica

Édgar Hernández¹, Andrés Delgado², Miguel González³, Óscar León⁴, Mabel Moreno⁵, Fabián Ochoa-Rubio⁶, Giancarlo Romano⁷, Magda V. Solano-Roa⁸, Jorge A. Díaz-Rojas⁹

¹ Epidemiología Clínica. Departamento de Movimiento Corporal Humano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C. Correo electrónico: edernandez@unal.edu.co.

² Efectividad Clínica, Universidad de Buenos Aires, Estudiante MBA Instituto Tecnológico Autónomo de México, ITAM, Ciudad de México, México. Correo electrónico: andres.delgado@solverhealth.com.

³ Posgrado en Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C. Correo electrónico: gnmiguela@unal.edu.co.

⁴ Hospital Occidente de Kennedy, Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C. Correo electrónico: oleon@unal.edu.co.

⁵ Ministerio de Salud. Estudiante Ciencias Económicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C. Correo electrónico: mmoreno@minsalud.gov.co.

⁶ Economía y Gestión de la Salud, Área de Posgrados en Gestión de Servicios de Salud y Seguridad Social, Universidad Jorge Tadeo Lozano, Bogotá, D. C. Correo electrónico: fabian.ochoar@utadeo.edu.co.

⁷ Departamento de Ciencias Económicas, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C. Correo electrónico: gromano@unal.edu.co.

⁸ Departamento de Enfermería, Facultad de Enfermería, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C. Correo electrónico: mvsolanor@unal.edu.co.

⁹ Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia. A. A. 14490. Correo electrónico: jadiazr@unal.edu.co.

Recibido para evaluación: 20 de diciembre de 2013.

Aceptado para publicación: 8 de noviembre de 2013.

RESUMEN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son un grupo de fármacos que reducen la secreción de ácido en el estómago, por lo que son ampliamente utilizados

en el tratamiento de la úlcera péptica. La notable prevalencia e incidencia de esta patología sugiere que los recursos económicos y humanos dedicados a su tratamiento son considerables y, por tanto, es necesario identificar fuentes fiables de información relacionadas con los costos y los beneficios de estos agentes terapéuticos que permitan valorarlos en términos de eficiencia para mejorar su prescripción racional. Este trabajo realizó una revisión de los estudios farmacoeconómicos correspondientes al uso de los IBP en la prevención y tratamiento de la enfermedad ácido péptica y se presenta una evaluación pareada de la calidad metodológica de la bibliografía basada en el instrumento QHES (Ofman *et al.*, [10]). De los diez artículos revisados, cuatro son de costo-efectividad, dos de costo-utilidad, tres de descripción de costos y uno de minimización de costos. El puntaje global promedio obtenido por los estudios evaluados fue de 66,6 sobre 100. Cuatro de ellos puntuaron por debajo de 60, haciendo evidente deficiencias en la calidad de los estudios de acuerdo con el instrumento usado, además pone de manifiesto que se necesitan evaluaciones farmacoeconómicas en relación con el uso de los IBP para la prevención y el tratamiento de la úlcera péptica, especialmente estudios de costo-efectividad, que cumplan con los estándares de calidad metodológica.

Palabras clave: inhibidores de la bomba de protones, úlcera péptica, evaluación farmacoeconómica, calidad metodológica, QHES (*Quality of Health Economic Studies*).

SUMMARY

Quality assessment of pharmacoeconomic studies of the use of proton pump inhibitors in peptic ulcer disease

Proton pump inhibitors (PPI) are a group of drugs that reduce gastric acid secretion and therefore are widely used in the treatment of peptic ulcer. The remarkable prevalence and incidence of this disease suggests that economic and human resources devoted to treatment are considerable and therefore it is necessary to identify reliable sources of information related to the costs and benefits of these therapeutic agents to appraise in terms of efficiency to improve rational prescribing. This paper conducted a review of pharmacoeconomic studies pertaining to the use of PPI in the prevention and treatment of peptic acid disease, as it presents a paired assessment of methodological quality of the literature instrument based on QHES (Ofman *et al.*, [10]). Of the ten articles reviewed, four were cost-effectiveness, two cost-utility, three description of cost, and one of cost minimization. The average overall scored 66.6 out of 100. Four of them scored below 60.0, making it a clear need for phar-

macoeconomic evaluations in connection with the use of PPI for prevention and treatment of peptic ulcer, especially cost-effectiveness studies that meet standards of methodological quality.

Key words: proton pump inhibitors (PPI), peptic ulcer disease, pharmacoeconomic evaluations, methodological quality, QHES (Quality of Health Economic Studies).

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el grupo de fármacos cuya acción principal es la reducción pronunciada y duradera de la producción de ácido clorhídrico en el jugo gástrico [1]. Los IBP tradicionales son el omeprazol y su (*S*)-enantiómero el esomeprazol, el lansoprazol y su (*R*)-enantiómero el dexlansoprazol, rabeprazol y el pantoprazol (tabla 1).

Desde su introducción a finales de la década de los ochenta, estos eficaces agentes inhibidores de la acidez han asumido el papel principal en el tratamiento de desórdenes ácido-pépticos. Los IBP están ahora entre los medicamentos más ampliamente prescritos alrededor del mundo gracias a su reconocida eficacia y seguridad, siendo de amplia utilización en el área clínica para el manejo y prevención de múltiples patologías [2].

Dentro de la literatura, los usos más comunes de los IBP hacen referencia al manejo de la dispepsia, como coadyuvante en el tratamiento para erradicar el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), manejo de úlceras gástrica y péptica tanto con fines preventivos y terapéuticos; en pacientes con terapia con AINE [antiinflamatorios no esteroides] a largo plazo, pacientes en cuidados intensivos y en el manejo del reflujo gastroesofágico [3].

La úlcera péptica es la causa más común de hemorragias de vías digestivas altas, lo que representa alrededor del 50% de los casos. Se estima que en el tratamiento de esta patología se gastan US\$ 5.650 millones por año en costos de atención ambulatoria, hospitalaria y costos de pérdida del trabajo; sin incluir los costos de los medicamentos [4].

La prevalencia de úlcera péptica a lo largo de la vida en individuos con *H. pylori* positivo es de aproximadamente 10%-20% mayor en comparación con aquellos con diagnóstico de *H. pylori* negativo (5%-10%) [5]. Sin embargo, la prevalencia ha disminuido, incluso para las tasas de hospitalización y muerte en países como Estados Unidos, Dinamarca, Francia, Alemania, Holanda, España y Suiza [6, 7].

En Colombia, un estudio desarrollado en Bogotá entre 1997 y 2003, aplicando una metodología de series de tiempo que incluyó a 12.638 pacientes a quienes se les prac-

ticó endoscopia de vías digestivas, reportó que 4,1% tenían úlcera gástrica, de las cuales 56,4% del total se ubicaron en el cuerpo gástrico. Este estudio también reportó una disminución en la proporción de presentación de úlceras gástricas [8].

Tabla 1. Indicaciones aprobadas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

| | |
|------------------------------|--|
| Omeprazol magnésico | <ul style="list-style-type: none"> • Úlcera péptica y duodenal. • Esofagitis por reflujo. • Síndrome de Zollinger-Ellison. |
| Esomeprazol magnésico | <ul style="list-style-type: none"> • Reflujo gastroesofágico (RGE), tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo, tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada; tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico. • En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar el <i>Helicobacter pylori</i>. • Cicatrización de la úlcera duodenal asociada con el <i>Helicobacter pylori</i>, prevención de recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con <i>Helicobacter pylori</i>. • Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison. • Mantenimiento de la homeostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales después del tratamiento con esomeprazol para infusión. |
| Rabeprazol sódico | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la úlcera duodenal activa, úlcera gástrica activa benigna. • Reflujo gastroesofágico sintomático erosivo o ulcerativo y tratamiento a largo plazo de la RGE. |
| Lansoprazol | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la dispepsia, úlcera péptica (en el estómago o duodeno), reflujo gastroesofágico y el síndrome de Zollinger-Ellison, así como terapia coadyuvante en el tratamiento de las infecciones por el <i>Helicobacter pylori</i>. |
| Pantoprazol sódico | <ul style="list-style-type: none"> • Alternativo y coadyuvante en la terapia de mantenimiento en úlcera gástrica, úlcera duodenal, y esofagitis por reflujo. |

Usos autorizados en Colombia para los inhibidores de la bomba de protones. Consulta: datos de productos Invima. Revisado el 19 de enero de 2012. Disponible en http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.

De acuerdo con lo anterior, es necesario conocer el uso de los IBP en la prevención y tratamiento de la enfermedad ácido péptica, para lo cual es importante determinar la calidad de los estudios farmacoeconómicos realizados hasta la fecha. En la literatura se han efectuado revisiones sistemáticas asociadas al uso de los IBP para el tratamiento de reflujo gastroesofágico, hemorragias en el tracto gastrointestinal, erradicación de *H. pylori* y en la terapia combinada con AINE y corticosteroides; pero no existen, a la fecha, revisiones sistemáticas y evaluaciones de la calidad metodológica de publicaciones dedicadas al estudio de costo-efectividad de los inhibidores de la bomba de protones

en la prevención y tratamiento de las úlceras gastrointestinales [9]. En consecuencia, el objetivo del presente artículo es evaluar la calidad metodológica de estudios farmacoeconómicos, relacionados con el uso de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención y tratamiento de la enfermedad ácido péptica.

METODOLOGÍA

Criterios de inclusión y exclusión

Para el estudio, se seleccionaron artículos indexados al ámbito internacional, siguiendo los criterios de inclusión: tratamiento de úlcera péptica y gástrica con inhibidores de bomba de protones a nivel preventivo o curativo, población adulta mayor de 18 años, estudios con análisis económico en el uso de IBP para la patología primaria, costo efectividad (CE), costo utilidad (CU), costo beneficio (CB) y minimización de costo (MC) y año irrestricto. Se excluyeron aquellos en idioma diferente al español e inglés y en los que los IBP se usan como tratamiento de enfermedades como hemorragia de vías digestivas altas (HVDA), reflujo gastroesofágico (RGE), síndrome de Zollinger-Ellison o como adyuvante en la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Identificación y selección

Se realizó una estrategia de búsqueda utilizando las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, LILACS. Se emplearon los siguientes términos MeSH: MEDLINE (“proton pump inhibitors” [MeSH] y “costs and cost analysis” [MeSH]), EMBASE (“proton pump inhibitor”/exp y “cost effectiveness analysis”/exp y “stomach ulcer”/exp, y en LILACS: análisis costo-efectividad (CE), análisis costo-beneficio (CB), costo-utilidad (CU), minimización de costos (MC), inhibidores de la bomba de protones (IBP), úlcera gástrica (UR); con fecha de corte octubre de 2011.

Del grupo de investigadores, tres revisores identificaron independientemente los artículos elegibles entre títulos, y en aquellos en los que existió desacuerdo se hizo un consenso para la selección de los artículos primarios de los artículos seleccionados; se obtuvo en texto completo para la posterior revisión metodológica. En este proceso se encontraron 197 títulos, de los cuales 32 cumplieron los criterios de inclusión; además, se descartaron 19 por tratarse de estudios clínicos que no abordaban el análisis desde el punto de vista económico y de estos se eligieron 13. Se excluyó uno en el que el cuerpo del artículo se encontraba en mandarín, uno por ser una revisión sistemática de la literatura y uno por literatura gris, en el que el único material disponible eran las memorias de un congreso. Este procedimiento redujo a diez los artículos para el análisis.

Evaluación de la calidad

Para evaluar la calidad de los 10 artículos seleccionados, se aplicó el instrumento QHES (*Quality of Health Economic Studies*) planteado por Ofman *et al.*, [10], en el cual se establecen 16 criterios que determinan la calidad de los análisis económicos en salud (tabla 2). Con el fin de darle fortaleza metodológica al estudio, se realizó una revisión por pares de cada uno de los artículos en texto completo; los pares revisaron cada artículo y lo calificaron de manera independiente. En caso de desacuerdo entre los evaluadores, se determinó por consenso el puntaje definitivo de cada artículo.

Recolección de los datos

En la revisión de cada uno de los artículos, se extrajeron datos que son relevantes para el análisis de la evidencia, como tipo de estudio, comparadores, perspectiva del modelo utilizado, tipo de modelo, perspectiva del país, duración del modelo, duración del tratamiento biológico, tasa de descuento, año de análisis y patrocinador del estudio.

RESULTADOS

De los estudios seleccionados, cuatro fueron de costo-efectividad, dos de costo utilidad, tres de análisis de costos y uno de minimización de costos. En primera instancia, cada uno de los artículos se revisó de manera pareada para establecer sus características y evaluar su calidad. El 40% de los estudios utilizaron el omeprazol como medicamento comparador principal. También se utilizaron medicamentos como el lansoprazol y dexlansoprazol, el rabeprazol y pantoprazol, entre otros. En el 50% de los estudios, la perspectiva fue de tercer pagador. El 40% tuvieron perspectiva social y uno se planteó desde la institución prestadora de servicios de salud. Como hallazgo importante de la totalidad de los estudios farmacoeconómicos evaluados, solo el 30% de ellos utilizó un modelo como vehículo para el estudio, en particular modelos de Markov o árboles de decisión. Los artículos se seleccionaron por países, así: dos españoles, tres norteamericanos y los cinco restantes fueron para Alemania, Canadá, Corea, Líbano y Países Bajos (tabla 2).

Cinco artículos tuvieron un horizonte temporal de estudio mayor a un año, pero solo tres utilizaron tasa de descuento. En los demás artículos, el descuento no se hizo debido a que el horizonte temporal fue menor a un año o porque, sencillamente, no se tuvo en cuenta. Además, en el 50% de los estudios no se declara el origen de los recursos que financiaron la investigación, razón por la cual es difícil inferir si existieron potenciales conflictos de interés en la realización de estos estudios. Los artículos revisados se publicaron en la última década.

Tabla 2. Comparaciones de las características de estudio.

| Comparadores* | García <i>et al.</i> , [14] | Lanas, [11] | Vonkeman <i>et al.</i> , [16] | Saini <i>et al.</i> , [17] | Corine <i>et al.</i> , [15] | Thomas <i>et al.</i> , [13] | Nasser <i>et al.</i> , [12] | Nam <i>et al.</i> , [18] | Cameron <i>et al.</i> , [19] | Earnshaw <i>et al.</i> , [20] |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| IBP | | x | | x | | x | | | | |
| Omeprazol | x | | x | | | | x | | | x |
| Celecoxib | | | | | | | | | x | |
| Naproxeno + Ranitidina | | | | | | | | | x | |
| Esomeprazol | | | x | | | | | | | |
| Lansoprazol | | | | | | | | x | | |
| Rabeprazol | | | x | | | | | x | | |
| Pantoprazol | x | | x | | x | | | | | |
| Manejo tradicional | | | | | | | | | | |
| Hidróxido de aluminio | | | No | | x | | | | | |
| Anti-H ₂ | | | No | | x | | | | | |
| Perspectiva del modelo | Pagador | Pagador | Prestador | Pagador | Sociedad | Pagador | Social | Social | Tercer pagador | Tercer pagador |
| Tipo de modelo | No se basó en un modelo | No se basó en un modelo | No se basó en un modelo | Markov | No se basó en un modelo | No se basó en un modelo | No se basó en un modelo | No se basó en un modelo | Árbol de decisión | Markov |
| Perspectiva del país (lugar) | España | España | Países Bajos | Estados Unidos | Alemania | Estados Unidos | Beirut, Líbano | Corea | Canadá | Estados Unidos |

Tabla 2. Comparaciones de las características de estudio (continuación).

| Comparadores* | García <i>et al.</i> , [14] | Lanas, [11] | Vonkeman <i>et al.</i> , [16] | Saini <i>et al.</i> , [17] | Corine <i>et al.</i> , [15] | Thomas <i>et al.</i> , [13] | Nasser <i>et al.</i> , [12] | Nam <i>et al.</i> , [18] | Cameron <i>et al.</i> , [19] | Earnshaw <i>et al.</i> , [20] |
|---|-----------------------------|---------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--|---|
| Duración del modelo (años) | 0,75 | N/A | 2 años | Tiempo de vida | 0,5 años | 4 | 0,5 | 1 año | 1 año | Tiempo de vida |
| Duración del tratamiento biológico (años) | 0,0192 (siete días) | No se declaró | Variable | No se declaró | 0,5 años | No se declaró | 0,5 | N.R. | 60 días | Variable: mientras los pacientes tomaron aspirina, 81 mg, se adicionó omeprazol genérico, 20 mg/día |
| Tasa de descuento | Ninguna | N/A | Ninguna | 3% | No | Ninguna | No | N.R. | 5% | 3% anual |
| Año de análisis | 2002 | 2004 | 2001-2003 | 2007 | 2003-2006 | 2010 | 2009 | 2011 | 2008 | N.R. |
| Patrocinador del estudio | N.R. | N.R. | N.R. | Wyeth | NOHRD | Plan de salud | N.R. | N.R. | Nova Scotia Health Research Foundation | Industrias Bayer |

IBP = inhibidores de la bomba de protones.

N.R.: no reporta.

N/A: no aplica.

Anti-H₂: antagonistas de los receptores de histamina clase 2.

* El artículo de Thomas *et al.*, [13], Saini *et al.*, [17], al igual que el artículo de Lanas, [11], no mencionan IBP específicos, solo costean el grupo farmacológico como un todo.

La evaluación de la calidad de los estudios farmacoeconómicos se efectuó con el instrumento QHES (*Quality of Health Economic Studies*). Los estudios alcanzaron un puntaje promedio de 66,6 con un rango entre 33 y 94 (tabla 3). El análisis detallado global de la tabla 3 permite hacer las siguientes observaciones:

1. Los criterios 1 y 7 fueron plenamente satisfechos por todos los artículos. Esto es, el objetivo y la metodología de extracción de datos del estudio fueron explícitos.
2. Los criterios 3, 4, 9, 13 y 15 que corresponden a i) las estimaciones de las variables utilizadas en el análisis, ii) los análisis de subgrupos, iii) la medición de costos, iv) la elección del modelo económico, los principales supuestos y las limitaciones del estudio y v) las conclusiones y recomendaciones del estudio, tuvieron una calificación media inferior al máximo que oscila entre el 10% y el 30%. Ocho estudios tomaron la mejor evidencia disponible y dos no cumplieron con este criterio; en siete estudios los análisis de subgrupos se predefinieron al inicio; mientras que la medición de costos fue apropiada y la metodología para la estimación de cantidades y costos unitarios estuvo claramente descrita en ocho estudios; solo un estudio no cumplió con el criterio de que las conclusiones y recomendaciones en general están justificadas y se basaron en los resultados.
3. Los criterios 2, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 14 y 16 tuvieron niveles de satisfacción entre 40%-60% inferior al máximo en promedio. Dados estos hallazgos, resulta la baja calidad de los artículos examinados (tabla 3).

Tabla 3. Calidad de los estudios económicos.

| Criterio | García <i>et al.</i> , [14] | Lanas <i>et al.</i> , [11] | Vonkeman <i>et al.</i> , [16] | Saini <i>et al.</i> , [17] | Corine <i>et al.</i> , [15] | Thomas <i>et al.</i> , [13] | Nasser <i>et al.</i> , [12] | Nam <i>et al.</i> , [18] | Cameron <i>et al.</i> , [19] | Earnshaw <i>et al.</i> , [20] |
|----------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 1 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 2 | - | + | - | + | + | - | - | + | + | + |
| 3 | + | + | + | - | + | + | - | + | + | + |
| 4 | + | + | - | + | - | + | - | + | + | + |
| 5 | - | - | + | + | + | - | - | - | + | + |
| 6 | - | - | + | + | + | - | - | - | + | - |
| 7 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 8 | + | - | - | + | + | - | - | - | + | + |
| 9 | - | + | + | + | + | + | + | - | + | + |
| 10 | - | - | + | + | + | - | + | - | + | + |
| 11 | - | + | + | - | + | - | - | - | + | + |

Tabla 3. Calidad de los estudios económicos (continuación).

| Criterio | García <i>et al.</i> , [14] | Lanas <i>et al.</i> , [11] | Vonkeman <i>et al.</i> , [16] | Saini <i>et al.</i> , [17] | Corine <i>et al.</i> , [15] | Thomas <i>et al.</i> , [13] | Nasser <i>et al.</i> , [12] | Nam <i>et al.</i> , [18] | Cameron <i>et al.</i> , [19] | Earnshaw <i>et al.</i> , [20] |
|--------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 12 | + | + | + | - | + | - | - | - | + | - |
| 13 | + | + | - | + | + | + | - | - | + | + |
| 14 | + | + | + | + | - | + | - | - | - | + |
| 15 | + | - | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 16 | - | + | - | - | + | + | - | - | + | + |
| Total | 57 | 64 | 78 | 74 | 95 | 53 | 34 | 33 | 94 | 86 |

+ Criterio encontrado en el estudio.

- Todo o parte no fue encontrado en el estudio.

* Dieciséis criterios del "Quality of Health Economic Studies (QHES) instrument".

Tabla de puntuación de los diferentes artículos

| | |
|----|---|
| 1 | ¿El objetivo del estudio fue presentado en una forma clara, específica y mensurable? (7 puntos). |
| 2 | ¿Se menciona la perspectiva del análisis (de la sociedad, tercer pagador, etc.) y las razones para su selección? (4 puntos). |
| 3 | ¿Las estimaciones de las variables utilizadas en el análisis fueron tomadas de la mejor evidencia disponible (es decir, ensayo clínico aleatorizado - el mejor, la opinión de expertos - el peor)? (8 puntos). |
| 4 | ¿Si las estimaciones provienen de un análisis de subgrupos, ellos fueron predefinidos al inicio del estudio? (1 punto). |
| 5 | ¿La incertidumbre fue manejada por 1) análisis estadístico para hacer frente a los acontecimientos al azar, 2) análisis de sensibilidad para cubrir una serie de supuestos? (9 puntos). |
| 6 | ¿Se realizó el análisis incremental entre las alternativas para recursos y los costos? (6 puntos). |
| 7 | ¿La metodología para la extracción de datos (incluyendo el valor de los estados de salud y otros beneficios) fue mencionada? (5 puntos). |
| 8 | ¿El horizonte de análisis da tiempo a la ocurrencia de todos los resultados relevantes e importantes? ¿Los costos y beneficios que van más allá de un año fueron descontados (3% a 5%) y se justificó la tasa de descuento? (7 puntos). |
| 9 | ¿La medición de los costos fue apropiada? y ¿la metodología para la estimación de cantidades y los costos unitarios estuvieron claramente descritos? (8 puntos). |
| 10 | ¿La(s) medida(s) de resultado primario para la evaluación económica fueron claramente mencionada(s) y se incluyeron los desenlaces principales de corto, largo plazo; y desenlaces negativos? (6 puntos). |

Tabla de puntuación de los diferentes artículos (continuación)

| | |
|----|---|
| 11 | ¿Las medidas de los desenlaces en salud/escalas fueron válidas y confiables? Si previamente las medidas probadas en validez y confiabilidad no estuvieron disponibles, ¿fue dada una justificación para las medidas/escalas usadas? (7 puntos). |
| 12 | ¿El modelo económico (incluida la estructura), los métodos de estudio y análisis, y los componentes del numerador y el denominador se presentaron de manera clara, transparente? (8 puntos). |
| 13 | ¿La elección del modelo económico, los principales supuestos y las limitaciones del estudio fueron declarados y justificados? (7 puntos). |
| 14 | ¿El autor(s) discutió explícitamente la dirección y magnitud de los sesgos potenciales? (6 puntos). |
| 15 | ¿Estuvieron las conclusiones/recomendaciones del estudio justificadas y se basaron en los resultados del estudio? (8 puntos). |
| 16 | ¿Hubo una declaración que revelara la fuente de financiación del estudio? (3 puntos). |

Evaluaciones económicas parciales: estudios de descripción de costos

Lanas, [11], usó medidas absolutas para cuantificar el efecto de un tratamiento con el número necesario de pacientes a tratar (NNT), haciendo una descripción de los costos evitados de acuerdo con diferentes estrategias de prevención (COX-2 *versus* antiinflamatorios no esteroides más genérico/agente gastroprotector de marca); el costo del medicamento y la duración del tratamiento se utilizaron para estimar los costos. Los autores concluyen que las estrategias actuales de prevención para reducir graves eventos gastrointestinales asociados con antiinflamatorios no esteroides son rentables en función del riesgo del paciente, siendo estrategia COX-2 la más rentable si se asocia con una reducción de los eventos del tracto gastrointestinal inferior (tabla 4 - 5).

Nasser *et al.*, [12], realizaron un estudio acerca la utilización de los IBP según la vía de administración al paciente. El estudio es de tipo prospectivo con un horizonte temporal de siete meses. Los autores encontraron preferencial la vía intravenosa para aquellos pacientes con dificultades tanto para la administración como para la absorción de la medicación por vía oral o por tratamientos concomitantes que tienen como efecto secundario úlceras gastrointestinales, incluyendo los sobrecostos debido a la necesidad de un control por parte del personal farmacéutico clínico. Por esta razón, los autores recomiendan reconsiderar los patrones de prescripción e indicación, dado que se pueden ahorrar costos operativos de la aplicación de IBP intravenosos por US\$ 17.732 en la población del estudio (tabla 6).

Thomas *et al.*, [13], identificaron los costos derivados de la inadecuada prescripción de los IBP, en un centro hospitalario de alta complejidad, tanto en pacientes hospitalizados como en aquellos que fueron dados de alta; con base en un análisis longitudinal y retrospectivo, para un período de cuatro años, de las prescripciones o recetas médicas que ordenan el consumo de IBP. Encontraron que el 68% de los pacientes fueron i) mal prescritos con IBP tras la salida hospitalaria y ii) inadecuadamente prescritos en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y de cuidado coronario (UCC). Una consecuencia del uso inapropiado de los IBP fue un costo estimado de US\$ 3.013.069 para los pacientes y los aseguradores en Estados Unidos (tabla 6).

Tabla 4. Características de los estudios de descripción de costos (evaluaciones económicas parciales).

| Estudio | Objetivo del estudio | Supuestos del modelo | Fuente: costos |
|-----------------------------|--|--|--|
| Lanas, [11] | <ul style="list-style-type: none"> Analizar la administración de agentes protectores gástricos en asociación con los AINE, <i>versus</i> inhibidores de la ciclo-oxygenasa-2 (COX-2), selectivos agentes protectores gástricos mediante la comparación del número necesario de pacientes a tratar (NNT) de los distintos estudios comparados. | <ul style="list-style-type: none"> Las complicaciones incluyen: sangrado gastrointestinal (GI) superior de origen péptico; perforación del tracto gastrointestinal y estenosis pilórica antral; úlcera péptica por medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Las poblaciones de los diferentes estudios son comparables y de ellas se puede extrapolar los datos de efectividad dados por el NNT. | <ul style="list-style-type: none"> Los costos fueron proporcionados y estimados por IASIST, http://www.solucient.com. |
| Nasser <i>et al.</i> , [12] | <ul style="list-style-type: none"> Evaluar la idoneidad de la indicación y de la vía de administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Medir el impacto en los costos asociados. | <ul style="list-style-type: none"> Los IBP son los medicamentos más indicados para el tratamiento de problemas gastrointestinales. Uso inadecuado de la vía intravenosa (IV) - vía de administración. Indicaciones inadecuadas. Dosis de menor medida de manera incorrecta. Duración de la terapia. | <ul style="list-style-type: none"> Se realizó por la comparación del uso adecuado de la aplicación de los medicamentos según su vía de administración. Se analizó el costo según la vía de administración, el costo de la jeringa, costo de la solución y el tiempo de administración. |

Tabla 4. Características de los estudios de descripción de costos (evaluaciones económicas parciales) (continuación).

| Estudio | Objetivo del estudio | Supuestos del modelo | Fuente: costos |
|-----------------------------|--|--|--|
| Thomas <i>et al.</i> , [13] | <ul style="list-style-type: none"> • Describir en un análisis longitudinal la incidencia y las razones para la iniciación hospitalaria de la terapia con IBP. • Identificar la proporción de miembros que continuaron en terapia con IBP tras ser dados de alta y no están médicamente justificados. • Estimar los costos totales incurridos por la organización de atención médica y sus miembros debido a una inapropiada continuación de la terapia con IBP iniciada en el hospital y prolongada después del alta. | <p>El estudio no se basó en un modelo, pero se asumió que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes que no tuvieron una indicación apropiada para la terapia con supresores de ácido recibieron un IBP para profilaxis de úlcera por estrés. • Los diagnósticos fueron completos y bien codificados. • 90 días previos al ingreso del paciente al hospital y 30 días posteriores desde su salida, son el tiempo adecuado para identificar el uso previo real de IBP y el aparente nuevo uso de IBP, respectivamente. • El uso de corticosteroides usualmente prescritos en condiciones como bronquitis, asma, nefritis, colitis, artropatía, etc., no fue razón para recurrir a la sobredosificación con IBP. • Que el uso concomitante de IBP con antiinflamatorios no esteroides y medicamentos como warfarina no formó parte de un diagnóstico apropiado en los pacientes recientemente dados de alta | <p>Costo del medicamento, tarifa por expendio, copago del paciente y aseguradora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reclamaciones médicas y de la farmacia (1500 Health Insurance Claim Form, Medicare & Medicaid Services [CMS]-1450 Claim Form) <p>Costo de terapia inapropiada con IBP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se calculó como el costo total de la farmacia incurrido por la organización de atención médica, incluyendo costo del medicamento, tarifa por expendio, copagos del paciente y coseguro. |

IBP = inhibidores de la bomba de protones.

NNT = número necesario de pacientes a tratar.

Tabla 5. Resultados de los estudios de descripción de costos (evaluaciones económicas parciales).

| Estudio | Factor de riesgo | Precio mínimo | Precio máximo |
|-------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| Lanas, [11] | Edad < 65 años | € 12.405 – € 50.589 | € 42.157 – € 67.692 |
| | Edad 65 a 74 años | € 4.562 – € 19.162 | € 15.968 – € 25.641 |
| | Edad > 75 años | € 1.825 – € 5.511 | € 6.387 – € 10.256 |
| | Antecedente de úlcera | € 2.190 – € 9.198 | € 7.665 – € 12.307 |
| | Antecedente de úlcera sangrante | € 2.007 – € 8.431 | € 7.026 – € 11.282 |

Tabla 6. Resultados de los estudios de descripción de costos (evaluaciones económicas parciales).

| Estudio | Comparadores | Costo total* |
|-----------------------------|-------------------------------|--|
| Thomas <i>et al.</i> , [13] | N/A | <p>Costo para la organización: \$ 2.148.122</p> <p>Costo total para la organización y los miembros: \$ 3.013.069</p> |
| Nasser <i>et al.</i> , [12] | Vía de administración del IBP | De insumos de acuerdo con la vía de administración |

* Asociado a la continuación inapropiada de la terapia con inhibidores de la bomba de protones durante los cuatro años de estudio (incluye costos de medicamentos, tarifa de dispensación, copagos y coseguros, costos pagados por la organización y por los miembros).

N/A = no aplicable.

Estudios de minimización de costos

García *et al.*, [14], condujeron un estudio de minimización de costos, comparando dosificaciones diarias de omeprazol y pantoprazol intravenosos en las enfermedades más frecuentes que forman parte de los trastornos ácido-pépticos. Se midió el tratamiento en miligramos (mg) de cada IBP por día y encontraron que se suele emplear la mitad de la dosis de pantoprazol (40 mg/día) frente a la dosis de omeprazol (80 mg/día) en el conjunto de patologías ($p < 0,05$). También encontraron que la pauta de dosificación fue estadísticamente diferente y concluyeron que los tratamientos con pantoprazol son 54% más económicos, con costo medio de € 53,9, que los de omeprazol, con costo medio de € 118, (tabla 7- 8).

Tabla 7. Características de los estudios de minimización de costos.

| Estudio | Objetivo del estudio | Supuestos del modelo | Fuente: costos |
|-----------------------------|---|---|---|
| García <i>et al.</i> , [14] | <ul style="list-style-type: none"> Comparar y cuantificar el hábito prescriptor del omeprazol frente al del pantoprazol intravenoso en las enfermedades más frecuentes relacionadas con el ácido, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera duodenal y úlcera gástrica. | <ul style="list-style-type: none"> El estudio no se basó en un modelo. | <p>Costo medio de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Para los IBP intravenosos, el precio de venta del laboratorio (PVL) y para las bolsas de suero fisiológico, fue el obtenido en cada hospital. |

Tabla 8. Resultados de los estudios de minimización de costos.

| Estudio | Comparador | Costo total* |
|--------------------------------|-------------|--------------|
| García <i>et al.</i> , [14] | Omeprazol | € 113,4 |
| | Pantoprazol | € 53,0 |

* Los costos corresponden a los costos de tratamiento de la úlcera gástrica con cada IBP; el costo de tratamiento se calculó como la suma entre el costo medio de los viales consumidos para cada IBP y el costo medio de las bolsas de suero fisiológico consumidas.

Estudios de costo-efectividad

Una de las grandes dificultades que resulta del análisis de este tipo de estudios, es que dado lo heterogéneo de los mismos no son enteramente comparables en cuanto a sus resultados. Además, estos se reportan en diferentes monedas. Por estas razones, los resultados se informan en varias tablas separadas. Los estudios de costo-efectividad se analizaron con base en sus características generales: objetivo del estudio y vehículo de análisis, supuestos del modelo y fuentes de los datos de costos y de efectividad.

Algunos estudios evaluados utilizaron medidas abreviadas de costo-efectividad generales para toda la población, como el estudio desarrollado por Corine *et al.*, [15], donde el objetivo fue comparar el uso de terapia escalonada en ascenso y en descenso (hidróxido de aluminio, anti- H_2 y pantoprazol, o viceversa), donde la estrategia dominante fue el uso de la terapia en ascenso con un ICER de € 425,76. En el trabajo de Vonkeman *et al.*, [16], se estudió la costo-efectividad de la utilización de IBP en una cohorte de pacientes de un servicio de salud holandés, los cuales tenían factores de riesgo asociados; en este estudio, la alternativa dominante fue utilizar el IBP pantoprazol con un ICER de € 50,094. Otros estudios calcularon razones de costo-efectividad incremental por edades, como es el caso del estudio de Saini *et al.*, [17], donde se comparó la utilización de IBP en pacientes que habían recibido tratamientos prolongados con ASA (ácido acetil-salicílico) más un IBP, en comparación con el uso de clopidogrel más un IBP; el desenlace final fue la aparición de hemorragia de vías digestivas altas. Este estudio concluyó que los IBP OTC (*over the counter*), es decir, de venta libre, fueron costo-efectivos para el promedio de pacientes estudiados, el ICER fue discriminado por edades a los 50, 65 y 80 años. Nam *et al.*, [18] estudiaron la costo-efectividad en la utilización de IBP solos *versus* IBP en coterapia con otros fármacos, como los protectores de mucosa, los agentes procinéticos y los antiácidos. La medida de efectividad utilizada fue el promedio de puntaje terapéutico, calculado mediante escala desarrollada para este estudio. Por su parte, el costo fue el cálculo del uso de medicamentos por un mes; la estrategia más costo-efectividad fue la utilización de IBP como monoterapia con un ICER de 1,07; la combinación de más de dos medicamentos incrementó el costo de 1,8 a 2,4 veces y la tasa de adherencia al tratamiento disminuyó al aumentar el número de medicamentos.

Por último, según el vehículo de análisis, Saini *et al.*, [17], utilizaron modelos de Markov; Vonkeman *et al.*, [16] y Corine *et al.*, [15], efectuaron el seguimiento y cuantificación de costos de una cohorte de pacientes con la condición estudiada y, por último, Nam *et al.*, [18] realizaron un seguimiento de los costos y los resultados de pacientes con un ANOVA. Así, por medio de diferentes vehículos, es posible obtener medidas de costo-efectividad. Ciertamente, de conformidad con la exactitud, características de la enfermedad o condición estudiada y precisión requerida ver tablas 9 y 10.

Tabla 9. Características de los estudios de costo-efectividad.

| Estudio | Objetivo del estudio | Supuestos del modelo | Fuente: costos | Fuente: efectividad |
|-------------------------------|--|---|--|--|
| Vonkeman <i>et al.</i> , [16] | <ul style="list-style-type: none"> • Hacer un estudio de costo-efectividad, basado en los datos de efectividad, y estudio de costos de la cohorte conducida por “Enschede health care district of the Netherlands”. | <ul style="list-style-type: none"> • Similitud en los grupos de pacientes a comparar, casos y controles de la misma cohorte. • Pacientes con complicaciones gastrointestinales graves. • Efectos adversos potencialmente similares en ambos grupos del estudio. | <ul style="list-style-type: none"> • Medicación: guía alemana de precios de medicamentos, indagando por varios inhibidores de la bomba. • Directos: tarifario alemán para servicios hospitalarios, tarifario alemán para especialistas médicos, manual de costeo alemán. • Indirectos: no se tomaron en cuenta. | <ul style="list-style-type: none"> • Cohorte conducida por “Enschede health care district of the Netherlands”. |
| Saini <i>et al.</i> , [17] | <ul style="list-style-type: none"> • Estudiar la costo-efectividad de utilizar medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la prevención de sangrados gastrointestinales, en pacientes que utilizan ácido acetilsalicílico por tiempo prolongado a bajas dosis como prevención de eventos cardiovasculares. | <ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio a los 65 años (rango entre 50 y 80 años). • Categoría de riesgo de hemorragia de vías digestivas altas en un rango desde el riesgo promedio hasta un riesgo aumentado en ocho veces. • Efectividad de los inhibidores de bomba de protones de 66% (rango 25%-75%). • Costo de los inhibidores de bomba de protones US\$ 250 (rango US\$ 250-1.400). | <p>Costos de medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fueron extraídos de “Healthcare cost and utilization project (HCUP)”, “red book, 2007” y “consumers Union, 2007”. <p>Costos de hospitalización</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Healthcare cost and utilization project, 2007”. DRG categories 147-178. | <ul style="list-style-type: none"> • Datos reportados por “Steering”. • Búsqueda en MEDLINE para estudios publicados desde 1980, usando los términos de búsqueda “aspirin, bleeding or hemorrhage, gastrointestinal, and proton pump inhibitor”. |

Tabla 9. Características de los estudios de costo-efectividad (continuación).

| Estudio | Objetivo del estudio | Supuestos del modelo | Fuente: costos | Fuente: efectividad |
|-----------------------------|--|---|--|---|
| Corine <i>et al.</i> , [15] | <ul style="list-style-type: none"> • Comparar la terapia de escalonamiento <i>versus</i> terapia de desescalonamiento con antiácidos, anti-H₂, e inhibidores de la bomba de protones en pacientes con dispepsia <i>de novo</i>. | <ul style="list-style-type: none"> • Similitud en los grupos de pacientes a comparar * pacientes con dispepsia <i>de novo</i> sin endoscopia *. • Escalas de calidad de vida y cambios de hábito son sensibles para detectar cambios a las cuatro semanas. • Los costos de monitoreo de ambos esquemas de manejo son iguales. • No diferencia en efectos adversos entre los dos tipos de terapia. | <ul style="list-style-type: none"> • Costos monitoreo: se obtuvieron de los datos publicados en el ensayo DIAMOND, en euros 2006. • Medicación: promedio de costos de antiácidos, antagonistas H₂, e inhibidores de bombas de protones de precio al público. • Directos: guías alemanas para estudios económicos en cuidado de la salud. • Indirectos: guías alemanas para estudios económicos en cuidado de la salud. | <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico DIAMOND y guías práctica clínica Canadá y UK. |
| Nam <i>et al.</i> , [18] | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la efectividad terapéutica de administrar IBP para idiopatías negativas para <i>H. pylori</i> y pacientes con úlcera péptica inducidos por otros medicamentos. Además, se comparan las terapias con solo el uso de los IBP y terapias combinadas con medicamentos antiulcerosos. | <ul style="list-style-type: none"> • No reportados. | <p>Monitoreo de los costos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No fueron mencionados. <p>Costos de medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se calcularon de los precios de reembolso sugeridos por “Health Insurance Review Agency, HIRA 2009”. <p>Costos de hospitalización:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluados en el “Department of Gastroenterology of Medical Center in Daegu, Korea 2008”, y clasificados según categoría de enfermedad “statistical standards classification of diseases by Korean statistical Information Service KOSIS”: [úlceras gastrointestinal (UG), código K25; úlcera duodenal (UD), código K26, desde 01/01/2007 al 31/12/2008]. <p>Costos indirectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No fueron mencionados. | <ul style="list-style-type: none"> • Se realizó un análisis de todos los pacientes que ingresaban al departamento de gastroenterología en el centro médico de Daegu (Corea) desde 01/01/2007 al 31/12/2008, con el siguiente criterio de exclusión: pacientes que hayan recibido terapia con antibióticos para <i>H. Pylori</i>. |

Tabla 10.1. Resultados de los estudios de costo-efectividad

| Estudio | Comparador | Costos totales | Edad de los pacientes | ICER (LYS) |
|----------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------|--------------|
| Saini <i>et al.</i> , [17] | IBP de venta libre | US\$ 250* | 50 años | US\$ 80.000 |
| | | | 65 años | US\$ 40.000 |
| | | | 80 años | US\$ 17.000 |
| | IBP de venta con fórmula médica | N.R. | 50 años | US\$ 100.000 |
| | | | 65 años | US\$ 51.000 |
| | | | 80 años | US\$ 25.000 |

IBP = inhibidores de la bomba de protones.

N.R. = no reporta.

* Costo de los inhibidores de bomba de protones US\$ 250 (rango US\$ 250-1.400).

Tabla 10.2. Resultados de los estudios de costo-efectividad

| Estudio | Comparador | Costos totales | Costos por evento mejorado | ICER (LYS) |
|-------------------------------|---|----------------------------------|----------------------------|-----------------|
| Corine <i>et al.</i> , [15] | Pantoprazol - Anti-H ₂ . Hidróxido de aluminio | € 79.140/148.664 | € 460,26 | Dominado |
| | Pantoprazol. Hidróxido de aluminio - Anti-H ₂ . | € 77.671/145.185 | € 425,76 | € 425,76 |
| Vonkeman <i>et al.</i> , [16] | Con IBP* | € 165.770 (160.789 a 173.444) | € 4.907 (2.813 a 6.290) | € 50.094** |
| | Sin IBP* | € 115.676 (114.874 a 116.493) | Sin información | Sin información |

* Inhibidores de bomba de protones usados: omeprazol magnésico, omeprazol, rabeprazol, esomeprazol.

** El cálculo de los costos totales se hizo extrapolando los costos obtenidos a una cohorte de 2.000 pacientes: el 50% tratado con IBP y el otro 50% no, recibió manejo habitual.

Tabla 10.3. Resultados de los estudios de costo-efectividad

| Estudio | Comparador | Costo-efectividad (registro terapéutico/ W 10.000 costo medicamentos) |
|--------------------------|---------------------------|--|
| Nam <i>et al.</i> , [18] | Solamente uso de IBP | 1,07 |
| | Uso de IBP + AA | 0,78 |
| | Uso de IBP + PK | 0,75 |
| | Uso de IBP + MP | 0,72 |
| | Uso de IBP + AA + PK | 0,57 |
| | Uso de IBP + AA + MP | 0,49 |
| | Uso de IBP + PK + MP | 0,52 |
| | Uso de IBP + AA + PK + MP | 0,45 |

AA (antiácidos); PK (agentes procinéticos); MP (protectores de mucosa).

Estudios de costo-utilidad

De los estudios considerados, dos hicieron uso de los QALY como medida de efectividad, ambos para Estados Unidos (tablas 11 y 12). Cameron *et al.*, [19], compararon el naproxeno 500 mg dos veces al día contra seis estrategias de tratamiento: i) naproxeno (500 mg dos veces al día) + misoprostol (200 µg dos veces al día), ii) celecoxib (200 mg una vez al día), iii) naproxeno (500 mg dos veces al día) + misoprostol (200 µg cuatro veces al día), iv) naproxeno (500 mg dos veces al día) + ranitidina (150 mg dos veces al día), v) naproxeno (500 mg dos veces al día) + omeprazol (20 mg una vez al día) y vi) naproxeno (500 mg dos veces al día) + ranitidina (300 mg dos veces al día) en relación con los regímenes gastroprotectores alternativos en la prevención de complicaciones gastrointestinales (GI) (tabla 11), con base en un árbol de decisión que simula la ocurrencia de complicaciones gastrointestinales entre pacientes de edad avanzada a quienes se les administró durante un año AINE. El estudio comparó los IBP con regímenes gastroprotectores alternativos en la prevención de complicaciones GI. La razón incremental costo-utilidad (RICU) de los IBP en relación con el solo naproxeno fue de US\$ 206.364 por QALY ganado. Al respecto es preciso hacer un comentario: haciendo cálculos con los datos reportados por los autores se observa una discrepancia de US\$ 49, la cual es irrelevante, pues representa tan solo 0,023% del costo por QALY ganado. Las demás alternativas de tratamiento tienen mayores costos por QALY ganado. Además, de acuerdo con el estudio de Cameron *et al.*, [19], en pacientes que tienen antecedentes de úlceras con complicaciones, los IBP tienen RICU de US\$ 24.277 por QALY ganado, mientras que para los pacientes que no presentan esos antecedentes, el RICU por QALY ganado fue de US\$ 40.876.

Earnshaw *et al.*, [20], realizaron un modelo de Markov, que cubre todo el período de vida, para comparar los costos y resultados de ASA solo *versus* ASA + IBP (omeprazol 20 mg una vez por día) frente a no realizar tratamiento. En pacientes que usaron ASA como prevención de enfermedad coronaria, los autores encontraron que la aspirina como monoterapia fue la alternativa más costo-efectiva y menos costosa incluso sobre la alternativa de no realizar tratamiento, con costos de US\$ 17.571 y 18,67 QALY y US\$ 18.483 y 18,44 QALY, respectivamente. Comparada con la alternativa de usar ASA con un IBP, para el que los costos ascendieron a US\$ 21.037 y 18,68 QALY con un costo incremental/QALY de US\$ 447.077. Los autores concluyeron que el adicionar un IBP no es costo-efectivo para varones con riesgo de sangrado GI leve, aunque este valor podría cambiar en pacientes con un riesgo mayor.

Tabla 11. Características de los estudios de costo-utilidad.

| Estudio | Objetivo del estudio | Supuestos del modelo | Fuente: costos | Fuente: efectividad |
|------------------------------|--|---|--|--|
| Cameron <i>et al.</i> , [19] | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la costo-efectividad de los AINE + IBP en relación con los regímenes gastroprotectores alternativos en la prevención de complicaciones GI entre pacientes de edad avanzada (con edades \geq 65 años). | <ul style="list-style-type: none"> • Aproximadamente 1,7% de los pacientes con AINE experimentarán complicaciones de la úlcera o síntomas de úlcera; lo que se traducirá en los pacientes que necesitan recibir atención médica en un periodo de doce meses. • El 11% de los pacientes que toman AINE experimentan síntomas dispépticos. La suposición inicial fue que el 10,5% (IC 95%: 9%-12%) de estos pacientes se pondrá en contacto con su médico de atención primaria al año para los síntomas dispépticos, con un incremento del 6% en las probabilidades de consultas por año de edad (OR: 1,06; IC 95%: 1-1,11), 0,35. • Una mediana de una consulta (rango 1-7) por año. • El 23% de los pacientes con dispepsia (IC 95%: 18%-28%) fueron remitidos a un gastroenterólogo. | <p>Medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los costos unitarios de los medicamentos se obtuvieron del Ontario Drug Benefits Formulary más un margen sobre costos (<i>mark-up</i>) permisible de 10% y unas tarifas apropiadas de los farmacéuticos. <p>Directos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los costos atribuibles a las tarifas de los médicos y de los procedimientos se obtuvieron del Ontario Physician Free Schedule. Los costos <i>in-patient</i> y <i>out-patient</i> se obtuvieron del Health Costing in Alberta 2006 Annual Report. Los datos de costos del Health Costing in Alberta 2006 Annual Report se generaron a partir de costos de casos en dos autoridades y doce sitios en Alberta (Canadá) del 1° de abril de 2004 al 31 de marzo de 2005. | <ul style="list-style-type: none"> • Los estimativos de los efectos de cada estrategia de tratamiento se derivaron de un metaanálisis de ECA controlados por placebo. • Para algunos tratamientos (IBP, anti-H₂), los autores predijeron reducciones en complicaciones clínicas por úlcera basadas en reducciones en úlceras GI usando una ecuación de regresión [$y = x0,672, R2 = 0,970$] basados en datos del metaanálisis de Rostom, • Las tasas de eventos pronosticadas por el modelo se validaron contra estudios epidemiológicos en Canadá. |

Tabla 11. Características de los estudios de costo-utilidad (continuación).

| Estudio | Objetivo del estudio | Supuestos del modelo | Fuente: costos | Fuente: efectividad |
|-------------------------------------|--|---|---|--|
| <p>Earnshaw <i>et al.</i>, [20]</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Estimar costo-utilidad del tratamiento con aspirina, con o sin IBP para la enfermedad cardíaca coronaria en la prevención de diferentes riesgos de sangrado gastrointestinal y enfermedad coronaria. | <ul style="list-style-type: none"> • Los beneficios de añadir IBP a la aspirina IBP pueden ser pequeños o insignificantes dependiendo del riesgo y costo del fármaco. • El costo efectividad es dependiente del IBP utilizado como también del nivel de riesgo del paciente. • La línea base tomó como referencia los eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares extraídos de las ecuaciones de riesgo de Framingham. • Examinaron hombres de 45, 55 y 65 años y se toma una línea base de riesgo de hemorragia digestiva de acuerdo con su edad, teniendo en cuenta que este riesgo aumenta a medida que envejece. • Las probabilidades fueron ajustadas anualmente. | <p>Costos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los costos, en dólares, fueron tomados de la literatura publicada y fuentes de costo estándar de los Estados Unidos actualizada a 2009. | <ul style="list-style-type: none"> • Cohorte conducida por “Enschede health care district of the Netherlands”. <p>Efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La mortalidad cardiovascular fue estimada a partir de las tablas nacionales de estadísticas vitales de Estados Unidos como también de literatura relacionada. |

IBP = inhibidores de la bomba de protones.

AINE = antiinflamatorios no esteroides.

Anti-H₂: antagonistas de los receptores de histamina clase 2.

GI = gastrointestinal.

Tabla 12. Resultados de los estudios de costo-utilidad.

| Estudio | Comparador | Costos totales (US\$) | AVAC | Costo por AVAC ganado | Costo por AVAC ganado |
|--|---|-----------------------|--------|-----------------------|--|
| Cameron et al., [19] | Naproxeno 500 mg dos veces al día. | 347 | 76.957 | Referencia | Referencia |
| | Naproxeno (500 mg dos veces al día) | 552 | 77.011 | 379,63 | Dominada extendida por una mezcla de solo AINE y AINE + omeprazol (20 mg al día) con un coeficiente de desigualdad entre 0,548 y 0,752. Dominada extendida por una mezcla de solo AINE y AINE + omeprazol (20 mg al día) con un coeficiente de desigualdad entre 0,425 y 0,449. Dominada por celecoxib 200 mg al día. Dominada por celecoxib 200 mg al día. Dominada por AINE + omeprazol 20 mg por día. |
| | + Misoprostol (200 µg dos veces al día). | 608 | 7.7078 | 215.702 | |
| | Celecoxib (200 mg una vez al día). | 691 | 76.959 | 17.200.000 | |
| | Naproxeno (500 mg dos veces al día) | 697 | 77.071 | 307.018 | |
| | + Misoprostol (200 µg cuatro veces al día). | 801 | 77.177 | 206.315 | |
| | Naproxeno (500 mg dos veces al día) + Ranitidina (150 mg dos veces al día). | 979 | 77.168 | 299.526 | |
| Naproxeno (500 mg dos veces al día) + Omeprazol (20 mg una vez al día). Naproxeno (500 mg dos veces al día) + Ranitidina (300 mg dos veces al día). | | | | | |
| Earnshaw et al., [20] | Aspirina sola (45, 55 y 65 años). | 17.571 21.037 | 18,67 | 447.077 | No hay dominancia en razón a que un cambio en el costo del IBP o en el riesgo del paciente afecta la relación costo-utilidad no permitiendo hacer una comparación generalizable. |
| | Aspirina + IBP (55 años). Resultados similares en 55 y 65 años. | | 18,68 | < 50.000 | |

AVAC = años de vida ajustados por calidad.

AINE = antiinflamatorios no esteroides.

IBP = inhibidores de la bomba de protones.

Análisis general de costos

En el estudio de García *et al.*, [14], para España los costos reportados correspondieron a los costos de tratamiento de la úlcera gástrica con cada IBP. El costo de tratamiento se calculó como la suma entre el costo medio de los viales consumidos para cada IBP y el costo medio de las bolsas de suero fisiológico consumidas; el costo del omeprazol fue de € 113,4 y del pantoprazol, € 53. En el estudio dirigido por Saini *et al.*, [17], para Corea, se obtuvieron costos totales para IBP de venta libre de US\$ 250.

En Holanda, Vonkeman *et al.*, [16], calcularon costos para pacientes con el IBP menos costoso, esto es, el omeprazol genérico. Este estudio concluyó que los pacientes con IBP representan un costo de € 115.676, en tanto que los pacientes sin IBP representaron un costo de € 165.770. Para Estados Unidos, Heidelbaugh *et al.*, [21], concluyeron que los gastos de hospitalización por úlcera péptica sin ingreso a unidad de cuidados intensivos fue de US\$ 44.000 anual y los costos de farmacia cuando los pacientes siguen el tratamiento ambulatorio con IBP son de US\$ 68.000 anuales.

Según Thomas *et al.*, [13], en Estados Unidos los costos para la organización hospitalaria asociados con la formulación inapropiada de la terapia con IBP (que incluyó los costos de medicamentos, tarifa de dispensación, copagos y aseguradora, costos pagados por la organización y por los miembros), durante los cuatro años del estudio, ascendió a US\$ 2.148.122. Al incluir a los miembros, el monto de costos ascendió a US\$ 3.013.069. Por su parte, Earnshaw *et al.*, [20], muestran que los pacientes con afecciones cardíacas en Estados Unidos que toman solamente aspirina generan costos anuales de US\$ 17.571 por paciente, mientras que aquellos que toman aspirina en combinación con un IBP generan unos costos de US\$ 21.037.

Respecto a los ICER, Saini *et al.*, [17], calcularon el ICER por años de vida salvados para tres cohortes de pacientes —tratados con IBP de venta libre— de 50 años de edad (US\$ 80.000), 65 años (US\$ 40.000) y 80 años (US\$ 17.000). En el caso del IBP formulado, se reportaron ICER por años de vida salvados para la cohorte de pacientes de 50 años de edad de US\$ 100.000, en la de pacientes de 65 años de US\$ 51.000 y en los pacientes de 80 años de US\$ 25.000. Vonkeman *et al.*, [16], calcularon el ICER para distintos IBP, así: omeprazol genérico DDD 20 mg, € 4.907; lansoprazol (Prezal) DDD 30 mg, € 26.545; omeprazol (Losec) DDD 20 mg, € 26.709; rabeprazol (Pariet) DDD 20 mg, € 28.943; pantoprazol (Pantozol) DDD 40 mg, € 34.420; esomeprazol (Nexium) DDD 30 mg, € 37.899. Finalmente, en Estados Unidos, Earnshaw *et al.*, [20], calcularon el ICER tanto para pacientes con afecciones coronarias que solo toman aspirina, como para aquellos que toman aspirina combinada con un IBP: US\$ 447.077 y menos de US\$ 50.000, respectivamente.

DISCUSIÓN

El uso de los IBP para el manejo de la enfermedad ácido péptica ha cambiado en el tiempo: su uso es cada vez más frecuente y se han generado costos adicionales en el manejo de este grupo de enfermedades, sin que se observen cambios significativos en los resultados de efectividad. Esto se observa en el estudio de Corine *et al.*, [15], que comparan los resultados de costo-efectividad de la terapia ascendente con protectores gástricos, antagonistas de los receptores H_2 e IBP, y la terapia descendente de estos mismos medicamentos. Se observa que los resultados de efectividad son similares, con la sola excepción de que el control de síntomas se logra más rápidamente cuando el tratamiento se inicia con IBP. Sin embargo, el costo de este tipo de intervención es mayor, pues presenta un incremento del 2,4% a favor de la terapia descendente.

La demanda de medicamentos del tipo IBP, por parte de pacientes y médicos, se ha hecho cada vez más frecuente, pues al ser utilizados como terapia paralela al manejo de enfermedades extragastrointestinales —como es el caso del uso de ácido-acetil-salicílico como terapia preventiva de enfermedad coronaria— disminuye el riesgo de complicaciones, como son la úlcera gástrica y la hemorragia de vías digestivas altas. Sin embargo, el costo de este efecto no parece justificado. De acuerdo con el estudio de Earnshaw *et al.*, [20], el costo incremental del ICER por QALY de aspirina más IBP comparado con la sola aspirina es superior al umbral, lo que sugiere que la adición de IBP en este escenario no es costo-efectivo.

En los diferentes estudios se reporta el uso de los IBP para el tratamiento de la enfermedad ácido péptica y se muestra la efectividad en el uso de estos, específicamente en estudios de costo-utilidad y costo-efectividad, en comparación con los estudios de análisis y minimización de costos, los cuales no son concluyentes. Como hallazgo importante en el estudio de García *et al.*, [14], se encuentra que el uso de pantoprazol intravenoso genera menos costos (aproximadamente la mitad) que el uso del omeprazol administrado por la misma vía, pese al hecho de que solo se consideraron los costos de los viales y el suero fisiológico consumidos, y no se consideraron otros costos directos diferentes a los viales y bolsas de suero, ni los costos indirectos asociados. Esto no permite determinar el impacto en costos, por lo que es difícil sacar conclusiones fácilmente aplicables.

Por otra parte, los estudios de costo-efectividad reportan que cuando se hace análisis de subgrupos por rangos de edad, el costo de un año de vida salvado es más alto para los IBP de venta con fórmula médica que aquellos que son de venta libre (tabla 10.1). Si se comparan los IBP cuando se suministra protector gástrico y luego antiácido, con respecto a suministrar primero el antiácido y luego el protector gástrico (tratamientos escalonados hacia arriba y hacia abajo), el costo por año de vida salvado resulta menor

para la primera opción de tratamiento que para la segunda opción de tratamiento (tabla 10.2).

Si se analizan alternativas de tratamiento combinadas de IBP con antiácidos, agentes procinéticos o protectores de mucosa, en comparación con el uso de IBP solo (tabla 10.3), este último resulta costo-efectivo en comparación con las terapias combinadas, siendo la alternativa de IBP con antiácidos, agentes procinéticos y protectores de mucosa la menos costo-efectiva. Esta misma conclusión se obtiene de los estudios de costo-utilidad cuando se contrastan terapias combinadas de IBP en comparación con IBP solo, donde este último reporta menos costo por QALY ganado derivado del consumo de IBP.

Para terminar, esta revisión de la calidad de los artículos de evaluación económica de IBP genera preguntas acerca de la pertinencia de realizar este tipo de análisis para Colombia. Para esto tendría que establecerse i) si la práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad ácido péptica en Colombia es la más adecuada en términos de su efectividad, ii) si hay alta variabilidad en el manejo farmacológico y iii) si todos los IBP están incluidos en el plan de beneficios del sistema de salud o si entre la amplia gama de los IBP disponibles existen diferencias apreciables en costos y, además, en efectividad. En consecuencia, si resultase que la alternativa en IBP más efectiva es también la menos costosa, no habría lugar a una evaluación económica completa para Colombia. En la misma vía, pero pensando que no es adecuado hacer transferibilidad de resultados de evaluaciones económicas de otros países para Colombia, resultaría interesante plantearse un estudio que evalúe la carga de la enfermedad, que permitiría obtener evidencia clínica de alta calidad que muestre el comportamiento local de la enfermedad ácido péptica. O, pensando en que esto no fuera de fácil implementación, bien podría desarrollarse una evaluación económica con la evidencia disponible en la literatura siempre que se tengan las precauciones metodológicas de rigor.

LIMITACIONES

La principal limitación durante el análisis de los estudios que forman parte de la revisión, está dada por la heterogeneidad de los desenlaces clínicos y el análisis de costos propuesto en los diferentes artículos, ya que no permiten realizar un consenso y una recomendación específica de acuerdo con los niveles de evidencia.

CONCLUSIONES

Este trabajo realizó una revisión de estudios farmacoeconómicos correspondientes al uso de los IBP en la prevención y tratamiento de la enfermedad ácido péptica y se

presentó una evaluación pareada de la calidad metodológica de la bibliografía basada en el instrumento QHES (Ofman *et al.*, [10]). De los diez artículos revisados, cuatro fueron de costo-efectividad, dos de costo-utilidad, tres de descripción de costos y uno de minimización de costos. En promedio obtuvieron un puntaje global de 66,6 sobre 100. Cuatro de ellos puntuaron por debajo de 60. La relativamente baja calidad de los estudios está asociada con los criterios 2, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 14 y 16, que se calificaron con niveles de satisfacción entre 40%-60% inferior al máximo en promedio. Esto muestra que se necesitan evaluaciones farmacoeconómicas en relación con el uso de los IBP para prevención y tratamiento de la úlcera péptica, especialmente estudios de costo-efectividad, que cumplan con altos estándares de calidad metodológica. Para el caso colombiano no existe evidencia y se deja planteada la pregunta acerca de si es necesario o no conducir estudios de evaluación económica de IBP para el tratamiento de enfermedades ácido-pépticas.

REFERENCIAS

1. L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman, "Goodman & Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics", 12th edition, McGraw-Hill, California, 2010, vol 1, chapter 45.
2. G. Bertram, S. Masters, A. Trevor, "Basic & clinical pharmacology", 11th edition, McGraw-Hill, San Francisco, 2009, chapter 62.
3. D. Longo, A. Faucy, "HARRISON'S gastroenterology and hepatology", 17th edition, McGraw-Hill, New York, 2010.
4. A. Sonnenberg, J.E. Averhart, Health impact of peptic ulcer in the United States, *Am. J. Gastroenterol.*, **92**, 614 (1997).
5. J. Kurata, Epidemiology: Peptic ulcer risk factors, *Semin. Gastrointest. Dis.*, **4**, 2 (1993).
6. A. Sonnenberg, Time trends of ulcer mortality in Europe, *Gastroenterology*, **56**, 1112 (2007).
7. H.B. El-Serag, A. Sonnenberg, Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease, *Gut*, **43**, 327 (1998).
8. L. Ángel, D. Gómez, M. Villalba, Evolución epidemiológica de la enfermedad ácido péptica en un centro de endoscopia diagnóstica de Bogotá entre 1993 y 2007, *Rev. Col. Gastroenterol.*, **25**, 139 (2010).

9. G. Leontadis, S. Dorwad, P. Barton, Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding, *Health Technol. Assess.*, **11**(51) iii-iv, 1-164, 1136 (2007).
10. J.J. Ofman, S.D. Sullivan, P.J. Neumann *et al.*, Examining the value and quality of health economic analyses: Implications of utilizing the QHES, *J. Manag. Care Pharm.*, **9**(1), 53-61 (2003).
11. A. Lanás, Economic analysis of strategies in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced complications in the gastrointestinal tract, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **20**, 321 (2004).
12. S.C. Nasser, J.G. Nassif, H.I. Dimassi, Clinical and cost impact of intravenous proton pump inhibitor use in non-ICU patients, *World J. Gastroenterol.*, **16**(8), 982 (2010).
13. L. Thomas, E.J. Culley, P. Gladowski, V. Goff, J. Fong, S.M. Marche, Longitudinal analysis of the cost associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization, *J. Manag. Care Pharm.*, **16**(2), 122 (2010).
14. F. García, E. Soler, G.H. Aparicio, Estudio de minimización de costes en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones intravenosos: pantoprazol *versus* omeprazol, *Farm. Hosp. (Madrid)*, **27**(6), 339 (2003).
15. M. Corine, S. Mujakovic, J. Fransen, M.E. Numans, N.J. de Wit, J.W. Muris, M.G. Oijen, M.J. Jansen, D.E. Grobbee, J.A. Knottnerus, R. Laheij, Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): A primary-care-based randomised controlled trial, *Lancet*, **373**, 215 (2009).
16. H.E. Vonkeman, L.M.A. Braakman-Jansen, R.M. Klok, M.J. Postma, J. Brouwers, M. van de Laa, Incremental cost effectiveness of proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug ulcers: A pharmacoeconomic analysis linked to a case-control study, *Arthr. Res. Therapy*, **106**, R144 (2008).
17. S.D. Saini, P. Schoenfeld, A.M. Fendrick, J. Scheiman, Cost-effectiveness of proton pump inhibitor cotherapy in patients taking long-term, low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention, *Arch. Intern. Med.*, **168**(15), 1684 (2008).

18. D.H. Nam, S.Y. Park, J.M. Park, S.C. Kim, Therapeutic and cost effectiveness of proton pump inhibitors regimens for idiopathic or drug-induced peptic ulcer complication, *Arch. Pharm. Res.*, **34**(3), 443 (2011).
19. C. Cameron, S.V. van Zanten, C. Skedgel, G. Flowerdew, P. Moayyedi, I. Ske-tris, Cost-utility analysis of proton pumps inhibitor and other gastro-protective agents for prevention of gastrointestinal complications in elderly patients taking nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents, *Alimen. Pharmacol. Thera-peut.*, **31**, 1354 (2010).
20. S.R. Earnshaw, J. Scheiman, A.M. Fendrick, M. Pignone, Cost-utility of aspirin and proton pump inhibitors for primary prevention, *Arch. Intern. Med.*, **171**(3), 218 (2011).
21. J.J. Heidelbaugh, A.H. Kim, R. Chang, P.C. Walker, Overutilization of proton-pump inhibitors: What the clinician need to know, *Therap. Adv. Gastroente-rol.*, **5**(4), 219 (2012).