

Análisis del coste-eficacia del tiotropio frente al ipratropio y salmeterol

A.J. García Ruiz^a, F. Leiva Fernández^b y F. Martos Crespo^a

^aUnidad de Farmacoeconomía e IRS. Departamento de Farmacología y Terapéutica Clínica. Universidad de Málaga. Málaga. España.

^bUnidad Docente de Medicina de Familia y Comunitaria de Málaga. Málaga. España.

OBJETIVO: El incesante incremento de los costes en un marco en el que los recursos son limitados, así como la aparición de nuevos medicamentos más costosos y a la vez más eficaces, justifica la evaluación económica de los medicamentos. El objetivo de este trabajo es evaluar el coste-eficacia de uno de los fármacos más novedosos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el tiotropio.

MATERIAL Y MÉTODO: Se ha realizado un análisis de coste-eficacia (costes y consecuencias) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Las alternativas analizadas han sido ipratropio y salmeterol. Se han considerado sólo costes sanitarios directos en el ámbito hospitalario. Los parámetros de eficacia analizados han sido: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, calidad de vida (mediante el Saint George's Respiratory Questionnaire), índice transicional de disnea, estancias medias y exacerbaciones. Dichos parámetros se han obtenido de las principales revisiones y ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre el tiotropio.

RESULTADOS: Teniendo en cuenta la reducción del número de exacerbaciones conseguida con el tiotropio frente al ipratropio y salmeterol (el 37 y el 25%, respectivamente) y del número de días de estancia hospitalaria (el 33 y el 14%, respectivamente), su utilización puede suponer un ahorro superior a los 100.000 € para las cifras actuales de tasa de ingresos y días de estancia hospitalaria de los pacientes con EPOC en España.

CONCLUSIONES: El tiotropio ha sido más efectivo que el ipratropio y salmeterol tanto en parámetros clínicos (objetivos, como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, y subjetivos, como el Saint George's Respiratory Questionnaire y el índice transicional de disnea) como en disminución de estancias hospitalarias y exacerbaciones. En todos los casos resulta más coste-efectivo que sus alternativas, lo que supone importantes ahorros en el ámbito hospitalario.

Palabras clave: Análisis coste-eficacia. Tiotropio. Farmacoeconomía. Efectividad.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es actualmente una de las enfermedades respiratorias

Correspondencia: Prof. A.J. García Ruiz.
Unidad de Farmacoeconomía e IRS. Departamento de Farmacología.
Facultad de Medicina. Campus de Teatinos. UMA. 29071 Málaga. España.
Correo electrónico: ajgr@uma.es

Recibido: 18-5-2004; aceptado para su publicación: 26-10-2004.

Cost-Effectiveness Analysis of Tiotropium Compared to Ipratropium and Salmeterol

OBJECTIVE: The constant increase in health care costs, in a context of limited resources and the appearance of more costly though more effective drugs, justifies an assessment of the pharmacoeconomics of these drugs. The objective of this study was to evaluate the cost-effectiveness of one of the newest drugs for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-tiotropium.

MATERIAL AND METHOD: A cost-effectiveness analysis (costs and outcomes) within the framework of the Spanish National Health System was done. The alternatives to tiotropium analyzed were ipratropium and salmeterol. Direct health care costs associated with hospital treatment were calculated. Forced expiratory volume in 1 second, quality of life (with the Saint George's Respiratory Questionnaire), dyspnea transitional index, mean stay in hospital, and exacerbations were the variables used to measure effectiveness. Values for these variables were taken from the main reviews and randomized clinical trials published for tiotropium.

RESULTS: For COPD patients, treatment with tiotropium leads to a greater reduction in exacerbations (37% compared to ipratropium and 25% compared to salmeterol 25%), and a reduction in the number of days in hospital (33% compared to ipratropium and 14% compared to salmeterol). Therefore, use of tiotropium could save €100 000 for the current rates of admission and lengths of hospital stay in Spain.

CONCLUSIONS: Tiotropium was more effective than ipratropium and salmeterol as measured by objective clinical variables (forced expiratory volume in 1 second) and subjective ones (the Saint George's Respiratory Questionnaire and dyspnea transitional index). Hospital stays were shorter and exacerbations fewer with tiotropium. In all cases, tiotropium was more cost-effective than the alternatives, thus use of tiotropium could help hospitals to save money.

Key words: Cost effectiveness analysis. Tiotropium. Pharmacoeconomics. Effectiveness.

que generan una alta morbilidad y mortalidad¹⁻⁵. Además, existe una importante variabilidad en su abordaje terapéutico y una falta de seguimiento de las recomendaciones de las principales sociedades respiratorias, tanto nacionales como internacionales^{6,7}. Todo ello contribuye a que el consumo de recursos sanitarios sea elevado y, en consecuencia, a la necesidad de evaluar las distintas opciones de tratamiento desde la perspectiva no sólo de la eficacia, sino también de la eficiencia.

Se calcula que el gasto sanitario medio que supone un individuo desde el momento en que se le diagnostica la enfermedad, alrededor de los 50 años, hasta el final de su vida asciende a unos 30.050 €⁸. Todos estos factores hacen de la EPOC un problema sociosanitario de gran magnitud. En un estudio previo⁹ sobre la evaluación económica de intervenciones aplicadas a la EPOC se apuntaba una serie de indicios que indicaban que la atención a estos enfermos no era todo lo efectiva y eficiente que se podría esperar.

El incesante incremento de los costes en un marco en el que los recursos son limitados, junto con la aparición nuevos medicamentos más costosos y a la vez más eficaces, justifica la evaluación económica de los medicamentos. El fin último de este tipo de evaluaciones es la selección de las opciones que tengan un impacto sanitario más positivo. Esto significa que el resultado de una evaluación económica debe ser un instrumento que se utilice en la toma de decisiones. Al evaluar un tratamiento nuevo, además de su seguridad y eficacia (funcionamiento en un medio idóneo como un ensayo clínico), es importante demostrar también su eficiencia, es decir, la relación entre el coste por unidad de beneficio o salud logrado y compararlo con las opciones eficaces existentes. El mejor método para valorar el grado de eficiencia o la relación coste-eficacia o efectividad de una nueva opción es la evaluación económica, una evaluación sistemática y análisis comparativo de 2 tratamientos en términos de costes y consecuencias. Las tasas de coste-eficacia comparan el coste de cada intervención con la unidad de beneficio de salud obtenido o, en un análisis de coste incremental, permiten determinar el coste adicional de cada unidad adicional de beneficio. Aplicar costes a diferentes efectos en la salud o beneficios es lo que se denomina análisis de costes y consecuencias^{10,11}.

Para esta evaluación económica se han seguido las recomendaciones de la Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos, del Sistema Sanitario Público Andaluz, que se basa a su vez en las recomendaciones de la Guía para la Incorporación y Adquisición de Nuevas Tecnologías Sanitarias, publicada por la Agencia Andaluza de Tecnologías Sanitarias¹².

En el proceso de valoración y evaluación al que se someten los nuevos medicamentos antes de ser incluidos en las listas o guías farmacoterapéuticas se evalúa al nuevo medicamento tanto desde la vertiente de eficacia/efectividad como farmacoeconómica. Para ello, y fundamentándose en los criterios actuales de la medicina basada en la evidencia, deben calcularse el coste-eficacia medio, el coste-eficacia incremental, el análisis de sensibilidad y, por último, los resultados estimados (número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital durante un período determinado) e impacto global sobre la economía del hospital.

Material y método

Se ha realizado un análisis de costes y consecuencias desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (organismo que financia la prestación sanitaria). Por tanto, sólo se tienen en cuenta los costes directos sanitarios.

Opciones terapéuticas evaluadas

En aras de un análisis más eficiente y aunando las perspectivas del paciente y del Sistema Nacional de Salud se ha realizado esta comparación entre el tiotropio y sus alternativas actuales más eficaces, tal como recomiendan las actuales guías y consensos internacionales^{13,14}, la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹⁵ y de la SEPAR-semFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria)¹⁶. Los comparadores analizados más apropiados frente al tiotropio han sido ipratropio y salmeterol. El primero de ellos es un análogo, perteneciente al mismo subgrupo terapéutico (anticolinérgicos), mientras que el segundo (un agonista β_2 de acción prolongada) es uno de los fármacos de comparación habituales en los estudios internacionales de eficacia sobre el tratamiento de la EPOC.

Determinación de los costes

Los costes empleados en el análisis siguiente se han obtenido de diferentes publicaciones sobre costes de la EPOC en España¹⁷ y de trabajos publicados por nuestro grupo^{18,19}, entre ellos un trabajo previo realizado en uno de los hospitales de referencia de nuestra provincia (Hospital Regional Universitario Carlos Haya)^{19,20}. En estos valores se incluyen todos los costes directos médicos hospitalarios (ingresos en urgencias, estancia en unidades de cuidados intensivos y/o ingresos en planta de neumología, el coste del tratamiento farmacológico específico para la EPOC, pruebas diagnósticas, oxigenoterapia y tratamiento antibiótico específico para las exacerbaciones).

Los costes de los fármacos empleados se han valorado en "precio de venta al público" según el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Farmacéuticos²¹.

Se han evaluado en este trabajo los siguientes parámetros farmacoeconómicos: a) coste-eficacia medio, y b) coste-eficacia incremental.

Determinación de los resultados

En esta evaluación económica las medidas de resultados de salud y la utilización de recursos se han obtenido para todos los pacientes aleatorizados (mediante análisis por intención de tratar). Para la evaluación de los distintos ensayos clínicos analizados nos hemos basado en: a) una revisión sistemática sobre el tiotropio actualizada²², realizada en 2003; b) un informe previo del Regional Drug and Therapeutics Centre del National Health Service británico que sigue los criterios del National Institute for Clinical Excellence²³, y c) el análisis de los ensayos clínicos más relevantes y que aportan mayor evidencia clínica hasta la actualidad²⁴⁻²⁹.

La eficacia clínica de los fármacos se ha determinado en todos los ensayos clínicos analizados mediante criterios con relevancia clínicamente manifiesta, como son: a) mejoría (aumento) del valor valle del volumen espiratorio forzado en el primer segundo al final del estudio en más del 12% del valor basal (inicio del estudio)³⁰; b) disminución en la escala de calidad de vida específica del Saint George's Respiratory Questionnaire. Se considera que una disminución en la escala de calidad de vida relacionada con la salud es clínicamente significativa (mejoría objetiva por el médico y subjetiva por el paciente) cuando es superior a 4 puntos³¹, y c) aumento de la puntuación del índice transicional de disnea. Se consideró clínicamente relevante cuando este aumento era superior a un punto^{32,33}.

Resultados

Coste-eficacia medio

En la tabla I^{27,28} se muestra el análisis de coste-eficacia neto del tiotropio frente al ipratropio y salmeterol tras

TABLA I
Coste-eficacia medio del tiotropio frente al ipratropio y salmeterol^{27,28}

	Ipratropio ²⁷	Tiotropio ²⁷	Salmeterol ²⁸	Tiotropio ²⁸
Duración del ECA		1 año		6 meses
N.º de pacientes		535		623
Dosis empleada	40 µg/6 h	18 µg/día	50 µg/12 h	18 µg/día
Coste de la medicación por paciente (€)	135,78*	689,28	231,42	344,64
Puntuación SGRQ	-0,44	-3,74	-3,54	-5,14
CE 4 puntos SGRQ (€)**	1.234,36	737,20	261,49	268,20
Aumento del TDI	0,12	1,02	0,24	1,02
CE 1 punto TDI (€)**	1.131,50	675,76	964,25	337,88
FEV ₁ valle basal (ml)	1.180	1.250	1.070	1.110
FEV ₁ valle final (ml)	-30	+120	+85	+137
CE 12% FEV ₁ valle basal (€)**	NA	861,6	349,58	335,08
CE 12% FEV ₁ valle basal (€)**	NA	5,74	2,72	2,51

ECA: ensayo clínico aleatorizado; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; CE: coste-efectividad (a menor ratio coste/efectividad, más eficiente); TDI: índice transicional de disnea; FEV₁ valle: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, medido 1 h antes de la administración del fármaco; NA: no aplicable (opción dominada).

*Coste de la medicación por paciente y año según el coste medio ponderado de las ventas nacionales de ipratropio (cartucho presurizado e inhalante) en España durante el año 2002; **se consideran puntuaciones y datos clínicamente relevantes.

TABLA II
Diferencias en la eficacia entre tiotropio, ipratropio y salmeterol^{24-27,29}

	Tiotropio frente a placebo ²⁵	Tiotropio frente a ipratropio ²⁷	Tiotropio frente a salmeterol ²⁹
Pacientes con ≥ 4 puntos de disminución en el SGRQ (%)	49/30*	52/35 (p < 0,01)	49/43
N.º de exacerbaciones por paciente y año	0,76/0,95*	0,73/0,96 (p = 0,006)	1,07/1,23
Pacientes con ≥ 1 exacerbaciones al año (%)	36/42*	35/46 (p = 0,014)	32/35*
N.º de hospitalizaciones por paciente debido a exacerbación	0,09/0,16	0,10/0,16 (p = 0,08)	0,10/0,17*
Pacientes hospitalizados (%)	5,5/9,4*	7,3/11,7 (p = 0,11)	12/16
N.º de días de ingreso hospitalario	0,6/1,2*	1,42/2,13 (p = 0,09)	0,98/1,14
N.º de días de inactividad por agudización	-	-	8,3/11,1
Pacientes que interrumpieron el estudio por cualquier causa (%)	18,7/27,8*	15,2/21,2 (p = 0,08)	-
Interrupción por reacción adversa al medicamento (%)**	9,6/13,7*	10,1/12,8 (p = 0,089)	-
Interrupción por falta de eficacia (%)	2,4/7,0*	0,8/1,7 (NC)	-

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; NC: no consta.

*p<0,05; **Excepto boca seca: un 9,3% con tiotropio frente a un 1,6% con placebo (p < 0,05)^{24,25}, y un 14,7% con tiotropio frente a un 10,3% con ipratropio (no significativo)^{26,27}.

aplicar los métodos de las evaluaciones farmacoeconómicas y teniendo en cuenta sólo los costes directos de la medicación en "precio de venta al público". Como se observa, el tiotropio es más coste-efectivo para el Sistema Nacional de Salud que las otras opciones (salmeterol e ipratropio), sobre todo si se toman en consideración las limitaciones de este primer análisis. Estas diferencias entre el tiotropio y las otras opciones serían mayores si se hubiesen tenido en cuenta y valorado en este análisis los criterios de eficacia que se recogen en la tabla II^{24-27,29}.

Análisis de coste-eficacia incremental

En la tabla III²⁷⁻²⁹ se muestran los resultados de coste-eficacia incremental del tiotropio frente a las otras opciones estudiadas. Es decir, el coste que supone conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud al cambiar de una de las alternativas evaluadas (ipratropio o salmeterol) al tiotropio.

Evaluación del coste-efectividad del tiotropio

Un análisis que nos aproxima más si cabe a la realidad hospitalaria es aquel que tiene en cuenta la reducción del número de ingresos hospitalarios de estos pa-

cientes a causa de las exacerbaciones, además de la reducción del número de días de estancia hospitalaria, algo que es más importante dentro del hospital una vez que se ha producido el episodio. Para ello, partiremos de los datos de prevalencia de la enfermedad del estudio IBERPOC³⁴, según el cual por cada 100.000 habitantes habrá 9.100 pacientes con EPOC, de los que sólo el 22% estará diagnosticado y generará gasto sanitario (2.002 pacientes)³⁵; de ellos, en el 62% la enfermedad será moderada o grave, según criterios de la European Respiratory Society, lo que nos ofrece un total de 1.241

TABLA III
Ratio coste-eficacia incremental (ICER), en euros, del tiotropio frente a las otras opciones terapéuticas comparadas²⁷⁻²⁹

	Ipratropio durante 1 año ²⁷	Salmeterol durante 6 meses ^{28,29}
ICER SGRQ	182,67	75,48
ICER TDI	615,00	191,90
ICER FEV ₁ valle (ml)	3,69	2,76

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; TDI: índice transicional de disnea; FEV₁ valle: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, medido 1 h antes de la administración del fármaco. El ICER (coste-eficacia/efectividad incremental) es el coste que supone conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud al cambiar de una opción analizada (ipratropio o salmeterol) a tiotropio.

TABLA IV
Prevalencia de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en Málaga y número de pacientes con grado moderado-grave, según normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, que generan gasto sanitario^{34,35}

Población	
Total	1.287.017
40-69 años	432.403
> 69 años	121.219
N.º de pacientes con EPOC ³⁴	63.592 (prevalencia: 9,1% entre 40 y 69 años; 20% > 69 años)
Pacientes diagnosticados ³⁵	13.990 (22%)
EPOC moderada o grave (FEV ₁ < 80% referencia)	8.674 (62% de todas las EPOC)
Tasa por 100.000 habitantes	674

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

pacientes (tabla IV). Los datos referentes a la población se han obtenido del Instituto Nacional de Estadística en su revisión del censo del 2001³⁶.

Ahorro en el hospital: reducción del número de días de estancia. En la tabla V^{25,27,29} se muestran los datos referidos a la opción de tratamiento de tiotropio frente a los otros fármacos comparados. Según estos datos, por cada 100.000 habitantes de cobertura hospitalaria el ahorro de costes (debido a estancias hospitalarias) con el tratamiento con tiotropio frente a placebo (no dar tratamiento broncodilatador de mantenimiento) sería de más de 137.000 €. Si trasladamos estas cifras al hospital, esto quiere decir que, por cada 100 pacientes atendidos (hospitalizados) y en tratamiento con tiotropio, se pueden ahorrar 20.400 € en estancias hospitalarias frente a la opción terapéutica de “no hacer nada” (no dar tratamiento broncodilatador de mantenimiento), debido a un ahorro en 60 días de estancias hospitalarias.

Una de las opciones terapéuticas más utilizadas frente al tiotropio es el ipratropio. Así pues, hemos realizado el análisis de una opción frente a otra para considerar los costes producidos y el posible ahorro obtenido. De esta manera, por cada 100.000 habitantes de cobertura, el ahorro producido tanto por la reducción del número de días de hospitalización como del porcentaje de exacerbaciones que se consigue con el tiotropio frente al ipratropio sería de 102.548 € (debido a una disminución de estancias hospitalarias de 479 días en un año) (tabla V). Si trasladamos estas cifras al hospital, esto

significa que, por cada 100 pacientes hospitalizados y en tratamiento con tiotropio en vez de ipratropio, se pueden ahorrar 15.193 € al año en estancias hospitalarias, lo que supone un ahorro de más de 126 días/año en estancias hospitalarias.

Otra de las opciones terapéuticas más utilizadas y comparadas en los ensayos clínicos controlados frente a tiotropio es el salmeterol. En la tabla V se muestra el análisis farmacoeconómico teniendo en cuenta las estancias hospitalarias en cada grupo de pacientes; en este caso la valoración final ha sido para una duración de 6 meses. El ahorro que supone la reducción del número de días de hospitalización a causa de una exacerbación por la utilización de tiotropio frente a salmeterol por cada 100.000 habitantes de cobertura hospitalaria en nuestro medio sería de 45.420 €, debido a un ahorro de estancias hospitalarias de 107 días durante 6 meses. Si trasladamos estas cifras al hospital, esto quiere decir que por cada 100 pacientes ingresados y en tratamiento con tiotropio en vez de salmeterol se pueden ahorrar 6.780 € cada 6 meses, debido a una disminución de estancias hospitalarias de 16 días cada 6 meses.

Ahorro en el Sistema Nacional de Salud por la reducción del número de exacerbaciones. En un trabajo previo¹⁹ se analizaron de forma retrospectiva 246 historias clínicas de pacientes agudos con exacerbación de la EPOC (de grado moderado-grave, según criterios SEPAR) en 4 hospitales terciarios de nuestro país (entre ellos, nuestro hospital de referencia) durante 1999-2001. La media de duración del ingreso hospitalario fue de 7,77 días por paciente, con un coste medio diario de 258,75 € (coste medio por episodio de 2.011 €). Este gasto incluye los costes totales derivados de la hospitalización de estos pacientes (costes hoteleros, unidad de cuidados intensivos, ingreso en planta, medicación y pruebas diagnósticas), por lo que se ha tomado como el gasto medio por exacerbación y paciente en nuestro medio. Para el tiotropio, el coste diario de esta medicación en precio de venta al público (1,91 €) se ha sumado al gasto medio diario de cada paciente.

En la tabla VI^{25,27,29} se muestran los resultados del análisis farmacoeconómico realizado a partir del número de exacerbaciones de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos analizados. El número de exacerbaciones por cada 100 pacientes con EPOC en el grupo de tiotropio fue un 41% menor que en el grupo placebo (cualquier medicación a excepción de broncodilatadores

TABLA V
Estancias hospitalarias y costes que supone la utilización de tiotropio frente a las otras opciones de tratamiento^{25,27,29}

Fármaco	N.º medio de días de estancia por paciente con EPOC moderada/grave ^{25,27,29}	Coste medio diario (€)	Por cada 100.000 habitantes	
			Días de estancia	Coste (€)
Placebo	1,2/año	340	809	275.060
Tiotropio	0,6/año	340	404	137.360
Ipratropio	2,13/año	298	1.436	427.928
Tiotropio	1,42/año	340	957	325.380
Salmeterol	1,14/6 meses	338	768	259.584
Tiotropio	0,98/6 meses	324	661	214.164

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Placebo: cualquier tratamiento de EPOC excluido el tratamiento broncodilatador de mantenimiento.

de larga duración), lo que supone un ahorro por cada 100 pacientes en tratamiento con tiotropio frente a placebo de más de 7.200 €. Cuando se compara el tiotropio con el ipratropio, el número de exacerbaciones se reduce en más del 37% con el primero, lo que supone un ahorro por cada 100 pacientes superior a 8.000 €. Este ahorro fue superior a 6.600 € al comparar el tiotropio con el salmeterol, debido a una disminución del 25% en el número de exacerbaciones.

Discusión

Las presiones económicas sobre los sistemas de atención a la salud³⁷ y el innegable aumento del consumo (y del gasto) de medicamentos³⁸ han contribuido a propiciar el desarrollo de métodos para evaluar los costes y resultados de la atención sanitaria, y la farmacoeconomía se ha convertido en una herramienta esencial para la evaluación económica de los medicamentos. En el análisis farmacoeconómico empleado en esta evaluación (análisis de coste-eficacia) se comparan los efectos positivos (beneficios) y negativos (costes) de 3 opciones de una misma intervención sanitaria (broncodilatadores de larga duración). Los beneficios se han valorado en unidades naturales de efectividad, que en nuestro caso, y para la enfermedad que nos ocupa (EPOC), han sido de varios tipos y clínicamente relevantes^{23,30,32,33}: unas fácilmente objetivables, como es el cambio producido en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo respecto al valor basal, y otras subjetivas, como la calidad de vida relacionada con la salud medida con el Saint George's Respiratory Questionnaire. Las razones para medir la calidad de vida en esta enfermedad (o en cualquier otra) son: determinar la eficacia o efectividad de las intervenciones médicas, mejorar las decisiones clínicas, evaluar la calidad de la asistencia sanitaria, estimar las necesidades de la población y, por último, conocer las causas y consecuencias de las diferencias en el estado de salud entre individuos o grupos de individuos³⁷.

El análisis de coste-eficacia es aplicable cuando los tratamientos farmacológicos comparados tienen un grado de efectividad distinto (como ha quedado demostrado) pero comparten los mismos objetivos terapéuticos, y por lo tanto puede medirse la misma unidad de efectividad^{39,40}. Obviamente, su principal limitación es que sólo permite comparar tratamientos cuyos resultados se pueden expresar en las mismas unidades en términos de

salud. El análisis de coste-eficacia sólo permite comparaciones relativas; no pueden hacerse juicios absolutos sobre si los costes exceden a los beneficios o viceversa, es decir, no se puede evaluar el valor intrínseco de los programas o intervenciones sanitarias⁴¹. Sin embargo, es una buena herramienta que podrá ayudar a mejorar la toma de decisiones clínicas, sobre todo cuando se debe escoger entre varios tratamientos similares⁴².

Las limitaciones del presente análisis derivan de varias razones, como pueden ser: *a*) la duración de los ensayos clínicos analizados, relativamente corta, hace que el horizonte temporal de los resultados de eficacia no pueda prolongarse más allá de un año, y esto puede ser relevante en una enfermedad crónica (y hasta ahora irreversible) como es la EPOC, y *b*) no se dispone de datos acerca de los costes indirectos (fundamentalmente debidos a productividad). Con todo, en el caso de la comparación del tiotropio frente al salmeterol, se podría obtener una aproximación al contemplar los datos acerca del número de días de inactividad del paciente debido a exacerbaciones (8,3 frente a 11,1 días para tiotropio y salmeterol, respectivamente²⁹), lo cual, en caso de aplicar costes (aunque fuese el salario mínimo interprofesional), nos podría haber aclarado este punto. No obstante, desde la perspectiva de análisis empleada, y dado que un gran número de pacientes afectados de esta enfermedad en nuestro medio son jubilados (edad media superior a 65 años)^{20,43,44}, en realidad estos costes no parecen tener demasiada relevancia en el análisis final.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio posee la suficiente validez externa para que se tengan en cuenta los resultados obtenidos en el caso del tratamiento broncodilatador de larga duración, pues se han aplicado los costes actualizados de nuestro país y las evidencias científicas más relevantes publicadas hasta la actualidad.

Asimismo, el hecho de realizar las comparaciones de los fármacos más habitualmente empleados teniendo en cuenta su impacto en el ámbito hospitalario (tanto por lo que se refiere a la reducción de estancias hospitalarias como al número de ingresos por exacerbaciones) redundará en un aumento de la validez externa de este análisis.

Por lo que respecta al análisis de sensibilidad, en este trabajo se ha realizado el análisis sobre la supuesta población de pacientes afectados de EPOC moderada-grave en nuestra provincia (2.965 pacientes). Sin embargo, estos datos pueden cambiar si, en vez de la pre-

TABLA VI
Exacerbaciones por paciente y costes hospitalarios derivados^{25,27,29}

Fármaco	N.º de exacerbaciones por cada 100 pacientes ^{25,27,29}	Disminución de las exacerbaciones (%)	Coste medio diario por hospitalización de la exacerbación (€)	Por cada 100 pacientes (€)
Placebo	9,4	41,49	259	18.917
Tiotropio	5,5		274	11.709
Ipratropio	11,7	37,60	259	23.545
Tiotropio	7,3		274	15.542
Salmeterol	16,0	25,00	259	32.199
Tiotropio	12,0		274	25.548

Placebo: cualquier tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, excluido el tratamiento broncodilatador de mantenimiento.

TABLA VII
Ahorro producido por la utilización del tiotropio frente las otras opciones terapéuticas^{25,27,29}

Fármacos	Reducción del número de exacerbaciones (%) ^{25,27,29}	Reducción del número de días de estancia hospitalaria (%) ^{25,27,29}	Coste medio diario (€)	Por cada 100.000 habitantes de cobertura hospitalaria*		
				Tasa de ingreso ⁴⁴	Días de estancia ⁴⁴	Ahorro producido (€)
Placebo	41,5	50,0	233	118,35	11	213.838
Tiotropio			235	69,24	5,5	
Ipratropio	37,6	33,3	233	118,35	11	174.906
Tiotropio			235	73,85	7,4	
Salmeterol	25,0	14,0	233	118,35	11	105.174
Tiotropio			235	88,76	9,5	

Placebo: cualquier tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, excluido el tratamiento broncodilatador de mantenimiento.

*El coste medio diario por paciente y día de estancia hospitalaria fue de 233 € —se incluyen los costes directos sanitarios (farmacia, oxígeno, fungibles, personal asistencial, pruebas diagnósticas, etc.) y los indirectos (derivados del ingreso en una institución pública, como limpieza del centro, administración, seguridad, etc.)—⁴⁴. Para la opción de tiotropio se sumó el precio de venta al público de este medicamento (1,91 €/día).

valencia de la enfermedad, se tiene en cuenta el número de pacientes atendidos por esta causa en nuestros hospitales, es decir, la tasa de ingresos hospitalarios debidos a exacerbaciones de esta enfermedad. Por ello, en la tabla VII^{25,27,29} se muestra el ahorro que supone para los hospitales la utilización del tiotropio respecto a las otras opciones terapéuticas (tasa de exacerbaciones por paciente) en ingresos hospitalarios y reducción de la estancia hospitalaria teniendo en cuenta un trabajo previo realizado en nuestra comunidad autónoma⁴⁴. En este estudio, en el que se analizó el total de ingresos por EPOC en los hospitales andaluces (grupos de diagnóstico relacionado 088 y 541 que tuvieran como causa de ingreso algunos de los códigos siguientes de la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades: 491, 492, 493.2, 494 y 496), la estancia media en nuestra provincia fue de 11 × 8,4 días; la tasa de ingreso, de 118,35 pacientes por 100.000 habitantes, y se generó un gasto mínimo de 233 € por día de estancia.

Considerando estos datos de nuestra provincia (tasa de ingresos, estancia media y coste por día de estancia), el ahorro producido por la utilización de tiotropio frente a la opción “cualquier tratamiento de EPOC, excluido el tratamiento broncodilatador de mantenimiento” podría haber sido de más de 210.000 €. Estas cifras de ahorro fueron algo inferiores en la comparación del tiotropio con el ipratropio y salmeterol, de 174.000 y 105.000 €, respectivamente (tabla VII), sin que dejen de suponer un importante ahorro en el ámbito hospitalario. Así pues, el ahorro medio que se consigue sólo al evitar los ingresos hospitalarios debido a la reducción del número de exacerbaciones de cada paciente²⁷ sería superior a 570 € por paciente tratado con tiotropio en vez de ipratropio.

En conclusión, en este trabajo queda demostrado que el tiotropio es un tratamiento más coste-eficaz (aunque en farmacoeconomía, por deformación, se emplea este término, en realidad expresa lo contrario, es decir, es una opción en que la ratio coste/eficacia es menor que la de la opción comparada) que las otras 2 opciones terapéuticas clínicamente eficaces por lo que se refiere a la eficacia medida con los siguientes parámetros, de indudable importancia y relevancia clínica en los pacientes EPOC: *a*) volumen espiratorio forzado en el primer segundo (aumento mayor frente a ipratropio y salmete-

rol); *b*) calidad de vida relacionada con la salud clínicamente objetivable (mejor en los pacientes tratados con tiotropio que en los que tomaron ipratropio o salmeterol), y *c*) disminución de la disnea (menos disnea en los pacientes en tratamiento con tiotropio que en aquellos que tomaron ipratropio o salmeterol). Por otro lado, a pesar de su mayor coste, el tiotropio ha mostrado una mejor relación coste/eficacia en los parámetros antes expuestos, medidos mediante coste-eficacia medio. Por último, es más efectivo que el ipratropio y salmeterol a la hora de reducir tanto el número de ingresos hospitalarios por exacerbación como el de días de estancia hospitalaria de los pacientes con EPOC. En todos los casos, el tiotropio resultó más coste-efectivo que las otras opciones comparadas, lo que comporta importantes ahorros en el ámbito hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

- Castillo Gómez J. EPOC, perspectivas actuales. Madrid: Grupo Aula Médica de Formación Continua; 1995.
- Brotónes B, Pérez JA, Sánchez-Toril F, et al. Prevalencia de la enfermedad obstructiva crónica y del asma. Estudio transversal. Arch Bronconeumol. 1994;30:146.
- Morera J. Enfermedad obstructiva crónica (EPOC). Magnitud del problema. En: Morera Prat J, editor. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Vol. 1. Barcelona: MCR; 1992. p. 57-65.
- Fernando J, Martínez MD. Diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Postgraduate Medicine. 1999;1:15-22.
- Comité científico del estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: un estudio epidemiológico de la EPOC en España. Arch Bronconeumol. 1997;33:293-9.
- Bujalance Zafra MJ, Fernández Vargas AM, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, García Ruiz AJ, Sánchez de la Cuesta, et al. Variabilidad en la práctica clínica en la atención del paciente con EPOC: impacto de los consensos actuales del tratamiento. Med Fam (And). 2001;2:119-26.
- De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P, Molina Paris J. Tratamiento farmacológico de la EPOC en dos niveles asistenciales. Grado de adecuación a las normativas recomendadas. Arch Bronconeumol. 2003;39:195-202.
- Figueras M. Estimación del impacto de las prácticas asistenciales no recomendadas en el abordaje de la EPOC. Barcelona: SOKOS, S.L.; 1999.
- Figueras M. Farmacoeconomía y EPOC. Valoración económica de las intervenciones sanitarias. Barcelona: Exp Med; 1997.
- Russell LB, Siegel JE, Daniels N. Cost-effectiveness analysis as a guide to resource allocation in health: roles and limitations. En: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.

11. Garber AM, Wienstein MC, Torrance GW, Kamlet MS. Theoretical foundations of cost-effectiveness analysis. En: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
12. Briones E, Loscertales M, Pérez Lozano MJ, en nombre del grupo GANT. Proyecto GANT: metodología de desarrollo y estudio preliminar. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 1999.
13. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS, on behalf of the GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
14. New Zealand Guidelines Group. Guidelines to best practice for management of stable chronic obstructive pulmonary disease (2000) [consultado 23/03/2003]. Disponible en: <http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0073/COPDHandbook.pdf>
15. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
16. Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberán K, et al. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:269-78.
17. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE Study group. Cost of chronic bronchitis and COPD. A 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;123:784-91.
18. García Ruiz AJ, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, Montesinos AC, Prados Torres D, Sánchez de la Cuesta F. Utilización de recursos y costes directos sanitarios de la EPOC en atención primaria de Salud (estudio EPOC-AP). *Rev Esp Econ Salud*. 2003;2:176-81.
19. Grupo de estudio EPOC-Cost. Estudio para evaluar el coste hospitalario de la exacerbación aguda de la EPOC en España. Actas de XLVII Congreso de la SEFH, Barcelona, 2002. ISPOR 5th Annual European Congress, Rotterdam, 2002.
20. Ordóñez Martí-Aguilar MV, Martos Crespo F, Sánchez de la Cuesta F. Farmacoterapia y costes del GRD88. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el hospital. *Farm Hosp*. 2003;27:12-20.
21. Base de Datos de Medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [accedido 14 Jul 2003]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>
22. Panning CA, De Bisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy*. 2003;23:183-9.
23. Tiotropium (Spiriva) for COPD. Prescribing and Clinical Effectiveness Newsletters. 2002;1:4-6.
24. Casaburi R, Briggs DD Jr, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ Jr, for the U.S. Tiotropium Study Group. The spirometric efficacy of once daily dosing with tiotropium in stable COPD. *Chest*. 2000;118:1294-302.
25. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19:217-24.
26. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJG. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000;55:289-94.
27. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, et al, on behalf of the Dutch-Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19:209-16.
28. Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002;122:47-55.
29. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58:399-404.
30. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MPMH, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;23:241-9.
31. Jones PW. Interpretation of health status measurements: from clinical trials to routine practice. *Eur Respir Rev*. 2002;12:87-91.
32. Witek TJ, Mahler DA. Meaningful effect size and patterns of response of the transition dyspnea index. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:248-55.
33. Witek TJ, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J*. 2003;21:267-72.
34. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz C, Villasanté C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
35. Masa JF, Sobradillo V, Villasanté C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:72-9.
36. INE. Datos poblacionales del censo 2001 (corregidos) [accedido 09 Dic 2003]. Disponible en: <http://www.ine.es>
37. Walley T, Davey P. Pharmacoeconomics: a challenge for clinical pharmacologists. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40:199-202.
38. Walley T, Haycox A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:343-8.
39. Badía X, Rovira J. Evaluación económica de medicamentos. Barcelona: Du Pont Pharma; 1994. p. 143.
40. Sacristán JA, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía. Evaluación económica de los medicamentos. Madrid: Editores Médicos; 1995. p. 302.
41. Drummond M, Stoddart G, Torrance G. Métodos para la evaluación económica. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 1990. p. 231.
42. Velásquez G. Farmacoeconomía: ¿evaluación científica o estrategia comercial? *Rev Panamericana Salud*. 1999;5:54-7.
43. Fernández Vargas AM, Bujalance Zafra MJ, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, García Ruiz AJ, Prados Torres D. Correlación entre medidas de salud objetivas y subjetivas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Aten Primaria*. 2001;28:579-87.
44. López Campos JL, Fernández Guerra J, Lara Blanquer A, Perea-Milla E, Moreno L, Cebrián Gallardo JJ, et al. Análisis de los ingresos por enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Andalucía, año 2000. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:473-8.