

Análisis farmacoeconómico de la reducción de la colesterolemia en la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares

ÁNGEL SANZ GRANDA

Consultor de farmacoeconomía (asanzgranda@jazzfree.com).



Como se observa en numerosas ocasiones, la prevención es la forma más efectiva y racional de afrontar un problema. Las complicaciones cardiovasculares tienen en los niveles altos de colesterol un factor de riesgo muy importante, especialmente cuando se han producido ya previamente estas complicaciones. Un adecuado manejo de los fármacos hipolipemiantes contribuirá decisivamente a aumentar la efectividad de tal prevención.

Como se ha reiterado en diversas ocasiones, la hipercolesterolemia constituye un factor de riesgo fundamental para el desencadenamiento de complicaciones cardiovasculares en el paciente. Por este motivo, la estrategia que mayor éxito producirá será la prevención de complicaciones, por lo que todos los esfuerzos deberán centrarse en este objetivo. La si-

tuación y el resultado final difieren claramente en función de la existencia previa o no de complicaciones. En el caso de que no haya existido problema previo, la prevención será efectiva y/o eficiente en función de diversas variables, como ya ha quedado establecido en estudios previos. Cuando se ha producido con anterioridad un episodio cardiovascular, la efectivi-

dad del tratamiento farmacológico es más evidente que cuando no ha habido ninguno, es decir, la prevención secundaria goza de mayor efectividad que la prevención primaria. Así, el estudio CARE¹ con pravastatina y el 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*)² con simvastatina han demostrado la utilidad de las estatinas después de la producción de tales episodios.

Tabla 1. Parámetros farmacoeconómicos de utilización de simvastatina en el ensayo 4S³

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Porcentaje de hospitalizaciones por causa cardiovascular	23	30	40
Porcentaje de días de reducción de estancia hospitalaria	28	38	55
Reducción del coste de hospitalización (dólares EE.UU.)	3.585	4.478	1.801*
Coste grupo tratamiento/coste grupo placebo (dólares EE.UU.)	15.216/12.778	14.291/12.737	15.804/17.605

*Se produjo un ahorro neto de costes

Tabla 2. Eficiencia, definida como porcentaje de reducción de c-LDL por cada dólar EE.UU. de tratamiento con estatina, obtenida por diferentes dosificaciones⁹

	SV	AT	FV	PV
Porcentaje de c-LDL (mg)	2,5	10	40	40
Superior al 25%	53,3			
25-29%	28,9		23,3	
30-34%		15,0		14,4
Superior al 35%		22,9		

En estos estudios se observa una mayor probabilidad de evitar episodios en el grupo de pacientes tratado sobre el grupo al que se ha administrado placebo, lo que fue superior en el subgrupo de mujeres o de pacientes de ambos sexos mayores de 60 años.

A partir de los resultados de los ensayos mencionados se han efectuado diversos análisis farmacoeconómicos. En el 4S se cuantificó el coste del tratamiento con simvastatina en aproximadamente 6.000 dólares por paciente³. Se analizaron posteriormente tres tipos de subgrupos en función de la glucemia basal: aquellos con niveles normales (I), anormales (II) y diabéticos (III), encontrando que se reducían las hospitalizaciones derivadas de la patología cardiovascular. Además, la duración de la estancia en el hospital descendió. Ello se tradujo en que la disminución media por las hospitalizaciones obtenida en el grupo de glucemia normal (I) fue superior a los 3.500 dólares por paciente, y aún más en los otros grupos, obteniéndose incluso unos ahorros netos en los recursos utilizados en el subgrupo de pacientes que presentaban una diabetes concomitante (III) (tabla 1).

Con los datos del ensayo CARE¹ se ha analizado farmacoeconómicamente la ratio coste/efectividad de pravastatina en pacientes que ha-

bían experimentado previamente un infarto de miocardio y que presentaban unos valores medios de colesterol⁴. Para ello se diseñó un modelo de Markov, realizando diferentes asunciones para evaluar los resultados durante el tratamiento. Los resultados obtenidos muestran un aumento en el número de años

El estudio CURVES
analizó la eficacia
comparativa
de atorvastatina
frente a simvastatina,
pravastatina, lovastatina
y fluvastatina,
utilizándose todas ellas
a diferentes dosis

de vida ajustados a calidad (AVAC), con un coste incremental de entre 16.000 y 32.000 dólares/AVAC. El posterior análisis de subgrupos evidenció unos parámetros más favorables para los pacientes de edad superior a 60 años y para aquellos que tenían previamente unos valores de c-LDL mayores de 125 mg/dl.

Análisis comparativo de estatinas

Una vez demostrada la eficacia de las estatinas, así como la idoneidad de los parámetros farmacoeconómicos en la prevención de problemas cardiovasculares con posterioridad a la producción de algún episodio, el siguiente paso consiste en la comparación de las diversas moléculas entre sí con el fin de realizar análisis farmacoeconómicos de las distintas estrategias terapéuticas que se pueden utilizar en la práctica diaria.

El estudio CURVES⁵ analizó la eficacia comparativa de atorvastatina frente a simvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina, utilizándose todas ellas a diferentes dosis. A partir de este estudio clínico se ha realizado una evaluación farmacoeconómica⁶. Las mayores reducciones de c-LDL se habían obtenido con dosis de 10, 20 y 40 mg de atorvastatina en comparación con dosis equivalentes de otras estatinas. La ratio coste/efectividad, calculada como la relación entre coste anual de adquisición y el porcentaje de reducción de c-LDL, fue mejor para atorvastatina 10 mg (17,96 dólares) que para las de menor cuantía, como fluvastatina 40 mg (19,83 dólares), atorvastatina 20 mg (22,85 dólares) y atorvastatina 40 mg (24,96 dólares),

Tabla 3. Resultados del programa SCRIP13 para el manejo del riesgo cardiovascular a 10 años, según la función de riesgo de Framingham

	Grupo de intervención (n = 344)	Grupo de control (n = 331)
Perspectiva del farmacéutico		
Coste variables (dólares canadienses/pac):		
– Tiempos	42,18	28,66
– Consumibles	6,26	
Costes iniciales (dólares canadienses/pac)	1,98	
Total/pac (dólares canadienses)	50,42	28,66
Coste incremental (dólares canadienses/pac)	21,76	
Perspectiva del pagador		
Total/pac (dólares canadienses)	34,34	27,94
Coste incremental (dólares canadienses/pac)	6,40	

permaneciendo el resto de las alternativas por encima de los 25 dólares por cada unidad porcentual reducida en la fracción c-LDL.

Un subgrupo de población que merece consideración aparte es el de las personas de edad avanzada, en relación con la eficiencia de la prevención secundaria en esta población por motivos obvios de edad. Cuando se analizan las estatinas en pacientes mayores de 75 años que han sufrido algún infarto de miocardio⁷, se observa que el coste incremental del tratamiento con estatinas comparado con el tratamiento usual es de 18.800 dólares/AVAC, y que cuando se realiza el análisis de sensibilidad correspondiente se concluye que existe un 75% de probabilidad de que la terapia con estatinas en estos pacientes sea menor de 39.800 dólares/AVAC, lo que lo sitúa en el rango de intervenciones terapéuticas usuales en la práctica diaria, demostrándose entonces la idoneidad del tratamiento en estos pacientes.

Recientemente se ha realizado un interesante análisis farmacoeconómico⁹ en el que se expresan los resultados como la variación obtenida por cada unidad monetaria

consumida. Estos resultados están elaborados a partir de un metaanálisis de los ensayos controlados y aleatorios de monoterapia con dosis fijas de estatinas, comprendiendo a más de 14.000 pacientes. El coste de la eficiencia se definió co-

Cuando se analizan las estatinas en pacientes mayores de 75 años que han sufrido algún infarto de miocardio, se observa que el coste incremental del tratamiento con estatinas comparado con el tratamiento usual es de 18.800 dólares/AVAC

mo la reducción del porcentaje de c-LDL por cada dólar de tratamiento farmacológico. La efectividad se agrupó en subgrupos en función del porcentaje de reducción (tabla 2).

Análisis de aproximación a la realidad cotidiana

Los datos obtenidos de los ensayos clínicos son de eficacia, lo que implica condiciones ideales y no de práctica rutinaria. En la vida real es preciso ajustar la dosis de cada estatina a cada paciente para obtener el mejor resultado del tratamiento. Ello hace variar los costes, lo cual no se tiene en cuenta habitualmente en las evaluaciones farmacoeconómicas.

Con el fin de aproximar a la realidad de la práctica cotidiana los resultados obtenidos en los ensayos clínicos para su posterior evaluación farmacoeconómica, se desarrolló un modelo farmacoeconómico⁸ para estimar la ratio coste/eficacia de diferentes estatinas (atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina y simvastatina) cuando han alcanzado los niveles de c-LDL recomendados para la prevención secundaria (< 115 mg/dl), en el que se analizó la aproximación de ajuste de dosis en los pacientes. Para ello se tuvo en cuenta la diversidad de dosis que se realizaron en la práctica, con el fin de alcanzar en cada paciente individual el objetivo con-

Tabla 4. Análisis de las prescripciones inadecuadas de fármacos hipolipemiantes¹⁴

	Porcentaje de prescripciones	Coste (dólares EE.UU.)	Porcentaje del coste total
Nivel 1			
– Adecuado	33	58.264	33
– Inadecuado	67	116.481	67
Nivel 2			
– Adecuado	77	136.852	78
– Inadecuado	23	37.893	22

Tabla 5. Resultados obtenidos en un programa de intercambio terapéutico de estatinas hipolipemiantes en el que se mejoraron los datos de efectividad y se redujo el consumo de recursos terapéuticos¹⁵

	Prevención primaria		Prevención secundaria	
	Antes	Después	Antes	Después
Colesterol total	195	194	174	164
LDL	122	112	107	99
Porcentaje que alcanzan NCEP	79,8	88,2	47,0	58,3
Coste medio de preconversión		335		
Coste medio de posconversión		220		

creto. Los costes totales fueron mayores para pravastatina y menores para cerivastatina, pero el más importante coste incremental fue de 383 libras para atorvastatina y 1.213 libras para pravastatina (opción de no tratamiento) y de 141 y 275 libras, respectivamente, cuando se hizo sobre la opción de menor coste total.

Otra aproximación a la realidad supone el análisis a partir del consumo de recursos terapéuticos una vez que se han conseguido los objetivos deseados, puesto que a partir de ese momento se administrará al paciente una dosis de mantenimiento que será la que deba perdurar en el tiempo, con lo que la evaluación se haría a partir de estos datos y no de los iniciales. Así, muy recientemente se han evaluado los costes de mantenimiento que supone simvastatina, frente a los originados por atorvastatina, en términos de reducción los valores de c-LDL¹⁰. Los pacientes iniciaron el tratamiento con dosis de 10 mg de la estatina que les correspondió, ajustándose ésta periódicamente hasta llegar, si era necesario, hasta los 40 mg de simvastatina o a 80 mg de atorvastatina (sólo se tuvieron en cuenta los costes de adquisición de los fármacos). El estudio se había realizado en diversos países europeos, por lo que el análisis se particularizó en cada uno de ellos. No hubo una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos marcados; sin embargo, los costes de mantenimiento de un porcentaje similar de pacientes fueron significativamente menor en el grupo de simvastatina en 13 de los 17 países analizados, permaneciendo sin diferencia apreciable en los otros cuatro.

Previamente, estos dos fármacos se habían evaluado farmacoeconó-

micamente en 10 países europeos¹¹. Durante un año se distribuyeron los pacientes de forma doble ciega y aleatoria para administrarles 10 mg de simvastatina o atorvastatina. Al cabo de 16 semanas, se incrementó a 20 mg de una u otra estatina a quien no había alcanzado un nivel apropiado de c-LDL. Al finalizar el tiempo del estudio no hubo diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que habían alcanzado los objetivos, por lo que el análisis de costes reveló que el coste acumulado de

Un estudio
recientemente publicado
indica que la interacción
regular con el paciente
y una estrecha
monitorización de éste
permiten una mejoría
en el control de
la hipercolesterolemia
en pacientes con
enfermedad cardiovascular

atorvastatina fue un 33% mayor que simvastatina (134 y 101 euros, respectivamente). Al concluir el período de análisis, los costes totales fueron menores en el grupo de simvastatina (429 euros) que en el de atorvastatina (538 euros), lo que fue la tónica en 8 de los 10 países analizados, arrojando diferencias escasamente significativas en los otros dos.

Campos de actuación

Los programas de atención farmacéutica dirigidos a la prevención

de complicaciones en pacientes que han presentado previamente algún tipo de episodio cardiovascular deben, a la vista de lo expuesto, repercutir en una mejora de la efectividad de las estrategias terapéuticas utilizadas, así como colaborar en la disminución de costes a consecuencia de aquéllas.

Un estudio recientemente publicado¹² indica que la interacción regular con el paciente y una estrecha monitorización de éste permiten una mejoría en el control de la hipercolesterolemia en pacientes con enfermedad cardiovascular, con un 72% de pacientes que alcanza los objetivos adecuados de c-LDL en el grupo de intervención, mientras que en el grupo control esta cifra alcanza sólo el 45% al cabo de un año de seguimiento, consiguiéndose que el coste por paciente y mes fuera menor en el primer grupo, a pesar de una mayor utilización de fármacos.

El SCRIP¹³ (*Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists*) demostró que un programa de intervención farmacéutica puede mejorar el riesgo por colesterol en pacientes de alto riesgo cardiovascular, haciendo descender éste a 10 años del 17,3 al 16,4% en los 4 meses que duró el estudio, el cual agrupó a 50 farmacias de Alberta y Saskatchewan (Canadá). El programa consistió esencialmente en el análisis e identificación del riesgo cardiovascular a 10 años, información verbal y escrita al paciente sobre el manejo de los factores de riesgo, envío al médico general cuando fue preciso y estrecho seguimiento farmacoterapéutico durante las 16 semanas del ensayo. El *end point* primario fue un agregado del perfil lipídico, prescripción de nuevos hipolipemiantes e incremento de la dosis del fármaco previamente administrado. El análisis económico se realizó desde una

doble perspectiva: la del organismo pagador del sistema de salud y la del farmacéutico. Los costes incrementales (tabla 3) fueron sensiblemente superiores en el grupo de intervención desde las dos perspectivas analizadas, pero los resultados lo fueron en una proporción mucho mayor.

Un coste de extraordinaria relevancia es el producido por la utilización inadecuada de los fármacos, por lo que la colaboración del farmacéutico en el uso racional del medicamento contribuiría a reducciones en el consumo de recursos de mayor valor que el producido por otro tipo de actuaciones de tipo economicista que se llevan a cabo. En España se ha evaluado en más de 116.000 dólares (más de 131.800 euros) el coste de la prescripción inadecuada de hipolipemiantes¹⁴ en tan sólo un año en una zona de Madrid que cubría a algo más de 1,25 millones de habitantes, considerando los autores que el 67% de las prescripciones por los fármacos citados fueron ordenadas inadecuadamente (tabla 4).

Por último, se hará mención de un tipo de programas que actualmente gozan de gran éxito en diversos países, principalmente en Norteamérica, que consiste en el intercambio de fármacos que, teniendo una eficacia comparable, presenten un menor coste. En este tipo de programas se ha involucrado al farmacéutico con el ánimo de intervenir en el control y reducción posterior de costes debidos a los medicamentos. Es obvio que el primer e indispensable paso a realizar antes de su implementación es la demostración de la equivalencia en cuanto a eficacia y seguridad de los fármacos que serán intercambiados.

Un programa de estas características se llevó a cabo en un hospital universitario de Washington (EE.UU.)¹⁵ por el que se cambió de cerivastatina (0,2-0,3 mg/día), atorvastatina (10 mg/día), fluvastatina (20-40 mg/día), pravastatina (10-80 mg/día) y simvastatina (10-20 mg/día), a cerivastatina (0,4 o 0,8 mg/día) o simvastatina (80 mg/día), obteniéndose un aumento en el porcentaje de pacientes que habían alcanzado los objetivos terapéuticos del 64,8 hasta el 74,5%. La tasa de c-LDL descendió desde una media de 115 mg/dl hasta los 106 mg/dl. En cuanto a los costes incurridos, la evaluación

farmacoeconómica del programa estimó un ahorro de 115 dólares anuales por cada paciente (tabla 5). En cuanto a la seguridad de los fármacos, se observó una tendencia a producir efectos adversos más importantes en los pacientes tratados con cerivastatina 0,8 mg o simvastatina 80 mg.

Los resultados obtenidos muestran que se precisa de una farmacovigilancia en la fase de posconversión para minimizar los riesgos del programa, pues en todo intercambio terapéutico existe un riesgo potencial de interacciones no sospechadas, como los casos de miositis hallados en el estudio al convertir el tratamiento a altas dosis de cerivastatina o simvastatina. Se puede concluir entonces que es preciso priorizar sobre los efectos producidos en la salud por cualquier tipo de intervención de carácter exclusivamente económico como el descrito antes de llevarlo a la práctica, pues pueden aparecer efectos inesperados que producirán acciones indeseables (como ha ocurrido posteriormente con cerivastatina) y que, además, darán al traste con las medidas realizadas. □

Bibliografía

1. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T, Brown L, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9(21/20).
2. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9(21/21).
3. Herman W, Alexander C, Cook J, Boccuzzi S, Musliner T, Pedersen T, Kjekshus J, et al. Effect of simvastatin treatment on cardiovascular resource utilization in impaired fasting glucose and diabetes: finding from the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Diabetes Care* 1999;22(11):1771-8(21/25).
4. Tsevat J, Kuntz K, Orav E, Weinstein M, Sacks F, Goldman L. Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels. *Am heart J* 2001;141(5):727-34(21/23).

5. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81(5):582-7(21/19).
6. Hilleman D, Heineman S, Foral P. Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: an analysis based on the CURVES study. *Pharmacotherapy* 2000;20(7): 819-22(21/33).
7. Ganz D, Kuntz K, Jacobson G, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2000;132: 780-7(21/18).
8. Maclaine G, Patel H. A cost-effectiveness model of alternative statins to achieve target LDL-cholesterol levels. *Int J Clin Pract* 2001;55(4):243-9(21/24).
9. Perreault S, Levinton C, Lorier J. Efficacy and cost of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of patients with primary hiperlipidemia. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7(3):144-54(21/17).
10. Attanasio E, Russo P, Allen S. Cost-minimization analysis of simvastatin versus atorvastatin for maintenance therapy in patients with coronary or peripheral vascular disease. *Clin Ther* 2001;23(2):276-83(21/32).
11. Badía X, Russo P, Attanasio E. A comparative economic analysis of simvastatin versus atorvastatin: results of the Surrogate Marker Cost-Efficacy (SmaC) study. *Clin Ther* 1999;21(10): 1788-96(21/35).
12. Ditusa L, Luzier A, Brady P, Reinhardt R, Snyder B. A pharmacy-based approach to cholesterol management. *Am J manag Care* 2001;7(10):973-9(21/54).
13. Simpson S, Johnson J, Tsuyuki R. Economic impact of community pharmacist intervention in cholesterol risk management: an evaluation of the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2001;21(5):627-35(20/9).
14. Cabello L, Fernández M, Sanz T, Escortell E, López C, VICAF group. The cost of inadequate prescriptions for hypolipidaemic drugs. *Pharmacoeconomics* 2001;19(5 Pt 1):513-22(21/49).
15. Taylor A, Grace K, Swiecki J, Hyatt R, Gibbs H, Sheik M, O'Malley P, et al. Lipid-lowering efficacy, safety, and costs of a large-scale therapeutic statin formulary conversion program. *Pharmacotherapy* 2001;21(9):1130-9(20/43).