



Utilización de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias: el caso palivizumab

Sr. Editor: En los últimos meses MEDICINA CLÍNICA ha publicado una serie de artículos sobre «Evaluación económica para clínicos». Los autores, pertenecientes al grupo ECOMED, han presentado una extensa revisión de las bases metodológicas de los estudios económicos aplicables a la evaluación de tecnologías sanitarias. El último de los artículos¹ pone de manifiesto que hasta ahora la influencia de las evaluaciones económicas en la toma de decisiones ha sido muy escasa.

En España, el gasto farmacéutico ha aumentado de forma progresiva durante los últimos años, en buena parte debido a la incorporación de nuevos medicamentos, cada vez más costosos, y se ha puesto en entredicho la sostenibilidad económica de un sistema público de salud basado en el acceso gratuito a la mayor parte de los servicios y prestaciones sanitarias.

En este contexto, es sorprendente que la autorización y la incorporación de nuevos medicamentos no se realice después de evaluar los estudios de economía de la salud, en los que se defina qué aporta el fármaco y a qué coste adicional por unidad de efectividad, base para definir cómo debe realizarse un uso eficiente de éste. Pero la realidad es que ni en los criterios de autorización de un nuevo fármaco por parte de las agencias de evaluación de medicamentos, ni en la decisión sobre su financiación por el sistema público de salud, ni en las guías clínicas elaboradas por sociedades científicas y los protocolos asistenciales de los centros, se suelen incluir los datos aportados por los estudios de economía de la salud, ni se tienen en cuenta de forma específica en la priorización de recomendaciones.

Como pone de relieve la serie de artículos publicados por el grupo ECOMED en MEDICINA CLÍNICA, es indudable que actualmente se dispone de instrumentos metodológicos, conocimientos y recursos para realizar estudios farmacoeconómicos y obtener información objetiva para discriminar los valores de coste-efectividad incremental entre diferentes fármacos, en las distintas indicaciones clínicas de un mismo fármaco y en subgrupos de pacientes. Ello facilita su aplicación en la toma de decisiones sobre la incorporación del nuevo medicamento en un protocolo asistencial.

Como ejemplo ilustrativo, presentamos el caso del palivizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal con indicación aprobada en profilaxis en la infección por el virus respiratorio sincitial. El ensayo clínico fundamental que aportó los datos de eficacia y seguridad muestra que es eficaz para disminuir los ingresos hospitalarios, pero no existen pruebas de eficacia en términos de mortalidad o morbilidad mayor^{2,3}. El coste del palivizumab para evitar una hospitalización se ha estimado que en España es de 55.000-59.000 € y el coste del medicamento para evitar un ingreso en cuidados intensivos, de 204.000-240.000 €⁴. Los estudios de economía de la salud publicados señalan que no es un medicamento de coste-efectividad aceptable cuando se aplica a todos los pacientes

en quienes su indicación está formalmente aprobada en la ficha técnica del medicamento³⁻⁶. Según la evaluación realizada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica de nuestro hospital y las condiciones de uso aprobadas por el Institut Balear de la Salut⁷, el ajuste de indicaciones basado en el subgrupo de pacientes en los que la Sociedad Española de Neonatología considera su uso «muy recomendable»⁸ permite emplearlo con criterios de mayor eficiencia, con una disminución considerable de coste. La limitación de indicación del fármaco^{4,7,9,10}, acompañada de medidas de seguimiento epidemiológico y la información y educación a la familia del paciente sobre medidas higiénicas y preventivas, ofrece un ejemplo de aplicación de medidas basadas en estudios de economía de la salud y que al mismo tiempo mejoran la atención de nuestros pacientes.

Las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales, junto con los servicios clínicos, pueden contribuir de forma decisiva a diseñar y aplicar protocolos asistenciales que incorporen criterios específicos de eficiencia. Las decisiones basadas en dichos criterios también pueden permitir visualizar el concepto de coste-oportunidad, que es la clave para que todos los implicados en el proceso asistencial comprendan y apoyen las recomendaciones de utilización de un fármaco basadas en estudios de economía de la salud.

Creemos que el establecimiento de condiciones de uso de nuevos fármacos en los hospitales, basadas en una evaluación rigurosa de las evidencias y de los estudios de economía de la salud, es un aspecto importante para avanzar en el uso eficiente de los nuevos recursos terapéuticos y contribuir a la sostenibilidad del sistema.

Francesc Puigventós Latorre,

Francisca Comas Gallardo,

Olga Delgado Sánchez e Izar Martínez López

Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Balears. España.

1. Sacristán JA, Rovira J, Ortún V, García-Alonso F, Prieto L, Antoñanzas F, por el grupo ECOMED. Utilización de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc) 2004; 122:789-95.
2. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998;102:531-7.
3. Cody H, Long S, and the Committee of Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2003;112:1447-52.
4. Comas F, Puigventós F, Martínez-López I, De Carlos JC, Fiol M, Delgado O. Palivizumab; evidencia, eficiencia y recomendaciones de la profilaxis del virus respiratorio sincitial. Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios, Fundación Siglo 2002;3:345-54.
5. Clemente S, Mendarte L, Montoro JB. Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles. Med Clin (Barc) 2003;120:498-504.
6. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:1034-41.
7. Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Son Dureta. Palivizumab 2003-2004: Informes de evaluación y recomendación

nes Institut Balear de la Salut [consultado 18/08/2004]. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALFARMPORTAL.htm>

8. Carbonell-Estrany X, Quero J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. An Esp Pediatr 2002;56:334-6.
9. Salas S. Profilaxis con palivizumab frente a virus respiratorio sincitial: ¿es necesario revisar sus indicaciones? An Pediatr (Barc) 2004;60:87-8.
10. Lapeña S, Robles MB, Martínez JP, Castañón L, Mallo J, Herrero B, et al. Impacto potencial y análisis coste-eficacia de la profilaxis con palivizumab, en la prevención de bronquiolitis, en prematuros menores de 33 semanas de gestación. An Pediatr (Barc) 2003;59:328-33.



Hipertensión arterial pulmonar y síndrome de Sjögren primario: una asociación infrecuente

Sr. Editor: Se considera que hay hipertensión pulmonar (HTP) cuando la presión arterial pulmonar media supera los 25 mmHg en reposo y los 30 mmHg durante el ejercicio¹. En 1998, se revisó la nomenclatura y clasificación de la HTP dividiéndola en 5 grandes tipos: arterial, venosa, asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia, secundaria a enfermedad tromboembólica y asociada a enfermedades que afectan directamente a la circulación pulmonar². Varias enfermedades del tejido conectivo pueden producir una lesión vascular pulmonar y desarrollar hipertensión arterial pulmonar³. Las enfermedades más frecuentemente asociadas son la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo y la artritis reumatoide, en tanto que la asociación con el síndrome de Sjögren es muy infrecuente⁴.

Mujer de 32 años que consultó por disnea progresiva de 2 semanas de evolución hasta hacerse a mínimos esfuerzos. Había sufrido una muerte fetal intraútero a los 8 meses de embarazo hacía un mes, estaba diagnosticada de síndrome de Sjögren primario desde hacía 6 años por clínica de xerostomía y xerofalimia junto a test de Schirmer patológico y positividad de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anti-Ro y anti-La) asociados a polineuropatía inflamatoria de predominio desmielinizante. Estaba en tratamiento con 4 mg de metilprednisolona/día y 100 mg de azatioprina/día, ambas por vía oral. En la exploración física, la temperatura era de 36,5 °C, la presión arterial de 110/60 mmHg, la frecuencia cardíaca de 105 lat/min, la frecuencia respiratoria de 16 respiraciones/min y la saturación de oxígeno del 94%. La auscultación pulmonar era normal y en la auscultación cardíaca se apreciaba un soplo de insuficiencia tricuspídea. Había ingurgitación yugular a 45°, hepatomegalia, reflujo hepatoyugular y moderados edemas tibiomaleolares. La radiografía de tórax era normal. En las pruebas de laboratorio destacaban: hemoglobina, 128 g/l; velocidad de sedimentación globular, 17 mm/h; proteína C reactiva, 70 mg/l; aspartatoaminotransferasa, 67 U/l/ml; gammaglutamiltranspeptidasa, 38 U/l/ml; anticuerpos antinucleares positivos a título de 1/2.560; anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos, anti-RNP, anti-Sci70, anti-ADN, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico negativos y no había consumo de complemento. Se realizó una ecocardiografía en la que se objetivó una HTP grave, una insuficiencia tricuspídea grave y una dilatación del ventrículo derecho con depresión moderada de su función. La gammagrafía pulmonar y las pruebas funcionales respiratorias fueron normales. Se realizó estudio hemodinámico pulmonar que confirmó el diagnóstico (presión arterial pulmonar sistólica de 80 mmHg, presión arterial pulmonar diastólica de 40 mmHg, presión arterial pulmonar media de 53 mmHg, resistencia vascular pulmonar de 263 din/s/cm²) y la

prueba de reactividad vascular pulmonar fue positiva. Se inició tratamiento con iloprost inhalado (0,02 mg/4 h) y anticoagulación oral (acenocumarol, 2 mg/día). La evolución no fue satisfactoria, la disnea y la insuficiencia cardíaca derecha progresaron, por lo que se modificó el tratamiento a iloprost en perfusión intravenosa continua (2 ng/kg/min) pero, ante el deterioro clínico y la depresión grave de la función del ventrículo derecho observada en la ecocardiografía, se propuso para trasplante cardiopulmonar. Éste se realizó a los 8 meses del diagnóstico y la paciente falleció en el postoperatorio inmediato a causa de shock cardiogénico y fracaso multiorgánico.

El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria crónica de patogenia autoinmunitaria que se caracteriza clínicamente por producir queratoconjuntivitis seca y xerostomía⁵. Puede producir diferentes complicaciones pulmonares, entre las que la fibrosis intersticial es la más frecuente⁶. Aunque puede asociarse con HTP, en una revisión de la bibliografía médica en inglés y español a través de MEDLINE (PubMed, NLH), utilizando la palabras clave «hipertensión arterial pulmonar» y «síndrome de Sjögren primario», son pocos los casos comunicados⁷⁻⁹. La HTP es una enfermedad grave y su síntoma principal es la aparición de una disnea progresiva, siendo fundamental un elevado índice de sospecha para realizar un diagnóstico temprano. Su tratamiento se basaba en el uso de anticoagulantes y vasodilatadores orales, fundamentalmente antagonistas de los canales del calcio. En los últimos años se han introducido nuevos fármacos eficaces (prostaciclina, iloprost, treprostiniil, bosentán y sildenafil), algunos de los cuales pueden administrarse por vía oral o inhalada¹⁰. A pesar de ello, algunos pacientes no responden al tratamiento satisfactoriamente y la alternativa terapéutica es el trasplante pulmonar.

Manuel Vallalta Morales, Luisa Micó Giner,
María Luisa Muñoz Guillem
y José Ramón Calabuig Alborch

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

- Barberá JA. Hipertensión pulmonar: criterios actuales de diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2002;118:590-6.
- Rich S, editor. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Co-sponsored by The World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
- Magliano M, Isenberg DA, Hillson J. Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases: where are we now? *Arthritis Rheum* 2002; 46:1997-2009.
- Gimeno JV, Cebolla R, Palacios V, Bordes P, Tellos R, Bueno F, et al. Pulmonary hypertension in Sjögren's syndrome: an uncommon association. *Rev Esp Cardiol* 1985;38:69-71.
- Aguirre Errasti C, Egurbe MV, Álvarez Blanco A. Manifestaciones pulmonares de síndrome de Sjögren. *An Med Interna (Madrid)* 1996;13:157-9.
- Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:424-8.
- Sato T, Matsubara O, Tanaka Y, Kasuga T. Association of Sjögren's syndrome with pulmonary hypertension: report of two cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1993;24:199-205.
- Hedgpath MT, Boulware DW. Pulmonary hypertension in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1988;47:251-3.
- Nakagawa N, Osanai S, Ide H, Nishigaki Y, Takahashi S, Nakano H, et al. Severe pulmonary hypertension associated with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med* 2003;42:1248-52.
- Sáenz de la Calzada C. Hipertensión arterial pulmonar: perspectivas terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2004;122:62-3.



Leishmaniasis visceral en un paciente tratado con quimioterapia y radioterapia por carcinoma de *cavum*

Sr. Editor: En la presente carta exponemos el caso clínico de un varón de 53 años, diagnosticado de linfopitelioma de *cavum*, estadio III.

Tratado mediante quimioterapia y radioterapia, el paciente alcanzó la remisión completa y siguió posteriormente un programa de revisiones, sin evidencia de enfermedad. Tres años después presentó un cuadro de crisis parciales uncinadas. En la resonancia magnética cerebral se evidenció una imagen compatible con necrosis rídica en el lóbulo temporal derecho, y se le prescribió tratamiento con dexametasona y fenitoína. Tres meses más tarde comenzó a presentar sudoración nocturna profusa, fiebre diurna mayor de 38 °C y pérdida de 4 kg de peso en 2 semanas. En la exploración física destacó la presencia de esplenomegalia palpable de 15 cm. El hemograma realizado objetivó: hemoglobina de 110 g/l, $1,6 \times 10^9/l$ de leucocitos, $0,77 \times 10^9/l$ de neutrófilos y $55 \times 10^9/l$ de plaquetas. Tras realizar cultivos microbiológicos, y ante la ausencia de focalidad infecciosa evidente, se administró tratamiento empírico con amoxicilina-ácido clavulánico sin modificación clínica. Transcurridos 7 días se realizó una nueva analítica, presentando en el hemograma: hemoglobina de 99 g/l, $1,2 \times 10^9/l$ de leucocitos y $64 \times 10^9/l$ de plaquetas. En la tomografía computarizada cervical, torácica y abdominal se observó esplenomegalia de 15 cm. Dada la negatividad de los cultivos bacteriológicos y de las serologías víricas, y debido a la pancitopenia objetivada, se practicó una punción y se observó la invasión masiva de la médula ósea por formas amastigotes de *Leishmania*, intramacrofágicas y extracelulares.

Con el diagnóstico de leishmaniasis visceral con afectación de la médula ósea se inició tratamiento con anfotericina B liposómica a dosis de 3 mg/kg/día, hasta completar 10 días de tratamiento con buena tolerancia. El paciente dejó de presentar fiebre y sudoración nocturna y mejoró el estado general de forma notable. Asimismo se apreció disminución de la esplenomegalia. Durante el tratamiento se demostró un aumento progresivo de los recuentos celulares en sangre periférica hasta alcanzar: hemoglobina de 105 g/l, $2,3 \times 10^9/l$ de leucocitos y $86 \times 10^9/l$ de plaquetas, al final del tratamiento. Se le dio de alta y citó para la realización de una nueva punción de médula ósea de control evolutivo. El día previo a dicha consulta, y encontrándose previamente en buen estado en su domicilio, presentó una hemoptisis masiva y choque hipovolémico, y falleció sin responder a la reanimación cardiopulmonar practicada. No se efectuó estudio necróscico, por lo que se desconoce la causa desencadenante del fallecimiento.

La aparición de pancitopenia periférica tardía, no asociada con toxicidad medular por quimioterapia en el curso evolutivo de los pacientes oncológicos, obliga a la realización de una exploración física exhaustiva orientada a la búsqueda de organomegalias o adenopatías que descarte progresión tumoral o infecciones diseminadas. En función del rendimiento de la exploración clínica, la tomografía computarizada de tórax y abdomen confirmará o no la sospecha diagnóstica. Además, el aspirado de médula ósea permitirá descartar la presencia de un síndrome mielodisplásico secundario al uso previo de algunos citotóxicos o de campos muy extensos de radioterapia externa^{1,2}. El análisis morfológico de la extensión de dicho aspirado resulta también de interés en el estudio de una posible infiltración de médula ósea por un tumor o por agentes infecciosos, y permite la identificación de amastigotes de *Leishmania* acantonados en células del sistema reticuloendotelial³. En este caso, la coexistencia

de otros síntomas como fiebre, sudoración, esplenomegalia y pérdida de peso obligaron a incluir los procesos infecciosos y la propia progresión tumoral dentro del diagnóstico diferencial. Los fármacos inmunodepresores y antineoplásicos^{4,6}, junto con la prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana⁷, han favorecido la incidencia de casos de leishmaniasis visceral en nuestro medio. Es una infección endémica en el litoral mediterráneo⁸, causada por un protozoo intracelular del género *Leishmania*. En el diagnóstico es fundamental la visualización del parásito intracelular por punción-aspiración de médula ósea, hígado o bazo, y es conveniente el cultivo de dicho aspirado así como la realización de serología específica en suero del paciente. A pesar de que el tratamiento habitual de la leishmaniasis visceral se fundamenta en la administración de antimoniales pentavalentes³, los efectos secundarios descritos (pancreatitis, insuficiencia renal, cardiotoxicidad o toxicidad gastrointestinal) aconsejan en ocasiones el empleo de otros agentes mejor tolerados^{9,10}. Entre las alternativas farmacológicas destaca la anfotericina B, eficaz frente a *Leishmania* en cualquiera de sus formulaciones, aunque en los enfermos inmunodeprimidos existe una alta incidencia de recidivas. La forma liposómica ha demostrado mejor tolerancia, con tasas de toxicidad renal y hepática aceptables, y permite un mejor control y seguimiento del tratamiento^{5,8,10}.

Ignacio Gil-Bazó^a, Ágata Pérez-Ochoa^a,
Carlos Panizo Santos^b y Marta Moreno Jiménez^a

^aDepartamento de Oncología. ^bServicio de Hematología.
Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra.
Pamplona. Navarra. España.

- Aung L, Gorlick RG, Shi W, Thaler H, Shonter NA, Healy JH, et al. Second malignant neoplasms in long-term survivors of osteosarcoma. *Cancer* 2002;95:1728-34.
- Nichols G, De Castro K, Wei LX, Griffin M, Lin N, Oralzi A, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome after autologous stem cell transplantation for breast cancer. *Leukemia* 2002;16:1673-9.
- Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Graft SL, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002;2:494-501.
- Fernández-Guerrero ML, Aguado JM, Buzón L, Barros C, Montalbán C, Martín T, et al. Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts. *Am J Med* 1987;83:1098-102.
- Rodríguez-Wilhelmi P, Panizo C, Ruza E, Rocha E. Tratamiento con anfotericina B liposomal en tres pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral. *Med Clin (Barc)* 2001;116:37-8.
- Panizo C, Rodríguez-Wilhelmi P, González-Toda V, Cuesta B, Rábago G, Rocha E. First report of visceral leishmaniasis in an orthotopic heart transplant recipient. *Transplantation* 2000;69:1533-5.
- Pineda JA, Macías J. Kala-azar en la infección por VIH, ¿la punta del iceberg? *Med Clin (Barc)* 1996;106:697-9.
- Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta GB, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in mediterranean visceral leishmaniasis. A multi-centre trial. *Q J Med* 1994;87:75-81.
- Thakur CP, Narayan S. A comparative evaluation of amphotericin B and sodium antimony gluconate, as first-line drugs in the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2004;98:129-38.
- Yardley V, Croft SL. A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulations against experimental visceral and cutaneous leishmaniasis. *Int J Antimicrob Agents* 2000;13:243-8.