



Costo-efectividad de bromuro de tiotropio en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

Álvaro Javier Idrovo-Velandia,^{1,2} Gabriela Vega-Hernández,²
Ruth E. Rivas-Bocanegra,² León Zapata-Sánchez²

RESUMEN. **Introducción:** La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha aumentado su ocurrencia en México durante las últimas décadas, convirtiéndose en una enfermedad con importantes gastos para el sector salud, ya que el control de las exacerbaciones es central desde el punto de vista clínico y económico. Es importante evaluar los anticolinérgicos para definir cuál resulta tener el mejor costo/efectivo.

Material y métodos: Se realizó una simulación usando un modelo de Markov con un horizonte temporal de un año. Se consideró como evento de estudio la reducción de exacerbaciones que fue de 65 y 54% para tiotropio e ipratropio respectivamente, basado en un ensayo clínico. Los costos, basados en los precios del IMSS, incluyeron diagnóstico, tratamiento ambulatorio, exacerbación leve, moderada o severa.

Resultado: Tiotropio es una terapia dominante en el manejo de pacientes con EPOC, al tener una mayor efectividad y un costo esperado por paciente menor al generado por ipratropio. La razón de costo/efectividad-incremental mostró que usar tiotropio, generaría un ahorro de \$7,180.

Conclusiones: El uso de tiotropio muestra claros beneficios clínicos y económicos, reduciendo significativamente los costos de atención en los pacientes con EPOC y mejorando los resultados en salud.

Palabras clave: Farmacoeconomía, broncodilatadores, bromuro de tiotropio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ABSTRACT. **Introduction:** In the last decades chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has an increasing occurrence in Mexico, making it an important area of expenditure for the health sector. As control of exacerbations are a keystone from the clinical and economic point of view, it's important to evaluate the anticholinergics to define which is the most cost-effective.

Material and methods: A Markov model was developed with a time horizon of 1 year. The main health outcome measure was the number of exacerbations prevented for both tiotropium and ipratropium which was 65 and 54% respectively, based on a clinical trial. Cost were estimated using institutional (IMSS) prices and considering: diagnosis, ambulatory treatment and mild, moderate or severe exacerbation's treatment.

Results: Tiotropium is a dominant therapy for the treatment of COPD having a higher effectiveness and lower average costs incurred. Incremental cost-effectiveness ratio shows a saving \$7,180 mxp with tiotropium.

Conclusions: Tiotropium clearly shows clinical and economic benefit reducing costs of treatment for patients with COPD and improving health outcomes.

Key words: Pharmacoconomics, bronchodilator agents, tiotropium bromide, chronic obstructive pulmonary disease.

INTRODUCCIÓN

* Este estudio se desarrolló con fondos proporcionados por Boehringer Ingelheim Promeco, México.

¹ Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.

² Guia Mark S.A. de C.V. México D.F., México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Javier Hidrovo
Celaya Núm. 26 Local 2, Colonia Hipódromo Condesa,
Delegación Cuauhtémoc, México, D.F., 06100.
Tel.: 1998-9018; Fax: 1998-9020.
E-mail: contactenos@guiamark.com

El Consenso Mexicano define la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una «enfermedad caracterizada por limitación al flujo aéreo, la cual no es totalmente reversible y es usualmente progresiva. Esta limitación se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones y la vía aérea, cuyos factores de riesgo más importantes son la exposición a partículas nocivas y gases, principalmente derivados del consumo de tabaco y exposición a humo de leña». ¹ La EPOC tiene un curso crónico, lentamente progresivo, que puede condu-

cir a incapacidad e incluso a la muerte. Los episodios agudos de exacerbación, con un aumento de los síntomas habituales, pueden ser leves, moderados o graves, y se presentan con una frecuencia de 2 a 3 episodios/año. La mayor parte de estas exacerbaciones son de origen infeccioso y, hasta un 75-80% de éstas, de etiología bacteriana.^{2,3}

Estudios epidemiológicos indican que la EPOC afecta mayoritariamente a personas de edad media.¹ En México, la mortalidad por EPOC entre 1980 y 2002 ha aumentado; en este periodo hubo 230,463 casos, y se observó un aumento cercano a 65% entre hombres y 56% entre mujeres. Las tasas por grupo de edad aumentaron de 0.6 casos por 100,000 en el grupo de 35-39 años de edad, hasta 609 casos por 100,000 en el grupo de 75 o más años en el año 2002, con un coeficiente de incremento anual de 93 casos para hombres y 61 casos en mujeres para el grupo de 35-74 años de edad.⁴

Desde el punto de vista económico, en 1998 el gasto para la atención de pacientes con EPOC en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) representó 22% del presupuesto.¹ En 2002, el INER estimó que el gasto por paciente en consulta externa era de \$2,100, y que una exacerbación conlleva un gasto de hospitalización por día de \$2,290; en urgencias de \$3,000 y en terapia intensiva de \$19,348.¹ Considerando que en la clínica de EPOC, se dan más de 2,500 consultas y se hospitalizan alrededor de 350 pacientes al año, estos datos revelan que el costo de la EPOC ascendió a más de 13 millones de pesos, sin tomar en cuenta los gastos que se generan en terapia intensiva.¹

Puesto que siempre existen recursos limitados para solventar los gastos en salud, en el caso de la EPOC las intervenciones más costo-efectivas son aquellas que se enfocan a reducir los días de estancia hospitalaria. Así, la severidad de la enfermedad y el tipo de tratamiento repercuten en el costo que una institución prestadora de servicios de salud asume. Por esta razón, la evaluación de costo-efectividad de los tratamientos resulta fundamental para buscar la accesibilidad y calidad en los servicios de salud. Específicamente, este estudio evaluó el costo-efectividad del uso de tiotropio e ipratropio en el tratamiento de EPOC en México, desde una perspectiva institucional. Estos anticolinérgicos resultan ser de especial interés ya que se consideran como medicamentos broncodilatadores de primera línea en el manejo de la EPOC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo farmaco-económico. Se realizó una simulación teórica con un modelo de Markov (*Figura 1*) considerando una cohorte hipotética de 50,000 pacientes con EPOC, que son tratados con tiotropio o ipratropio. Se utilizó este tipo de modelación debido a que la historia natural de la enfermedad indica la recurrencia⁵ de exacerbaciones leves, moderadas o severas; es decir, que los sujetos pueden o no presentar exacerbaciones en más de una ocasión, de acuerdo a las probabilidades determinadas por cada tipo de tratamiento recibido. El incluir 50,000 pacientes y hacer con ellos una simulación Monte Carlo, en la que se asignaron valores aleatorios a los parámetros a

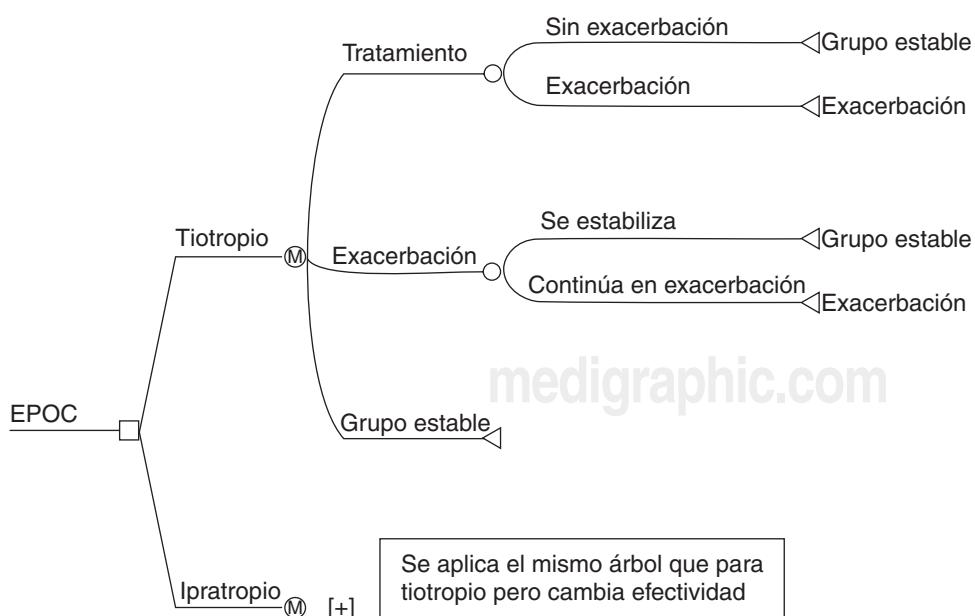


Figura 1. Modelo de Markov que simula el comportamiento de pacientes con EPOC.

partir de una distribución normal, buscó facilitar la obtención de un estimador promedio adecuado para las diversas trayectorias clínicas de los pacientes.⁶ En el modelo se consideraron cuatro ciclos, de tres meses cada uno, de manera que el máximo número de exacerbaciones posible fuese de tres, siguiendo así lo reportado en la literatura.^{2,3} Asociado a cada estado de salud (no exacerbación y exacerbación leve, moderada o severa) se incluyeron los recursos sanitarios requeridos para su manejo y sus costos, en pesos mexicanos (mxp) de 2005. En este modelo la muerte no fue incluida debido a que el horizonte temporal fue de un año, y en este lapso, las muertes esperadas son muy pocas y no tienen un importante efecto sobre los resultados. Para el desarrollo del modelo se usó el programa TreeAge 2005.

Medición de la efectividad. Se consideró como evento de estudio la ocurrencia de una o más exacerbaciones. Este único evento fue seleccionado ya que ha resultado ser el más robusto, al incorporar una amplia variedad de recursos y actividades intrahospitalarios en otros estudios farmacoeconómicos; además, los hallazgos resultan similares a los obtenidos cuando se consideran otros eventos.⁷ Una exacerbación fue definida como la aparición de síntomas respiratorios complejos (nuevo inicio o empeoramiento de más de un síntoma como tos, esputo, disnea o sibilancias) en los últimos tres días.⁸ La efectividad de los comparadores, definida como el porcentaje de reducción en las exacerbaciones, se basó en los resultados del estudio de Vincken y colaboradores,⁸ que es el único que compara «directamente» los dos medicamentos.

Este estudio consistió en dos ensayos clínicos controlados doble-ciego, con diseño paralelo, realizados en 29 lugares de Holanda y Bélgica, con aleatorización en una relación 2:1. Se asignaron 535 pacientes mayores de 40 años de edad e historia de ser fumadores de 10 o más cigarrillos al día, con diagnóstico de EPOC a recibir 18 µg de tiotropio ($n = 356$) o 40 µg de ipratropio ($n = 179$) una vez al día durante horas de la mañana. El tiotropio fue administrado en cápsulas secas o con inhalador, mientras el ipratropio siempre se aplicó con inhalador.⁸ Este estudio demostró que el tiotropio, comparado con el ipratropio, es más efectivo, pues mejora la disnea, disminuye las exacerbaciones y produce una mejoría significativa sobre la función pulmonar en los pacientes que presentan obstrucción del flujo aéreo.^{8,9} Estos resultados son consistentes con los observados en el metaanálisis de Barr y colaboradores, en el que el tiotropio, es comparado con placebo, ipratropio y agonistas β_2 de acción prolongada.⁹

Costos asociados con los tratamientos. A cada uno de los cuatro estados de salud considerados se asoció un algoritmo terapéutico descrito en el Segundo Consen-

so Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC,¹ de manera que se consideraron las siguientes etapas: diagnóstico, tratamiento ambulatorio, exacerbación leve, exacerbación moderada y exacerbación severa. Los precios de los medicamentos se obtuvieron de los precios promedio reportados para 2005, disponibles en la página de Internet del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS),¹⁰ y los costos de los procedimientos terapéuticos se estimaron a partir de la publicación de costos unitarios para la determinación de créditos fiscales derivados de capitales constitutivos, inscripciones improcedentes y atención a no derechohabientes, publicados por la Secretaría General del IMSS el 9 de marzo de 2004 en el Diario Oficial, actualizados a precios de 2005 de acuerdo a la inflación anual publicada por el Banco de México.¹¹

RESULTADOS

Costos. Los costos obtenidos para cada etapa fueron: diagnóstico (\$3,714.67), tratamiento ambulatorio (costo anual \$692.62 para ipratropio y \$4,496.17 para tiotropio), exacerbación leve (\$12,303.43 por episodio), exacerbación moderada (\$32,495.69 por episodio) y exacerbación severa (\$182,932.40 por episodio). En los costos por tratamiento sólo fueron considerados los costos de los fármacos. Los costos principales para cada etapa fueron: diagnóstico (58% debido a consultas de especialidad), tratamiento de una exacerbación leve (costo por tratamiento para dejar de fumar, 55%), exacerbación moderada (hospitalización, 49%) y para exacerbación severa (costo por estancia en terapia intensiva concentrando 90% del costo total).

Cálculo de la razón de costo/efectividad. El costo anual esperado por paciente fue de \$22,826.18 (IC 95% \$18,910.91-\$26,741.45) para tiotropio y de \$23,616.03 (IC 95% \$19,643.16-\$27,588.90) para ipratropio (Figura 2). Integrando los costos estimados a la efectividad reportada para estos anticolinérgicos se obtuvieron las siguientes razones de costo/efectividad: \$35,117, para tiotropio y \$43,733 para ipratropio. La razón de costo/efectividad-incremental mostró que en el caso de reemplazar el uso de ipratropio por tiotropio, se generaría un ahorro de \$7,180 por unidad porcentual adicional de exacerbaciones evitadas.

Esta notoria diferencia es debida a las exacerbaciones evitadas, a pesar de que el costo de tiotropio es mucho más alto que el de ipratropio. Al hacer un análisis por ciclo de tratamiento se observó que los beneficios ofrecidos por tiotropio están fundamentados en la prevención, ya que los mayores costos son generados por la primera exacerbación; esto es debido al mayor número de pacientes que puede presentar ésta. A partir del primer epi-

sodio, las probabilidades de caer en una segunda o incluso en una tercera exacerbación son menores a la probabilidad de incurrir en la primera. Así, la mayor ventaja del tratamiento con tiotropio se encuentra en las etapas tempranas del tratamiento, ya que es donde evita una mayor proporción de exacerbaciones.

Proyección de resultados. De acuerdo a los resultados previos, el uso de tiotropio se refleja en un ahorro anual de \$790 por paciente, si se considera que la población derechohabiiente del IMSS¹²⁻¹³ es de 13,611,807

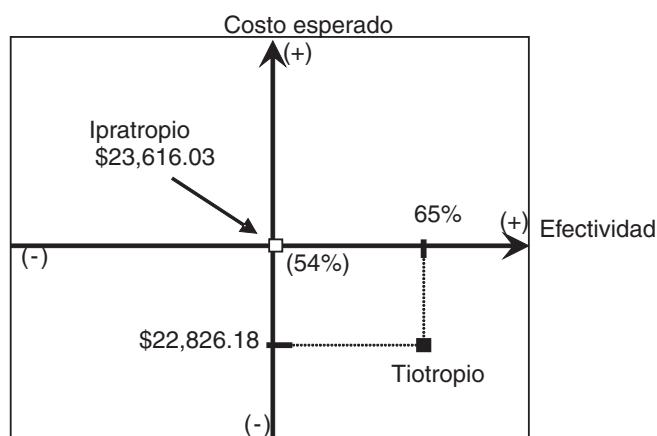


Figura 2. Gráfica de costo-efectividad.

El tiotropio se ubica en el cuadrante de «dominancia», donde en comparación con el tratamiento con ipratropio genera un menor costo y proporciona mayor efectividad.

personas de 35 años de edad o más, y se tiene una prevalencia de EPOC de 7.8%,² se tendrían 1,061,721 personas con EPOC. El uso de tiotropio en la institución generaría un ahorro institucional de \$838,759,539 anuales.

Análisis de sensibilidad. Con el fin de probar la robustez de los resultados obtenidos en el estudio, se realizaron análisis de sensibilidad, con las variables que tienen mayor impacto en los resultados previos (*Figura 3*). El análisis univariado, denominado «tiotropio 1», consistió en una variación de la efectividad en rangos de 5% para este fármaco. El análisis denominado «tiotropio 2», agregó al análisis anterior la reducción en 10% del precio del tiotropio. Nótese que si la efectividad fuese menor (65-55%) las probabilidades de ser una terapia dominante disminuyen, ya que su costo esperado se incrementa aceleradamente. Por el contrario, en el caso de que la efectividad fuese mayor (65-75%), se observa que el costo esperado se reduce considerablemente. El análisis múltiple muestra que en caso de que el precio del tiotropio fuera más bajo sus resultados serían aún más favorables, ya que incluso al nivel de efectividad original (65%) la brecha existente entre el costo esperado de ambas terapias es mayor de lo que es actualmente.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que el uso de tiotropio resulta ser más costo-efectivo que el uso de ipra-

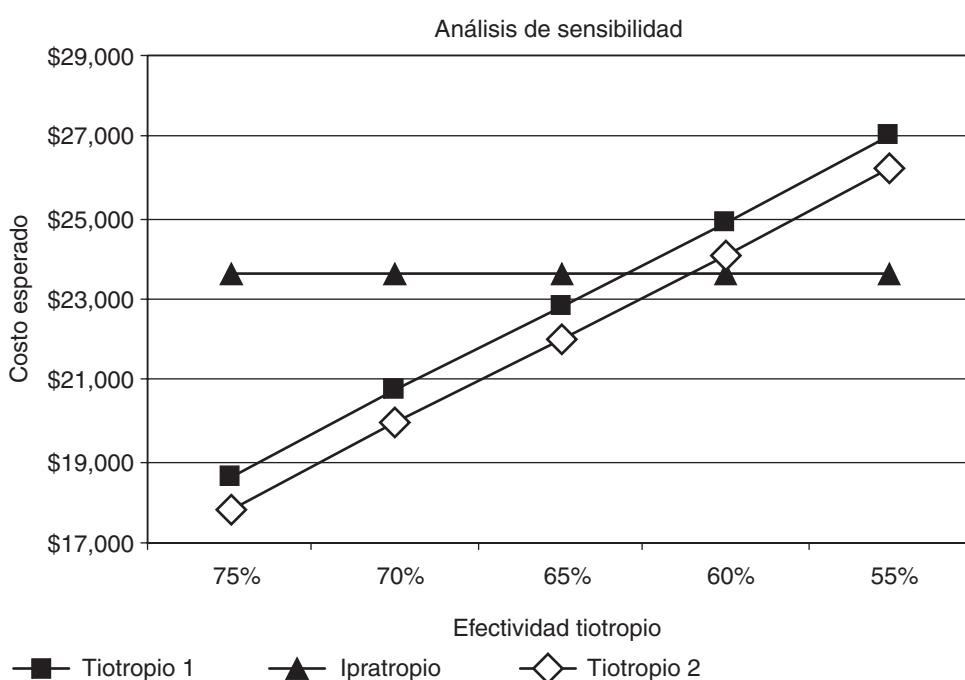


Figura 3. Análisis de sensibilidad. Cuando las líneas tiotropio 1 y 2 están por debajo de la línea de ipratropio, tiotropio tiende a ser más costo-efectivo que ipratropio.

tropio en el contexto de una institución pública de salud en México. Estos hallazgos son consistentes con los estudios farmacoeconómicos previos realizados en otros países,^{7,14-16} así como una aproximación inicial recientemente realizada en México por Navarro-Reynoso,¹⁷ en los cuales se puede apreciar que la fortaleza más grande de tiotropio radica en su alta efectividad, superior a ipratropio y agonistas β_2 de acción prolongada. Esto puede verse en el metaanálisis de Barr y colaboradores que incluyó como eventos diversas escalas de calidad de vida y síntomas, y pruebas de función pulmonar.⁹

Limitaciones. Estos resultados deben entenderse teniendo en cuenta las limitaciones propias del diseño usado. En primer lugar, los datos usados son simulaciones que suponen datos promedio poblacionales, con completo apego y sin diferenciales en las variables no evaluadas. Así se buscó minimizar los sesgos que favorecieran a alguno de los medicamentos evaluados; sin embargo, en este estudio sólo se incluyó la exacerbación, como evento, y los costos asociados. Dado que el tiotropio tiene, además, otros efectos benéficos, se puede esperar que las diferencias sean incluso más favorecedoras que las aquí presentadas.

Segundo, es importante recordar que el horizonte temporal fue de un año, pese a que la enfermedad es crónica. Por esta razón, los hallazgos sólo pueden ser extrapolados parcialmente a períodos temporales mayores. Una adecuada evaluación de los efectos a largo plazo requiere, preferiblemente, datos procedentes de ensayos clínicos con mayor seguimiento, los cuales hasta el momento no están disponibles. En términos de costeo, el utilizar un algoritmo de tratamiento permite que los costos sean fácilmente actualizados si hay cambios en el tratamiento y comparar los resultados en términos de costo-efectividad entre instituciones que tienen la misma práctica médica, si se cuenta con la información de costos correspondiente. Así, aunque para realizar este análisis sólo se consideró la información de costos del IMSS, el análisis de sensibilidad realizado permite suponer que los resultados son lo suficientemente robustos como para afirmar que el uso de tiotropio, en cualquier caso, resultará en menores costos institucionales.

CONCLUSIONES

La evidencia sugiere que los pacientes tratados con tiotropio tienen menor probabilidad de tener una exacerbación, en comparación con quienes reciben ipratropio. De esta manera, el aparente mayor costo del uso de tiotropio durante un año resulta ser menor que el de los gastos asociados con la atención de las exacerbaciones, presentes en mayor número entre quienes son tratados con ipratropio. Esto indica que la terapia con tiotropio es una

alternativa costo-efectiva por un amplio margen, gracias a su diferencial de efectividad, en relación a ipratropio.

REFERENCIAS

1. Sansores RH, Ramírez-Venegas A. Segundo Consenso Mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2003; 16(Supl): 7-50.
2. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardín JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366: 1875-1881.
3. Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC. Arch Bronconeumol 2004; 40: 315-325.
4. Tovar-Guzmán VJ, López-Antuñano FJ, Rodríguez-Salgado N. Recent trends in mortality due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Mexico, 1980-2002. Arch Med Res 2005; 36: 65-69.
5. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. Med Decis Making 1983; 3: 419-458.
6. Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics 2006; 24: 1043-1053.
7. García-Ruiz AJ, Leiva-Fernández F, Martos-Crespo F. Análisis del coste-eficacia del tiotropio frente al ipratropio y salmeterol. Arch Bronconeumol 2005; 41: 242-248.
8. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 19: 209-216.
9. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. Thorax 2006; 61: 854-862.
10. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) compró bienes terapéuticos. Disponible en: http://200.34.143.57:8080/wijsp/PDF_IMSS/IMSSComproBienesTerapeuticos.pdf Consultado el 17 de enero de 2006.
11. Secretaría General del IMSS. Costos unitarios para la determinación de créditos fiscales derivados de capitales constitutivos, inscripciones improcedentes y atención a no derechohabientes. Diario Oficial de la Federación, 9 de marzo de 2004.
12. Consejo Nacional de Población. México en cifras. Proyecciones de Población 2000-2050. Disponible en URL: www.inegi.com. Consultado el 20 enero 2006.
13. Instituto Mexicano del Seguro Social. Información estadística en salud. Población adscrita a médico familiar. Total nacional 2004. Disponible en URL: http://www.imss.gob.mx/dpm/dties/Celula.aspx?ID=SC01_01_00_01_02&OPC=opc02&SRV=SRV02&Men=1
14. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, 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: 241-249.
15. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Monz BU, Fitzgerald JM. Probabilistic Markov model to assess the cost-

- effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. Value Health 2005; 8: 32-46.
16. Schramm W. Economic value of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Schweiz Rundsch Med Prax 2005; 94: 1803-1810.
17. Navarro-Reynoso F. Efecto de las combinaciones salbutamol-ipratropio y salbutamol-tiotropio inhalados y teofilina vía oral en pacientes con EPOC. Análisis de costo/efectividad. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2006; 19: 122-126.