

<b>Editorial</b>	
El futuro del sistema sanitario: ¿Anclar el gasto o mejorar su financiación?	3
<b>Elementos para un debate informado</b>	
Regulación europea de medicamentos huérfanos: aclarar ambigüedades y trabajar más en soluciones	7
<b>El defensor del lector</b>	10
<b>Organización de la atención sanitaria. Intervenciones para mejorar la práctica clínica</b>	
Angioplastia primaria en España: los traslados entre hospitales punto débil de la demora	12
Cribado de cáncer pulmonar con Tomografía Computarizada: eficaz pero discutible	13
<b>Efectividad: tratamiento, prevención, diagnóstico, efectos adversos</b>	
Efectos negativos del cribado de cáncer de ovario: resultados de un ensayo clínico	14
AINE y riesgo cardiovascular: los menos posibles, a la menor dosis posible y durante el menor tiempo posible	15
$\beta$ -bloqueantes cardioselectivos en la EPOC: además de seguros, efectivos	16
Aspirina, gran esperanza en la prevención del cáncer de colon. Evidencias sobre su efecto preventivo tras 20 años de exposición	17
La mitad de los medicamentos recientemente autorizados en Estados Unidos presentan datos de eficacia comparada (o sea, la otra mitad, no)	18
Tai Chi: chi, pero no siempre	19
<b>Calidad y adecuación de la atención sanitaria</b>	
Variabilidad en las reintervenciones tras resección colo-rectal: ¿un problema de calidad o de información?	20
Menos es más... al menos en la cirugía del cáncer de mama	21
La AHRQ incrementa su interés por medir hospitalizaciones evitables. Y los clínicos estadounidenses matizan	22
<b>Evaluación económica, eficiencia, costes</b>	
Evaluación económica de intervenciones en salud pública: un amplio margen para la mejora metodológica	23
Lo mires como lo mires, prevenir nosocomiales sale rentable	24
Medir la felicidad es posible y útil	25
<b>Utilización de servicios sanitarios</b>	
La escasa adecuación del uso de antiinflamatorios en pacientes con osteoartritis a su riesgo gastrointestinal y cardiovascular	26
<b>Gestión: instrumentos y métodos</b>	
Separar el precio industrial de los genéricos de la retribución a la farmacia	28
Guías individualizadas: una vieja nueva idea	29
<b>Política sanitaria</b>	
Genéricos. Son iguales y deberían parecer iguales	30
De la investigación a la toma de decisiones. Interpretaciones sobre el ensayo del cribado del cáncer de mama "Swedish Two-County"	31
<b>Políticas de salud y salud pública</b>	
Gordos disfrazados de delgados: por haber bajado el precio del aceite, los chinos acumulan grasa aunque no suba su Índice de Masa Corporal	32
Vacunación en países pobres: un ejemplo del retorno de la inversión en salud pública	33
<b>Experiencias y perspectivas de los pacientes</b>	
La salud de los adultos jóvenes catalanes ha mejorado algo entre 1994 y 2006, pero las mujeres mayores de 65 años han empeorado notablemente	34
<b>A la altura de las circunstancias</b>	35

## Editor

Ricard Meneu de Guillerna, Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia.

## Editores asociados

Enrique Bernal Delgado, Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Zaragoza.

Juan del Llano Señaris, Fundación Gaspar Casal, Madrid.

Soledad Márquez Calderón, Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Sevilla.

Vicente Ortún Rubio, Centre de Recerca en Economia i Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

## Consejo de redacción

Joan Josep Artells (Barcelona)  
Xavier Bonfill (Barcelona)  
Alberto Cobos Carbó (Barcelona)  
José Cuervo Argudín (Madrid)  
Jordi Gol (Madrid)  
Beatriz González López-Valcárcel (Las Palmas)  
Ildelfonso Hernández (Madrid)  
Albert Jovell (Barcelona)  
Jaime Latour (Alacant)  
Félix Lobo Aleu (Madrid)  
José J. Martín Martín (Granada)  
Salvador Peiró (València)  
Laura Pellisé (Barcelona)  
Jaume Puig i Junoy (Barcelona)  
María José Rabanaque (Zaragoza)  
José Ramón Repullo (Madrid)  
Fernando Rodríguez Artalejo (Madrid)  
Rosa Urbanos Garrido (Madrid)

## Consejo editorial

Javier Aguiló (València)  
Jordi Alonso (Barcelona)  
Paloma Alonso (Madrid)  
Alejandro Arana (Barcelona)  
Andoni Arcelay (Vitoria)  
Manuel Arranz (València)  
Pilar Astier Peña (Zaragoza)  
José Asua (Bilbao)  
Adolfo Benages (València)  
Juan Bigorra Llosas (Barcelona)  
Lluís Bohigas (Barcelona)  
Bonaventura Bolivar (Barcelona)  
Francisco Bolumar (Alcalá)  
Eduardo Briones (Sevilla)  
Marisa Buglioli (Montevideo, Uruguay)  
Juan Cabasés Hita (Pamplona)  
Jesús Caramés (Santiago)  
David Casado Marín (Barcelona)  
Carlos Campillo (Mallorca)  
Eusebi Castaño Riera (Mallorca)  
Enrique Castellón (Madrid)  
Xavier Castells (Barcelona)  
Jordi Colomer (Barcelona)  
Indalecio Corugedo (Madrid)  
José Expósito Hernández (Granada)  
Álvaro Hidalgo (Madrid)  
Lena Ferrús (Barcelona)  
Anna García Altés (Barcelona)  
Fernando García Benavides (Barcelona)  
Joan Gené Badía (Barcelona)  
Juan Gervas (Madrid)  
Luis Gómez (Zaragoza)  
Álvaro Hidalgo (Madrid)

Pere Ibern Regás (Barcelona)  
Jokin de Irala Estévez (Pamplona)  
Puerto López del Amo (Granada)  
Guillem López i Casanovas (Barcelona)  
Susana Lorenzo (Madrid)  
Manuel Marín Gómez (València)  
Javier Marión (Zaragoza)  
Juan Antonio Marqués (Elx)  
José Joaquín Mira (Alacant)  
Pere Monrás (Barcelona)  
Jaume Monteis (Barcelona)  
Carles Murillo (Barcelona)  
Juan Oliva (Madrid)  
Silvia Ondategui Parra (Barcelona)  
Olga Pané (Barcelona)  
Pedro Parra (Murcia)  
Josep Manel Pomar (Mallorca)  
Eduard Portella (Barcelona)  
Félix Pradas Arnal (Zaragoza)  
Octavi Quintana (Bruselas)  
Enrique Regidor (Madrid)  
Marisol Rodríguez (Barcelona)  
Pere Roura (Barcelona)  
Montse Rué (Cambridge, EE.UU.)  
Ramón Sabés Figuera (Londres)  
Ana Sainz (Madrid)  
Pedro Saturno (Murcia)  
Pedro Serrano (Las Palmas)  
Serapio Severiano (Madrid)  
Ramón Sopena (València)  
Bernardo Valdivieso (València)  
Juan Ventura (Asturias)  
Albert Verdaguer Munujos (Barcelona)

## Revistas revisadas sistemáticamente

American Journal of Public Health  
Annals of Internal Medicine  
Atención Primaria  
Australian Medical Journal  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Medical Association Journal  
Cochrane Library  
Cuadernos de Gestión para el Profesional de Atención Primaria  
Epidemiology  
European Journal of Public Health  
Gaceta Sanitaria  
Health Affairs  
Health Economics

Health Expectations  
Health Services Research  
International Journal on Quality in Health Care  
Joint Commission Journal on Quality Improvement  
Journal of American Medical Association (JAMA)  
Journal of Clinical Epidemiology  
Journal of Clinical Governance  
Journal of Epidemiology & Community Health  
Journal of General Internal Medicine  
Journal of Health Economics  
Journal of Public Health Medicine  
Lancet  
Medical Care  
Medical Care Review

Medical Decision Making  
Medicina Clínica (Barcelona)  
New England Journal of Medicine  
Quality in Health Care  
Revista de Administración Sanitaria  
Revista de Calidad Asistencial  
Revista Española de Salud Pública  
Revue Prescrire  
Social Science & Medicine

Otras revistas, fundamentalmente de especialidades médicas y de enfermería, son revisadas de forma no sistemática.

## Oficina editorial

Fundación IISS  
C/ San Vicente 112 - 3  
46007 - VALENCIA  
Tel. 609153318  
email: iiss\_mr@arrakis.es

## Imprime

Artes Gráficas Soler, S. L.  
www.graficas-soler.com

## Diseño gráfico

Rosa Rodríguez / Paz Talens

GCS es una publicación especializada, de periodicidad trimestral, que se distribuye exclusivamente a personal de los servicios de salud.

GCS está especialmente dirigida a responsables de centros y servicios sanitarios y de unidades asistenciales, tanto a nivel hospitalario, como de atención primaria y de salud pública.

Depósito legal: V. 3.643 - 1999  
ISSN: 1575-7811

# El futuro del sistema sanitario: ¿Anclar el gasto o mejorar su financiación?

## Guillem López Casasnovas

Catedrático de Economía de la Universidad Pompeu Fabra  
 Presidente de la Asociación Mundial de Economía de la Salud

No soy partidario de analizar temas en abstracto para derivar de su complejidad más preguntas que respuestas. Las preguntas no puede ser que no tengan respuestas si están bien formuladas. Y si no las sabemos formular, mejor aparcarlas. Bien que sabemos los economistas aquello de que la única información relevante para la toma de decisiones es la que afecta a costes y beneficios eludibles. Los ineludibles, que se tienen tanto si se hace A como si se hace B, no son relevantes. Mejor apartarlos ya que no ayudan, e incluso pueden entorpecer, llevando a la esclerosis al responsable de la toma de decisiones. Conviene añadir a ello dosis de sensatez sobre el papel del analista. Las decisiones son eminentemente políticas; es lo correcto en una democracia, y más ante acciones que tienen impacto redistributivo, lo que requiere que se valore si las ganancias de los que ganan con las reformas superan a las pérdidas de los que pierden. Los analistas informan las decisiones, coadyuvan a identificar pros y contras, pero no se deben subrogar en decisiones políticas. Craso error de politólogos varios que confunden reiteradamente la gimnasia con la magnesias.

Todo ello se acentúa en un ámbito que tiene múltiples aristas, que requiere decisión, donde los diagnósticos abundan, los eufemismos están aguantando falsos consensos y aburre el manoseo politiquero de algunas cuestiones fundamentales: desde la consideración de cualquier acción de reforma como privatización, el copago como la inequidad o la amnesia de que no hay impacto redistributivo de gasto sin considerar sus mecanismos de financiación. Además, predominan los temores por las alarmas, atisbando posibles peligros por la acción, ignorando los riesgos seguros por la inacción. De modo que le ahorro al lector aquello de que estamos ante una cuestión compleja, poliédrica, de gran envergadura... aburrido del 'sí, pero no' y del 'no pero sí' (popularizado por el presidente de Polonia, programa estrella de la televisión catalana, con aquello del... 'tot i que': afirmar primero para matizar hasta la negación después).

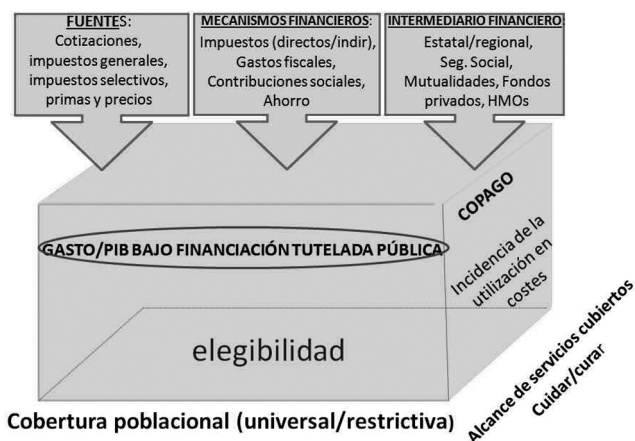
### Equilibrar el terreno de análisis

En la discusión entre anclar el gasto o incrementar la financiación hace falta una premisa básica de entrada. Sea la que sea la alternativa adoptada, tanto desde la economía de la salud como de la gestión del gasto sanitario, se requiere 'limpieza' desde la planificación -contra el despilfarro, las duplicidades- y orden en la provisión, frente a la baja productividad asistencial, el absentismo profesional y el relajamiento en el gestor-'conseguidor' político. No quiero decir con ello que esta impronta sea la prevalente hoy en nuestro sistema de salud, pero en cualquier caso se ha de evitar incluso su apariencia. Para poder realizar de manera correcta este trabajo se requiere que las estructuras organizativas, sea cual sea la forma de provisión de servicios de la que estemos hablando, puedan resolver de modo coherente sus sistemas de planificación, de información, financiación y el control. De modo que cada agente al servicio de la mejor salud poblacional sepa lo que tiene que hacer dentro del conjunto, con un sistema de información que permita compro-

bar si entre lo dicho y lo hecho hay un buen trecho, una financiación que compense las consecuencias y un sistema de control que retroalimente la misión de la organización.

### Opciones

Una pieza importante del puzzle de la reforma tiene que ver con el alcance de la acción protectora pública. Si refundáramos el sistema de protección social, la cobertura pública debería centrarse en aquellas contingencias de probabilidad de ocurrencia baja, y por tanto, no autoasegurables por parte de un buen 'padre de familia' como diría un código civil moderno, y que además, en caso de acontecer, sus consecuencias financieras fuesen catastróficas. El mundo al revés es lo que ahora tenemos: los resfriados con antibióticos bien cubiertos y el Alzheimer o algunos tratamientos oncológicos con deficiencias notables. En cualquier caso, como no tiene sentido repensar las cosas desde cero, mejor hacerlo marginalmente, desde la situación actual, para enderezarla poco a poco hacia una situación más racional. Para ello, visualicemos el gasto que deberá 'sostener' la financiación pública como el resultado de tres dimensiones moldeables.



Un primer eje es el de cobertura de servicios (quién y por qué razón tiene garantizada la cobertura sanitaria). España lo ha recorrido con la universalización (de cotizante a contribuyente, a ciudadano con y sin papeles...) más que nadie y en relativamente poco tiempo. En Alemania es más selectivo: obligatorio para quienes no superen unos determinados ingresos y optativo para el resto. En Estados Unidos la cobertura pública se concentra en pobres y mayores (Medicaid y Medicare), y Obama actualmente con su reforma está tirando de este eje de cobertura a favor de los niños y otros. Creo que aquí los márgenes de reforma con marcha atrás son muy escasos, y el selectivismo, en favor de la prueba de medios, de los que menos tienen, puede alcanzar únicamente y en su caso, la cobertura complementaria. Un eje distinto es el de la cobertura de contenidos (prestaciones): no 'quién' es elegible, sino

'a qué'. En otras palabras, a qué se tiene derecho y bajo qué condiciones. Aquí toca centrar la mayor atención. En cuanto a la cobertura asistencial, entre los parámetros 'curar', con actividades diagnósticas y terapéuticas de eficacia objetivables, y 'cuidar', de componente más o menos utilitarista. Se trata de cómo decidir, vistos los costes relativos, la efectividad (eficacia en condiciones reales) de prestaciones y servicios, de acuerdo con la financiación pública total disponible (priorización), y ante aquellas otras alternativas con una eficacia reducida pero positiva y/o efectiva, pero con un coste muy alto. En este eje podemos diferenciar dos orientaciones entre los sistemas públicos, que en España necesitan clarificación.

La primera de estas orientaciones sería la propia de los "sistemas de aseguramiento social" (Austria, Bélgica, Holanda, Francia, Alemania). Estos se caracterizan por una cobertura amplia, con un gran abanico de prestaciones –hasta la homeopatía, balneario, etc.– y unas aportaciones privadas de usuarios complementarias canalizadas a través del propio sistema público. Por otro lado estarían las del llamado prototipo "servicio nacional de salud" (NHS en sus siglas en inglés), que limitan, concentran, racionan, priorizan y eluden en general copagos en el sistema público, pero con pagos directos del cien por cien en el sistema privado del que se acompañan.

Se trata de dos opciones completamente diferenciadas. En el segundo caso, lo que entra se decide según prueba de coste efectividad, según coste por año de vida ganado ajustado por calidad, y una limitación según el punto de corte económico que permite la decisión política de cuánta financiación debe ser asignada al servicio nacional de salud. El coste es el coste del sistema. En un sistema de aseguramiento social, sin embargo, cabe casi todo, pero claro, la incidencia que esto va a tener en los costes de la utilización, la va a marcar que buena parte de su acceso lleva aparejado un copago, con lo que el coste se comparte entre usuario y contribuyente. Un copago diferente en su caso según la efectividad relativa de la prestación, y por supuesto, donde el problema no es el coste, sino la efectividad. El coste es el coste total y no sólo la aportación pública.

Por tanto, todo NHS tiene que replantearse anclar su gasto a partir de la financiación disponible, ya que los costes son los del sistema, bien priorizando con tijeras de podar y reglas supinas (lo viejo permanece y lo nuevo se cuestiona) o si se quiere y sabe, con bisturí para cirugía fina (coste efectividad incremental, según años de vida ajustados por calidad). Y lo efectivo, de coste sin embargo no asumible en el momento, a copago del cien por cien (que es lo que supone la exclusión de catálogo público). En sistemas de aseguramiento social los catálogos son mucho más 'amables', entra casi todo, pero luego para que este terreno de elegibilidad tan laxa no lleve a una utilización excesiva (todos queremos mejores servicios, segundas opiniones y balneario incluido para el cuidado de cuidadores, etc.), los costes se comparten, lo que en parte frena algo la demanda.

De modo que, en resumen, la racionalización en un sistema de aseguramiento social procede mayormente del lado de la demanda, porque del lado de la oferta entra casi todo. Mientras que en un servicio nacional de salud el racionamiento viene por el lado de la oferta; lo que no entra no queda prohibido, pero es trasladado a la esfera privada al cien por cien. Sobre todo ello habrá que tomar alguna decisión en España ya que todo a la vez no puede ser si queremos garantizar la suficiencia financiera del sistema. Si somos NHS necesitamos urgentemente un NICE o equivalente, y ganar la convicción ciudadana de que el racionamiento

es bien común, y la complicidad de medios y de políticos para que no hagan astillas continuamente de la leña cortada. Y si queremos ser *guais* del siglo XXI ofreciendo siempre lo posible y dos huevos duros, deberemos ser conscientes de que toda la presión de crecimiento de gasto sanitario no puede pivotar sobre la financiación impositiva. O anclamos el gasto, o incrementamos los ingresos públicos donde ya no llegue la imposición por la vía de las tasas (lo que quiere decir copagos).

### Clarificar el debate

Primero. Un copago es una tasa. Y por tanto un ingreso público canalizable a través del propio sistema sanitario. No es por lo demás cierto que todo copago sea por definición más inequitativo que un impuesto. Depende de con qué alternativa de financiación se compare y su grado de evitabilidad.

Segundo. Gastar más no es solución sin asegurar la eficiencia en el gasto. Cabe preguntarse en qué se va a gastar, para quién (beneficiarios) y a expensas de quién (quién lo va a financiar).

Tercero. Es inútil la cantinela de que España gasta menos de 'no sé qué media'. Lo importante en la coyuntura no es el nivel sino la tasa de crecimiento sostenible.

Cuarto. Las necesidades, aspiraciones colectivas de más y mejor sistema sanitario se asocian al desarrollo social y a la capacidad de generar renta económica. Ello afecta a Cataluña, con presiones de gasto superiores y financiación en la media estatal española. La reivindicación del cierre de brecha es básicamente política, que fluye desde el soberanismo hasta el independentismo.

Quinto. Gasto es coste por cantidad. A igual anclaje de gasto, si esta es la opción elegida, la alternativa de mantener cantidades (servicios) a costes unitarios menores tiene el componente productividad (menos sustituciones) y retribución por hora efectiva de trabajo menor como amortiguadores. Bajo nuevas condiciones, el mantenimiento de servicios mantendría el estado de bienestar el cual a costa del bienestar de los trabajadores del estado. En cualquier caso, trabajar en el sistema público no es obligatorio.

Sexto. La contratación externa es parte de la solución. Recuperar la separación efectiva entre financiador y prestador del servicio; fomentar que los profesionales se autoorganicen y gestionen el gasto que merite la financiación correspondiente a la población cubierta, favorecer su integración asistencial y la coordinación en la gestión de los episodios tiene mucha lógica.

Séptimo. Si el copago es la opción elegida, su vinculación a renta es posible. Con la información anualizada de los consumos sanitarios, el resumen en el momento de la declaración de renta determinaría qué servicios se han utilizado fuera de ordenación de los médicos de cabecera (visitas a especialista, urgencias no diagnosticadas como tales) al coste medio para el sistema sanitario, se incorporarían como prestación en especie a la base imponible y así financiados progresivamente.

Octavo. El que ciudadanos catalanes mayormente encuentren cobertura sanitaria complementaria privada no les culpabiliza frente al resto. Las aseguradoras que discriminan por colectivos, no individual ni actuarialmente, no hacen nada ilegal. Estos ciudadanos tienen idéntico derecho al sistema público. Puede que no lo descongestionen tanto como al-

gunos piensan, pero su renuncia a dicho aseguramiento privado sí congestionará aún más al sistema público. Desgravar fiscalmente estas partidas, si se desea, se podría pensar para determinados colectivos (edad elevada, rentas medias bajas, o por tipo de prestaciones) para la eficiencia del sistema a coste de un menor impacto regresivo.

Noveno. Cuanto más “tierra por medio” entre financiador político y prestador, más posibilidad de innovar desde la diversidad, con ofertas adicionales, copagos adicionales y aseguramiento complementario tutelado. El financiador difícilmente podrá gestionar nunca un copago directamente intervenido sin que los costes de intermediación fagociten su recaudación.

### La situación financiera actual

Cuando las finanzas públicas no se sostienen (bienvenida en todo caso la lucha contra el fraude y la elusión fiscal), hace falta más que nunca priorizar: qué tipo de prestaciones (las de mejor coste efectividad) y para los más necesitados primero. El gasto sanitario público no va a bajar, pero es iluso extrapolar los crecimientos del pasado: pensábamos que éramos más ricos que lo que realmente se ha demostrado que somos y no vamos a poder incrementar el componente público cada año varios puntos por encima del crecimiento del PIB. Que el ritmo se va a tener que reconducir está ya fuera de duda. Más allá de esta consideración, el tratamiento del gasto como inversión es una coartada que se sostiene sólo para algunos componentes del gasto en salud, que si se toman por lo demás en serio, favorecen una política proactiva, de prevención, de educación, en habilidades cognitivas y no cognitivas que suponen algo diferente a ‘más recursos para el sistema sanitario’. Y si somos proactivos, deberemos dejar de ser tan y tan reactivos como somos, sufragadores del asistencialismo público, pues de otro modo, en el corto plazo, la suma de los dos componentes (inversión y gasto) generará un cuadro macroeconómico insostenible.

Pero la presión para el crecimiento del gasto sanitario total, pese a la crisis, no va a bajar. El reto estriba hoy en canalizar la mejor financiación pública (impuestos, tasas y precios públicos) hacia el que sea el gasto más eficiente en términos de objetivos de salud. Para lo que sea coste efectivo, impuestos y obligatoriedad paternalista (como en Gran Bretaña); para lo efectivo pero de coste inasumible (los puntos de corte son aquí políticos y no de defensores corporativos), quizás convendrá favorecer esquemas de aseguramiento complementario, para lo no concurrente con lo público: a prima comunitaria (como en Holanda), regulada y no individual privada, o coadyuvar el pago directo vía deducción fiscal; para lo que es efectivo y poco más, tasas y precios públicos (como con los precios de referencia, o graduando el copago según efectividad relativa, a la francesa, con sus medicamentos). Para lo que ni efectivo es, ni pan ni agua públicos (amén de prohibido si inseguro), y para lo concurrente en general con lo público, precios privados.

Este es un esquema que puede permitir la solvencia del sistema canalizando las presiones de oferta y demanda hacia el mecanismo financiero que mejor respuesta en términos de objetivos de salud puede ofrecer. Comportarse como ‘Manolo el del bombo’, atronando con el “más y más gasto público” sin interrogarse por todos aquellos aspectos no deja de ser algo estrambótico, entre la ingenuidad insensata y la malevolencia interesada.

### El papel de los profesionales ante la nueva situación

Es de sentido común que un ajuste de gasto se puede conseguir tan sólo por las vías de reducir los costes de suministro de los servicios o de bajar las prestaciones ofertadas. Para los empleados públicos que se conjuren ante la dificultad del momento, para no reducir servicios dada la fragilidad de los que más dependen de ellos, no queda otra que disminuir costes unitarios. Y esto se consigue únicamente bajando salarios o aumentando la productividad. En servicios intensivos de mano de obra como la educación, la sanidad o los servicios sociales, ello implica trabajar más horas menos gente por el mismo salario, o aceptar una reducción salarial. Este camino de ajuste equivale a una devaluación efectiva de la economía real, cuando la de la moneda ya no es posible. Algo que todos lo debíamos saber, cuando abrazamos el euro, que aquel mecanismo de falsear la competitividad por un tiempo lo íbamos a perder.

El que la reducción salarial se responda con huelgas y un supuesto deterioro de los servicios públicos, o de su calidad, es contradictorio con quienes se decían comprometidos en mantener prestaciones sociales en favor de sus conciudadanos y en defensa de nuestro estado de bienestar. No se entiende que ello pueda estar asociado a un supuesto profesionalismo o a la ética del ‘servidor civil’. Más bien recuerda la estricta lógica corporativa, sindical o política. Las tres respuestas son legítimas en su lógica interna, pero deben transcurrir por cauces diferentes a los de la afectación de los servicios: la de los colegios profesionales, la de la protección de los trabajadores sindicatos o de los políticos partisanos que mantienen una ideología que no les permite compartir el reparto gubernamental de los costes de la crisis. Pero aquí nuestra voz y nuestro comportamiento como empleados públicos en cada uno de aquellos terrenos, no debiera pesar más que lo que vale nuestro voto, expresado en democracia libremente en las urnas. Lo demás es sacar ventaja de la fuerza del conocimiento (educadores o profesionales sanitarios versus ciudadanos), de los hechos (la capacidad de parar un país) o de los compromisos partidarios (¡abducir a un enfermo es más fácil que a un discente!).

Hemos vivido como sociedad por encima de lo que nuestra capacidad de crear renta y riqueza podía dar de sí. Y hemos construido un estado de bienestar más costoso de lo que al parecer los políticos elegidos están dispuestos a financiar exigiendo impuestos a los ciudadanos, o a lo que los propios usuarios están preparados a contribuir complementando pagos donde no lleguen los primeros. Los ajustes ya se están produciendo con toda su dureza en el sector privado, tanto en salarios como en cantidades (despidos). Su aporte al reajuste devaluador interno es dramático, al resultar de una media ponderada de entre los que pierden poco (que aún negocian colectivamente al alza) y los que lo pierden todo (quedan en paro). En el sector público el único ajuste posible es hoy el retributivo, ya que de momento no se afrontan expedientes de regulación de la ocupación. Trabajar para el sector público no es obligatorio y tiene otras compensaciones más allá de las estrictamente monetarias. Los docentes y los médicos lo sabemos bien: libertad de cátedra y un buen ejercicio clínico vital enriquecedor. Más estabilidad laboral es una prima que ya quisieran muchos para sí.

Es comprensible que nadie quiera perder capacidad adquisitiva, e incluso que a uno le disgusten los recortes y prefiera

más impuestos (empezando por los que haya de pagar un mismo) a perder prestaciones. Estas valoraciones son particularmente válidas si las hacemos como ciudadanos, no como prestadores, con nuestra renta identificable con el gasto público y por tanto con los impuestos que han de pagar todos. No es sin embargo lógico no asumir que el 'empleador público' está pasando unas duras dificultades, en casi bancarota, y no aceptar el ajuste como los demás ciudadanos, aunque se disponga de enfermos que poner en la pancarta para trasladar, políticamente, los problemas a alguien más. Es tiempo de responsabilidad y profesionalismo. Ya habrá tiempo para ver la otra cara del balance: se han bajado algunos impuestos, se sigue negando la virtualidad de subir algunas tasas, los recortes son a menudo poco discriminados y no siempre existe un relato sobre qué vida inteligente se vislumbra más allá de los recortes, todo ello políticamente, por supuesto. Pero será cuando votemos, y no cuando atendamos a nuestros usuarios, cuando deberemos hacer efectiva nuestra opinión.

### Reflexión final

Como he intentado remarcar, de la situación actual que atraviesa la sanidad me preocupa sin embargo menos la reacción de los profesionales a los recortes, que es la esperada y siempre más corporativa, y más la de la ciudadanía, más manipulable. En este sentido, mejor focalizar las cuestiones en ajustes de reordenación interna asistencial de servicios en el territorio (a la opinión pública le interesa la disposición del servicio y no cómo éste se produzca, y la incidencia de la corrección de disfunciones asistenciales es más relevante en términos de costes reales) que hablar de quirófanos y listas de espera (nunca aquí las noticias pueden ser buenas, ya que lo que no sea 'espera cero' se va a leer en negativo) o de cerrar determinadas horas algunos centros de salud (el sentido de desprotección que generan hace que la salsa sea más cara que el pescado). Y frente a la justifica-

ción de no reaccionar hasta 'refinar la acción' de la eficiencia gestora y contra el despilfarro, convendrá recordar que ni es solución en el corto plazo, ni se puede considerar una alternativa. Se trata en realidad de una obligación, en todo momento y lugar, que no frena un ajuste sino que su cumplimiento exigible legitima la exacción de cualquier modalidad de renta ciudadana.

Conviene por lo demás explicitar la priorización que se haga del gasto sanitario en el social, para que criterios de tesorería no predominen por encima de los del bienestar comunitario. Pero esta es una decisión política que los académicos debemos tomar como dada. En cualquier caso, nunca es apropiado acudir a más impuestos para prestaciones poco coste efectivas, ni incluso a copagos si su efectividad es dudosa, y por supuesto si hay sospechas de ineficiencia. Ello contamina políticamente toda la discusión sobre la racionalización del gasto.

Lo que ahora aparece como una tormenta localizada en el noreste peninsular, es probable que después de las elecciones generales se extienda y veamos como todas las Comunidades se ajustan a la nueva situación forzados por un futuro gobierno central del mismo color político; Comunidades que hoy miran al otro lado con tal de tensionar al actual gobierno.

Como hemos comentado a lo largo del texto, nuestro sistema sanitario está siendo presionado porque los políticos no se aclaran sobre si quieren orientar nuestro sistema 'a la inglesa' (catálogo estricto y no copagos) o a la 'francesa' (prestaciones más generosas pero con copagos), al preferir ellos generosas prestaciones y cero copagos. Enfatizamos pues que la decisión es una decisión política. Y la pregunta que se debe hacer toda persona sensata no es si quiere copagos: ¡¡nadie quiere pagar si espera la gratuidad!! La cuestión relevante es ¿prefiere que la sanidad pública priorice y restrinja prestaciones de acuerdo con su coste efectividad, o preferiría menos restricciones para servicios efectivos y, ante costes relativos elevados, que el usuario pague parte de lo que supe la financiación con impuestos?

# ¿YA VISITAS NUESTRO BLOGCS?

<http://gcs-gestion-clinica-y-sanitaria.blogspot.com/>

## Regulación europea de medicamentos huérfanos: aclarar ambigüedades y trabajar más en soluciones

**Carlos Campillo Artero**

A semejanza de lo ocurrido en los Estados Unidos tras la aprobación en 1983 de la *Orphan Drug Act*, en la Unión Europea la de las regulaciones 141 y 847 del Parlamento y el Consejo europeos en 2000, junto con el despliegue de incentivos asociados, ha estimulado el desarrollo de medicamentos huérfanos.

En los Estados Unidos, desde 1983 la FDA ha autorizado la comercialización de 250 medicamentos huérfanos para tratar más de 200 enfermedades raras. En 2010, la EMA había emitido en Europa 850 opiniones favorables sobre 1235 solicitudes de designación de nuevos fármacos huérfanos presentadas y autorizado la comercialización de 63. Recuérdese que pueden recibir dicha designación varios fármacos huérfanos para tratar la misma enfermedad, un solo medicamento para más de una indicación y fármacos no huérfanos comercializados para enfermedades raras (1, 2).

Esto se afirma en un artículo firmado por *The Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines Agency Scientific Secretariat* (COMP), cuya publicación ha sido espoléada por el décimo aniversario de este Comité. En él pasan revista a los resultados obtenidos, resumen la experiencia acumulada en este período y proponen vías y medidas de mejora con miras a superar obstáculos y catalizar el desarrollo de medicamentos huérfanos para el elevado número de enfermedades raras que aún carecen de tratamiento (3).

### Avances y escollos

El abanico de incentivos ofrecidos al desarrollo de fármacos huérfanos es amplio: asesoramiento para redactar protocolos, procedimientos centralizados —desde 2007 existe un documento conjunto EMA-FDA para solicitar la designación—, exclusividad de mercado, incentivos propios de cada Estado miembro, programas de financiación de la investigación desde el V Programa Marco. Sin embargo, arrostra dificultades: bajo número de pacientes y desconocimiento de muchas de las entre 6000 y 8000 enfermedades descritas —cuya cifra según Orphanet aumenta sorprendentemente en 250 cada año y en parte explica la ambigüedad de las estrategias de investigación en poblaciones o subgrupos de pacientes—, insuficiencia e infrautilización de registros (por ejemplo, los de la enfermedad de Gaucher y la fibrosis quística). Caben como agravantes las aún escasas cooperación y armonización internacionales, ausencia de modelos preclínicos y clínicos adecuados, bajos nivel de evidencia y calidad de los estudios que acompañan las solicitudes de designación, confusión en torno a la exclusividad de mercado, desaprovechamiento de algunos incentivos (sólo el 46% de las solicitudes de comercialización aprobadas han recibido asesoramiento y 60% han usado la solicitud conjunta EMA-FDA), insuficiente colaboración entre compañías farmacéuticas, reguladores, financiadores, proveedores, universidad y pacientes, y el cumplimiento irregular de las condiciones de aprobación (4-7).

### Encrucijadas y vías de solución

Para franquear las dificultades descritas no pocos han propuesto nu-

merosas medidas y abierto líneas de intervención. Huelga aquí reiterarlas todas, porque están clara y exhaustivamente analizadas en la bibliografía incluida en este artículo. Sí procede, no obstante, destacar detalles y soluciones —menos comentados— para sortear dichos obstáculos, abundar en ciertas incongruencias y laxitudes persistentes en los mecanismos de regulación, subrayar oportunidades desperdiciadas y, en suma, tratar de entender mejor la encrucijada y los entresijos de la regulación de los medicamentos huérfanos a escala europea (y sus denominadores comunes con la de los Estados Unidos).

La EMA sostiene que la eficacia y seguridad de los fármacos huérfanos han de evaluarse con y frente a los mismos estándares que los restantes medicamentos. Sin embargo, en su cuerpo normativo persisten ambigüedades y las dudas que éstas suscitan deberían disiparse pronta y definitivamente. Por ejemplo, a la afirmación anterior se añade la imprecisión de que en las decisiones se *tendrán en cuenta* el escaso número de pacientes y las dificultades para reclutarlos. Asimismo, debería eliminarse la nociva y notoria levedad conceptual aún subsumida en los cuatro criterios de designación vigentes de producto medicinal huérfano: las confusiones que crea el criterio de prevalencia y su justificación de tembloroso sustento (6), y la ambigüedad semántica de los epítetos de los tres restantes criterios, que impide su utilización inequívoca (*insuficiente* retorno de inversión, métodos de diagnóstico y tratamiento disponibles *insatisfactorios* y beneficio diagnóstico o terapéutico *significativo*). Desde 1983 en los EEUU y desde 2000 en Europa, poco han aumentado, además, la calidad metodológica y el nivel de evidencia de los estudios de eficacia que acompañan a las solicitudes de designación (4-6, 8). Todo ello sitúa a la regulación en una compleja encrucijada que, en aras de la parsimonia, puede dejarse acotada en dos canjes. Por un lado, a la constante (ubicua en investigación) entre disponer de pocos datos sólidos o de muchos escasamente fiables, en la esfera de las enfermedades raras se añan el imperativo y las repercusiones de su baja prevalencia y, también, la aún exigua cooperación entre agentes y países en materia de investigación y de registro, su lenta construcción, el desaprovechamiento de nutridos registros existentes para algunas enfermedades raras (¿cómo están hoy los nuestros?), la pendiente armonización de criterios o el sorprendente bajo uso de algunos incentivos (por ej., de solicitudes de asesoramiento metodológico para el diseño de estudios de eficacia y la elaboración de protocolos). Por otro lado, el canje entre acelerar el acceso a dichos medicamentos agilizando los procesos de evaluación y el riesgo de su inseguridad a resultas de su prematura comercialización, dada la dificultad de estimar su relación riesgo-beneficio. (Para detectar eventos adversos con incidencias menores de 1% se necesita tiempo de seguimiento y superar cierto tamaño muestral, dos razones incontestables para reforzar más aún la farmacovigilancia con los medicamentos huérfanos.)

### Modalidades de aprobación y el valor de la información

Dos consecuencias remarcables. Primera, frente al bajo nivel de evidencia de los estudios, en la evaluación de los medicamentos caso

por caso la EMA opta por indicar que, si los datos aportados de eficacia y seguridad parecen *convincientes (compelling)*, podría concederse la autorización de su comercialización. Segunda, las lindes que separan los tres tipos posibles de autorización de la comercialización son esquivas: normal, en circunstancias excepcionales y aprobación *condicional*. En circunstancias excepcionales significa que no se espera que el solicitante aporte pruebas científicas exhaustivas de eficacia y seguridad por la rareza de la enfermedad, y *condicional*, que la compañía farmacéutica deberá realizar estudios y aportar pruebas adicionales para mantener la autorización de comercialización (lo cual se revisa anualmente). La frecuencia de las dos últimas modalidades de autorización (38 y 6%, respectivamente, o 44% de todas las autorizaciones) traduce tanto su relevancia cuanto la de sus consecuencias, que, consideradas en conjunto, incitan a algunos investigadores a tildar de ecléctica la actitud de la EMA (8). Sobre estas dos modalidades apenas se dice nada, a despecho de las notables pérdidas de información, los costes de oportunidad y el riesgo para la seguridad del paciente que comporta soslayarlas. La ausencia de pruebas científicas de eficacia y seguridad o su precariedad en el momento de la aprobación y el ínfimo uso que se hace de los análisis del valor de la información (*value of information analysis*) (pueden reforzar el sustento para escoger modalidades de aprobación y ayudar a justificarlas racionalmente), obligan a reconsiderarlas y, además, con la *condicional*, a exigir su cumplimiento y a hacer públicos los resultados de las evaluaciones. La aprobación en *circunstancias excepcionales*, sin condicionante alguno, supone la completa pérdida de oportunidad de promover la imperiosa investigación, aportar las perentorias pruebas científicas adicionales y negociar precios. En este caso se infringe el principio de que los beneficios clínicos esperados con la aprobación sin apenas pruebas científicas superan el valor (de alcance social) de las que se obtendrían para futuros pacientes si se impusiera el requisito de conseguirlas. Que la aprobación *condicional* (que intenta remedar las aprobaciones del tipo *only in research* del Reino Unido y *coverage with evidence development* de los Estados Unidos) sea o no idónea descansa en la adecuación y claridad de los requisitos que deben cumplir los estudios de eficacia y seguridad posteriores, de que se disponga de un marco legal apropiado que explicita sin ambages los criterios de mantenimiento y retirada de la autorización de comercialización, y de que garantice su cumplimiento. Sin negociar en esta situación contratos de riesgo compartido —aquí pertinentes— se pierde también la oportunidad (con sus costes asociados) de fijar precios sobre la base de la información que se vaya acumulando prospectivamente sobre la efectividad relativa de los fármacos. Si añadimos el valor esperado por paciente de la reducción de la incertidumbre (el valor de las pérdidas esperadas por las decisiones y consecuencias erróneas que podrían evitarse disponiendo de evidencias de eficacia y seguridad) y la ausencia de información futura para realizar los necesarios estudios de coste-efectividad, impacto presupuestario y sus complementarios —aunque olvidados— análisis marginales (responden a la pregunta: ¿pueden obtenerse mayores beneficios de salud destinando los recursos a otros servicios o prestaciones?), resulta incuestionable que las actuales reglas de juego sean indefendibles, máxime pudiendo mejorarse.

### Mejoras metodológicas: apaños versus soluciones

Otras aristas de la encrucijada atañen a las sustanciales mejoras que supondría cumplir cabalmente las recomendaciones que la pro-

pia EMA ha estado elaborando desde 2002 y difundido en 2007 y las normas de buena práctica clínica (8, 9). Como la misma EMA señala, la eficiencia del diseño y los análisis de los ensayos clínicos aumentaría notablemente si se mejoraran los estudios de la fisiopatología de las enfermedades raras, de farmacocinética y farmacodinámica de los huérfanos y sus resultados se incorporaran en ellos, y si, además, se investigaran con mayor profundidad las fuentes de variabilidad fenotípica, fisiopatológica, de la cinética y dinámica de estos fármacos, y las relaciones de dosis-respuesta (8, 9).

Avances sobreañadidos supondrían la selección de mejores variables de resultado y su adecuada jerarquización, el riguroso tratamiento de variables sustitutivas, que evite ilegítimos abusos como la falsa imputación de causalidad entre dichas variables y resultados clínicos (valor de variable sustitutiva raramente es sinónimo de prueba de eficacia clínica), la construcción de modelos predictivos validados y bien calibrados, el abandono de biomarcadores apenas validados (de su validez analítica y clínica y de su relación riesgo-beneficio depende que se puedan predecir respuestas al tratamiento y farmacotoxicidades), y garantizar que en ensayos de no inferioridad se asegure *a priori* la viabilidad de las pruebas de sensibilidad (*assay sensitivity*) (9).

La selección de grupos control también abre un margen de mejora: legitimidad de la inclusión de grupos tratados con placebo, comparadores activos que realmente sean el mejor tratamiento disponible, y uso justificado de controles internos o externos (históricos o concurrentes) (9).

Para paliar las limitaciones derivadas de la ausencia de ensayos clínicos que estimen la eficacia relativa del nuevo fármaco —porque éste se compara con alternativas terapéuticas que no corresponden realmente al fármaco activo existente de mayor eficacia o efectividad—, se usan diferentes aproximaciones metodológicas, como las comparaciones indirectas o, cuando es posible, los *network meta-análisis*. Esto está bien, pero no debe ensombrecer que su uso es eso, *paliativo*, y que en primera instancia la solución estriba en hacer ensayos con la mejor alternativa terapéutica disponible. En este caso, los desarrollos metodológicos avanzados son floripondios que mitigan pero no solucionan el problema. Aunque no se trate del terreno de las enfermedades raras, sirva como grávido ejemplo el binomio bevacizumab-ranibizumab en el tratamiento de la DMAE y el incipiente debate en torno a belimumab (molécula rayana en el preciosismo estético cuando se colorea)-rituximab en el tratamiento del lupus eritematoso (10).

Otro orden de mejora lo ofrecería usar más, mejor y con las debidas precauciones variantes de diseños experimentales (infrautilizados), como los métodos de respuesta adaptativa (diseños *play-the-winner*), los de revaloración continuada, las variantes de los diseños secuenciales y los ensayos *n-de-1*, junto con métodos de síntesis de datos. Empero, cuando las diferencias esperadas entre los grupos de estudio son pequeñas, con estos diseños tampoco se reducen los tamaños de muestra necesarios (8, 9).

Y los análisis estadísticos son notoriamente perfectibles frente a la adversidad: bajas incidencias con supervivencias altas o bajas, o moderadas incidencias con escasas supervivencias impiden con frecuencia usar diseños frecuentistas y asumir distribuciones normales de variables. El empleo de distintos modelos acompañados de análisis de sensibilidad —para averiguar si las conclusiones varían o se mantienen con sus distintos supuestos— es otra mejora. La eficiencia y validez de los análisis también pueden aumentar realizando, cuando procede, ajustes de resultados por variables de pronóstico y usando métodos no paramétricos y distintas distribuciones *a priori*



con modelos bayesianos, que permiten aprovechar en estudios futuros el escaso pero útil conocimiento que se haya acumulado (8, 9).

### De nuevo con la fase IV

Se ha insistido hasta el hartazgo en la necesidad de realizar buenos estudios postcomercialización y fortalecer también en ellos la cooperación nacional e internacional (debidamente sufragadas y evaluadas); con las enfermedades raras ambas necesidades golpean frentes. Valga insistir en que algún día deberán prevalecer la honestidad, el imperio de la ley y el rigor científico en relación con estudios realizados con fármacos prescritos fuera de ficha técnica, al igual que respecto a los estudios de extensión *open label*, que a falta de control estricto obran a veces como abultado contenedor de abusos bajo el ocultado palio de intereses de mercadeo y rentables promociones de usos compasivos (6-9, 11). ¿Cómo está el tema en nuestro predio?

### Alguna paradoja

Durante la planificación de investigaciones venideras adviértanse varios hechos: la relación entre el número de antineoplásicos aprobados por la FDA entre 1990 y 2005 y las incidencias de los tumores tratados es inversa, y la mayoría de antineoplásicos comercializados fueron para tumores poco frecuentes; las tasas de respuesta individual fueron mayores en pacientes con tumores raros que con neoplasias frecuentes, y las mayores innovaciones terapéuticas se concentran en unos pocos tumores raros (12). Se baraja la hipótesis de que algunos tumores raros son consecuencia de una alteración molecular o genética simple y que, por ello, es más probable que el fármaco que corrija dicha alteración sea eficaz. Por el contrario, si en la patogenia de otros tumores (frecuentes, como se postula con los de colon, mama, pulmón o próstata, por lo que atraen la mayor parte de las inversiones en estudios preclínicos y clínicos) pueden intervenir diversos mecanismos, cabe esperar que sean más frecuentes y que se reduzca la probabilidad de que medicamentos dirigidos a una diana o mecanismo individual sean eficaces (12). Investigar lo frecuente puede esclarecer lo infrecuente, y viceversa.

### Quien regula envía señales (claras o confusas)

No nos confundamos: una nueva tecnología tiene valor añadido si las ganancias en salud obtenidas con su correcto uso superan las pérdidas de salud resultantes del abandono de otras por su coste adicional. Cómo fijar el *valor* de un nuevo medicamento, innovador o no, con mayor o menor valor terapéutico añadido real, obliga a estimar su valor social, su relación con su precio y qué incentivos se derivan para configurar las decisiones sobre inversión de quienes lo investigan y desarrollan. También exige arrojar más luz sobre la predisposición a pagar por un AVAC (13).

Compete a las autoridades reguladoras enviar señales claras, precisas y fiables sobre el valor asignado a las tecnologías por sus sistemas de salud y, a la postre, por la sociedad. La función de instituciones evaluadoras como el NICE consiste en caracterizar y expresar la

demanda colectiva de dichas tecnologías. Su claridad, la utilización de canales de comunicación con todos los interesados y la transparencia reducen la incertidumbre sobre qué medicamentos u otras tecnologías innovadoras tienen valor para la sociedad, y sobre cómo y cuánto se van a premiar. Las compañías pueden así disponer de la información necesaria para decidir invertir o no en I+D de tecnologías cuyo valor social ha sido manifestado por los reguladores. Es entonces cuando se cuenta con información clara para establecer diálogos preventivos socialmente útiles, mejorar las aportaciones a los distintos mecanismos vigentes de fijación de precios y estimar retornos de inversión. Reducir la incertidumbre sobre beneficios futuros puede incentivar la inversión en las tecnologías que socialmente se juzgan como *valiosas*. Acostumbramos usar como correlato de estas controversias a entidades como el NICE, pero el alcance del debate es internacional y en nuestra casa aún queda un amplio margen de mejora (14).

Por último, recuérdese que la exclusividad de mercado no es inamovible en 10 años. Pueden derogarla la falta de suministro del medicamento, el consentimiento de la compañía que produce el fármaco, y la demostración de que el *valor* terapéutico añadido de un nuevo medicamento es real.

### Referencias

- (1) European Commission. Register of designated orphan medicinal products. (Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>. Consultado el 29/07/2011)
- (2) Food and Drug Administration. New Resource for Drug Developers: The Rare Disease Repurposing Database (RDRD). US Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm216147.htm>
- (3) The Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines Agency Scientific Secretariat. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nature Revs Drug Discovery*. 2011;10:341-9.
- (4) Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy*. 2010;95:216-28.
- (5) Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*. 2010;97:173-9.
- (6) Campillo C, Peiró S. Enfermedades raras, medicamentos huérfanos: el valor de la orfandad. *Ges Clín Sanit*. 2009;4:119-26.
- (7) Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:42.
- (8) Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet*. 2008;371:2051-5.
- (9) Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical trials in small populations. London: EMEA; 2006.
- (10) <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave25/12/Consultation/DraftGuidance>
- (11) Taylor GJ, Wainwright. Open label extensions studies: research or marketing? *BMJ*. 2005;331:572-4.
- (12) Braiteh F, Kurzrock. Uncommon tumors and exceptional therapies: paradox or paradigm? *Mol Cancer Ther*. 2007;6:1175-9.
- (13) Shitaiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ*. 2010;19:422-37.
- (14) Claxton K, Longo R, Longworth L, McCabe C, Willoo A. The value of innovation. Centre for Health Economics, University of York, Leeds University, School of Health and Related Research, University of Sheffield; 2009.

**Josep Vergés Milano**, Director Médico y Científico de BIOIBERICA S.A., ha remitido a GESTIÓN CLÍNICA Y SANITARIA un escrito sobre los comentarios de **Miguel Ángel Negrín** [Negrín Hernández MA. *La glucosamina y la condroitina no superan al placebo en el tratamiento de la osteoartritis*. *Gest Clin Sanit*. 2010;12(4):134] y de **Gabriel Sanfélix** [Sanfélix Gimeno G. *SYSADOA: tan eficaces como placebo (o cómo derrochar 100 millones de euros)*. *Gest Clin Sanit*. 2010;12(4):135] a un artículo de Wandel et al [Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. *Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis*. *BMJ*. 2010;341:c4675]. El artículo, básicamente, es un meta-análisis que mostraba la ausencia de eficacia de la condroitina y la glucosamina en la artrosis de rodilla y cadera y recomendaba la no financiación pública de los medicamentos conteniendo estos principios activos.

En su escrito, Josep Vergés dice que le “gustaría exponer una serie de comentarios a raíz de la publicación de dicho meta-análisis, que pensamos que pueden ayudar a tener una visión más completa y veraz sobre el particular” y adjunta un “documento explicativo al respecto” que, dada su extensión, hemos colgado en el blog de GCS (puede localizarse desde el enlace: [http://gcs-gestion-clinica-y-sanitaria.blogspot.com/jverges\\_bioiberica](http://gcs-gestion-clinica-y-sanitaria.blogspot.com/jverges_bioiberica)) para que pueda ser valorado por los propios lectores.

Otros textos en la web relacionados con esta polémica incluyen:

- El artículo original de Wandel et al: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4675.full>
- Los comentarios publicados en GCS: <http://www.iiss.es/gcs/gestion46.pdf>
- Las cartas de respuesta al artículo de Wandel en el *British Medical Journal* (tanto las réplicas como las contra-réplicas) se hallan publicadas en: [http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4675.full/reply#bmj\\_el\\_249795](http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4675.full/reply#bmj_el_249795).
- Entre estas destaca la de los editores del *BMJ* cuya “Overall conclusion from post publication review” fue: “The paper was a scholarly and well reported piece of work by highly regarded re-

searchers. The authors’ conclusions about funding or prescribing these preparations seemed only indirectly based on their findings and did not add usefully to the article. The article passed through a rigorous and appropriate peer review process”. Los editores del *BMJ* expresan que las conclusiones de los artículos no deben ir más allá de los datos del propio artículo.

- Otros textos de interés en esta polémica incluyen también el comentario en la revista *Evidence Based Medicine* (<http://ebm.bmj.com/content/16/2/52.full>), la carta de respuesta de los fabricantes de glucosamina en el *BMJ* (<http://www.bmj.com/content/341/bmj.c6338.full>), o la recomendación del NICE respecto al uso de productos de glucosamina (<http://www.nice.org.uk/usingguidance/donotdorecommendations/index.jsp>).

Esperamos que los lectores interesados puedan hacer sus propias valoraciones sobre la validez de los diversos trabajos, el valor de los diversos comentarios y, al extremo, sobre la eficacia de la glucosamina y el condroitin sulfato e, interpretando el conjunto de información, formarse una opinión sobre si estos fármacos deberían ser financiados o no por los sistemas públicos de salud. Esto es, balancear los beneficios que aportan y el consumo de recursos que implican.

## GCS EN LA RED

<http://www.iiss.es/gcs/index.htm>

BARCELONA SCHOOL OF MANAGEMENT. NEW IDEAS FOR NEW TIMES

MSc, MBA & Executive Education. Universitat Pompeu Fabra



# Técnicas de Modelización en Evaluación Económica de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias.

VII Seminario MESOL de Economía de la Salud y del Medicamento

- Seminario teórico-práctico basado en exposiciones teóricas y casos reales publicados en revistas científicas y ejercicios tutorizados en aula de informática. Sesiones especializadas impartidas por profesionales de reconocido prestigio.
- Los participantes conocerán, aplicarán, interpretarán y elaborarán los principales tipos de técnicas de modelización (modelos de análisis de decisión simples, modelos de Markov determinísticos y probabilísticos) usados en la evaluación económica de medicamentos, tecnologías médicas y programas de salud.

Barcelona, 27 al 31 de marzo de 2012

[www.barcelonaschoolofmanagement.upf.edu/scres](http://www.barcelonaschoolofmanagement.upf.edu/scres)

Director: Jaume Puig - Junoy

Profesor titular del Departamento de Economía y Empresa de la Universidad Pompeu Fabra (UPF). Director del Máster en Economía de la Salud y del Medicamento de la Barcelona School of Management.

Coordinadores: José Manuel Rodríguez Barrios, Ana Tur Prats

Balmes, 132-134, 08008 Barcelona • Tel. +34 93 542 18 10 • [info@bsm.upf.edu](mailto:info@bsm.upf.edu)

[www.barcelonaschoolofmanagement.upf.edu](http://www.barcelonaschoolofmanagement.upf.edu)

## Angioplastia primaria en España: los traslados entre hospitales punto débil de la demora

Rodríguez-León O, Fernández-Norfrerías E, Mauri F, Salvatella N, Carrillo X, Curós A et al.

**Análisis de los tiempos de atención en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria según su procedencia y según el horario de realización del procedimiento.**

Rev Esp Cardiol. 2011;64(6):476-483.

### Antecedentes y objetivo

La angioplastia primaria (AGP) es el tratamiento de elección en el infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST (IAM-STE). Se recomienda un tiempo inferior a 120 minutos entre el primer contacto médico (PCM) y la reperfusión. Dónde se realice el PCM puede influir en el retraso hasta la reperfusión. El objetivo de este estudio es analizar el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la AGP según donde se produce el PCM y si el procedimiento se realiza dentro del horario laboral o en horario de guardia, a partir de la puesta en marcha de una red de cooperación voluntaria entre los distintos centros que integran un área sanitaria.

### Métodos

Estudio prospectivo observacional de pacientes con IAM diferenciando 3 grupos: a) grupo hospital: pacientes que acuden a urgencias o ya hospitalizados, b) grupo traslado: pacientes remitidos desde otros centros hospitalarios sin AGP y c) grupo SEM: pacientes con atención extra-hospitalaria por parte del Servicio Médico de Urgencias (SEM). Para el análisis del retraso se calcularon las medianas de tiempo (e intervalo intercuartílico) de isquemia total, desde que aparece el primer síntoma de dolor torácico hasta el momento de la reperfusión. Este tiempo se dividió en dos: retraso pre-hospitalario que abarca desde el primer síntoma hasta el momento del PCM y el TPR (tiempo desde la llegada al PCM hasta el momento de la apertura de la arteria) que incluye tiempo hasta indicación terapéutica por retraso diagnóstico, tiempo hasta llegada a laboratorio de hemodinámica por retraso atribuible a la activación/traslado y tiempo hasta la reperfusión por retraso atribuible al procedimiento. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA.

### Resultados

Se realizó AGP a 457 pacientes con IAM-STE: 155 pacientes en el grupo hospital, 230 pacientes en grupo traslado y 72 pacientes en grupo SEM. El retraso pre-hospitalario fue inferior a 2 horas en el 56% de los pacientes del grupo hospital y grupo traslado y en el 80% del grupo SEM. El TPR fue menor de 120 minutos en el 80% de los pacientes del grupo hospital, 26,8% de grupo traslado y en el 93% del grupo SEM. Las medianas de tiempo de retraso pre-hospitalario fueron de 107 minutos en grupo hospital y 110 en grupo traslado y 60 en el grupo SEM mientras que las medianas de tiempo del TPR fueron de 80, 148 y 81 minutos en cada uno de los grupos. El tiempo total de isquemia fue de 196 en grupo hospital, 266 en traslado y 139 en SEM ( $p < 0,0001$ ). No se encontraron diferencias en el tiempo total de isquemia según el horario de realización: horario laboral u horario de guardia ( $p = 0,35$ ).

### Conclusiones

Existen diferencias en el tiempo hasta la reperfusión en los grupos estudiados: a los pacientes del grupo traslado se les reperfundió más tardíamente que a los del grupo SEM. La identificación de demoras injustificadas debe permitir adoptar medidas que mejoren la efectividad del tratamiento.

Financiación: FIS 07/0454.

Conflicto de interés: Ninguno declarado.

Correspondencia: oriolrodriguez@gmail.com

### COMENTARIO

Una de las limitaciones más importantes para los buenos resultados de la angioplastia primaria es el retraso en su realización. Varios son los factores que pueden influir en el mismo. Entre ellos cabe destacar la organización asistencial. La última guía de la Sociedad Europea de Cardiología (1) reconoce de hecho, que los resultados del tratamiento óptimo dependen de la existencia de un servicio médico de urgencias que supervise una red de atención médica entre hospitales con distintos niveles de tecnología, conectada por un servicio efectivo de ambulancias o de helicópteros medicalizados.

El diagnóstico rápido y la estratificación temprana del riesgo en pacientes que presentan dolor torácico agudo es importante para identificar a los pacientes en los que una intervención temprana puede mejorar los resultados (2). Un buen servicio de atención médica, basado en el diagnóstico prehospitalario y en la activación y transporte al centro médico apropiado, es la clave para el éxito del tratamiento y mejora significativamente los resultados (3).

El estudio comentado muestra como los mayores retrasos se producen en los pacientes trasladados desde hospitales sin disponibilidad de AGP y señala la mejora en la coordinación entre estos centros y los hospitales con unidades de cardiología intervencionista como una clara prioridad en la atención de los síndromes coronarios agudos (este

grupo, adicionalmente, suponía la mayoría de los pacientes de la muestra). Con todo, los tiempos actuales (el 50% de los pacientes esperan más de 196, 266 y 139 minutos según los respectivos grupos) sugieren que también deben potenciarse estrategias organizativas y formativas en toda la cadena de atención a estos cuadros, incluyendo probablemente un esfuerzo en educar a la población en el reconocimiento de síntomas.

### Begoña Abadía-Taira

#### Manuel Ridaó

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

(1) Van de Werf F, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008 Dec;29(23):2909-45.

(2) Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MP, Wells GA, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2008; 358:231-40.

(3) Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hamm C, Silber S, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:2733-41.

## Cribado de cáncer pulmonar con Tomografía Computarizada: eficaz pero discutible

*The National Lung Screening Trial Research Team.*

**Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med. 2011; 365:395-409.**

### Antecedentes

La II tomografía computerizada (TC) helicoidal de baja dosis modificó el paisaje del cribado. El National Lung Screening Trial (NLST) se llevó a cabo para examinar si el cribado con ella reduciría la mortalidad por cáncer de pulmón.

### Método

Entre 2002 y 2004 se incluyeron 53.454 personas con alto riesgo de cáncer de pulmón en 33 hospitales de EE.UU. asignadas aleatoriamente a TC anual de baja dosis (26.722 participantes) o radiografía simple de tórax anual (26.732). Se recogieron datos de ocurrencias de cáncer de pulmón o muerte hasta el 31 de diciembre de 2009.

### Resultados

La adherencia al cribado fue superior al 90%. El porcentaje de positivos fue del 24,2% con TC de baja dosis y 6,9% con radiografía en el conjunto de las tres rondas. El 96,4% de los positivos con TC eran falsos positivos, así como el 94,5% de los con radiografía. La incidencia de cáncer de pulmón fue 645

por 100.000 años-persona (1.060 casos) en el brazo de TC y 572 por 100.000 años-persona (941) en el de radiografía (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza (IC) 95%: 1,03 - 1,23). La tasa de mortalidad fue de 247 por 100.000 años-persona en el brazo TC y 309 en el de radiografía. La reducción relativa de la mortalidad por cáncer de pulmón en el brazo TC fue del 20,0% (IC 95%: 6,8-26,7). La tasa de mortalidad por cualquier causa se redujo en un 6,7% (IC95%: 1,2- 13,6).

### Conclusión

El cribado con TC de baja dosis reduce la mortalidad por cáncer de pulmón.

*Financiación: Ayudas gubernamentales y de universidades.*

*Conflicto de intereses: En alguno de los investigadores.*

*Correspondencia: bergc@mail.nih.gov*

### COMENTARIO

Hay una terquedad comprensible por parte de algunas agencias e instituciones en demostrar la utilidad de la detección precoz de cáncer de pulmón. "Todos los programas de cribado dañan, algunos también benefician" (1). Hace ya casi 30 años le escuché a Tony Miller una contestación sensata y contundente sobre la prevención secundaria de cáncer de pulmón: "No tiene lugar porque sabemos cómo prevenirlo".

El tratamiento del cáncer de pulmón en estadios precoces es un ejemplo de fracaso terapéutico médico. El objeto de la medicina es modificar positivamente la historia natural de la enfermedad, unas veces curando, otras retrasando el fatal desenlace y otras, en fin, aliviando. La detección precoz de cáncer de pulmón, bien sea con radiografía o mediante el examen del esputo, ni cura, ni retrasa, ni alivia. El fracaso no reside en un fallo de detección, se encuentran los cánceres, el problema está en el tratamiento.

Pero el cáncer de pulmón está ahí, creciendo entre las mujeres y los países menos desarrollados, resistiendo entre los varones occidentales. Porque debemos reconocer que las medidas antibacno tienen un éxito limitado.

Varios estudios de seguimiento con TC de baja intensidad habían demostrado que se podía detectar cáncer de pulmón en estadios precoces (2). Era necesario un ensayo clínico. El NLST demuestra que los fumadores de riesgo examinados con TC helicoidal consiguen una reducción del 20% en la mortalidad por cáncer de pulmón comparados con los que se examinan con la misma periodicidad con radiografía simple de tórax. Una reducción semejante a la que se consigue con otros programas de cribado (3, 4).

La alta sensibilidad del TC, con ser una ventaja, tiene aparejadas inconveniencias. Por un lado, el 39,1% resultaron positivos al menos una vez. El 96,4% eran falsos positivos, el valor predictivo positivo calculado fue de 3,5% frente a 2,2% de la sangre en heces rehidratada (4). Por otra parte, la mayor sensibilidad del TAC respecto a la radiografía produce tres efectos interesantes y predecibles. En el primer round, de prevalencia, hay un número de cánceres semejante en estadios tardíos en ambos grupos. Pero

hay muchos más en estadios precoces en el grupo TC, lo que se refleja en que se diagnostican un 60% más de cánceres en este brazo. Como consecuencia de este adelantamiento del diagnóstico, en los siguientes rounds la proporción de estadios avanzados en el brazo TC es menor. En segundo lugar hay menos falsos negativos en el brazo TC, pero hay más falsos positivos. Finalmente, cabría esperar que si se adelanta el diagnóstico, en algún momento de rounds sucesivos en el brazo TC se detectaran menos cánceres. La incidencia al cabo de los tres años en el brazo TAC fue 90,35/100000 frente a 55,80/100000 en el brazo radiografía. Puede ser porque el adelantamiento sea superior a 3 años o porque haya sobrediagnóstico. O ambas cosas: se diagnosticó más cáncer de pulmón en el brazo radiografía en los años posteriores al cribado, de manera que ambas incidencias se aproximan pero aún fue un 13% superior en el brazo TC. Pero la alta incidencia en este colectivo de fumadores hace que la pequeña diferencia porcentual se traduzca en un número importante de personas que serán tratadas agresivamente. A esto hay que sumar que con radiografía se puede producir un 22% de sobrediagnóstico (5).

En resumen, el estudio muestra los riesgos y beneficios del diagnóstico precoz. Corresponde ahora a la sociedad decidir si vale la pena invertir en esta modalidad tecnológica o derivar los fondos hacia la prevención y tratamiento del tabaquismo.

### Martín Caicoya

(1) Gray JA, Patrick J, Blanks RG. Maximising benefit and minimising harm of screening. *BMJ*. 2008;336(7642):480-3.

(2) Humphrey LL, Teutsch S, Johnson MS. Lung Cancer Screening with Sputum Cytologic Examination, Chest Radiography, and Computed Tomography: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004;140:740-53.

(3) Screening for Breast Cancer Recommendation Statement. USPTF [Acceso en 12/07/2011] Disponible en <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf09/breastcancer/brcanrs.htm#rationale>.

(4) Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood. *N Engl J Med*. 1993; 328:1365-71.

(5) Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer*. 1991;67(4 Suppl):1155-64.

## Efectos negativos del cribado de cáncer de ovario: resultados de un ensayo clínico

Buyss SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokochi LA, Kessel B, Crawford ED, Church TR, Andriole GL, Weissfeld JL, Fouad MN, Chia D, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hartge P, Pinsky PF, Zhu CS, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Xu JL, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team

**Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA 2011;305:2295-303.**

### Objetivo

Analizar el efecto de la determinación del CA-125 y la realización de una ecografía transvaginal como pruebas de cribado en la reducción de la mortalidad por cáncer de ovario.

### Métodos

Ensayo clínico formado por 78.216 mujeres entre 55 y 74 años de edad de 10 centros distintos de EEUU que de manera aleatoria, se asignaron al grupo intervención (determinación anual de CA-125 durante seis años y ecografía transvaginal anual durante 4 años) o al grupo control (cuidado médico habitual). La principal variable resultado fue la mortalidad por cáncer de ovario y otras variables secundarias, la incidencia de cáncer de ovario y las complicaciones relacionadas con la realización del cribado, como son aquellas directamente asociadas con la realización del cribado y otras asociadas con los resultados falsos positivos obtenidos, como es la tasa de ovariectomía.

### Resultados

La media de seguimiento fue de 12,4 años. No se encontró una mayor incidencia significativa de cáncer de ovario en el grupo de intervención (5,7 por 10.000 personas-año) en comparación al grupo control (4,7 por 10.000 personas-año) (RR 1,21; IC95% 0,99-1,48). Tampoco se mostraron diferencias significativas en la mortalidad por cáncer de ovario entre los dos grupos (RR 1,18; IC95% 0,82-1,71). De las 3.285 mujeres con resultados falsos positivos, 1.080 (32,8%) fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, de las cuales un 15% mostró al menos una complicación seria.

### Conclusión

Las pruebas de cribado anuales realizadas mediante la determinación simultánea de CA-125 y la realización de ecografía transvaginal no se asociaron con una disminución de la mortalidad por cáncer de ovario. Sin embargo, los procedimientos diagnósticos llevados a cabo después de un resultado falso positivo, se asociaron con complicaciones.

### COMENTARIO

El cáncer de ovario ocupa el 6º lugar entre las neoplasias malignas que afectan a la mujer, siendo la causa más frecuente de muerte entre las neoplasias malignas ginecológicas. Los síntomas no aparecen hasta que el cáncer está muy avanzado, por lo que se considera esencial su detección precoz. Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia suficiente para la recomendación del cribado de este tipo de cáncer. De hecho, desde 1996 la USPSTF (1) no recomienda la realización del cribado de cáncer de ovario mediante ecografía y la evaluación de marcadores tumorales en sangre (recomendación D). Coincide esta recomendación con la evaluación del National Cancer Institute que también indica que las pruebas científicas son inadecuadas para determinar si el cribado mediante CA 125, ecografía transvaginal o exploración pélvica pueden reducir la mortalidad (2).

Los ensayos clínicos (3, 4) que evalúan la utilidad de estas pruebas de cribado publicados hasta la fecha, aunque muestran resultados esperanzadores en la detección de cáncer de ovario de estadio I, todavía no han publicado datos relacionados con la disminución de la mortalidad por cáncer de ovario. Resulta relevante, por tanto, la publicación de los resultados de este ensayo clínico de más de 10 años de seguimiento donde el cribado de cáncer de ovario no disminuye la mortalidad y sin embargo, está asociado con un aumento de efectos no deseados relacionados con los resultados falsos positivos.

Los efectos adversos relacionados con la utilización de pruebas de cribado han sido ampliamente descritos en la literatura. De hecho, en el año 2009 se publicaron los primeros resultados de este ensayo clínico, que además del cribado de cáncer de ovario incluye también el estudio del cribado de cáncer de próstata, pulmón y colorectal, donde se verificaba que la utilización de cribado de cáncer de próstata no disminuía la mortalidad pero aumentaba los casos de sobrediagnóstico. Es esencial, por tanto, estudiar no solo los efectos beneficiosos de las pruebas de cribado y en general de las pruebas diagnósticas, sino también los efectos negativos, máxime cuando se asocian como en este caso con un aumento de la tasa de ovariectomía.

### Blanca Lumbreras

Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología, Universidad Miguel Hernández  
CIBER de Epidemiología y Salud Pública

(1) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: recommendation statement. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2004. Available at: [www.preventiveservices.ahrq.gov](http://www.preventiveservices.ahrq.gov).

(2) Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/ovarian/HealthProfessional>

(3) Sato S, Yokoyama Y, Sakamoto T, Futagami M, Saito Y. Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography. *Cancer* 2000;89:582-8.

(4) Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327-40.

Financiación: Diversas dependencias del National Cancer Institute.

Conflictos de interés: Un autor declara intereses económicos en Human Genome Science Inc.

Correspondencia: [bergc@mail.nih.gov](mailto:bergc@mail.nih.gov)

## AINE y riesgo cardiovascular: los menos posibles, a la menor dosis posible y durante el menor tiempo posible

Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P.

Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.

### Antecedentes

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son ampliamente utilizados en el tratamiento sintomatológico del dolor e inflamación en pacientes con enfermedades musculoesqueléticas, incluida la artrosis. El riesgo cardiovascular asociado al uso de los AINE está siendo cuestionado desde la publicación de los resultados de varios ensayos clínicos y estudios observacionales.

### Objetivo

Analizar la evidencia disponible sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de AINE.

### Material y métodos

Revisión sistemática de ensayos clínicos y meta-análisis "en red" (en inglés, *network meta-analysis*) que permite combinar resultados de comparaciones directas entre tratamientos con comparaciones indirectas. Se realizaron búsquedas en las principales bases de datos biomédicas, resúmenes de congresos, registros de ensayos clínicos, páginas web de agencias reguladoras, y búsquedas manuales complementarias (última actualización: julio de 2009). Los fabricantes de celecoxib y lumiracoxib proporcionaron datos adicionales. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados y controlados que incluyeran algún AINE y se comparara con otro AINE distinto y/o frente a placebo. Como variable de resultado principal se consideró la incidencia de infarto de miocardio. Como variables de resultado secundarias se consideraron: la incidencia de accidente cerebrovascular, la muerte cardiovascular y la muerte por cualquier causa.

### Resultados

Se incluyeron 31 ensayos y 116.429 pacientes con un seguimiento de más de 115.000 pacientes-año. Los pacientes fueron asignados a naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib o placebo. Comparado con placebo, rofecoxib se asociaba con un mayor riesgo de infarto de miocardio [riesgo relativo (RR)=2,12; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,26-3,56], seguido de lumiracoxib (RR=2,00; IC95%: 0,71-6,21). El ibuprofeno se asoció con mayor riesgo de accidente cerebrovascular (RR=3,36; IC95%: 1,00-11,6), seguido de diclofenaco (RR=2,86; IC95%: 1,09-8,36). Etoricoxib (RR=4,07; IC95%: 1,23-15,7) y diclofenaco (RR=3,98; IC95%: 1,48-12,7) se asociaron con mayor riesgo de muerte cardiovascular.

### Conclusiones

Existe poca evidencia para sugerir que alguno de los AINE estudiados es seguro en términos de riesgo cardiovascular. Naproxeno parece ser menos perjudicial que el resto. El riesgo cardiovascular asociado al uso de AINE debe ser tenido en cuenta en la prescripción de cualquiera de estos medicamentos.

Financiación: Swiss National Science Foundation.

Declaración de conflicto de intereses: Accesible contactando al autor principal.

Correspondencia: juni@ispm.unibe.ch

### COMENTARIO

El riesgo cardiovascular asociado al uso de los AINE viene siendo cuestionado desde la publicación de los resultados de varios ensayos clínicos y estudios observacionales [1-3], y la retirada del mercado de rofecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). En 2006, la Agencia Europea de Medicamentos actualizó una revisión sobre la seguridad cardiovascular para 11 AINE no selectivos (sólo 3 de ellos fueron incluidos en el presente meta-análisis: diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno) [4]. En aquel momento, con la información disponible no se descartaba la asociación de los AINE no selectivos con pequeños incrementos del riesgo absoluto para acontecimientos tromboticos, si bien globalmente se mantenía un balance riesgo-beneficio favorable. Trelle y cols. presentan un meta-análisis de una elegancia refinada en el que se incluyen comparaciones directas e indirectas de 7 AINE (4 de ellos inhibidores selectivos de la COX-2: celecoxib, etoricoxib, rofecoxib y lumiracoxib) y placebo, considerando múltiples efectos tanto a nivel de estudios como de los distintos periodos de exposición (pacientes-año).

Globalmente, los autores observaron aumentos en el número de infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y muertes cardiovasculares en pacientes que tomaban alguno de los AINE examinados. Los resultados obtenidos llevan a afirmar que todos los AINE presentan efectos adversos cardiovasculares, siendo rofecoxib el AINE más cardiotoxicó (algo esperable, por otro lado). Por el contrario, naproxeno fue el AINE con mejor perfil de seguridad cardiovascular. Sin embargo, también se reconoce que la cardiotoxicidad de cada fármaco dependía de la variable de resultado analizada (p.ej., infartos de miocardio, ictus o mortalidad cardiovascular) y que las comparaciones directas frente a placebo eran poco preci-

sas (con intervalos de confianza amplios) estando altamente influenciadas por el número de observaciones (número de estudios, de pacientes y de acontecimientos cardiovasculares encontrados, y la duración de la exposición).

En cualquier caso, lo más sensato hasta la fecha puede que sea mantener las recomendaciones actuales [4] que incluyen: 1) En general, prescribir AINE cuando sea estrictamente necesario, a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible, 2) Tomar decisiones basadas en el perfil de seguridad global del fármaco seleccionado (considerando especialmente los efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales) y los antecedentes personales del paciente.

### Ferrán Catalá-López

Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP)  
Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia

(1) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group. N Engl J Med.* 2000;343:1520-8.

(2) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352:1092-102.

(3) Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113:1950-7.

(4) Agencia Europea de Medicamentos. Update on review of non-selective NSAIDs. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000161.jsp&url=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000161.jsp&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1)

## $\beta$ -bloqueantes cardioselectivos en la EPOC: además de seguros, efectivos

Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ.

Effect of betablockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d2549. doi: 10.1136/bmj.d2549.

### Antecedentes

El uso de  $\beta$ -bloqueantes ( $\beta$ B) en el asma se ha desaconsejado tradicionalmente por el riesgo de broncoconstricción. Esta contraindicación se extendió durante años a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, datos recientes sugieren que el uso de  $\beta$ B cardioselectivos en la EPOC, además de ser seguro, podría asociarse a beneficios clínicos.

### Objetivo

Evaluar el efecto de los  $\beta$ B, añadidos al tratamiento usual de la EPOC, sobre la mortalidad, hospitalizaciones y agudizaciones de la enfermedad.

### Métodos

Estudio retrospectivo a partir de una cohorte de pacientes con EPOC incluidos en una base de datos específica de Tayside (Escocia), vinculada a otras bases de registro de hospitalizaciones, prescripción de fármacos y registro de mortalidad.

### Resultados

Se incluyen 5977 pacientes mayores de 50 años diagnosticados de EPOC. La edad media fue de 69 años y el seguimiento medio de 4,35 años. El uso añadido de  $\beta$ B a la medicación respiratoria de la EPOC redujó un 22% la mortalidad global por todas las causas frente al grupo control. Este efecto fue independiente del estadio de la EPOC y del tipo de tratamiento respiratorio. También se observó una reducción del número de hospitalizaciones y del consumo de corticoides orales. No se objetivó deterioro significativo en la función pulmonar.

### Conclusiones

El uso de  $\beta$ B cardioselectivos, añadido a la medicación habitual, puede reducir la mortalidad y las agudizaciones de los pacientes con EPOC, sin comprometer la función pulmonar.

Financiación: University of Dundee.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Correspondencia: brianlipworth@gmail.com

## COMENTARIO

Distintas evidencias sugieren una fuerte interacción entre EPOC y enfermedad cardiovascular (ECV), más allá de la lógica asociación entre dos enfermedades muy prevalentes. Algo más de una cuarta parte de los pacientes con EPOC grave fallecen por ECV, mientras que el 42% de las primeras hospitalizaciones en la EPOC leve son de origen cardiovascular. También se ha observado como la agudización de la EPOC puede deteriorar la ECV subyacente. Las agudizaciones graves de la EPOC doblan el riesgo de sufrir infarto de miocardio en pacientes sin enfermedad coronaria conocida y se asocian con frecuencia a insuficiencia cardíaca (1). Por ello se ha sugerido que optimizar el tratamiento cardiovascular podría redundar en una mejora en la morbimortalidad de los pacientes con EPOC. Mancini et al (2), en un estudio retrospectivo caso-control sobre un amplio grupo de pacientes con EPOC encontraron que las estatinas, los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina pueden tener un efecto cardiopulmonar dual, mejorando el pronóstico del paciente con EPOC.

En este contexto, el uso de  $\beta$ B también podría ser de utilidad. Estos fármacos han demostrado enormes beneficios en la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en pacientes con asma, los  $\beta$ B no selectivos aumentan el riesgo de broncoespasmo, lo que ha extendido el temor a los pacientes con EPOC (3). El estudio comentado no sólo muestra que el uso de  $\beta$ B en la EPOC es seguro, sino que además es beneficioso al reducir en un 22% el riesgo de muerte (HR: 0,79; IC95%: 0,67 - 0,92) con disminución significativa de las hospitalizaciones y sin deterioro longitudinal de la función pulmonar. Esta mejoría en la mortalidad se aprecia para todos los estadios de la enfermedad, y de forma destacada también se aprecia cuando los  $\beta$ B se añaden al tratamiento respiratorio convencional.

En el 88% de las prescripciones los  $\beta$ B fueron cardioselectivos. A dosis terapéuticas estos fármacos también tienen cierta acción antagonista sobre los receptores  $\beta_2$ , por lo que potencialmente podrían disminuir el beneficio de los broncodilatadores agonistas- $\beta_2$ . Los autores no encontraron efectos adversos sobre la función pulmonar, hipotetizando que quizás el uso cróni-

co de  $\beta$ B podría producir una regulación al alza de los receptores  $\beta_2$  pulmonares. También se ha sugerido que el uso de antimuscarínicos, como tiotropio, puede prevenir la broncoconstricción inducida por  $\beta$ B.

Aunque el beneficio observado en términos de supervivencia puede ser debido a la disminución de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con EPOC, Short et al también observan una reducción de la mortalidad respiratoria, por lo que plantean un posible beneficio con independencia de la ECV subyacente. Esta conclusión puede ser algo aventurada, ya que especificar la causa de muerte en la EPOC no resulta sencillo y, además, aunque no se conoce con precisión la indicación de uso de  $\beta$ B en el estudio por ser éste observacional y retrospectivo, es muy probable que ésta estuviese directamente vinculada a la ECV subyacente. Este mismo condicionante metodológico (estudio observacional retrospectivo) exige cautela en la valoración de los resultados. De hecho, el análisis muestra una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados, un resultado que ha sido descartado en un ensayo clínico de gran calado.

En conclusión, el artículo apoya el papel que pueden tener los  $\beta$ B en pacientes con EPOC que además sufren una enfermedad cardiovascular subyacente. Lejos de deteriorar la función pulmonar estos fármacos reducen hospitalizaciones y mejoran la supervivencia. Muchos pacientes con EPOC pueden tener ECV silente y por ello, una de las consecuencias indirectas que plantea el estudio es la necesidad de buscar de forma activa la coexistencia de ambas enfermedades, lo que puede incrementar la demanda de exploraciones complementarias, en ambas direcciones.

### Juan José Soler Cataluña

Médico Adjunto de Neumología. Hospital General de Requena, Valencia

(1) Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA. EPOC y comorbilidad cardiovascular. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(supl 4):18-23.

(2) Mancini GJ, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptors blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2554-60.

(3) Raine JM, Palazzo MG, Kerr JH, et al. Near-fatal bronchospasm after oral nadolol in a young asthmatic and response to ventilation with halothane. *BMJ*.1981;282:548-9.



## Aspirina, gran esperanza en la prevención del cáncer de colon. Evidencias sobre su efecto preventivo tras 20 años de exposición

Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW.

**Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet, 2010;376:741-50.**

### Objetivo

El trabajo analiza por un periodo de 20 años el riesgo de incidencia de cáncer de colon en una población expuesta a dosis variables de aspirina administrada como prevención en pacientes con riesgo cardiovascular. La aspirina ha demostrado junto con los inhibidores de la Cox-2 reducir un 20% la incidencia de recidivas de cáncer de colon. Tras demostrarse que los inhibidores de la Cox-2 a la vez que su efecto preventivo sobre el cáncer de colon, incrementaban el riesgo de eventos cardiovasculares, es la aspirina, también con efecto antiCox-2, la opción más factible. Sin embargo, queda por conocer la dosis en la cual los beneficios de la aspirina superan los perjuicios que generan dosis dependiente por eventos hemorrágicos. Son por lo tanto dos las cuestiones por esclarecer: la dosis de aspirina y la duración de la exposición que se precisa para disminuir la incidencia de cáncer de colon.

### Metodología

Se analizan los datos procedentes del seguimiento de 5 ensayos clínicos realizados en los años 80 y 90 relativos a ingesta de aspirina y prevención de riesgo cardiovascular. En tres de los estudios se administraron dosis de aspirina inferiores a los 300 mg y en los otros dos superiores a 500 mg. El seguimiento de las muestras de población se realizó durante un periodo medio de 20 años obteniéndose la información concerniente mediante los certificados de defunción y los registros de tumores. La selección de los ensayos clínicos se basó en un tamaño mínimo poblacional de al menos 1.000 participantes y de entre 2 y 5 años de exposición a la aspirina.

### Resultados

Se recogen resultados de 5 grandes ensayos clínicos realizados sobre una muestra poblacional de 14.000 pacientes casi todos ellos varones entre 55 y 70 años. La duración de exposición a la aspirina fue de entre 1 y 8 años, con una media de 6 años. Dos grupos de tratamiento se han diferenciado por la intensidad de la dosis expuesta: 75-300 mg y de 500-1.200 mg, con un riesgo relativo de 0,6 y 0,72 respectivamente y del 0,66 global. Siendo estadísticamente significativas las dosis bajas de aspirina, se analizan dos aspectos en este subgrupo: la duración óptima de la exposición y la localización del cáncer de colon. La incidencia y el riesgo relativo en los subgrupos cuya exposición es mayor de 2,5 años o superior a 5 años es similar: 0,69 versus 0,62 con significación estadística. Se identifican dos subgrupos diferenciados según la localización del tumor, estableciéndose que la exposición disminuye el riesgo sobre todo en los tumores proximales (RR 0,45%) y, sin embargo, es poco eficaz en la prevención de los más distales (RR 1,1%).

### Interpretación

Los resultados sugieren que dosis de exposición bajas de aspirina durante varios años reducen significativamente la incidencia y mortalidad por neoplasias de colon proximal. Estos hallazgos tienen posibles implicaciones en el desarrollo de guías de práctica clínica centradas en la utilización de la aspirina, así como en la futura investigación necesaria para comprender el papel de la aspirina en la carcinogénesis.

### COMENTARIO

La aspirina se ha venido usando para aliviar el dolor desde la Antigua Grecia. Su ingrediente activo se sintetiza en 1897 y es el medicamento más utilizado en medicina en el mundo.

Rothwell y su equipo en Oxford, han revisado los resultados de cinco ensayos (de 4 a 8 años de duración) de uso diario en pequeñas dosis para reducir muertes por IAM e ICTUS, comprobando su efecto sobre muertes debidas a cáncer. Y han encontrado que la importante muestra seguida, varones mayoritariamente de entre 55 y 70 años, tenía un 21% menos de probabilidad de morir por cáncer que el placebo. Los beneficios son aparentes muchos años después de que los ensayos estudiados terminaran. Así, después de 5 años, las tasas de mortalidad por todos los cánceres caían un 35% y los gastrointestinales un 54%. Un seguimiento a largo plazo (20 años) de pacientes muestra que el riesgo de muerte por cáncer se mantenía un 20% más bajo en aquellos que tomaban aspirina. El mecanismo no es bien conocido: se cree que inhibe un enzima que promueve la proliferación celular en tumores. También han encontrado que con pequeñas dosis es suficiente (más de 75 mg no confiere beneficios adicionales). La

edad más beneficiosa para el comienzo de su ingesta es finales de los 40 o principios de los 50.

Qué duda cabe que una reducción del casi el 1,5% a largo plazo del riesgo de cáncer colorectal proximal tras cinco años de ingesta de aspirina en dosis pequeñas con escaso riesgo hemorrágico debiera tener implicaciones en la práctica clínica y en los enfoques preventivos (necesidad de menos cribajes).

Por último, estos hallazgos seguramente estimularán un debate en el que se revisen las guías de práctica clínica en prevención primaria y las recomendaciones para reducir el riesgo de IAM e ICTUS. Sería prematuro recomendar el uso de 75 mg de aspirina/día, aunque 100 días no superaría el euro que costaría, siendo, previsiblemente, imbatible su ratio coste-efectividad. Serán otros aspectos a profundizar como el *trade off* entre ahondar en la fácil medicalización y su posible efecto mitigador sobre la adopción de estilos de vida saludables, que evitaría su uso generalizado, los que incidirán en la elaboración de futuras recomendaciones.

**Luis Quecedo  
Juan del Llano**

Fundación Gaspar Casal

## La mitad de los medicamentos recientemente autorizados en Estados Unidos presentan datos de eficacia comparada (o sea, la otra mitad, no)

Goldberg NH, Schneeweiss S, Kowal MK, Gagne JJ.

Availability of comparative efficacy data at the time of drug approval in the United States.

JAMA. 2011;305(17):1786-9.

### Antecedentes

La eficacia comparada (en inglés, *comparative effectiveness*) está adquiriendo un papel cada vez más importante en los sistemas sanitarios. Sin embargo, poco se sabe acerca de la disponibilidad de los datos de eficacia comparada en el momento de la autorización de nuevos medicamentos en los Estados Unidos.

### Objetivo

Examinar y cuantificar la disponibilidad de información sobre eficacia comparada de nuevos principios activos autorizados por la Agencia Americana del Medicamento (FDA, en sus siglas en inglés).

### Material y métodos

Se consultaron las bases de datos de medicamentos autorizados por la FDA que están disponibles públicamente a través de Internet. Se identificaron los ensayos clínicos de eficacia comparada que habían sido incluidos en el dossier de registro para cada nuevo principio activo autorizado por la FDA durante el período 2000-2010. Se identificó si los estudios eran ensayos clínicos controlados frente a comparador activo (*head-to-head*) y si los resultados de estos estudios estaban disponibles en los informes de autorización. Se seleccionaron variables como: la indicación autorizada, si el principio activo era un medicamento huérfano, si se le había concedido un procedimiento de revisión prioritaria (por considerarse una mejora terapéutica potencial), y si el grupo control había sido un comparador activo específico o práctica clínica habitual.

### Resultados

De los 197 principios activos identificados, el 51% (n=100) presentaba datos de eficacia comparativa en el momento de la autorización de comercialización. Excluyendo los medicamentos huérfanos (n=37) y aquellos medicamentos autorizados en indicaciones para las cuales no existen alternativas terapéuticas (n=17), estas cifras aumentaron hasta el 70%. Por área terapéutica, la proporción de nuevos principios activos que presentan datos comparativos varía ampliamente (p.ej., el 33% en hormonas y anticonceptivos hasta el 89% en medicamentos antidiabéticos).

### Conclusiones

La información disponible de medicamentos autorizados por la FDA permite afirmar que la mitad de los principios activos recientemente autorizados presentan datos de información comparada y en más de dos tercios para los cuales existen alternativas terapéuticas. Sin embargo, no se examina en qué medida la información disponible de eficacia comparada es útil en la práctica clínica habitual.

Financiación: Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Brigham and Women's Hospital. Todos los autores facilitaron la declaración de conflicto de intereses a la revista. Correspondencia: jgagne1@partners.org

### COMENTARIO

Este trabajo confirma que aproximadamente la mitad de los nuevos medicamentos autorizados en Estados Unidos en la última década no se compararon con un tratamiento alternativo antes de la autorización de comercialización. A pesar del número reducido de principios activos analizados en algunas áreas terapéuticas, también se pone de manifiesto una alta variabilidad a lo largo de las distintas áreas analizadas. Por ejemplo, el 89% de los medicamentos antidiabéticos presenta datos comparativos de eficacia en el momento de su aprobación. Sin embargo, es llamativo el hecho de que medicamentos dirigidos al tratamiento de enfermedades altamente prevalentes en los países con altos ingresos (y para las que existen tratamientos), los estudios de eficacia comparada no sean realizados de manera rutinaria (o al menos, no son incorporados a la solicitud de autorización por parte de los laboratorios). Es el caso de los medicamentos dirigidos a las enfermedades cardiovasculares con un 60% (15/25), las enfermedades neurológicas y psiquiátricas con un 56% (19/34), o al cáncer con un 33% (3/9). Una explicación de ello podría ser el alto coste de los "mega-ensayos" clínicos de superioridad (con grandes tamaños de muestra y largos períodos de seguimiento) que serían necesarios para observar mejoras terapéuticas adicionales respecto a los fármacos existentes. Históricamente, el escaso interés regulador por exigir este tipo de evidencia como requisito en la autorización tampoco parece haber contribuido al desarrollo de los estudios de eficacia comparada. Sin embargo, la evolución metodológica para desarrollar estudios observacionales, conjuntamente con la mayor accesibilidad a fuentes

de datos alternativas (p.ej., grandes bases de datos clínico-administrativos) podría cambiar esta tendencia en los próximos años. Los resultados del trabajo de Goldberg y cols (1) concuerdan con otro realizado previamente en el contexto europeo (2). Durante el período 1999-2005, el 48% (n=122) de los medicamentos autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos aportaban información sobre eficacia comparada con medicamentos existentes en el momento de comercialización y sólo alrededor de un tercio de los ensayos clínicos fueron publicados en ese momento. En resumen, analizar que los nuevos medicamentos suponen ventajas en términos de valor terapéutico añadido (3) es crucial para alcanzar mejoras en la atención sanitaria. Para ello, sería importante un mayor interés por la realización de estudios de efectividad y seguridad comparada (frente a comparador activo) y conocer si el uso de la información procedente de estos estudios es relevante en la toma de decisiones de la práctica clínica diaria.

### Ferrán Catalá-López

Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP)  
Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia

(1) Goldberg NH, Schneeweiss S, Kowal MK, Gagne JJ. Availability of comparative efficacy data at the time of drug approval in the United States. JAMA. 2011;305(17):1786-9.

(2) van Luijn JC, Gribnau FW, Leufkens HG. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. Br J Clin Pharmacol. 2007;63(2):159-62.

(3) Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. Rev Esp Salud Pública. 2009;83(1):59-70.

## Tai Chi: chi, pero no siempre

Lee MS, Ernst E.

Systematic reviews of t'ai chi: an overview. *Br J Sports Med.* 2011 May 16 [Epub ahead of print].

### Objetivos

Revisión sistemática de los estudios sobre la efectividad del Tai Chi.

### Material y métodos

Búsqueda bibliográfica (hasta julio de 2010) sin discriminar por fecha o idioma. Criterios de inclusión: describir con detalle la efectividad del Tai Chi y presentar evidencia de al menos dos ensayos clínicos controlados. Criterios de exclusión: estudios que evaluaban el Tai Chi en combinación con otros tipos de tratamiento o que no tenían en cuenta las diferencias individuales entre los tratamientos. Se valoró la calidad de los estudios con el Cuestionario de Evaluación General de la Calidad (OQAQ) que puntúa entre 1 y 7 (<3: serios defectos en el estudio; >5 estudio de alta calidad).

### Resultados

De los 55 trabajos encontrados, 35 cumplieron los criterios de inclusión. La mitad (n=19) de los autores procedían de EE.UU. y Reino Unido, 6 eran de Corea, y el resto (n=10) de Francia, Australia, Holanda, Canadá, Nueva Zelanda, Singapur y Suecia. Sólo 3 de los estudios incluidos encontraron efectos positivos: en la prevención de recaídas, en el bienestar psicológico (reducción del estrés) y en la mejora del equilibrio. El mayor efecto en las variables psicológicas (todas expresadas en RR) fue en el ánimo 0,44 (IC95% 0.20-0.69); depresión 0,56 (IC95% 0.31, 0.80); ansiedad 0,66 (IC95% 0,29, 1.03) y reducción del estrés 0,66 (IC95% 0.23, 1.09).

El Tai Chi se aplicaba a una amplia variedad de situaciones como cáncer, cuidados generales en ancianos, enfermedad de Parkinson, dolor músculo-esquelético, artritis reumatoide, capacidad aeróbica, enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo y diabetes tipo II. Por ejemplo, en el cáncer de mama y artritis no se encontró ningún beneficio, a pesar de que la calidad de los trabajos era adecuada (OQAQ: 5-7) y sin embargo, los estudios sobre diabetes tipo 2 y Parkinson presentaban baja calidad (OQAQ:1-4), con resultados menos fiables. Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, los resultados fueron contradictorios.

### Conclusiones

Existe alguna evidencia de que el Tai Chi previene las caídas, mejora el estado de salud en personas mayores e influye positivamente en el bienestar psicológico. Los autores recomiendan el Tai Chi para las personas de más edad por sus beneficios psicológicos y físicos. No lo recomiendan para enfermedades inflamatorias y cardiorespiratorias. En el resto de enfermedades se necesitan más estudios para alcanzar conclusiones fiables.

### COMENTARIO

El Tai Chi combina una respiración profunda y relajación con movimientos lentos y armoniosos. Se basa en la asunción de la filosofía de Buda y Confucio de que dos fuerzas opuestas, yin y yang, gobiernan nuestra salud. Aunque varias fundaciones de artritis, diabetes y Parkinson apoyen el Tai Chi, hasta el momento, ningún estudio ha encontrado un claro beneficio específico para ninguna de estas enfermedades. Probablemente, el bienestar general asociado les bastaba para recomendarlo, aunque la enfermedad raíz no fuera el objetivo. Respecto al cáncer, aunque algunos autores lo recomiendan enfáticamente, faltan trabajos de suficiente calidad diagnóstica para poder indicarlos (1).

Las propias fuentes orientales reconocen que la mayoría de trabajos publicados sobre esta técnica carecen de diseño metodológico. Sus problemas fundamentales son el pequeño tamaño muestral y la ausencia de grupo control (2).

Dada la cada vez mayor demanda de pacientes respecto a tratamientos alternativos, es oportuno un trabajo como este con respuestas claras a problemas concretos. Recientes datos indican que desde la perspectiva de la salud pública, la estrategia más costo-efectiva para la prevención de caídas en ancianos sería el Tai Chi, superando incluso a las intervenciones multifactoriales, bien en el hogar o en residencias (3). Sin embargo, cuando se investiguen las terapias alternativas, se deben tener en cuenta los cofactores de riesgo de la población analizada. Así, se ha comprobado que las terapias que emplean una interacción de la mente y el cuerpo para la artritis reumatoide, muestran los mejores resultados en pacientes con antecedentes de depresión (4). Por otro lado, se ha comprobado que tratamientos alternativos y complementarios los utilizan por igual tanto en la población general como en los enfermos de cáncer y el 75% de estos últimos reconocen obtener beneficio (5). Se desconoce si el uso de estos tratamientos potencia el sentido de control en los pacientes que los utilizan o quizás sea una variable psicológica que previamente disponen.

En la actual necesidad de regular los tratamientos alternativos y complementarios, los estudios de alta calidad que comparen científicamente medicina occidental normalizada con otros tratamientos son adecuados y necesarios.

**Estanislao Arana**  
**Rocío Romero**

Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

(1) Elkins G, Fisher W, Johnson A. Mind-body therapies in integrative oncology. *Curr Treat Options Oncol.* 2010;11:128-40.

(2) Coulter ID, Khorsan R, Crawford C, Hsiao A. Integrative Health Care Under Review: An Emerging Field. *J Manipulative Physiol Ther.* 2010;33:690-710.

(3) Church J, Goodall S, Norman R, Haas M. An economic evaluation of community and residential aged care falls prevention strategies in NSW. *NSW Public Health Bull.* 2011;22:60-8.

(4) Leverone D, Epstein BJ. Nonpharmacological interventions for the treatment of rheumatoid arthritis: a focus on mind-body medicine. *J Pharm Pract.* 2010;23:101-9.

(5) Goldstein MS, Lee JH, Ballard-Barbash R, Brown R. The use and perceived benefit of complementary and alternative medicine among Californians with cancer. *Psycho-oncology.* 2008;17:19-25.

## Variabilidad en las reintervenciones tras resección colo-rectal: ¿un problema de calidad o de información?

Burns EM, Bottle A, Aylin P, Darzi A, Nicholls RJ, Faiz O.

**Variation in reoperation after colorectal surgery in England as an indicator of surgical performance: retrospective analysis of Hospital Episode Statistics. BMJ. 2011;343: d4836 doi: 10.1136/bmj.d4836.**

### Contexto

Actualmente, la mortalidad es muy poco frecuente en la resección colo-rectal programada, siendo un indicador muy limitado de la calidad de la atención del proceso asistencial. Sin embargo, condiciona una morbilidad postoperatoria elevada, especialmente en la urgencia. Las complicaciones postoperatorias más frecuentes son las derivadas de la anastomosis, de la herida laparotómica y de los estomas. La mayoría son cirujano-dependientes y requieren una reintervención quirúrgica que está gravada por una morbilidad relevante, estancia prolongada, mayores costes y, en ocasiones, mayor mortalidad.

### Objetivo

Analizar la tasa de reintervención quirúrgica tras resección colo-rectal y valorar su utilidad como indicador de calidad.

### Tipo de estudio

Estudio retrospectivo observacional de una base de datos nacional.

### Método

Se utilizó la base de datos de episodios de hospitalización del National Health Service (NHS). Se incluyeron todos los pacientes intervenidos de resección colo-rectal primaria entre abril de 2000 y marzo de 2008. Se registraron los códigos de diagnóstico de la ICD-10 de cáncer colo-rectal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad diverticular, así como si se había utilizado la vía laparoscópica. Se aplicó el índice de Charlson de comorbilidad. Las variables analizadas fueron la tasa de reintervención por complicación dentro de los primeros 28 días, la mortalidad postoperatoria a 30 días, la estancia, y los reingresos. Se codificaron los distintos equipos quirúrgicos que intervinieron a los pacientes. Se realizó un análisis descriptivo y una

regresión logística para determinar los factores asociados a la reintervención.

### Resultados

Sobre 246.469 pacientes intervenidos la tasa de reintervenciones fue del 6,5%. Hubo una gran variabilidad entre los 175 hospitales analizados, incluso en aquellos con mayor número de casos, llegando a quintuplicarse las reintervenciones en aquellos con más de 500 procedimientos (14,9% vs 2,8%) o triplicarse en los de más de 2.500 procedimientos (11,5% vs 3,7%). Los factores que se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de reintervención fueron el diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria (OR 1,33; IC95: 1,24-1,42), la comorbilidad (OR 1,14; IC95: 1,08-1,20), el sexo masculino (OR 1,33; IC95: 1,29-1,38), la resección de recto frente a la de colon (OR 1,63; IC95: 1,56-1,71), la vía laparoscópica (OR 1,11; IC95: 1,03-1,20) y la cirugía urgente (OR 1,21; IC95: 1,17-1,26).

### Conclusiones

Existe una gran variabilidad en la tasa de reintervención entre hospitales y cirujanos. Si la información obtenida de los registros nacionales es fiable, la tasa de reintervención puede ser un indicador de calidad en la resección colo-rectal que complementa a otros utilizados como la mortalidad.

Financiación: National Institute of Health Research.

Conflicto de intereses: Declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia: o.faiz@imperial.ac.uk

### COMENTARIO

La calidad en los resultados de la resección colo-rectal constituye uno de los indicadores esenciales en la actividad de un Servicio de Cirugía General y Digestiva, especialmente por la morbilidad postoperatoria y por la cirujano-dependencia de ésta. Actualmente, la tendencia es a la creación de unidades coloproctológicas con cirujanos dedicados a esta área de la cirugía con el objetivo de mejorar los resultados (1).

La mortalidad en esta cirugía se ha reducido considerablemente en las últimas décadas por una mejora de la técnica quirúrgica y por las medidas de soporte aplicadas en aquellos pacientes complicados. Resulta, por tanto, muy atractiva la medición de la tasa de reintervención quirúrgica como indicador de calidad. Más atractiva si dicho indicador puede ser analizado en una base de datos nacional permitiendo comparar proveedores (hospitales y cirujanos).

El artículo resulta interesantísimo, no solo porque analiza los resultados de todo un país, sino porque constata algunas de las limitaciones de los sistemas de información que condicionan los resultados presentados. Sorprende la gran variabilidad de la tasa de reintervención y de forma especial en los hospitales de mayor casuística. Más allá de la presencia de problemas de calidad, varias razones explicarían este resultado. El ajuste de riesgo se realizó por el I. Charlson que, aunque ha demostrado su validez en la cirugía colo-rectal, está condicionado por la precisión del registro de diagnósticos secundarios (entre el 20-28% era >4). Además, cuando el 65-70% de los casos intervenidos programados son por cáncer, de-

berían haberse considerado factores como el estadio tumoral, cirugía asociada de otros órganos, transfusión perioperatoria, tratamiento quimio o radioterápico neoadyuvante, hospital docente y otros (2) que, en su mayor parte, no están disponibles en las bases de datos administrativas. Todos ellos han demostrado incrementar la morbilidad postoperatoria y, por consiguiente, la tasa de reintervenciones. Por último, ni todas las complicaciones graves que alargan estancia y coste se reintervienen quirúrgicamente, ni todas las reintervenciones son necesariamente por complicaciones (cierre de estomas derivativos temporales), y ninguna de ambas circunstancias ha sido considerada.

En todo caso, se trata de comparaciones extraordinariamente útiles que pueden orientar la revisión de los procesos asistenciales en algunos hospitales y/o la mejora de los sistemas de información para mejorar la validez de estas comparaciones.

### Javier Aguiló Lucia

Servicio de Cirugía, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva. Agència Valenciana de Salut

(1) García-Granero E. Surgeon-related factors and surgical quality in rectal cancer outcomes. Implications for specialization and organization. *Cir Esp*. 2006 Feb;79(2):75-77.

(2) Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson AR, Stitz R, Ho YH. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg*. 2011 Jan;35(1):186-95.

## Menos es más... al menos en la cirugía del cáncer de mama

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al.

**Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA. 2011;305:569-75.**

### Antecedentes

La disección del nodo linfático axilar (DNLA) ha estado asociada a la cirugía del cáncer de mama desde sus inicios, pero su contribución a la supervivencia es controvertida. Dado que esta cirugía comporta un importante riesgo de complicaciones (seroma, infección, linfedema) actualmente se utiliza la disección del ganglio centinela para valorar la afectación axilar, realizando la DNLA sólo cuando este presenta afectación. Sin embargo, ningún estudio ha mostrado que esta práctica mejore la supervivencia.

### Objetivo

Evaluar el efecto de la DNLA sobre la supervivencia de las pacientes con ganglio centinela positivo (con metástasis tumoral).

### Diseño

Ensayo clínico de no-inferioridad, fase 3, realizado en 115 centros de Estados Unidos entre 1999 y 2004.

### Pacientes

Mujeres con cáncer de mama invasivo en estadio T1-T2, sin adenopatías palpables y con 1-2 ganglios centinela con metástasis identificadas mediante biopsia. El ensayo pretendía reclutar 1900 mujeres (500 muertes esperadas) pero fue suspendido prematuramente debido a una mortalidad menor a la esperada (el reclutamiento final fue de 445 pacientes en el grupo DNLA y 446 en el grupo sin DNLA).

### Intervención

Todas las mujeres recibieron una lumpectomía e irradiación tangencial de la mama. Las mujeres con ganglio centinela positivo fueron

aleatorizadas a recibir DNLA (10 o más nodos) o ningún tratamiento axilar. La terapia sistémica fue dada a discreción de los clínicos responsables de la atención.

### Medición y resultados

Se empleó como medida la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. Las características clínicas y del tumor fueron similares en ambos grupos, con una mediana de 17 nodos diseccionados en el grupo DNLA por 2 en el grupo con sólo disección del ganglio centinela. Con una mediana de seguimiento de 6,3 años, la supervivencia a los 5 años fue del 91,8% (IC95%: 89,1%-94,5%) con DNLA y 92,5% (IC95%: 90,0%-95,1%) sin DNLA. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 82,2% (IC95%: 78,3%-86,3%) y 83,9% (IC95%: 80,2%-87,9%) respectivamente. La hazard ratio para la supervivencia fue de 0,79 (IC95%: 0,56-1,11) sin ajustar y 0,87 (IC95%: 0,62-1,23) tras ajustar por edad y terapia adyuvante.

### Conclusiones

En pacientes T1-T2 con ganglio centinela positivo tratados con cirugía conservadora, radioterapia y terapia sistémica (según criterio de sus médicos), el uso de la disección axilar exclusiva del ganglio centinela no supone una supervivencia inferior a la obtenida con la disección axilar completa.

Financiación: National Cancer Institute.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Correspondencia: gjiulianoa@wci.org

## COMENTARIO

La afirmación "menos es más" podríamos decir que ha sido el lema del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama desde los inicios del siglo XXI. Desde las intervenciones mutilantes de Halsted, cuando la cirugía era el único tratamiento para el control local y a distancia de la enfermedad, hasta Fisher con sus nuevos conceptos de enfermedad, en donde lo importante dejaba de ser la mama y se ampliaba a un concepto generalizado dejando la radicalidad del tratamiento local sobre la mama en un segundo plano. La aparición de la quimioterapia y radioterapia fomentaron la disminución de la cirugía para el control local de la enfermedad. El paso siguiente fue conservar los ganglios axilares y con ello disminuyó la morbilidad en el brazo, menos seromas, menos o nulo linfedema mediante la técnica del ganglio centinela. El actual trabajo de Giuliano et al. da un paso más allá, valorando un grupo de pacientes en las que no se realizó vaciamiento axilar aun con el ganglio centinela afecto.

El grupo es limitado ya que no incluye a ninguna mujer que haya recibido quimioterapia de inducción, o las que no vayan a ser irradiadas en la totalidad de la mama y, con ello, el nivel axilar, ni las que no vayan a ser tratadas con quimioterapia adyuvante. Tampoco incluyen mujeres mastectomizadas o con radioterapia parcial de la mama. Sin embargo, en su trabajo han valorado el ganglio centinela afecto por micrometástasis. En la actualidad, incluso en

la guía de actuación en el ganglio centinela respaldada por la Sociedad Española de Senología (1), se aconseja la extirpación de estos ganglios axilares completando el vaciamiento axilar. En este trabajo la supervivencia no varía a los 6 años de seguimiento en las pacientes con vaciamiento axilar o ganglio centinela afectos por micrometástasis. Incluso el número de recidivas axilares con ganglio centinela afecto es menor del esperado (0,9%).

Quizá este trabajo sea el principio de un cambio de actitud en pacientes con tumores pequeños y micrometástasis en la valoración axilar mediante ganglio centinela, siempre y cuando aseguremos el tratamiento quimioterápico y de radioterapia posterior. Evitando el vaciamiento axilar sin modificar la supervivencia se conseguiría una disminución importante de la morbilidad en el hombro y brazo de las pacientes. Por ello, no es obvio que tras este trabajo, y para las mujeres que cumplen sus criterios de inclusión/exclusión y están planificados los tratamientos sistémicos, el vaciamiento ganglionar pueda seguir considerándose una práctica estándar.

### Elvira Buch

Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital de Sagunt

(1) Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Rev Senología Patol Mam. 2010;23:201-8.

## La AHRQ incrementa su interés por medir hospitalizaciones evitables. Y los clínicos estadounidenses matizan

Davies S, Kathryn M, McDonald MM, Schmidt E, Schultz E, Geppert J, Romano PS.

**Expanding the uses of AHRQ's prevention quality indicators: Validity from the clinician perspective. Med Care 2011;49(8):679-85.**

### Resumen

La AHRQ (agencia federal para la investigación y la calidad) viene utilizando los *Prevention Quality Indicators* (hospitalizaciones potencialmente evitables -PQI-) como métrica para evaluar el acceso a cuidados de calidad en el área geográfica de residencia. En este artículo, los autores tratan de evaluar su aplicación a otros usos, considerando la perspectiva clínica.

### Diseño

Doble panel de consenso (uno con Grupo Nominal y otro con técnica Delphi). A 64 panelistas se les pidió que analizaran lo apropiado de utilizar 12 PQI en mejora de calidad, comparación de proveedores y pago por desempeño, considerando tres denominadores de análisis: residentes en un área geográfica, asegurados en un determinado plan y pacientes atendidos en una determinada organización profesional. Las 12 PQI consideradas en el panel fueron: EPOC y asma en mayores de 40, asma en menores de 40, hipertensión, angina, insuficiencia cardiaca congestiva, apendicitis perforada, complicaciones agudas de diabetes, complicaciones crónicas de diabetes, amputación de extremidad inferior en diabetes, neumonía bacteriana, infección urinaria y deshidratación.

### Resultados

Los panelistas mostraron más apoyo a la utilización de indicadores de enfermedad crónica que a los de enfermedad aguda, cuando el denominador fue número de asegurados o número de personas atendidas por un grupo profesional. Asma e Insuficiencia Cardiaca Congestiva fueron elegidos como apropiados para comparación entre proveedores; ningún PQI se consideró útil para pago por desempeño. Los panelistas expresaron dudas sobre tres indicadores: angina, deshidratación y apendicitis perforada.

### Conclusión

Desde el punto de vista clínico, existen reservas para la ampliación del uso de los PQI a otras áreas de interés en gestión de calidad o política sanitaria. El origen de las reservas está en la necesidad de elegir el denominador apropiado y el ajuste de riesgo.

Financiación: AHRQ 290-04-0020.

Correspondencia: [smdavies@stanford.edu](mailto:smdavies@stanford.edu)

### COMENTARIO

El artículo es un ejemplo más de cómo la agencia federal americana ARQH, busca mejorar el uso de la información disponible, acuciada por la necesidad de dar respuesta a las numerosas iniciativas de reforma que, como el desarrollo de *Accountable Care Organizations* o *Integrated Care*, se están debatiendo ahora en EUA. Sin un uso inteligente de la información disponible, estas reformas quedarían en el debate especulativo. (En [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov) se encuentran numerosos ejemplos de investigación destinada a mejorar los indicadores de desempeño).

Las PQI -hospitalizaciones potencialmente evitables- constituyen un conjunto de indicadores que -desde la perspectiva estadounidense- han tratado de señalar áreas geográficas en las que sus habitantes experimentan peor acceso a cuidados primarios de calidad. La hipótesis subyacente postula que si recibiesen dichos cuidados la probabilidad de ser hospitalizados disminuiría. En suma, se desarrollaron desde la perspectiva de equidad de acceso, y de hecho, las numerosas publicaciones en las que se han utilizado, el gradiente social ha estado presente en cualquiera de sus formas (nivel económico, de instrucción o raza).

Este esfuerzo de AHRQ por extender su uso, y reutilizarlos para evaluar calidad de los cuidados en las personas atendidas, incluso para pagar los salarios, exige cambiar los denominadores -personas aseguradas o personas atendidas en lugar de residentes en un área-, pero sobre todo, ajustar por el tipo de pacientes que son atendidos. Según los panelistas, la edad del paciente, su comorbilidad actual, las hospitalizaciones previas por la misma causa, y el estado socioeconómico del individuo, preciarían ser consideradas.

En España, las PQI se consideraron -según los primeros trabajos académicos- de potencial utilidad en la evaluación de la efectividad de la aten-

ción primaria. Sin embargo, las diferencias contextuales (el cuidado primario estadounidense no es nuestra atención primaria y más del 80% de la población española está a menos de 30 minutos de un hospital), sus fallos de lógica evaluativa (no hay pruebas consistentes de que la perforación de una apendicitis se deba al retraso en los cuidados primarios), sus debilidades en cuanto a la definición CIE (una diabetes no controlada se define así con independencia de que los cuidados hayan sido los correctos) y sus problemas de atribución (la responsabilidad de altas tasas de hospitalizaciones es compartida con los cuidados especializados o con el propio paciente), frenaron su atractivo original.

Recientemente, el grupo AtlasVPM ([www.atlasvpm.org](http://www.atlasvpm.org)) ha terminado un proyecto de investigación que buscaba validar estos indicadores para el caso español. Visto desde la perspectiva geográfica (que coincide en el caso español con la de asegurados y pacientes tratados en un proveedor que integra atención primaria y cuidado ambulatorio especializado) se han seleccionado 6 de los indicadores de AHRQ: complicaciones agudas de la diabetes, EPOC y asma del adulto, insuficiencia cardiaca congestiva, ingreso por angina sin procedimiento asociado, y deshidratación en personas mayores. Los criterios de selección fueron cuatro: existencia de información para señalar los casos, que las normas de codificación españolas salvaguardasen la lógica racional del indicador, que existiese evidencia sustentando que mejores cuidados ambulatorios modifican la evolución de la enfermedad, y referencia temporal que permitiese atribución (complicaciones agudas vs complicaciones crónicas). Como en la propuesta americana, no podrá evitarse el ajuste de riesgos.

### Enrique Bernal-Delgado

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud  
Fundación Instituto de Investigación en Servicios Sanitarios

## Evaluación económica de intervenciones en salud pública: un amplio margen para la mejora metodológica

*Weatherly H, Drummond M, Claxton K, Cookson R, Ferguson B, Godfrey C, et al.*

**Methods for assessing the cost-effectiveness of public health interventions: key challenges and recommendations. *Health Policy*. 2009;93:85-92.**

### Contexto y objetivo

La evaluación económica de intervenciones sanitarias está cobrando una atención creciente por parte de investigadores y decisores en un contexto europeo. La metodología para realizar evaluación económica de intervenciones clínicas está bien establecida en numerosos países, aunque existan diferencias entre ellos. En cambio, es menos frecuente ver estudios de evaluación económica de intervenciones en salud pública. El objetivo de este trabajo es revisar los trabajos más recientes en este campo, extraer los problemas metodológicos actuales y proponer fórmulas para superarlos.

### Métodos

Búsqueda de evaluaciones económicas de intervenciones en salud pública publicadas en inglés entre los años 2000 y 2005. Se empleó la NHS Economic Evaluation Database para identificar los artículos. Se identificaron cuatro grandes retos metodológicos: atribución de efectos, medición y valoración de resultados, identificación intersectorial de costes y consecuencias, e incorporación de consideraciones de equidad.

### Resultados

154 estudios empíricos fueron revisados en profundidad. Las áreas que más trabajos concentraron fueron accidentes, obesidad y actividad física, atención neonatal (ex ante y ex post), enfermedades de transmisión sexual, nacimientos de bajo peso, hábito tabáquico, VIH/SIDA, uso de drogas, abuso de alcohol, embarazo juvenil y prevención de suicidio en jóvenes. Un 38% de los estudios estaban basados en un ensayo clínico aleatorizado, un 31% en un estudio no aleatorizado y otro 31% en revisiones o síntesis de estudios previos. Los tipos de evaluaciones más empleadas fueron los análisis coste consecuencia (37%) y los análisis coste efectividad (36%), seguidos de los análisis coste utilidad (27%). Únicamente un 31% de los estudios fueron planteados desde la óptica social. Un 32% emplearon como perspectiva de análisis la del financiador sanitario. En ninguno de los estudios revisados se incluyeron consideraciones explícitas sobre equidad.

### Conclusiones e implicaciones

El elevado número de estudios basados en ensayos clínicos aleatorizados sugiere que recomendaciones metodológicas que se aplican a intervenciones de carácter clínico son válidas. No obstante, queda la duda de si no sería posible realizar más evaluaciones de programas de salud pública recurriendo a otro tipo de herramientas estadísticas. Es llamativo que ninguno de los estudios revisados se planteara una valoración monetaria de los resultados (mediante un análisis de valoración contingente, por ejemplo) que permitiera transitar hacia análisis coste beneficio. Por su parte, la valoración de costes y consecuencias se centra en el ámbito sanitario. Esto es, los costes sociales evitados de la prevención de consumo de drogas (costes laborales, judiciales, policiales, penitenciarios...) no trascienden el medio sanitario y no se plantean impactos intersectoriales derivados del éxito de los programas. Por último, las consideraciones sobre equidad apenas tienen reflejo en los estudios analizados, hecho que debería reconsiderarse si se quiere dotar a los planificadores de las políticas/intervenciones en salud pública de información útil sobre el grado de eficiencia al que han de renunciar en aras de alcanzar objetivos ponderados por criterios normativos. Los autores concluyen señalando que en la literatura empírica existente sobre evaluación económica de intervenciones de salud pública el margen de mejora metodológica sobre los cuatro retos señalados es claramente amplio.

Financiación: Public Health Research Consortium.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Correspondencia: hlw4@york.ac.uk

### COMENTARIO

Dentro del campo de la evaluación económica de intervenciones sanitarias, las medidas de salud pública han sido siempre el "patito feo" del cuento. Una parte de la explicación reside en la complejidad metodológica de evaluar este tipo de intervenciones, como se señala en el artículo comentado. En este sentido, es interesante comparar las similitudes y diferencias de los resultados de esta revisión internacional con una reciente revisión de 40 estudios españoles publicados entre 1984 y 2005 (1).

Al hilo de los retos que plantea la evaluación económica de las intervenciones en salud pública cabe dar la vuelta al argumento y plantear que este sería un campo fructífero para aplicar técnicas de evaluación que se han desarrollado fuera del campo sanitario y que, sin embargo, podrían ofrecer un excelente resultado, en especial, en las intervenciones donde no es posible plantear diseños experimentales con grupo tratamiento y control aleatorizados (2). Por el contrario, parecen demasiado atrevidos los comentarios de los autores en el sentido de que en el campo de las intervenciones en salud pública debamos ser extremadamente exigentes en la resolución de problemas tales como la inclusión de consideraciones sobre equidad en el análisis, incluir valoraciones monetarias de los resultados o incluir valoraciones de costes y consecuencias más allá del ámbito sanitario, cuando estas cuestiones están lejos de ser resueltas incluso en la evaluación de intervenciones clínicas.

Otra explicación, menos tratada en el artículo, sobre la escasa proliferación de las evaluaciones en este campo, reside en que las intervenciones sanitarias de carácter clínico suelen contar con patrocinio privado de las propias empresas que comercializan las tecnologías evaluadas, mientras que en las intervenciones en salud pública ese papel, que debería corresponder al promotor público de la intervención, muchas veces queda desierto. Por tanto, una mayor cultura por parte de los responsables públicos (de distintos países) en evaluar de manera transparente sus propias políticas aumentaría la dotación de conocimiento sobre la eficiencia de las intervenciones en salud pública.

Como en otras ocasiones, antes de invertir importantes partidas presupuestarias en la puesta en marcha de cualquier intervención sanitaria (de salud pública o no), las dos preguntas que deberían acompañar a la medida son "¿se ha evaluado ya esta política en otro medio?", "¿cuántos recursos se destinarán a evaluar si los resultados merecen la pena en el nuestro?".

**Juan Oliva**

Universidad de Castilla-La-Mancha

(1) Esperato A, García-Altés A. Prevención en salud: ¿inversión rentable? Eficiencia económica de las intervenciones preventivas en España. *Gac Sanit*. 2007;21:150-61.

(2) Vera-Hernández M. Evaluar intervenciones sanitarias sin experimentos. *Gac Sanit*. 2003;17:238-48.

## Lo mires como lo mires, prevenir nosocomiales sale rentable

Roberts RR, Scott RD, Hota B, Kampe LM, Abbasi F, Schabowski S, et al.

**Costs attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods. Med Care. 2010;48(11):1026-35.**

### Objetivo

Conocer el impacto de las infecciones nosocomiales (IN) en hospitalizados sobretensionados por la presión de la demanda (y de la eficiencia mal entendida) y el desconocimiento del coste de oportunidad de no invertir en prevención.

### Métodos

Optimización de la calidad de la información clínica de los pacientes que se analizan e identificación de una muestra relativamente pequeña de casos potencialmente víctimas de estas situaciones. Aquellos casos con más de 6 diagnósticos codificados en un hospital concreto (sin considerar materno infantil, trauma y quemados) son los que se toman para el estudio y sobre los cuales se establecen las comparaciones entre los que presentan IN y los que no. Además se ajusta por gravedad al ingreso (pre-infección) y se tiene en cuenta para el análisis el grado de resistencia a antibióticos que presentan los pacientes estudiados. La especialidad médica junto con el paso por UCI y grupos de comorbilidad son otras de las variables que se consideran para ajustar el impacto de costes, estancias y muertes. La información clínica se busca en las historias clínicas y la económica es fruto de una aproximación a coste por actividad aparentemente bien construida y que va más allá de la utilización de costes estándar (eufemismo de tarifa) a la que nos tienen acostumbrados los estudios americanos.

El coste incremental se ajusta por las diversas incidencias que la literatura ha ido aportando: Los costes presentan una distribución sesgada a la derecha y con heterocedasticidad. Por ello, al modelo inicial por Mínimo Cuadrático Ordinario (MCO) del logaritmo del coste, se añade un modelo de Mínimos Cuadrados Ponderados. Teniendo en cuenta que la estancia previa a la infección aumenta el riesgo

de padecerla se ajusta un modelo de *propensity score* que intenta reducir la endogeneidad entre infección y duración de la estancia. También se incluye el método de Winsorizing para atenuar el efecto de los outliers. Se ajusta también un Modelo Lineal Generalizado (MLG). Por último, se realizan análisis de sensibilidad con modelos multiestado para predecir el incremento de la estancia atribuible a la infección y ajustado por la resistencia antibiótica, para sobre este incremento de estancia valorar el coste asociado.

### Resultados

Se utilizan múltiples aproximaciones para llegar a un rango amplio pero en cualquier caso muy relevante. El coste incremental va de los 9.000\$ (1.600\$ de costes variables) que marca el mínimo del modelo multiestado de estancia atribuible, a los 21.000\$ (5.800\$ variable) del MLG. Las variaciones de estimación entre MLG, MCO, MCP, MCO con *propensity score* son mínimas. Outliers recalculados hacen caer el incremento a los 15.000\$ y a partir de este punto los escenarios con modelos multiestado parecen reducir el impacto significativamente. La estancia adicional atribuible va de los 6 a los 9 días y se considera que la mortalidad atribuible aumenta un 6%. Finalmente se hacen unos cálculos del coste desde el punto de vista del paciente por las pérdidas en años de vida y su coste incluyendo otras perspectivas que van más allá de la perspectiva del hospital.

Financiación: Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention; Cook County Bureau of Health Services.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Correspondencia: rroberts@cdbh.org

### COMENTARIO

Buena información clínica, mejor información de costes y prevención metodológica a la hora de superar algunos sesgos que podrían sobreestimar el impacto de estos efectos adversos, nos dan una buena idea de la magnitud de la situación de los hospitales que trabajan bajo la presión de la sobreactividad urgente. Son aproximaciones que se van repitiendo en diversos estudios y que nos permiten multiplicar por más de 10.000€ el coste medio incremental de una infección nosocomial. Ahorrarla significa muchos años de vida a los pacientes afortunados y un coste evitado impresionante por el sistema sanitario. El sobreuso de recursos que supone una infección se suma a la presión bajo la que trabajan los hospitales. Evitar estas infecciones significa un ahorro económico, mayor capacidad de trabajo ordenado y consiguientemente menor probabilidad de provocar estos eventos adversos y finalmente menos coste y menos uso de recursos para un paciente dado. Este círculo virtuoso debe sustituir el círculo perverso de presión, riesgo de efectos adversos, mayor uso de recursos, mayor presión, etc. Pero también es importante no caer en una espiral metodológica

ca que impida llegar a conclusiones claras. Lo primero es la información clínica, luego la información económica y finalmente la metodología necesaria para evitar errores de apreciación. Este artículo responde a estas prioridades y por ello es remarkable. Son más difíciles de aceptar las conclusiones sin una buena base clínica y/o económica, que se atreven a establecer grandes artificios metodológicos que pretenden obviar que la base de cualquier evaluación está en la calidad de los datos. El mensaje de política sanitaria es claro y pasa por entender que no querer hacer más de lo que se puede hacer nos llevará a poder pensar en hacerlo mejor y así reducir el consumo de recursos para un nivel de resultados en salud deseado. Con ello reducimos el coste de los efectos adversos y nos permite hacer, finalmente, más y mejor. Pero lo que se debe retener es que haciendo lo mismo pero con más calidad, seguridad y menos coste, ya seremos eficientes. Mucho más eficientes.

### Francesc Cots Reguant

Servicio de Epidemiología y Evaluación  
Parc de Salut Mar de Barcelona



## Medir la felicidad es posible y útil

Oswald A, Wu S

**Objective confirmation of subjective measures of human well-being: evidence from the USA. *Science*, 2010;327:576-579.**

### Objetivo

Demostrar que intentar medir la felicidad de las personas en base a preguntas del estilo “¿está usted feliz con su vida?” proporciona información fiable sobre el bienestar de los individuos. Por esa misma razón, este tipo de medidas se pueden utilizar para evaluar políticas públicas.

### Métodos

El estudio ordena los Estados que componen los Estados Unidos de América en función de lo felices que dicen ser sus habitantes. Para ello, se basa en una encuesta (Risk Factor Surveillance System) que se realiza anualmente a una muestra de 1,3 millones de personas. En dicha encuesta se incluye la siguiente pregunta “En general, ¿cómo de satisfecho está usted con su vida?”, a lo cual, el encuestado puede contestar “muy satisfecho, satisfecho, insatisfecho, muy insatisfecho”. Dicha variable se constituye como la variable dependiente y, con ella, se estima una regresión que permite ordenar a los Estados en función del nivel de satisfacción con su vida de las personas. Para corroborar que las respuestas de los sujetos están relacionadas con características que miden el nivel de vida a partir de datos objetivos, compara esta ordenación con otra realizada utilizando datos “objetivos” tales como clima, tasas de delincuencia, calidad del aire, ratios profesor-alumno, impuestos locales, coste de la vida y otros por el estilo. Las ponderaciones de estos factores se realizaron teniendo en cuenta su capacidad explicativa de precios (viviendas, por ejemplo) y salarios observados.

### Resultados

El principal resultado que obtienen es que hay un alto coeficiente de correlación (Pearson=0.6) entre las ordenaciones basadas en la valoración subjetiva de los sujetos y las basadas en datos objetivos.

### Conclusiones

La conclusión es que existe un puente entre las herramientas de análisis basadas en la “psicología del hedonismo” y las basadas en datos objetivos procedentes del mercado (las tradicionales en economía). Su conclusión final es que “la valoración subjetiva del bienestar ofrece información fiable sobre la calidad de la vida humana”.

### COMENTARIO

¿Qué podemos aprender de la literatura sobre Economía y Felicidad en la Economía de la Salud? En el ámbito de la medida de la salud, este tipo de investigación se ha denominado medida de la “utilidad experimentada” que es un concepto muy similar al de “felicidad objetiva”. Uno de los investigadores que más ha impulsado esta línea de investigación ha sido Daniel Kahneman. Este psicólogo y premio Nobel de Economía ha demostrado que los seres humanos tenemos muchos problemas para realizar juicios objetivos sobre la felicidad (o utilidad experimentada) que nos proporcionarán acontecimientos futuros o cómo nos afectaron acontecimientos pasados. Demuestra que cuando evaluamos el pasado nuestra memoria tiende a dar una importancia desproporcionada al momento que constituyó el “pico” (momentos más intensos) y lo que pasó al final. En cambio, tendemos a no dar la importancia que requiere a la duración de aquella experiencia. De la misma forma, cuando evaluamos un posible problema futuro de salud tendemos a poner un énfasis excesivo en el cambio (de sano a enfermo) y no valoramos lo suficiente la capacidad de adaptación. En cambio, la felicidad (utilidad experimentada) no depende tanto del cambio sino de la capacidad de adaptación.

Una de las consecuencias más importantes para la Economía de la Salud de estas consideraciones está relacionada con la medida de output sanitario más relevante en la actualidad: los Años de Vida Ajustados por la Salud (AVAC). Los AVAC se estiman, habitualmente, a partir de perfiles de salud (p.ej. Euroqol) a los que acompaña una “tarifa” o valor de los estados de salud. Dichas “tarifas” están basadas en entrevistas a la población general en las que se les pregunta cómo perciben hipotéticos estados de salud futuros. Dolan y Kahneman (1) señalan que estas percepciones están sesgadas, esto es, no miden lo que pretenden medir: la utilidad experimentada por los pacientes. Su alternativa consiste en obtener dichos valores directamente de los pacientes mediante preguntas más o menos simples, del estilo de las usadas para medir la felicidad. Se trata de medir en una escala simple, cómo afecta la enfermedad al bienestar de los pacientes en distintos momentos del día (“moment-to-moment”). Este método evita varios problemas que tiene medir la calidad de vida para generar, sin embargo, no está exento de otros. Loewenstein & Ubel (2) y Smith et al (3) señalan, entre otros, los siguientes: a) el proceso de adaptación hace que, en ocasiones, no se distinga el nivel de “utilidad” (felicidad) que experimenta un paciente del de una persona sana, b) el bienestar subjetivo parece depender del carácter de la persona y no tanto de características objetivas, tales como la presencia o no de una discapacidad, c) no se pueden agregar las respuestas en una escala cardinal. A pesar de todos estos problemas, una cosa parece clara: medir la utilidad experimentada por los propios pacientes proporciona información muy valiosa que ayuda a valorar mejor los beneficios de los tratamientos médicos. La medida de la utilidad experimentada puede llevar a replantear la forma en que se estiman los beneficios de los tratamientos médicos en la evaluación económica de las tecnologías sanitarias.

### José Luis Pinto Prades

Universidad Pablo de Olavide

(1) Dolan P, Kahneman D. Interpretations of utility and their implications for the valuation of health. *The Economic Journal*, 2008;218:215-234.

(2) Loewenstein G, Ubel PA. Hedonic adaptation and the role of decision and experience utility in public policy. *Journal of Public Economics*, 2008;92:1795-1810.

(3) Smith DM, Brown SL, Ubel PA. Are subjective well-being measures any better than decision utility measures? *Health Econ Policy Law*, 2008;3(1):85-92.

## La escasa adecuación del uso de antiinflamatorios en pacientes con osteoartritis a su riesgo gastrointestinal y cardiovascular

Lanas A, García-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A.

Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Medicine* 2011;9:38.

### Objetivo

Describir patrones de prescripción y adecuación de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con osteoartritis, teniendo en cuenta su riesgo gastrointestinal y su historial cardiovascular.

### Métodos

Diseño observacional transversal, con la participación de 1.760 médicos del sistema sanitario público español. Recogieron datos de 60.868 pacientes atendidos en un día. Incluyeron 17.105 pacientes >18 años, con osteoartritis y consentimiento informado. Recopilaron medicamentos prescritos para osteoartritis, diferenciando el antiinflamatorio y si llevaban o no gastroprotección. Los factores de riesgo (FR) gastrointestinal considerados fueron: >65 años, prescripción concomitante de  $\leq 300$ mg AAS, corticoides o anticoagulantes orales, historial previo de úlcera, úlcera sangrante o dispepsia, uso simultáneo de dos AINE o de un AINE a dosis máximas. Según estos FR, se clasificó en bajo, intermedio o alto riesgo gastrointestinal. Respecto al historial cardiovascular recogieron: infarto de miocardio, angina, ictus, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca e hipertensión, y toma de antihipertensivos. Se consideró hipertensión no controlada si en visita la presión sistólica era >140mmHg, o diastólica >90 mmHg.

### Resultados

El 93,4% tenían uno o más FR gastrointestinal, definiéndose el 60,3% como alto riesgo gastrointestinal. El 32% tenía historial de eventos cardiovasculares.

Un 57,6% estaba tratado con antihipertensivos, y el 22,6% tenía hipertensión no controlada. Una quinta parte de los pacientes se trató con terapias no antiinflamatorias, el 46,3% recibió AINE, y un 32,7% Coxib. El 82% de los pacientes con HTA no controlada recibieron antiinflamatorios, incluidos etoricoxib. El naproxeno representó un 3,4% de la prescripción sobre toda la muestra, y sólo el 31,1% de los pacientes que lo tomaban tenía antecedentes cardiovasculares. El 25,3% de los pacientes resultaron tener riesgo gastrointestinal elevado e historial cardiovascular. En el 74,4% de estos pacientes, se prescribió AINE o COXIB. En el 61,8% de pacientes con riesgo gastrointestinal alto, se prescribió AINE + Inhibidor Bomba Protones o Coxib solos. Considerando el riesgo gastrointestinal y el historial cardiovascular, en el 51% de los casos se estaba prescribiendo medicamentos no recomendados o contraindicados, según las actuales guías o recomendaciones elaboradas por agencias reguladoras.

### Conclusiones

Los pacientes con osteoartritis tienen incrementados los riesgos gastrointestinales y/o cardiovasculares. En la mitad de estos pacientes, la prescripción de antiinflamatorios no está en consonancia con las recomendaciones actuales.

Financiación: Pfizer Inc.

Conflicto de intereses: Una de las autoras trabaja para Pfizer. El primer firmante declara ayudas de Pfizer y AstraZeneca, aunque no recibió compensación por este estudio.

Correspondencia: angel.lanas@gmail.com

### COMENTARIO

El uso total de AINE en España en el ámbito extrahospitalario ha experimentado un crecimiento de 26,30 DHD en 1992 a 45,81 en 2006 (1). La Agencia Europea de Medicamentos y otras agencias reguladoras, así como las sociedades científicas, han publicado diferentes notas informativas (2) y recomendaciones de uso (3) con el fin de favorecer su mejor utilización. En los últimos años hay una tendencia hacia un mayor uso de AINE con perfil de seguridad gastrointestinal más favorable, pero concretamente en pacientes con osteoartritis y como se muestra en este estudio existe un distanciamiento entre las recomendaciones emitidas y la práctica clínica. Destacaríamos la baja prescripción de naproxeno, cuando cabría esperar que fuese de elección en pacientes con antecedentes cardiovasculares que lo requiriesen, en lugar de los COXIB u otros AINE; la elevada proporción (82%) de pacientes que reciben antiinflamatorios incluido etoricoxib, siendo que su hipertensión se cataloga como no controlada. Además, como señalan otros estudios (4), destaca la cantidad de pacientes que necesitando gastroprotección no la llevan, o no requiriéndola, la tienen prescrita. En este último aspecto, llama la atención la omisión de los Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina, dada su capacidad para inducir complicaciones digestivas combinados con AINE (5).

El gran impacto social y sanitario de los AINE no se limita a los efectos adversos que producen cuando se prescriben. Conviene no olvidar que este grupo de fármacos también está disponible como medicamentos de venta libre. Según un estudio, el 23% de los ingresos hospitalarios por hemorragia digestiva alta por AINE resultaron del consumo de AINE de libre dispensación (6).

Ser conscientes del limitado grado de adecuación de las citadas recomendaciones en la práctica clínica debería promover estrategias de me-

jora, ya sea encaminadas hacia la formación, desarrollo de instrumentos de apoyo en la toma de decisiones, o sistemas de alerta en aquellos pacientes con FR. No hay que olvidar aun con esto, el papel del farmacéutico ni del paciente.

### María García Gil

Farmacéutica de Área de Salud, Departament La Plana - Agència Valenciana de Salut

(1) García del Pozo J, de Abajo F. Utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en España, 1992-2006. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Citado: 27 septiembre 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>

(2) AEMyPS. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios 2006/10. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBS y AINE tradicionales. Citado: 27 septiembre 2011. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI\\_2006-10\\_coxibs\\_AINE.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-10_coxibs_AINE.pdf)

(3) Bori G, Hernández B, Gobbo M, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* 2009; 5:3-12. Citado: 27 septiembre 2011. Disponible en: [http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/ReumatolClin2009\\_3.pdf](http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/ReumatolClin2009_3.pdf)

(4) Rey E, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, et al. Use of antisecretory drugs among consumers of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1585-92. Citado: 27 septiembre 2011. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2006.03173.x/pdf>

(5) Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: Gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27:31-40. Citado: 27 septiembre 2011. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03541.x/pdf>

(6) Marco JL, Boscá B, Real M, et al. Ingresos hospitalarios por hemorragia digestiva alta por antiinflamatorios no esteroides. *Seguim Farmacoter* 2004;2(4):217-227. Citado: 27 septiembre 2011. Disponible en: <http://www.cipf-es.org/sft/vol-02/217-227.pdf>

#### Comité Organizador

*Presidente*

Roberto Nuño

*Vocales*

Asunción Gutiérrez

Carolina Ortega

Eusebi J. Castaño

Iñaki de Pablos

José Luis Elexpuru.

José Ramón Rueda.

Joseba Vidorreta

Susana Pérez

Elisa Gómez

José María Usategui

Nekane Aramburu

Nuria Toro

Regina Sauto.

Galder Abos

#### Comité Científico

*Presidente*

Manuel García Goñi

*Vocales*

José María Abellán

David Cantarero

Joan Costa i Font

José Luis Elexpuru

Ariadna García Prado

Antoni Gilibert i Perramón

Cristina Hernández Quevedo

**El reto de la  
gestión eficiente  
en cronicidad**

XXXII  
Jornadas de

**Economía de la Salud**  
**Bilbao, del 15 al 18 de mayo de 2012**

**Sede de las jornadas BIZKAIA ARETOA**  
**Paraninfo de la Universidad del País Vasco**  
**Avda. Abandoibarra, 3.- 48009 Bilbao**

**Secretaría Técnica**

Información e Inscripciones: AES- ACTO SERVEIS

Tfno: 93 7552382 email: [oriol@actoserveis.com](mailto:oriol@actoserveis.com)

[www.aes.es/jornadas](http://www.aes.es/jornadas)

**AES**   
Asociación de Economía de la Salud

## Separar el precio industrial de los genéricos de la retribución a la farmacia

Hollis A.

**Generic drug pricing in Canada: components of the value-chain. Working Paper Department of Economics, University of Calgary. #2010-10. Disponible en: <http://econ.ucalgary.ca/research/workingpapers/2010/2010-10>**

### Objetivo

El objetivo de este documento consiste en analizar las implicaciones para las políticas públicas que se derivan de tratar de establecer precios eficientes relacionados con los costes de los medicamentos genéricos en Canadá.

### Datos y método

El documento utiliza conceptos económicos y casos de estudio canadienses, así como la experiencia en otros países, para proponer alternativas eficientes de tarificación de los costes de pleitear judicialmente, de producción industrial y de distribución que contribuyan a mejorar la competencia en el mercado de los genéricos. El caso de estudio de amlodipino ilustra las dificultades para la entrada de genéricos a través de pleitos entre la marca y el primer entrante genérico y los esfuerzos de la marca para ampliar el período de exclusividad. Se calculan los costes de pleitear y los ahorros para los seguros públicos para 12 medicamentos.

### Resultados

Los costes de los pleitos judiciales necesarios para desafiar patentes de principios activos que ya no son válidas suponen riesgo y unos costes muy elevados para el laboratorio que inicia el procedimiento judicial (hasta 354 millones de dólares canadienses para el caso de Lipitor), mientras que si tiene éxito, el beneficio es inmediato no sólo para el litigante sino para todos los demás competidores genéricos (efecto desbordamiento). Los incentivos a la extensión de las patentes son muy elevados gracias a las cuantiosas rentas que esta extensión genera a la marca. Por otro lado, si los precios bajan muy rápidamente después de la entrada de los genéricos, los beneficios de pleitear van a parar más a los pagadores que a los laboratorios. Los costes y beneficios de pleitear no se encuentran alineados.

La regla según la cual el precio del genérico debe ser un 25% (o cualquier otra fracción) del precio de la marca antes de la entrada de genéricos no guarda ninguna relación con los costes de producción ya que esto sólo tendría sentido si el precio de las marcas fuera igual a un mismo múltiplo de los costes de producción.

Las farmacias gozan de un cierto poder de mercado y no compiten en precios. Las farmacias han capturado una parte importante de las rentas de la competencia entre productores genéricos mediante descuentos ofrecidos por estos productores y que no se trasladan ni al tercer pagador ni al consumidor. El sistema de pago a las farmacias no debe basarse en los costes medios observados sino que debería utilizar tarifas prospectivas por servicio limitando el papel de los descuentos.

### Conclusiones

Se propone establecer un mecanismo que financie por separado los tres componentes de la cadena de los genéricos: pleitos judiciales, producción y distribución/dispensación. Deben pagarse *royalties* a los laboratorios genéricos que consiguen poner fin a patentes que ya no son válidas ya que es ineficiente tratar de reducir los precios sin incentivar a los productores genéricos a incurrir en elevados e inciertos costes de pleitos. La producción debe financiarse a través de mecanismos competitivos (por ejemplo, mediante subastas). Los gobiernos deberían establecer autoridades regulatorias independientes que fijaran tarifas eficientes para remunerar los servicios de las farmacias.

### COMENTARIO

Cuando finaliza la exclusividad se produce el paso de un mercado monopolista a uno competitivo, cambio al que los financiadores públicos deben adaptarse.

Una financiación eficiente de las compras públicas de genéricos debe fijar mecanismos de pago diferenciados para cada uno de los elementos de la cadena de valor. En países con elevados costes judiciales para desafiar una patente cuando finaliza el período de exclusividad hay que diseñar formas de recompensar a los laboratorios que consigan ganar los pleitos. El diseño de esta recompensa requiere estudio: compensaciones al laboratorio que ha desafiado con éxito la patente dependiendo del número de entrantes y del precio inicial; un período de exclusividad con un precio por encima del coste de producción; etc.

Resulta necesario disponer de información y casos de estudio sobre estos costes y procedimientos judiciales para España similares a los presentados en el texto de Hollis. Ni que decir tiene que las autoridades de la competencia deberían actuar de forma rápida y diligente ante cualquier sospecha de posibles acuerdos financieros entre la marca y laboratorios genéricos a fin de retrasar la entrada en el mercado de las versiones genéricas del medicamento.

Los precios industriales deben basarse en el fomento de la competencia de precios industriales en las adquisiciones públicas mediante instrumentos de mercado como las subastas competitivas. La experiencia de las medidas adoptadas en los últimos años en Alemania, Bélgica, Holanda, Noruega y Suecia resulta una referencia útil para países como España, caracterizados por una limitada competencia de precios de venta al público y elevados descuentos a las farmacias.

Si la eficiencia del sistema de retribución de las farmacias en España es más que cuestionable, la extensión de los genéricos debería acelerar su reforma por un sistema que retribuya de forma más adecuada los costes del servicio. La reducción del margen comercial por envase como resultado de la difusión de los genéricos y su lógico menor precio se ha compensado mediante los aumentos en el volumen de recetas (casi un 33% en los últimos 6 años), el mayor precio de las innovaciones y la apropiación de una parte del efecto de la competencia sobre el precio industrial a través de los descuentos ofrecidos por laboratorios y distribuidores a las farmacias. Un sistema de retribución basado en el coste del servicio exige, entre otras cosas, separar la retribución del verdadero precio industrial de compra de la compensación por el servicio prestado por la farmacia al paciente. El copago también debería separar la parte que corresponde al precio industrial de la retribución a la farmacia, pudiendo así crear competencia entre farmacias permitiendo a éstas ofrecer descuentos en el copago al paciente.

### Jaume Puig-Junoy

Departamento de Economía y Empresa  
Centre de Recerca en Economia i Salut (CRES)  
Universitat Pompeu Fabra (UPF)

## Guías individualizadas: una vieja nueva idea

Eddy DM, Adler J, Patterson B, Lucas D, Smith KA, Morris M.

**Individualized guidelines: the potential for increasing quality and reducing costs. Ann Intern Med. 2011;154(9):627-34.**

### Antecedentes y métodos

La idea de que las Guías de Práctica Clínica (GPC) son ayudas a la toma de decisión está comúnmente aceptada, aunque los autores critican que su diseño suele ser relativamente simplista ya que se centra en factores de riesgo únicos o puntos de corte (demasiado) rígidos a partir de los cuales se recomienda o no una intervención. Proponen los autores que las GPC pueden ser más realistas aumentando la complejidad de las mismas: más de un factor de riesgo, más de una condición previa o la introducción de factores de riesgo para resultados en salud como criterio para seleccionar vías de tratamiento, o el beneficio esperado de un determinado tratamiento.

### Métodos

El estudio publicado analiza tres posibles escenarios en el tratamiento de la hipertensión arterial: tratamiento al azar, siguiendo una GPC actualizada (JNC7) o mediante la introducción de Guías Individualizadas (GI). Las GI son calculadoras de riesgo que categorizan la población en un orden decreciente de beneficio esperado y que aplican límites a las categorías para optimizar el beneficio esperado. Se construyen integrando de manera individualizada características personales de los pacientes –edad, tensión arterial, historia familiar...– (que pudieran ser extraídos automáticamente de las historias clínicas electrónicas) pero que van más allá de ser meras calculadoras de riesgo ya que clasifican y restringen opciones de tratamiento.

Toman como base la cohorte del ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, de 15 792 pacientes). Analizan cuáles han sido tratados al azar (no GPC), cuáles han seguido la JNC7 y finalmente calculan cuáles cualifican para GI. Un total de 2 710 pacientes son analizados. La GI se diseña de forma que se obtengan los mismos beneficios que con JNC7 o otra estrategia paralela que permita mantener los mismos costes. Las probabilidades se toman del estudio ARIC y los costes de estudios previos publicados y basados en EEUU.

### Resultados

Los resultados muestran que, si se toma el caso de tratamiento al azar como punto de referencia, la GI puede obtener el mismo resultado –eficacia– que la JNC7 pero con un 65% de reducción en los costes o alternativamente al mismo coste reducir la tasa de infartos de miocardio o accidente vascular cerebral en un 43%. Los resultados son sensibles a cambios en las probabilidades y los costes, pero a criterio de los autores estos cambios sólo se producirían en rangos extremos y poco probables.

### Discusión

En la discusión los autores vinculan la posibilidad de realizar GI, que plantean como parecidas a la ‘medicina personalizada’ basada en características genéticas, a la existencia de abundancia de datos en las historias clínicas electrónicas y a la posibilidad de que estas sean más ajustadas según qué perfiles de pacientes. Plantean también el impacto de las GI en el flujo de trabajo (se puede ajustar entre otros elementos la duración de la visita a la complejidad del paciente) o la posibilidad de utilizar las GI para optimizar los resultados, utilizando objetivos de resultados diferentes de los que las GPC convenciones plantean. Finalmente los autores aceptan limitaciones de las GI, que vinculan al uso de herramientas de soporte a la decisión, conocimiento de la relación entre factores de riesgo, aunque eso puede cambiar si aumenta el uso / disponibilidad de datos.

Financiación: Ninguna.

Conflicto de intereses: Todos los autores son empleados de Archimedes.

Correspondencia: [author@archimedesmodel.com](mailto:author@archimedesmodel.com)

### COMENTARIO

Es sin duda este un trabajo muy atractivo, mostrando cómo ajustar mejor el tratamiento es más eficiente que el uso de GPC, que dicho sea de paso son tremendamente ineficientes si tenemos en cuenta su coste de elaboración, su dificultad para ser evaluadas y su penetración en el mercado. Ni que sea de forma teórica, parece esta una buena aproximación a la evaluación de las GPC, siendo el resultado al menos para la reflexión.

Habría que hacer sin embargo algunas matizaciones a este texto. Quizá la más importante, y que los autores despachan en la primera frase del artículo, es que las GPC son herramientas de ayuda a los médicos y no son de obligado cumplimiento. Las GPC fueron planteadas como elementos para atajar la enorme variabilidad existente en la práctica asistencial, y se plantean como una herramienta de salud pública, muy eficaces en lo genérico pero tremendamente inútiles en lo específico o particular. Y en segundo lugar, las GPC no pueden –ni deben– ajustarse a un contexto específico. Para eso están los protocolos, que son adaptaciones locales de normas genéricas. Está claro que estratificar la población es útil, pero también que en cada contexto las decisiones asistenciales (realizar o no una prueba, incluir o no un tratamiento...) deben estar de acorde con los recursos disponibles en ese contexto.

Dicho esto, habría que destacar también los elementos positivos. En primer lugar, realizar (aunque de forma un tanto teórica) una evaluación de las GPC; ¡signatura pendiente para esta disciplina! (1). Interesante también ver que a partir de una GPC se pueden modelar escenarios de resultados y que en función de eso se pueden tomar distintas decisiones. Se plantea una estratificación del riesgo y del beneficio y unas acciones diferentes en función de las mismas; criterios claros de ajuste de cartera ante escenarios diferenciados.

Pero sin embargo, la lección más importante y que deberíamos empezar a interiorizar es que el uso masivo de datos y la creación de algoritmos para gestionar estos datos van a modificar sustancialmente la práctica asistencial. Eddy ya fue pionero en evaluación económica (2), y ahora nos acerca a esta trascendente revolución, que sin duda va a descabalgarse no sólo GPC sino también a muchos profesionales. La creciente disponibilidad de datos personales (individuales, no grupales), junto con intervenciones, costes y resultados, bases de datos orientadas a resultados en definitiva (3), determinarán la compra de servicios y la práctica asistencial y limitarán la autonomía de los profesionales, quienes, para ser influyentes, deberán estar del lado de los diseñadores de las bases de datos más que del de los usuarios.

### Oriol Solá-Morales

Director Médico, SABIRMEDICAL

(1) Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess.* 2004;8(6).

(2) Eddy DM. Cost Effectiveness Analysis: a conversation with my father. *JAMA.* 1992;267:1669-75.

(3) RaCAT-Registre Artroplasties Catalunya. Accesible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/dir214/doc8748.html>

## Genéricos. Son iguales y deberían parecer iguales

Greene JA, Kesselheim AS

Why Do the Same Drugs Look Different? Pills, Trade Dress, and Public Health. *N Eng J Med.* 2011;365(1):83-9.

### Resumen

Se revisa la base legal de las presentaciones comerciales de los medicamentos (tamaño, imagen, forma y color) y se consideran algunas implicaciones que tienen estas variaciones de la apariencia en la salud pública. La presentación comercial de un medicamento sigue siendo de gran importancia en el marketing farmacéutico de las compañías. Con la creciente competencia de medicamentos genéricos, las estrategias de imagen comercial sirven a la industria como medio para conservar cuotas de mercado tras la expiración de patentes y período de exclusividad.

Durante los últimos 5 años, diversas compañías farmacéuticas han comenzado a licenciar también su imagen de marca frente a los fabricantes de genéricos. Los defensores de la protección de la imagen comercial argumentan que los consumidores necesitan ser capaces de identificar la marca ya que los medicamentos se dispensan en un frasco estándar. Sin embargo, este argumento ha sido soslayado por el éxito de los protocolos de bioequivalencia de la FDA, que han sido consistentes a nivel farmacológico y se traducen en una efectividad clínica similar entre medicamentos de marca y genéricos.

En cambio, la existencia de medicamentos genéricos con imagen comercial diferente a la versión de marca puede tener importantes efectos negativos sobre la evolución de los pacientes en tres áreas claves (errores de prescripción, adherencia a la medicación y la contribución del efecto placebo) como se describe con diversos ejemplos en este trabajo.

La protección jurídica de los atributos de los productos farmacéuticos surgió en parte para evitar la venta de productos falsificados. Pero con el surgimiento de la industria de medicamentos genéricos, cuyos productos están sujetos a la inspección de la FDA y las normas de bioequivalencia, se obvian en gran medida estos problemas. Un primer paso hacia la reforma sería incluir en la certificación de la FDA el tamaño, forma y color en el proceso de aprobación de nuevos medicamentos. Actualmente, este proceso se produce para el nombre de la marca del medicamento y la ampliación a la apariencia no debería requerir una legislación adicional. Esto crearía un camino claro para los fabricantes de genéricos para declarar durante el proceso Abbreviated New Drug Application (ANDA) que sus productos tienen una apariencia similar.

Con pocas excepciones, los consumidores deberían poder confiar en que tanto un medicamento de marca como un genérico sirven igualmente para tratar su dolencia. Instituir un sistema más coherente y organizado de la apariencia de los medicamentos ayudaría a aumentar la adherencia del paciente, reducir la complejidad de los regímenes médicos, reducir errores de medicación y fomentar el uso racional de los medicamentos genéricos.

Financiación: Becas y recompensas de Ewing Marion Kauffman Foundation for Entrepreneurship Research, Agency for Healthcare Research and Quality y Robert Wood Johnson Foundation.  
Correspondencia: [greenef@fas.harvard.edu](mailto:greenef@fas.harvard.edu).

### COMENTARIO

La obligatoriedad en la prescripción de medicamentos por principio activo (DCI) es una medida novedosa en nuestro país, al igual que la obligación de que el farmacéutico dispense la presentación de menor precio, de acuerdo con las agrupaciones homogéneas que determine la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (1). Sin embargo, dispensar el principio activo más barato no garantiza la bioequivalencia de los fármacos. La prescripción por DCI (sea marca, genérico o equivalente) modifica el entorno del mercado del medicamento a 3 niveles: relación de agencia (con un nuevo agente –el farmacéutico– que debe elegir de entre todos los disponibles el más barato), características técnicas (bioequivalencia: estudios de fase I obligatorios solo en medicamentos genéricos) y características visibles (la denominada “bioapariciencia”).

Parece razonable que entre un medicamento de marca y un genérico, y además de la bioequivalencia, exista “bioapariciencia” (es decir, que el aspecto externo del medicamento sea igual para todos los genéricos de un mismo principio activo para no confundir al paciente), y es que si algo se ha aprendido en estos años de rodadura es que existe un cierto rechazo por parte de algunos pacientes a cambiar su medicación “de toda la vida”. *La queja más frecuente que dan los pacientes a la hora de recibir la receta de un medicamento genérico es que “les cambian las cajas, el color y tamaño de las pastillas” y esto en pacientes con enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, hiperlipemias, artrosis, etc) es causa de confusiones a la hora de tomar de manera correcta los medicamentos (no olvidemos que una parte importante de esta población es mayor de 75 años y algunos de ellos tienen dificultad para ver y leer correctamente)* (2). Y la imposición de la prescripción por DCI en los hospitales, con continuos cambios de “marca” (forma, color, tamaño, aspecto del comprimido), incrementará los problemas de seguridad (3, 4).

Existe un importante consenso en que hay que mejorar la aceptación de especialidades genéricas (sobre todo en pacientes crónicos y mayores de 65 años) y una forma viable –y visible– de conseguirlo sería a través de la regulación de la bioapariciencia de los medicamentos.

**Antonio J. García Ruiz**  
**Nuria García-Agua Soler**  
**Francisco Martos Crespo**

Cátedra de Economía de la Salud y Uso Racional del Medicamento  
Departamento de Farmacología y Terapéutica Clínica.  
Universidad de Málaga

(1) Real Decreto-ley 9/2011. Boletín Oficial del Estado, sábado 20 de agosto de 2011. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf>.

(2) Por la “bioapariciencia” de los medicamentos genéricos. Escuela de Pacientes del Centro de Salud de Tomelloso II. Disponible en: <http://escueladepacientestomellosoii.blogspot.com/2011/01/por-la-bioapariciencia-de-los.html>.

(3) Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/>.

(4) Gómez de Salazar ME, A Domínguez-Gil Hurlé, PJ Moreno Álvarez. Prevención de errores de medicación. *Farmacia Hospitalaria* 2002;26(4):250-4.

## De la investigación a la toma de decisiones. Interpretaciones sobre el ensayo del cribado del cáncer de mama "Swedish Two-County"

Tabár L, Vitak B, Chen TH et al.

**Swedish Two-County Trial. Impact of mammography screening in breast cancer mortality during 3 decades. Radiology. 2011;260:658-63.**

### Marco

El cáncer de mama es de incidencia frecuente, y el de mayor impacto en la mortalidad por cáncer en la mujer. Como consecuencia de distintas iniciativas (o por causas no bien entendidas) se ha logrado una constante disminución en las últimas décadas de la mortalidad por cáncer de mama en los países desarrollados. El debate más persistente se da en torno a la eficacia y efectividad de los programas poblacionales de cribado con mamografía, que comenzaron hace años y se han implantado en casi todo el mundo, pero sobre los que persisten dudas. La cuestión central es la inicial, la de la eficacia, la de los resultados de los ensayos clínicos. Entre estos, el más clásico y el mejor estudiado, en Suecia, el Swedish Two-County Trial.

### Objetivo

Analizar el impacto a largo plazo (29 años) sobre la mortalidad por cáncer de mama del ensayo clínico del cribado del cáncer de mama con mamografía en el Swedish Two-County Trial.

### Tipo de estudio

Ensayo clínico de 7 años de duración, que comenzó en 1977. Seguimiento, hasta 29 años, de la mortalidad entre las mujeres con cáncer de mama diagnosticado en los años del ensayo clínico.

### Métodos

El ensayo clínico permitió valorar la eficacia del cribado con la mamografía simple, sin exploración física, en dos provincias suecas, que se fueron incorporando a lo largo de unos 32 meses, por conglomerados (45), según 19 niveles socioeconómicos homogéneos. Se incluyeron todas las mujeres de 40 a 74 años. Las de 40 a 49 con mamografías cada 2 años; las mayores, cada 33 meses (en una de las provincias se dejó de invitar al cribado a las de 70 a 74 años tras

dos rondas). Al término del ensayo clínico se fueron incorporando al programa los distintos conglomerados del grupo control. Se estudió la mortalidad de los dos grupos por primera vez en 1985, y se demostró un descenso del 30% en el grupo de intervención. Pero como hubo discrepancias se añadió un "grupo de consenso" de la Sociedad Sueca de Cáncer. Los análisis de mortalidad se han hecho a través del seguimiento de las mujeres en las que se detectó cáncer de mama en los años del ensayo clínico, mediante una regresión binomial negativa. Se presentan los resultados del comité local y del "grupo de consenso". Se calculó el riesgo relativo de muerte y se dedujo de éste el impacto en cifras de muertes evitadas por cáncer de mama.

### Resultados

Son pequeñas las diferencias entre el comité local y el "grupo de consenso" (que van entre paréntesis). En el grupo de intervención, con 77.080 participantes, hubo 1.426 (1.439) cánceres de mama, de los que murieron 351 (339) mujeres. En el grupo de control, con 55.985 participantes, hubo 1.042 (1.049) cánceres de mama, de los que murieron 367 (339) mujeres. El riesgo relativo fue de 0,69 (0,56-0,84); para el "grupo de consenso" fue de 0,73 (0,59-0,89). Hubo 158 muertes evitadas. Por cada 1.000 mujeres invitadas al cribado se salvaron 42 (34) años al cabo de 29 años. Para evitar una muerte se precisa cribar a 414 mujeres en 7 años, con un total de 1.334 mamografías.

*Financiación: Patrocinado por el Swedish Board of Health and Welfare, y financiado por las diputaciones provinciales. El seguimiento lo han financiado estas últimas con ayuda de la American Cancer Society a través de una donación de Longaberger Company's Horizon of Hope Campaign.*

*Conflicto de intereses: Declaran no tener.*

*Correspondencia: s.w.duffy@qmul.ac.uk*

### COMENTARIO

Los autores presentan unos resultados muy positivos. No lo son tanto si se habla de riesgo absoluto, que decrece 1,7 por mil (el riesgo de morir al cabo de los 29 años pasa de 6,1 al 4,7 por mil). Dicho de otra manera, el riesgo de no morir de cáncer de mama diagnosticado en los siete años del ensayo clínico pasa del 99,53% al 99,39%. Por otro lado, los 42 años "salvados" (en expresión literal de los autores, como "muertes evitadas") son apenas 12 días por mujer, al cabo de 29 años.

Con todo, el mayor problema es que en este texto no se presentan datos de mortalidad global. En un primer momento hubo aumento de la mortalidad global en el grupo de intervención, que se corrigió pues se debía a un error de interpretación, y en la re-evaluación publicada en 2002 se demostró la igualdad de casos de muerte en ambos brazos del ensayo clínico (1). Es decir en global, "no se salvaban vidas" (2).

Los daños por sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento son sustanciales (3). Cabe suponer, pues, que esos daños (radio y qui-

mioterapia) sean mortales y "compensen" las muertes evitadas por cáncer de mama. Sin datos finales de mortalidad global no sabemos qué pensar.

### Juan Gérvas

(1) Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frissel J, Nordenriskjold B, Rutqvist LE. Long term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002;359:909-19.

(2) Gérvas J, Pérez Fernández M. Los programas de prevención secundaria del cáncer de mama mediante mamografía: el punto de vista del médico general. *SEMERGEN*. 2006;32:31-5.

(3) Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub4

## Gordos disfrazados de delgados: por haber bajado el precio del aceite, los chinos acumulan grasa aunque no suba su Índice de Masa Corporal

Lu Y, Goldman D

The Effects of Relative Food Prices on Obesity. Evidence from China: 1991-2006. NBER Working Paper No. 15720.

### Objetivo

Explorar si las variaciones en los precios de los alimentos entre 1991 y 2006 han tenido efectos en la obesidad y la grasa corporal de los chinos

### Métodos

Con seis oleadas de microdatos longitudinales de la Encuesta de Salud y Nutrición de China, que cubre más de 200 comunidades, estiman varios modelos econométricos para explicar la obesidad (Índice de Masa Corporal, IMC) y la adiposidad (porcentaje de grasa corporal, que aproximan midiendo la grasa subcutánea en el triceps: *triceps skinfold thickness*, TSF. La muestra es de 37816 observaciones (individuos-año) que corresponden a 15649 personas distintas entre 18 y 75 años.

Las variables explicativas de interés son los precios, absolutos y relativos, de cuatro grupos de alimentos: aceite, vegetales, carne de cerdo, y arroz u otro cereal que constituye la base de la alimentación. En las ecuaciones que explican el TSF se incluye el IMC como variable explicativa, pero no al revés. Los modelos ajustan por edad, sexo, ejercicio físico en el trabajo, nivel educativo, renta y habitat rural o urbano.

Presentan los resultados alternativos de la estimación por mínimos Cuadrados Ordinarios, efectos fijos, efectos aleatorios, y variables instrumentales. El precio de la gasolina se empleó para instrumentar el IMC en las regresiones del TSF.

### Resultados

Dos tercios de la muestra es rural, sólo uno de cada veinte participantes ha estudiado bachillerato o más, y casi la mitad hacen ejercicio físico intenso en el trabajo. Durante los quince años del estudio, el precio del aceite bajó un 24% respecto al de la carne de cerdo, un

35% respecto al cereal y un 58% respecto a los vegetales. El consumo medio per capita de vegetales en zonas rurales cayó de 132 a 118 Kg anuales. Durante el mismo periodo, el IMC promedio aumentó de 21.8 a 23.2, pero el TSF aumentó mucho más: su media pasó de 11.4 mm a 16.7mm (46.7% de incremento).

Los modelos multivariantes concluyen que el abaratamiento del aceite respecto a los otros alimentos ha sido malo para la salud, pues aunque los chinos no han ganado mucho peso, su composición corporal ha cambiado, aumentando el tejido graso. Un aumento en el IMC del 10% corresponde a un aumento de la grasa corporal (TSF) del 12.6%. Una caída del 10% del precio del aceite relativo al arroz conlleva un aumento del TSF del 2.1%. Hacer más ejercicio físico no parece influir, sin embargo, en la adiposidad.

### Discusión

Si lo que perjudica la salud no es el peso, pues éste actúa como subrogado de la grasa corporal, y el IMC subestima la composición grasa de los asiáticos, tal como mantiene la literatura, la tendencia de los chinos a acumular más grasa que peso podría estar enmascarando riesgos para la salud.

Financiación: RAND Center for Chinese Aging Studies.

Correspondencia: yanglu@rand.org

### COMENTARIO

La obesidad se está convirtiendo en un problema de salud también en China, donde la prevalencia de sobrepeso/obesidad pasó del 12% al 23% en quince años. Pero estas cifras ocultan un fenómeno más grave, porque la grasa corporal (TSF) aumentó mucho más que el IMC. Según el estudio, la bajada del precio del aceite respecto a los vegetales, el arroz y la carne de cerdo ha hecho que las chinas echen más aceite al cocinar sus platos, cambiando la composición de sus dietas y de sus cuerpos. La proporción de grasa en ellos ha ido aumentando, aunque el peso se hubiera mantenido casi estable. En portugués, *grasa* se dice *gordo*. La salud de esos chinos gordos disfrazados de delgados está en riesgo, aunque no luzca en las estadísticas habituales basadas en el IMC, que es más fácil de calcular. La bajada de precio del aceite ocurrida durante los quince años del estudio explicaría el 16% del enorme aumento (46%) del TSF.

El estudio tiene limitaciones. La cantidad de grasa subcutánea en el brazo, que es lo que mide el TSF, no es un fiel reflejo de la obesidad abdominal, que es la peligrosa. Los resultados de modelos econométricos alternativos no son muy robustos, y algunos son contrarios a la lógica, por ejemplo, los relacionados con los precios de los vegetales. Habrá que seguir investigando para poder hacer afirmaciones contundentes.

La ventaja de este trabajo es que llama la atención sobre dos hechos. Primero, que las políticas de precios son políticas de salud, puesto que los cambios de los precios son responsables en gran medida del empeoramiento de los riesgos para la salud. Segundo, que esos riesgos podrían subestimarse al medir el IMC sin considerar la adiposidad.

**Beatriz González López-Valcárcel**

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria



## Vacunación en países pobres: un ejemplo del retorno de la inversión en salud pública

Stack ML, Ozawa S, Bishai DM, Mirelman A, Tam Y, Niessen L, Walker DG, Levine OS.

**Estimated economic benefits during the 'Decade of Vaccines' include treatment savings, gains in labor productivity. Health Aff 2011;30(6):1021-8.**

### Antecedentes

En 2010 la Bill & Melinda Gates Foundation anunció una inversión de \$10.000 millones en los próximos diez años para aumentar el acceso a las vacunas infantiles en los países más pobres del mundo. La iniciativa fue etiquetada como la "Década de las vacunas". El objetivo del estudio es estimar los beneficios económicos de la introducción y el uso creciente de las seis vacunas en 72 de los países más pobres del mundo desde 2011 hasta 2020.

### Métodos

Mediante técnicas de modelización se estimó el número de muertes prevenidas en niños menores de 5 años como consecuencia del aumento de las tasas de vacunación contra el neumococo y el *Haemophilus influenzae* tipo b, rotavirus, tos ferina, sarampión y malaria. Se estimaron los costes directos (hospitalarios) e indirectos (pérdidas de productividad por muerte prematura, por discapacidad, y de los cuidadores) ahorrados. Todas las estimaciones se hicieron con datos epidemiológicos y económicos de cada uno de los 72 países de la GAVI Alliance.

### Resultados

El aumento de las tasas de vacunación contra el neumococo y el *Haemophilus influenzae* tipo b, rotavirus, tos ferina, sarampión y malaria en los próximos diez años ahorraría 6,4 millones de vidas y evitaría 426 millones de casos de enfermedad, 6,2 millones de dólares en costes de tratamiento, y 142.000 millones de dólares en pérdidas de productividad. La vacunación contra la neumonía representa el 45% del coste evitado; la India e Indonesia representan el 60% de los costes de tratamiento evitados en esta condición. Controlando por población, los países africanos tienen el mayor ahorro per cápita.

### Conclusiones

Este tipo de análisis permite determinar el retorno de la inversión en inmunización, tanto para la comunidad internacional como para los gobiernos locales, y debería ser considerado en la formulación de políticas.

### COMENTARIO

En el país de los ciegos, el tuerto es el rey. Este lema bien podría aplicarse a los programas de vacunación: dentro de la salud pública, son la intervención más "medicalizada" y a la que le corresponde una partida importante del presupuesto. Quizás por eso, también son la intervención de salud pública sobre la que hay más estudios de evaluación económica. Si el valor de estos programas en los países desarrollados sigue siendo importante a nivel poblacional, en los países pobres es decisivo. Las altas tasas de incidencia de enfermedades vacunables y las coyunturales bajas tasas de vacunación hacen que cualquier pequeña mejora derivada de los programas de vacunación tenga un impacto en la salud de la población muy grande.

El artículo presentado estima el impacto del aumento de las tasas de vacunación contra el neumococo y el *Haemophilus influenzae* tipo b, rotavirus, tos ferina, sarampión y malaria en 72 de los países más pobres del mundo desde 2011 hasta 2020, y lo traduce en costes económicos ahorrados en términos de costes directos hospitalarios y pérdidas de productividad. Además del interés del dato per se, también permite calcular el retorno de la inversión de la estrategia "Década de las vacunas", si bien los autores no presentan los resultados de este cálculo. Haciendo una estimación con sus cifras, la inversión de 10.000 millones de dólares dio un beneficio (en términos de pérdidas de productividad evitadas, el beneficio más cuantioso) de 142.000 millones, es decir un retorno de 14,2 a 1. Comparado con otra intervención a gran escala, la introducción de la filtración y la cloración del agua en las principales ciudades americanas, ésta daba una razón beneficio/coste de 23 a 1.

Uno de los problemas de la evaluación económica de intervenciones de salud pública es el distinto momento del tiempo en que tienen lugar los costes y los beneficios de las intervenciones: costes presentes pero beneficios futuros que se han de descontar. A pesar de ello, las técnicas de modelización permiten estimar el impacto que tendrá una determinada campaña de vacunación en el futuro, de manera que se puede calcular el retorno de la inversión a priori. Este tipo de información puede ser decisiva para un planificador que tenga que tomar decisiones sobre asignación de recursos.

En los países pobres, uno de los problemas más importantes es el acceso a las vacunas. En los últimos años, sin embargo, los esfuerzos han sido múltiples para facilitarlos: la formación de la GAVI Alliance, donaciones económicas, activistas, apoyo institucional (WHO, UNICEF), etc. Además, países técnicamente preparados pero con menores costes –por ejemplo, India– están produciendo algunas de las vacunas, disminuyendo considerablemente la barrera económica. Otro problema añadido es la falta de planificación de los programas vacunales y, en consecuencia, su baja cobertura (2). En la medida en la que se vaya avanzando en estos temas, los resultados no tardarán en hacerse palpables.

### Anna García-Altés

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut  
Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud

(1) Cutler D, Miller G. The role of public health improvements in health advances: the twentieth-century United States. *Demography*. 2005;42(1):1-22.

(2) En el mismo número de *Health Affairs* se pueden consultar otros artículos sobre desarrollo, acceso y planificación de programas vacunales en los países pobres.

## La salud de los adultos jóvenes catalanes ha mejorado algo entre 1994 y 2006, pero las mujeres mayores de 65 años han empeorado notablemente

García-Altés A, Pinilla J, Ortún V.

**The evolution of health status and chronic conditions in Catalonia, 1994-2006: the paradox of health revisited using the Blinder – Oaxaca decomposition. BMC Health Services Research 2011;11:116.**

### Objetivo

Contrastar si en Cataluña (1994-2006) se da la llamada *paradoja de la salud*: mientras los indicadores objetivos señalan mejora, las encuestas ponen en evidencia que la población percibe empeoramiento de las dolencias crónicas.

### Métodos

Utilizan microdatos de las encuestas de salud de Cataluña de 1994 y 2006. Calculan la diferencia entre los dos años en la media de la salud autopercebida (Escala Visual Analógica, EVA, de 0 a 100), para ocho grupos etarios (hombres y mujeres, 15-44 años, 45-64, 65-74, 75 y más), y descomponen esa diferencia en tres componentes empleando el método de Blinder-Oaxaca: el efecto de la prevalencia de condiciones crónicas, el de su gravedad, y la interacción entre ambas. Ajustan por características socioeconómicas. Gravedad de una enfermedad crónica, en este contexto, es el número de puntos de "salud" (EVA) que se restan en promedio por el hecho de padecerla. En el modelo, la gravedad difiere entre años.

### Resultados

Sólo tres de los ocho grupos etarios muestran un cambio significativo en la valoración media de su salud, medida en la escala visual (EVA) de 0 a 100: los adultos jóvenes (15-44 años) que mejoran en 1.45 puntos, las mujeres de 65 a 74 años (empeoran 3.79 puntos) y las mayores de 74 (empeoran 5.89 puntos). En 2006 la población adulta de Cataluña ha envejecido, tiene más estudios y mayor porcentaje de empleados que en 1994. Tanto hombres como mujeres tienden a declarar más enfermedades crónicas en 2006, en particular problemas nerviosos y depresión, colesterol y cataratas. En cam-

bio, la prevalencia de la osteoartritis en menores de 65 años ha disminuido notablemente.

La descomposición de Blinder-Oaxaca concluye que los hombres jóvenes han mejorado su salud porque, aunque el efecto de la prevalencia de algunas condiciones crónicas es mayor, su gravedad ha disminuido, contrarrestando el efecto negativo de la mayor prevalencia. Esto no ocurre entre las mujeres mayores de 65, que no compensan el aumento de la prevalencia con reducciones de la gravedad.

### Discusión

Los autores sugieren que los resultados del trabajo son útiles para el planificador, pues la morbilidad percibida es relevante para establecer prioridades en sanidad. En particular, el empeoramiento de la salud de las mujeres a partir de los 65 años ha de orientar la política de salud. También sugieren que su metodología es más potente que las utilizadas anteriormente para medir los cambios temporales en el capital salud de un área o país, pues las preferencias de la población (efecto gravedad de los diferentes problemas crónicos) cambian en el tiempo. Es, pues, delicado y puede ser imprudente comparar niveles de salud autopercebidos a partir de encuestas poblacionales referidas a distintos momentos de tiempo sin considerar los posibles cambios en la valoración de la salud.

Financiación: No consta.

Correspondencia: [annagarcia@post.harvard.edu](mailto:annagarcia@post.harvard.edu)

### COMENTARIO

Lo primero que llama la atención es el empeoramiento de la brecha de género entre 1994 y 2006, pues mientras los hombres en torno a la edad de jubilación se sienten mejor en 2006 que en 1994 (+1.24 puntos), las mujeres han empeorado (-3.79 puntos). Para mayores de 75 años, la diferencia por sexo es todavía más pronunciada: mientras los hombres perdían menos de un punto de EVA, las mujeres caían casi seis puntos. Merecería la pena indagar en ese fenómeno, que es extremadamente relevante para las políticas de salud y bienestar.

El método de descomposición, de amplio uso en economía laboral para fundamentar las diferencias salariales, tiene inconvenientes en este caso. El principal problema es que las preguntas no coinciden en ambas encuestas. La descomposición de Oaxaca, *stricto sensu*, requiere que las X del modelo de regresión sean idénticas y esa condición no se cumple. Los problemas de salud por los que pregunta una de las encuestas pero no la otra (los llamados "problemas no comunes") afectan a una gran parte de la población, entre el 41.5% de los hombres jóvenes y el 87.9% de las mujeres mayores de 75

años. De hecho son los problemas más prevalentes en 2006. Esos problemas "no comunes" contribuyen muy significativamente a los resultados. Así, para las mujeres entre 65 y 74 años resultan ser el único efecto gravedad significativo (y negativo). El problema es la interpretación de esa variable dicotómica que mezcla problemas tan heterogéneos en frecuencia y gravedad como el cáncer, la migraña y la incontinencia. ¿Cómo interpretar el efecto gravedad de esa variable? Así pues, los problemas *no comunes* son un obstáculo para la comparabilidad intertemporal. Las encuestas de salud deberían buscar homogeneidad de cuestionarios a lo largo del tiempo.

El artículo es sugerente en algunas otras direcciones. Por ejemplo, el aumento de prevalencia de la depresión y de las cataratas puede explicarse, como sugieren los autores, por los aumentos de la oferta, la disponibilidad de nuevos tratamientos, y los diagnósticos tempranos en estadios leves. La medicalización de la sociedad y el aumento de expectativas sobre la atención sanitaria dibujan el telón de fondo de la comparación temporal, como indican los autores.

**Beatriz González López-Valcárcel**

Universidad de Las Palmas de GC

## Philip Roth. *Némesis*. Traducción de Jordi Fibla. Barcelona, Mondadori, 2011

*“Has de vivir tu vida con cuidado y, como la vida es corta, leer sólo buenos libros, libros que hablen de la vida o, como decía Schopenhauer: ‘Sólo el que saca sus escritos directamente de su cerebro merece ser leído’.”*

Las novelas de Philip Roth no son perfectas, no son magistrales, no son deslumbrantes, ni siquiera son demasiado originales. Philip Roth no ha aportado nada nuevo a la novela, en el sentido en que sí lo ha aportado por ejemplo Sebald y algunos pocos, poquísimos escritores más. Sin embargo, las novelas de Philip Roth son incuestionablemente las novelas que debemos leer hoy, las novelas que nos confrontan con nuestra realidad más inmediata, más descarnada, más cruda, con nuestros miedos y nuestros fantasmas, como dicen los psicoanalistas, que nos hablan de nuestra personalidad quebradiza, nuestra pusilanimidad, nuestra cobardía, nuestras contradicciones, en una palabra: que nos confrontan con nuestra conciencia y sus torpes y sofisticadas coartadas. Razón ésta por la que Roth no gusta a todo el mundo. Sus novelas no son únicamente literatura, no están escritas, magníficamente escritas, para entretener precisamente, ni para hacernos olvidar, aunque sea momentáneamente, nuestras lamentables vidas (si no les gusta la palabra lamentables pueden sustituirla por otra), sino para todo lo contrario: para recordárnoslas. Roth, digámoslo así, siempre sabe poner el dedo en la llaga. Y en primer lugar, cosa que le honra, en la suya propia (véase su anterior y estremecedora *Humillación* que tan poco gustó a la crítica). En *La mancha humana*, otra de sus grandes novelas, que quizás recuerden por su versión cinematográfica, escribía: “¿Qué es lo que hace que las cosas ocurran como ocurren? Lo que sustenta la anarquía de los acontecimientos que se van encadenando, las incertidumbres, los desgarros, la ausencia de unidad, las irregularidades chocantes que caracterizan la relación [...], no hay modo de saberlo. Incluso las cosas que sabemos no las sabemos. ¿Las intenciones, los móviles, la lógica interna, el significado de los actos? Es pasmoso lo que no sabemos. Y más pasmoso aún lo que creemos que es saber.” Eso es lo que nos descubren las novelas de Roth, que no hay modo de saber casi nada con certeza, que ni siquiera sabemos la mayoría de las veces por qué actuamos de un modo y no de otro, o sencillamente dejamos de actuar, por mucho que pensemos lo contrario y tratemos de convencer de ello a los demás.

*Némesis* (la diosa griega de la venganza, los títulos de los libros de Roth son soberbios para mi gusto) es la última novela de Roth hasta la fecha. En esta ocasión el argumento es la epidemia de polio que se cebó en la comunidad de Newark durante el verano del año 1944. Una epidemia cuya víctima más célebre fue el propio presidente de los Estados Unidos, Franklin Delano Roosevelt, pero que atacaba sobre todo a los niños de corta edad, lo que

la hacía más injusta e intolerable. Cuando los hombres se sienten amenazados por algo intangible pero que saben que puede contagiarles su vecino, aflora no sólo la impotencia, sino también un odio y un resentimiento que atribuimos al miedo. Roth se ha documentado a conciencia sobre la enfermedad. En sus novelas, como saben sus lectores, puede ser cualquier cosa, irónico, obsceno, cínico, sarcástico, todo menos consolador. La enfermedad, en ocasiones, puede ser una prueba de superación, pero la mayoría de las veces es una derrota en toda regla, absoluta, total, inapelable. La seguridad en sí mismo, la confianza, incluso la generosidad, desaparecen para dejar paso a la amargura, a la resignación, al egoísmo. No hay consuelo. Y no es fácil vivir sin consuelo. Nunca sabemos cómo vamos a reaccionar en una situación extrema, o simplemente extraordinaria. Cuando suena la hora de la verdad llegan las sorpresas, y entonces descubrimos el auténtico valor, o falta de valor, de los hombres. Pero incluso cuando el valor parece indiscutible puede tener motivaciones sospechosas. El sacrificio ostentoso, como la caridad ostentosa, suelen ocultar orgullo y vanidad, más que abnegación o generosidad. La mayoría de las virtudes no se pueden predicar en primera persona so pena de convertirse en sus contrarias. De todo esto nos habla *Némesis*.

Tenemos deberes para con nosotros mismos que ni siquiera sabíamos que los tuviéramos. Sin embargo, otra sorpresa, ser feliz no es uno de ellos. No podemos ser felices a costa de dar la espalda a nuestros deberes, aunque a la postre esos mismos deberes se demuestren inútiles. El hombre casi nunca está a la altura de sus circunstancias. Siempre está algo, o muy por debajo, o algo, o muy por encima. Y eso es lo que le lleva a comportamientos peligrosos unas veces y ridículos otras, cuando no le incapacita totalmente para actuar, que suele ser casi siempre lo peor.

*Némesis* nos habla también, y quizás sobre todo, de la culpa, “la culpa da sentido a muchas cosas”, una culpa involuntaria, como suele ser casi siempre el caso, pero irredimible, una culpa que ningún sacrificio puede expiar. “No sea su peor enemigo. Ya hay suficiente crueldad en el mundo tal como están las cosas. No las empeore convirtiéndose en un chivo expiatorio.”

“Unas veces tienes suerte y otras no. Toda biografía está sujeta al azar y, empezando por la misma idea, el azar –la tiranía de la contingencia– lo es todo.” Puede que todo esto sea descorazonador, pero mejor es saberlo.

**Manuel Arranz**

## Información para los lectores

### Responsable Editorial

Fundación IISS  
 Ricard Meneu  
 C/ San Vicente 112, 3  
 46007 VALENCIA  
 Tel. 609153318  
 ricard.meneu@gmail.com  
 iiss\_mr@arrakis.es

### Publicidad

Fundación IISS  
 C/ San Vicente, 112, 3  
 46007 VALENCIA  
 Tel. 609153318  
 iiss\_mr@arrakis.es

### Diseño Gráfico

Rosa Rodríguez  
 Paz Talens

### Suscripción anual

Normal: 40 Euros  
 Números sueltos: 15 Euros

### Números deteriorados y pérdidas

Los números deteriorados y pérdidas de distribución serán repuestos gratuitamente siempre que se soliciten en los 3 meses siguientes a la edición del correspondiente número.

Para su edición y difusión GCS tiene establecido un convenio con la Fundación **Salud Innovación y Sociedad**.

### Defensor del lector

Salvador Peiró  
 iiss\_mr@arrakis.es

### Protección de datos personales

De acuerdo con lo contemplado en la ley 15/1999, de 13 de diciembre, se informa que los datos personales de los suscriptores forman parte del fichero automatizado de Gestión Clínica y Sanitaria.

Los suscriptores tienen la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo solicitud a:

Gestión Clínica y Sanitaria  
 San Vicente, 112-3ª  
 46007 Valencia.

### Objetivos

El objetivo central de GCS es la difusión de los nuevos conocimientos sobre gestión clínica y sanitaria mediante la selección y resumen de aquellos trabajos de investigación bien realizados y previsiblemente más útiles. Todas las secciones de GCS están abiertas a las colaboraciones de los lectores. Quienes quieran colaborar en cualquiera de las secciones, pueden contactar vía email con la Oficina Editorial (iiss\_mr@arrakis.es) o por cualquier otro medio de comunicación.

El procedimiento seguido en GCS es la revisión de una serie de revistas científicas, identificando los originales de mayor interés que son resumidos bajo un título ilustrativo. El resumen se acompaña de un comentario realizado por un experto, que intenta contextualizar la utilidad y limitaciones del trabajo revisado. La lista de publicaciones revisadas estará sujeta a cambios en función de la evolución de las propias revistas, las posibilidades del equipo editor y la incorporación de nuevos colaboradores.

### ORDEN DE SUSCRIPCIÓN

Deseo suscribirme a **GESTIÓN CLÍNICA Y SANITARIA**

NOMBRE \_\_\_\_\_  
 APELLIDOS \_\_\_\_\_  
 DIRECCIÓN \_\_\_\_\_  
 CIUDAD \_\_\_\_\_ PAÍS \_\_\_\_\_ C. P. \_\_\_\_\_  
 TELÉFONO \_\_\_\_\_ CORREO ELECTRÓNICO \_\_\_\_\_  
 PUESTO DE TRABAJO (Opcional) \_\_\_\_\_

Si no desea que sus datos se empleen para remitir publicidad, marque aquí

### FORMA DE PAGO

Adjunto TALÓN núm. \_\_\_\_\_ a nombre de la  
 Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud por importe de  
 40 Euros  
 Adjunto orden de domiciliación bancaria.

### ORDEN DE DOMICILIACIÓN BANCARIA

#### TITULAR

NOMBRE \_\_\_\_\_  
 APELLIDOS \_\_\_\_\_  
 CUENTA/LIBRETA \_\_\_\_\_  
 BANCO/CAJA DE AHORROS \_\_\_\_\_  
 DIRECCIÓN SUCURSAL \_\_\_\_\_  
 CIUDAD \_\_\_\_\_ PAÍS \_\_\_\_\_ C. P. \_\_\_\_\_

Sr. Director, atienda hasta nueva orden los recibos que con cargo a mi cuenta referenciada serán librados por la Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud. Atentamente

Fecha y firma

Remitir por correo a Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud  
 c/ San Vicente, 112-3ª 46007 Valencia  
 Tel.: 609 15 33 18 e-mail: iiss\_mr@arrakis.es