

## Análisis coste-efectividad de diclofenaco/misoprostol (artrotec) en el tratamiento de los procesos osteoarticulares

J. SOTO ÁLVAREZ

Departamento de Economía de la Salud, Searle, Monsanto S. A. Madrid

### ECONOMIC EVALUATION OF THE USE OF DICLOFENAC/MISOPROSTOL IN THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

#### RESUMEN

**Objetivo:** Realizar un análisis de evaluación económica de la asociación diclofenaco/misoprostol en el tratamiento de la artritis reumatoide y de la osteoartritis, cuando se compara con el uso de diclofenaco solo, diclofenaco + omeprazol o diclofenaco + ranitidina.

**Diseño:** Análisis coste-efectividad, empleando un modelo farmacoeconomico basado en un análisis de decisión, habiéndose definido como unidad de efectividad al paciente libre de toxicidad gastro-intestinal.

**Material y Métodos:** Los datos de efectividad de las cuatro alternativas evaluadas se han obtenido de ensayos clínicos publicados, habiéndose incluido en este análisis únicamente los costes directos médicos, sin haberse incluido los indirectos e intangibles. Se eligió un área de Atención Primaria como perspectiva y el horizonte temporal del análisis ha sido de seis meses, todo expresado en pesetas de 1998.

**Mediciones y Resultados:** La relación coste/efectividad de la asociación diclofenaco/misoprostol ha sido un 37% más baja que la de diclofenaco solo (42.238 vs 67.214 ptas.), un 39% que la de diclofenaco + omeprazol (42.238 vs 69.058 ptas.) y un 50% cuando se compara con la de diclofenaco + ranitidina (42.238 vs 85.198 ptas.). Nuestro análisis de sensibilidad demostró que la opción diclofenaco/misoprostol es la alternativa más eficiente, incluso cuando se modifica el valor de las variables más influyentes.

**Conclusiones:** La asociación diclofenaco/misoprostol ha demostrado ser una alternativa terapéutica con una mejor relación coste/efectividad y, por lo tanto, más eficiente que diclofenaco solo o que el empleo de diclofenaco conjuntamente con omeprazol o ranitidina, en el tratamiento de las enfermedades osteo-articulares. El uso rutinario de esta asociación va a ahorrar importantes recursos al Sistema Nacional de Salud.

**PALABRAS CLAVES:** Diclofenaco/misoprostol. Análisis coste-efectividad. Eficiencia.

#### ABSTRACT

**Objective:** To carry out an economic evaluation of diclofenac/misoprostol in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis when comparing with diclofenac alone, diclofenac + omeprazol, and diclofenac + ranitidine.

**Design:** Cost effectiveness analysis using a decision analytic model, where the effectiveness unit was defined as the patient free of gastrointestinal toxicity.

**Material and Methods:** The effectiveness data of the four alternatives under evaluation have been obtained from published clinical trials. In this analysis only direct medical costs have been included without incorporating indirect costs or intangible costs. The perspective chosen has been a primary care area and the time horizon 6 months. All costs are expressed in monetary units of 1998.

**Measurements and Results:** The cost/effectiveness ratio obtained with diclofenac/misoprostol has been a 37% lower compared with diclofenac alone (42,238 vs 67,214 ptas), a 39% compared with diclofenac + omeprazol (42,238 vs 69,058 ptas) and a 50% compared with diclofenac + ranitidine (42,238 vs 85,198 ptas). The sensitivity analysis performed has shown that diclofenac/misoprostol is the therapeutic alternative more efficient even when most influential variables are modified.

**Conclusions:** Diclofenac/misoprostol has demonstrated to be an alternative with a better cost/effectiveness ratio, and therefore more efficient than diclofenac alone or the concomitant use of diclofenac either with omeprazol or ranitidine. The routine use of this association will save important resources to the National Health Service.

**KEY WORDS:** Diclofenac/misoprostol. Cost-effectiveness analysis. Efficiency.

Soto Álvarez J. Análisis coste-efectividad de diclofenaco/misoprostol (artrotec) en el tratamiento de los procesos osteoarticulares. *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17: 477-484.

#### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas son una de los procesos más frecuentes en los países industrializados. En nuestro país, entre una tercera y una cuarta parte de la población general padece

alguna enfermedad del aparato locomotor, causando el 10% de las consultas médicas, el 10% de las urgencias hospitalarias y algo más del 15% de las incapacidades laborales transitorias (1).

Se ha estimado que la prevalencia de la artritis reumatoide en nuestro país estará entre el 1,6 y el 5% (2), con una inci-

Trabajo aceptado: 27 de Enero de 2000

Correspondencia: Javier Soto Álvarez. C/ Miosotis 54-3º A, 28039 Madrid

dencia entre 2 y 20 casos nuevos por 100.000 habitantes y año (3).

En relación con la osteo-artritis (OA), en la población general de nuestro país su prevalencia se sitúa alrededor del 24% (4), incrementándose con la edad. Su incidencia es de alrededor de 200 nuevos casos por 100.000 habitantes y por año (5). Estas enfermedades van a producir una disminución importante de la calidad de vida de los pacientes (6), y a generar un coste adicional, nada despreciable, derivado de tratar su importante morbi-mortalidad (7,8).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son la pieza clave del tratamiento de estos procesos, dado su efecto antiinflamatorio y su actividad analgésica. Se ha estimado que más del 1% de la población en USA (9) y más de 30 millones de pacientes en todo el mundo toman diariamente algún AINE, de los que, aproximadamente, el 40% son mayores de 60 años (10). De hecho, las prescripciones anuales de AINE en el Reino Unido exceden de 20 millones (11), y más de 70 millones en USA (12), lo que viene a suponer un 4% del total de las recetas anuales en USA, un 5% de todas las prescripciones realizadas en el Reino Unido y un 9% del volumen global de recetas anuales en Australia (13).

En España la situación es parecida, prescribiéndose más de 27 millones de AINE cada año, junto a más de 9 millones de salicilatos/año (14). De esta forma, en 1992 más de 3,5 millones de pacientes tomaron algún AINE, de los que más del 25% eran mayores de 60 años (15).

Sin embargo, su uso no está exento de que aparezcan reacciones adversas (RA) en diferentes órganos de la economía (hígado, riñón, sistema nervioso central, piel, etc.), aunque es a nivel gastrointestinal (G-I) donde se producen con más frecuencia, y donde son más graves y desencadenan complicaciones más severas (16).

Entre el 15 y el 30% de los pacientes que consumen AINE, presentan alteraciones a nivel G-I, en algunos casos equimosis o erosiones, y en otras úlceras (17,18). De todas éstas, sólo entre el 1-4% van a presentar complicaciones graves (sangrados, perforaciones, obstrucciones, etc.) que van a necesitar ser tratados en el hospital (19). El riesgo de que esto ocurra, está incrementado de manera significativa en los sujetos ancianos (mayores de 60 años) (20), y en los pacientes con antecedentes de úlcus péptico y/o que toman corticoides de forma concomitante (21).

Dada esta elevada incidencia de efectos adversos, el uso de AINE va a generar un consumo importante de recursos adicionales, derivados, básicamente, del empleo de medicación concomitante (antiácidos, antiH<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, etc.), del coste adicional de pruebas complementarias (endoscopias, analíticas, etc.), de las visitas extras al generalista y/o especialista, y del coste de los episodios de hospitalización (22-24).

De todo el arsenal disponible para prevenir la aparición de lesiones G-I cuando se administra AINE (sucralfato, antiH<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones y misoprostol), solamente omeprazol y misoprostol han mostrado una eficacia superior al placebo (25-27). El uso de misoprostol, además de ser una medida altamente eficaz (28-30), ha demostrado ser extremadamente eficiente al producir mejores resultados con un menor coste asociado (31-33).

En los últimos años, y con el objeto de facilitar el cumplimiento terapéutico de los pacientes en tratamiento con AINE al asociar misoprostol, se ha desarrollado una combinación de

diclofenaco y de misoprostol en un solo comprimido, con similar eficacia y una menor incidencia de efectos adversos y de complicaciones G-I graves (34).

Teniendo en cuenta la reciente comercialización de esta asociación, el objetivo del presente estudio ha sido efectuar un análisis coste-efectividad de la combinación de diclofenaco/misoprostol en el tratamiento de la AR y de la OA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se ha basado en un modelo farmacoeconómico diseñado a través de un análisis de decisión, representado por su árbol de decisión. Sus diferentes ramas representan cada una de las opciones terapéuticas evaluadas en el análisis, y cada una de ellas tendrá a su vez ramificaciones que representan los patrones de tratamiento y los resultados clínicos obtenidos. Cada una de éstas, lleva asociado distintas probabilidades de que sucedan, y unos costes parejos que serán proporcionales a las complicaciones ocurridas y a los tratamientos administrados.

Las alternativas terapéuticas que se incluirán en el modelo diseñado, serán diclofenaco/misoprostol, diclofenaco solo, diclofenaco + omeprazol y diclofenaco + ranitidina. Se ha escogido diclofenaco como el AINE a comparar, dado que es uno de los compuestos de este grupo que más se consume en nuestro país. Asimismo, se han escogido omeprazol y ranitidina como terapias asociadas al diclofenaco, ya que son los dos productos que más se asocian a los AINE para prevenir las complicaciones G-I en la práctica médica diaria.

## METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

El tipo de estudio escogido para efectuar esta evaluación económica ha sido la realización de un análisis coste-efectividad, habiéndose definido como unidad de efectividad a cada paciente libre de toxicidad G-I tras la administración de las opciones en evaluación. Para la evaluación de los resultados se calculará la relación coste/efectividad de cada alternativa (junto con su diferencia entre las distintas intervenciones evaluadas), considerándose como más eficiente la opción que presente una relación más baja.

El análisis se ha realizado desde la perspectiva de un área de salud de Atención Primaria, por lo que solamente se incluirán los costes directos médicos (medicación, días de hospitalización, pruebas complementarias realizadas, y otros procedimientos médicos). No se incluirán los costes indirectos (pérdida de productividad por bajas laborales o ausencia al trabajo de los pacientes y/o de los familiares que los cuidan), ni los costes intangibles (derivados del sufrimiento, ansiedad, dolor, etc.). Tampoco se han incluido los costes directos no médicos, como el desplazamiento de los pacientes y/o sus familiares, los honorarios de personas que hayan sido contratadas para el cuidado del paciente en su domicilio, las horas empleadas por familiares/vecinos en cuidar al paciente, etc.

El horizonte temporal del estudio ha sido de 6 meses, por lo que no se ha efectuado ningún ajuste temporal, ni con los costes ni con los beneficios clínicos. Todas las unidades monetarias se han expresado en pesetas del año 1998.

DISEÑO DEL ANÁLISIS DE DECISIÓN

En la Figura 1, se muestra el árbol de decisión elaborado el cual refleja las posibles alternativas de tratamiento de un paciente con patología osteo-articular en la práctica asistencial rutinaria, en el que su médico haya decidido instaurar un tratamiento con diclofenaco como AINE, y en el que existe la posibilidad de asociar algún compuesto para intentar prevenir la toxicidad G-I. En este caso, van a existir 3 diferentes posibilidades:

- a) asociar misoprostol
- b) añadir omeprazol
- c) agregar ranitidina

Para la elaboración del árbol y sus posibles ramas, así como para incluir los posibles resultados derivados del uso de las cuatro intervenciones evaluadas, se han tenido en cuenta las pautas de actuación de los ensayos clínicos publicados (35-39), junto a la práctica médica más habitual de tratamiento para las complicaciones que pueden aparecer tras la ingesta de AINE en nuestro entorno.

CÁLCULO DE LAS PROBABILIDADES A INCLUIR EN EL MODELO

Para valorar y cuantificar la probabilidad de que suceda cada rama del árbol de decisión y para conocer el tratamiento habitual de cada una de ellas, los datos se han extraído de tra-

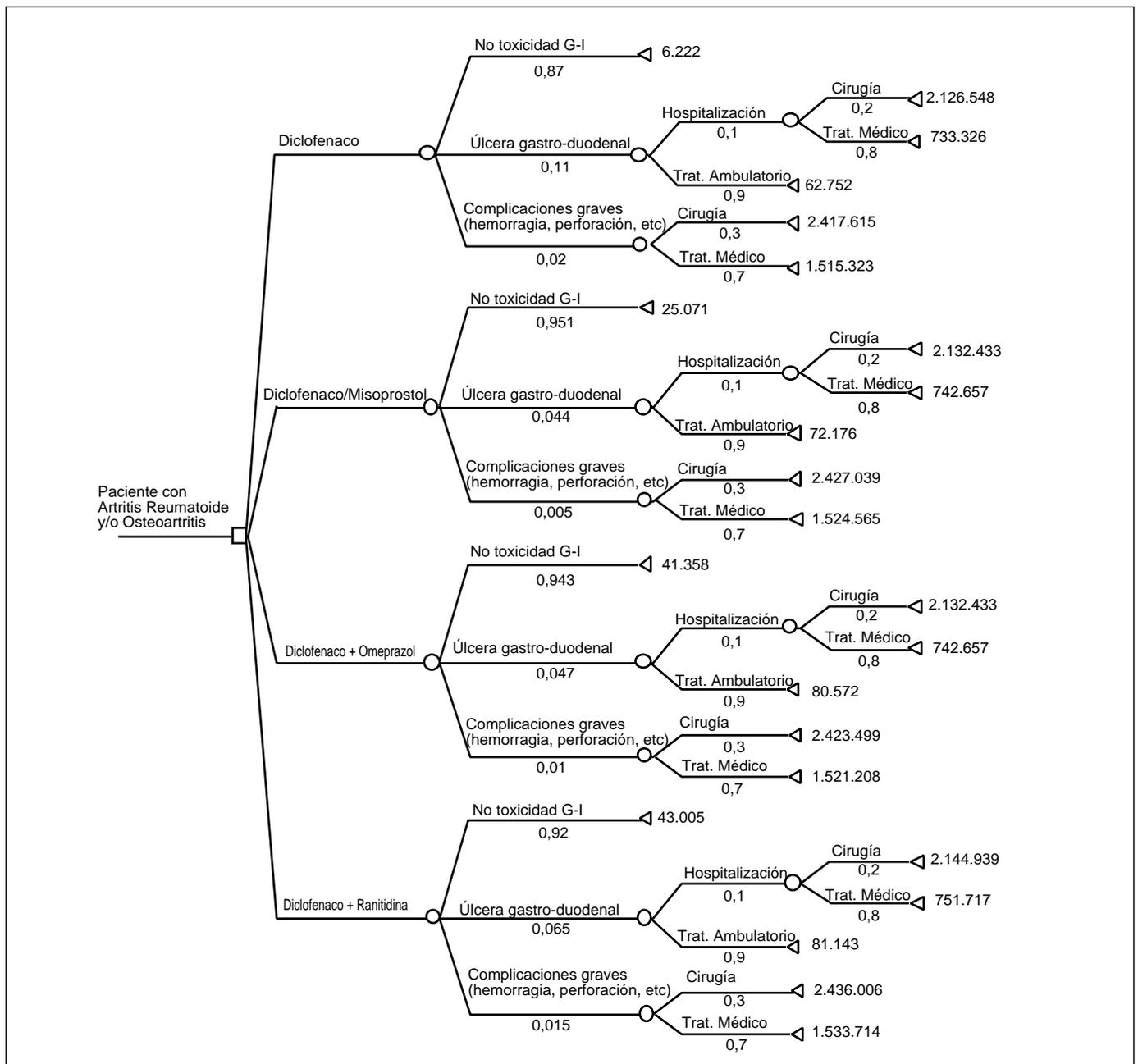


Fig. 1. Árbol de decisión con las diferentes alternativas de tratamiento, y costes asociados a cada una de ellas.

bajos publicados en la literatura médica y de la práctica asistencial diaria de nuestro medio. Para poder conocer este último aspecto (crucial para la validez y fiabilidad del estudio) y poder disponer de datos que no se encuentran en la literatura, se realizó una reunión de consenso juntando a un panel de expertos en número de 8 (2 gastroenterólogos, 2 reumatólogos, 2 traumatólogos y 2 médicos de AP), lo que permitió disponer de estos datos a nivel español (Apéndice I). Con el fin de lograr que los resultados de esta reunión fueran de calidad, tuviesen credibilidad y representatividad, se siguieron las recomendaciones existentes para su diseño y conducción (40).

En la Tabla I, se describen las probabilidades incluidas en el análisis, así como las fuentes de donde han sido obtenidas.

#### ASUNCIONES INCORPORADAS AL ANÁLISIS DE DECISIÓN

Para el cálculo de los costes finales y de los resultados derivados de seguir las distintas ramas del árbol de decisión de este análisis, se realizaron las siguientes suposiciones y asunciones:

TABLA I

PROBABILIDADES INCORPORADAS A LAS DIFERENTES RAMAS DEL ANÁLISIS DE DECISIÓN, JUNTO CON LAS FUENTES DE PROCEDENCIA

<i>Variable</i>	<i>Probabilidad (%)</i>	<i>Rango</i>	<i>Fuente</i>
Diclofenaco			
No toxicidad G-I	87	80-93	47,48
Úlcera G-I	11	6,1-16,1	47
Hospitalización	10	4-13	50, PE
Cirugía	20	17-24	51, PE
Tratamiento Médico	80	76-83	51, PE
Tratamiento ambulatorio	90	84-95	50, PE
Complicaciones graves	2	0,9-4	48
Cirugía	30	26-35	PE
Tratamiento Médico	70	65-74	PE
Diclofenaco/Misoprostol			
No toxicidad G-I	95,1	91,4-98,7	47,49
Úlcera G-I	4,4	0,95-7,8	47
Hospitalización	10	4-13	50, PE
Cirugía	20	17-24	51, PE
Tratamiento Médico	80	76-83	51, PE
Tratamiento ambulatorio	90	84-95	50, PE
Complicaciones graves	0,5	0,3-0,8	48
Cirugía	30	26-35	PE
Tratamiento Médico	70	65-74	PE
Diclofenaco + Omeprazol			
No toxicidad G-I	95,2	91,4-97,8	52
Úlcera G-I	4,7	3,5-7,2	52
Hospitalización	10	4-13	50, PE
Cirugía	20	17-24	51, PE
Tratamiento Médico	80	76-83	51, PE
Tratamiento ambulatorio	90	84-95	50, PE
Complicaciones graves	1	0,7-1,4	PE
Cirugía	30	26-35	PE
Tratamiento Médico	70	65-74	PE
Diclofenaco + Ranitidina			
No toxicidad G-I	92	89,5-94,9	53,54
Úlcera G-I	6,5	4,2-8,4	53,54
Hospitalización	10	4-13	50, PE
Cirugía	20	17-24	51, PE
Tratamiento Médico	80	76-83	51, PE
Tratamiento ambulatorio	90	84-95	50, PE
Complicaciones graves	1,5	0,9-2,1	PE
Cirugía	30	26-35	PE
Tratamiento Médico	70	65-74	PE

PE = Panel de expertos  
G-I = gastro-intestinal

- Las RA leves (dispepsia, dolor abdominal, náuseas, etc.) no se tendrán en cuenta en este análisis, dado que son de una cuantía muy similar en todos los grupos en evaluación. La diarrea, aunque es más frecuente con misoprostol que con el resto, suele ser autolimitada a la dosis de 400 µg/día (41), y además no genera costes extras, por lo que no se tendrán en cuenta en el análisis. Por este motivo, en el árbol de decisión estas RA leves se han incluido dentro de la rama de no toxicidad G-I.

- Aunque existe una variabilidad en la práctica médica intercentros, se sumará que una vez que los pacientes hayan abandonado el hospital todos recibirán el mismo seguimiento, realizándose idénticos tratamientos y pruebas complementarias. Por este motivo, los costes derivados de estas prácticas no se incluirán en este análisis.

- Se asumirá que los pacientes que ingresen en un centro hospitalario no sufrirán ninguna complicación yatrogénica (infecciones, trombosis venosa profunda, etc.) con ninguna de las 4 opciones evaluadas.

- Para el análisis se cogerá el valor medio de los productos farmacéuticos, procedimientos intermedios y pruebas complementarias, empleándose los valores extremos del rango para el ulterior análisis de sensibilidad.

- Con todas las opciones terapéuticas, se asumirá que tanto las úlceras como las complicaciones G-I graves aparecerán a los 3 meses del inicio del tratamiento por término medio, por lo que sólo se contabilizarán 3 meses de tratamiento con estas alternativas, al evaluarse los costes secundarios a cada rama del árbol de decisión. Dada la relativa incertidumbre de esta asunción (al haber sido obtenida del panel de expertos y no existir ninguna publicación que avale estos datos), esta variable se incluirá en el análisis de sensibilidad.

#### IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LOS COSTES DE LAS DIFERENTES RAMAS DEL ÁRBOL

- El diagnóstico y tratamiento del úlcus péptico a nivel ambulatorio, requiere una endoscopia de diagnóstico junto a un tratamiento con omeprazol a una dosis de 20 mg/día durante 4 semanas (asumiéndose que el 100% se curaran en este periodo) y una endoscopia post-tratamiento para confirmar la cicatrización. Además, se contabilizará una visita al médico de cabecera, una consulta al gastroenterólogo y un protocolo de análisis clínicos.

- Cuando el tratamiento del úlcus se realiza en el hospital, es necesario realizar una endoscopia inicial, y el tratamiento se efectúa con omeprazol e.v. (40 mg/día) durante 5 días, continuando posteriormente con 20 mg/día durante 6 semanas. El paciente estará ingresado 2 semanas en el hospital, si la evolución es satisfactoria, necesitando una endoscopia al final para su comprobación. Además, durante su estancia se realizarán 2 protocolos de análisis clínicos, incluyendo sangre en heces y ferritina sérica.

- Si por contra el paciente necesitase tratamiento quirúrgico, estaría ingresado una media de 4 semanas, se le habrían efectuado 4 endoscopias y 6 protocolos de análisis clínicos. El tratamiento médico habrá consistido en omeprazol e.v. durante una semana (a una dosis de 40 mg/día) y posteriormente por vía oral (a una dosis de 20 mg/día) durante 6 semanas.

- En relación con las complicaciones G-I graves, las cuales van a requerir siempre un ingreso hospitalario, el 30% necesitarán una intervención quirúrgica para su tratamiento, mientras que el 70% restante se tratarán mediante tratamiento médico. En ambos casos, el 10% de los pacientes necesitarán ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), mientras que el 90% restante estará hospitalizado en una cama de planta.

- Entre los pacientes que necesiten cirugía, y sean derivados a la UCI, estarán una media de 15 días (rango 10-18) en estas dependencias, y posteriormente 30 días en una planta de hospitalización (rango 24-35). Se habrá necesitado una media de 6 endoscopias por cada paciente y la realización de 8 protocolos de análisis clínicos. Los que no necesiten ir a la UCI, sino que ingresen directamente en planta de hospitalización, necesitarán estar ingresados una media de 30 días (rango 24-35), y se habrán realizado 4 endoscopias y 4 protocolos de análisis clínicos.

- Por contra, entre los pacientes que solamente se emplee tratamiento médico, los que necesiten ser ingresados en la UCI estarán una media de 7 días en esta unidad (rango 4-8), y después una media de 28 días en planta (rango 20-37). Se les habrá practicado 4 endoscopias y 6 protocolos de análisis clínicos. Los que no precisen acudir a la UCI, sino que sean hospitalizados directamente en planta, estarán ingresados una media de 28 días (rango 20-37), habiendo necesitado 3 endoscopias y 3 analíticas de rutina.

- En la opción terapéutica de diclofenaco + omeprazol, los pacientes que desarrollen tanto úlceras como otras complicaciones G-I graves, serán tratados con ranitidina e.v. 150 mg/día durante 5 ó 7 días, seguido de 300 mg/día durante 4 semanas (los úlcus) o 6 semanas (las complicaciones G-I graves).

En la Tabla II, se expresa el coste de los diferentes fármacos, procedimientos y pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico y tratamiento de la úlcera y de las complicaciones G-I graves, todo actualizado al año 1998.

El coste de los diferentes medicamentos se ha obtenido del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos) del año 1998, habiéndose escogido el precio de venta al público IVA 4%.

El coste de cada endoscopia se ha estimado en 12.000 ptas. y el de cada prueba analítica e 13.651 ptas. (42). El coste de cada intervención quirúrgica se ha fijado en 650.000 ptas. (43), el coste de cada día de estancia en UCI en 127.720 ptas. (44), y el coste de cada día de hospitalización en planta en 47.176 ptas. (45). Por otra parte, el coste de cada visita al médico generalista se ha estimado en 6.114 ptas., y cada consulta con el especialista se ha fijado en 10.500 ptas. (46).

#### RESULTADOS

En la Figura 1, se refleja el coste del tratamiento durante 6 meses para cada paciente con enfermedad reumática, según se le trate con diclofenaco solo, diclofenaco/misoprostol, diclofenaco + omeprazol o diclofenaco + ranitidina.

Como se observa en la Tabla III, la opción diclofenaco/misoprostol es la que presenta una mejor relación coste/efectividad, siendo la alternativa terapéutica más eficiente de las cuatro evaluadas en el análisis, ya que ha necesitado una menor cantidad de unidades monetarias por cada unidad de efectividad lograda.

TABLA II

COSTES UNITARIOS (EN PESETAS) DE LOS DIFERENTES MEDICAMENTOS, PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y PROCEDIMIENTOS (AÑO 1998), JUNTO CON SU RANGO

	Medicamentos (coste/día)	Rango
Diclofenaco	34	28-56
Diclofenaco/misoprostol	137	-----
Omeprazol e.v.	2.077	2.069-2.087
Omeprazol oral	192	97-308
Ranitidina e.v.	354	291-381
ranitidina oral	201	161-215
	Pruebas complementarias (coste/unidad)	Rango
Endoscopia	12.000	9.500-13.800
Análítica rutinaria	13.651	8.450-14.780
	Procedimientos (coste/unidad)	Rango
Cirugía	650.000	475.000-760.000
	Otros (coste/día)	Rango
Estancia en UCI	127.723	110.000-135.500
Hospitalización en planta	47.176	35.540-53.670
Consulta Médico General	6.114	4.275-7.529
" Especialista	10.500	8.575-13.749

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

TABLA III

RELACIÓN COSTE/EFFECTIVIDAD DE LAS DIFERENTES OPCIONES TERAPÉUTICAS EVALUADAS EN EL ANÁLISIS

	D	D/M	D+O	D+R
Coste global	58.476	40.169	65.122	78.382
Efectividad	0,87	0,951	0,943	0,92
Relación coste/effectividad	67.214	42.238	69.058	85.198
Incremento R-C/E vs D/M	24.976	-----	26.820	42.960

D = Diclofenaco

D/M = Diclofenaco/misoprostol

D+O = Diclofenaco/omeprazol

D+R = Diclofenaco/ranitidina

R-C/E = Relación coste/effectividad

#### ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Dado que el valor de determinadas variables empleadas en este análisis, no son conocidas con total certeza o pueden adoptar diferentes valores en distintos centros (acorde con la variabilidad existente en la práctica médica) (55), se hace imprescindible la realización de un análisis de sensibilidad simple univariante. De esta manera, se podrá evaluar la solidez y robustez de los resultados encontrados, cuando se modifican los valores de las variables que están sometidas a una

mayor incertidumbre y/o que más pueden influir en el resultado final del análisis (56).

En este estudio, se incluyeron en el análisis de sensibilidad las siguientes variables y parámetros:

- Valor mínimo del precio de los medicamentos.
- Rango bajo del coste/día de la hospitalización.
- Rango bajo del coste/día de la estancia en UCI.
- Rango de valores de la incidencia de úlcera gastro-duodenal y de las complicaciones G-I graves producidas cuando se emplean las 4 opciones terapéuticas evaluadas en este estudio.
- Rango de tiempo al que aparecen las úlceras y las complicaciones G-I graves (1 y 2 meses).

El estudio no fue sensible a la variación de ninguna variable como se muestra en la Tabla IV, presentando la alternativa diclofenaco/misoprostol una eficiencia mayor que las otras opciones, incluso en los escenarios más adversos, como cuando se emplea el valor mínimo del precio de los medicamentos involucrados.

#### DISCUSIÓN

Los AINE es uno de los grupos terapéuticos de mayor consumo en todo el mundo, incluido nuestro país. De hecho, durante 1997 se consumieron 27.299 envases de AINEs con receta, lo que supuso un gasto de 33.280 millones de pesetas (57). A esta cifra habría que añadir el consumo de estos medicamentos con compra directa en la oficina de farmacia, y la venta como especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP).

Sin embargo, este grupo farmacológico no está exento de toxicidad, siendo las complicaciones G-I las que producen una mayor morbi-mortalidad (58), originando además un mayor consumo de recursos derivado del uso de medicación

TABLA IV

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD, MODIFICANDO LAS VARIABLES MÁS INFLUYENTES EN EL RESULTADO DEL ESTUDIO

Variables	Relación coste/effectividad			
	D	D/M	D+O	D+R
Precio bajo de Diclofenaco	66.033	42.239	64.358	84.048
Precio bajo de Diclofenaco + Omeprazol	67.214	42.239	49.884	85.198
Precio bajo de Diclofenaco + Ranitidina	67.213	42.239	69.058	75.271
Coste bajo de cada día de hospitalización	59.295	40.185	65.523	79.796
Coste bajo de cada día en UCI	65.991	41.960	65.534	84.330
Rango inferior incidencia de úlcera G-D	58.685	37.087	67.365	81.871
Rango superior incidencia de úlcera G-D	76.093	48.214	72.592	87.943
Rango inferior de complicaciones severas	46.627	38.815	64.760	74.244
Rango superior de complicaciones severas	104.648	47.375	75.917	95.484
Rango inferior de aparición de úlceras y complicaciones	87.564	58.747	90.437	106.344
Rango superior de aparición de úlceras y complicaciones	76.440	49.894	81.524	99.225

D= Diclofenaco

D/M= Diclofenaco + Misoprostol

D+O= Diclofenaco + Omeprazol

D+R= Diclofenaco + Ranitidina

G-D= Gastro-duodenal

UCI= Unidad de Cuidados Intensivos

concomitante y de la realización de pruebas diagnósticas adicionales, junto con las hospitalizaciones y las intervenciones quirúrgicas necesarias (59).

Teniendo en cuenta que los recursos disponibles son limitados, y que el gasto sanitario (y, paralelamente, el gasto farmacéutico) ha sufrido un progresivo y constante crecimiento en los últimos años, sería deseable que siempre se empleasen los medicamentos más eficientes, esto es, los que van a producir los mejores resultados clínicos con el menor coste asociado posible (60). Por este motivo, la eficiencia (que va a ser cuantificada por los análisis de evaluación económica) debería ser un criterio imprescindible a la hora de la toma de decisiones en política de medicamentos, conjuntamente con datos de eficacia, seguridad y calidad (61).

En el mundo de los AINE, una medida que nos permitiría incrementar tremendamente su eficiencia, sería poder disminuir (o mejor eliminar) su mayor causa de morbilidad, la aparición de toxicidad G-I, ya que esto nos permitiría reducir los costes secundarios derivados de su diagnóstico y tratamiento. Además, se ha comprobado que en muchas zonas geográficas de nuestro país, se emplean de forma asidua AINE con un perfil de efectos secundarios elevado, lo que tiende a magnificar este problema (62).

La asociación de misoprostol y diclofenaco en un solo comprimido, ha demostrado ser una medida eficiente en diversos estudios, cuando se ha comparado frente a la administración solitaria de diclofenaco, al presentar una mejor relación coste-efectividad derivada de una menor incidencia de patología G-I grave, que genera un importante consumo de recursos (63,64).

Los resultados de nuestro estudio confirman los hallazgos de otros autores, ya que diclofenaco/misoprostol a demostrado ser una alternativa más coste/efectiva que diclofenaco solo, que la asociación diclofenaco + omeprazol, y que la toma conjunta de diclofenaco + ranitidina. Hay que resaltar que estas ventajas económicas se mantienen incluso en las condiciones más desfavorables para la asociación diclofenaco/misoprostol, tal y como se demuestra con el análisis de sensibilidad efectuado.

Una limitación del estudio ha sido considerar que las reacciones leves no van a generar consumo de recursos (o si apa-

recen van a ser similares en todos los grupos). Aún en el caso de que si produjeran algún coste asociado, éste sería de pequeña magnitud, por lo que no se modificarían prácticamente nada los resultados finales. Otra de las limitaciones, ha sido no haber incluido en el análisis los costes indirectos e intangibles. En estos momentos existe una gran polémica entre los economistas de la salud sobre la pertinencia de su inclusión sistemática, por lo que se decidió no incluirlos.

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de enfermedades osteo-articulares en nuestro país, y la alta prescripción de AINE para su tratamiento sintomático, el empleo de diclofenaco/misoprostol en vez de otros AINE (bien solos o con gastroprotectores) ahorraría una cantidad importante de recursos a las arcas del Sistema Nacional de Salud (SNS), pudiendo ser derivados a financiar otras intervenciones y tecnologías, lo que aumentaría la calidad asistencial del sistema sanitario (65-67).

En un futuro, sería deseable disponer de evaluaciones económicas de la asociación diclofenaco/misoprostol con un horizonte temporal mayor (que explore la terapia de forma crónica, con más años de seguimiento), y por otra parte, realizar evaluaciones económicas de esta asociación *versus* los nuevos inhibidores de la COX-2 en desarrollo, ya que los datos preliminares indican que su perfil de seguridad va a ser mejor, por lo que es muy posible que su eficiencia sea también superior (68).

#### APÉNDICE I

Composición del panel de expertos consultado para la realización de este estudio

##### REUMATÓLOGOS

Nicolas Chozas. Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz)  
Juan A. Castellano. Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)

##### TRAUMATÓLOGOS

José Luis López. Hospital de Sagunto  
Miguel A. Gómez. Hospital de Cruces (Vizcaya)

##### GASTROENTERÓLOGOS

Jaime Enríquez. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)  
Rafael Gil. Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)

##### MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Juan José Monteagudo. Centro de Salud Trinitat (Valencia)  
Lorenzo Borra. Cap Gracia (Barcelona)

## Bibliografía

- Battle-Gualda E, Jovani V, Ivorra J, Pascual E. Las enfermedades del aparato locomotor en España. Magnitud y recursos humanos especializados. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 91-105.
- Roig D. Artritis Reumatoide. Barcelona. Doyma 1988.
- Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 589-604.
- Ballina F, Martín P, Paredes B, Hernández R, Cueto A. Epidemiología de las enfermedades reumáticas en el Principado de Asturias. *Aten Primaria* 1993; 11: 219-224.
- Wilson M, Michet C, Ilstrup D. Idiopathic symptomatic osteoarthritis of the hip and knee: a population-based incidence study. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1214-1221.
- Whelley D, McKenna SP, De Jong Z, Van Der Heijda D. Quality of life in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 884-888.
- McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 781-790.
- Allaire SH, Prashker MJ, Meenan RF. The cost of rheumatoid arthritis. *Pharmaco Economics* 1994; 6: 513-522.
- Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract.: the double edged sword. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 5-18.
- Zeidler H. Epidemiology and economics of NSAIDs-induced gastropathy. *Scand J Rheumatol* 1992; 21(Suppl 2): 3-8.
- Committee on safety of medicines. Update. Non-steroidal antiinflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. *BMJ* 1986; 292: 614.
- Agrawal N. Risk factors for gastrointestinal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Fam Pract* 1991; 32: 619-624.
- Johnson AG, Day RO. The problems and pitfalls of NSAIDs therapy in the elderly. Part I. *Drugs & Aging* 1991; 1: 130-143.
- Lanas A, Arroyo MT. Patogenia y profilaxis de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Gastroenterol* 1998; 1: 155-172.

15. Gené J, Prieto A, Catalán A. Protección gástrica en el tratamiento con AINE. *Aten Primaria* 1997; 19: 207-210.
16. Phillips AC, Polissar RP, Simon LS. NSAIDs and the elderly. Toxicity and economic implications. *Drugs & Aging* 1997; 10: 119-130.
17. Hudson N, Everitt S, Hawkey CJ. Interobserver variation in assessment of gastroduodenal lesions associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1994; 35: 1030-1032.
18. Geis GS, Stead H, Wallmark C-B, Nicholson DA. Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAIDs in patients with RA or OA, and interim report on prevention by misoprostol/diclofenac-associated lesions. *J Rheumatol* 1991; 18 (Suppl 28): 11-14.
19. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105 (IB): 31S-38S.
20. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factors models. *Am J Med* 1991; 91: 213-222.
21. Martín de Argila C, Moreira V, Gisbert JP. Lesiones gastrointestinales producidas por antiinflamatorios no esteroideos: manifestaciones clínicas, factores de riesgo, fisiopatología, prevención y tratamiento. *An Med Interna (Madrid)* 1995; 12: 85-96.
22. Bloom BS. Direct medical costs of disease and gastrointestinal side effects during treatment for arthritis. *Am J Med* 1988; 84 (Suppl 2A): 20-24.
23. De Pourvoirville G. The iatrogenic cost of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (Suppl 1): 19-24.
24. De Pourvoirville G. Evaluating the real cost of NSAID therapy: "shadow costs" relating to the treatment of gastrointestinal side effects. *Br J Med Econ* 1992; 5: 45-50.
25. Lanza FC. Prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions: A commentary on the new data. *Am J Med* 1998; 104 (3A): 75S-78S.
26. Laugtry HD, Wilde MI. Omeprazole: a review of its use in helicobacter pylori infection, gastro-oesophageal reflux disease and peptic induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1998; 56: 447-486.
27. Silverstein FE. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs. The development of misoprostol-from hypothesis to clinical practice. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 447-458.
28. Walt RP. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med* 1992; 327: 1575-1580.
29. Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119: 257-262.
30. Grazioli I, Avossa M, Bogliolo A, Broggin M, Carcassi A, Carcassi U, et al. Multicenter study of the safety/efficacy of misoprostol in the prevention and treatment of NSAID-induced gastroduodenal lesions. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 289-294.
31. Barradell LB, Whittington R, Benfield P. Misoprostol: pharmacoeconomics of its use as prophylaxis against gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmaco Economics* 1993; 3: 140-176.
32. Gabriel SE, Jaakkimainen RL, Bombardier C. The cost-effectiveness of misoprostol for nonsteroidal antiinflammatory drug-associated adverse gastrointestinal events. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 447-459.
33. Maetzel A, Ferraz MB, Bombardier C. The cost-effectiveness of misoprostol in preventing serious gastro-intestinal events associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 16-25.
34. Davis R, Yarker YE, Goa KL. Diclofenac/misoprostol. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in painful inflammatory conditions. *Drugs & Aging* 1995; 7: 372-393.
35. Viana de Queiroz M, Beaulieu A, Kruger K. Double-blind comparison of the efficacy of diclofenac/misoprostol and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994; 14: 5-13.
36. Verdickt W, Moran C, Hantzel H, Fraga AM, Stead H, Geiss GS. A double-blind comparison of the gastroduodenal safety and efficacy of diclofenac and a fixed dose combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatol* 1992; 21: 85-91.
37. Bolten W, Melo Gomes JA, Stead H, Geis GS. The gastroduodenal safety and efficacy of the fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 753-758.
38. Doherty M. The efficacy of Arthrotec in the treatment of osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1992; 21 (Suppl 96): 15-21.
39. Kiff PS, Stead H, Morant SV, Shield MJ. Arthrotec, diclofenac and ibuprofen in general practice. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994; 14 (Suppl): 31-37.
40. Evans C. The use of consensus methods and expert panels in pharmacoeconomic studies. Practical applications and methodological shortcomings. *Pharmaco Economics* 1997; 12: 121-129.
41. Raskin JB, White RH, Jackson JE. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: A comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995; 123: 344-350.
42. Tarifas de facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza, servicio Vasco de Salud. *Boletín Oficial del País Vasco* del 30 de Enero de 1998.
43. Cano T, Galvez R. Coste del trasplante hepático. *Rev Esp Transp* 1998; 7: 6-12.
44. Barrientos R, Morales C, Robas A, Sánchez MM. Costes de un servicio de cuidados intensivos polivalentes. *Med Intensiva* 1993; 17: 40-46.
45. Proyecto coste por proceso. *Hospitales Insalud*. Instituto Nacional de la Salud. Madrid 1995.
46. García FM, Iñesta A. estudio coste-efectividad de diferentes pautas de erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes diagnosticados de úlcera duodenal en un área de salud. *Farm Clin* 1997; 14: 570-580.
47. McKenna F. Diclofenac/Misoprostol. The European clinical experience. *J Rheumatol* 1998; 25 (Suppl 51): 21-30.
48. Fries F. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol* 1991; 18 (Suppl 28): 6-10.
49. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249.
50. De Pourvoirville G. The economic consequences of NSAIDs induced gastrointestinal damage. *Br J Med Econ* 1992; 2: 93-102.
51. Knill-Jones R. An economic evaluation of Arthrotec in the treatment of arthritis. *Br J Med Econ* 1992; 5: 51-58.
52. Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors: Pharmacology and rationale for use in in gastro-intestinal disorders. *Drugs* 1998; 56: 307-335.
53. Lancaster-Smith MJ, Jaderberg ME, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut* 1991; 32: 252-255.
54. Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1998; 297: 1017-1021.
55. Marión J, Peiro S, Márquez S, Meneu R. Variaciones en la práctica médica: importancia, causas e implicaciones. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 382-390.
56. Agro KE, Bradley CA, Mittmann N, Iskadjian M, Ilersich AL, Eimeron TR. Sensitivity analysis in health economic and pharmacoeconomic studies. *Pharmaco Economics* 1997; 11: 75-88.
57. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1997. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 123-126.
58. Henry D, Lim LL, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-1566.
59. De Pourvoirville G. The iatrogenic cost of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (Suppl 1): 19-24.
60. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 143-149.
61. Soto J. Estudios de farmacoeconomía en asistencia especializada: principios, métodos y aplicaciones prácticas. *An Med Interna (Madrid)* 1999; 16: 41-46.
62. Romo C, Martín MJ, Motilva V, Alarcón de la Lastra C. Uso racional de antiinflamatorios no esteroideos en atención primaria. *Aten Primaria* 1998; 22: 177-180.
63. Al MJ, Michel BC, Rutten FFH. The cost effectiveness of diclofenac plus misoprostol compared with diclofenac monotherapy in patients with rheumatoid arthrititis. *Pharmaco Economics* 1996; 10: 141-151.
64. Golstein JL, Larson LR, Yamashita BD, Boyd MS. Management of NSAID-induced gastropathy: an economic decision analysis. *Clin Ther* 1997; 19: 1496-1509.
65. Hornett G. The cost of treating arthritis in General Practice. *Br J Med Econ* 1992; 5: 23-28.
66. Goldstein JL, Larson LR, Yamashita BD. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy: clinical and economic implications of a single-tablet formulation of diclofenac/misoprostol. *Am J Man Care* 1998; 4: 687-697.
67. McCabe CJ, Akehurst RL, Kirsch J, Whitfield M, Backhouse M, Woolf AD, et al. Choice of NSAID and management strategy in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Pharmaco Economics* 1998; 14: 191-199.
68. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-314.