

PROBLEMAS CON LOS ESTUDIOS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

Maribel Salas
Jaime J. Caro

RESUMEN

El trasplante renal representa un problema para países en periodo de transición epidemiológica debido a que se requieren muchos recursos tanto humanos como materiales para llevar a cabo un programa.

Durante los últimos 15 años ha aumentado el interés en la aplicación de estudios de costo-efectividad en el área médica, debido al incremento sustancial que representa para un sistema de salud el cuidado médico comparado con la escasez de recursos.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen como posibilidades de tratamiento el trasplante, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Diferentes esfuerzos se han realizado para poder describir el modelo de enfermedad renal en etapa terminal. El modelo muestra que desde la detección de la insuficiencia renal se determina si el paciente es o no candidato a trasplante renal. Los pacientes que no son elegibles se entrenan para el manejo de la diálisis peritoneal. A los pacientes que son candidatos para trasplante renal se les determina si el riñón será de donador vivo relacionado o bien de cadáver y mientras esperan son entrenados para recibir diálisis peritoneal, ya sea hemodiálisis o bien diálisis con catéter blando y puede ser en su casa o en el hospital. Después de un periodo de espera variable, los pacientes son hospitalizados para el trasplante. Una vez que el paciente ha recibido su trasplante, éste puede aceptar el injerto e integrarse a sus actividades cotidianas. Sin embargo, el paciente también puede sufrir de rechazo del injerto, pérdida del riñón trasplantado y regresar a diálisis. Los pacientes con un segundo trasplante o más riñones trasplantados representan menos del 3% de todos los pacientes con enfermedad renal terminal y los datos de supervivencia son limitados. En este modelo se considera que la muerte puede ocurrir en cualquier etapa del proceso.^{1,2}

Este modelo ha servido como base para los estudios de costo-efectividad y requieren de mayor refinamiento para evaluación de sensibilidad del modelo. Nosotros identificamos los problemas que se presentan al desarrollar estudios de costo-efectividad en el área de trasplante renal y cuya solución podría ayudarnos a mejorar la calidad de los datos obtenidos.

Palabras clave: Costo-eficacia, estudios económicos, trasplante, trasplante renal, costo, fármacos, inmunosupresores.

ABSTRACT

Renal transplantation represents a problem for countries that are in the epidemiologic transition period, since it requires many human and facility resources. During the last 15 years, there has been an increased interest in the application of cost-effectiveness studies to the medical field. It is a consequence of increasing expenditures for medical care and a realization that we live in a world of scarce resources.

A patient with chronic renal failure has different treatment possibilities: transplantation; hemodialysis, and peritoneal dialysis. There has been described a model of end-stage renal disease. This model shows that at onset, the patient's candidacy for transplantation is determined. Patients not eligible for a transplant are placed either in a center or, after brief training period, on hemodialysis. Patients who are candidates for transplantations are designated to receive a live relative or cadaver-donor transplant and dialysis at a center or at home while awaiting transplantation. After a variable awaiting period, the patient is hospitalized for transplantation. Some transplanted patients will suffer graft rejection, lose their transplanted kidney, and return to dialysis. Second or subsequent transplants involve less than 3% of all end-stage renal disease patients and available survival data are limited. Death may occur at any stage.^{1,2}

This model is the basis of cost-effectiveness studies and more sensitivity studies are required to assess the model. We identify some issues of cost-effectiveness studies in renal transplantation that may improve the quality of data collection.

Keywords: Cost-effectiveness, economic studies, transplant, renal transplantation, cost, immunosuppressor drugs.

ARTÍCULO SOLICITADO POR INVITACIÓN; RECIBIDO EL 4 DE FEBRERO DE 1999.

J.J.C./M.S. Caro Research, Boston Mass, U.S.A.
M.S. Pharmacoepidemiology Unit, Erasmus University, Holland.
J.J.C. Director de Farmacoeconomía, McGill University, Canadá.

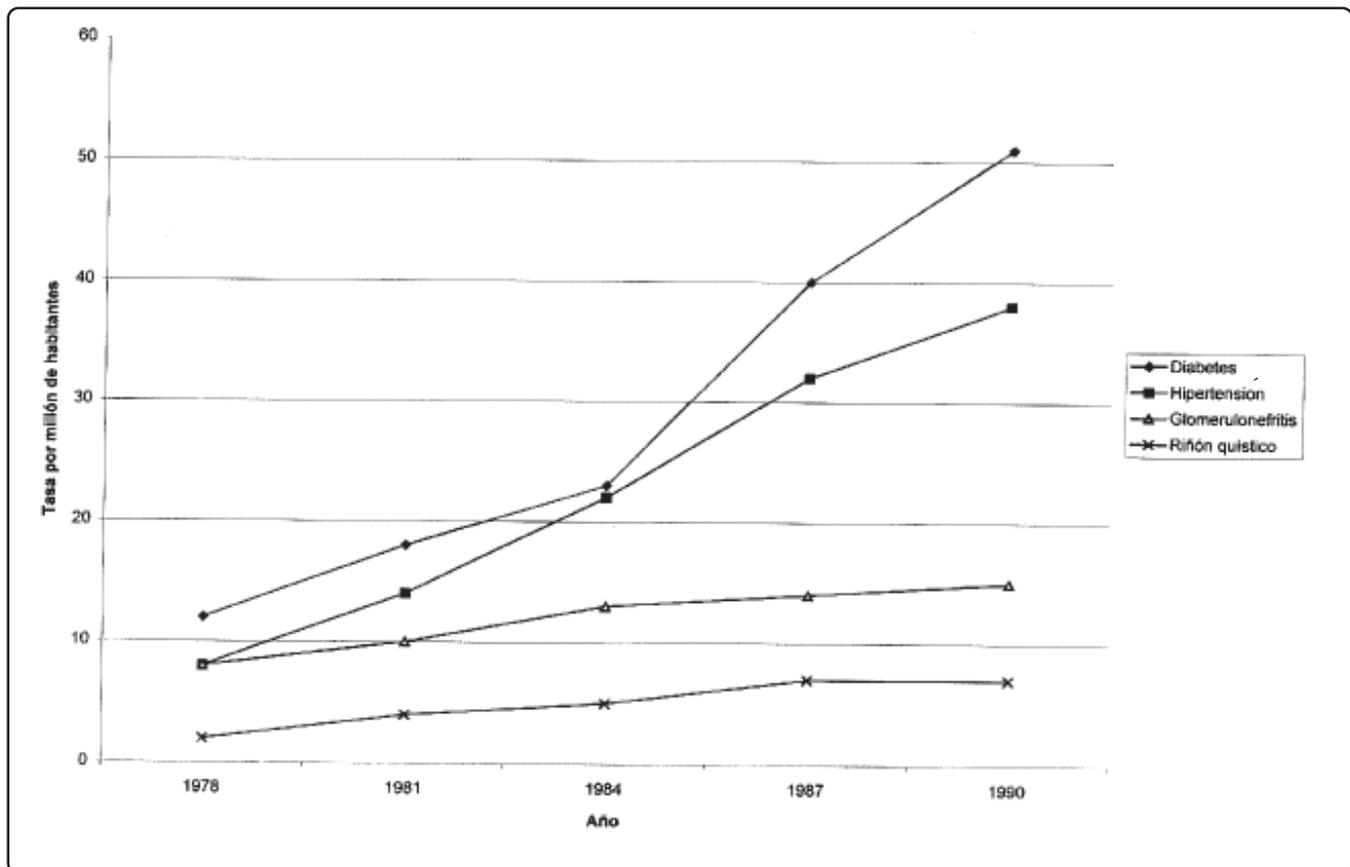
INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal es el punto final de muchas enfermedades y está aumentando su presencia en diferentes países. Esto se debe al incremento, tanto en las expectativas de vida como en la frecuencia de las enfermedades crónicas. Existe un importante y significativo aumento en las tasas de incidencia de insuficiencia renal debido a enfermedades primarias, mientras que las enfermedades secundarias como la diabetes y la hipertensión están sufriendo un importante incremento desde los años setenta hasta los noventa (Gráfica 1).

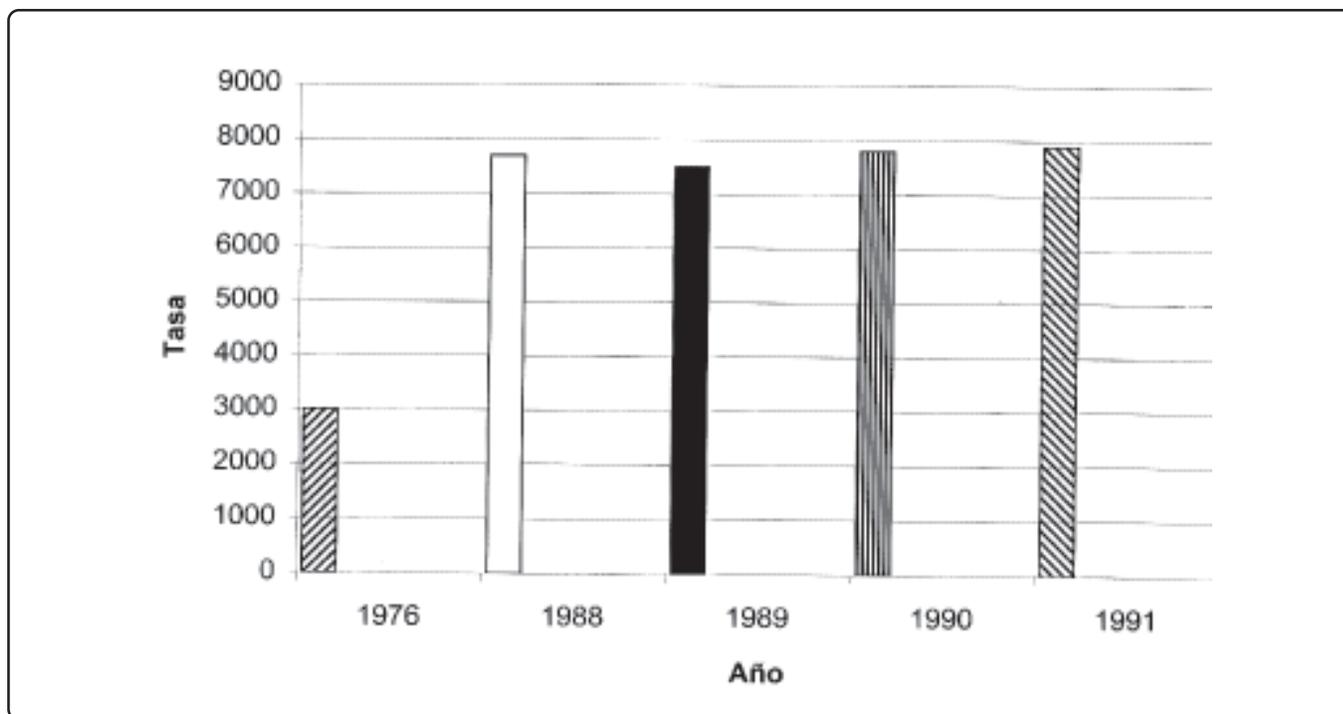
Desde 1956, Merrill y colaboradores reportaron el primer trasplante renal exitoso que se llevó a cabo entre gemelos univitelinos en el hospital "Petar Bent Brigham" en Boston.³ Desde entonces, el trasplante renal ha avanzado rápidamente y se ha convertido en un tratamiento estandarizado para la insuficiencia renal irreversible.⁴ Ésta es una área que está creciendo cada vez más y se espera que en el futuro el número de trasplantados renales se incremente así como también los episodios de rechazo de injerto.⁵ Durante las décadas de los setenta a ochentas, los trasplantes renales se han incrementado hasta el triple mientras que de los ochentas a los noventa el número de trasplantados ha permanecido estable (Gráfica 2). Este periodo de estabilidad refleja uno de los mayores problemas en los trasplantes y del principal obstáculo para su expansión como es la donación de órganos.^{5,6,7}

De hecho, la tasa de donación de órganos se ha mantenido estable con casi 7,000 donaciones de órganos en 1990, 5,000 procedentes de cadáver y el resto de donadores vivos relacionados. Este periodo de estabilidad conlleva a que las listas de pacientes en espera de un riñón sigan creciendo.⁵ En abril de 1992, 26,463 personas estuvieron en lista de espera para ser trasplantados del riñón en los Estados Unidos, mientras que en Suecia de 1862 pacientes en diálisis, el 23% estaba en espera del trasplante.⁵ Por lo tanto, cuando un paciente recibe un trasplante renal es indispensable prevenir la pérdida del injerto o del riñón.

Diferentes avances se han logrado en este rubro debido a la estandarización y mejoría de las técnicas quirúrgicas así como del tratamiento inmunosupresor.^{5,6} El uso de fármacos inmunosupresores ha mejorado considerablemente los resultados de los pacientes disminuyendo en ellos la frecuencia y severidad de los episodios de rechazo renal agudo. Como todos los pacientes trasplantados requieren la administración de inmunosupresores para prevenir los episodios de rechazo, los diferentes grupos de investigación han establecido las bases para el tratamiento inmunosupresor como son el empleo de ciclosporina A, azatioprina, esteroides y anticuerpos anti-linfocitos (OKT3, ATGAM, M-ALG). Hasta la fecha, la sugerencia es emplear regímenes de tratamiento combinados y



Gráfica 1. Tasa de incidencia de insuficiencia renal crónica tratada por enfermedad primaria.



Gráfica 2. Trasplante renal en Estados Unidos de Norteamérica.

lo más probable es que en el futuro la tendencia sea la misma.⁸ Sin embargo, se debe considerar que aún después de recibir los inmunosupresores, el paciente puede presentar rechazo, no rechazo o muerte.

Por otro lado, los inmunosupresores no son fármacos inocuos y suprimen las respuestas inmunológicas del huésped predisponiéndolos a infecciones por oportunistas. Algunos fármacos dan lugar a reacciones anafilácticas severas particularmente nefrototoxicidad y hepatotoxicidad. Otros tienen efectos teratogénicos potenciales y pueden producir neoplasias malignas hasta 100 veces más que en la población general del mismo rango de edad. Se sabe que estos riesgos se incrementan en forma proporcional a la carga total de inmunosupresor administrado.^{9,10,11,12}

Como factores adicionales se encuentran los costos asociados con el procedimiento de trasplante *per se*¹³ y los inmunosupresores empleados. Algunos economistas han considerado que el trasplante renal es un procedimiento costoso y de lujo, aunque no han mencionado los costos de no emplear este procedimiento.^{5,6,7} En Estados Unidos los gastos del presupuesto de salud nacional total se incrementaron de 74.7 billones de dólares en 1970 a 322.4 billones en 1982.^{14,15} Éste representa otro problema en los trasplantes renales, dado que un típico trasplante renal de cadáver no complicado cuesta 50,000 dólares o más por la cirugía inicial y miles de dólares al año por el tratamiento crónico con inmunosupresores.¹⁶

En Estados Unidos, con el advenimiento de las modificaciones a la Ley de Seguridad Social de 1972, la enfermedad renal

terminal pudo ser financiada por el Gobierno Federal. Sin embargo, los gastos invertidos en esta enfermedad son grandes y los pacientes están compitiendo continuamente por los limitados recursos de salud, con otros pacientes que presentan otras condiciones médicas catastróficas o crónicas.¹⁷ En 1978, la administración al cuidado de la salud estimó que el programa anual renal estaba costando alrededor de 600 millones de dólares¹⁸ y para 1987 se incrementó a 1.9 billones.¹⁹

En diferentes estudios se analizaron los principales tipos de tratamiento de la enfermedad renal terminal: hemodiálisis intradomiciliaria, hemodiálisis en centros especializados, trasplante de donador vivo relacionado y trasplante de cadáver, siendo la hemodiálisis intradomiciliaria un procedimiento más costo-efectivo que la diálisis en centros especializados. Sin embargo, el tipo de tratamiento con mayor costo-efectividad promedio fue el trasplante con donador vivo relacionado, seguido de hemodiálisis intradomiciliaria. El tratamiento más costo-inefectivo fue la hemodiálisis en centros especializados. Esto es importante de subrayar puesto que en 1983, cerca del 75% de los tratamientos de enfermedad renal terminal correspondió a hemodiálisis en centros especializados.

En conclusión, los principales problemas involucrados en los estudios de costo-efectividad de fármacos inmunosupresores empleados en trasplante renal son: escasez de donadores, efectos adversos y costos de fármacos inmunosupresores.

PROBLEMAS METODOLÓGICOS EN LOS PROTOCOLOS DE TRASPLANTE RENAL
Los problemas más frecuentes son:

1. Disponibilidad de datos de sobrevida de programas individuales.
2. Pequeños tamaños de muestra poblacional.
3. Ausencia de seguimiento de los pacientes participantes.
4. Interpretación inconsistente de las tasas de sobrevida y sesgos en la selección de pacientes.
5. Ausencia de consenso sobre el tiempo, duración y tipo de tratamiento entre los centros de trasplante.
6. Ausencia de base de datos que unan los datos clínicos con los económicos.

Con relación a los costos: falta de evaluación de costos de tratamiento relevantes y no sólo los de adquisición de medicamentos. Inhabilidad para controlar las variables específicas por la carencia de información y de procesos de aleatorización en los diversos protocolos. Ausencia de datos en estudios clínicos sobre el perfil de efectos adversos farmacológicos.

La estimación de costos se complica con: la combinación de diferentes máquinas, instalaciones, personal, seguimiento variable, frecuencia de tratamiento y ausencia de métodos estándares para estimar las fuentes actuales de pago y prácticas institucionales.

También influyen la ausencia de datos sobre los costos de recursos totales para la sociedad, el costo del tiempo de transportación del paciente al hospital y del tiempo empleado, gastos de mantenimiento durante los procedimientos, pérdida de producción laboral y el impacto sobre la familia y servicios sociales.

Además los costos promedio como base para los estudios de costo-efectividad y los costos de tratamiento, el tratamiento actual y el seguimiento no son considerados para estimar los costos directos.

Existe la ausencia de información sobre los costos que son difíciles de estimar e incluyen el entrenamiento, educación, investigación y costos por administración en el hospital.

Finalmente, el trasplante renal es el tratamiento más costo-efectivo de la enfermedad renal en etapa terminal pero es necesario determinar los costos que implica para la sociedad, particularmente para los países en vías de desarrollo.

REFERENCIAS

1. Roberts SD, Maxwell DO, Gross TL. Cost-effective cure of end-stage renal disease: a billion dollar question. *Ann Intern Med* 1980; 92 (part I): 243-248.

2. Bornes BA, Bergan JJ, Braun WE. The 13th Report of the Human Renal Transplant Registry. *Transp Proc* 1977; 9: 9-26.

3. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH. Successful homo-transplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956; 160: 277-282.

4. Karlberg I, Scherstein T. Human Organ Transplantation. *World Health Forum* 1989; 10: 228-234.

5. Karlberg I, Nyberg G. Cost-effectiveness studies of renal transplantation. *Int J of Tech Assess in Health Care* 1995; 11: 611-622.

6. Nikolic-Paterson DJ, Kerr PG, Lan HY, Tesch Gh, Atkins RC. Deoxyspergualin: a new immunosuppressive drug for the treatment of auto-immune disease. *Nephron* 1995; 70: 391-6.

7. Vanrenterghem Y, Waer M, Christiaens R, Roels L, Growez J, Michiels P. Long-term results after cadaver kidney transplantation have also improved over the last two decades. *Transpl Proc* 1991; 23: 1265-6.

8. Barry JM. Immunosuppressive drugs in renal transplantation. *Drugs* 1992; 44: 554-566.

9. Klintmalm GBG, Iwatsuki S, Starzl TE. Nephrotoxicity of cyclosporin A in liver and kidney transplant patients. *Lancet* 1981; i: 470-1.

10. European Multicentre Trial Group. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 1983; 986-9.

11. Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporin A in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 309: 809-15.

12. Jaeger P, Bovey E, Burnier M, *et al*. Nephrotoxicity of cyclosporine. *N Engl J Med* 1986; 315: 1291-2.

13. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press 1987.

14. US Department of Commerce, Bureau of the Censes. *Statistical Abstract of the US 1984*. Washington DC. Government Printing Office, 1984.

15. Birnbaum H. *The cost of catastrophic illness*. Lexington Mass DC Health and Co, 1978.

16. Schommer CJ, Pleil MA, Pathak SD. Two approaches to comparing hospital charges between cadaveric renal transplant patients who receive orthoclone OKT3 sterile solution or ATGAM sterile solution for induction therapy. *Clin Ther* 1995; 17: 749-769.

17. Caplan AL. Kidneys, ethics and politics: policy of the ESRD experience. *J Health Politic Policy* 1981; 6: 488.

18. Stange PV, Sumner TA. Predicting treatment, cost and life expectancy for end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 372-8.

19. Chetwynd J, Swainson Ch. The cost of renal transplants. *NZ Med J* 1987; 100: 247-8.