



EL VALOR DEL MEDICAMENTO DESDE UNA PERSPECTIVA SOCIAL EN ARGENTINA Y EN PAÍSES DE SU ENTORNO

EL VALOR DEL MEDICAMENTO DESDE UNA PERSPECTIVA SOCIAL EN ARGENTINA Y EN PAÍSES DE SU ENTORNO

Julio 2020

Realizado por:

weber

Con la colaboración de:



Autor:

weber®

Informe dirigido por:

Álvaro Hidalgo-Vega

Agradecemos las valiosas
aportaciones realizadas a este
informe por parte de:

Esteban Lifschitz,
Natalia Jorgensen,
Pablo Juan Macadam,
Juan Pablo Denamiel
y Manuela Robba.

Edita:

© Fundación Weber
C/ Moreto, 17
28014 Madrid

email: marta.mendez@weber.org.es

ISBN: 978-84-949427-8-5

D.L.: M-11475-2020

doi: <https://doi.org/10.37666/L10-2020>

Julio 2020



ÍNDICE

	LISTADO DE ACRÓNIMOS	7
	INTRODUCCIÓN	9
1	EL VALOR DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA	11
	HIGHLIGHTS	13
	1.1. LA INNOVACIÓN COMO CONCEPTO	14
	1.2. INNOVACIÓN FARMACÉUTICA	16
	1.3. EL VALOR DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA	19
	1.4. EL VALOR DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA EN AMÉRICA LATINA	27
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
2	CONTRIBUCIÓN ECONÓMICA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	31
	HIGHLIGHTS	33
	2.1. IMPORTANCIA DEL SECTOR FARMACÉUTICO PARA LA ECONOMÍA	34
	■ 2.1.1. La contribución directa del sector farmacéutico a la economía nacional argentina	34
	■ 2.1.2. Efectos multiplicadores del sector farmacéutico	35
	2.2. CONTRIBUCIÓN DE LOS ASOCIADOS DE CAEME A LA ECONOMÍA ARGENTINA	37
	■ 2.2.1. Contribución de CAEME al empleo	38
	■ 2.2.2. Contribución de CAEME a la producción y el valor agregado	38
	■ 2.2.3. Contribución de CAEME a la investigación y desarrollo	39
	■ 2.2.4. Contribución de CAEME a las exportaciones	41
	■ 2.2.5. Contribución de CAEME a la recaudación de impuestos	42
	■ 2.2.6. CAEME y la responsabilidad social corporativa	42
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
3	RESULTADOS EN SALUD	45
	HIGHLIGHTS	47
	3.1. INTRODUCCIÓN	48
	3.2. METODOLOGÍA	48
	3.3. EVOLUCIÓN DE LOS PRINCIPALES INDICADORES DE SALUD EN ARGENTINA	49
	■ 3.3.1. Esperanza de vida	50
	■ 3.3.2. Mortalidad	55
	3.4. RESULTADOS EN SALUD EN ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES	61
	■ 3.4.1. Cáncer	61
	■ 3.4.2. Enfermedades cardiovasculares	83
	■ 3.4.3. Diabetes mellitus	88
	■ 3.4.4. Enfermedades respiratorias	91
	■ 3.4.5. Enfermedad de Parkinson	95
	■ 3.4.6. Esclerosis múltiple	99
	■ 3.4.7. Artritis reumatoidea	102
	■ 3.4.8. Psoriasis	106
	■ 3.4.9. Trastornos mentales	109
	3.5. RESULTADOS EN SALUD EN ENFERMEDADES TRANSMISIBLES	115
	■ 3.5.1. VIH/sida	115
	■ 3.5.2. Hepatitis C	124
	■ 3.5.3. Vacunas	126

■ 3.5.4. Otras enfermedades transmisibles en la región	130
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	135
4 AHORRO EN COSTOS DIRECTOS E INDIRECTOS DE LOS MEDICAMENTOS.....	151
HIGHLIGHTS	153
4.1. INTRODUCCIÓN	154
4.2. METODOLOGÍA	155
4.3. AHORRO EN COSTOS DIRECTOS	156
■ 4.3.1. Estimaciones de ahorros a nivel agregado.....	156
■ 4.3.2. Ahorros por patología	157
■ 4.3.2.1. Tratamiento del cáncer	158
■ 4.3.2.2. Tratamiento de las enfermedades coronarias y accidente cerebrovascular.....	158
■ 4.3.2.3. Tratamiento de la diabetes mellitus	160
■ 4.3.2.4. Patologías relacionadas con la salud mental.....	162
■ 4.3.2.5. Tratamiento de la esclerosis múltiple	163
■ 4.3.2.6. Tratamiento de la artritis reumatoidea.....	163
■ 4.3.2.7. Tratamiento del VIH	164
■ 4.3.2.8. Tratamiento de la hepatitis C.....	166
■ 4.3.2.9. Prevención con vacunas.....	167
■ 4.3.3. El impacto económico de la adherencia al tratamiento	168
4.4. AHORRO EN COSTOS INDIRECTOS	169
■ 4.4.1. Productividad laboral.....	170
■ 4.4.2. Discapacidad y mortalidad prematura	171
4.5. ENFERMEDADES AUTÓCTONAS EN LATINOAMÉRICA - LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	172
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	176
ANEXO	178
5 ASPECTOS REGULATORIOS RELEVANTES PARA EL ACCESO A LA INNOVACIÓN	185
HIGHLIGHTS	187
5.1. INTRODUCCIÓN	188
5.2. EL SISTEMA DE SALUD ARGENTINO	188
■ 5.2.1. Organización y cobertura.....	188
■ 5.2.2. Marco regulatorio del sistema de salud	190
■ 5.2.2.1. Federalismo	190
■ 5.2.2.2. Regulación de los subsectores.....	191
■ 5.2.2.3. Canasta de prestaciones en salud.....	192
5.3. REGULACIÓN DEL MERCADO DE MEDICAMENTOS.....	193
■ 5.3.1. Registro sanitario y permiso de comercialización	193
■ 5.3.1.1. ANMAT	194
■ 5.3.1.2. Requisitos normativos para elaboradores, importadores y distribuidores de especialidades medicinales.....	195
■ 5.3.1.3. Sistemas de vigilancia	200
■ 5.3.2. Regulación del financiamiento y la cobertura	202
■ 5.3.3. Políticas de reembolso	203
■ 5.3.4. Regulación de precios	204
■ 5.3.5. Regulación de la prescripción.....	205
5.4. PATENTES DE MEDICAMENTOS.....	206
■ 5.4.1 ¿Qué es una patente? Su importancia para la innovación en salud	206
■ 5.4.2. Evolución de la protección de la propiedad intelectual en Argentina.....	207
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	212
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	215
RECOMENDACIONES	217
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	219
ANEXO DE FICHAS.....	220

LISTADO DE ACRÓNIMOS

AAD: Antivirales de acción directa	EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente
ABPI: Association of the British Pharmaceutical Industry	EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ACV: Accidente Cerebrovascular	EQ-5D: EuroQol-5 Dimensiones
ADPIC: Acuerdo sobre los aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio	ESC: European Society of Cardiology
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	ETESA: Evaluación de tecnologías sanitarias
ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	EUR: Euro
APE: Administración de Programas Especiales	FDA: Federal Drug Administration
AR: Artritis Reumatoide	FSR: Fondo Solidario de Redistribución
ARS: Peso argentino	GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ARV: Antirretroviral	HAART: High active anti-retroviral therapy
ATC: Antidepresivos tricíclicos	HbA1C: Hemoglobina glucosilada
AVAC: Año de vida ajustado por calidad	HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
AVG: Año de vida ganado	HTA: Hipertensión arterial
BRL: Real de Brasil	IAM: Infarto agudo de miocardio
CAEME: Cámara Argentina de Especialidades Medicinales	IARC: International Agency for Research on Cancer
CAOIC: Cámara Argentina de Organizaciones de Investigación Clínica	IFA: Ingredientes farmacéuticos activos
COP: Peso colombiano	I+D: Investigación y Desarrollo
CPV: Consejería y prueba voluntaria	IHME: Institute for Health Metrics and Evaluation
CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud	INAME: Instituto Nacional de Medicamentos
DALY: Disability adjusted life years	INC: Instituto Nacional del Cáncer
DECBR: Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos	INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos
DEIS: Dirección de Estadísticas e Información en Salud	INPI: Instituto Nacional de Propiedad Industrial
DERM: Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos	ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
DFGR: Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo	LABA: Agonista beta-2 de acción prolongada
DM: Diabetes mellitus	LAMA: Anticolinérgico de acción prolongada
DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire	LDL-C: Low density lipoprotein - Cholesterol
ECV: Enfermedad cardiovascular	MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations	MDD: Major depressive disorder (ver TDM)
EMA: European Medicines Agency	NHS: National Health Service
EMP: Empresas de medicina prepagada	OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
	OMC: Organización Mundial del Comercio
	OMS: Organización Mundial de la Salud

ONU: Organización de las Naciones Unidas	RITA: Registro Institucional de Tumores en Argentina
OPS: Organización Panamericana de la Salud	RVS: Respuesta viral sostenida
OSN: Obras sociales nacionales	SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Program
OSP: Obras sociales provinciales	SNFV: Sistema Nacional de Farmacovigilancia
PAHO: Pan American Health Organization	SOLAPSO: Sociedad Latinoamericana de Psoriasis
PAMI: Programa de Atención Médica Integral	SSS: Superintendencia de Servicios de Salud
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale	SUR: Sistema Único de Reintegros
PASI: Psoriasis Area and Severity Index	TAE: Tasa estandarizada por edad
PCT: Patent Cooperation Treaty	TAG: Trastorno de ansiedad generalizada
PETS: Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	TARV: Terapia antirretroviral
PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America	TDM: Trastorno depresivo mayor
PIB: Producto interior bruto	TNF: Factor de necrosis tumoral
PMO: Programa Médico Obligatorio	TxITS: Tratamiento de infecciones de transmisión sexual
PrEP: Profilaxis preexposición	UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale
Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire	USD: Dólares de Estados Unidos
RCEI: Ratio costo-efectividad incremental	VHC: Virus de la hepatitis C
REM: Registro de Especialidades Medicinales	VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
	VPH: Virus del papiloma humano

INTRODUCCIÓN

Junto con las mejoras sociales, económicas, demográficas, sanitarias y epidemiológicas, los medicamentos constituyen una de las innovaciones que más han contribuido al bienestar de la sociedad a lo largo de la historia, ayudando a mejorar sustancialmente la esperanza de vida, el estado de salud y la calidad de vida de las personas.

Los fármacos no solo han permitido la cura y la prevención de muchas enfermedades, sino que también han ayudado a aliviar síntomas, acelerar el tiempo de recuperación, aminorar efectos adversos e interacciones, prevenir discapacidades y encontrar nuevas vías de administración más convenientes para el paciente. No podemos olvidar el antes y el después que supuso, en los primeros tiempos, el desarrollo de la penicilina, la morfina o las vacunas. En los últimos años, la medicina personalizada ha hecho posible la adaptación de terapias celulares avanzadas al propio paciente con resultados muy prometedores.

Los medicamentos innovadores cobran especial protagonismo en la actual pandemia mundial provocada por la COVID-19, uniendo fuerzas para tratar de contener y erradicar el virus lo más rápidamente posible, con nuevas técnicas diagnósticas, tratamientos con antirretrovirales u otras moléculas, y la investigación de una nueva vacuna que impida la transmisión de la enfermedad.

Indirectamente, estos avances científicos también han contribuido al desarrollo económico y social, al construir sociedades más saludables y productivas. Así, además de aportar beneficios clínicos, los medicamentos también han contribuido a potenciar la eficiencia del sistema sanitario y de la economía productiva en general. Al contribuir con nuevas soluciones clínicas, los medicamentos innovadores pueden derivar en ahorros de costos en la atención médica y en mejoras en la productividad laboral de los pacientes, lo que optimiza los recursos sanitarios y no sanitarios.

Por tanto, el valor social que ofrece la innovación farmacéutica es multidimensional, ya que no solo incluye al propio paciente al que se dirige, sino también a su entorno familiar y laboral, al propio sistema sanitario, e, incluso, a la sociedad si sus aportaciones se contemplan desde un prisma más amplio. Además, en su conjunto, la industria de innovaciones farmacéuticas también aporta valor a la economía nacional en cuanto a la generación de valor agregado, empleo calificado, conocimiento y recaudación de impuestos.

El objetivo de este informe, elaborado por Weber bajo el auspicio de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME), es, precisamente, poner en valor los medicamentos innovadores en Argentina desde las distintas perspectivas posibles. Para ello, en el informe se plasma información recabada en la literatura publicada, así como en bases de datos relevantes.

A través de una multitud de ejemplos ilustrativos, a lo largo del informe se resumen algunas de las principales aportaciones que han supuesto los medicamentos innovadores en el tiempo. Aunque el foco se pone en Latinoamérica y, especialmente, en Argentina, también se recogen ejemplos del valor que han aportado los nuevos medicamentos en países europeos y en Estados Unidos. La revisión narrativa de la literatura realizada incluye publicaciones científicas, fuentes de literatura gris y documentos de diversos organismos relevantes.

Este informe se estructura en cinco capítulos centrales. El primer capítulo contextualiza qué se entiende por el valor de la innovación farmacéutica, ya que se trata de un concepto multifacético y con cierto grado de subjetividad para el que existen múltiples acepciones y definiciones. A lo largo del capítulo, se recogen las aproximaciones propuestas por distintos autores y agrupaciones para entender mejor el valor asociado a los medicamentos innovadores desde un punto de vista holístico o amplio, y que sirve de justificación y de antesala para las demás secciones del informe.

El segundo capítulo analiza el valor económico que aporta la industria farmacéutica innovadora en Argentina con respecto de la creación de empleo, valor agregado, investigación clínica, comercio exterior y recaudación de impuestos. En este caso, la contribución económica de las empresas se ha obtenido a partir de una encuesta realizada expresamente para este proyecto a las 39 empresas que conformaban CAEME en el momento de realización de la encuesta (año 2019).

El tercer capítulo es el más extenso y recopila evidencia publicada sobre el valor que han aportado los medicamentos en cuanto a resultados en salud. A lo largo del capítulo, se muestra una multitud de ejemplos concretos de fármacos que han contribuido a reducir la mortalidad, aumentar la esperanza de vida, paliar síntomas o mejorar la calidad de vida de los pacientes. Tras detallar cómo han evolucionado los principales indicadores de salud en Argentina y otros países de su entorno, se muestran evidencias por patología, diferenciando las enfermedades no transmisibles (cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades respiratorias, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis y trastornos mentales) de las transmisibles (VIH/sida, hepatitis C, enfermedades prevenibles con vacunas y otras enfermedades específicas de la región).

El cuarto capítulo del informe se focaliza en la potencial optimización de recursos asociada a los medicamentos innovadores. Muchos tratamientos pueden generar un ahorro de costos sanitarios (por evitar hospitalizaciones, visitas médicas, medicación, cuidados personales, etc.) o de costos indirectos para la sociedad, gracias a que evitan pérdidas de productividad laboral. A lo largo del capítulo, se presentan distintos ejemplos nacionales e internacionales de ahorros producidos al valor agregado y por patología.

De poco sirve contar con medicamentos innovadores de valor si los pacientes no pueden acceder a estos de manera oportuna y equitativa. Por ello, el quinto capítulo trata los aspectos regulatorios de la innovación farmacéutica en Argentina, como los elementos que determinan, directa o indirectamente, el acceso de la población a esta. Se repasa el marco regulatorio de los medicamentos en este país, en el contexto de otros países de su entorno, para conocer su realidad, evolución y retos que afrontar.

El informe concluye con un apartado final de conclusiones y recomendaciones, que incluye un breve resumen de los hallazgos encontrados en las distintas secciones y de los que cabe derivar una serie de reflexiones y propuestas de mejora.

Finalmente, cabe destacar que la versión electrónica del informe incluye un anexo de más de 70 fichas donde se resumen y comentan las publicaciones más relevantes referenciadas a lo largo de todo el documento, con el fin de profundizar en su metodología, resultados, conclusiones y aportaciones. El lector podrá encontrar vínculos automáticos a estas fichas, notificados con el símbolo ➡ al lado de cada referencia concreta.



EL VALOR DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA

Definir y caracterizar la innovación y, en particular, la innovación farmacéutica, es una tarea compleja, multifacética y subjetiva que dependerá, en gran medida, de la perspectiva adoptada. Por eso, el valor que aporta cada medicamento depende del prisma con el que se lo mire. A menudo, se recurre a las mejoras relativas que propicia el fármaco en la salud del paciente, pero otro potencial atributo es la optimización de recursos que genera. A lo largo de este capítulo, trataremos de arrojar luz sobre los conceptos de innovación, en general, y de innovación farmacéutica, en particular, para adentrarnos posteriormente en cómo se puede valorar dicha innovación.

**«Fácil es lo que ya
sabemos hacer;
difícil, lo que aún no
hemos aprendido a
hacer bien»**

Bernardo Houssay

1

HIGHLIGHTS

- El concepto de innovación farmacéutica es un concepto polisémico y multidimensional, cambiante en el tiempo y con múltiples acepciones.
- Aunque hay distintas maneras de escalar la innovación, esta alcanza su máxima expresión en la innovación disruptiva: tratamientos altamente efectivos que mejoran significativamente la calidad o la duración de la vida.
- El valor de la innovación estará íntimamente relacionado con la forma de definir la innovación.
- El valor de un medicamento depende del agente al que se refiera. Idealmente, debe englobar todas las perspectivas, incluyendo la clínica, pero también la visión del paciente, la de los sistemas de salud y la de la sociedad en su conjunto.
- Hay un creciente interés en desarrollar enfoques más basados en el valor que aporta el medicamento.
- Existen múltiples sistemas de valoración de la innovación farmacéutica. Distintos autores y organismos han publicado sus propuestas sin que se haya acordado un marco común.
- A menudo, el valor de un medicamento dependerá de la enfermedad que trate.
- Para muchos, el valor de una innovación farmacéutica dependerá de sus logros, pero también de sus costos relativos. El ratio costo-efectividad incremental es una de las medidas de valor más empleadas.
- Aunque los AVAC (años de vida ajustados por calidad) son la medida más aceptada para medir el beneficio incremental de un nuevo tratamiento, está en debate qué otros elementos de valor deberían tenerse en cuenta.
- En Latinoamérica, los Gobiernos están haciendo esfuerzos por avanzar en la valoración de la innovación farmacéutica, aunque la falta de transparencia hace difícil evaluar los avances.

La esencia del ser humano está unida a la constante búsqueda de innovación. La innovación ha sido y es el motor principal que ha permitido el desarrollo de la humanidad tal y como la conocemos hoy en día, desde la creación de los primeros utensilios por parte de nuestros antepasados hasta las últimas técnicas de modificación genética para el tratamiento tumoral.

En el caso del sector farmacéutico, el descubrimiento de nuevas moléculas, la creación de nuevas combinaciones de compuestos o la utilización de nuevas técnicas son factores determinantes a la hora de mejorar la salud. Por eso, es importante definir y fomentar adecuadamente dicha innovación para mejorar la atención sanitaria de los pacientes, realizando una correcta valoración de aquella. Una valoración excesiva podría producir desajustes en las políticas sanitarias y económicas del país. Por el contrario, una valoración demasiado baja produciría desincentivos para la innovación, ya que las empresas farmacéuticas podrían reducir su inversión en I+D en el futuro, lo que dificultaría, a la larga, la disponibilidad de nuevas innovaciones.

A lo largo de este capítulo, trataremos de arrojar luz sobre el concepto de innovación en general y de innovación farmacéutica en particular para adentrarnos posteriormente en cómo se puede valorar dicha innovación.

1.1. LA INNOVACIÓN COMO CONCEPTO

Al hablar de innovación, es importante tener en cuenta que no existe una única definición del concepto. A lo largo de la historia, muchos han sido los autores que han contribuido al debate sobre cómo definir la *innovación*, influenciados por el propio tiempo en el que vivían.

En 1934, el economista austríaco J. Schumpeter introdujo por primera vez el concepto de innovación como motor del desarrollo económico e indicó que este abarcaba cinco aspectos: innovación en producto, innovación en procesos productivos, la apertura de un nuevo mercado, la aparición de nuevas fuentes de materias primas y la creación de nuevas estructuras organizativas en la empresa.¹ Más tarde, el propio Schumpeter desarrollaría el concepto de *destrucción creativa*, que consiste en que, por la aparición de alguna de las cinco innovaciones mencionadas anteriormente, se produzca una ruptura con lo establecido en el mercado, lo que permite que la empresa innovadora obtenga una ventaja competitiva y que las empresas que no se adaptan desaparezcan.²

Desde entonces, numerosos autores han intentado definir el concepto de *innovación*, sin haber acordado una acepción única, debido a su complejidad y variabilidad. Una revisión de la literatura realizada por Kotsemir (2013) nos muestra el desarrollo de diferentes estudios sobre el concepto de innovación y los hitos más relevantes (figura 1).³

Un ejemplo de la variabilidad a la hora de definir el concepto de innovación lo encontramos en Godin (2008), que la define mediante doce acepciones diferentes, englobadas en cuatro grandes grupos. Estos grupos definirían la innovación como un proceso para hacer algo nuevo, la capacidad humana para la actividad creativa, un cambio en todos los aspectos de la vida y la comercialización de un nuevo producto.⁴

Por su parte, Fagerberg (2003) profundiza la idea de discernir invención de innovación ya enunciada anteriormente por otros autores. Para el autor, la innovación se produce cuando se intenta llevar a la práctica por primera vez una invención y resalta que, a veces, es difícil distinguir invención de innovación debido a que ambos procesos se producen muy seguidamente en el tiempo.⁵

Una visión más sociológica del concepto de *innovación* nos la expone Rogers (1983), presentando la innovación como «una idea práctica u objeto que una persona u otra unidad de adopción percibe como nueva». Para el autor, es la novedad percibida por el individuo lo que habilita a calificar una idea como innovadora.⁶ Partiendo de esta idea, se concibe el valor temporal de la innovación dependiente de la percepción del individuo.

Ante la variabilidad de definiciones y ámbitos de la innovación, la OCDE y la Eurostat publicaron, en 1992, el *Manual de Oslo* en un intento de agrupar todas las dimensiones del concepto de innovación. El manual define la innovación como «la introducción de un nuevo, o significativamente mejorado, producto (bien o servicio), proceso,

método de comercialización o método organizativo, en las prácticas internas de la empresa, la organización del lugar de trabajo o las relaciones externas»⁷. El manual distingue entre cuatro tipos de innovación: innovación de producto, de proceso, de mercadotecnia y de organización (tabla 1). Debido a la constante evolución del término y para adecuarlo a la actualidad, en 1997 y en 2005, se publicaron actualizaciones del manual.

FIGURA 1. PRINCIPALES HITOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA DEFINICIÓN DE INNOVACIÓN

1930	Kallen (1930): primera aparición de la innovación como nuevo concepto en sociología, Schumpeter (1939): diferencia entre invención e innovación.
1940	Schumpeter (1942): desarrollo del concepto de <i>destrucción creativa</i> . Lange (1943): conceptualización de la innovación tecnológica como una nueva combinación de medios de producción.
1950	Maclaurin (1953): usa por primera vez el término <i>innovación tecnológica</i> . Jewkes (1958): innovación como concepto de invención comercializada.
1960	Aitken (1965): desarrollo de teorías sobre la innovación organizativa. Myers (1969): primeros estudios empíricos sobre el proceso de innovación.
1970	Freeman (1971), (1974); SPRU (1972): nuevos desarrollos teóricos sobre el concepto de <i>innovación</i> como primera comercialización de un nuevo producto.
1980	Cooper (1980): estudios empíricos del proceso de innovación. Myers (1984), Myller (1986), Franklin (1988) y Ross (1989): aparición del concepto de <i>innovación financiera</i> .
1990	OCDE (1992): primera edición del <i>Manual de Oslo</i> . Porter (1990), Freeman (1991), Lundvall (1992) y Nelson (1993): sistemas nacionales de desarrollo de modelos de innovación.
2000	Chesbrough (2003), Vemuri (2004): concepto de <i>innovación abierta</i> . Glor (2005), Silvestre (2009): aparición del concepto de <i>red de innovación colaborativa</i> .

Nota: SPRU: Science Policy Research Unit; OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.

Fuente: elaboración propia a partir de Kotsemir (2013)³

TABLA 1. TIPOS DE INNOVACIÓN

Innovación de producto	Introducción de un bien o de un servicio nuevo o significativamente mejorado en cuanto a sus características o en cuanto al uso al que se destina.
Innovación de proceso	Introducción de un nuevo o significativamente mejorado, proceso de producción o de distribución.
Innovación de mercadotecnia	Aplicación de un nuevo método de comercialización que implique cambios significativos del diseño o el envasado de un producto, su posicionamiento, su promoción o su tarificación.
Innovación de organización	Introducción de un nuevo método organizativo en las prácticas, la organización del lugar de trabajo o de las relaciones exteriores de la empresa.

Fuente: Manual de Oslo (2005)⁷

Más allá de los distintos conceptos y definiciones, una forma clásica de clasificar la innovación es midiendo su intensidad. Partiendo de este enfoque, generalmente, existen dos tipos de innovación: la incremental, que sería el resultado de un proceso de pequeñas innovaciones, y la innovación disruptiva, de carácter rompedor respecto a lo establecido hasta el momento. Autores como Coccia (2006) ordenan la innovación en función de su intensidad, desde ligeros cambios hasta innovaciones revolucionarias (tabla 2).⁸ ➡

TABLA 2. INTENSIDAD DE LA INNOVACIÓN

IMPACTO ECONÓMICO	GRADO DE INNOVACIÓN	INTENSIDAD DE LA INNOVACIÓN
BAJO	1	Ligera
	2	Suave
	3	Moderada
MEDIO	4	Intermedia
	5	Fuerte
ALTO	6	Muy fuerte
	7	Revolucionaria

Fuente: Coccia (2006)⁸ ➡

En las últimas décadas, la idea de innovación en el ámbito empresarial se ha ido trasladando a un nivel más global. Uno de los máximos representantes de esta corriente es Michael Porter, el cual argumenta que la razón principal de que algunos países sean pioneros en innovación a nivel mundial es la creación de zonas nacionales o regionales de búsqueda de la innovación, lo que conlleva una ventaja competitiva para las empresas innovadoras. El entorno nacional (tanto público como privado) favorece la innovación debido a las interacciones de las empresas con el ambiente y a la retroalimentación de las propias empresas.⁹

Las inversiones históricas en infraestructuras nacionales de innovación y la existencia de grupos industriales que favorecen la competencia orientada a la innovación son las dos principales fuentes que benefician el desarrollo de innovaciones. Porter (2002) analiza el caso de Latinoamérica e identifica dos barreras históricas para la innovación. Por una parte, no ha habido una suficiente interrelación entre la industria y los centros de enseñanza superior que favoreciera el intercambio de conocimientos, al contrario de lo ocurrido en otros países. Por otro lado, estos países han tenido, históricamente, economías cerradas, lo que perjudica el intercambio de conocimiento y las presiones competitivas que favorecen la innovación.¹⁰ ➔

De manera complementaria, Morales (2012) expone que, en el caso de Latinoamérica, el fenómeno del fortalecimiento de la ciencia, la tecnología y la innovación llegó con una década o más de retraso. Este hecho, unido al inestable desarrollo económico, la mala gestión macroeconómica, sistemas educativos y financieros débiles, y el hecho de que la inversión en I+D está por debajo de lo que la UNESCO considera necesario para lograr un desarrollo científico y tecnológico que favorezca la innovación, ha atrasado el desarrollo de estos países.¹¹ ➔

1.2. INNOVACIÓN FARMACÉUTICA

Como ocurre con la innovación en general, tampoco existe una definición concisa y homogénea del concepto de *innovación farmacéutica*, a lo que se añade la dificultad de que se trata de un sector tan cambiante, complejo e incierto como es el del medicamento.

En todo caso, una forma habitual de acercarse a la innovación farmacéutica es distinguiendo entre innovaciones lineales e innovaciones no lineales:¹²

- **Innovación lineal:** basada en mejoras incrementales para alcanzar objetivos superiores y bien definidos (como mejorar las terapias existentes al descubrir medicamentos más seguros o mejores dentro de una misma clase terapéutica).
- **Innovación no lineal:** de salto cuántico, con resultados completamente disruptivos (como el descubrimiento de clases de fármacos totalmente nuevos que actualmente no están vinculados a los mecanismos de la enfermedad).

Respecto a estos dos niveles, algunos autores afirman que ambos tipos de innovación son difíciles de conseguir y que, por tanto, la importancia que se confiere a la suma de innovaciones incrementales debe ser la misma que la que se otorga al cambio radical.^{12,13}

Respecto a la categorización de la innovación farmacéutica, desde un punto de vista amplio, cabe organizarla en tres grupos: innovación comercial, tecnológica y terapéutica (tabla 3).¹⁴

TABLA 3. TIPOS DE INNOVACIÓN FARMACÉUTICA

TIPO DE INNOVACIÓN	CONCEPTO
Comercial	Producto de comercialización reciente, nueva sustancia, nueva indicación, nuevas formulaciones y nuevos métodos de tratamiento.
Tecnológica	Uso de biotecnología, introducción de un nuevo sistema de administración o de un compuesto con los mismos elementos, pero distinta estructura molecular.
Terapéutica	Beneficio a los pacientes en comparación con los tratamientos existentes. Mejora en eficacia, seguridad o comodidad.

Fuente: elaboración propia a partir de Kopp (2002)¹⁴

En esta línea, distintos autores han aportado sus propias formas de clasificar la innovación farmacéutica. Teniendo en cuenta la disponibilidad de un nuevo concepto biológico que sea potencialmente explotable terapéuticamente, Wardell (1980) organiza la innovación en los siguientes seis tipos:¹⁵

1. Síntesis de una nueva estructura molecular o de una nueva entidad química con una posible relevancia biológica.
2. Descubrimiento de nuevas acciones farmacológicas que se encuentren en nuevas estructuras moleculares o a partir de perfeccionar las ya existentes.
3. Modificación estructural de una molécula existente para mejorar su efecto terapéutico, haciéndola más efectiva, menos tóxica, con mejor absorción o de mayor duración.
4. Modificaciones de los medicamentos para mejorar su rendimiento. Por ejemplo, con diferentes formulaciones o formas de administración.
5. Descubrimiento de efectos terapéuticos en el ser humano que pueden no ser predecibles a partir de modelos animales.
6. Desarrollo sistemático de nuevos usos para medicamentos existentes. Si bien muchos usos nuevos solo pueden descubrirse por casualidad, otros pueden desarrollarse mediante investigación sistemática basada en observaciones preclínicas o clínicas.

Otro ejemplo de clasificación de la innovación la propone Rosen (1999), que cataloga la innovación en ocho tipos, desde la aparición de una nueva terapia hasta los medicamentos *me-too*, dependiendo del grado de innovación (tabla 4).¹⁶

TABLA 4. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA

RATING	DEFINICIÓN
A1 - Nueva terapia	Terapia altamente efectiva para una enfermedad no prevenible, tratada o diagnosticada adecuadamente por cualquier otro producto del mercado.
A2 - Nueva terapia	Terapia moderadamente efectiva para una enfermedad no prevenible, tratada o diagnosticada adecuadamente por otro producto del mercado.
B1 - Efecto mejorado	Terapia moderada o sustancialmente más efectiva que otros fármacos comercializados.
B2 - Seguridad mejorada	Ventaja moderada, pero real, relacionada con una mejor seguridad en comparación con otros fármacos comercializados.
C1 - Administración más sencilla	Ruta de administración más conveniente que otros medicamentos.
C2 - Dosis más simple	Dosis más conveniente que otros medicamentos.
D - Nuevo modo de acción	Nuevo modo de acción con poca o ninguna ganancia terapéutica.
E - Medicamentos <i>me-too</i>	Poca o ninguna ganancia terapéutica y esencialmente una duplicación de otros tratamientos.

Fuente: Rosen (1999)¹⁶

Aronson (2008) aporta una visión diferente, con una clasificación que contiene los siguientes cinco tipos de innovación en el ámbito del medicamento:¹⁷

- **Innovación estructural:** puede, aunque no necesariamente, proporcionar una nueva ruta hacia otra forma de innovación.
- **Innovación farmacológica o farmacodinámica:** se descubre un compuesto con una nueva diana terapéutica o una con menos efectos adversos (incluidas las interacciones farmacológicas) que un antecesor con la misma diana terapéutica.
- **Innovación farmacéutica:** se trata de un compuesto que, en sí, no necesita ser novedoso, pero sí presentar nuevas propiedades farmacéuticas.
- **Innovación farmacocinética:** se produce principalmente por las propiedades de absorción, distribución, metabolismo o eliminación del compuesto en el organismo.
- **Innovación clínica:** se produce cuando un medicamento produce un beneficio significativamente mayor que sus predecesores o menos eventos adversos.

Aparte de las opiniones de los diferentes expertos en innovación farmacéutica, un grupo para tener muy en cuenta a la hora de definir las innovaciones son las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (HTA, por sus siglas en inglés). Estas agencias, generalmente, aportan una visión más amplia del concepto de *innovación farmacéutica* y sus opiniones influyen de manera decisiva a la hora de aprobar y adquirir los fármacos.

Solà-Morales (2018) revisó las designaciones de innovación contempladas por las agencias de evaluación y concluyó que el concepto más repetido a la hora de valorar la innovación farmacéutica es el de beneficio terapéutico, ya que aparecía más del doble de veces que el concepto *novedad*, que se situaba en segunda posición (figura 2).¹⁸ ➔ Al igual que sucede con la innovación en general, el resultado de esta revisión pone de manifiesto la importancia de buscar una acepción más homogénea de *innovación farmacéutica*.

FIGURA 2. CONCEPTOS MÁS REPETIDOS EN LAS DEFINICIONES DE INNOVACIÓN DE LAS AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Nota: * Novelty; ** Newness.

Fuente: Solà-Morales (2018)¹⁸ ➔

La siguiente tabla resume las definiciones oficiales de *innovación farmacéutica* de algunas agencias evaluadoras europeas y pone de manifiesto las discrepancias existentes.

TABLA 5. DEFINICIONES DE INNOVACIÓN FARMACÉUTICA DE AGENCIAS EVALUADORAS EN EUROPA

ORGANIZACIÓN	DEFINICIÓN DE INNOVACIÓN FARMACÉUTICA
National Institute of Health and Care Excellence (NICE). INGLATERRA	Los juicios tendrán en cuenta [...] el carácter innovador de la tecnología, especialmente, si la innovación agrega beneficios demostrables y distintivos de carácter sustancial que no hayan sido capturados de manera adecuada en la medida AVAC utilizada como referencia.
Haute Autorité de Santé (HAS). FRANCIA	Los productos innovadores se definen como aquellos para los que los fabricantes afirman que aportan un beneficio clínico de moderado a importante en comparación con los tratamientos existentes.
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). ITALIA	El modelo propuesto contempla un enfoque multidimensional, que tiene en cuenta tres elementos fundamentales: La necesidad terapéutica. Clasificada en cinco niveles, de máxima a ausente. El valor terapéutico añadido. Clasificado en cinco niveles, de máximo a ausente. La calidad de las pruebas o la robustez de los estudios clínicos. Adopta el método GRADE y se clasifica en cuatro niveles, de alto a muy bajo. ¹⁹
Tandvårds- & Läkemedelsförmånsverket (TLV). SUECIA	La innovación trata sobre nuevas y mejores formas de crear valor para la sociedad, las empresas y los individuos. Las innovaciones son nuevas soluciones que satisfacen las necesidades y exigencias de la vida cotidiana y del mundo exterior. El valor surge de la utilización y de la aplicación de una idea. El valor creado puede tomar muchas formas: económica, social o ambiental. Por lo tanto, una innovación es una nueva solución o una idea que es el resultado de un proceso de desarrollo y responde a las necesidades del mercado.
Scottish Medicines Consortium (SMC). ESCOCIA	El SMC no tiene una definición de lo que es un medicamento innovador, pero reconoce que existe un concepto de <i>innovación recompensable</i> cuando se trata de medicamentos nuevos, útiles y que representan un cambio revolucionario o incremental. Para el SMC, el producto debe demostrar que responde a una necesidad o que beneficia a los pacientes.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ESPAÑA	a) Que el medicamento se presente por primera vez bajo una vía de administración diferente a la autorizada y que esta nueva vía suponga una mejora significativa en la utilidad terapéutica del producto, basada en su eficacia, seguridad o utilidad en poblaciones especiales. b) Que, aun presentándose bajo una vía de administración ya autorizada, se demuestre que la novedad galénica incorporada en el medicamento añade una mejora significativa en la utilidad terapéutica del producto, basada en su eficacia, seguridad o utilidad en poblaciones especiales. ²⁰

Nota: AVAC: Año de vida ajustado por calidad; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Fuente: elaboración propia a partir de Solà-Morales (2018)¹⁸ ➔

1.3. EL VALOR DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA

En el apartado anterior se ha expuesto cómo diferentes autores e instituciones de evaluación de medicamentos trataban de obtener una definición más concisa de lo que significa la innovación en el sector farmacéutico. La importancia de acordar qué se entiende por innovación radica en ayudar, en última instancia, a determinar cuál es el valor del medicamento.

Como sucede con el término *innovación*, definir el concepto de *valor* resulta sumamente complicado, debido, en parte, al carácter polisémico de la palabra. De hecho, ha sido analizado desde diversos campos: la economía la filosofía, la antropología o la investigación en servicios en salud han intentado desarrollar definiciones de valor.²¹ En todo caso, parece claro que todos estos campos consideran el valor como un concepto multidimensional con significado social, emocional y espiritual, y que abarca los conceptos de utilidad y de gasto.

En el ámbito farmacéutico, la multidimensionalidad del concepto de *valor* viene determinada por el hecho de que varía entre los distintos agentes o los *stakeholder* que conforman el sistema. Los clínicos, pacientes, pagadores, empresas y la sociedad en su conjunto contemplan el medicamento desde distintas perspectivas y, por tanto, los elementos de valor pueden ser distintos en cada caso (tabla 6).²² ➔ Incluso los propios miembros de cada grupo pueden apreciar el valor de una manera diferente. Por ejemplo, entre los pacientes, puede haber diferencias entre la importancia que se le da a recuperar las actividades cotidianas, en función de las preferencias individuales de cada persona.²³

TABLA 6. UTILIDAD DE LA INNOVACIÓN DESDE LAS DIFERENTES PERSPECTIVAS

PERSPECTIVA	UTILIDAD DE LAS INNOVACIONES TERAPÉUTICAS
Pacientes	Mejora en la salud (supervivencia, calidad de vida, alivio de los síntomas con pocas reacciones adversas, conveniencia).
Prescriptores y sistemas de salud	Mayor satisfacción y eficiencia del sistema de salud.
Sociedad	Aumento de la salud y de la riqueza de la sociedad (más empleos, apoyo a las personas mayores, mejora del medioambiente).
Gobiernos	Aumento de los ingresos, mejora de la economía, mejora en la salud nacional.
Compañías farmacéuticas	Reducción de costos de producción e incremento de los beneficios.

Fuente: elaboración propia a partir de Aronson (2012)²² ➔

Asimismo, los grupos de interés tienen visiones distintas sobre el valor de una nueva tecnología terapéutica, con acepciones que pueden complementarse entre sí, pero que también generar tensiones entre ellas (tabla 7).²⁴

TABLA 7. DEFINICIONES DE VALOR PARA DISTINTOS GRUPOS DE INTERÉS

GRUPOS DE INTERÉS	DEFINICIÓN DE VALOR	IMPACTO EN LA PROPUESTA DE VALOR
Emprendedores (equipos clínicos)	<p>El valor implica un doble compromiso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un modelo de negocio estable • Beneficios para la salud 	Formulación de una propuesta de valor inicial que se puede desarrollar y probar a través de estudios clínicos
Inversores de capital	<p>El valor es especulativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para generar retornos, una empresa basada en tecnología debe crecer dentro de un período de tiempo predeterminado • Los riesgos para la salud representan una oportunidad de negocio 	<p>Transformación de la propuesta de valor en un producto vendible que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aborda mercados grandes y accesibles • Genera valor clínico para los médicos y no entra en conflicto con los ingresos • Está alineado con los sistemas de reembolso
Agencias regulatorias	<p>El valor requiere evidencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguridad y eficacia de la tecnología • Auditabilidad de su fabricante 	<p>Producción de pruebas</p> <ul style="list-style-type: none"> • La autorización aumenta el valor económico y clínico de la empresa y detiene el proceso de innovación

Fuente: Lehoux (2017)²⁴

Como concepto multidimensional que debe englobar las preferencias de los pacientes, pero también las del sistema sanitario y de la sociedad en su conjunto, algunos autores, como Mestre-Ferrándiz (2012), han detallado el tipo de atributos que debe contemplar una designación global de la innovación farmacéutica. El autor agrupa los diez elementos relevantes en tres categorías: ganancias en salud, conveniencia para el paciente/cuidador y otras ganancias sociales (figura 3).²⁵ ➔ Las ganancias en salud (discos azules) serían las mejoras en el abordaje de cualquier indicación, tales como un mejor resultado en salud, una mejora en salud más rápida, una reducción de los efectos secundarios, una disminución de las interacciones negativas con otros medicamentos y la posibilidad de tratar mejor a una o más subpoblaciones. La conveniencia del paciente/cuidador (disco verde) incluye una mejora en la comodidad y satisfacción tanto del paciente como de su cuidador. Por último, deben incluirse otras ganancias sociales (discos naranjas) derivadas de la optimización de recursos que pueden generar las innovaciones al liberar recursos sanitarios y no sanitarios para otros usos y al mejorar la productividad laboral de los pacientes gracias a disfrutar de una mejor salud.²⁵ ➔

FIGURA 3. POTENCIALES ATRIBUTOS DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA



Fuente: Mestre-Ferrándiz (2012)²⁵ ➔

Ahondando en una versión simplificada de este esquema multiatributo desde el punto de vista del paciente, Cole (2019) detalla los elementos de valor que conformarían los beneficios en cuanto a los resultados en salud, toxicidad y calidad de vida (figura 4).²⁶ ➔ Para este y otros autores, el bienestar del paciente y, por tanto, su valor estarán influenciados por los resultados que se obtengan en su función física, pero también en su función cognitiva, emocional y social.

FIGURA 4. ELEMENTOS DE VALOR

Fuente Cole (2019)²⁶ ➔

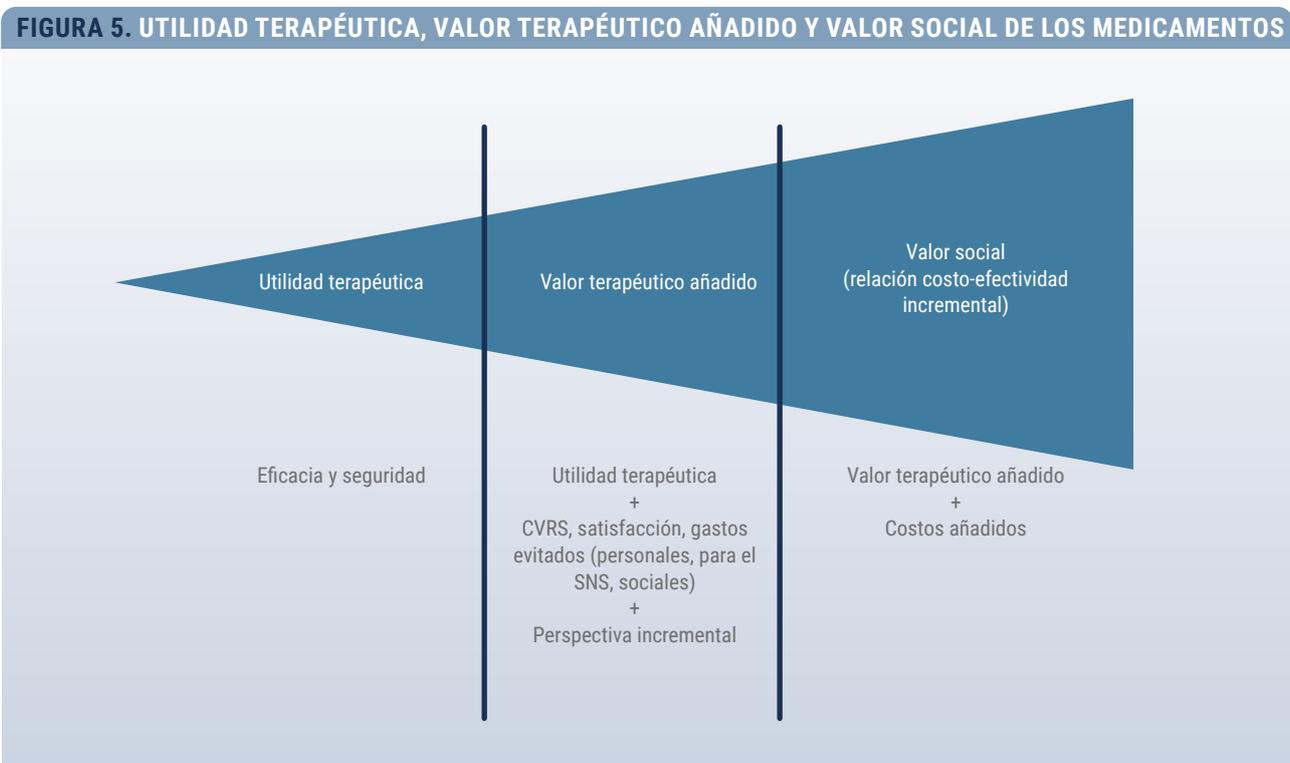
Más allá de los elementos que conforman los resultados en salud, muchos autores afirman que, para determinar el valor de un medicamento, los resultados obtenidos deben compararse con los costos que fueron necesarios para lograrlos. Michael Porter es un referente en esta corriente. Expone que el valor de un medicamento se define por «los resultados en salud obtenidos por dólar gastado»²⁷. Las decisiones de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de países como Inglaterra, Australia y Suecia están profundamente ancladas en este concepto a través del uso de umbrales de costoefectividad incremental.

En esta línea, Sculpher (2017) también expone que el valor del medicamento debe ir unido al costo de oportunidad de aplicar esa intervención y no otra, buscando siempre la mayor eficiencia en lo que a gasto sanitario se refiere.²⁸ Asimismo, tras revisar la literatura, Antoñanzas (2016) afirma que es difícil encontrar una definición específica de valor, pero señala las tres siguientes:²⁹ ➔

- El valor se puede descomponer en el beneficio adicional menos el costo adicional, incluidos el costo de oportunidad y la incertidumbre de la evidencia asociada con el uso de nueva tecnología.
- El valor es el resultado de salud alcanzado por el paciente más la eficiencia de la prestación de servicios según los costos.
- El valor de una nueva tecnología sanitaria se puede describir mediante un conjunto de atributos del pro-

ducto relacionados con su eficacia, seguridad, impacto en la calidad de vida y estado funcional, conveniencia de la dosificación y precios, en comparación con el estándar de atención actual.

Puig-Junoy (2009) expone gráficamente que, desde un punto de vista limitado, el valor de un medicamento estaría relacionado con la utilidad terapéutica y, generalmente, asociado a un enfoque de riesgo/beneficio, centrado en la eficacia y en la seguridad del fármaco, usualmente comparado con un placebo y muchas veces alejado de la práctica real. En un lugar intermedio se situaría el valor terapéutico añadido, que engloba el concepto de *utilidad terapéutica* e incluye otros resultados relevantes, como pueden ser la calidad de vida relacionada con la salud, la satisfacción del paciente y los gastos evitados al sistema y a la sociedad. En este caso, el valor terapéutico añadido incorporaría la dimensión incremental, comparando no contra un placebo, sino con los tratamientos existentes, para obtener datos más cercanos a la práctica clínica real. Por último, la visión más amplia del valor sería la social, que añadiría al concepto de valor terapéutico añadido los costos adicionales relativos (sanitarios y no sanitarios) que supone la introducción del fármaco. Esta designación permite introducir el concepto de *costo de oportunidad* a través de la medición de la relación costo-efectividad incremental del fármaco frente a sus alternativas (figura 5).³⁰ ➡



Nota: CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Fuente: Puig-Junoy (2009)³⁰ ➡

Un grupo de trabajo formado al amparo de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) publicó, en 2018, un conjunto de elementos que recomiendan tener en consideración a la hora de evaluar el valor de las tecnologías sanitarias desde un punto de vista más global. Estos elementos engloban no solo los tradicionalmente contemplados por el sistema sanitario (AVAC y costos) y los eventualmente considerados en ciertos casos (productividad laboral y factores que mejoran la adherencia), sino que abarcan también otros factores deseables desde una visión social más amplia y novedosa (figura 6).³¹ ➡ Entre estos elementos adicionales figuran aspectos como la equidad, la gravedad de la enfermedad, el valor de reducir la incertidumbre de respuesta al tratamiento, el valor de evitar el miedo al contagio, el valor como aseguramiento financiero y de salud, el valor de la esperanza (nivel de certidumbre sobre la eficacia), la oportunidad de beneficiarse de otros tratamientos en el futuro (valor de una opción real) o el efecto sobre innovaciones futuras (*spillovers*).

FIGURA 6. ELEMENTOS DE VALOR EN EL ÁMBITO FARMACÉUTICO



Fuente: Lakdawalla (2018)³¹ ➔

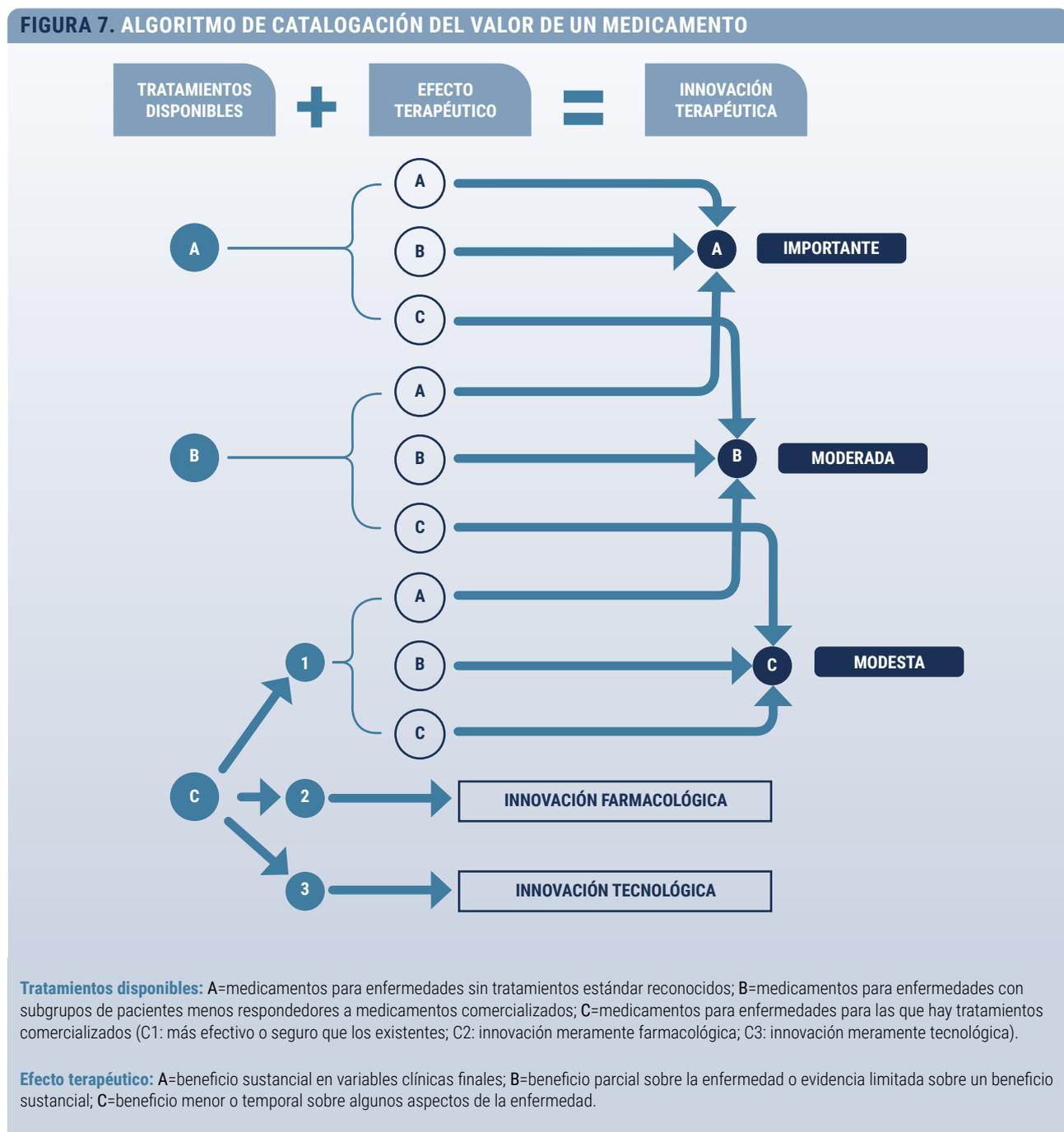
Así, está ampliamente aceptado que el término *valor* debe, idealmente, abarcar una visión más completa y abierta del valor aportado por el medicamento, teniendo en cuenta otros factores relevantes para la sociedad, aparte de las mejoras en los resultados en salud.³² Otra cuestión es cuán fácil o difícil resulte medir adecuadamente dichos resultados en salud.

Más allá de esta variedad de posibilidades en torno a su composición, en la actualidad, *basado en valor* es un concepto en auge en las decisiones en salud, por lo que diversos autores y organizaciones han dedicado crecientes esfuerzos para crear herramientas y protocolos que faciliten la valoración de la innovación.

Un ejemplo de ello lo encontramos en el trabajo de Caprino y Russo (2006), donde elaboran un algoritmo para evaluar los medicamentos, llamado Algoritmo de Evaluación de la Innovación (IAA, por sus siglas en inglés), con base en tres factores fundamentales que determinan el valor de la innovación de un medicamento:³

- Potencial para disminuir la mortalidad o la morbilidad
- Capacidad para reducir el costo social de la enfermedad
- Contribución a la mejora del progreso social y económico

Por su parte, Motola (2005) también ha desarrollado un algoritmo para poder catalogar y evaluar el valor de las intervenciones sanitarias, clasificando la innovación en tres categorías (terapéutica, tecnológica o farmacológica) y el grado de innovación terapéutica en tres niveles (importante, moderada o modesta) (figura 7).³⁴



Fuente: Motola (2005)³⁴

Es importante recalcar que el valor del medicamento, a menudo, dependerá de la enfermedad que aborde. En los últimos tiempos, el ámbito de la oncología es en el que mayores esfuerzos se han dedicado para la creación de un marco específico basado en el valor. Algunas de las principales sociedades científicas, así como otras organizaciones, han diseñado marcos conceptuales multiatributo, dinámicos en el tiempo, que buscan estratificar el valor aportado por las innovaciones oncológicas, teniendo en cuenta distintos factores y dimensiones (tabla 8).

ORGANIZACIÓN	FACTORES CONSIDERADOS
American College of Cardiology-American Heart Association (ACC-AHA)	Beneficios clínicos vs. riesgos <ul style="list-style-type: none"> ● Magnitud del beneficio neto ● Precisión de la estimación basada en la calidad de la evidencia Valor (costoefectividad)
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Beneficio clínico (supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta, Hazard Ratio de mortalidad; supervivencia libre de enfermedad) Toxicidad Calidad de vida Paliación de los síntomas Costo mensual
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Eficacia (supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta, paliación de los síntomas) Toxicidad Calidad de vida
Institute of Clinical and Economic Review (ICER)	Costoefectividad incremental <ul style="list-style-type: none"> ● Efectividad clínica comparada ● Otros beneficios o desventajas ● Consideraciones de contexto Impacto presupuestario
Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)	Precio por año de vida ganado Eficacia (supervivencia) Toxicidad Novedad Costo de I+D Rareza Carga de la enfermedad
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Eficacia Seguridad Calidad de la evidencia Consistencia de la evidencia Asequibilidad

Fuente: elaboración propia a partir de Neumann (2015),³⁵ Slomiany (2017)³⁶ y MSKCC (2019)³⁸

La importancia de medir adecuadamente el valor de los nuevos medicamentos radica en que las decisiones de financiación y reembolso cada vez se basan más en el valor aportado. Debe tenerse en cuenta que la valoración del medicamento está íntimamente relacionada con la definición de innovación que se haya utilizado. Una vez definido el concepto de *innovación*, es necesario procurar una evaluación objetiva, clara y transparente que recoja todo el valor del medicamento. Por ello, otro de los problemas añadidos es que la valoración no es una foto fija en el tiempo, sino que, a menudo, el valor puede no ser evidente hasta pasados unos años, lo que supone desafíos adicionales al ya de por sí complejo proceso de medición de resultados.

En el futuro, los avances en medicina personalizada aumentarán la complejidad y la incertidumbre de las innovaciones farmacéuticas, por lo que es importante clarificar y homogeneizar el concepto de *valor* y su sistema de reembolso, con enfoques flexibles y dinámicos anclados en evidencia sobre la efectividad en el mundo real.

1.4. EL VALOR DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA EN AMÉRICA LATINA

Pese a que, en las últimas décadas, los países latinoamericanos han aumentado su gasto en salud, encaminando sus esfuerzos a dotar de una sanidad universal a sus poblaciones a partir de una mejor evaluación de los medicamentos, Latinoamérica parte de una posición retrasada con respecto a otros países desarrollados en lo que a innovación farmacéutica se refiere.^{39,40} ➔

Por ello, la existencia de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias se torna imprescindible. Según Pichon-Riviere (2019), estas agencias llevan un tiempo realizando importantes avances en la creación de marcos de valor y determinando los criterios que se deben tener en cuenta a la hora de evaluar los nuevos medicamentos.⁴¹ ➔

En el Foro de Políticas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias realizado en 2018 se acordó un grupo de criterios que las agencias de evaluación de los distintos países debían tener en cuenta a la hora de acometer la evaluación de los nuevos medicamentos (tabla 9).⁴¹ ➔

Sin embargo, en la práctica, los procesos de toma de decisiones sobre medicamentos siguen siendo poco transparentes, de modo que es difícil saber hasta qué punto se pueden estar empleando enfoques basados en el valor. En todo caso, la creación de marcos de valor dependerá de sistemas de información bien elaborados y de la instauración de políticas y agencias que realicen estas evaluaciones bajo determinados principios. En este sentido, la implantación de marcos de valor se enfrenta a algunos desafíos (tabla 10).

TABLA 9. PRIORIZACIÓN DE LOS CRITERIOS A INCLUIR EN LOS MARCOS DE VALOR EN AMÉRICA LATINA

CRITERIOS IMPRESCINDIBLES
Efectividad (magnitud y relevancia del beneficio clínico)
Seguridad
Calidad de la evidencia
Severidad de la enfermedad
Impacto presupuestario
Costo efectividad
CRITERIOS DE PRIORIDAD ALTA
Preferencias de los pacientes respecto a la tecnología
Accesibilidad por parte de los pacientes
Costos para el paciente y su familia
Impacto sobre la equidad
Impacto sobre la salud pública
CRITERIOS DE PRIORIDAD MEDIA O BAJA
Innovación
Costo para otros sectores de la sociedad
Costo de la tecnología

Fuente: Pichón-Riviere (2019)⁴¹ ➔

TABLA 10. POTENCIALES DESAFÍOS A LA APLICACIÓN DE MARCOS DE VALOR EN AMÉRICA LATINA

Escasez de recursos humanos técnicamente capacitados.
Dificultad de incluir otros criterios y valores más allá del beneficio clínico y del costo, como la equidad y la transparencia en los procesos de toma de decisiones.
Falta de institucionalización de los procesos de ETESA.
Falta de continuidad en las políticas de salud.
La institucionalización de ETESA y el uso de marcos de valor pueden ser percibidos por el político como una pérdida de poder.
Falta de educación en el público y en los usuarios para entender y participar en estos procesos.
Falta de datos locales básicos, como datos epidemiológicos de incidencia o prevalencia de las condiciones, datos de costos o datos de desempeño en la vida real de las tecnologías.
Falta de tiempo para los procesos de evaluación y urgencia en la toma de decisiones.
Latinoamérica, en general, está muy «sesgada» hacia el presente, con pocas políticas a largo plazo.

Fuente Pichon-Riviere (2019)⁴¹ ➔ Nota: ETESA: Evaluación de tecnologías sanitarias.

Se están comenzando a dar pasos para entender el valor de la innovación farmacéutica desde una perspectiva más amplia, que tenga en cuenta la aportación para los pacientes, pero también para el sistema sanitario y para la sociedad en su conjunto. Conscientes de esto, organismos como la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME) se han posicionado explícitamente en este sentido.⁴²

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schumpeter, JA. The Theory of Economic Development. Camb Mass Harv Econ Stud. 1934.
2. Schumpeter JA. Capitalism, socialism and democracy (1942). J Econ Lit. 1976;20:1463.
3. Kotsemir MN, Abroskin A, Meissner D. Innovation concepts and typology-an evolutionary discussion. High Sch Econ Res Pap No WP BRP. 2013;5.
4. Godin B, Lucier P. Innovation: The History of a Category. 2008.
5. Fagerberg J. Innovation: A Guide to the Literature. Oxford University Press. 2006.
6. Rogers EM. Diffusion of innovations. 3rd ed. New York : London: Free Press ; Collier Macmillan; 1983.
7. OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development, Statistical Office of the European Communities. Oslo Manual: Guidelines for collecting and interpreting innovation data. Third Edition. 3rd ed. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development : Statistical Office of the European Communities. 2005.
8. Coccia M. Classifications of Innovations: Survey and Future Directions. SSRN Electron J. 2006, doi: 10.2139/ssrn.2581746.
9. Porter ME. The Competitive Advantage of Nations. Harv Bus Rev. 1990;(March-April 1990).
10. Porter ME, Furman JL, Stern S. The Drivers of National Innovative Capacity: Implications for Spain and Latin America. 2000.
11. Morales ME, Riaga CO, Cante MAA. Factores determinantes de los procesos de innovación: una mirada a la situación en Latinoamérica. Rev Esc Adm Negocios. 2012;(72):148-63.
12. Schmid EF, Smith DA. Should scientific innovation be managed? Drug Discov Today. 2002;7(18):941-5, doi: 10.1016/S1359-6446(02)02404-2.
13. Kline SJ, Rosenberg N. An Overview of Innovation. Studies on Science and the Innovation Process. World Scientific. 2009. p. 173-203.
14. Kopp C. What is a truly innovative drug? New definition from the International Society of Drug Bulletins. Can Fam Physician. 2002;48:1413-26.
15. Wardell WM, Diraddo J. The Measurement of Pharmaceutical Innovation. J Clin Pharmacol. 1980;20(1):1-9, doi: 10.1002/j.1552-4604.1980.tb01660.x.
16. Rosen A, Beermann B. Rating innovative therapeutic benefits of medicines licensed in Sweden 1987-1997. Int J Pharm Med. 1999;13(3):123-126.
17. Aronson JK. Something New Every Day: Defining Innovation and Innovativeness in Drug Therapy. J Ambulatory Care Manage. 2008;31(1):65-8, doi: 10.1097/01.JAC.0000304100.38120.b2.
18. de Solà-Morales O, Cunningham D, Flume M, Overton PM, Shalet N, Capri S. Defining innovation with respect to new medicines: a systematic review from a payer perspective. Int J Technol Assess Health Care. 2018;34(3):224-40, doi: 10.1017/S0266462318000259.
19. Medicamentos innovadores. Agencia Italiana de Drogas. [accedido 29 julio 2019]. Disponible en: <https://aifa.gov.it/farmaci-innovativi>.
20. BOE. Documento BOE-A-2010-18258. [accedido 25 julio 2019]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-18258>.
21. Boztepe S. User Value: Competing Theories and Models. International Journal of Design.2007;1(2). Disponible en <http://www.ijdesign.org/index.php/IJDesign/article/view/61/29>.
22. Aronson JK, Ferner RE, Hughes DA. Defining rewardable innovation in drug therapy. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(4):253-4, doi: 10.1038/nrd3715.
23. Kaufman HL, Atkins MB, Subedi P, Wu J, Chambers J, Joseph Mattingly T, et al. The promise of Immuno-oncology: implications for defining the value of cancer treatment. J Immunother Cancer. 2019;7(1):129, doi: 10.1186/s40425-019-0594-0.
24. Lehoux P, Miller FA, Daudelin G, Denis J-L. Providing Value to New Health Technology: The Early Contribution of Entrepreneurs, Investors, and Regulatory Agencies. Int J Health Policy Manag. 2017;6(9):509-18, doi: 10.15171/ijhpm.2017.11.
25. Mestre-Ferrandiz J, Mordoh A, Sussex J. The many faces of Innovation. Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). 2012.
26. Cole A., Cubi-Molla P, Pollard J., Sim D., Sullivan R., Sussex J., et al. Making Outcome-Based Payment a Reality in the NHS. Office of Health Economics 2019.
27. Porter ME. What Is Value in Health Care? | NEJM. [accedido 26 julio 2019]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp1011024>.
28. Sculpher M, Claxton K, Pearson SD. Developing a Value Framework: The Need to Reflect the Opportunity Costs of Funding Decisions. Value Health. 2017;20(2):234-9, doi: 10.1016/j.jval.2016.11.021.
29. Antoñanzas F, Terkola R, Postma M. The Value of Medicines: A Crucial but Vague Concept. PharmacoEconomics. 2016;34(12):1227-39, doi: 10.1007/s40273-016-0434-8.
30. Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación costo-efectividad incremental. Rev Esp Salud Pública. 2009;83(1):59-70.
31. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. Value Health. 2018;21(2):131-9, doi: 10.1016/j.jval.2017.12.007.
32. Zozaya González, N. & Alcalá Revilla, B.(2018). Hacia un abordaje de los medicamentos innovadores basado en el valor. Revista Economía de la Salud. 13(1):92-103.
33. Caprino L, Russo P. Developing a paradigm of drug innovation: an evaluation algorithm. Drug Discov Today. 2006;11(21-22):999-1006, doi: 10.1016/j.drudis.2006.09.009.
34. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(4):475-8, doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02320.x.

35. Neumann PJ, Cohen JT. Measuring the Value of Prescription Drugs. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2595-7, doi: 10.1056/NEJMp1512009.
36. Slomiany M, Madhavan P, Kuehn M, Richardson S. Value Frameworks in Oncology: Comparative Analysis and Implications to the Pharmaceutical Industry. *Am Health Drug Benefits*. 2017;10(5):253-60.
37. Campolina AG. Value-based medicine in oncology: the importance of perspective in the emerging value frameworks. *Clinics*. 2018;73(Suppl 1), doi: 10.6061/clinics/2018/e470s.
38. Drugabacus. MSKCC Abacus. [accedido 22 abril 2019]. Disponible en: <https://drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>.
39. Atun R, Andrade LOM de, Almeida G, Cotlear D, Dmytraczenko T, Frenz P, et al. Health-system reform and universal health coverage in Latin America. *The Lancet*. 2015;385(9974):1230-47, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61646-9.
40. Pichon-Riviere A, Soto NC, Augustovski FA, Martí G, Sampietro-Colom L. Evaluación de tecnologías sanitarias para la toma de decisiones en Latinoamérica: principios de buenas prácticas. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41(e138):8, doi: 10.26633/RPSP.2017.138.
41. Pichon-Riviere A, Garcia-Marti S, Oortwijn W, Augustovski F, Sampietro-Colom L. Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(1):69-74, doi: 10.1017/S0266462319000126.
42. Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME). Posicionamiento sobre la innovación farmacéutica. https://www.caeme.org.ar/wp-content/uploads/2020/04/20200405_tarde_reporte_innovacio%CC%81n_caeme.pdf?x59691



CONTRIBUCIÓN ECONÓMICA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La industria farmacéutica es la principal encargada de producir y suministrar los medicamentos que mejoran la vida diaria de las personas. Al mismo tiempo, el desarrollo de la propia actividad de estas empresas genera un valor económico *per se*, del que también se beneficia el conjunto de la economía. A lo largo del capítulo, repasamos la importancia del sector farmacéutico industrial para la economía nacional, haciendo hincapié en la contribución directa, pero también en el potencial beneficio adicional que aporta de manera indirecta e inducida a través de efectos multiplicadores sobre otros sectores. En la segunda parte del capítulo, plasmamos el aporte de las empresas farmacéuticas innovadoras asociadas a CAEME en las principales variables económicas.

**«Investigar es ver lo
que todo el mundo
ha visto y pensar lo
que nadie más ha
pensado»**

Albert Szent-Györgyi

2

HIGHLIGHTS

- El farmacéutico es uno de los sectores más innovadores y productivos de la economía nacional y, como tal, contribuye a generar valor agregado, empleo y conocimiento, además de contribuir a la competitividad externa y a la recaudación de impuestos.
- Además, la industria farmacéutica genera potentes efectos multiplicadores sobre otros sectores económicos, indirectos sobre la cadena de proveedores e inducidos sobre el conjunto de la economía.
- Las ventas del sector de medicamentos innovadores (asociados a CAEME) asciende a unos USD 4700 millones anuales y es el 37 % del valor agregado a la economía.
- Casi la mitad de los 11 300 empleados de las empresas farmacéuticas innovadoras tienen estudios universitarios. Además, los empleados se dividen en partes iguales entre hombres y mujeres
- Se trata de uno de los sectores industriales más intensivos en tecnología. Las empresas asociadas a CAEME son responsables del 27 % de la inversión total en I+D privada de Argentina. Los asociados de CAEME invirtieron en investigación clínica más de USD 276 millones en el 2018.
- Se trata de un sector importador de bienes, que, a la vez, genera exportaciones de alto valor agregado.
- Con una presión impositiva superior al promedio nacional, la industria farmacéutica innovadora contribuyó a las arcas fiscales, en el 2018, con unos USD 960 millones.
- Los asociados de CAEME muestran compromiso con la responsabilidad social corporativa y una creciente proporción de empresas cuentan con planes para trabajar sobre sustentabilidad, igualdad de género e inclusión social.
- A su vez, cuentan con programas de cumplimiento normativo, capacitan a sus empleados anualmente y han firmado el Código de Buenas Prácticas de Promoción de Especialidades Medicinales e Interrelación con los Profesionales de la Salud de CAEME.

2.1 IMPORTANCIA DEL SECTOR FARMACÉUTICO PARA LA ECONOMÍA

2.1.1. LA CONTRIBUCIÓN DIRECTA DEL SECTOR FARMACÉUTICO A LA ECONOMÍA NACIONAL ARGENTINA

El sector farmacéutico es un importante motor de la economía de un país, gracias al alto valor agregado que produce, la generación de empleos de alta calificación y el elevado grado de inversión en investigación y desarrollo que realizan las empresas para ofrecer tratamientos cada vez más eficaces y que mejoran la esperanza y la calidad de vida de los pacientes.

En cuanto al empleo, el sector de «fabricación de productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales y productos botánicos» (CIIU 2423ⁱ) genera en Argentina unos 41 000 puestos de trabajo al año (los cuales incluyen los más de 10 000, aproximadamente, que trabajan en las empresas asociadas a CAEME), representando el 3,4 % del total de empleados de la industria manufacturera del país y el 0,6 % del total de empleados de la economía.¹

Cabe destacar, además, que, durante la última década, el empleo del sector ha ido ganando peso con respecto al total de la economía. Asimismo, las características del empleo farmacéutico hacen que sea un empleo menos sensible ante las crisis económicas, como la ocurrida durante principios del milenio en la Argentina, en la que el empleo total disminuyó, mientras que el empleo de la industria farmacéutica se mantuvo relativamente constante, con el consiguiente aumento sobre el total (figura 1).

FIGURA 1. EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE OCUPADOS EN EL SECTOR FARMACÉUTICO Y SOBRE EL TOTAL DE OCUPADOS EN LAS INDUSTRIAS MANUFACTURERAS, ARGENTINA 1996-2018



Fuente: elaboración propia a partir de Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social¹

Tan importante como la cantidad de trabajo es la calidad del trabajo y una manera de aproximar esta variable es a través del valor de las remuneraciones. El farmacéutico es, claramente, un sector de empleo de salarios altos. La remuneración promedio en el 2018 en el sector farmacéutico fue de algo más de ARS 73 000 mensuales (cerca de USD 2600 mensuales o de USD 34 000 anuales incluyendo los aguinaldos). Se trata de un 17 %, 143 % y 119 % más, respectivamente, que lo que se paga en promedio en el sector químico total (que incluye al sector farmacéutico), en la rama de industrias manufactureras y en el conjunto de la economía (tabla 1).

ⁱ La CIIU es una clasificación uniforme de las actividades económicas por procesos productivos.

TABLA 1. SALARIOS PROMEDIO DEL SECTOR FARMACÉUTICO EN RELACIÓN CON OTROS SECTORES, ARGENTINA, 2018

CÓDIGO DE SECTOR	SECTOR	REMUNERACIÓN PROMEDIO (EN PESOS) O RATIO
2423	Fabricación de productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales y productos botánicos	73 264
24	Productos químicos	62 607
D	Industrias manufactureras	30 125
	Todos los sectores	33 439
	Ratio farma/químico total	1,17
	Ratio farma/manufacturas	2,43
	Ratio farma/toda la economía	2,19

Fuente: Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social¹

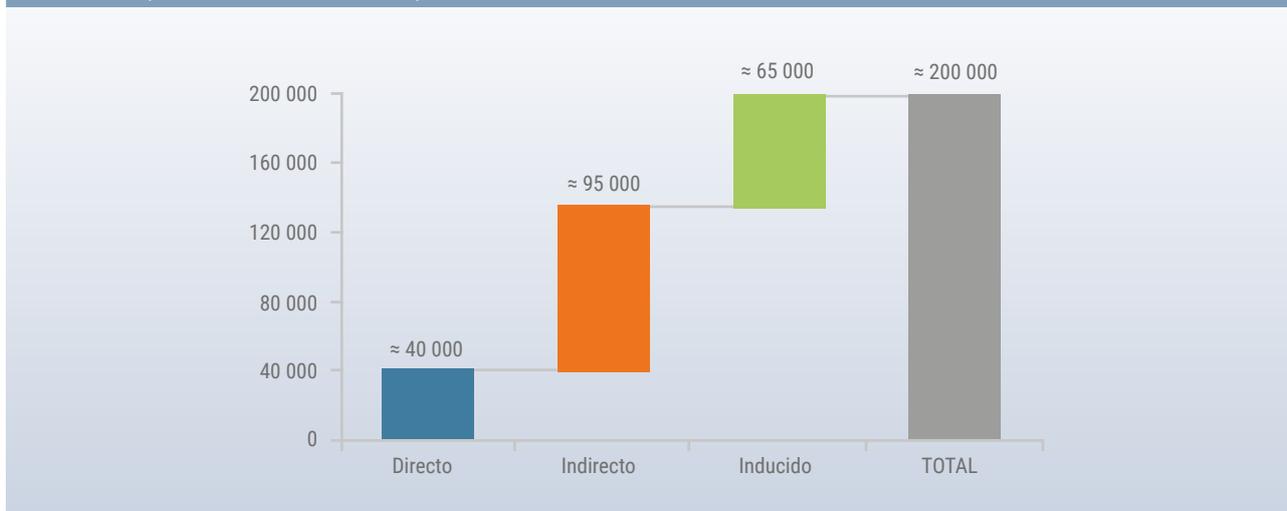
La industria farmacéutica también impacta en la economía nacional a través de la competitividad exterior mostrada por sus exportaciones. En este sentido, las ventas externas de la industria farmacéutica de la Argentina ascendieron, en el 2019, a USD 728 millones, un 1,1 % de las exportaciones totales del país en 2019, lo que la situó como el séptimo sector con mayor valor de las exportaciones industriales.²

2.1.2. EFECTOS MULTIPLICADORES DEL SECTOR FARMACÉUTICO

A la hora de medir el impacto del sector farmacéutico en la economía, no solo hay que poner el foco en los efectos directos como la producción o el empleo generado de manera directa por las empresas farmacéuticas, sino también en los efectos económicos multiplicadores o de arrastre que producen sobre otras empresas y sectores a través de los denominados efectos indirectos e inducidos. En este caso, el efecto indirecto producido por las empresas farmacéuticas se corresponde con la producción y con el empleo generado en las empresas que suministran bienes y servicios al sector como, por ejemplo, las empresas químicas. Por otra parte, el consumo de bienes y servicios que realizan los empleados de los sectores que se ven beneficiados por el gasto y por la inversión realizados por el sector farmacéutico, ya sea directa o indirectamente, se engloba dentro de la categoría de efectos inducidos.

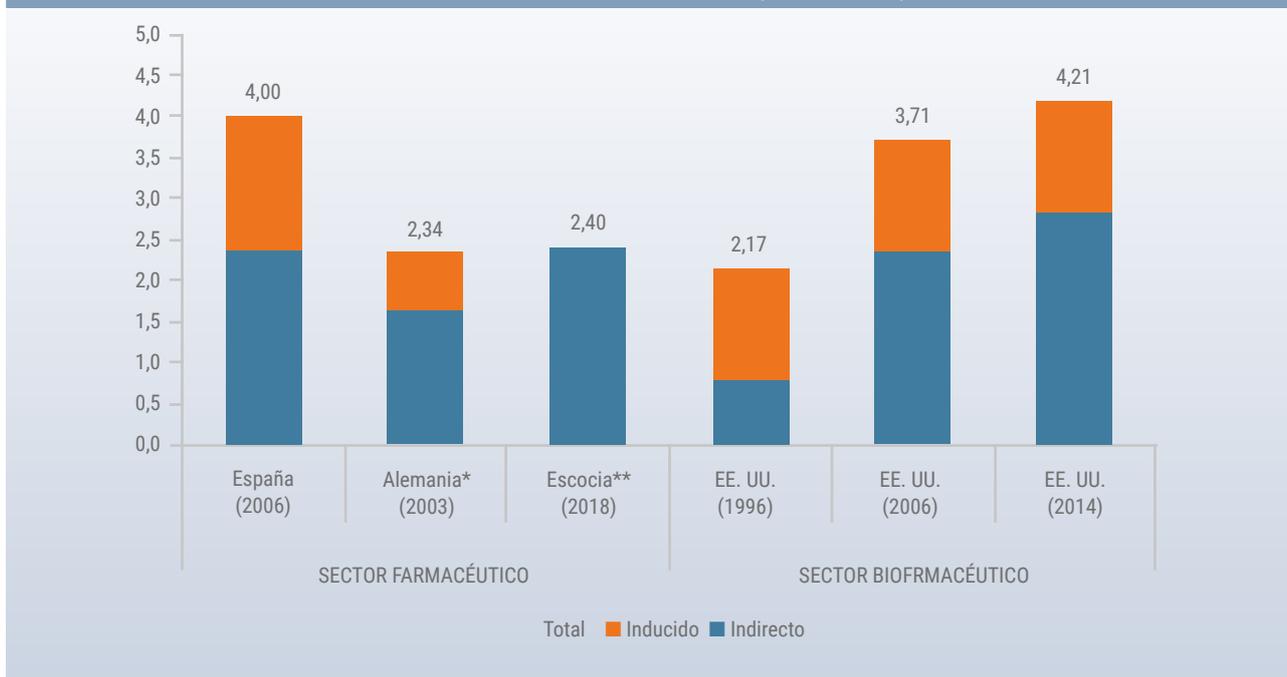
Debido a la falta de datos y estudios disponibles, es difícil conocer los efectos de arrastre que genera la industria farmacéutica en la Argentina. En cambio, estos efectos sí han sido estudiados en otros países, los que pueden servir de ejemplo para conocer los impactos multiplicadores del sector farmacéutico en la economía de un país.

Los efectos generados en el empleo por el sector farmacéutico o biofarmacéutico han sido aproximados en diversos estudios realizados en España, Escocia, Alemania y EE. UU.^{3,7}. Por ejemplo, en un estudio realizado hace ya algunos años en España sobre los efectos producidos por la industria farmacéutica en el empleo, se estimaba que, por cada empleo generado de manera directa por la industria farmacéutica, se generaban otros cuatro empleos en el resto de la economía nacional, 2,4 de ellos de manera indirecta y 1,6 de manera inducida. Según esas estimaciones, solo el 20 % del empleo total generado por el sector farmacéutico en España representaba al empleo directo, mientras que el empleo indirecto y el inducido suponían un 48 % y 33 %, respectivamente (figura 2).⁴

FIGURA 2. GENERACIÓN DE EMPLEO DIRECTO, INDIRECTO E INDUCIDO DEL SECTOR FARMACÉUTICO (PUESTOS DE TRABAJO), ESPAÑA, 1995

Fuente: elaboración propia a partir de Nueno (2006)⁴

Por tanto, la creación de empleo por parte del sector farmacéutico o biofarmacéutico en Europa y en EE. UU. generaría de manera indirecta e inducida entre 2,17 y 4,21 empleos adicionales en el total de la economía (figura 3).³⁻⁷

FIGURA 3. EFECTO MULTIPLICADOR DE CADA EMPLEO DIRECTO GENERADO EN EL SECTOR BIOFARMACÉUTICO EN OTROS SECTORES DE ESPAÑA, ALEMANIA, ESCOCIA Y EE. UU.

Nota: * El estudio de Alemania considera el sector farmacéutico basado en la investigación. ** Para Escocia, se cuantifican los efectos indirectos e inducidos de manera agregada.

Fuente: elaboración propia a partir de Nueno (2006)⁴, Nusser (2007)³ ➡, ABPI (2018)⁷ ➡, Archstone Consulting (2009)⁵ ➡, PhRMA (2016)⁶ ➡

Además de los efectos multiplicadores sobre la creación de empleo, la producción del sector tiene un impacto dinámico sobre la tecnología y la producción de otros sectores. Diversos estudios han aproximado este efecto de arrastre que tiene el sector (bio)farmacéutico y estiman que la producción de una unidad en la industria farmacéutica generaría entre 1,3 y 2,3 unidades adicionales en otros sectores, ya sea de forma indirecta o inducida (figura 4).^{5 ➡ ➡ ➡ ➡}

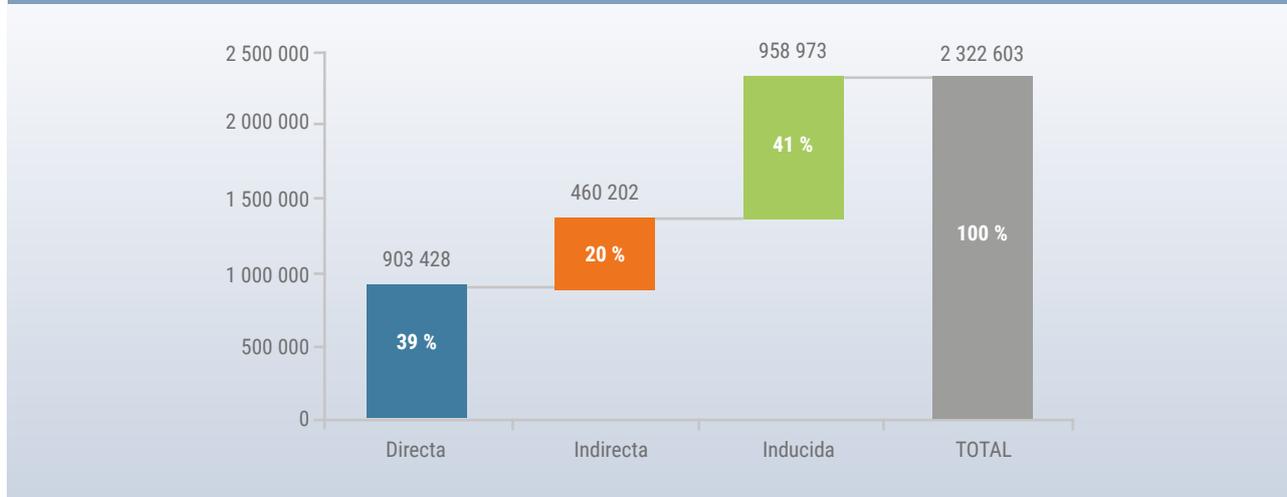
FIGURA 4. EFECTO MULTIPLICADOR DE CADA UNIDAD DE PRODUCCIÓN DIRECTA GENERADA EN EL SECTOR BIOFARMACÉUTICO SOBRE OTROS SECTORES, ESPAÑA Y EE. UU.



Fuente: elaboración propia a partir de Del Llano (2004)⁸ y Archstone Consulting (2009)⁵

Un ejemplo de los efectos de arrastre generados por el sector farmacéutico en la producción de otros sectores se encontraba también en el estudio realizado en España anteriormente mencionado, en el que se estimaba que la producción generada de manera indirecta suponía más del 50 % de la producción directa, mientras que la producción inducida alcanzaba valores similares a la producción directa (figura 5).⁸

FIGURA 5. GENERACIÓN DE PRODUCCIÓN DIRECTA, INDIRECTA E INDUCIDA DEL SECTOR FARMACÉUTICO (MILLONES DE PESETAS), ESPAÑA 1995



Fuente: Del Llano (2004)⁸

2.2 CONTRIBUCIÓN DE LOS ASOCIADOS DE CAEME A LA ECONOMÍA ARGENTINA

La contribución de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME) a la economía argentina no solo se basa en la creación de riqueza, empleo e inversión en I+D. Además, ayuda a favorecer la competitividad exterior mediante las exportaciones e importaciones realizadas, a la vez que contribuye a la sostenibilidad del Estado y a la redistribución del ingreso vía impuestos, ya sea sobre el personal o sobre la producción de los diferentes socios o asociados que forman parte de CAEME.

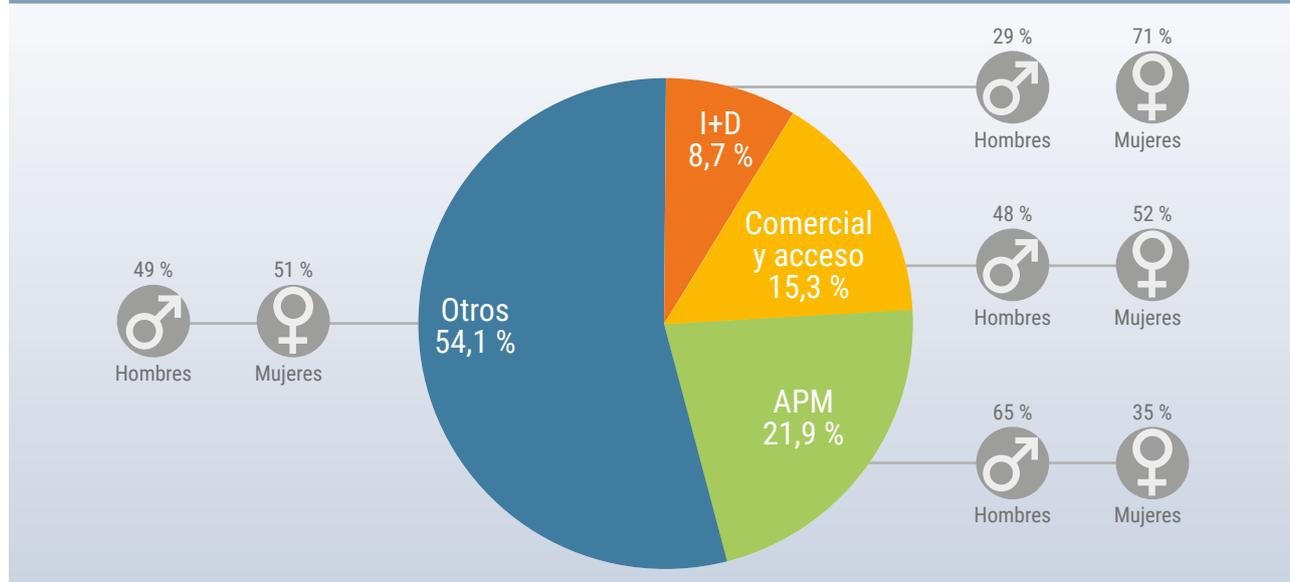
Para la elaboración de este apartado, se ha utilizado información obtenida a partir de una encuesta realizada en 2019 entre los asociados de CAEME, que en dicho momento representaban a 39 empresas y organizaciones del ámbito farmacéutico en la Argentina.

2.2.1. CONTRIBUCIÓN DE CAEME AL EMPLEO

Una parte fundamental del impacto de un determinado sector en el total de la economía es conocer su aporte al empleo y su calidad. Según datos del 2018, en las empresas asociadas que forman parte de CAEME trabajan más de 11 300 personas, de las que el 92 % se encuentran en relación de dependencia laboral, mientras que el resto son contratados de manera externa. En un análisis por sexo, existe paridad hombre-mujer, ya que el 50,3 % de la plantilla de las empresas asociadas a CAEME está compuesto por hombres, mientras que el 49,7 % son mujeres. Estas cifras apenas varían si se tiene solamente en cuenta el empleo en puestos directivos y gerenciales, ya que las mujeres ocupan el 49,3 % de estos empleos y el resto es ocupado por hombres.

Observando el empleo según las funciones realizadas por cada empleado, los agentes de propaganda médica suponen el 22 % de los empleados de las empresas asociadas a CAEME, mientras que el área comercial y de acceso representa al 15 % del personal. Por otro lado, el 9 % de los empleos se dedican al área de I+D. Analizando las diferentes áreas por sexo, solo el área de agentes de propaganda médica está ocupada, mayoritariamente, por hombres, mientras que, por otra parte, se destaca la cifra de empleo femenino en el área de I+D, en el que las mujeres ocupan el 71 % de los empleos (figura 6).

FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DEL EMPLEO EN LOS ASOCIADOS DE CAEME, SEGÚN ÁREA INTERNA DE LA EMPRESA, POR SEXO, 2018



Fuente: encuesta de CAEME realizada a sus asociados

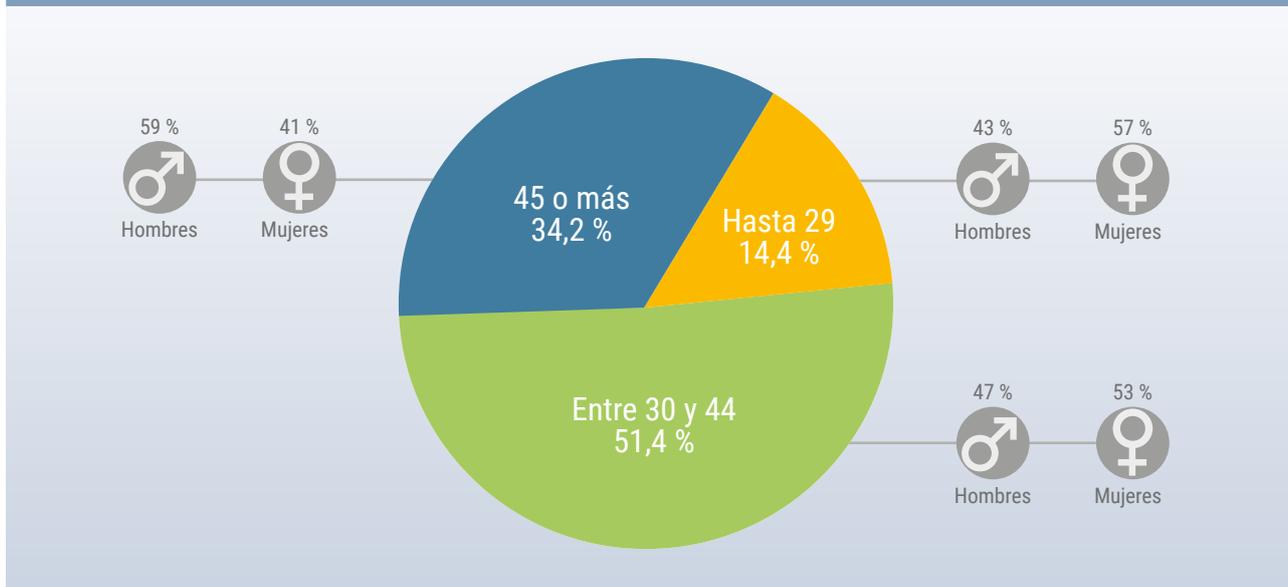
Según rangos de edad, las personas entre 30 y 44 años tienen el mayor peso con respecto al total de trabajadores de las empresas asociadas a CAEME, con un 51,4 % de la plantilla, en la que el 53 % son mujeres mientras que el 47 % son hombres. El siguiente rango con mayor proporción de empleados está compuesto por los empleados que tienen 45 años o más, con un 34,2 % de los empleados. Por otra parte, el 14,4 % de los empleos de las empresas asociadas a CAEME son ocupados por personas jóvenes (menores de 30 años). El 57 % son mujeres y el resto, hombres (figura 7).

Además, los trabajadores de las empresas asociadas a CAEME tienen alta calificación, representada por un 47 % de trabajadores que cuentan con estudios universitarios. En este aspecto, una mayor proporción de mujeres cuenta con títulos universitarios (58 %) que los varones (36 %).

2.2.2. CONTRIBUCIÓN DE CAEME A LA PRODUCCIÓN Y AL VALOR AGREGADO

Según los datos recopilados entre los asociados de CAEME, la cantidad total de unidades comercializadas por este conjunto de empresas de CAEME en el 2018 fue de 127 millones de unidades. El 48 % de las unidades vendidas fueron productos importados, mientras que el 42 % fueron de producción nacional propia y el 10 % restante producción nacional contratada a terceros.

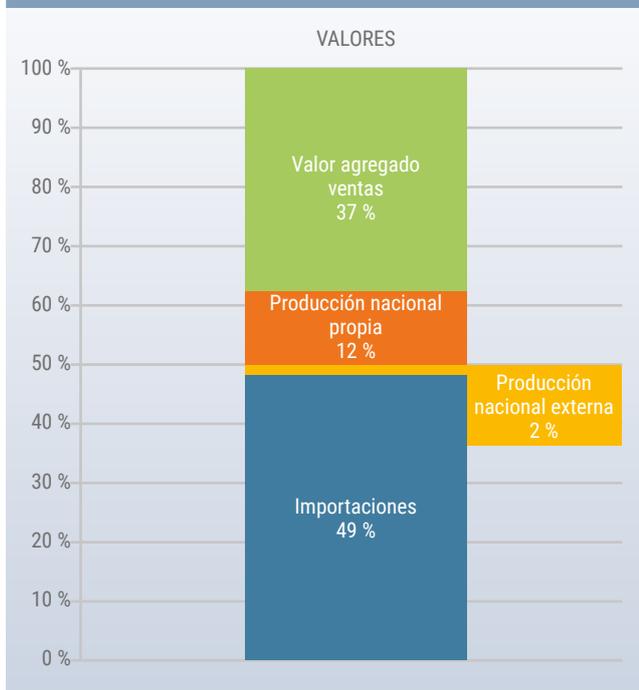
FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DEL EMPLEO EN LOS ASOCIADOS DE CAEME, POR RANGOS DE EDAD Y SEXO, 2018



Fuente: encuesta de CAEME realizada a sus asociados

En cuanto a los valores, las ventas totales ascendieron a USD 4700 millones, de los cuales un 37 % es valor agregado a la economía nacional (figura 8).

FIGURA 8. COMPOSICIÓN DE LAS VENTAS DE LOS ASOCIADOS DE CAEME, POR VALORES, 2018



Fuente: encuesta de CAEME realizada a sus asociados

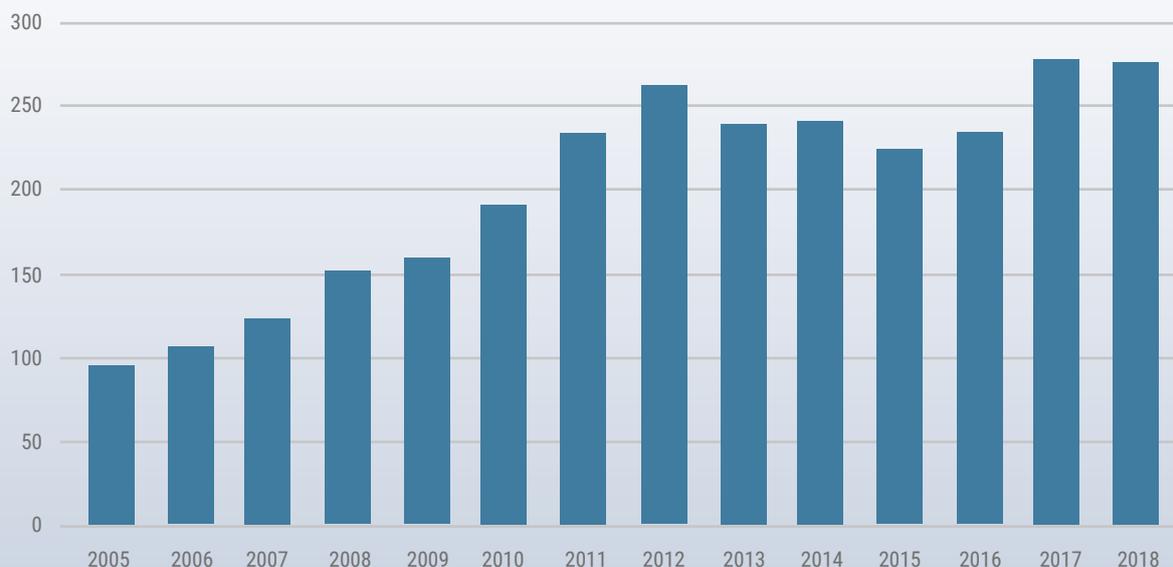
2.2.3. CONTRIBUCIÓN DE CAEME A LA INVESTIGACIÓN Y AL DESARROLLO

El farmacéutico se caracteriza por ser un sector altamente intensivo en I+D, ya que esta es la vía para poder desarrollar nuevos productos innovadores. De hecho, se trata de uno de los sectores industriales del país que más invierte en I+D tanto en términos absolutos como relativos. Según los informes elaborados por la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación, la investigación clínica ocupa el primer lugar del total de la inversión privada en I+D en Argentina, con una participación del 27 % en 2017 (un año antes era del 25 %). En este punto, los 45 laboratorios asociados a CAEME son responsables del 98 % de los protocolos de investigación clínica farmacológica que aprueba la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).⁹

Según la encuesta CAEME, la inversión en investigación clínica ejecutada en 2018 por los asociados de CAEME y de CAOICⁱⁱ alcanzó los USD 276 millones, por lo que la inversión en I+D en los últimos dos años se sitúa en un pico histórico (figura 9). El alto nivel

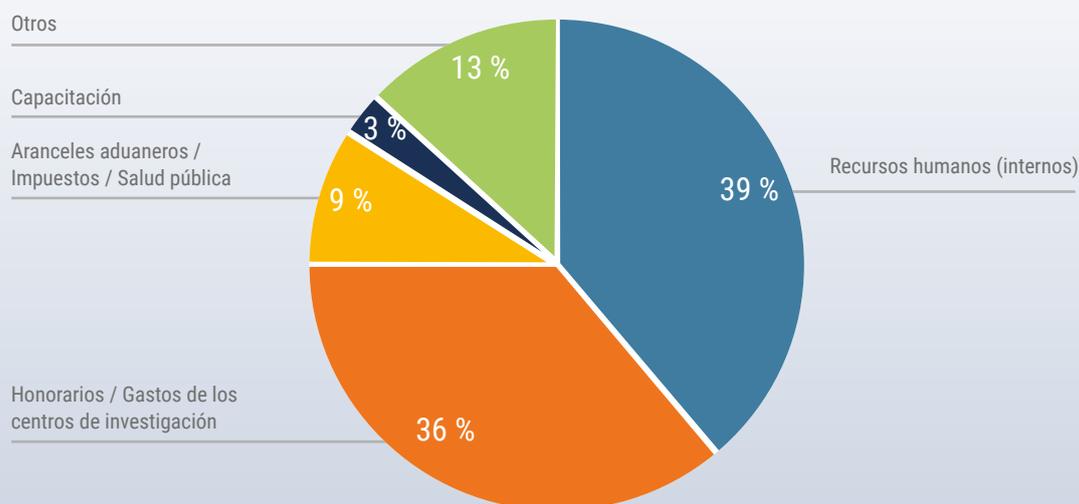
de inversión se vincula con su alta intensidad en actividades de I+D, en tanto las empresas asociadas a CAEME invierten el 8,5 % de sus ventas, solo por detrás del sector más intensivo de la economía, que es el de servicios de I+D (con el 22,1 % de sus ventas).¹⁰

ⁱⁱ CAOIC es una organización sin fines de lucro que nuclea y representa a empresas nacionales e internacionales de investigación clínica por contrato (CRO - *Clinical Research Organizations*) y que a su vez está asociada a CAEME.

FIGURA 9. EVOLUCIÓN DEL GASTO EN I+D DE LAS EMPRESAS ASOCIADAS A CAEME (MILLONES DE DÓLARES), ARGENTINA 2005-2018

Fuente: elaboración propia a partir de la encuesta de CAEME y Statista (2019)¹¹

La mayor partida de I+D fue al área de Recursos Humanos Internos, con el 39 % de la inversión total, seguida de la inversión en honorarios y gastos de los centros de investigación, con un 36 % (figura 10).

FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN DE LA INVERSIÓN EJECUTADA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CAEME + CAOIC), POR TIPO, 2018

Fuente: encuesta realizada de CAEME a sus asociados

Según el destino regional de la inversión en I+D, la ejecución de los ensayos clínicos de CAEME/CAOIC a través de empresas externas, en el 2018, se concentró en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (40 %) y en la Provincia de Buenos Aires (21 %), seguido por Córdoba y por Santa Fe. Es de destacar que solo 6 % de la investigación clínica se realizó en centros de investigación públicos (figura 11).

FIGURA 11. INVERSIÓN EN I+D CLÍNICA EXTERNA (CAEME + CAOIC), POR PROVINCIA, 2018



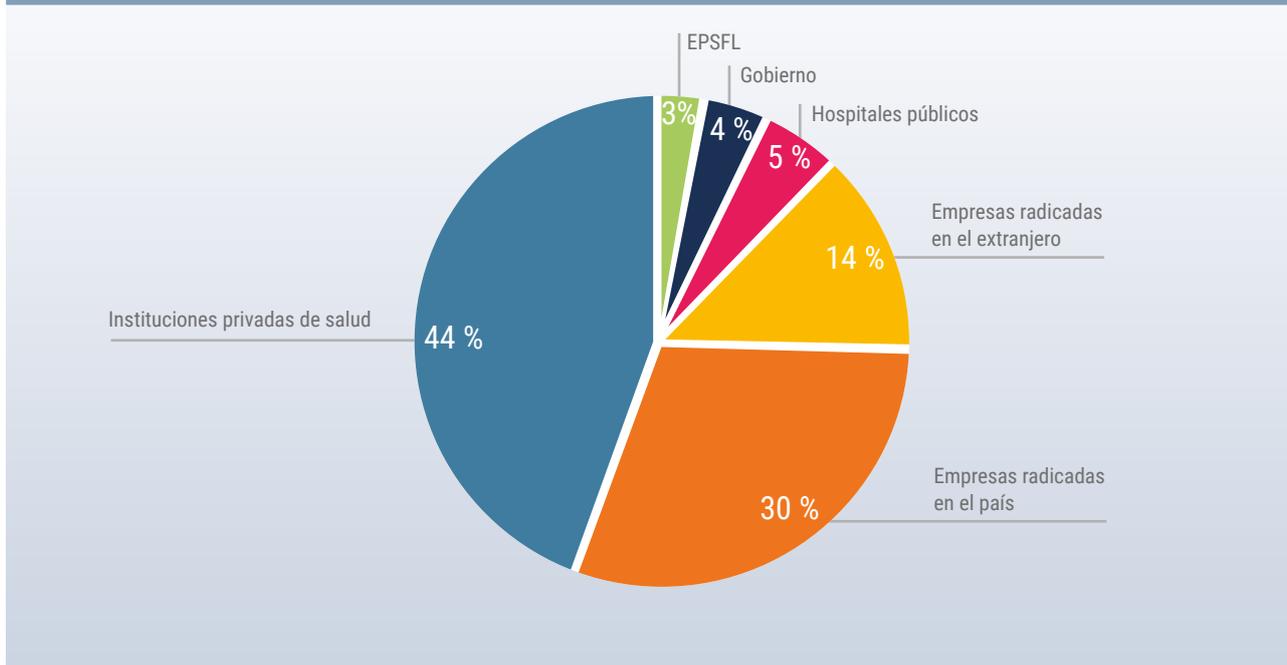
Fuente: encuesta realizada por CAEME a sus asociados

Por último, cabe destacar la distribución del gasto externo realizado por los asociados de CAEME (sin tener en cuenta la contribución de CAOIC). La mayor partida se ha destinado a la inversión en instituciones privadas de salud (44 %), seguido de inversiones realizadas en empresas radicadas en la Argentina (30 %). Por otra parte, la menor inversión en I+D clínica externa correspondió a la realizada en entidades sin fines de lucro (3 %) y la inversión realizada en entidades estatales (4 %) (figura 12).¹²

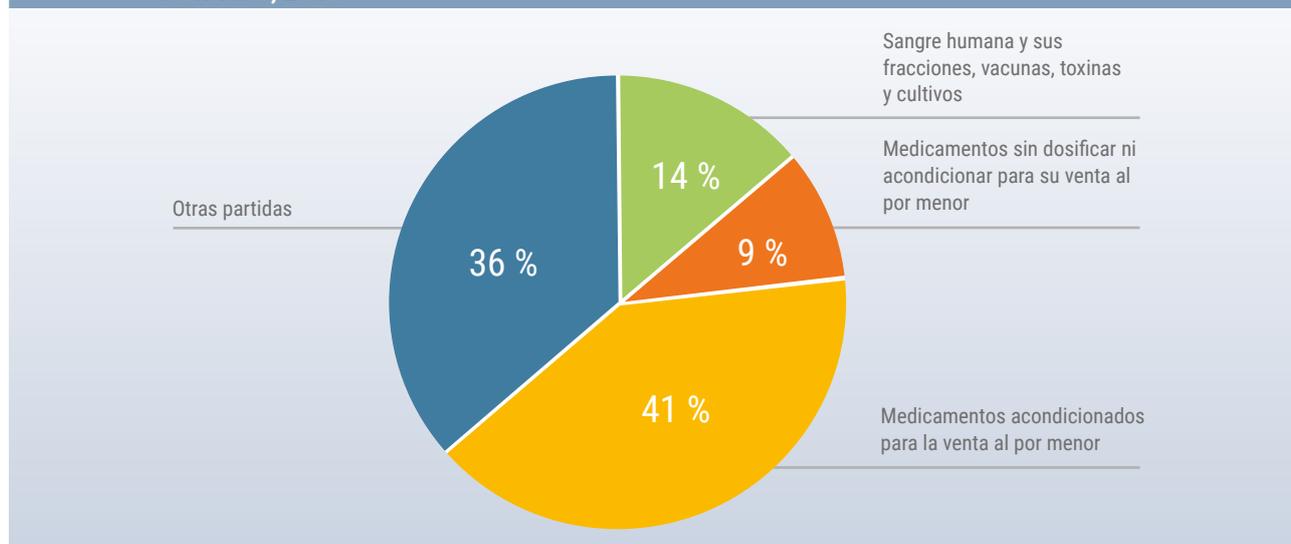
2.2.4. CONTRIBUCIÓN DE CAEME A LAS EXPORTACIONES

El aporte de las empresas asociadas a CAEME a las exportaciones argentinas de bienes alcanzó en 2018 los USD 555 millones, lo que representa el 0,9 % de las exportaciones del país, por lo que se situó por encima de sectores como el avícola, tabacalero y azucarero, entre otros.¹³ Respecto al tipo de producto exportado, la mayor parte de las exportaciones correspondieron a medicamentos dosificados y ya acondicionados para la venta al por menor (41 % del total) (figura 13). En un análisis por países, Uruguay, Paraguay, Brasil, Colombia y EE. UU. fueron los principales destinos de las exportaciones realizadas por los asociados de CAEME.

FIGURA 12. INVERSIÓN EN I+D CLÍNICA EXTERNA REALIZADA POR LOS ASOCIADOS DE CAEME, POR INSTITUCIÓN SUBCONTRATADA, 2016

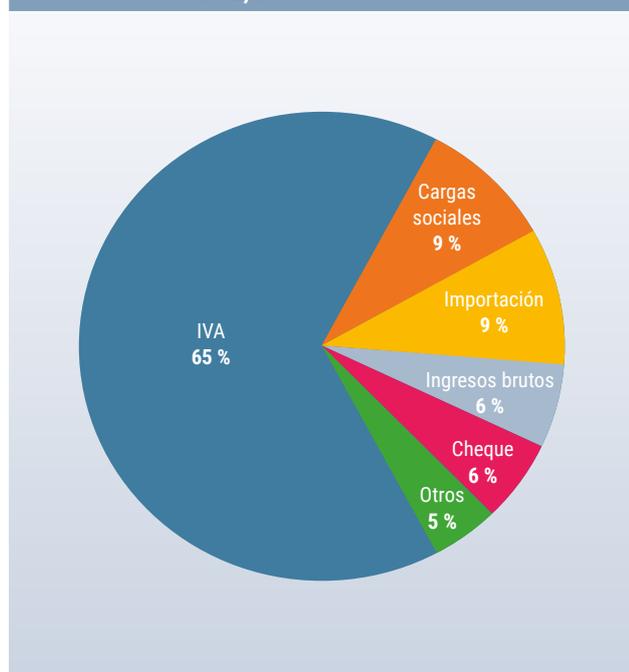


Fuente: adaptación de ESID (2016)¹² Nota: EPSFL: Entidades Privadas sin Fines de Lucro.

FIGURA 13. DISTRIBUCIÓN DE LAS EXPORTACIONES DE BIENES REALIZADAS POR LOS ASOCIADOS DE CAEME, POR TIPO, 2018

Fuente: encuesta realizada por CAEME a sus asociados y NOSIS¹³

2.2.5. CONTRIBUCIÓN DE CAEME A LA RECAUDACIÓN DE IMPUESTOS

FIGURA 14. COMPOSICIÓN DE LOS IMPUESTOS PAGADOS POR LOS ASOCIADOS DE CAEME, 2018

Fuente: encuesta de CAEME realizada a sus asociados

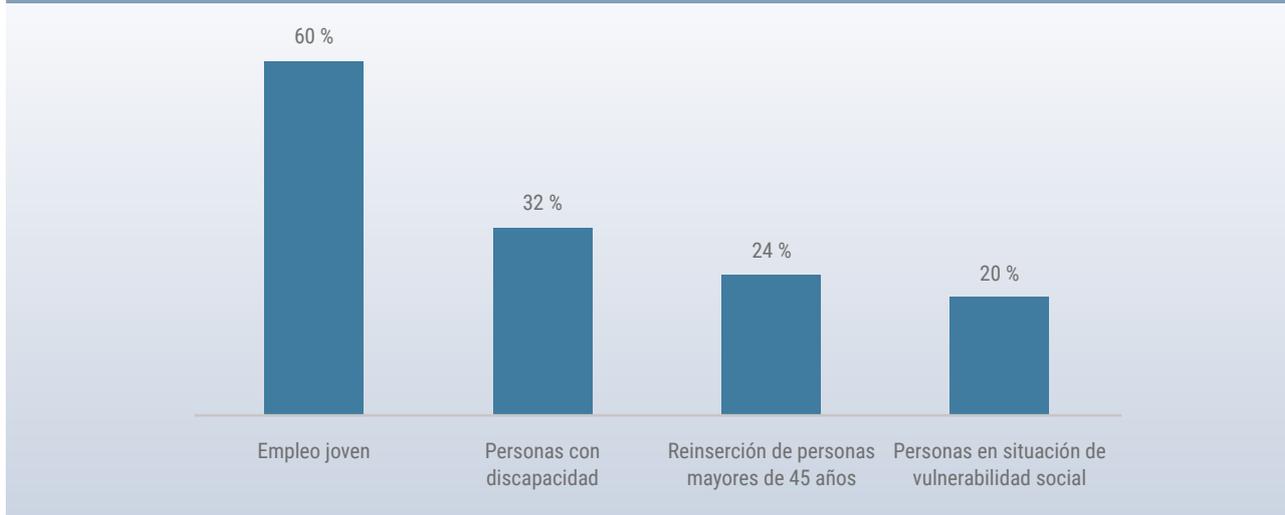
En lo referente al pago de impuestos, las empresas asociadas a CAEME soportan una presión impositiva del 41 % de la producción propia y del valor agregado de sus productos, en contraste con el 31 % de la presión impositiva nacional promedio del PIB en la Argentina. Este hecho se traduce en que los asociados de CAEME contribuyeron en 2018 con unos USD 958 millones a la Administración Federal de Ingresos Públicos (AFIP). De ellos, el 65 % se corresponde al pago del impuesto al valor agregado, el 9 % a las cargas sociales y el 9 % a las importaciones. Los demás tipos de impuestos y sus porcentajes se muestran en la figura 14.

2.2.6. CAEME Y LA RESPONSABILIDAD SOCIAL CORPORATIVA

Además del impacto que tienen las empresas de CAEME en las áreas de investigación, producción, empleo, competitividad e impuestos, es también importante conocer las medidas de responsabilidad social, ética y medioambiental que estas empresas implementan con respecto a la sociedad argentina.

Dentro de estas medidas, un aspecto relevante es el desarrollo y la promoción de programas de reinserción laboral, sobre todo, para aquellos sectores de la sociedad que se ven más directamente afectados por el desempleo. En este caso, los datos de la encuesta realizada entre los asociados de CAEME muestra cómo el 60 % de las empresas poseen un programa de empleo joven, un 32 % un programa de reinserción laboral, mientras que el 24 % posee un programa de reinserción de personas mayores de 45 años y el 20 %, programas para personas en situación de vulnerabilidad social (figura 15).

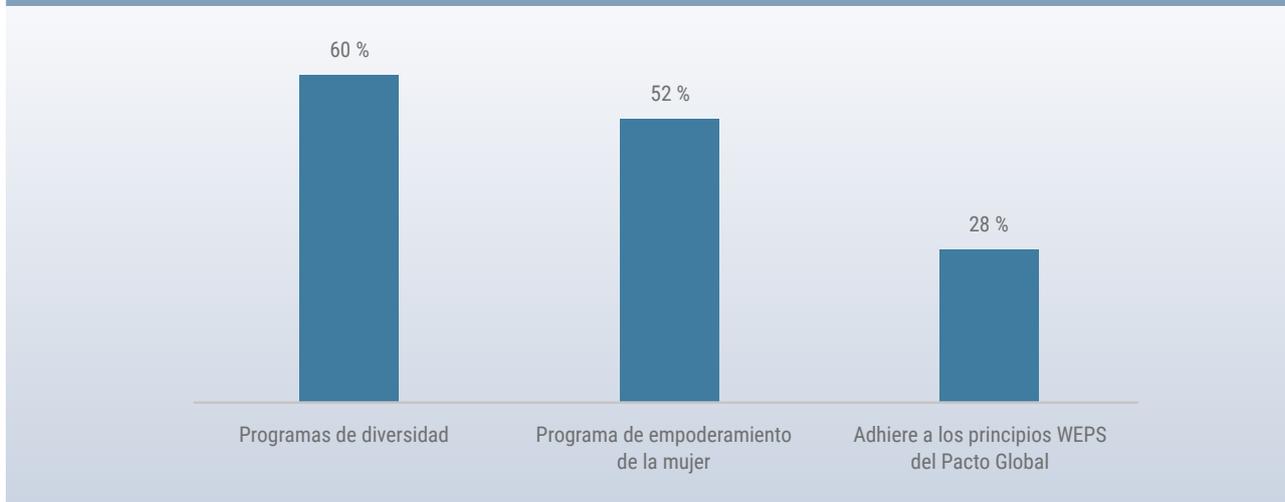
FIGURA 15. PROPORCIÓN DE ASOCIADOS DE CAEME CON PROGRAMAS DE INSERCIÓN LABORAL, POR TIPO, 2018



Fuente: datos obtenidos de la encuesta realizada de CAEME a sus asociados

Un aspecto fundamental dentro de la lucha por la igualdad de género entre el hombre y la mujer es la implementación de medidas que eliminen las diferencias entre sexos, ya sea en el ámbito salarial como en el directivo de las empresas. Es el llamado *techo de cristal*. En este sentido, el 60 % de las empresas de CAEME cuentan con programas de diversidad, mientras que un 52 % tienen un programa de empoderamiento de la mujer y un 28 % están adheridos a los Principios de Empoderamiento de la Mujer (WEPS, por sus siglas en inglés) de la ONU (figura 16).

FIGURA 16. PORCENTAJE DE ASOCIADOS DE CAEME CON PROGRAMAS DE INCLUSIÓN DE GÉNERO, 2018



Fuente: datos obtenidos de la encuesta realizada por CAEME a sus asociados

De igual manera, las empresas tienen en cuenta el impacto que generan sobre el medio que las rodea, ya sea en el ámbito jurídico como el medioambiental. En este sentido, todas las empresas de CAEME cuentan con un programa de **cumplimiento normativo**, y el 96 % capacita a sus empleados en el tema de manera anual, mientras que el 4 % restante realiza esta capacitación cada dos años. Por otra parte, el 40 % de los asociados cuenta con programas de respeto del medioambiente alineados con los Objetivos de Desarrollo Sostenible 2030 marcados por la ONU. Además, el 44 % de los asociados son miembros de alguna institución de responsabilidad social empresarial y el 32 % son miembros del Pacto Global de Naciones Unidas sobre Derechos Humanos, Normas Laborales, Medioambiente y Lucha contra la Corrupción. En la misma línea, el 44 % de los asociados miden sus emisiones de CO₂, mientras que el 32 % realiza reportes sobre sustentabilidad de su empresa de manera global y el 4 % de manera regional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social. Estadísticas e indicadores nacionales. [accedido 5 marzo 2020]. Disponible en: <http://www.trabajo.gov.ar/estadisticas/oede/estadisticasnacionales.asp>.
2. Ministerio de Economía. Portal de Datos Económicos. [accedido 4 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.minhacienda.gov.ar/datos/>.
3. Nusser M, Tischendorf A. The Research-based Pharmaceutical Industry as a Chance for the Business Location Germany. PhRMA, Fraunhofer Gesellschaft, ATKearney. 2007.
4. Nueno P. Hacia una apuesta de futuro para el sector farmacéutico en España. 2006.
5. Archstone Consulting. The Biopharmaceutical Sector's Impact on the US Economy: Analysis at the National, State and Local Levels. 2009.
6. PhRMA, TEconomy Partners. The economic impact of the U.S. biopharmaceutical industry: national and state estimates. 2016.
7. Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), Fraser of Allander Institute. The economic contribution of the pharmaceutical industry in Scotland. 2018.
8. Del Llano J, Hidalgo A, Corugedo I, De Juan O, Córcoles C, Cadarso MA. Estudio económico de la industria farmacéutica en España. Fundación Gaspar Casal; 2004.
9. CAEME. La inversión en investigación clínica lidera el ranking de I&D. CAEME. [accedido 5 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.caeme.org.ar/la-inversion-en-investigacion-clinica-lidera-el-ranking-de-id/>.
10. Mandl M, Quattrone C, Wainfeld M. Encuesta I+D del sector empresarial. La investigación y desarrollo en empresas dedicadas a la investigación clínica. Ministerio de Educación, Cultura, Ciencia y Tecnología. 2018.
11. Statista. R&D expenditure in the pharma industry in Argentina 2000-2017. Statista. [accedido 5 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/962075/argentina-research-development-spending-pharmaceutical-industry/>.
12. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. Encuesta de Investigación y Desarrollo del Sector Empresarial (ESID). 2016.
13. NOSIS: [accedido 28 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.nosis.com/es>.



Resultados en Salud

Actualizado
Julio 2023

La innovación de los medicamentos es esencial para los pacientes, ya que permite el desarrollo de nuevos tratamientos más efectivos y seguros para abordar diversas enfermedades, mejorando así la salud y la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, los medicamentos innovadores no solo mejoran la eficacia y la seguridad de los tratamientos existentes, sino que también ofrecen nuevas opciones terapéuticas que pueden curar enfermedades anteriormente incurables. En el último siglo, los avances en los tratamientos han ayudado a prevenir o tratar la mayoría de las enfermedades fatales, resultando en una disminución de las tasas de mortalidad y ayudando a aumentar la esperanza de vida promedio en casi treinta años.

Realizado por:



**«El buen médico trata
la enfermedad; el
gran médico trata al
paciente que tiene
la enfermedad»**

Sir William Osler



[ÍNDICE]

3

3.1 INTRODUCCIÓN	5
3.2 METODOLOGÍA	6
3.3 EVOLUCIÓN DE LOS PRINCIPALES INDICADORES DE SALUD	8
3.3.1 ESPERANZA DE VIDA	10
3.3.2 MORTALIDAD Y DISCAPACIDAD	16
3.4 RESULTADOS EN SALUD EN ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES	24
3.4.1 CÁNCER	26
3.4.2 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	55
3.4.3 DIABETES MELLITUS	64
3.4.4 ENFERMEDADES RESPIRATORIAS	72
3.4.5 ENFERMEDAD DEL PARKINSON	82
3.4.6 ESCLEROSIS MÚLTIPLE	89
3.4.7 ARTRITIS REUMATOIDEA	97
3.4.8 PSORIASIS	104
3.4.9 TRASTORNOS MENTALES	111
3.5. RESULTADOS EN SALUD EN ENFERMEDADES TRANSMISIBLES	121
3.5.1 VIH/SIDA	123
3.5.2 HEPATITIS C	134
3.5.3 VACUNAS	140
3.5.4 LA COVID-19	152
3.5.5 OTRAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES EN LA REGIÓN	159

[LISTADO DE ACRÓNIMOS]

AAD/AADs: Antivirales de Acción Directa

ABPI: *Association of the British Pharmaceutical Industry*

ACV: Accidente Cerebrovascular

ADPIC: Acuerdo sobre los aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

APE: Administración de Programas Especiales

AR: Artritis Reumatoide

ARV: Antirretroviral

ATC: Antidepresivos Tricíclicos

AVAC: Año de Vida Ajustado por Calidad

AVG: Año de Vida Ganado

CAEME: Cámara Argentina de Especialidades Medicinales

CAOIC: Cámara Argentina de Organizaciones de Investigación Clínica

CPNM: Cáncer de Pulmón no Microcítico

CPV: Consejería y Prueba Voluntaria

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

DALYs: *Disability Adjusted Life Years*

DECBR: Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos

DEIS: Dirección de Estadísticas e Información en Salud

DERM: Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

DFGR: Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo

DM: Diabetes Mellitus

DTSQ: *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EFPIA: *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EMA: *European Medicines Agency*

EMP: Empresas de Medicina Prepaga

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensiones

ESC: *European Society of Cardiology*

ETESA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias

FDA: *Federal Drug Administration*

FSR: Fondo Solidario de Redistribución

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HAART: *High Active Anti-Retroviral Therapy*

HbA1C: Hemoglobina glucosilada

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

IFAs: Ingredientes Farmacéuticos Activos

I+D: Investigación y Desarrollo

IHME: *Institute for Health Metrics and Evaluation*

INAME: Instituto Nacional de Medicamentos

INC: Instituto Nacional del Cáncer

INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

INPI: Instituto Nacional de Propiedad Industrial

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

LABA: Agonista beta-2 de acción prolongada

LAMA: Anticolinérgico de acción prolongada

LDL-C: *Low Density Lipoprotein - Cholesterol*

MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*

MDD: *Major Depressive Disorder (ver TDM)*

NHS: *National Health Service*

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico

OMC: Organización Mundial del Comercio

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONU: Organización de las Naciones Unidas

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OSN: Obras Sociales Nacionales

3.1 INTRODUCCIÓN

La innovación de los medicamentos es esencial para los pacientes, ya que permite el desarrollo de nuevos tratamientos más efectivos y seguros para abordar diversas enfermedades, mejorando así la salud y la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, los medicamentos innovadores no solo mejoran la eficacia y la seguridad de los tratamientos existentes, sino que también ofrecen nuevas opciones terapéuticas que pueden curar enfermedades anteriormente incurables. En el último siglo, los avances en los tratamientos han ayudado a prevenir o tratar la mayoría de las enfermedades fatales, resultando en una disminución de las tasas de mortalidad y ayudando a aumentar la esperanza de vida promedio en casi treinta años¹.

Concretamente, los medicamentos innovadores pueden ayudar a prevenir, tratar o curar enfermedades graves y potencialmente mortales o que solo podían ser tratadas con medicamentos muy agresivos o invasivos. Por ejemplo, los tratamientos innovadores para el cáncer pueden aumentar significativamente las tasas de supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes². Así mismo, los medicamentos innovadores para enfermedades raras, que afectan a un pequeño número de personas, pueden mejorar significativamente la vida de los pacientes y sus familias³. Las vacunas también son un claro ejemplo de estos avances, ya que han sido fundamentales para prolongar la esperanza de vida de la población y reducir la carga de enfermedades transmisibles y prevenibles por vacunación, con el paradigmático caso reciente de la COVID-19. Por otra parte, los antimicrobianos no sólo han salvado la vida de los pacientes, sino que también han desempeñado un papel fundamental en el logro de importantes avances en medicina y cirugía¹.

Además, los medicamentos contribuyen a mejorar la calidad de vida de los pacientes, al reducir los efectos secundarios y las complicaciones de los tratamientos más antiguos. Los medicamentos innovadores pueden proporcionar tratamientos más efectivos y seguros que los medicamentos existentes, afectando positivamente a la vida diaria de los pacientes, al reducir los síntomas y la dependencia de cuidados. Otra ventaja de los medicamentos innovadores es que permite un enfoque más personalizado del tratamiento. Con el uso de tecnologías avanzadas, los médicos pueden analizar la información genética de los pacientes para desarrollar tratamientos más específicos y personalizados, lo que implica que los pacientes pueden recibir tratamientos que se adaptan a sus necesidades individuales y que pueden ser más efectivos para ellos, suponiendo a su vez, un ahorro en costos para los pagadores de salud.

Así pues, la innovación farmacéutica resulta vital para salvar vidas en todo el mundo y lograr mejoras en la salud. Indirectamente, estos avances en tecnología médica han contribuido al desarrollo económico y social, al construir sociedades más saludables y productivas⁴.

El capítulo sigue la siguiente estructura: tras detallar la metodología utilizada para el desarrollo del mismo, se analiza la evolución de la esperanza de vida en la Argentina, Latinoamérica y a nivel mundial, así como otros indicadores de salud clave, como la mortalidad y los años de vida perdidos. En las siguientes secciones, presentamos y analizamos numerosos ejemplos concretos que ilustran cómo el desarrollo de nuevos medicamentos ha contribuido a la mejora de los resultados en salud de la población en las principales enfermedades no transmisibles y transmisibles, con énfasis en enfermedades específicas de la región. En los ejemplos trataremos de resaltar beneficios clínicos alcanzados en el contexto argentino y de Latinoamérica. Sin embargo, dada la escasa evidencia publicada al respecto, también ilustraremos los avances más relevantes publicados a nivel mundial que permitirán ofrecer una idea al lector sobre el impacto positivo que ha tenido la innovación farmacéutica en los resultados en salud de los pacientes.

¹ NIHCM Research & Educational, Foundation, 'Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation', (2002).

² Falzone L., Salomone S., Libra M., 'Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium', *Frontiers in Pharmacology*, 9 (2018).

³ Gammie T., Lu C. Y., Babar Z. U.-D., 'Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries', *PLoS ONE*, 10/10 (2015).

⁴ Lesko M., Anderson L., 'Vision and innovation'. *International Pharmacy Journal*. (2010).

3.2 METODOLOGÍA

Para la realización de este capítulo se llevó a cabo una revisión narrativa de literatura y el análisis de datos relevantes, relativos al impacto de las innovaciones farmacéuticas sobre los resultados en salud en las principales patologías. Cabe señalar, por tanto, que los ejemplos citados en el capítulo no proceden de una revisión exhaustiva de los avances en cada patología.

Las patologías a analizar se seleccionaron desde un doble punto de vista: por un lado, en base a su morbilidad en el contexto argentino; por otro lado, en base al grado de innovación aportado por los medicamentos en dichas patologías. Se incluyó asimismo un capítulo específico sobre el impacto de las vacunas contra la COVID-19 sobre los resultados en salud de la población (Figura 1).

FIGURA 1. PATOLOGÍAS INCLUIDAS EN ESTE CAPÍTULO



Para cada patología seleccionada se detallan primero los datos epidemiológicos y estadísticos a nivel mundial y para la Argentina, para posteriormente incluir evidencia publicada sobre el impacto de los medicamentos sobre los resultados en salud de la patología, con énfasis, en la medida de lo posible, en la Argentina y Latinoamérica (especialmente México, Colombia, Brasil y Chile).

Por su parte, los principales motores de búsqueda y bases de datos utilizadas fueron las siguientes:

- Epidemiología y datos estadísticos: Agencia Europea del Medicamento (EMA), *US Food and Drug Administration* (FDA), Banco mundial, Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS), GLOBOCAN, *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), *International Agency for Research on Cancer* (IARC), Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Plataforma de Información en Salud para las Américas (PLISA) y Registro Institucional de Tumores de Argentina (RITA), entre otras.
- Resultados en salud e innovación farmacéutica: artículos científicos publicados en PubMed y LILACS; fuentes de literatura gris; informes de organismos e instituciones como la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), EMA, *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA), Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA), *Food and Drug Administration* (FDA), *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations* (IFPMA), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), Ministerio de Salud de la Nación Argentina, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España, *National Cancer Institute*, *National Health Service* (NHS), *National Institute for Health Care Management* (NIHCM), Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), ONUSIDA, *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA), Servicio Catalán de Salud, Sociedad Argentina de Dermatología, UNICEF, así como libros y páginas web.

3.3 EVOLUCIÓN DE LOS PRINCIPALES INDICADORES DE SALUD

Uno de los conceptos más reconocidos a nivel mundial sobre los indicadores de salud es el definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1947, que afirma que la salud es "un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades"⁵. Merece especial atención entender que este concepto subraya que la salud no es responsabilidad exclusiva del sector de la salud, sino también de otros sectores. Sin embargo, en este capítulo nos centraremos en los indicadores que resumen las observaciones de poblaciones en términos de salud, en particular para la Argentina, los países seleccionados de Latinoamérica y a nivel mundial, como lo son la esperanza de vida al nacer, la mortalidad y los años de vida perdidos por discapacidad, indicadores centrales de este apartado. En los siguientes apartados hablaremos de la prevalencia e incidencia de las principales patologías en el contexto de la Argentina y en muchos casos de la población mundial en general.

Conocer la magnitud, las características y los aspectos diferenciales de estos indicadores, así como sus cambios en el tiempo, es relevante para la definición de las políticas de salud de los países. En particular, y respondiendo al objetivo de este apartado, conocer la evolución de estos indicadores, basados en la evidencia disponible, nos permitirá reflexionar sobre la asociación entre las innovaciones farmacéuticas producidas y la mejora observada en los últimos años sobre los indicadores de salud. Conviene no obstante tener en cuenta que lo que aquí se presenta es un análisis narrativo de cómo las innovaciones farmacéuticas han podido contribuir a mejorar los resultados en salud de la población, sin que por ello se entienda que se está mostrando una relación causa-efecto directa, ya que la mejora en la salud también se produjo gracias a otros factores más allá de los medicamentos, como las complejas interacciones de varias acciones locales o las tendencias globales.

⁵ OMS, 'Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Documentos básicos, suplemento de la 45a edición', (2006).

3

HIGHLIGHTS

- A lo largo de la historia, las innovaciones médicas y farmacéuticas han cambiado radicalmente la vida de las sociedades modernas, permitiendo que vivamos más y mejor. Los avances han prevenido o tratado la mayoría de enfermedades fatales, resultando en una disminución de la mortalidad y ayudando a aumentar la esperanza de vida promedio en casi tres décadas.
- La esperanza de vida al nacer en la Argentina aumentó 12 años (un 18%) entre 1960 y 2018, hasta situarse en 76,9 años en 2018. Se estima que para 2040 aumentará otro 8%.
- Las mejoras en la supervivencia al cáncer han sido impulsadas en gran medida por la efectividad de los nuevos tratamientos, que en muchos casos han permitido un aumento sorprendentemente rápido en la supervivencia en cada etapa del diagnóstico.
- En las últimas décadas, los nuevos medicamentos han cambiado el curso de muchas enfermedades que antes eran mortales, como el VIH/SIDA, ciertos tipos de cáncer o la hepatitis C, por citar solo algunas de ellas.
- Algunos estudios atribuyen a los nuevos medicamentos una contribución del 40% en el incremento de la esperanza de vida alcanzada entre 1986 y 2000.
- Estudios internacionales han calculado que la introducción de nuevos medicamentos entre el año 2003 y 2013 han evitado aproximadamente un 53% de las muertes prematuras en más de 20 países del mundo.
- En el caso de la Argentina, las estimaciones realizadas indican que los nuevos medicamentos redujeron la mortalidad prematura en un 6,5% en la población menor de 70 años, lo que equivale al 30% de la disminución total observada entre 2003 y 2013.
- Muchos medicamentos no sólo alargan la vida, sino que mejoran la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas, aliviando o previniendo el dolor, el deterioro funcional y/o la discapacidad. Igualmente, pueden tener un efecto sustancial en la productividad laboral, al prevenir el ausentismo debido a problemas de salud.
- Los lanzamientos de nuevos medicamentos entre 1986 y 2001 redujeron los años de vida ajustado por discapacidad (AVAD) en 2016 en un 21%, redujeron los Años de Vida Perdidos (AVP) en 2016 en un 28% y redujeron los Años de Vida perdidos por Discapacidad (AVD) en 2016 en un 3%.

3.3.1 ESPERANZA DE VIDA

La esperanza de vida al nacer es una variable agregada que refleja la influencia de una amplia variedad de indicadores (sociales, económicos, ambientales, etc.) en el funcionamiento de los sistemas sanitarios⁶.

A nivel mundial, la esperanza de vida al nacer aumentó de 50,87 años en 1960 a 71,71 años en 2022 (42%) (Figura 2). Según las proyecciones realizadas por la ONU, se estima alcanzará los 77,25 años en 2050⁷. Globalmente, el significativo incremento de la esperanza de vida al nacer se explica principalmente por la eficaz reducción de la mortalidad infantil (-26,5%) y de la niñez (-29,6%).

La Región de América Latina cuenta con una esperanza de vida de 73,8 años en 2022, un 34% superior a la estimada en 1960 (55,1 años), lo que supone una cifra superior a la observada a nivel mundial (Figura 2), pero por debajo de las regiones conformadas por países desarrollados y de altos ingresos.

FIGURA 2. EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN LOS PAÍSES SELECCIONADOS DE LA REGIÓN DE AMÉRICA LATINA Y MEDIA MUNDIAL, 1960-2022



Fuente: elaboración propia basados en los datos del ONU (2023)⁸

Hasta el año 2019 se produjo un incremento continuo en los niveles de esperanza de vida en la gran mayoría de los países de América Latina y Caribe. Sin embargo, el aumento de la mortalidad generado por la COVID-19 se ha traducido en pérdidas de esperanza de vida en 2020, de una magnitud no observada en la historia reciente⁹, como se detallará en el apartado específico dedicado a la COVID-19. Las estimaciones y proyecciones de población muestran que, debido a la pandemia, se perdieron en la Región 2,9 años de esperanza de vida al nacer entre 2019 y 2021 (un 3,9%), lo que la convierte en la región del mundo que más años en la esperanza de vida perdió debido a la pandemia (Figura 3)¹⁰.

⁶ Martín Cervantes P. A., Rueda López N., Cruz Rambaudo S., 'A Causal Analysis of Life Expectancy at Birth. Evidence from Spain', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16/13 (2019), 2367.

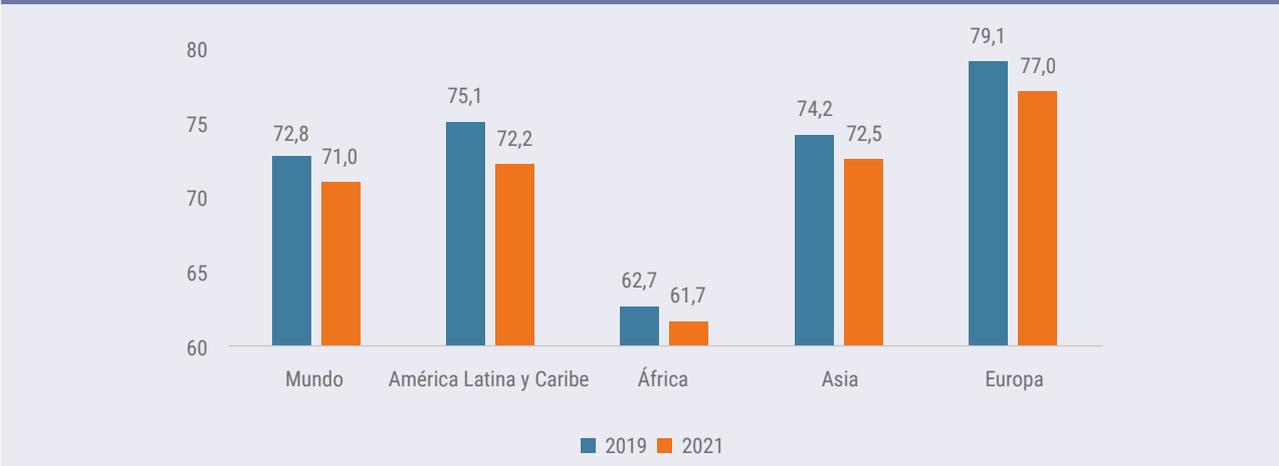
⁷ United Nations, 'World Population Prospects. Population Division', (2023).

⁸ United Nations, 'World Population Prospects. Population Division', (2023).

⁹ Schöley J., Aburto J. M., Kashnitskiy, Kniffka M. S., Zhang L., Jaadla H., Dowd J. B., Kashyap R., 'Life expectancy changes since COVID-19', *Nature Human Behaviour*, 6/12 (2022), 1649-59.

¹⁰ Comisión Económica para América Latina y el Caribe, 'América Latina y el Caribe perdió casi 3 años de esperanza de vida al nacer entre 2019 y 2021 a consecuencia de la pandemia de COVID-19', (2022).

FIGURA 3. EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN LAS DISTINTAS REGIONES DEL MUNDO DURANTE LA PANDEMIA DE LA COVID-19



Fuente: elaboración propia a partir de los datos publicados por Naciones Unidas (2023)¹¹

En la Argentina, la esperanza de vida al nacer fue de 76,06 años en 2022, una cifra por debajo de la de Chile (79,5 años), pero superior a la de México (74,8), Colombia (73,7) y Brasil (73,4). Cabe destacar que la Argentina fue el país con menor incremento en su esperanza de vida al nacer respecto a 1960 (un 19%), en comparación con un 39%, 41%, 27% y 31% en Chile, Brasil, México y Colombia, respectivamente, dado que partía de unos niveles más elevados (Figura 4)¹².

Asimismo, de acuerdo con el pronóstico realizado por el INDEC (mostrado en el recuadro rojo de la Figura 4), en el año 2040 la esperanza de vida para la población total argentina se incrementará en un 6,7% respecto a la esperanza de vida actual, lo que equivale a un promedio de 5,42 años de vida al nacer adicionales¹³.

FIGURA 4. ESPERANZA DE VIDA AL NACER PARA LA POBLACIÓN TOTAL Y POR SEXO EN LA ARGENTINA 1960-2022 Y PROYECCIONES 2025-2040



Fuente: elaboración propia a partir de los datos publicados por el Banco Mundial (2023)¹⁴ y el INDEC (2022)¹⁵

¹¹ United Nations, 'World Population Prospects. Population Division', Department of Economic and Social Affairs (2023).

¹² World Bank Group, 'Life expectancy at birth, total (years). Argentina. Data', (2023).

¹³ INDEC, 'Anuario Estadístico de la República Argentina', (2021).

¹⁴ World Bank Group, 'Life expectancy at birth, total (years). Argentina. Data'.

¹⁵ INDEC, 'Anuario Estadístico de la República Argentina'.

Así, la esperanza de vida al nacer es el indicador más utilizado para entender los cambios en la mortalidad. En este sentido, un estudio publicado en 2018, analizó el nivel y la evolución de las causas de muerte y su contribución al cambio de la esperanza de vida entre el año 2000 y 2011 en la Argentina, Chile, Colombia y México, realizando una estratificación por sexo y grupos de edad, mediante la clasificación de las muertes en evitables y no evitables¹⁶. La fuente de información usada en este estudio fueron las estadísticas vitales sobre mortalidad y los datos sobre la población que se obtuvieron mediante censos o estimaciones. Este estudio incluyó, entre las muertes clasificadas como evitables, las producidas por las siguientes patologías: enfermedades infecciosas como la tuberculosis, neoplasias, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, condiciones quirúrgicas como apendicitis, condiciones de maternidad y perinatal y otras condiciones como la epilepsia. El resto de las muertes fueron clasificadas como no evitables. Los resultados del estudio arrojaron que, en todos los países, las tasas de muertes no evitables eran superiores a las de muertes evitables, y las tasas eran más altas para los hombres. Todos los países estudiados experimentaron ganancias en la esperanza de vida, particularmente los hombres en Colombia, si bien este país es el que contaba con una menor esperanza de vida en 2011. Las mayores contribuciones a la esperanza de vida fueron explicadas por muertes no evitables para hombres en todos los países y para mujeres en la Argentina; en cambio, en Chile, Colombia y México, las mayores ganancias en años de esperanza de vida de las mujeres se debieron principalmente a causas evitables (Tabla 1). Como se observa en la tabla, entre 2000 y 2011 la esperanza de vida en la Argentina aumentó entre 1,4 y 1,6 años. Entre los hombres, el 71% del incremento se produjo gracias a mejoras en las muertes no evitables, mientras que, entre las mujeres, este porcentaje fue del 54%.

TABLA 1. CAMBIOS EN LA ESPERANZA DE VIDA POR PAÍS Y SEXO, CLASIFICACIÓN EN MUERTES EVITABLES Y NO EVITABLES, 2000 Y 2011

PAÍS/SEXO	ESPERANZA DE VIDA (0-74 AÑOS)			INFLUENCIA EN EL CAMBIO EN LA ESPERANZA DE VIDA (2000 Y 2011)		
	2000	2011	% CAMBIO	EVITABLE	NO EVITABLE	TOTAL
La Argentina						
Hombre	66,3	67,7	1,4	0,40	1,00	1,41
Mujer	70,9	72,4	1,6	0,73	0,86	1,59
Chile						
Hombre	70,1	70,6	0,5	0,13	0,38	0,51
Mujer	73,6	74,4	0,8	0,43	0,40	0,82
Colombia						
Hombre	63,5	65,7	2,2	0,58	1,58	2,16
Mujer	68,7	70,3	1,6	0,93	0,71	1,64
México						
Hombre	64,9	65,9	1,1	0,40	0,65	1,05
Mujer	69,4	70,4	1,0	0,55	0,46	1,00

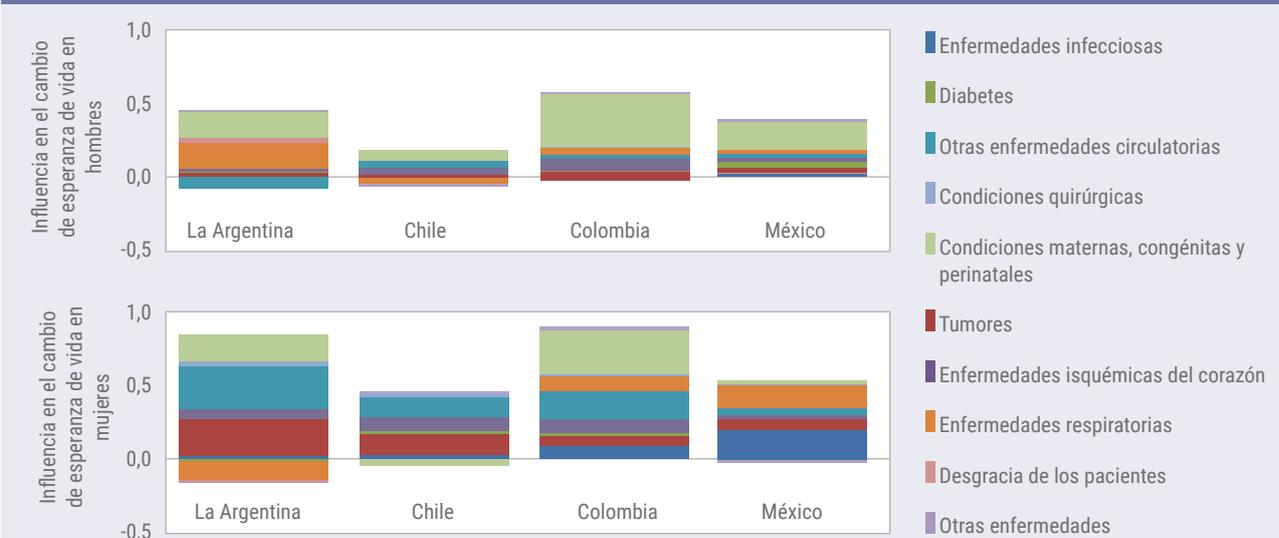
Fuente: Dávila-Cervantes (2018)¹⁷

Un análisis de las 10 causas principales de muertes evitables reveló variaciones importantes en los cambios en la expectativa de vida entre países y por género (Figura 5). Para los hombres en la Argentina, la reducción de las enfermedades respiratorias fue la principal contribución al aumento de la esperanza de vida (0,19 años), mientras que las principales ganancias en la esperanza de vida de las mujeres se produjeron gracias a la disminución de las muertes por enfermedades del sistema circulatorio (0,30 años) y tumores (0,26 años). Para las mujeres chilenas, tumores (0,16 años) y otras enfermedades del sistema circulatorio (0,14 años) fueron las más importantes. En Colombia, otra contribución positiva a la esperanza de vida de las mujeres fue el tratamiento de otras enfermedades del sistema circulatorio (0,18 años), y en las mujeres mexicanas, enfermedades infecciosas (0,22 años) y enfermedades respiratorias (0,16 años).

¹⁶ Dávila-CervantesC., Agudelo-BoteroM., Dávila-CervantesC., Agudelo-BoteroM., 'Changes in life expectancy due to avoidable and non-avoidable deaths in Argentina, Chile, Colombia and Mexico, 2000-2011', *Cadernos de Saúde Pública*, 34/6 (2018).

¹⁷ Dávila-Cervantes, Agudelo-Botero, Dávila-Cervantes, and Agudelo-Botero, 'Changes in life expectancy due to avoidable and non-avoidable deaths in Argentina, Chile, Colombia and Mexico, 2000-2011'. Chile, Colombia and Mexico between the years 2000 and 2011, stratified by sex and 5-year age groups. The information source used in this study was the mortality vital statistics, and the population data were obtained from censuses or estimates. The proposal by Nolte & McKee (2012).

FIGURA 5. CONTRIBUCIÓN DE LAS 10 PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTES EVITABLES A LA VARIACIÓN EN LA ESPERANZA DE VIDA POR PAÍS Y SEXO, 2000-2011



Fuente: Dávila-Cervantes (2018)¹⁸

Tras este panorama sobre la evolución de la esperanza de vida al nacer a nivel mundial, y más concretamente en el caso de la Argentina y los países seleccionados de la región de América Latina, entramos ahora a valorar la contribución de los nuevos medicamentos en estas mejoras. Antes que nada, es importante destacar que el crecimiento económico y la mejora de la nutrición, junto con las medidas de salud pública, como el saneamiento del suministro del agua, y la disposición segura de las aguas residuales, son los factores que con mayor fuerza explican el incremento de la esperanza de vida en el mundo¹⁹. Posteriores a estas medidas, en las últimas décadas del siglo XX, la atención sanitaria y, de forma destacable, las innovaciones farmacéuticas como las vacunas, los antibióticos o los antimicrobianos, han impactado significativamente en el incremento de la esperanza de vida^{20,21,22}.

Entre los estudios realizados sobre la relación de la innovación terapéutica con el incremento de la esperanza de vida, destacan los estudios de Frank Lichtenberg. En uno de sus estudios, realizado en 52 países, dentro de los cuales se encuentran la Argentina, México, Brasil, Colombia y Chile, el autor analizó la incorporación de nuevos medicamentos y su relación con el incremento en la esperanza de vida, determinada por la disminución de la mortalidad en las patologías a las cuales estaban dirigidas²³. Según el modelo econométrico planteado en el estudio, a un total de 864 nuevos medicamentos (*NCEs – new chemical entities*) (de los cuales, el 43% fueron lanzados en la Argentina) se les atribuye una contribución del 40% en el incremento de la esperanza de vida lograda entre 1986 y 2000. Es decir, según sus cálculos, 0,79 años de vida ganados al nacer se deben al impacto de estos nuevos medicamentos. El estudio destaca la disminución de muertes causadas por patologías asociadas al sistema circulatorio, neoplasias y enfermedades respiratorias (Figura 6).

¹⁸ Dávila-Cervantes, Agudelo-Botero, Dávila-Cervantes, and Agudelo-Botero, 'Changes in life expectancy due to avoidable and non-avoidable deaths in Argentina, Chile, Colombia and Mexico, 2000-2011'. Chile, Colombia and Mexico between the years 2000 and 2011, stratified by sex and 5-year age groups. The information source used in this study was the mortality vital statistics, and the population data were obtained from censuses or estimates. The proposal by Nolte & McKee (2012).

¹⁹ OrtúnV., 'El impacto de los medicamentos en el bienestar. Informe SESPAS 2008', Gaceta Sanitaria, 22, Supplement 1 (2008), 111-17.

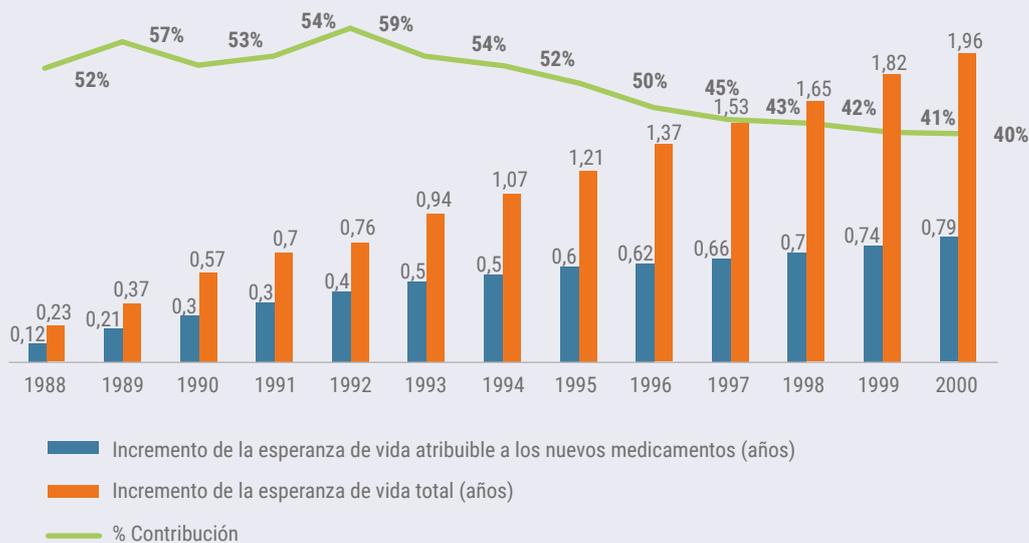
²⁰ MishraS., 'Does modern medicine increase life-expectancy: Quest for the Moon Rabbit?', Indian Heart Journal, 68/1 (2016), 19-27.

²¹ WHO, Ten years in public health 2007-2017, (2017).

²² AbatC., GautretP., RaoultD., 'Benefits of antibiotics burden in low-income countries', Proceedings of the National Academy of Sciences, 115/35 (2018), E8109-10.

²³ Lichtenberg F. R., The impact of new drug launches on longevity: evidence from longitudinal disease-level data from 52 countries, 1982-2001, (2003).

FIGURA 6. CONTRIBUCIÓN ACUMULADA DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS AL INCREMENTO MEDIO DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN 52 PAÍSES, 1988-2000



Fuente: Lichtenberg (2003)²⁴

Otro estudio reciente, realizado por el mismo autor, esta vez concretamente para la Argentina, evaluó el impacto que tienen los nuevos medicamentos en la reducción de la mortalidad prematura durante el período 2003-2013²⁵. Así, durante el período evaluado se realizó el lanzamiento de 569 nuevos medicamentos en 39 patologías estudiadas, entre las que destacan las neoplasias, VIH y las enfermedades cardiovasculares y del sistema respiratorio. Los resultados de la aplicación del modelo econométrico estimaron que los nuevos medicamentos redujeron el número de años perdidos por todas las causas naturales en la población menor de 70 años en 131.203 años entre el año 2003 y 2013.

Las estimaciones realizadas indican que los nuevos medicamentos redujeron la mortalidad prematura en un 6,5% en la población menor de 70 años, lo que equivale al 30% de la disminución total observada en las muertes prematuras en menores de 70 años en la Argentina durante el período estudiado (Tabla 2). Las mismas estimaciones fueron realizadas para las muertes prematuras en menores de 65, 60 y 55 años respectivamente (Tabla 2).

TABLA 2. IMPACTO DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS EN LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD PREMATURA EN ARGENTINA PARA EL PERÍODO 2003-2013

REDUCCIÓN EN MORTALIDAD P REMATURA	% ATRIBUIBLE A LOS NUEVOS MEDICAMENTOS	% SOBRE LA REDUCCIÓN TOTAL OBSERVADA
< 70 años	-6,5%	30%
< 65 años	-6,9%	28%
< 60 años	-7,2%	27%
< 55 años	-7,2%	25%

Fuente: Lichtenberg (2017)²⁶

Otro estudio publicado por el mismo autor analiza las mismas premisas en Colombia²⁷. En el estudio se analizaron 476 nuevos medicamentos lanzados en Colombia entre 2003 y 2013 para las mismas patologías del estudio realizado en la Argentina. Los resultados para el contexto colombiano resaltan que los nuevos medicamentos redujeron

²⁴ Lichtenberg, *The impact of new drug launches on longevity*.

²⁵ Lichtenberg, FR, 'The impact of new drug launches on premature mortality and medical expenditure in Argentina, 2003-2013', (2017).

²⁶ Lichtenberg, FR, 'The impact of new drug launches on premature mortality and medical expenditure in Argentina, 2003-2013'.

²⁷ Lichtenberg F. R., 'The impact of new drug launches on premature mortality, medical procedure utilization, and medical expenditure in Colombia, 2003-2015', (2017), 32.

la mortalidad prematura en un 8% en la población menor de 70 años, lo que equivale al 27% de la disminución total observada en las muertes prematuras de esa franja de edad en Colombia durante el período estudiado (Tabla 3).

TABLA 3. IMPACTO DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS EN LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD PREMATURA EN COLOMBIA PARA EL PERÍODO 2003-2013

REDUCCIÓN EN MORTALIDAD PREMATURA	ATRIBUIBLES A LOS NUEVOS MEDICAMENTOS	% SOBRE LA REDUCCIÓN TOTAL OBSERVADA
< 70 años	-8,0%	27%
< 65 años	-8,7%	27%
< 60 años	-9,3%	26%
< 55 años	-9,8%	26%

Fuente: Lichtenberg (2017)²⁸

Otros estudios realizados por el mismo autor, en países como Estados Unidos, Alemania y Francia, entre otros, muestran un incremento en la esperanza de vida de entre 0,41 años y 2,40 años (entre un 68% y 80%) atribuible a los nuevos medicamentos (Tabla 4).

TABLA 4. RESULTADOS DE OTROS ESTUDIOS DE LICHTENBERG SOBRE EL IMPACTO DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL INCREMENTO DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER

REFERENCIA	PAÍS	PERÍODO	VARIABLE	METODOLOGÍA	VARIACIÓN OBSERVADA	VARIACIÓN ATRIBUIBLE A LOS NUEVOS MEDICAMENTOS
Lichtenberg (2012) ²⁹	Alemania	2000-2007	Incremento de la esperanza de vida al nacer	Datos longitudinales a nivel estatal	+1,7 años (en el período)	+0,7 años (41%)
Lichtenberg (2013) ³⁰	Estados Unidos	1996-2003	Incremento de la esperanza de vida en personas mayores	Datos a nivel de paciente (encuesta + censo)	+0,6 años (en el período)	Entre +0,41 años y +0,47 años (68% - 78%)
Lichtenberg (2014) ³¹	30 países desarrollados	2000-2009	Incremento de la esperanza de vida al nacer	Datos longitudinales a nivel de país	+1,74 años (en el período)	+1,28 (73%)
Lichtenberg (2014) ³²	Francia	2000-2009	Longevidad (edad media al morir)	Datos longitudinales a nivel de la patología	+1,45 años (en el período)	+0,29 años (20%)
Lichtenberg (2014) ¹⁵	Turquía	1999-2008	Longevidad (edad media al morir)	Datos longitudinales a nivel de la patología	+3 años (en el período)	+2,40 años (80%)
Lichtenberg (2015) ³³	Estados Unidos	1991-2004	Incremento de la esperanza de vida al nacer	Datos longitudinales a nivel estatal	+2,37 años (en el período)	Entre +1,44 y +1,80 años (entre 60% y 75%)
Lichtenberg (2020) ³⁴	Corea del Sur	1988-2018	Longevidad (edad media al morir)	Datos longitudinales a nivel estatal	+8,39 años (en el período)	+1,71 (20,4%)
Lichtenberg (2022) ³⁵	26 países de altos ingresos	2006-2016	Longevidad (edad media al morir)	Datos transversales a nivel estatal	+1,68 años (en el período)	+1,23 años (73%)

Fuente: elaboración propia basada en Lichtenberg (referencias detalladas en la tabla)

²⁸ Lichtenberg, 'The impact of new drug launches on premature mortality, medical procedure utilization, and medical expenditure in Colombia, 2003-2015.'

²⁹ Lichtenberg F. R., 'Contribution of pharmaceutical innovation to longevity growth in Germany and France, 2001-7', *PharmacoEconomics*, 30/3 (2012), 197-211.

³⁰ Lichtenberg F. R., 'The Effect of Pharmaceutical Innovation on Longevity: Patient Level Evidence from the 1996-2002 Medical Expenditure Panel Survey and Linked Mortality Public-use Files', *Forum for Health Economics & Policy*, 16/1 (2013), 1-33.

³¹ Lichtenberg F., 'Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000-2009', *Health Policy and Technology*, 3/1 (2014), 36-58.

³² Lichtenberg F. R., 'The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in France, 2000-2009', *Economics and Human Biology*, 13 (2014), 107-27.

³³ Lichtenberg F., 'The impact of biomedical innovation on longevity and health', *Nordic Journal of Health Economics*, 5/1 (2017), 45-57.

³⁴ Lichtenberg F. R., 'The Health Impact of, and access to, New Drugs in Korea', *East Asian Economic Review*, 24/2 (2020), 127-64.

³⁵ Lichtenberg F. R., 'The effect of pharmaceutical innovation on longevity: Evidence from the U.S. and 26 high-income countries', *Economics & Human Biology*, 46 (2022), 101124.

3.3.2 MORTALIDAD Y DISCAPACIDAD

La mayor parte de los países utilizan la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) para codificar las causas de muerte, lo que permite hacer comparaciones entre países en distintos momentos³⁶. Aparte del beneficio de realizar la comparación de la mortalidad en los diferentes países, el uso de datos de mortalidad es una fuente fundamental de información que permite focalizar los principales problemas de salud de la población, así como la elaboración de políticas y programas para disminuir dicha mortalidad. También es un excelente indicador sobre la eficiencia de los sistemas de salud de los diferentes países³⁷.

En la Argentina, las estadísticas de mortalidad se llevan a cabo por la Dirección de Estadísticas e Información de la Salud (DEIS), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación. Según este organismo, en 2021 se registraron en Argentina 436.799 muertes, de las cuales 227.443 corresponden a varones (52,1%) y 206.588 a mujeres (47,3%). La tasa bruta de mortalidad se sitúa en 9,5 defunciones por cada mil habitantes, siendo de 10,1 defunciones cada mil habitantes en varones y de 8,86 en mujeres³⁸. En lo que respecta a la evolución de la tasa de mortalidad desde el año 2003 hasta 2021 (Figura 7), se observa cómo se ha mantenido relativamente estable hasta el 2019, momento a partir del cual, debido a la emergencia sanitaria del SARS-CoV2, se produjo un incremento exponencial de fallecimientos en ambos sexos.

FIGURA 7. TASA DE MORTALIDAD POR CADA 1.000 HABITANTES EN LA ARGENTINA, 2003-2021



Fuente: elaboración propia a partir de INDEC³⁹, DEIS⁴⁰ y Ministerio de Sanidad⁴¹

Para conocer la situación de la Argentina respecto a otros países, se han consultado los datos recopilados por el Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento (BIRF) y la Asociación Internacional de Fomento (AIF), ambas instituciones integrantes del Banco Mundial. Según estas instituciones, la tasa de mortalidad en Argentina se ha mantenido relativamente estable entre 2000 y 2019, pero en el año 2020 se produjo un incremento de 0,9 décimas respecto al 2019 (Figura 8). Según estas fuentes internacionales, en 2020 la tasa de mortalidad en Argentina se encontraba 0,5 décimas por encima de los valores recogidos a nivel mundial. Comparado con el resto de los países latinoamericanos analizados, la Argentina es el segundo país con mayor tasa de mortalidad

36 PAHO/WHO, 'INDICADORES DE SALUD: Aspectos conceptuales y operativos (Sección 1)', (2018).

37 OMS, 'Las 10 principales causas de defunción', (2017).

38 Ministerio de Salud, Estadísticas Vitales. Información Básica. 2020, (2022).

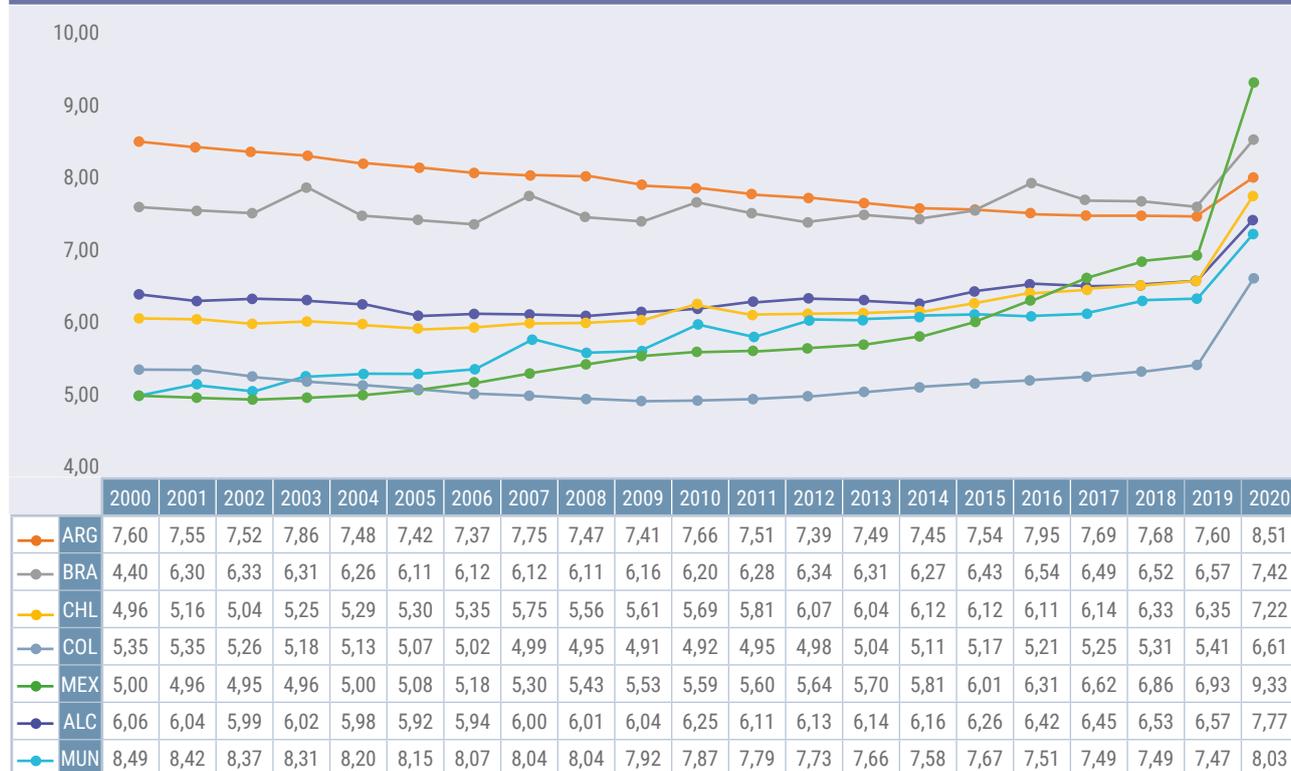
39 'INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina'.

40 Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Natalidad y Mortalidad 2017, (2017); 'Indicadores Basicos | DEIS', (2018).

41 Ministerio de Salud, Estadísticas Vitales. Información Básica. 2021, (2023); Ministerio de Salud, Estadísticas Vitales. Información Básica. 2020.

(8,51), siendo el primero México (9,3). El resto de los países de su entorno recogieron niveles más similares (7,4 en Brasil, 7,2 en Chile, 6,6 en Colombia y 7,7 en México)⁴². No obstante, el Ministerio de Salud de la Argentina realizó un estudio sobre el exceso de mortalidad en el año 2020 como consecuencia de la pandemia y se observó un exceso de mortalidad de 10,6% por encima del umbral establecido, lo que corresponde a 36.306 muertes en exceso⁴³.

FIGURA 8. COMPARATIVA TASA DE MORTALIDAD (POR CADA 1.000 HABITANTES) POR PAÍSES, 2000-2020



Nota: ARG: La Argentina; BRA: Brasil; CHL: Chile; COL: Colombia; MEX: México; ALC: América Latina y Caribe; MUN: Mundial

Fuente: elaboración propia a partir de Banco mundial⁴⁴

Por otro lado, el gasto sanitario puede tener un impacto significativo en la mortalidad de una población, mejorando la calidad de los servicios y el diagnóstico, aumentando el acceso a la atención sanitaria y facilitando el acceso a medicamentos y tecnología médica avanzada. Todo esto puede conducir a una detección y tratamiento más tempranos de enfermedades, una atención médica más efectiva y una reducción de los índices de mortalidad. En este sentido, la Argentina es el segundo país con un mayor gasto corriente en salud (10% del PIB), solo superado por Brasil (10,3% del PIB) y 0,9 puntos porcentuales por debajo de la media mundial. Por el contrario, México es el país que menos porcentaje del PIB invierte en salud (6,2%), seguido de Colombia (9% del PIB) (Figura 9)⁴⁵.

⁴² Banco Mundial, 'Tasa de mortalidad en un año (por cada 1.000 personas)', (2023).

⁴³ 'El Ministerio de Salud presentó estudio sobre exceso de mortalidad en 2020 por COVID-19', (2021).

⁴⁴ Banco Mundial, 'Tasa de mortalidad en un año (por cada 1.000 personas)'.

⁴⁵ Banco Mundial, 'Tasa de mortalidad en un año (por cada 1.000 personas)'; World Bank Open Data, 'Current health expenditure (% of GDP)', (2023).

FIGURA 9. RELACIÓN ENTRE LA TASA DE MORTALIDAD EN UN AÑO (POR CADA 1.000 HABITANTES) Y GASTO SANITARIO CORRIENTE (%PIB) POR PAÍSES, 2020



Nota: ARG: La Argentina; BRA: Brasil; CHL: Chile; COL: Colombia; MEX: México; ALC: América Latina y Caribe; MUN: Mundial

Fuente: elaboración propia a partir de Banco mundial⁴⁶ y Banco Mundial⁴⁷

Aunque la tasa de mortalidad es una variable que permite valorar desde una perspectiva amplia las políticas sanitarias de los diferentes países, es trascendental conocer las diferentes causas que provocan dicha mortalidad para poder elaborar políticas y acciones eficientes en los distintos departamentos de salud.

A partir de la recapitulación elaborada por Ritchie (2019)⁴⁸ sobre los datos del *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), se ha estudiado cuáles han sido las principales causas de muerte para Argentina en el periodo 2000-2016 y se ha ampliado hasta el 2019. Durante estos años, destaca el aumento de la mortalidad relacionada las infecciones de las vías respiratorias inferiores, que aumenta un 67% y las muertes por Alzheimer y otras demencias, que aumentan un 32% (Figura 10). Las principales causas de muerte en la Argentina se asemejan a las causas de mortalidad características de los países de ingresos medios-altos según la OMS⁴⁹ (Figura 10).

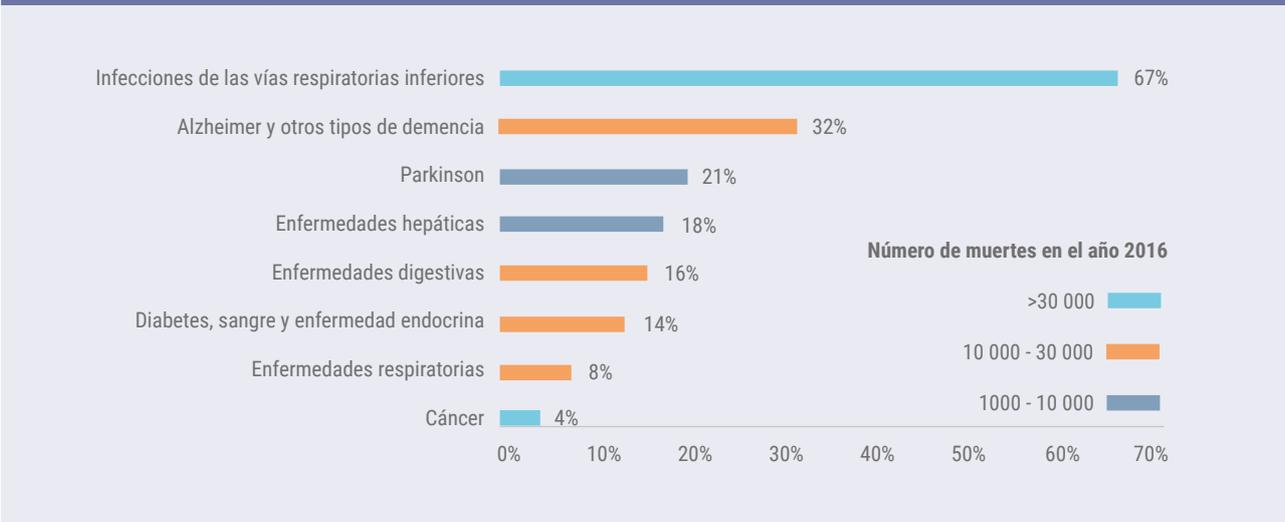
⁴⁶ Banco Mundial, 'Tasa de mortalidad en un año (por cada 1.000 personas)'.

⁴⁷ World Bank Open Data, 'Current health expenditure (% of GDP)'.

⁴⁸ RitchieH., SpoonerF., RoserM., 'Causes of death', *Our World in Data*, (2019).

⁴⁹ WHO, '¿Cuáles son las principales diferencias entre países pobres y ricos en cuanto a las causas de defunción?'

FIGURA 10. CAUSAS DE MORTALIDAD MÁS PREVALENTES EN LAS QUE AUMENTÓ LA MORTALIDAD (TASA POR 100 MIL HABITANTES) LA ARGENTINA, 2000-2019

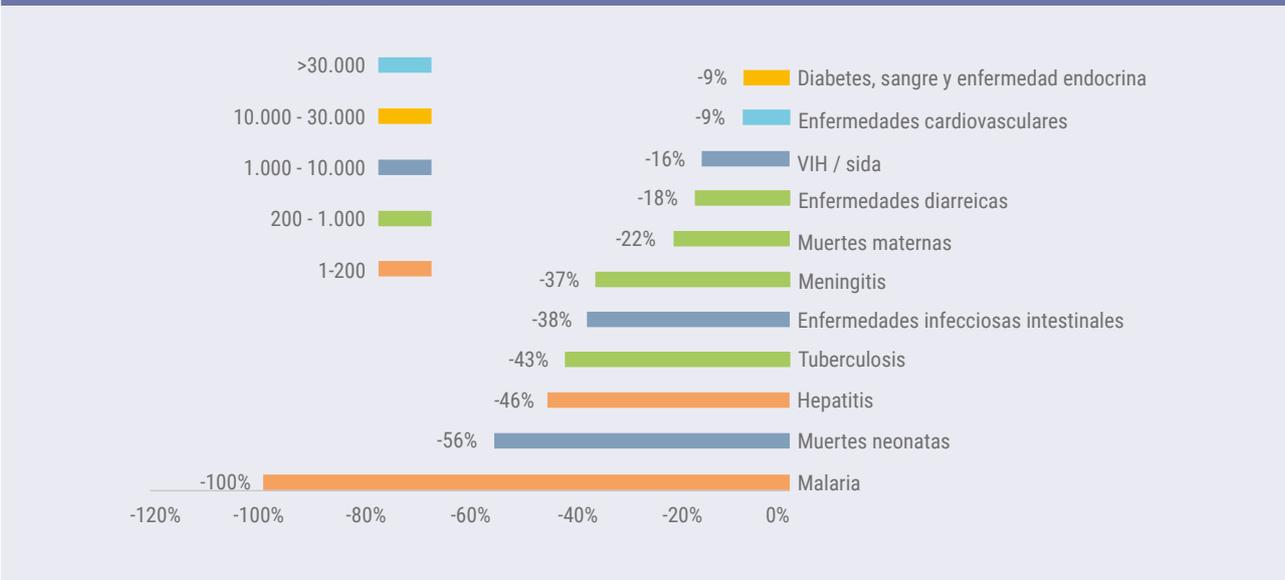


Nota: las enfermedades de las vías respiratorias inferiores incluyen neumonía, gripe, bronquitis y bronquiolitis. Enfermedades respiratorias incluyen EPOC y enfermedades por neumoconiosis. Cáncer incluye tanto tumores malignos como neoplasias

Fuente: elaboración propia a partir de Ritchie (2019)⁵⁰

Por el contrario, y continuando con el estudio de Ritchie⁵¹, las causas en las que más descendió la mortalidad se pueden observar en la Figura 11. En ella se aprecia cómo las muertes relacionadas con parásitos como la malaria han descendido a 0, mientras que la mortalidad ha descendido en enfermedades como muertes neonatales (-56%), la hepatitis (46%) y la tuberculosis (43%). Un dato a destacar es el descenso del 9% en la tasa de mortalidad producida por las enfermedades cardiovasculares durante el periodo, ya que este tipo de enfermedades son la mayor causa de muerte en la Argentina, suponiendo casi 101.725 muertes en el año 2019.

FIGURA 11. CAUSAS DE MORTALIDAD MÁS PREVALENTES EN LAS QUE DESCENDIÓ LA MORTALIDAD (TASA POR 100 MIL HABITANTES) EN LA ARGENTINA, 2000-2019



Nota: enfermedades digestivas se refiere a ulcerosas, pancreatitis, vesícula biliar, enfermedad intestinal, gastritis y enfermedades intestinales. Enfermedad cardiovascular se refiere a las enfermedades cardíacas reumáticas e isquémicas

Fuente: elaboración propia a partir de Ritchie (2019)⁵²

⁵⁰ Ritchie, Spooner, and Roser, 'Causes of death'.

⁵¹ Ritchie, Spooner, and Roser, 'Causes of death'.

⁵² Ritchie, Spooner, and Roser, 'Causes of death'.

Al analizar las causas de muerte en la Argentina, se ven similitudes con el estudio realizado por Cutler (2006)⁵³, en el que se estudiaron las causas de mortalidad en EEUU desde 1900 hasta el año 2000. Dicho estudio demuestra que las muertes causadas por infecciones disminuyeron de una manera mucho más pronunciada que las muertes causadas por enfermedades cardiovasculares. El autor expone que una parte importante de este descenso fue debido a la introducción de los antibióticos durante las décadas 30 y 40 del siglo pasado, con lo que queda patente el importante efecto que tienen los medicamentos en el descenso de la mortalidad.

Un estudio realizado por Lichtenberg y publicado en 2019⁵⁴, analizó el impacto de la introducción y uso de la innovación farmacéutica en la reducción del número de años de vida perdidos antes de tres edades diferentes (85, 70 y 55 años) en 22 países, en el período comprendido entre el año 2000 y 2013. En el período estudiado, se analizó el impacto del lanzamiento de 719 nuevos medicamentos en 66 patologías. Los resultados del estudio muestran que, de no haberse incorporado estos nuevos medicamentos, los años de vida perdidos habrían resultado 2,16, 2,45 y 2,83 veces mayores para los grupos menores de 85 años 70 años y 55 años, respectivamente. Estos resultados se traducen en que la introducción de los nuevos medicamentos evitó unos 149 millones de muertes prematuras hasta los 85 años (53,7%) (Tabla 5).

TABLA 5. IMPACTO DE LA INTRODUCCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN LA REDUCCIÓN DE LAS MUERTES PREMATURAS POR GRUPOS DE EDADES EN 22 PAÍSES, 2000-2013

EDAD	RATIO ESTIMADO DE AVP EN AUSENCIA DE NUEVOS MEDICAMENTOS	AVP ACTUALES (A)	AVP ESTIMADOS EN AUSENCIA DE NUEVOS LANZAMIENTOS DE MEDICAMENTOS POSTERIORES A 1981 (B)	NÚMERO DE AÑOS DE VIDA GANADOS EN 2013 DESPUÉS DEL LANZAMIENTO DE NUEVOS MEDICAMENTOS POSTERIORES A 1981 (B - A)
85 años	2,16	128.128.140	276.784.982	148.656.842
70 años	2,45	56.931.332	139.553.867	82.622.535
55 años	2,83	24.494.810	69.429.796	44.934.986

Nota: AVP: Años de Vida Perdidos

Fuente: adaptado de Lichtenberg (2019)⁵⁵

Además del estudio mencionado anteriormente, Lichtenberg ha realizado más estudios acerca del impacto sobre la mortalidad atribuible al lanzamiento de nuevos medicamentos. En la Tabla 6 puede verse un resumen de tres de sus estudios en 5 áreas geográficas y periodos diferentes. Uno de ellos, publicado en el año 2013, afirma que un 4,2% de la reducción de la mortalidad de pacientes menores de 65 años con enfermedades raras es explicado por la aparición de nuevos fármacos. A su vez, el trabajo expone que, en ausencia de dichos fármacos, la mortalidad para ese grupo habría aumentado un 0,9%. El trabajo más reciente, realizado para Tailandia, concluyó que la innovación farmacéutica se asocia a una reducción potencial de 650.000 años de vida perdidos.

⁵³ Cutler D., Deaton A., Lleras-Muney A., 'The Determinants of Mortality', *Journal of Economic Perspectives*, 20/3 (2006), 97-120.

⁵⁴ Lichtenberg F. R., 'How many life-years have new drugs saved? A three-way fixed-effects analysis of 66 diseases in 27 countries, 2000-2013', *International Health*, 11/5 (2019), 403-16.

⁵⁵ Lichtenberg, 'How many life-years have new drugs saved?'

TABLA 6. RESULTADOS DE ESTUDIOS SOBRE EL IMPACTO DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS EN LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD PREMATURA

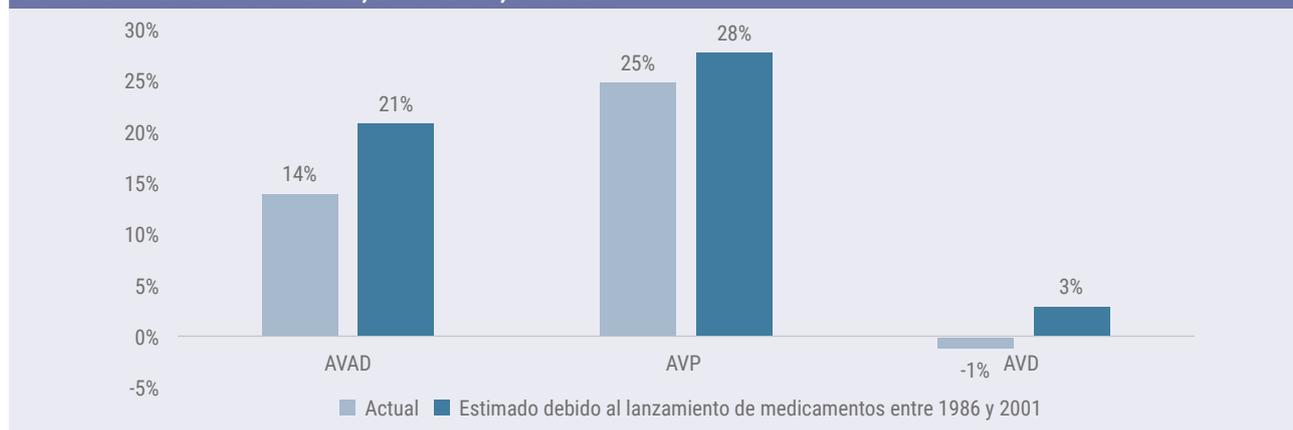
REFERENCIA	PAÍS	PERÍODO	VARIABLE	METODOLOGÍA	VARIACIÓN OBSERVADA	VARIACIÓN ATRIBUIBLE A LOS NUEVOS MEDICAMENTOS
Lichtenberg (2013) ⁵⁶	Estados Unidos	1999-2006	Reducción de la mortalidad prematura <65 años (EERR)	Datos longitudinales a nivel estatal	-3,3% (promedio anual)	-4,2% (promedio anual) (en ausencia de nuevos medicamentos la mortalidad prematura se habría incrementado en un +0,9%)
	Francia	2000-2007			-1,8% (promedio anual)	-1,1% (promedio anual) (61%)
Lichtenberg (2008) ⁵⁷	Australia	1995-2003	Reducción de la mortalidad prematura <65 años	Datos longitudinales a nivel de la patología	-2% (período)	-1,1% (55%)
Lichtenberg (2018) ⁵⁸	9 países de África y Medio Oriente	2007-2015	Reducción de la mortalidad prematura <75 años	Datos longitudinales a nivel de país	-29,7% (período)	-9,80% (33%)
Lichtenberg (2022) ⁵⁹	Tailandia	2005- 2016	Reducción de la mortalidad prematura <75 años	Datos longitudinales a nivel de la patología	No calculado	Reducción potencial de 649.522 años perdidos

Nota: EERR: Enfermedades Raras

Fuente: elaboración propia basada en Lichtenberg (referencias detalladas en la tabla)

Así mismo, la evidencia indica que los medicamentos han logrado un gran avance no sólo en la cura de enfermedades, sino también en la reducción de síntomas, efectos adversos, comorbilidades y discapacidades producidas por las enfermedades. En este sentido, Lichtenberg analizó la relación entre la innovación farmacéutica y la reducción de la carga de discapacidad en Canadá. Según sus estimaciones, los lanzamientos de nuevos medicamentos entre 1986 y 2001 redujeron los años de vida ajustado por discapacidad (AVAD) en 2016 en un 21%, redujeron los Años de Vida Perdidos (AVP) en 2016 en un 28% y redujeron los Años de Vida perdidos por Discapacidad (AVD) en 2016 en un 3% (Figura 12)⁶⁰.

FIGURA 12. DESCENSOS PORCENTUALES REALES FRENTE A ESTIMADOS EN LAS TASAS DE AVAD, AVP Y AVP ESTANDARIZADAS POR EDAD, 2000-2016, CANADÁ



Nota: AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad; AVD: Años de Vida perdidos por Discapacidad; AVP: Años de Vida Perdidos

Fuente: Lichtenberg (2019)⁶¹

⁵⁶ Lichtenberg F. R., 'The impact of new (orphan) drug approvals on premature mortality from rare diseases in the United States and France, 1999-2007', 14/1 (2013), 41-56.

⁵⁷ Lichtenberg F. R., Duflos G., 'Pharmaceutical innovation and the longevity of Australians: a first look', *Advances in Health Economics and Health Services Research*, 19 (2008), 95-117.

⁵⁸ Lichtenberg F. R., 'The Impact of New Drug Launches on Longevity Growth in Nine Middle Eastern and African Countries, 2007-2015', *Review of Middle East Economics and Finance*, 14/3 (2018), 2007-2015.

⁵⁹ Lichtenberg F. R., 'Effect on mortality of inclusion of drugs in Thailand's National List of Essential Medicines, 2005-2016', *Health Policy and Technology*, 12/1 (2023), 100726.

⁶⁰ Lichtenberg F. R., 'The impact of pharmaceutical innovation on the burden of disease in Canada, 2000-2016', *SSM - Population Health*, 8 (2019), 100457, 2000-2016.

⁶¹ Lichtenberg, 'The impact of pharmaceutical innovation on the burden of disease in Canada, 2000-2016', 2000-2016.

Shaw (2002) realizó un análisis similar, modelizando una función de producción salud para 29 países de la OCDE, concluyendo que incrementos en el gasto farmacéutico per cápita incrementarían la esperanza de vida de la población. Según sus resultados, en promedio, doblar el gasto farmacéutico per cápita (lo que equivale a unos \$171 anuales) conllevaría un aumento de la esperanza de vida de cerca de 1 año para un varón de 40 años y de algo menos de 1 año para una mujer de 65 años⁶².

Según Miller (2000), en la OCDE el gasto farmacéutico se asocia positivamente con la esperanza de vida, tanto en edades intermedias (a los 40 años) como avanzadas (a los 60 años). Así, según sus estimaciones, doblar el gasto farmacéutico per cápita incrementaría un 2% la esperanza de vida a los 40 años y un 4% la esperanza de vida a los 60 años. Esto implicaría que un varón de 60 años vería aumentada su esperanza de vida de 18,5 a 19,2 años, y una mujer de 22,5 a 23,5 años⁶³.

Al analizar la mortalidad, es importante destacar el impacto de las mortalidades materna e infantil, no sólo porque son datos explicativos de la salud y el desarrollo económico de la población, sino por el importante impacto social que conllevan las muertes en estos dos grupos. La reducción de ambas tasas son objetivos prioritarios tanto para la ONU, que lo establece dentro de sus ocho Objetivos del Milenio (2000)⁶⁴, como para la Argentina dentro de su Plan para la Reducción de la Mortalidad Infantil (2010)⁶⁵. A este plan se han sumado diversas actuaciones para fomentar el cuidado integral y la salud de las mujeres embarazadas, como la ley de Atención y Cuidado Integral de la Salud durante el Embarazo y la Primera Infancia de 2021⁶⁶.

Para conocer la tasa de mortalidad infantil y materna se han examinado los datos facilitados por el Ministerio de Salud de la Nación. En base a ello, se observa cómo la tasa de mortalidad infantil ha descendido durante todo el periodo de estudio (2000-2021) (Figura 13). Argentina partía de una mortalidad de 16,6 por cada 1.000 nacidos vivos en el año 2000 y para el año 2021 se sitúa en 8, lo que supone una mejora del 52%. En 2021 se contabilizaron 4.238 muertes infantiles, lo que representa una reducción del 6% respecto al año 2020⁶⁷.

FIGURA 13. MORTALIDAD INFANTIL POR CADA 1.000 NACIDOS VIVOS EN LA ARGENTINA, 2000-2021



Fuente: Ministerio de Salud y Desarrollo Social (2023)⁶⁸

Para obtener una visión general de la situación de la Argentina, se ha realizado una comparación con los países de su entorno y del conjunto de América Latina. A partir de los datos del Banco Mundial la tendencia de la mor-

⁶² Shaw J. W., Horrace W. C., Vogel R. J., *The Productivity of Pharmaceuticals in Improving Health: An Analysis of the OECD Health Data*, (2002).

⁶³ Miller R. D. Jr., Frech H. E. III, 'Is There a Link between Pharmaceutical Consumption and Improved Health in OECD Countries?', *PharmacoEconomics*, 18 (2000), 33-45.

⁶⁴ Asamblea General de las Naciones Unidas, 'Resolución 55/2. Declaración del Milenio', (2000).

⁶⁵ Ministerio de Salud, 'Plan para la reducción de la mortalidad materno infantil', (2010).

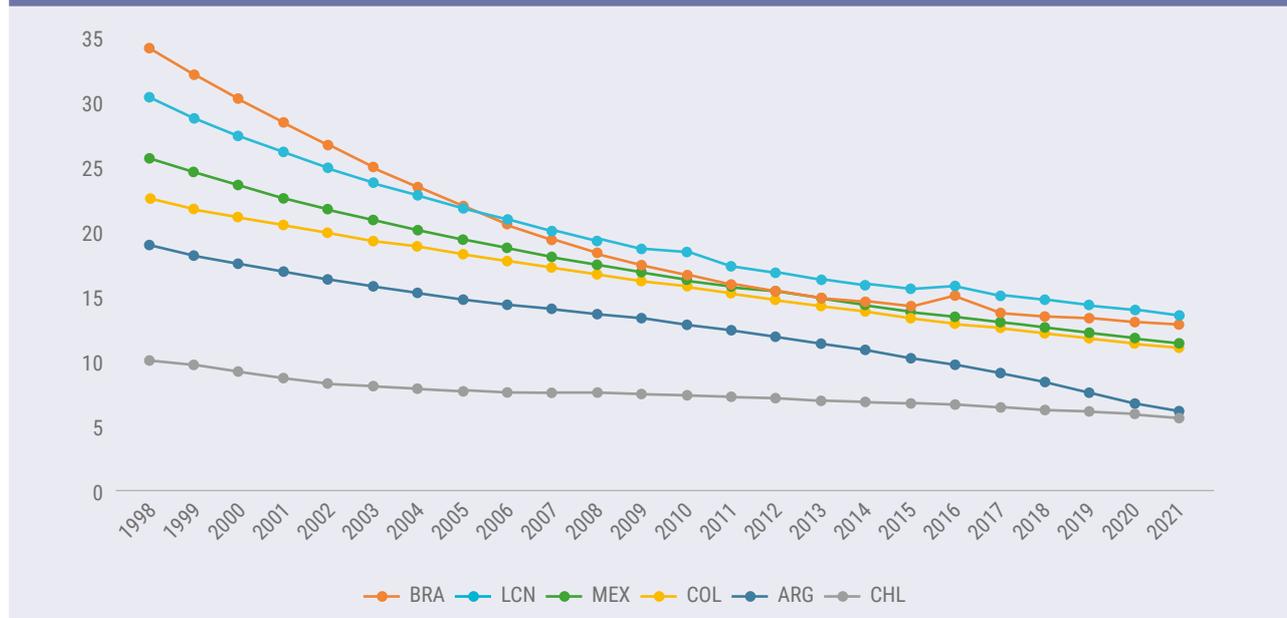
⁶⁶ Ministerio de Justicia y Derechos Humanos, *Ley nacional de atención y cuidado integral de la salud durante el embarazo y la primera infancia*, (2021).

⁶⁷ 'El Ministerio de Salud de la Nación anunció el valor más bajo de mortalidad infantil en la historia del país', (2023).

⁶⁸ 'El Ministerio de Salud de la Nación anunció el valor más bajo de mortalidad infantil en la historia del país', (2023).

talidad infantil ha sido descendente durante los últimos 20 años (Figura 14). En este caso, los países que más han descendido son también los que partían con una mortalidad más alta al comienzo del periodo, como es el caso de la Argentina, que pasa de una tasa de mortalidad de 19 en 1998 a 6,1 en 2021; y en Brasil, que pasa de una mortalidad de 34,3 niños en 1998 a 12,9 en 2021. Por último, también se observa como para el año 2021 las tasas de los países tienden a aproximarse, aunque todavía existen diferencias notables entre Brasil, Colombia y México, por un lado, con una tasa de mortalidad que oscila entre 12,9 y 11 defunciones infantiles, y Argentina y Chile, cuya tasa de mortalidad es de 6,1 y 5,6 respectivamente (Figura 14).

FIGURA 14. MORTALIDAD INFANTIL (POR CADA 1.000 NACIDOS) EN LA ARGENTINA Y PAÍSES DE SU ENTORNO, 1998-2021



Nota: ARG: La Argentina; BRA: Brasil; CHL: Chile; COL: Colombia; MEX: México; LCN: América Latina y Caribe

Fuente: elaboración propia a partir de Banco Mundial (2023)⁶⁹

Según datos de la Organización Panamericana de la Salud, la tasa de mortalidad materna para el 2017 en la Argentina se estimó en 39 por 100 000 nacidos vivos, lo que supone una reducción del 40,9% respecto del valor estimado para el 2000. En relación con la fecundidad, se calcula que, en el 2022, las mujeres tenían en promedio 1,9 hijos a lo largo de su vida reproductiva. En el caso específico de la fecundidad adolescente, se observa una reducción del 43%, si se compara la tasa de 66,5 nacidos vivos por cada 1000 mujeres de 15 a 19 años en el 2000 con la cifra de 37,9 en el 2022⁷⁰.

Según datos actualizados de la OMS (a día 22 de febrero de 2023) el impacto de la pandemia también resultó en un incremento de la tasa de mortalidad materna. Cuando se desagregan los datos, se observa que el incremento de la tasa de mortalidad materna se explica principalmente por la COVID-19 dentro de las llamadas causas obstétricas indirectas. En cambio, las defunciones maternas por causa directa (complicaciones obstétricas en el embarazo, parto o puerperio) se redujeron con respecto al 2020⁷¹. Según datos del Ministerio de Salud de 2021, la tasa de mortalidad materna fue de en 7,4 por cada 10 mil nacidos vivos, mientras que en 2020 había sido de 4,1 por cada 10 mil nacidos vivos. De las 393 muertes maternas registradas en ese año, 220 corresponden a personas gestantes que fallecieron debido a COVID-19 durante el embarazo, parto o puerperio⁷². Así, la tasa de mortalidad materna fue la más alta de los últimos 10 años, siendo un 111% mayor que en el año 2000 (Figura 15).

⁶⁹ Banco Mundial, 'Tasa de mortalidad, bebés (por cada 1.000 nacidos vivos)', (2023).

⁷⁰ PAHO/WHO, 'Salud en las Américas. Argentina', (2022).

⁷¹ WHO, 'Mortalidad materna', (2023).

⁷² Ministerio de Salud, Estadísticas Vitales. Información Básica. (2021).

FIGURA 15. MORTALIDAD MATERNA (POR CADA 10.000 NACIDOS VIVOS) EN LA ARGENTINA, 2000-2021



Fuente: Ministerio de Salud (2023)⁷³

El 56% de las muertes maternas totales registradas en el 2021 se debieron a COVID-19 (80% de muertes maternas de causa indirecta). En tanto, mientras en 2020 se identificaron 37 muertes por esta enfermedad, en 2021 se registraron 220.

Por otra parte, según la OMS, cada año mueren de hemorragia puerperal unas 70.000 mujeres, con el consiguiente aumento del riesgo de muerte de sus hijos en el primer mes de vida⁷⁴. Por ello, es de vital importancia mejorar los tratamientos que reciben las mujeres, no solo para conseguir disminuir dichas muertes, sino por el efecto que esto conlleva tanto para la sociedad en general como para los recién nacidos.

En el contexto de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), los países han aunado esfuerzos para conseguir una disminución de la mortalidad materna para el 2030, es decir, reducir la tasa mundial de mortalidad materna a menos de 70 por cada 100.000 nacimientos, sin que ningún país tenga una razón de mortalidad materna que sea superior al doble del promedio mundial. La razón de mortalidad materna a escala mundial en 2020 fue de 223 por cada 100.000 nacidos vivos; para que, a escala mundial, esta razón sea inferior a 70 para el año 2030, será necesario lograr una reducción anual del 11,6%⁷⁵.

Uno de los factores que pueden contribuir al descenso, tanto de la tasa de mortalidad materna como de la tasa de mortalidad infantil, es el descubrimiento de nuevos fármacos que ofrezcan un mayor valor a los ya existentes, en lo que a cuidados pre y post natales se refiere.

3.4 RESULTADOS EN SALUD EN ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

En esta sección se mostrarán los principales resultados en salud de las enfermedades no transmisibles como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades respiratorias, Parkinson, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, psoriasis y trastornos mentales.

⁷³ Ministerio de Salud, *Estadísticas Vitales. Información Básica. 2021*.

⁷⁴ 'Un estudio de la OMS demuestra que un fármaco podría salvar la vida de miles de mujeres'.

⁷⁵ WHO, 'Mortalidad materna'.

3

HIGHLIGHTS

- El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial. En la actualidad se diagnostican cerca de 19 millones de nuevos casos de cáncer y aproximadamente 10 millones de pacientes fallecen por cáncer en todo el mundo. En mujeres, el cáncer de mama es el más incidente, mientras que en hombres es el de próstata.
- El cáncer es la segunda causa de muerte en la Argentina, con una mortalidad aproximada de 58.000 pacientes al año. El cáncer de pulmón (15%) y el cáncer de mama (19%) son los cánceres con mayor número de muertes para hombres y mujeres, respectivamente.
- La mayor supervivencia al cáncer ha sido impulsada en gran medida por las mejoras en el tratamiento, que en muchos casos han permitido una mejora sorprendentemente rápida en la supervivencia de los pacientes.
- Diversos estudios han demostrado que la introducción de nuevos medicamentos frente al cáncer ha reducido significativamente la cantidad de años de vida perdidos, otorgando una mayor esperanza de vida a los pacientes. El lanzamiento de fármacos innovadores en oncología evitó un 23% de los años de vida perdidos en pacientes con 19 tipos de cáncer.
- Los medicamentos innovadores frente al cáncer de mama, de próstata y la vacuna frente al VPH, destacan como terapias que han supuesto importantes mejoras para los pacientes. Por ejemplo, se estima que el 60% de la prolongación de la vida en cáncer de mama y el 30% en cáncer colorrectal puede atribuirse a los medicamentos.
- La llegada de la medicina de precisión ha permitido aportar opciones terapéuticas de forma personalizada, que van dirigidas en función de las características genómicas y moleculares del tumor de cada paciente, logrando una mayor efectividad. En cáncer de mama, la supervivencia a los dos años fue del 45% en los pacientes tratados con una triple terapia (trastuzumab + tucatinib + capecitabina) frente al 27% del grupo placebo.
- El retraso y la falta de medicamentos innovadores frente al cáncer a Latinoamérica produce efectos negativos en la población. Por ejemplo, en Brasil, se estimaron en más de 700 las muertes tempranas debidas a la falta de acceso a la combinación trastuzumab- pertuzumab.
- En cambio, las innovaciones han logrado sustanciales resultados en salud. Por ejemplo, en la Argentina, un nuevo tratamiento para el cáncer de próstata obtenía mejoras en la supervivencia global, y se asociaba a un riesgo de muerte un 30% menor que el uso del tratamiento estándar.

3.4.1 CÁNCER

Los grandes esfuerzos en investigación han sido fundamentales para mejorar los resultados en salud y calidad de vida de los pacientes afectados por este complejo conjunto de patologías. Estos esfuerzos incluyen el desarrollo de tratamientos más efectivos y menos tóxicos, como terapias dirigidas, inmunoterapias y vacunas contra el cáncer, así como la mejora de las terapias que han existido durante décadas, como la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía.

Décadas de investigación sobre la biología del cáncer han revelado algunos de los mecanismos que impulsan estas enfermedades. Los datos de estudios moleculares y de otro tipo indican que, incluso dentro de un determinado tipo de cáncer, existen diferencias en su evolución y en su respuesta al tratamiento. La evolución se ha trasladado al tipo de variables de resultado de los ensayos clínicos, que han pasado de medidas intermedias, como la tasa de respuesta o la supervivencia libre de progresión, a medidas finales, como la supervivencia global.

Adicionalmente, estos avances han permitido la identificación de cambios genéticos, epigenéticos y otros cambios moleculares que pueden promover el desarrollo y el crecimiento de tumores, entendiéndose como sobreviven en el cuerpo⁷⁶. Esta nueva comprensión del cáncer ha creado oportunidades para el desarrollo de terapias dirigidas, dando paso a la medicina de precisión o personalizada y ha ampliado las opciones de tratamientos disponibles a muchos pacientes con ciertos tipos de cáncer.

EL CÁNCER EN CIFRAS

La incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer a nivel mundial

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial. Según el último informe publicado por GLOBOCAN, en 2020 se produjeron 19,3 millones de nuevos casos de cáncer (IC95% 17,5–18,7 millones) y 9,9 millones de muertes por cáncer (IC95% 9,3–9,8 millones) en todo el mundo⁷⁷.

La distribución de los nuevos casos y de las muertes ocasionadas por los primeros 10 tipos de cáncer a nivel mundial, se detallan en la Figura 16. Cabe destacar que, teniendo en cuenta los nuevos casos anuales, el cáncer de pulmón y el de mama se sitúan en primer lugar, con una incidencia del 11,7% y 11,4%, respectivamente, seguidos del cáncer colorrectal (10%). En lo referente a la mortalidad, la principal causa de muerte proviene del cáncer de pulmón (18%), por delante del cáncer colorrectal (9,4%).

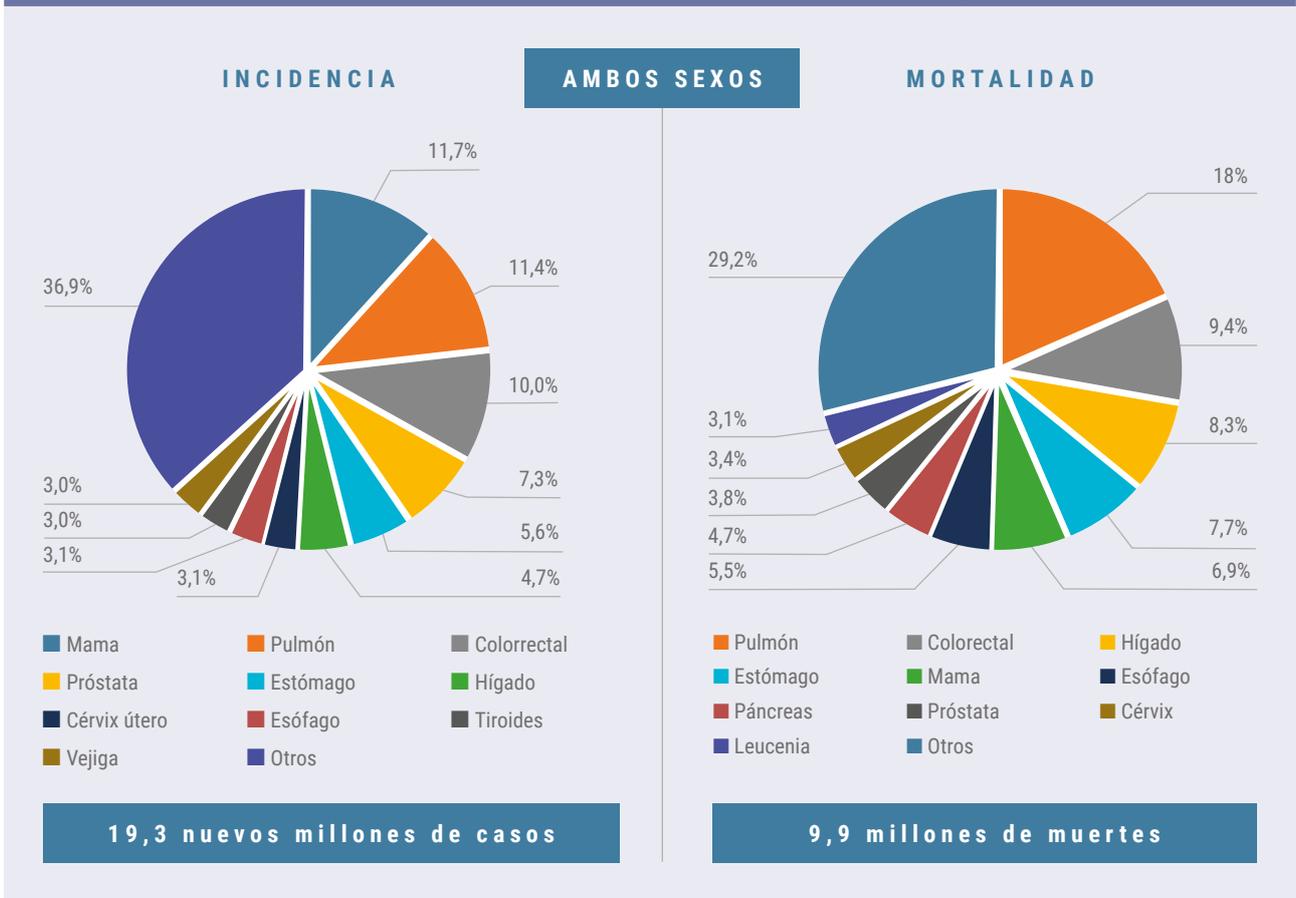
En el año 2020 se produjeron 10,1 millones de nuevos casos de cáncer y 5,5 millones de muertes en hombres a nivel mundial, siendo el cáncer de pulmón la primera causa tanto en incidencia como en mortalidad (14,3% y 21,5% respectivamente). En el caso de las mujeres, se produjeron 9,2 millones de nuevos casos y 4,4 millones de muertes, presentando el cáncer de mama la primera causa, con el 15,5% de las muertes, seguido del cáncer de pulmón (13,7%)⁷⁸.

⁷⁶ National Cancer Institute, 'Cancer treatment research', (2019).

⁷⁷ IARC, 'Cancer today', (2020).

⁷⁸ SungH., FerlayJ., SiegelR. L., LaversanneM., SoerjomataramI., JemalA., BrayF., 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71/3 (2021), 209–49.

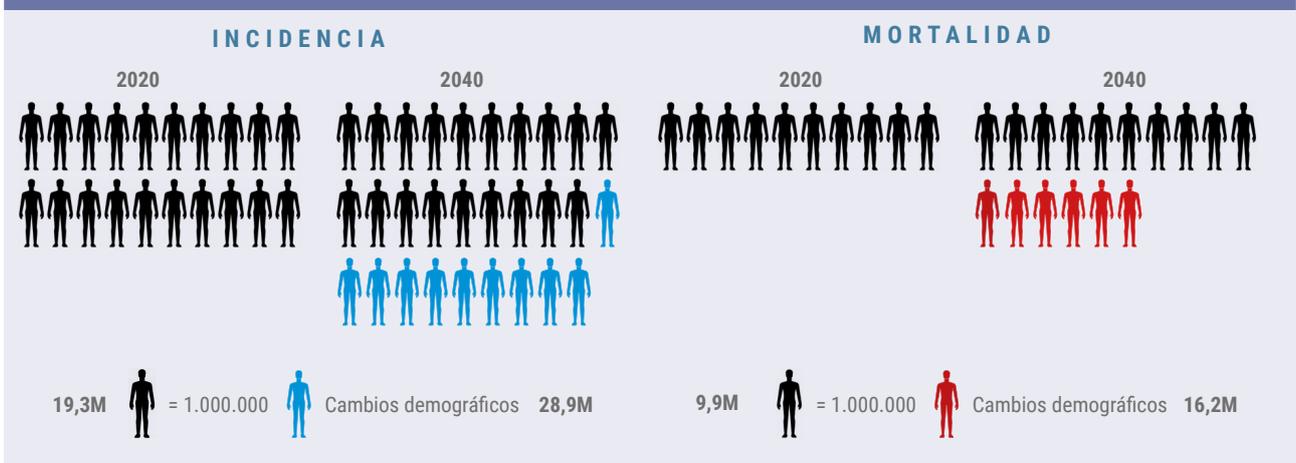
FIGURA 16. ESTADÍSTICAS DE LOS PRIMEROS 10 TIPOS DE CÁNCER A NIVEL MUNDIAL (INCIDENCIA Y MORTALIDAD)



Fuente: elaboración propia a partir de GLOBOCAN (2020)⁷⁹

Además, se espera que tanto la incidencia como la mortalidad del cáncer siga aumentando. Según datos del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), se espera que en el año 2040 la incidencia de todos los tipos de cáncer alcance los 28,9 millones de afectados, mientras que la mortalidad llegue a los 16,2 millones (Figura 17)⁸⁰.

FIGURA 17. NÚMERO ESTIIMADO DE NUEVOS CASOS DE CÁNCER 2020-2040 EN EL MUNDO



Fuente: IARC (2023)⁸¹

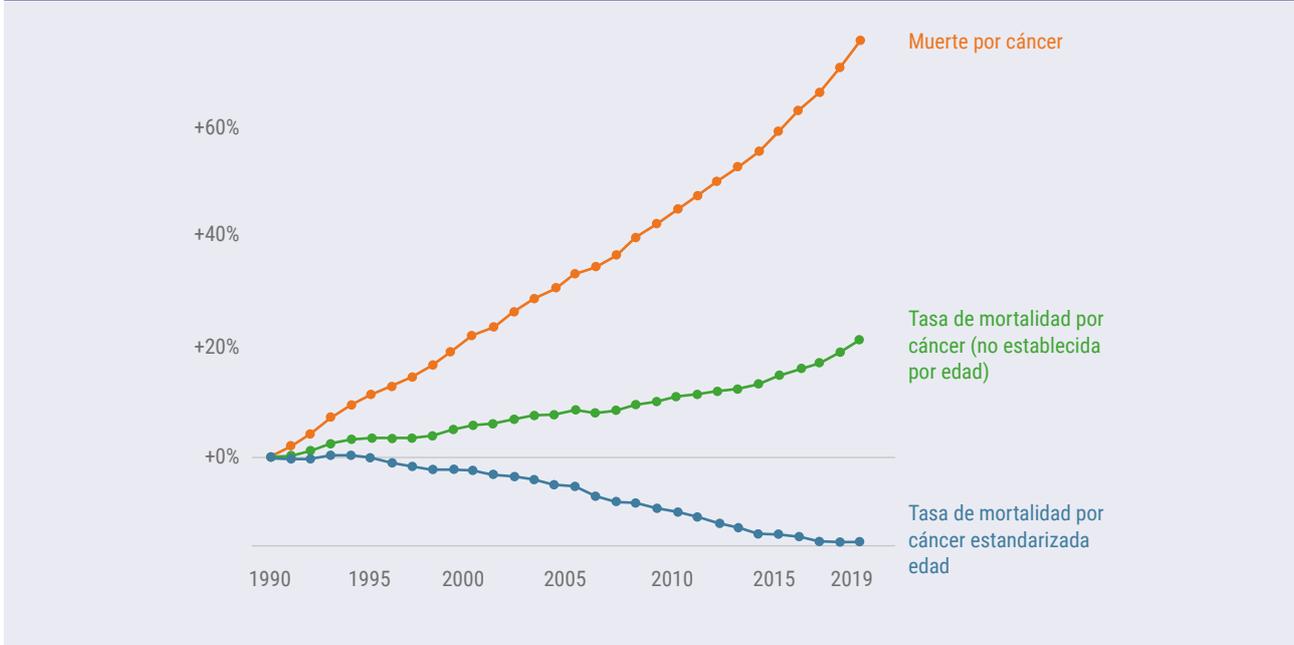
⁷⁹ IARC, 'Cancer today'.

⁸⁰ International Agency for Research on Cancer (IARC), 'Cancer Tomorrow', (2023).

⁸¹ International Agency for Research on Cancer (IARC), 'Cancer Tomorrow'.

Como se aprecia en la Figura 18, la mortalidad por cáncer ha ido aumentando a lo largo del tiempo, pero a su vez, también es cierto que hoy en día el mundo tiene más población, y más población en edad avanzada, que tiene más probabilidades de fallecer de cáncer. Por lo tanto, para conocer de una manera más precisa el desarrollo de la mortalidad del cáncer, debemos fijarnos en la tasa de mortalidad estandarizada por edad. Teniendo en cuenta dicha medida, se aprecia como la mortalidad del cáncer está disminuyendo en los últimos años⁸².

FIGURA 18. VARIACIÓN EN EL NÚMERO DE MUERTES, TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER Y TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER ESTANDARIZADA POR EDAD, 1990-2019



Fuente: IHME (2019)⁸³

Si la tasa de mortalidad está disminuyendo, y la prevalencia está aumentando⁸⁴, se deduce que las personas con cáncer tienen tasas de supervivencia mejores o más largas. Por ejemplo, en el caso de Estados Unidos, en conjunto, las tasas de supervivencia a cinco años para todos los tipos de cáncer aumentaron del 50,3 al 67%. Pero también vemos diferencias significativas no solo en las tasas de supervivencia inicial o final, sino también en el cambio a lo largo del tiempo. El cáncer de próstata tiene una supervivencia a cinco años cercana al 99%, experimentando un gran progreso desde la tasa del 69% en la década de 1970. Por el contrario, el páncreas tiene tasas de supervivencia a cinco años de solo el 8,2%, frente al 2,5% décadas atrás (Figura 19)⁸⁵.

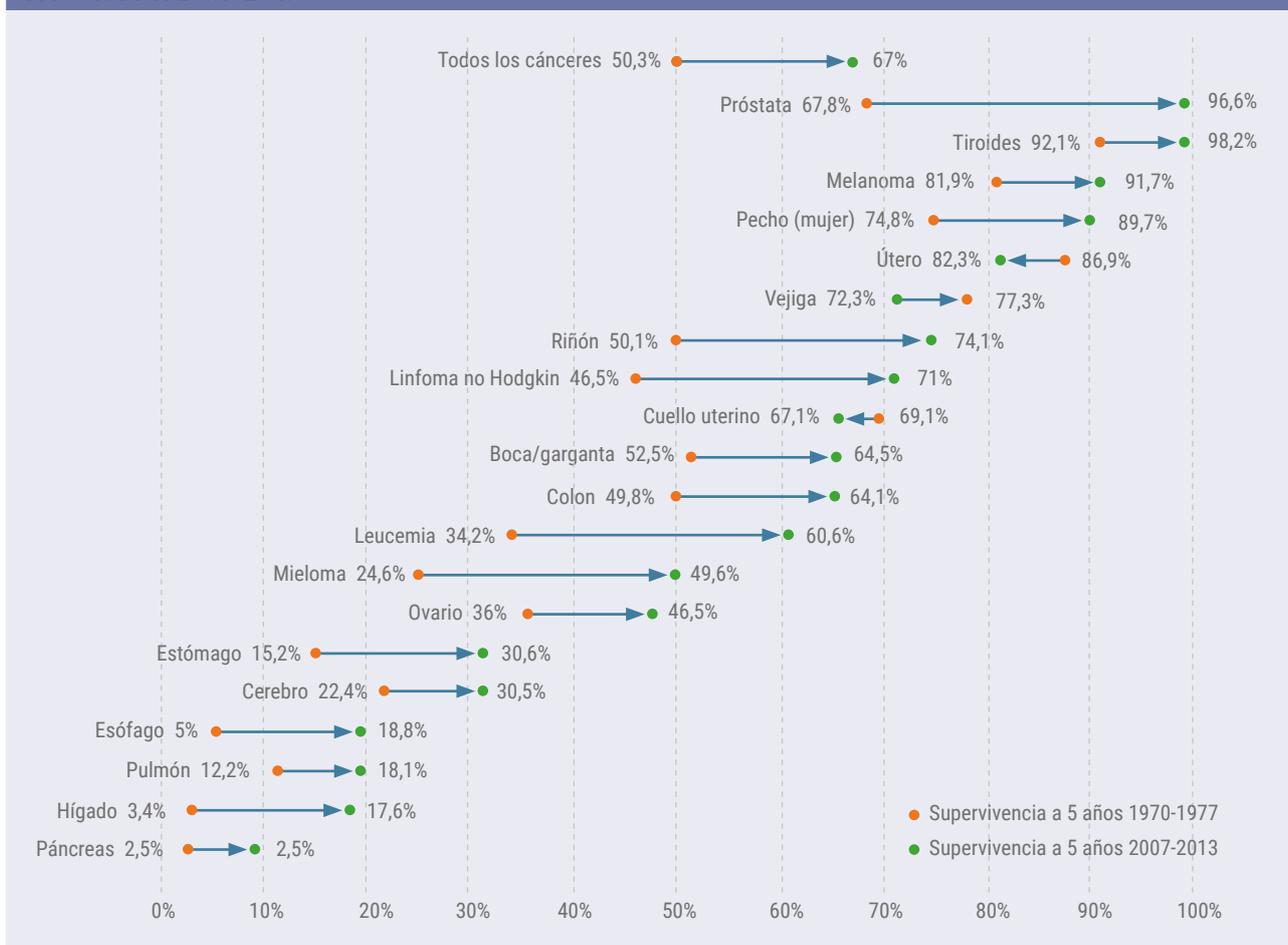
⁸² Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 'Global Burden of Disease (GBD)', (2019).

⁸³ Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 'Global Burden of Disease (GBD)'.

⁸⁴ International Agency for Research on Cancer (IARC), 'Cancer Over Time', (2023).

⁸⁵ RitchieH., 'Cancer death rates are falling; five-year survival rates are rising', (2019).

FIGURA 19. EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN CÁNCER, ESTADOS UNIDOS, 1970-1977 A 2007-2013



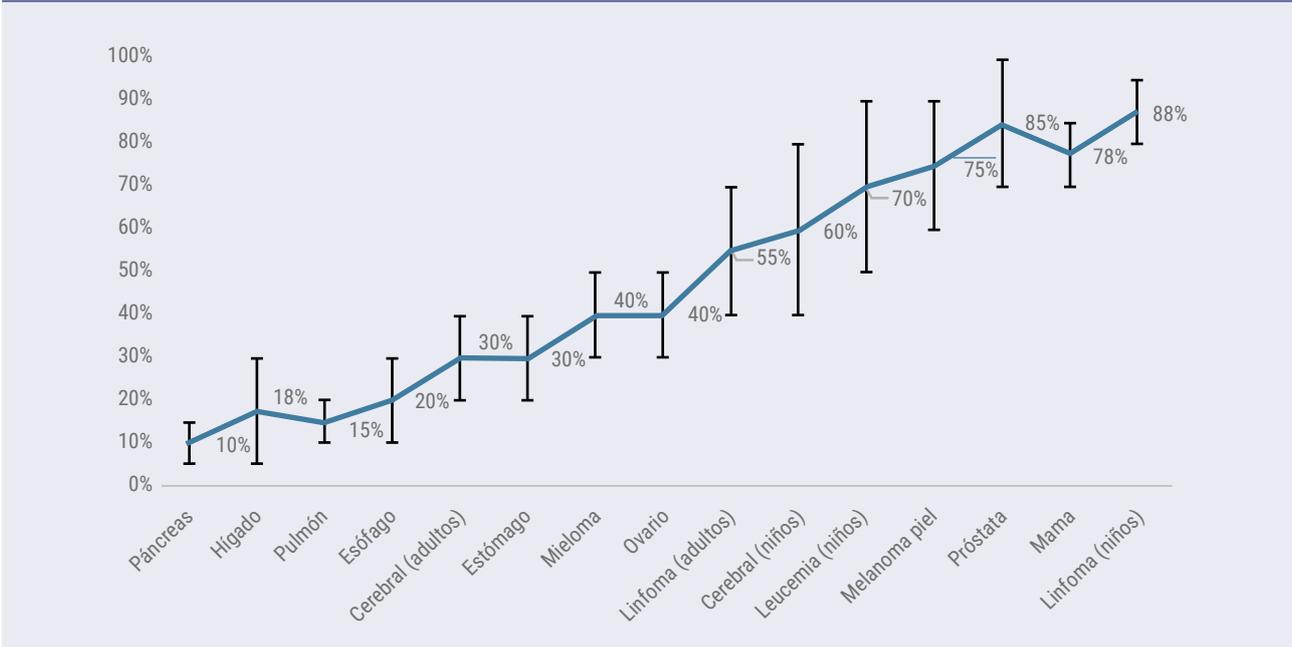
Fuente: Ritchie (2019)⁸⁶

Estos datos son consistentes con otros estudios como el estudio CONCORD-3, publicado en 2018, que estimó la supervivencia a 5 años en 18 tipos de cáncer, que representan el 75% de los diagnosticados cada año a nivel mundial: esófago, estómago, colon, recto, hígado, páncreas, pulmón, mama (mujeres), cuello uterino, ovario, próstata y melanoma de la piel en adultos y tumores cerebrales, leucemias y linfomas tanto en adultos como en niños. El análisis se basó en 37,5 millones de registros de pacientes diagnosticados con cáncer durante un período de 15 años (2000–2014) en la población de 71 países (entre los que se incluye la Argentina).

A nivel general, la supervivencia por cáncer está aumentando, incluso para algunos de los tipos más letales. Países como Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia presentan las tasas de supervivencia a 5 años más altas en la mayoría de los tipos de cánceres. Es destacable que las diferencias entre países siguen siendo muy altas. A continuación, presentamos los resultados promedio de supervivencia a 5 años en el período 2000-2014 en los principales tipos de cáncer estimados en el estudio. Dadas las diferencias entre países, se muestran los rangos mínimos y máximos promedio del período (Figura 20).

⁸⁶ Ritchie, 'Cancer death rates are falling; five-year survival rates are rising'.

FIGURA 20. SUPERVIVENCIA MEDIA A 5 AÑOS EN EL PERÍODO 2000-2014 EN LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER A NIVEL MUNDIAL



Fuente: elaboración propia basado en los datos del estudio CONCORD-3⁸⁷

En cuanto al impacto del tratamiento en la mejora de la supervivencia en pacientes que padecen cáncer, un estudio de 2008 analizó los años de vida ganados en ciertos tipos de cáncer entre los años 1980 y 2000, especificando cuanto de esta ganancia se debía al tratamiento en sí. El estudio analizó las mejoras en general en la supervivencia de todos los tipos de cáncer, además de analizar individualmente los resultados para el linfoma no Hodgkin, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón. La relación de las mejoras de la supervivencia debido al tratamiento se detalla a continuación.

TABLA 7. INCREMENTO DE LA ESPERANZA DE VIDA EN CIERTOS TIPOS DE TUMORES Y % RELACIONADA CON LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

TIPO DE CÁNCER	INCREMENTO EN LA ESPERANZA DE VIDA 1980-2000 (AÑOS)	GANANCIA DEBIDA AL TRATAMIENTO (%)
Todos	2,9 – 3,0	79% – 86%
Mama	5,9 – 6,0	90% – 93%
Colon	2,8 – 3,2	65% – 75%
Pulmón	0,4 – 0,5	81% – 91%
Linfoma no Hodgkin	3,1 – 3,6	91% – 98%
Páncreas	0,6	71%

Fuente: elaboración propia basada en Sun (2008)⁸⁸

Frank Lichtenberg ha sido un autor muy prolífico en la estimación del impacto de los nuevos medicamentos oncológicos sobre la supervivencia y la reducción de la mortalidad asociada a esta patología. A continuación, se resumen los principales resultados de sus estudios.

⁸⁷ AllemaniC., MatsudaT., CarloV. D., HarewoodR., et al, 'Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries', *The Lancet*, 391/10125 (2018), 1023–75.

⁸⁸ SunE., LakdawallaD., ReyesC., GoldmanD., PhilipsonT., JenaA., 'The determinants of recent gains in cancer survival: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database', *ASCO Meeting Abstracts*, 26/15_suppl (2008), 6616.

- **Estados Unidos (2004)**⁸⁹. Gracias a la introducción de fármacos oncológicos en el período 1975-1995, se reflejó un incremento en 6,7, 5,8 y 3,9 puntos porcentuales en la supervivencia a 1, 5 y a 10 años respectivamente. Esto supone que **un 50% y 60% del incremento de la supervivencia** de pacientes con cáncer en los Estados Unidos para ese período está asociado directamente a los nuevos medicamentos oncológicos.
- **Francia (2012)**⁹⁰. Una reducción de la mortalidad en el período 2002-2006 entre 1% y 3% (entre un 16% y 50% sobre la reducción total en mortalidad para ese período en Francia), es debida a la introducción de nuevos tratamientos oncológicos.
- **Estados Unidos (2015)**⁹¹. La introducción de la quimioterapia en 1997 para tratar a pacientes con mieloma resultó en un incremento de la esperanza de vida de 0,99 años (65% del incremento total) en el período 1997-2005.
- **Canadá (2015)**⁹². Los resultados obtenidos indican que se ganaron 105.366 años de vida antes de los 75 años en 2011, fruto del lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1985-1996.
- **Suiza (2016)**⁹³. Los resultados obtenidos indican que se ganaron 17.000 años de vida antes de los 75 años en 2012, fruto del lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1990-2007.
- **Bélgica (2016)**⁹⁴. Los resultados obtenidos indican que la mortalidad por cáncer se redujo en un 20% en 2012 (incremento de la esperanza de vida en 1,52 años), gracias al lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1987-1995.
- **México (2017)**⁹⁵. Se ganaron 105.661 años de vida antes de los 70 años en 2013, gracias al lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1991-2001.
- **Australia (2017)**⁹⁶. La innovación farmacéutica durante el periodo 1977-1998, fue la responsable del 40% del aumento de la tasa de supervivencia relativa a 5 años entre 1986 y 2007.
- **36 países (2018)**⁹⁷. El lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1982 y 2010 evitó un 23% de los años de vida perdidos en pacientes con 19 tipos de cáncer en 2015 (equivalentes a 6.049.000 años de vida ganados).
- **Corea del Sur (2020)**⁹⁸. Los nuevos medicamentos aumentaron la tasa de supervivencia relativa a cinco años de todos los tipos de cáncer combinados en 23,2 puntos porcentuales (78,5% del aumento total) entre 1993-1995 y 2011-2015.
- **Nueva Zelanda (2021)**⁹⁹. Los nuevos medicamentos contra el cáncer aprobados durante 1985-2001 redujeron la cantidad de años de vida potencial perdidos antes de los 85 años en 2017 en un 67%. Las

⁸⁹ LichtenbergF., *The expanding pharmaceutical arsenal in the war on cancer, (2004).*

⁹⁰ Lichtenberg, 'Contribution of pharmaceutical innovation to longevity growth in Germany and France, 2001-7'.

⁹¹ LichtenbergF. R., HostenkampG., 'The impact of recent chemotherapy innovation on the longevity of myeloma patients: US and international evidence', *Social Science & Medicine* (1982), 130/1 (2015), 162-71.

⁹² LichtenbergF. R., 'The impact of pharmaceutical innovation on premature cancer mortality in Canada, 2000-2011', *International Journal of Health Economics and Management*, 15/3 (2015), 339-59.

⁹³ LichtenbergF. R., 'The impact of pharmaceutical innovation on premature cancer mortality in Switzerland, 1995-2012', *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*, 17/7 (2016), 833-54.

⁹⁴ LichtenbergF. R., 'The Impact of Pharmaceutical Innovation on Cancer Mortality in Belgium, 2004-2012', *Forum for Health Economics & Policy*, 20/1 (2016).

⁹⁵ LichtenbergF. R., 'The impact of pharmaceutical innovation on cancer mortality in Mexico, 2003-2013', *Latin American Economic Review*, 26/1 (2017), 8.

⁹⁶ LichtenbergF. R., 'The Impact of Pharmaceutical Innovation on Premature Mortality, Hospital Separations, and Cancer Survival in Australia', *Economic Record*, 93/302 (2017), 353-78.

⁹⁷ LichtenbergF., 'The impact of new drug launches on life-years lost in 2015 from 19 types of cancer in 36 countries', *Journal of Demographic Economics*, 84/3 (2018), 309-54.

⁹⁸ Lichtenberg, 'The Health Impact of, and access to, New Drugs in Korea'.

⁹⁹ LichtenbergF. R., 'The impact of pharmaceutical innovation on the longevity and hospitalization of New Zealand cancer patients, 1998-2017', *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 21/3 (2021), 476-77.

probabilidades de sobrevivir al menos 5 años después del diagnóstico están significativamente relacionadas con el número de terapias aprobadas previamente.

- España (2022)¹⁰⁰. La comercialización de nuevos medicamentos ha aumentado la esperanza de vida de pacientes con cáncer 2,77 años, correspondiendo un 96% de este aumento a los nuevos fármacos. Esta mejora en la esperanza de vida se tradujo en una reducción del 29,2% en el número de fallecimientos por cáncer en 2016, es decir, 42.132 muertes menos.

Fuente: elaboración propia basada en Lichtenberg (referencias detalladas en la tabla).

Latinoamérica

El cáncer es la segunda causa de muerte más común en la región y es la causa principal en algunos países, como Perú. Factores socioeconómicos, demográficos y ambientales contribuyen a que exista diversidad en los indicadores de incidencia, mortalidad y supervivencia de los pacientes que padecen cáncer en la región.

Según datos del *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), en promedio el 19% de todas las muertes producidas en América Latina y el Caribe en 2019 se han debido al cáncer. Uruguay encabeza esta lista, con un 31%, siguiéndole Barbados con un 29%, Chile con 28%, Cuba con 27% y Costa Rica con 26%¹⁰¹.

En general, los tumores con mayor incidencia en la región son los de mama, próstata y colorrectal, mientras que los cánceres de pulmón, colorrectal y próstata son los que presentan la mayor mortalidad. Los tres cánceres más comunes entre las mujeres son los de mama, colorrectal y cuello uterino, mientras que entre los hombres son los de próstata, colorrectal y pulmón (Tabla 8)¹⁰².

El cáncer colorrectal es particularmente común en algunos de los países más desarrollados de la región, como la Argentina, Chile y Uruguay. Al mismo tiempo, en América del Sur y otras zonas en transición se han observado algunos de los aumentos más rápidos en la incidencia del cáncer de mama en el mundo. Se cree que esto guarda relación con las condiciones asociadas al desarrollo económico, como tener menos hijos o posponer la maternidad, así como con los estilos de vida poco saludables en entornos urbanizados, pero también con un mayor índice de detección y concienciación de la enfermedad¹⁰³.

TABLA 8. CÁNCERES MÁS COMUNES, POR INCIDENCIA Y MORTALIDAD, EN LOS PAÍSES ESTUDIADOS. 2020

PAÍS	INCIDENCIA			MORTALIDAD		
	1°	2°	3°	1°	2°	3°
La Argentina	Mama	Colorrectal	Pulmón	Pulmón	Colorrectal	Mama
Brasil	Próstata	Mama	Colorrectal	Pulmón	Colorrectal	Mama
Chile	Próstata	Colorrectal	Mama	Pulmón	Estómago	Colorrectal
Colombia	Mama	Próstata	Colorrectal	Estómago	Pulmón	Colorrectal
México	Mama	Próstata	Colorrectal	Mama	Colorrectal	Próstata
América Latina y Caribe	Próstata	Mama	Colorrectal	Pulmón	Colorrectal	Mama

Fuente: elaboración propia a partir de IARC (2020)¹⁰⁴

Como en el resto del mundo, la mortalidad por cáncer en América Latina ha disminuido sustancialmente, sobre todo en los casos de cáncer de estómago y colorrectal en ambos sexos, cáncer de mama en las mujeres y cáncer de pulmón en los hombres¹⁰⁵. En este sentido, diversos estudios, indican que una parte importante de estos

¹⁰⁰ CastroC., 'Los nuevos fármacos se asociaron a una reducción del 29% de muertes por cáncer en España en un solo año', (2022).

¹⁰¹ Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 'Global Burden of Disease (GBD)'.

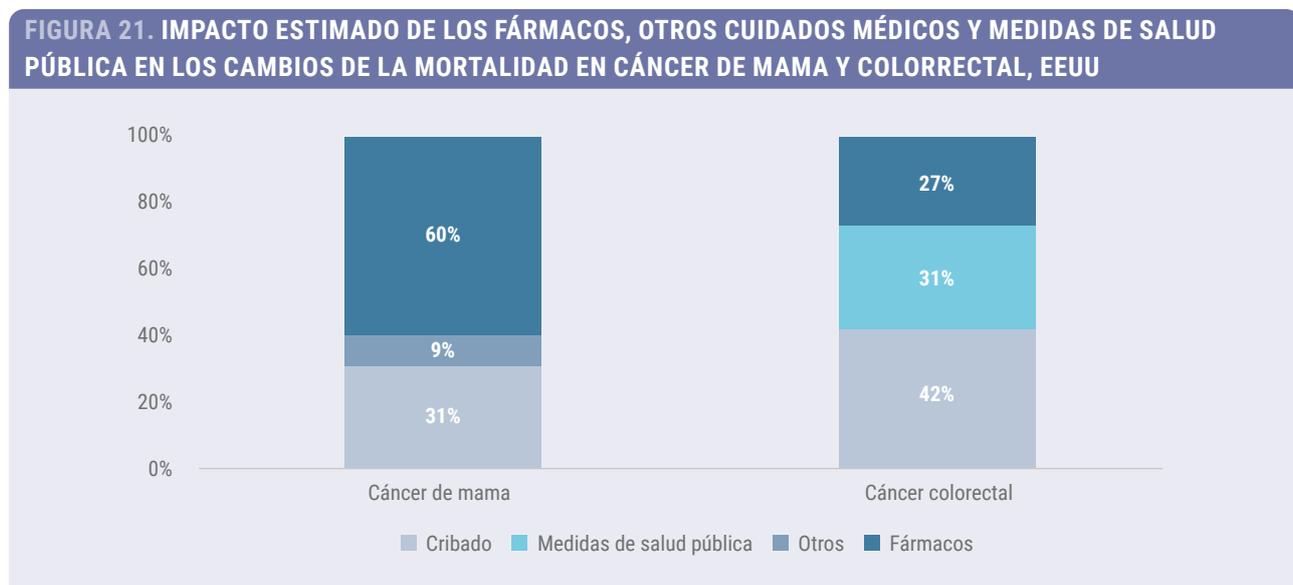
¹⁰² IARC, 'Cancer today'.

¹⁰³ BouchardyC., FiorettaG., VerkooijenH. M., VlastosG., SchaeferP., DelaloyeJ.-F., Neyroud-Casparl., Balmer MajnoS., WespiY., ForniM., ChappuisP., SappinoA.-P., RapitiE., 'Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty', *British Journal of Cancer*, 96/11 (2007), 1743-46; PorterP. L., 'Global trends in breast cancer incidence and mortality', *Salud Publica De Mexico*, 51 Suppl 2 (2009), s141-146.

¹⁰⁴ IARC, 'Cancer today'.

¹⁰⁵ VargasV., RamaM., SinghR., *Pharmaceuticals in Latin America and the Caribbean: Players, Access, and Innovation Across Diverse Models*, (2022).

avances en mortalidad se debe a los nuevos fármacos^{106,107,108}. Por ejemplo, el 60% de la prolongación de la vida en cáncer de mama y el 30% en cáncer colorrectal puede atribuirse a los medicamentos (Figura 21)¹⁰⁹.



Fuente: elaboración propia a partir de Buxbaum (2020)¹¹⁰

La Argentina

Al igual que en muchos otros países del mundo y de la región de América Latina y el Caribe, en la Argentina el cáncer presenta la segunda causa de muerte luego de las enfermedades cardiovasculares¹¹¹. De acuerdo con las últimas estimaciones realizadas por la IARC para el año 2035, la Argentina presentará un incremento del 50,2% en la incidencia de cáncer en comparación con las estimaciones actuales; es decir, pasaría de 212 a 318 casos por cada 100.000 habitantes. Estas estimaciones han sido realizadas considerando exclusivamente el efecto demográfico. A su vez, la predicción de mortalidad arroja un incremento del número de muertes del 56% en 2035 para ambos sexos, es decir, pasaría de 62.618 a 97.684 muertes al año a causa del cáncer. A continuación, presentamos un análisis más detallado de la incidencia, mortalidad y supervivencia por cáncer en la Argentina.

Incidencia

Según la incidencia del año 2020, en la Argentina el tipo de cáncer con mayor número de casos recién diagnosticados fue el cáncer de mama, con un 16,8% del total, seguido del colorrectal (12,1%), pulmón (9,3%) y próstata (8,9%)¹¹². Analizando según el sexo, los neoplasmas de próstata (18,7%), colorrectal (13,6%) y pulmón (12,4%) fueron las más incidentes en hombres, mientras que los tipos de cáncer más incidentes en mujeres fueron el de mama (32,1%), colorrectal (10,8%) y cuello de útero (6,7%) (Tabla 9)¹¹³.

¹⁰⁶ BarriosC. H., WerutskyG., MoharA., FerrignoA. S., MüllerB. G., BychkovskyB. L., EC. J. C., UribeC. J., Villarreal-GarzaC., Soto-Perez-de-CelisE., Gutiérrez-DelgadoF., KimJ. S., IsmaelJ., DelgadoL., SantiniL. A., TeichN., ChavezP. C., LiedkeP. E. R., ExmanP., Barroso-SousaR., StefaniS. D., CáceresS. A. B., RebelatoT. F., PastranaT., Chavarri-GuerraY., VargasY., CazapE., 'Cancer control in Latin America and the Caribbean: recent advances and opportunities to move forward', *The Lancet Oncology*, 22/11 (2021), e474–87.

¹⁰⁷ CarioliG., BertuccioP., MalvezziM., BoffettaP., LeviF., NegriE., La VecchiaC., 'Cancer mortality predictions for 2021 in Latin America', *European Journal of Cancer Prevention*, 31/3 (2022), 217–27.

¹⁰⁸ MathersC. D., StevensG. A., BoermaT., WhiteR. A., TobiasM. I., 'Causes of international increases in older age life expectancy', *Lancet (London, England)*, 385/9967 (2015), 540–48.

¹⁰⁹ BuxbaumJ. D., ChernewM. E., FendrickA. M., CutlerD. M., 'Contributions Of Public Health, Pharmaceuticals, And Other Medical Care To US Life Expectancy Changes, 1990-2015', *Health Affairs*, 39/9 (2020), 1546–56.

¹¹⁰ Buxbaum, Chernew, Fendrick, and Cutler, 'Contributions Of Public Health, Pharmaceuticals, And Other Medical Care To US Life Expectancy Changes, 1990-2015'.

¹¹¹ Ritchie, Spooner, and Roser, 'Causes of death'.

¹¹² GLOBOCAN, Argentina. *Global Cancer Observatory*, (2020).

¹¹³ Instituto Nacional de Cáncer, 'Estadísticas - Incidencia', (2020).

TABLA 9. DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE CASOS INCIDENTES DE CÁNCER SEGÚN LOCALIZACIONES TUMORALES MÁS FRECUENTES Y SEXO. LA ARGENTINA, 2020

SITIO TUMORAL	AMBOS SEXOS		VARONES		MUJERES	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
Mama	22.024	17,2	-	-	22.024	32,1
Colon-recto	15.895	12,1	8.493	13,6	7.402	10,8
Próstata	11.686	8,9	11.686	18,7	-	-
Pulmón	12.110	9,3	7.738	12,4	4.372	6,4
Riñón	5.093	3,9	3.370	5,4	1.723	2,5
Páncreas	5.026	3,8	2.357	3,8	2.669	3,9
Cérvicouterino	4.583	3,5	-	-	4583	6,7
Estómago	4.003	3,2	2.536	4,3	1444	1,2
Vejiga	3.785	2,9	2.955	4,7	830	1,3
Tiroides	4.106	3,1	669	1,1	3.437	5,0
Linfoma no-Hodgkin	3.557	2,7	1.988	3,2	1.569	2,3
Encéfalo y otros SNC	1.831	1,4	935	1,5	896	1,3
Leucemia	3.234	2,5	1.797	2,9	1.437	2,1
Cuerpo de útero	2.455	1,9	-	-	2.455	3,6
Hígado	2.437	1,9	1.364	2,3	979	1,5
Ovarios	2.199	1,7	-	-	2.199	3,2
Esófago	1.993	1,5	1.388	2,2	605	0,9
Otros	9.688	7,4	6.001	15,5	3.687	5,4
TOTAL	130.878	100	62.327	100	68.551	100

Nota: SNC: Sistema Nervioso Central

Fuente: Instituto Nacional de Cáncer (2020)¹¹⁴

Eliminando el efecto de la variación de población, las tasas con mayor incidencia están representadas por el cáncer de mama (73,1 casos por cada 100.000 mujeres), seguido del cáncer de próstata y colorrectal, con 42,0 y 31 nuevos casos por cada 100.000 hombres, respectivamente (Figura 22)¹¹⁵.

FIGURA 22. INCIDENCIA DE CÁNCER PARA LAS PRINCIPALES LOCALIZACIONES EN HOMBRES Y MUJERES. TASAS AJUSTADAS POR EDAD POR 100.000 HABITANTES. LA ARGENTINA, 2020



Nota: TAE: tasa estandarizada por edad según la población mundial por 100.000 habitante

Fuente: Instituto Nacional de Cáncer (2020)¹¹⁶

¹¹⁴ Instituto Nacional de Cáncer, 'Estadísticas - Incidencia'.

¹¹⁵ Instituto Nacional de Cáncer, 'Estadísticas - Incidencia'.

¹¹⁶ Instituto Nacional de Cáncer, 'Estadísticas - Incidencia'.

Mortalidad

Los datos disponibles de mortalidad por cáncer en la Argentina corresponden a los datos publicados por el Instituto Nacional de Cáncer para el año 2020. Según estos datos, en la Argentina se registraron 58.453 defunciones por cáncer, 50,9% de las cuales se produjeron en hombres (29.731) y 49,1% en mujeres (28.172)¹¹⁷. El mayor número de muertes registradas en ese año corresponden a las causadas por el cáncer de pulmón, con un total de 8.606 muertes, concentrando el 14,7% del total de las defunciones por cáncer y el 18,6% de las muertes por esta causa en hombres. En segundo lugar, se situó el cáncer colorrectal, con el 12,4% del total de las defunciones por cáncer (7.225 muertes).

En mujeres, el cáncer de mama (5.556 muertes) representó el 19,4% del total de las defunciones por cáncer, ubicándose en tercer lugar de importancia en ambos sexos. Le siguen el cáncer colorrectal (3.340) y de páncreas (2.145), los que representan aproximadamente el 11,6% y 7,5% de las más de 58.000 defunciones por cáncer, respectivamente (Tabla 10)¹¹⁸. Las tasas ajustadas por edad según población estándar en varones y mujeres para las localizaciones topográficas que concentran aproximadamente el 80% de la mortalidad por tumores malignos en Argentina en 2020, se presentan en la Figura 23.

TABLA 10. DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER, LA ARGENTINA, 2020

SITIO TUMORAL	VARONES		MUJERES		AMBOS SEXOS	
	N	%	N	%	N	%
Pulmón	5.533	18,6	3.073	10,7	8.606	14,7
Colon-Recto	3.885	13,1	3.340	11,6	7.255	12,4
Mama	78	0,3	5.556	19,4	5.634	9,6
Páncreas	2.067	7,0	2.145	7,5	4.212	7,2
Estómago	3.506	11,8	0	0,0	3506	6,0
Cervicouterino	0	5,6	983	3,4	2.644	4,5
Hígado	1.167	0,0	2.095	7,3	2.095	3,6
Riñón y otros urinarios	1.403	3,9	855	3,0	2.022	3,5
Leucemia	970	4,7	613	2,1	2.016	3,4
Esófago	1.015	3,3	718	2,5	1.688	2,9
Encéfalo y otros SNC	3.557	3,4	501	1,7	1.516	2,6
Linfomas	831	2,8	596	2,1	1.427	2,4
Vejiga	991	3,3	325	1,1	1.316	2,3
Encéfalo y otros SNC	695	2,3	593	2,1	1.288	2,2
Ovarios	0	0,0	1.276	4,4	1.276	2,2
Vesícula v. extra hepáticas	500	1,7	710	2,5	1.210	2,1
Útero cuerpo	0	0,0	820	2,9	820	1,4
Laringe	554	1,9	121	0,4	675	1,2
Mieloma	310	1,0	288	1,0	598	1,0
Tumores con frecuencia <1%*	2.306	7,8	1.838	6,4	4.144	7,1
Mal definidos y metástasis	2,259	7,6	2.266	7,9	4.525	7,7
TOTAL GENERAL	29,731	100	28.712	100	58.453	100

Nota: SNC: Sistema Nervioso Central

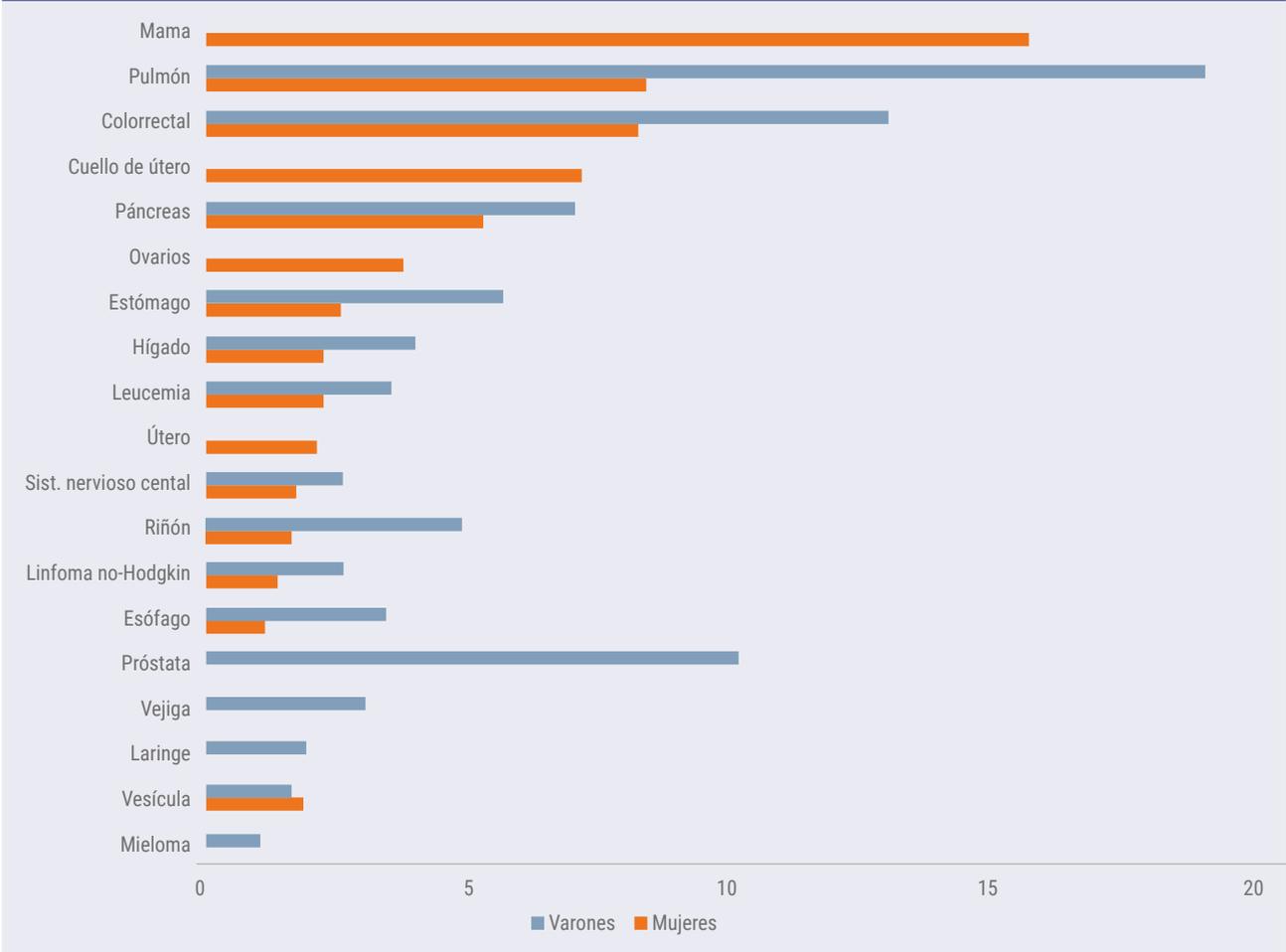
Fuente: Instituto Nacional de Cáncer (2020)¹¹⁹

¹¹⁷ Instituto Nacional de Cáncer, 'Estadísticas - Mortalidad', (2020).

¹¹⁸ Instituto Nacional de Cáncer, 'Estadísticas - Mortalidad'.

¹¹⁹ Instituto Nacional de Cáncer, 'Estadísticas - Mortalidad'.

FIGURA 23. TASAS DE MORTALIDAD AJUSTADAS POR EDAD POR 100.000 HABITANTES SEGÚN PRINCIPALES LOCALIZACIONES TUMORALES. LA ARGENTINA, 2020



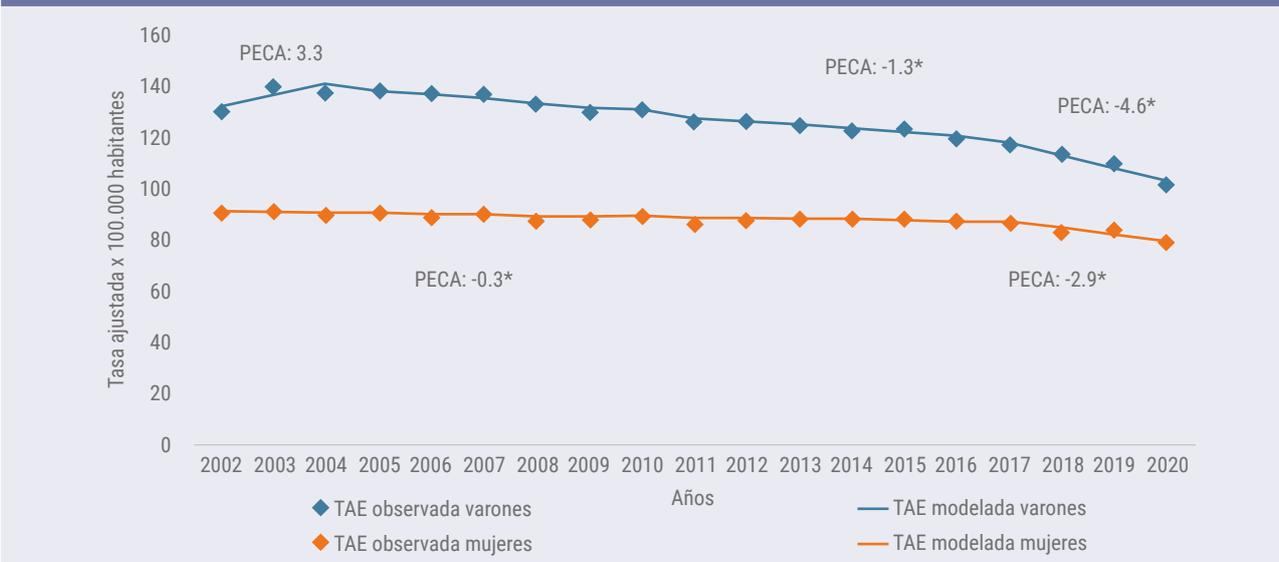
Fuente: Instituto Nacional de Cáncer (2020)¹²⁰

En la Argentina, la evolución de la tasa de mortalidad por cáncer es alentadora. En varones, se observaron tres segmentos temporales bien diferenciados: el primero entre los años 2002 y 2004, que correspondió a un ascenso del 3,3% en el porcentaje estimado de cambio anual (PECA); luego se observó un descenso sostenido durante el resto del periodo, en primera instancia a una velocidad promedio de -1,3% anual hasta el 2017; y, por último, un descenso más marcado a partir de este año a un ritmo del -4,6% anual. Las mujeres, en cambio, mostraron una tendencia descendente en la mortalidad por cáncer durante todo el período, en primera instancia entre el 2002 y 2017, a un ritmo de -0,3% anual; acelerando esta tendencia en el último trienio, en el que se registró una disminución del -2,9% anual (Figura 24)¹²¹.

¹²⁰ Instituto Nacional de Cáncer, 'Estadísticas - Mortalidad'.

¹²¹ Instituto Nacional de Cáncer, 'Estadísticas - Mortalidad'.

FIGURA 24. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER EN LA ARGENTINA, 2002-2020



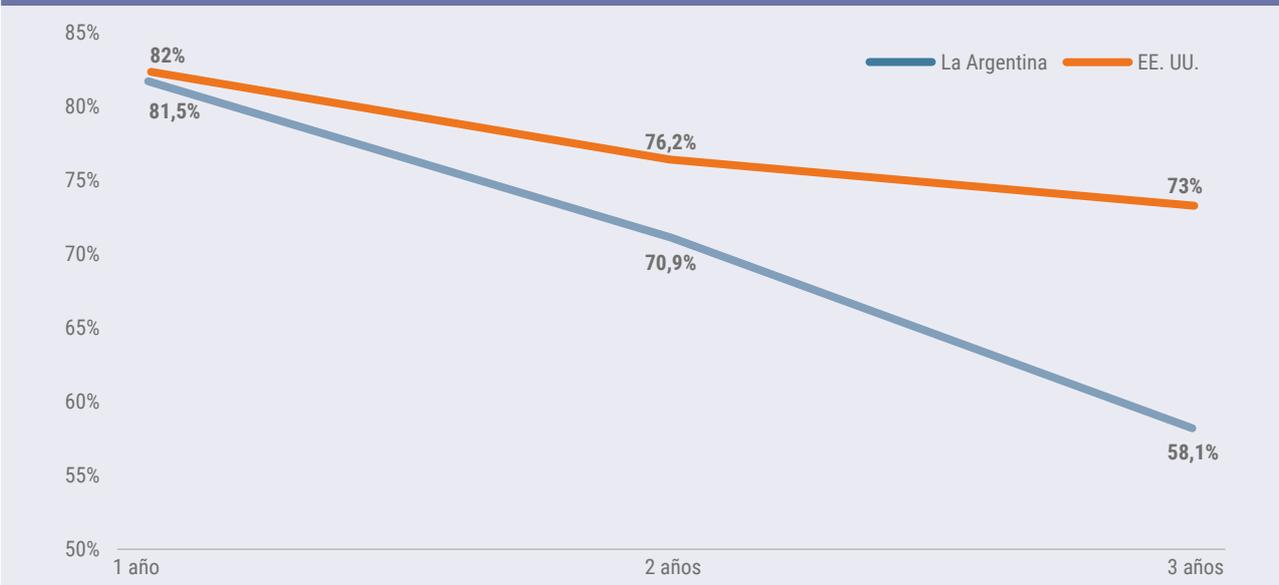
Nota: PECA: porcentajes estimados de cambio anual; TAE: tasa estandarizada por edad según la población mundial por 100.000 habitantes

Fuente: Instituto Nacional de Cáncer (2020)¹²²

Supervivencia

Según los últimos datos publicados por el Registro Institucional de Tumores en Argentina (RITA), en el período 2011-2015 se diagnosticaron de cáncer en la Argentina un total de 7.784 pacientes. En este periodo, la probabilidad de supervivencia a los 3 años de los pacientes fue del 58,1%. Comparando estas cifras con las recogidas por el Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) para EEUU, se aprecia como la supervivencia en Argentina es menor a la de EEUU, que alcanza el 73% a los 3 años para el conjunto de los tumores (Figura 25).

FIGURA 25. SUPERVIVENCIA GLOBAL A 1, 2 Y 3 AÑOS EN LA ARGENTINA Y EEUU



Nota: los datos referentes a la Argentina pertenecen al periodo 2011-2015. Los datos referentes a EEUU pertenecen al periodo 2009-2015.

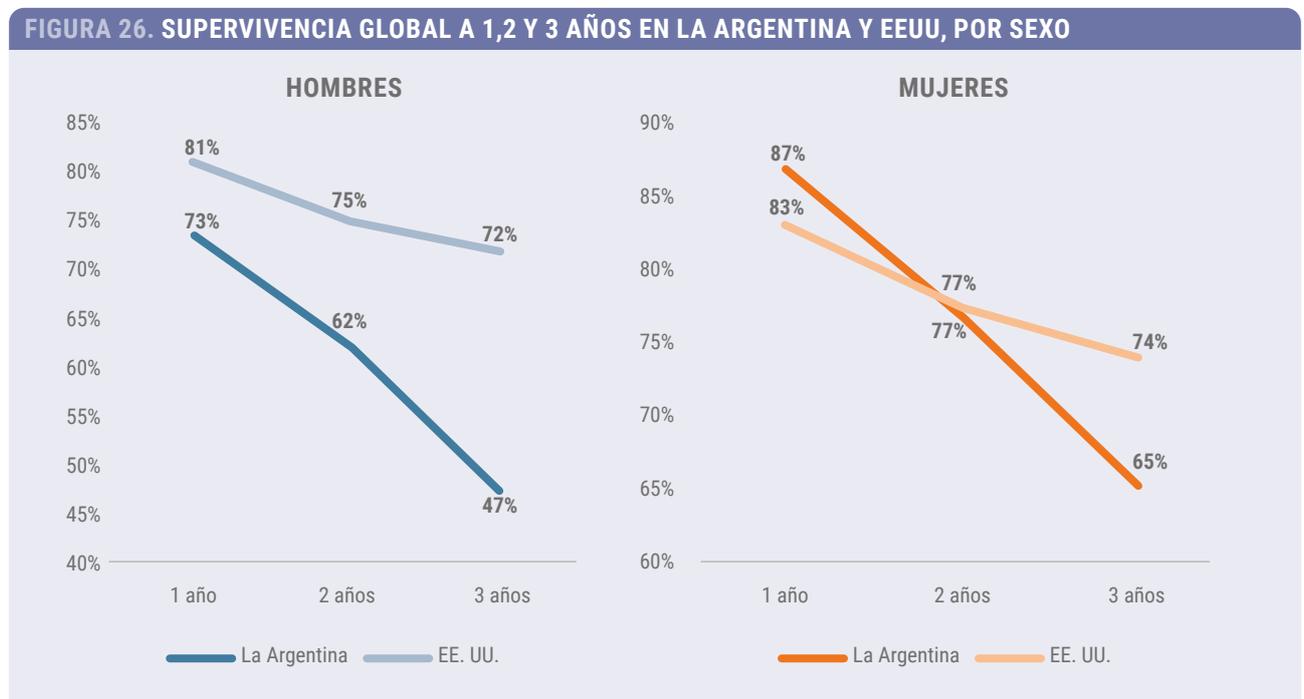
Fuente: elaboración propia a partir de SIVER-Ca en base a datos del RITA, Instituto Nacional de Cáncer (2019)¹²³ y Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) (2019)¹²⁴

¹²² Instituto Nacional de Cáncer, 'Estadísticas - Mortalidad'.

¹²³ Macías, Guillermo, Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, RITA-Registro Institucional de Tumores en Argentina. Presentación, avances y resultados del período 2012-2015., 2a edición ampliada ed. (2017).

¹²⁴ National Cancer Institute, 'Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Database'.

Las diferencias en supervivencia global a 1, 2 y 3 años entre la Argentina y EEUU según sexo se muestra en la Figura 26. En EEUU, las diferencias en supervivencia entre sexos son de apenas el 2% en los tres momentos de estudio. Por el contrario, en la Argentina existen diferencias sustanciales entre la supervivencia estimada de hombres y de mujeres con cáncer (65% vs. 47% p=0,0000).



Nota: los datos referentes a la Argentina pertenecen al periodo 2011-2015. Los datos referentes a EEUU pertenecen al periodo 2009-2015

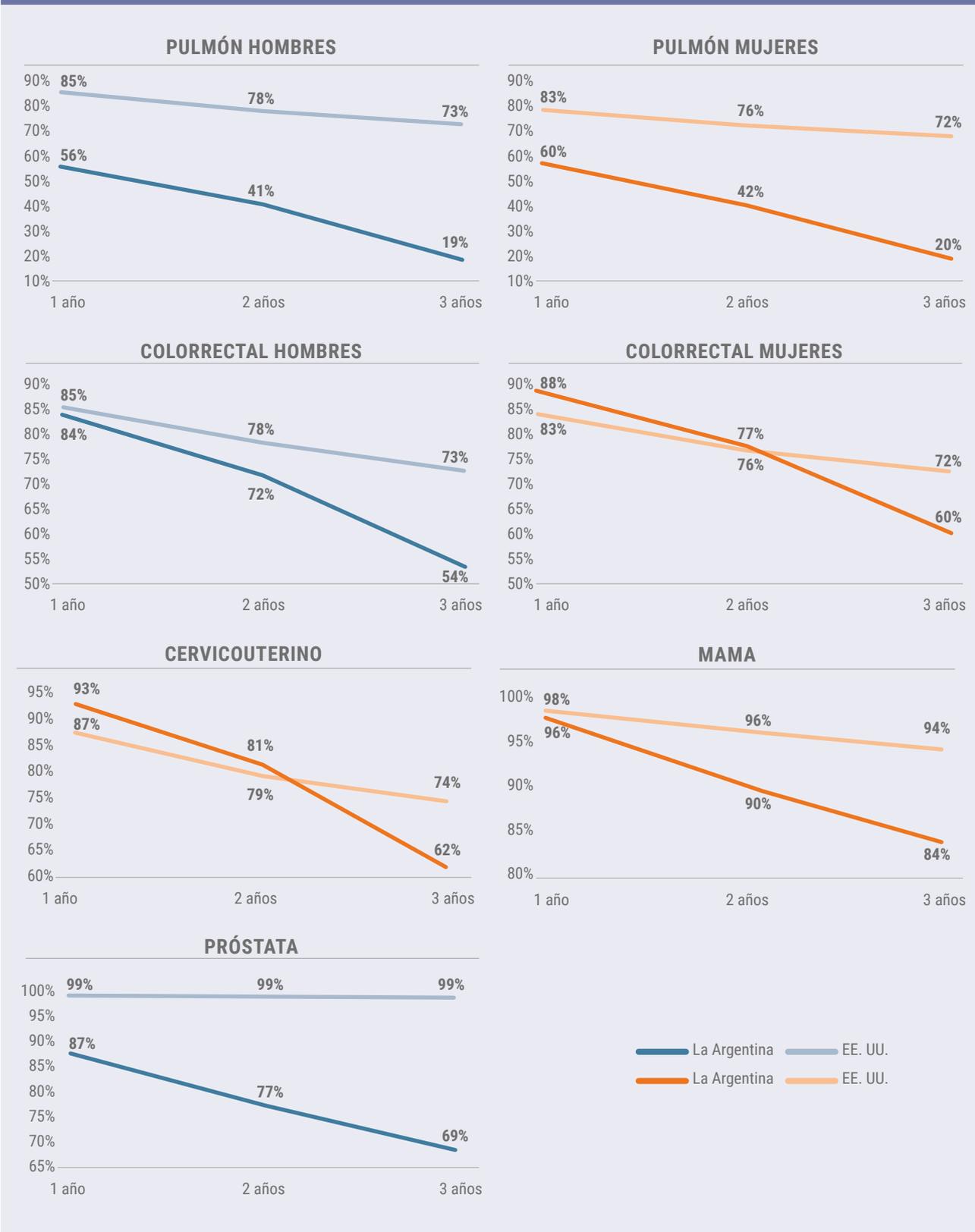
Fuente: elaboración propia a partir de SIVER-Ca en base a datos del RITA, Instituto Nacional de Cáncer (2019)¹²⁵ y Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) (2019)¹²⁶

Las diferencias entre la Argentina y Estados Unidos en lo que a supervivencia global se refiere son especialmente acuciantes en cáncer de pulmón, mama y próstata (Figura 27). En cambio, apenas hay diferencias en cáncer colorrectal en mujeres y en cáncer cervicouterino.

¹²⁵ Macías, Guillermo, Instituto Nacional del Cáncer, and Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, RITA-Registro Institucional de Tumores en Argentina. Presentación, avances y resultados del periodo 2012-2015.

¹²⁶ National Cancer Institute, 'Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Database'.

FIGURA 27. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR TIPO DE CÁNCER A 1, 2 Y 3 AÑOS EN LA ARGENTINA Y EEUU



Nota: los datos referentes a la Argentina pertenecen al periodo 2011-2015. Los datos referentes a EEUU pertenecen al periodo 2009-2015

Fuente: elaboración propia a partir de SIVER-Ca en base a datos del RITA, Instituto Nacional de Cáncer (2019)¹²⁷ y Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) (2019)¹²⁸

¹²⁷ Macías, Guillermo, Instituto Nacional del Cáncer, and Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, RITA-Registro Institucional de Tumores en Argentina. Presentación, avances y resultados del periodo 2012-2015.

¹²⁸ National Cancer Institute, 'Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Database'.

EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER, UN CAMBIO DE PARADIGMA

Tradicionalmente, en el ámbito oncológico, los tumores se han identificado por su origen, clasificando a los pacientes por su cáncer primario y estadio del tumor. En la actualidad, gracias a la implementación de las nuevas tecnologías de secuenciación, es posible la identificación rápida de todas las clases de alteraciones genómicas en los tumores, ayudando a comprender la evolución y función del genoma humano y permitiendo disponer de información muy valiosa para el tratamiento de enfermedades^{129,130,131}.

La aplicabilidad de la secuenciación masiva en la práctica clínica es una revolución médica y científica en todo el mundo que ha dado lugar a un nuevo modelo de medicina personalizada, más efectiva¹³². Así, el conocimiento de la biología del cáncer permite obtener un conocimiento más profundo del perfil biológico tumoral de cada paciente, así como la forma en que dichas alteraciones condicionan el comportamiento de la enfermedad¹³³. Este cambio de paradigma ha ayudado a entender mejor la heterogeneidad del cáncer, centrando la investigación de indicaciones de tratamientos en las alteraciones específicas asociadas a la enfermedad más que en función del tumor¹³⁴. La inmunoterapia y, más recientemente, las terapias avanzadas, son claros ejemplos del desarrollo de la innovación farmacológica en oncología, que han logrado relevantes avances en resultados en salud.

Más de un tercio de los estudios usan biomarcadores para estratificar a los pacientes, lo que apunta a tratamientos del cáncer aún más personalizados en el futuro¹³⁵. Esto, además de ayudar a detectar la presencia de tumores y el grado de deterioro del órgano, también indica los tratamientos más eficaces para la enfermedad. Por otra parte, los avances en la tecnología y el uso de la información actuarán como fuerzas motrices que tendrán un impacto en el tratamiento oncológico y los costes en la próxima década. Esto incluiría avances en medicamentos y dispositivos médicos, así como el uso de datos del mundo real, inteligencia artificial y aplicaciones móviles para impulsar una mejor participación del paciente¹³⁶.

Los avances en los nuevos medicamentos contra el cáncer no sólo ofrecen mejores tasas de supervivencia, sino que brindan a los pacientes opciones que en muchos casos pueden ser más tolerables, mejorando así su calidad de vida. Además, muchas de estas opciones terapéuticas emergentes se pueden tomar por vía oral, lo que puede ayudar a reducir el tiempo de los pacientes en clínicas u hospitales¹³⁷.

ALGUNOS EJEMPLOS DE RESULTADOS EN SALUD A NIVEL MUNDIAL

Tumores oncohematológicos

El tratamiento de los tumores oncohematológicos tuvo un avance significativo con la aparición de rituximab, el primer anticuerpo monoclonal en ser aprobado en el tratamiento contra el cáncer¹³⁸.

Un ejemplo de ello se encuentra en un estudio realizado en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en el que se muestra que al añadir rituximab al tratamiento con quimioterapia se obtienen mejores resultados frente al grupo de quimioterapia tanto en supervivencia libre de progresión (65% frente a 45%) como en remisión completa (44% frente a 22%). De igual manera, la supervivencia libre de progresión fue más prolongada en el grupo de rituximab más quimioterapia (mediana de 51,8 meses) que en el grupo de quimioterapia (mediana de 32,8 meses). También, una mayor proporción de pacientes

¹²⁹ Smith, B, Giusti, K, Hamermesh, R, Esseltine, D, 'Master protocols in oncology: A review of the landscape', *Applied Clinical Trials*, 27/5 (2018), 1–17.

¹³⁰ Redman M. W., Allegra C. J., 'THE MASTER PROTOCOL CONCEPT', *Seminars in oncology*, 42/5 (2015), 724–30.

¹³¹ Calabrial, Pedrola L., Berlanga P., Aparisi M. J., Sánchez-Izquierdo D., Cañete A., Cervera J., Millán J. M., Castel V., 'El nuevo reto en oncología: la secuenciación NGS y su aplicación a la medicina de precisión', *Anales de Pediatría*, 85/5 (2016), 273.e1-273.e7.

¹³² Johnson T. M., 'Perspective on Precision Medicine in Oncology', *Pharmacotherapy*, 37/9 (2017), 988–89.

¹³³ Berry D. A., 'The Brave New World of clinical cancer research: Adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research', *Molecular Oncology*, 9/5 (2015), 951–59.

¹³⁴ Hirakawa A., Asano J., Sato H., Teramukai S., 'Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs', *Contemporary Clinical Trials Communications*, 12 (2018), 1–8.

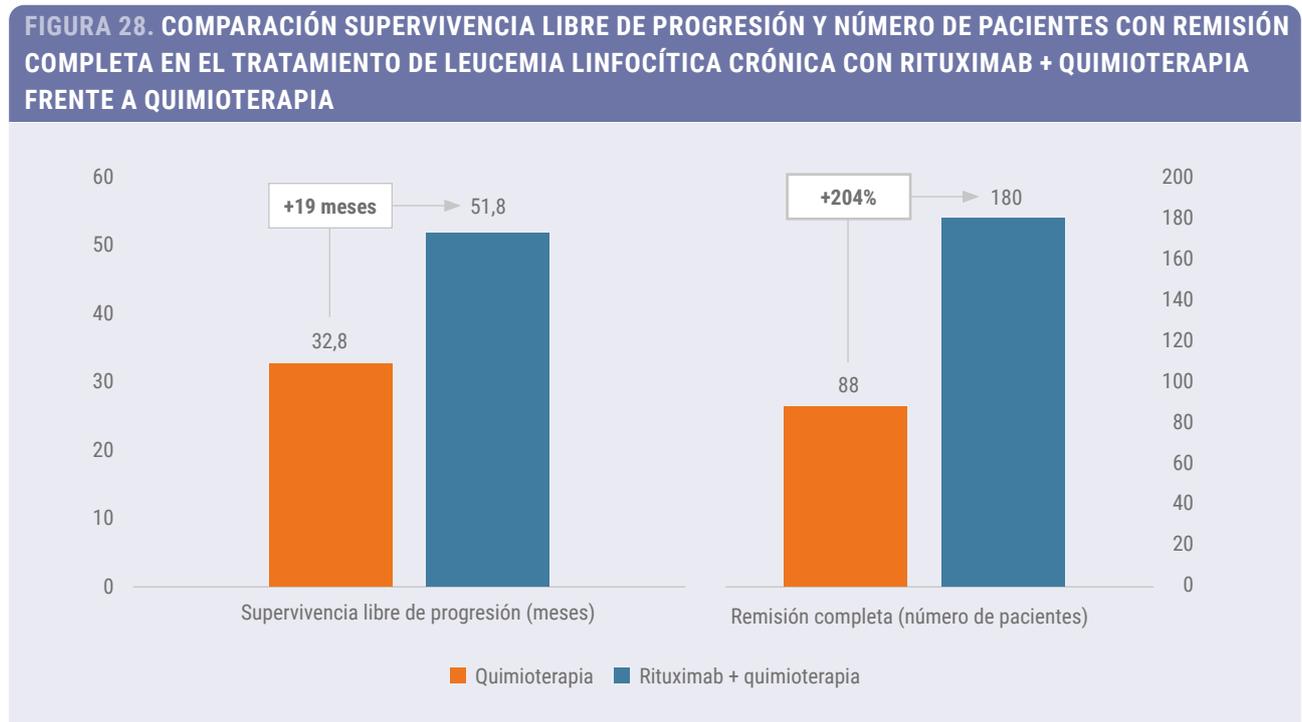
¹³⁵ IQVIA Institute, 'Global Oncology trends', (2019).

¹³⁶ IQVIA Institute, 'Global Oncology trends'.

¹³⁷ OECD, *Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines*, (2018).

¹³⁸ Grillo-López A. J., White C. A., Varns C., Shen D., Wei A., McClure A., Dallaire B. K., 'Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma', *Seminars in Oncology*, 26/5 Suppl 14 (1999), 66–73.

alcanzó la remisión completa con rituximab+quimioterapia frente al tratamiento con quimioterapia (Figura 28)¹³⁹.



Fuente: elaboración propia a partir de Hallek (2010)¹⁴⁰

Otro estudio sobre 824 pacientes de 18 países diferentes afectados por linfoma difuso de células B grandes con una media de seguimiento de 34 meses, muestra que el tratamiento de rituximab en combinación con la quimioterapia habitual, aumentaba la supervivencia libre de eventos un 79% frente al 59% del grupo tratado únicamente con quimioterapia. Así mismo, el tratamiento con rituximab combinado obtenía una mejor supervivencia global (93%) que el grupo de quimioterapia (84%)¹⁴¹. En un seguimiento posterior a 6 años de la misma población de estudio, la supervivencia libre de progresión se encontraba en un 74% en los pacientes de rituximab más quimioterapia frente al 55% de la población tratada solamente con quimioterapia¹⁴².

Otro ejemplo y hallazgo resaltante en hematología, aunque menos reciente, fue el incremento en la supervivencia a 5 años de pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica (LMC), tras la introducción de imatinib, el primer inhibidor de la tirosina quinasa, pasando del 31% a 89% luego de 60 meses de haber recibido el tratamiento¹⁴³.

139 Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grünhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P., Caligaris-Cappio F., Seymour J., Berrebi A., Jäger U., Cazin B., Trneny M., Westermann A., Wendtner C., Eichhorst B., Staib P., Bühler A., Winkler D., Zenz T., Böttcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Döhner H., Stilgenbauer S., 'Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial', *The Lancet*, 376/9747 (2010), 1164–74.

140 Hallek, Fischer, Fingerle-Rowson, Fink, Busch, Mayer, Hensel, Hopfinger, Hess, von Grünhagen, Bergmann, Catalano, Zinzani, Caligaris-Cappio, Seymour, Berrebi, Jäger, Cazin, Trneny, Westermann, Wendtner, Eichhorst, Staib, Bühler, Winkler, Zenz, Böttcher, Ritgen, Mendila, Kneba, Döhner, and Stilgenbauer, 'Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia'.

141 Pfreundschuh M., Trümper L., Österborg A., Pettengell R., Trneny M., Imrie K., Ma D., Gil D., Walewski J., Zinzani P.-L., Stahel R., Kvaloy S., Shpilberg O., Jaeger U., Hansen M., Lehtinen T., López-Guillermo A., Corrado C., Scheliga A., Milpied N., Mendila M., Rashford M., Kuhnt E., Loeffler M., 'CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group', *The Lancet Oncology*, 7/5 (2006), 379–91.

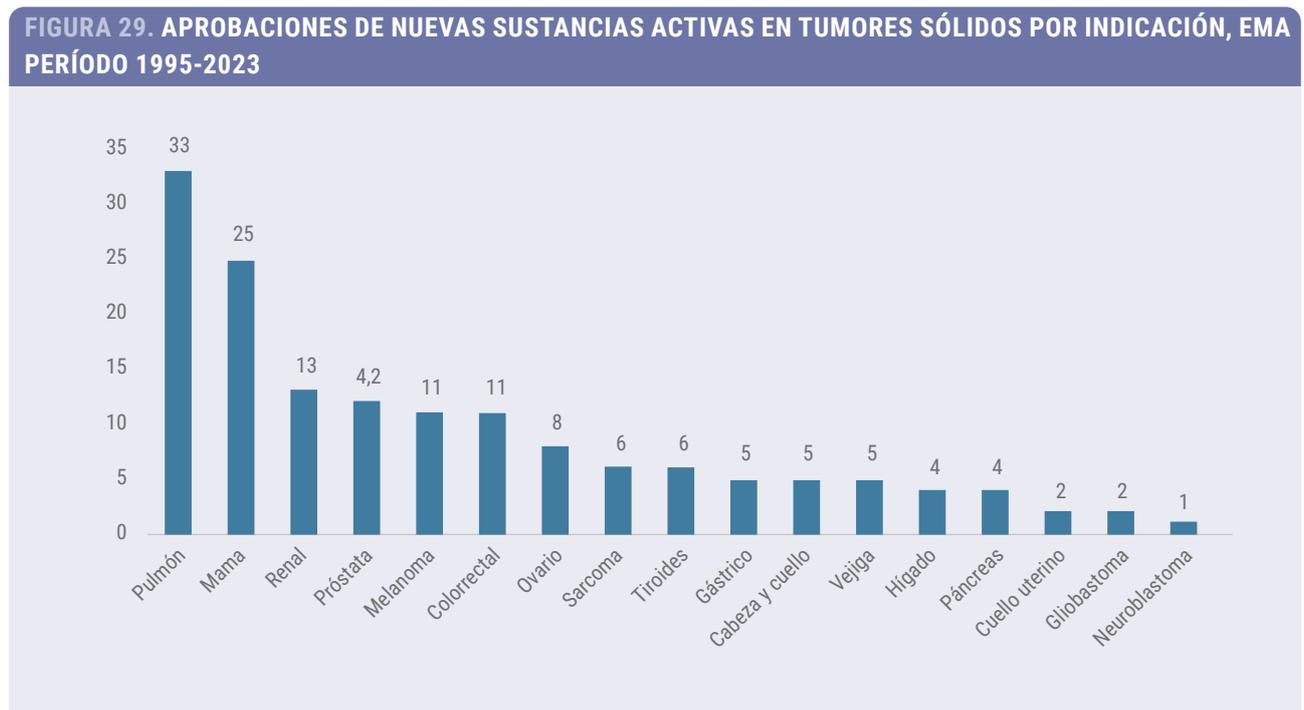
142 Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., Österborg A., Trneny M., Shepherd L., Gil D. S., Walewski J., Pettengell R., Jaeger U., Zinzani P.-L., Shpilberg O., Kvaloy S., de Nully Brown P., Stahel R., Milpied N., López-Guillermo A., Poeschel V., Grass S., Loeffler M., Murawski N., 'CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group', *The Lancet Oncology*, 12/11 (2011), 1013–22.

143 Druker B. J., Guilhot F., O'Brien S. G., Gathmann L., Kantarjian H., Gattermann N., Deininger M. W. N., Silver R. T., Goldman J. M., Stone R. M., Cervantes F., Hochhaus A., Powell B. L., Gabrilove J. L., Rousselot P., Reiffers J., Cornelissen J. J., Hughes T., Agis H., Fischer T., Verhoef G., Shepherd J., Saglio G., Gratwohl A., Nielsen J. L., Radich J. P., Simonsson B., Taylor K., Baccarani M., So C., Letvak L., Larson R. A., 'Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia', *New England Journal of Medicine*, 355/23 (2006), 2408–17.

Tumores sólidos

Otros avances en la terapia dirigida se refieren a mutaciones genéticas específicas en una célula cancerosa, en lugar de administrar quimioterapia sistémica que puede afectar a cada célula del cuerpo. Los estudios clínicos aportaron nuevos avances en varios cánceres difíciles de tratar, utilizando una gama más amplia de estrategias de tratamiento, como los tratamientos con enzalutamida o abiraterona para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración¹⁴⁴.

Entre 1995 y 2023, la EMA aprobó más de 153 nuevas indicaciones para varios tipos de tumores sólidos. Tanto el cáncer de pulmón como el de mama destacan en el número de nuevas indicaciones aprobadas (Figura 29)¹⁴⁵.



Nota: se han tenido en cuenta solo los compuestos autorizados a 2023

Fuente: elaboración propia a partir de EMA (2023)¹⁴⁶

En **cáncer de mama**, el pronóstico ha ido mejorando paulatinamente en las últimas décadas, gracias a tratamientos más personalizados y a una mejor estratificación de los pacientes. Si a principios de los años 80, las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama tenían unas posibilidades de estar libres de recaída a los 5 años tras el diagnóstico, en la actualidad esta cifra se aproxima a casi un 90%¹⁴⁷. La llegada de terapias biológicas como abemaciclib o sacituzumab ha supuesto nuevas vías de tratamiento que ofrecen mejoras en salud para las mujeres con cáncer de mama (Figura 30).

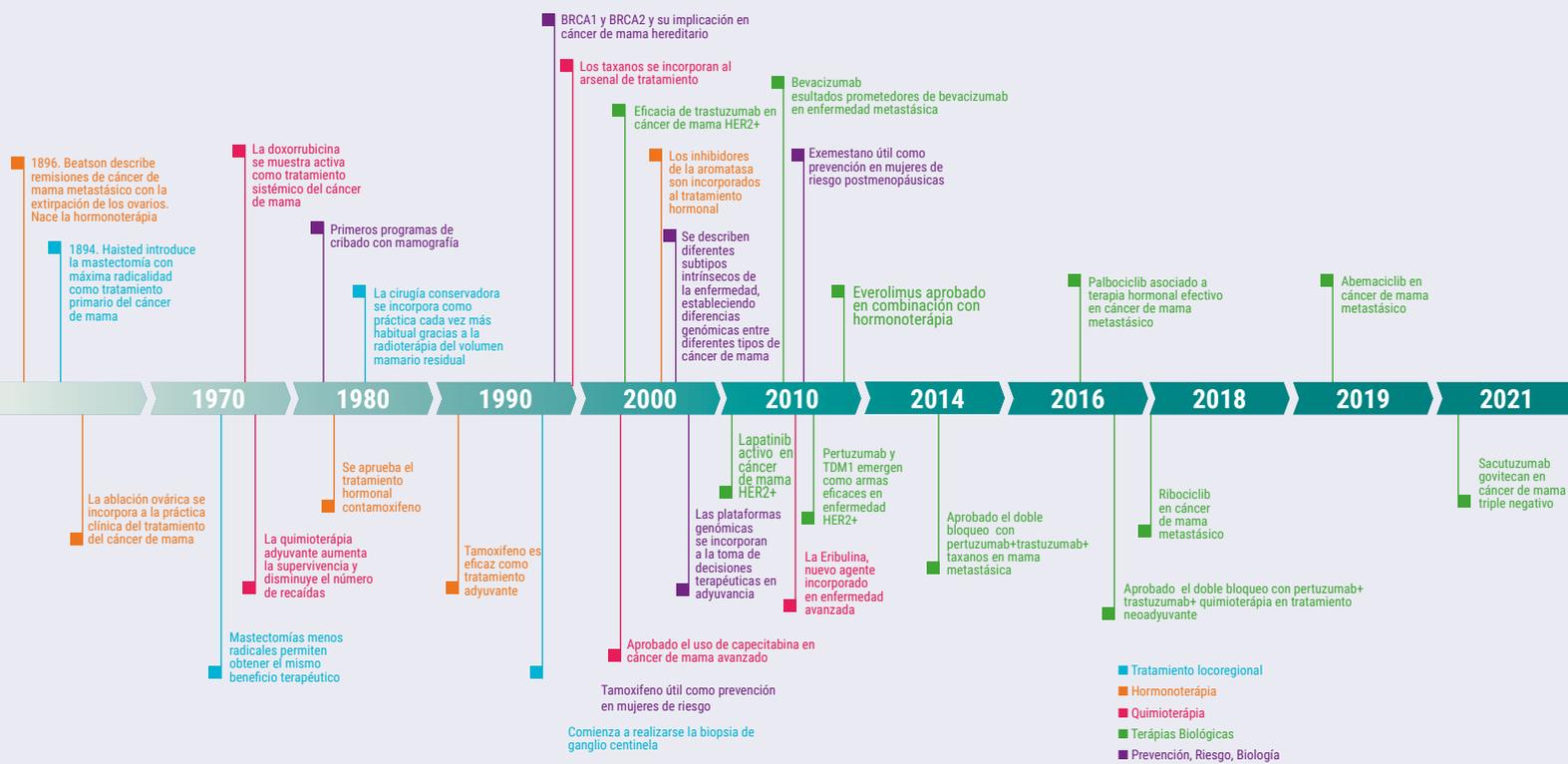
¹⁴⁴ ASCO, 'Clinical cancer advances. Annual Report on Progress Against Cancer', (2019).

¹⁴⁵ EMA, 'Download table of all EPARs for human and veterinary medicines', (2018).

¹⁴⁶ EMA, 'Download table of all EPARs for human and veterinary medicines'.

¹⁴⁷ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 'Los avances en Cáncer de Mama', (2019); AdesF, TryfonidisK., ZardavasD., 'The past and future of breast cancer treatment—from the papyrus to individualised treatment approaches', *ecancermedicalscience*, 11 (2017).

FIGURA 30. AVANCES PRODUCIDOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA, 1970-2023



Fuente: elaboración propia a partir de SEOM (2019)¹⁴⁸ y EMA (2023)¹⁴⁹

Uno de los hitos más significativos fue el conocimiento de la heterogeneidad del cáncer de mama, que durante la década pasada permitió incorporar los anticuerpos monoclonales, siendo el primero de ellos trastuzumab¹⁵⁰. En el ensayo pivotal del fármaco, realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+, la administración de trastuzumab junto con paclitaxel, doxorubicina o ciclofosfamida se comparó con la administración de quimioterapia sola, obteniendo una mayor tasa de respuesta (49% vs 32%), mayor duración media de la respuesta (9,3 vs 5,9 meses) y mejor supervivencia global (25,4 vs 20,3 meses)¹⁵¹, además de mejoras en la calidad de vida¹⁵². El uso conjunto de dos anticuerpos monoclonales como trastuzumab y pertuzumab ha mostrado reducir el riesgo de recaída de enfermedad invasiva o muerte en un 19% frente al uso de trastuzumab más quimioterapia (HR=0,81) (Ensayo APHINITY)¹⁵³. Más recientemente, la adición de terapias endocrinas de mantenimiento al tratamiento pertuzumab/trastuzumab se asoció a mejoras adicionales en la supervivencia libre de progresión¹⁵⁴. El estudio CLEOPATRA muestra como la triple terapia combinada de trastuzumab, pertuzumab y docetaxel alcanza una mediana de supervivencia global de 56,5 meses, lo que supone una mejora de 15,7 meses respecto al grupo de control¹⁵⁵.

148 Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 'Los avances en Cáncer de Mama'.

149 EMA, 'Download table of all EPARs for human and veterinary medicines'.

150 HarrisM., 'Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer', *The Lancet Oncology*, 5/5 (2004), 292–302.

151 SlamonD. J., Leyland-JonesB., ShakS., Fuchsh., PatonV., BajamondeA., FlemingT., EiermannW., WolterJ., PegramM., BaselgaJ., NortonL., 'Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2', *New England Journal of Medicine*, 344/11 (2001), 783–92.

152 OsobaD., SlamonD. J., BurchmoreM., MurphyM., 'Effects on Quality of Life of Combined Trastuzumab and Chemotherapy in Women With Metastatic Breast Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 20/14 (2002), 3106–13.

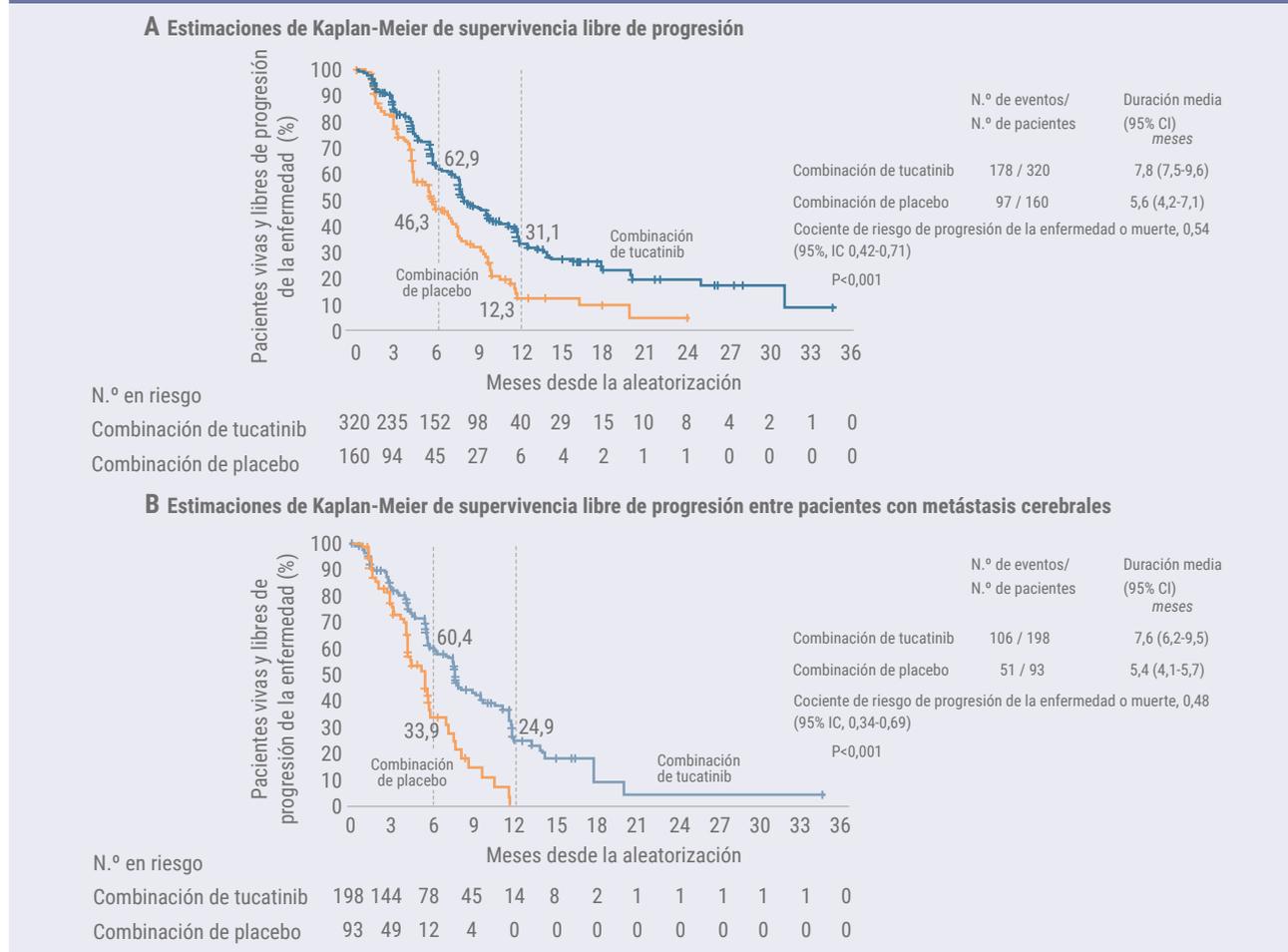
153 von MinckwitzG., ProcterM., de AzambujaE., ZardavasD., BenyunesM., VialeG., SuterT., ArahmaniA., RouchetN., ClarkeE., KnottA., Langl., LevyC., YardleyD. A., BinesJ., GelberR. D., PiccartM., BaselgaJ., 'Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer', *New England Journal of Medicine*, 377/2 (2017), 122–31.

154 GamucciT., PizzutiL., NatoliC., MentucciaL., et al, 'A multicenter REtrospective observational study of first-line treatment with PERTuzumab, trastuzumab and taxanes for advanced HER2 positive breast cancer patients. RePer Study', *Cancer Biology & Therapy*, 20/2 (2019), 192–200.

155 SwainS. M., BaselgaJ., KimS.-B., RoJ., SemiglazovV., CamponeM., CiruelosE., FerreroJ.-M., SchneeweissA., HeesonS., ClarkeE., RossG., BenyunesM. C., CortésJ., 'Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer', <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>, (2015).

Por su parte, la combinación de trastuzumab con el inhibidor de la tirosina quinasa lapatinib ha demostrado mejorar los resultados en salud en pacientes con HER2+ frente a ambos tratamientos en monoterapia (HR=0,75 en la supervivencia libre de eventos y HR=0,72 en la supervivencia global)¹⁵⁶. La triple combinación de trastuzumab con tucatinib (inhibidor de tirosina quinasa específico de HER2) y un agente de quimioterapia (capecitabina)¹⁵⁷ ha demostrado **incrementar la supervivencia** libre de progresión y la supervivencia global de las pacientes de una forma significativa. En concreto, tras un año de tratamiento el porcentaje de pacientes libres de progresión de enfermedad era de un 33%, frente al 12% en el grupo control; la supervivencia a los dos años pasó del 27% en el grupo de control al 45% (Figura 31).

FIGURA 31. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON TUCATINIB EN COMBINACIÓN CON TRASTUZUMAB Y CAPECITABINA



Fuente: Murthy (2019)¹⁵⁸

En las pacientes con enfermedad hormonosensible también se han producido relevantes mejoras a través de nuevos fármacos biológicos que, asociados a tratamientos clásicos como la hormonoterapia, mejoraban los resultados. Everolimus primero, y más recientemente los inhibidores de CDK4/CDK6 como palbociclib, ribociclib o abemaciclib han mejorado más la supervivencia de este subgrupo de pacientes¹⁵⁹.

¹⁵⁶ XuZ., ZhangY., LiN., LiuP., GaoL., GaoX., TieX., 'Efficacy and safety of lapatinib and trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials', *BMJ Open*, 7/3 (2017).

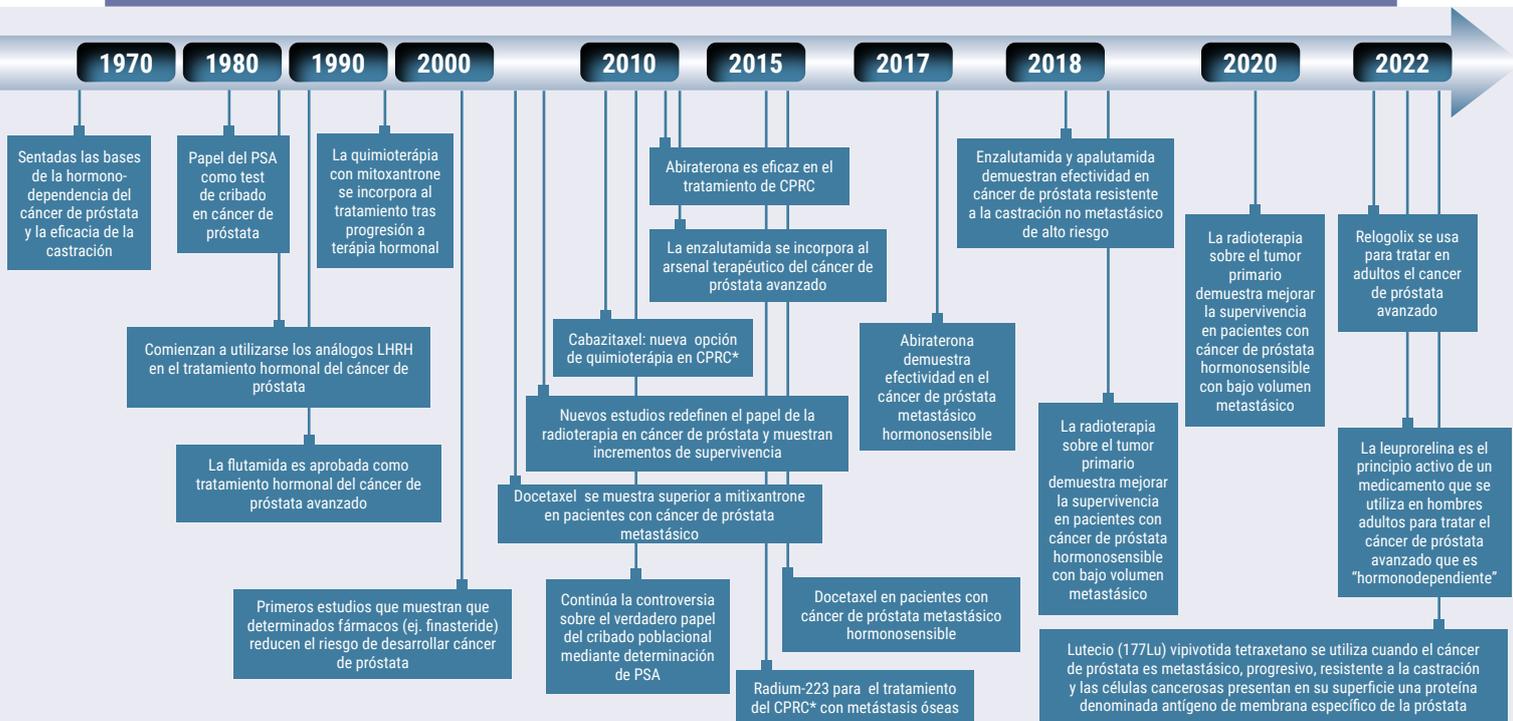
¹⁵⁷ MurthyR. K., LoiS., OkinesA., PaplomataE., et al. 'Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer', *New England Journal of Medicine*, (2019).

¹⁵⁸ MurthyR. K., LoiS., OkinesA., PaplomataE., HamiltonE., HurvitzS. A., LinN. U., BorgesV., AbramsonV., AndersC., BedardP L., OliveiraM., JakobsenE., BachelotT., ShacharS. S., MüllerV., BragaS., DuhouxF. P., GreilR., CameronD., CareyL. A., CuriglianoG., GelmonK., HortobagyiG., Kropl., LoibS., PegramM., SlamonD., Palanca-WesselsM. C., WalkerL., FengW., WinerE. P., 'Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer', *New England Journal of Medicine*, 0/0 (2020).

¹⁵⁹ DhakalA., MatthewsC. M., LevineE. G., SalernoK. E., ZhangF., TakabeK., EarlyA. P., EdgeS. B., O'ConnorT., KhouryT., YoungJ. S., OpyrchalM., 'Efficacy of Palbociclib Combinations in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Patients After Prior Everolimus Treatment', *Clinical Breast Cancer*, 18/6 (2018), e1401-5.

En el ámbito del **cáncer de próstata**, es en los casos avanzados de la enfermedad (resistencia a la castración y enfermedad hormonossensible metastásica) donde se ha realizado la mayoría de los avances recientes en el tratamiento de la enfermedad¹⁶⁰. El desarrollo de nuevos agentes hormonales (abiraterona, enzalutamida), quimioterapia (cabazitaxel) o radiofármacos (Ra-223) ha permitido aumentar la supervivencia desde los 12-18 meses en 2005, cuando sólo estaba disponible la quimioterapia con docetaxel, a los 32-36 meses actuales¹⁶¹.

FIGURA 32. AVANCES PRODUCIDOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, 1970-2022



Nota: CPRC: Cáncer de Próstata Resistente a Castración

Fuente: elaboración propia a partir de SEOM (2019)¹⁶² y EMA (2023)¹⁶³

El descubrimiento y desarrollo de los agonistas y antagonistas de la hormona LHRH, así como de otras terapias que modifican la creación de testosterona en hombres, supuso una mejora con respecto a las terapias convencionales existentes. En el cáncer de próstata resistente a la castración, abiraterona y enzalutamida aportaron avances notables. En su ensayo pivotal, abiraterona demostró un aumento en la mediana de supervivencia (14,8 meses frente a 10,9 meses) y una reducción del riesgo de muerte del 35% en comparación con el tratamiento basado en placebo¹⁶⁴. Nuevos estudios han confirmado el valor del tratamiento con abiraterona en combinación con la deprivación androgénica (hormonoterapia), con un incremento de la mediana de supervivencia desde los 36 hasta los 53 meses¹⁶⁵.

Por su parte, los pacientes tratados en el ensayo pivotal con el antiandrógeno enzalutamida tuvieron una supervivencia media de 18,4 meses frente a los 13,6 meses de los tratados con placebo, logrando una reducción del 37% en el riesgo de muerte¹⁶⁶. En pacientes con carcinoma de próstata resistente a la castración que todavía no

¹⁶⁰ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 'Los avances en Cáncer de Próstata'.

¹⁶¹ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 'Los avances en Cáncer de Próstata'.

¹⁶² Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 'Los avances en Cáncer de Próstata'.

¹⁶³ EMA, 'European public assessment reports (EPARs). Download medicine data', (2023).

¹⁶⁴ de Bono J. S., Logothetis C. J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L., Chi K. N., Jones R. J., Goodman O. B., Saad F., Staffurth J. N., Mainwaring P., Harland S., Flaig T. W., Hutson T. E., Cheng T., Patterson H., Hainsworth J. D., Ryan C. J., Sternberg C. N., Ellard S. L., Fléhon A., Saleh M., Scholz M., Efstathiou E., Zivi A., Bianchini D., Lortol Y., Chieffo N., Kheoh T., Haqq C. M., Scher H. I., 'Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer', *The New England journal of medicine*, 364/21 (2011), 1995–2005.

¹⁶⁵ Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B. Y., Özgüroğlu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., Suler G., Luna Y., Li S., Mundle S., Chi K. N., 'Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial', *The Lancet Oncology*, 20/5 (2019), 686–700.

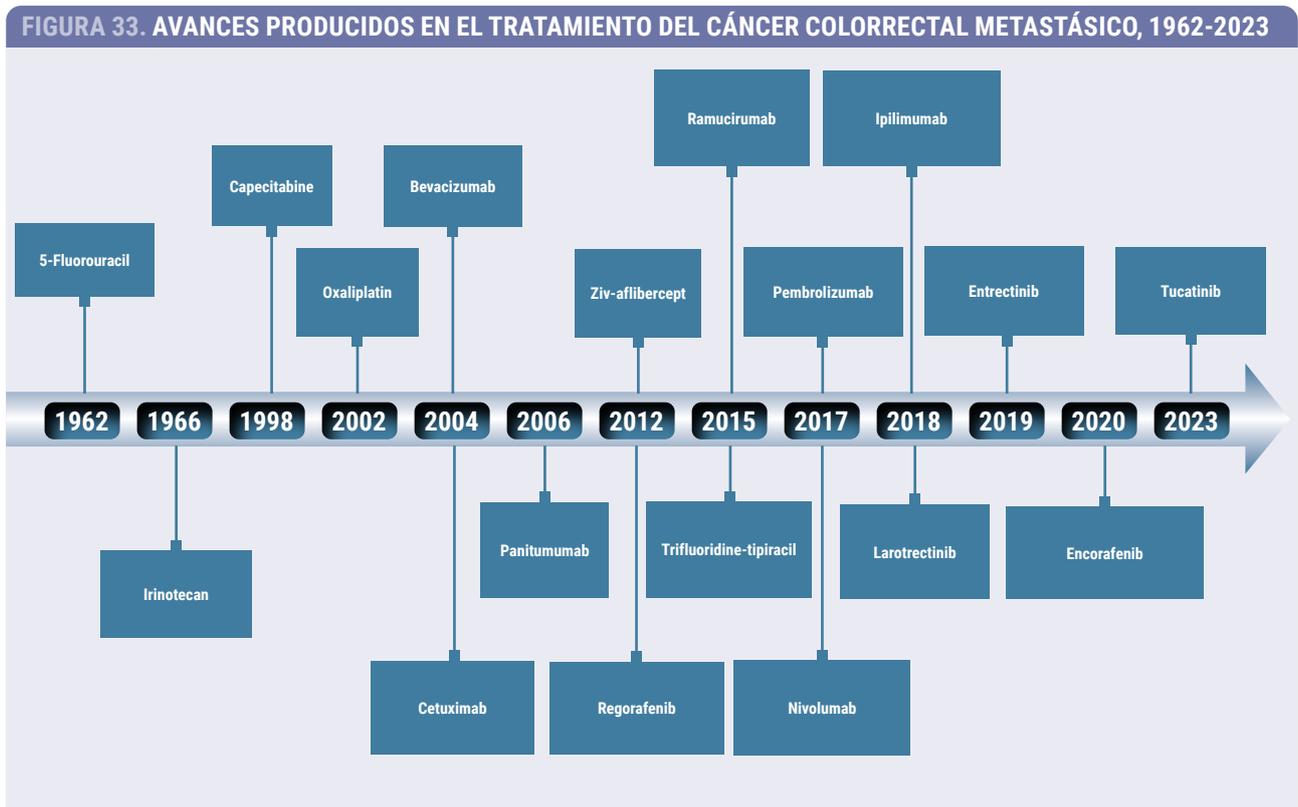
¹⁶⁶ Sanford M., 'Enzalutamide: a review of its use in metastatic, castration-resistant prostate cancer', *Drugs*, 73/15 (2013), 1723–32.

han desarrollado metástasis, tanto apalutamida como enzalutamida han demostrado retrasar la aparición de metástasis en aproximadamente dos años, y disminuir el riesgo de aparición de síntomas en más de un 50%¹⁶⁷.

En los últimos años, el abordaje del cáncer de próstata ha seguido avanzando, con la llegada de nuevos compuestos que han mejorado la supervivencia de los pacientes que padecen la enfermedad. Por ejemplo, la darolutamida ha conseguido resultados prometedores frente al cáncer metastásico sensible a hormonas. En un ensayo clínico, la supervivencia global a los 4 años fue del 62,7% en el grupo de darolutamida y del 50,4% en el grupo de placebo. Así mismo, el riesgo de muerte fue un 32,5% menor en el grupo de darolutamida que en el grupo de placebo¹⁶⁸.

En cáncer colorrectal, en las últimas décadas se han alcanzado importantes avances terapéuticos en el tratamiento del cáncer colorrectal, que han supuesto mejoras en la supervivencia de los pacientes¹⁶⁹. Una mejora relevante con opciones terapéuticas más eficaces ha sido la introducción de fármacos diana, que son unos fármacos diseñados para actuar contra moléculas específicas que son necesarias para el desarrollo de un cáncer.

El creciente número de fármacos anticancerosos eficaces, junto con la mejora de los procedimientos quirúrgicos, ha aumentado significativamente la supervivencia de los pacientes, al permitir una estrategia de tratamiento continuado con múltiples líneas de tratamiento. En la actualidad, la mayoría de los pacientes con CCRm experimentan una supervivencia de 24 a 36 meses (Figura 33)¹⁷⁰.



Nota: CCRm: Cáncer Colo-Rectal metastásico

Fuente: elaboración propia a partir de Ciardiello (2022)¹⁷¹ y FDA (2023)¹⁷²

¹⁶⁷ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 'Los avances en Cáncer de Próstata'.

¹⁶⁸ Smith M. R., Hussain M., Saad F., Fizazi K., Sternberg C. N., Crawford E. D., Kopyltsov E., Park C. H., Alekseev B., Montesa-Pino A., Ye D., Parnis F., Cruz F., Tamme L. T. J., Suzuki H., Utraiainen T., Fu C., Uemura M., Méndez-Vidal M. J., Maughan B. L., Joensuu H., Thiele S., Li R., Kussl., Tombal B., 'Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer', *New England Journal of Medicine*, 386/12 (2022), 1132-42.

¹⁶⁹ Sung, Ferlay, Siegel, Laversanne, Soerjomataram, Jemal, and Bray, 'Global Cancer Statistics 2020'; Siegel R. L., Miller K. D., Goding Sauer A., Fedewa S. A., Butterly L. F., Anderson J. C., Cerceka A., Smith R. A., Jemal A., 'Colorectal cancer statistics, 2020', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70/3 (2020), 145-64.

¹⁷⁰ Ciardiello F., Ciardiello D., Martini G., Napolitano S., Tabernero J., Cervantes A., 'Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72/4 (2022), 372-401.

¹⁷¹ Ciardiello, Ciardiello, Martini, Napolitano, Tabernero, and Cervantes, 'Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine'.

¹⁷² FDA, 'Drug Approvals and Databases', (2023).

Ejemplos concretos del efecto de nuevos tratamientos diana frente al cáncer colorrectal son los anticuerpos monoclonales cetuximab y bevacizumab, que han abierto nuevas líneas de tratamiento, obteniendo mejores resultados que los tratamientos basados únicamente en quimioterapia. El tratamiento con cetuximab va asociado a mejoras en la supervivencia global y a una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad del 49% en aquellos pacientes con una determinada mutación en el gen KRAS, según un estudio realizado en una población de 579 pacientes¹⁷³. Por otro lado, un meta-análisis realizado en 2015 sobre 10 estudios clínicos demuestra que bevacizumab, en combinación con quimioterapia, logra una mayor supervivencia global (HR = 0.848), así como una mayor supervivencia libre de progresión (HR = 0.617) que el tratamiento estándar¹⁷⁴.

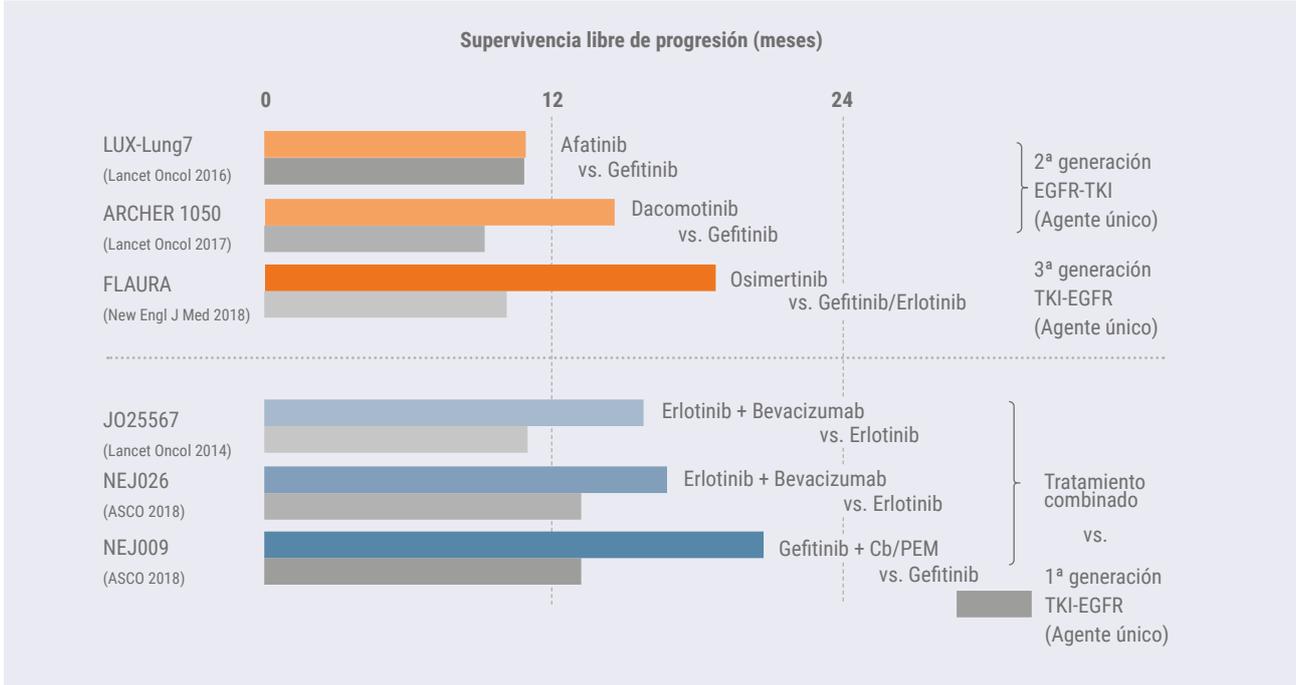
Respecto al **cáncer de pulmón**, en la última década también se han producido sustanciales avances gracias al mejor conocimiento de sus bases moleculares y a las innovaciones terapéuticas y tecnológicas incorporados en su diagnóstico y el tratamiento¹⁷⁵. Las nuevas combinaciones de **inmunoterapia y medicina de precisión** han supuesto una evolución muy significativa en su tratamiento, aumentando las tasas de supervivencia en unos **plazos que hace unos años eran impensables**. Durante varias décadas, la única opción de tratamiento de estos pacientes había sido la quimioterapia, asociada a una supervivencia a 5 años de menos del 20%¹⁷⁶. Sin embargo, gracias en gran parte a las innovaciones farmacológicas, se han generado nuevas esperanzas a los pacientes.

La inmunoterapia ha demostrado ya en ensayos clínicos que es eficaz en cáncer de pulmón: nivolumab¹⁷⁷ y pembrolizumab¹⁷⁸ en pacientes con expresión del marcador PD-L1; osimertinib en primera línea en progresión a TKI previo¹⁷⁹; y alectinib en primera y segunda línea expresando ALK¹⁸⁰.

El protagonismo de la investigación ha radicado en la búsqueda de terapias que actúen específicamente contra dianas moleculares en pacientes con un determinado perfil genómico para conseguir una mayor eficacia, junto con el estudio de los mecanismos de resistencia. Se han conseguido logros importantes en la mutación EGFR y translocaciones ALK y ROS1, con el desarrollo reciente de fármacos inhibidores de la tirosina quinasa de nueva generación (Figura 34)^{181,182,183}. Además, existe una activa investigación en otras dianas moleculares como PD-L1, BRAF, RET, MET, KRAS, HER2, HER3, etc.

- 173** RookW. D., JonkerD. J., NicolantonioF. D., Sartore-BianchiA., TuD., SienaS., LambaS., ArenaS., FrattiniM., PiessevauxH., CutsemE. V., O'CallaghanC. J., Khambata-FordS., ZalbergJ. R., SimesJ., KarapetisC. S., BardelliA., TejparS., 'Association of KRAS p.G13D Mutation With Outcome in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab', *JAMA*, 304/16 (2010), 1812–20.
- 174** QuC.-Y., ZhengY., ZhouM., ZhangY., ShenF., CaoJ., XuL.-M., 'Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis', *World Journal of Gastroenterology* : WJG, 21/16 (2015), 5072–80.
- 175** Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 'Los avances en Cáncer de Pulmón'.
- 176** Khushalani, N, Adjei, A, 'Novel Agents in the Treatment of Lung Cancer', (2006).
- 177** HellmannM. D., Paz-AresL., Bernabe CaroR., ZurawskiB., KimS.-W., Carcereny CostaE., ParkK., AlexandruA., LupinacciL., de la Mora JimenezE., SakaiH., Albertl., VergnenegreA., PetersS., SyrigosK., BarlesiF., ReckM., BorghaeiH., BrahmerJ. R., O'ByrneK. J., GeeseW. J., BhagavatheeswaranP., RabindranS. K., KasinathanR. S., NathanF. E., RamalingamS. S., 'Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer', *New England Journal of Medicine*, 381/21 (2019), 2020–31.
- 178** GandhiL., Rodríguez-AbreuD., GadgeelS., EstebanE., FelipE., De AngelisF., DomineM., ClinganP., HochmairM. J., Powells. F., ChengS. Y.-S., BischoffH. G., PeledN., GrossiF., JennensR. R., ReckM., HuiR., GaronE. B., BoyerM., Rubio-ViqueiraB., NovelloS., KurataT., GrayJ. E., VidaJ., WeiZ., YangJ., RaftopoulosH., PietanzaM. C., GarassinoM. C., 'Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer', *New England Journal of Medicine*, 378/22 (2018), 2078–92.
- 179** ParkC.-K., ChoH.-J., ChoiY.-D., OhI.-J., KimY.-C., 'A Phase II Trial of Osimertinib in the Second-Line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with the EGFR T790M Mutation, Detected from Circulating Tumor DNA: LiquidLung-O-Cohort 2', *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 51/2 (2019), 777–87; SoriaJ.-C., OheY., VansteenkisteJ., ReungwetwattanaT., ChewaskulyongB., LeeK. H., DechaphunkulA., ImamuraF., NogamiN., KurataT., OkamotoI., ZhouC., ChoB. C., ChengY., ChoE. K., VoonP. J., PlancharD., SuW.-C., GrayJ. E., LeeS.-M., HodgeR., MarottiM., RukazenkovY., RamalingamS. S., 'Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer', *New England Journal of Medicine*, 378/2 (2018), 113–25.
- 180** PetersS., CamidgeD. R., ShawA. T., GadgeelS., AhnJ. S., KimD.-W., OuS.-H. I., PérolM., DziadziuszkoR., RosellR., ZeaiterA., MityrE., GoldingS., BalasB., NoeJ., MorcosP. N., MokT., 'Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer', *New England Journal of Medicine*, 377/9 (2017), 829–38.
- 181** ESMO, 'First-line Treatment with Osimertinib Associated with Longer OS in EGFR Mutation-positive Advanced NSCLC', (2019).
- 182** ToschiL., RossiS., FinocchiaroG., SantoroA., 'Non-small cell lung cancer treatment (r)evolution: ten years of advances and more to come', *ecancermedical-science*, 11 (2017).
- 183** YonedaK., ImanishiN., IchikiY., TanakaF., 'Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with EGFR-mutations', *Journal of UOEH*, 41/2 (2019), 153–63.

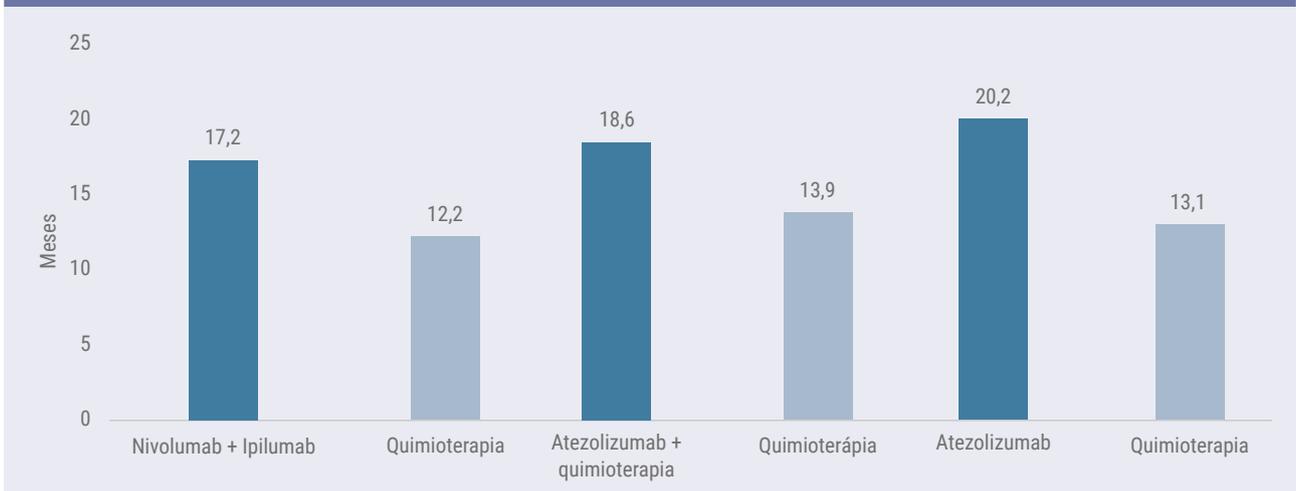
FIGURA 34. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA CON MUTACIÓN EGFR-TKI



Fuente: Yoneda (2019)¹⁸⁴

Algunos ejemplos de la mejora de la supervivencia global producida por las nuevas terapias frente al cáncer de pulmón pueden observarse en la Figura 35.

FIGURA 35. SUPERVIVENCIA GLOBAL ALCANZADA EN DISTINTOS TRATAMIENTOS FRENTE AL CÁNCER DE PULMÓN



Fuente: elaboración propia a partir de Wang (2021)¹⁸⁵

En **melanoma cutáneo**, la supervivencia a 5 años desde el diagnóstico ha mejorado de forma muy significativa en las últimas décadas, superando el 90% de los pacientes diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad. Gracias a la mayor concienciación y a los avances en técnicas diagnósticas, quirúrgicas y farmacológicas, el pronóstico en fases avanzadas de la enfermedad también ha cambiado por completo¹⁸⁶.

¹⁸⁴ Yoneda, Imanishi, Ichiki, and Tanaka, 'Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with EGFR-mutations'.

¹⁸⁵ Wang M., Herbst R. S., Boshoff C., 'Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer', Nature Medicine, 27/8 (2021), 1345-56.

¹⁸⁶ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 'Los avances en Melanoma'.

En la década de los 90, sólo el interferón alfa a dosis altas y en cursos prolongados de tratamiento había demostrado cierto beneficio, a costa de una toxicidad muy elevada. Veinte años después, la introducción de la inmunoterapia permitió potenciar la activación de nuestro sistema inmune frente al tumor, constatándose un aumento significativo tanto de la supervivencia libre de enfermedad como de la supervivencia global de los pacientes. La entrada de medicamentos inhibidores de la quinasa del gen BRAF mejoró los resultados obtenidos por la terapia habitual en aquellos melanomas que presentan mutación en ese gen. Dos ejemplos son vemurafenib y dabrafenib, aprobados por la FDA en 2011 y 2013, respectivamente, para pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación V600E en BRAF¹⁸⁷. Ensayos iniciales de vemurafenib sobre pacientes con melanoma y mutación BRAF, concluyeron que la supervivencia global a los 6 meses aumentaba en un 85% en el grupo tratado con vemurafenib frente al 68% del grupo tratado con dacarbacina. Así mismo, el tratamiento con vemurafenib se asocia con una reducción relativa de riesgo de muerte del 63% frente al tratamiento con dacarbacina¹⁸⁸.

Hoy en día sabemos que, en combinación con inhibidores de MEK (cobimetinib con vemurafenib, y trametinib con dabrafenib), estos fármacos logran obtener una mayor supervivencia en pacientes con melanoma BRAF mutado que cuando se usan en monoterapia^{189,190}.

En los últimos años hemos asistido a un mejor conocimiento de otras vías moleculares que regulan la activación de los linfocitos T, con la aprobación de dos anticuerpos frente a PD-1, como pembrolizumab y nivolumab, que han demostrado ser eficaces en pacientes que no han respondido a ipilimumab¹⁹¹. La combinación nivolumab-ipilimumab prolongó la supervivencia global en 37,6 meses, frente a los 19,9 logrados con ipilimumab en monoterapia¹⁹².

Un resumen del impacto de las terapias innovadoras frente al melanoma en la supervivencia libre de progresión puede verse en la Figura 36.

187 Kim G., McKee A. E., Ning Y.-M., Hazarika M., Theoret M., Johnson J. R., Xu Q. C., Tang S., Sridhara R., Jiang X., He K., Roscoe D., McGuinn W. D., Helms W. S., Russell A. M., Miksinski S. P., Zirkelbach J. F., Earp J., Liu Q., Ibrahim A., Justice R., Pazdur R., 'FDA approval summary: vemurafenib for treatment of unresectable or metastatic melanoma with the BRAFV600E mutation', *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 20/19 (2014), 4994–5000; Ballantyne A. D., Garnock-Jones K. P., 'Dabrafenib: first global approval', *Drugs*, 73/12 (2013), 1367–76.

188 Chapman P. B., Hauschild A., Robert C., Haanen J. B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., Ribas A., O'Day S. J., Sosman J. A., Kirkwood J. M., Eggermont A. M. M., Dreno B., Nolop K., Li J., Nelson B., Hou J., Lee R. J., Flaherty K. T., McArthur G. A., 'Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation', *The New England journal of medicine*, 364/26 (2011), 2507–16.

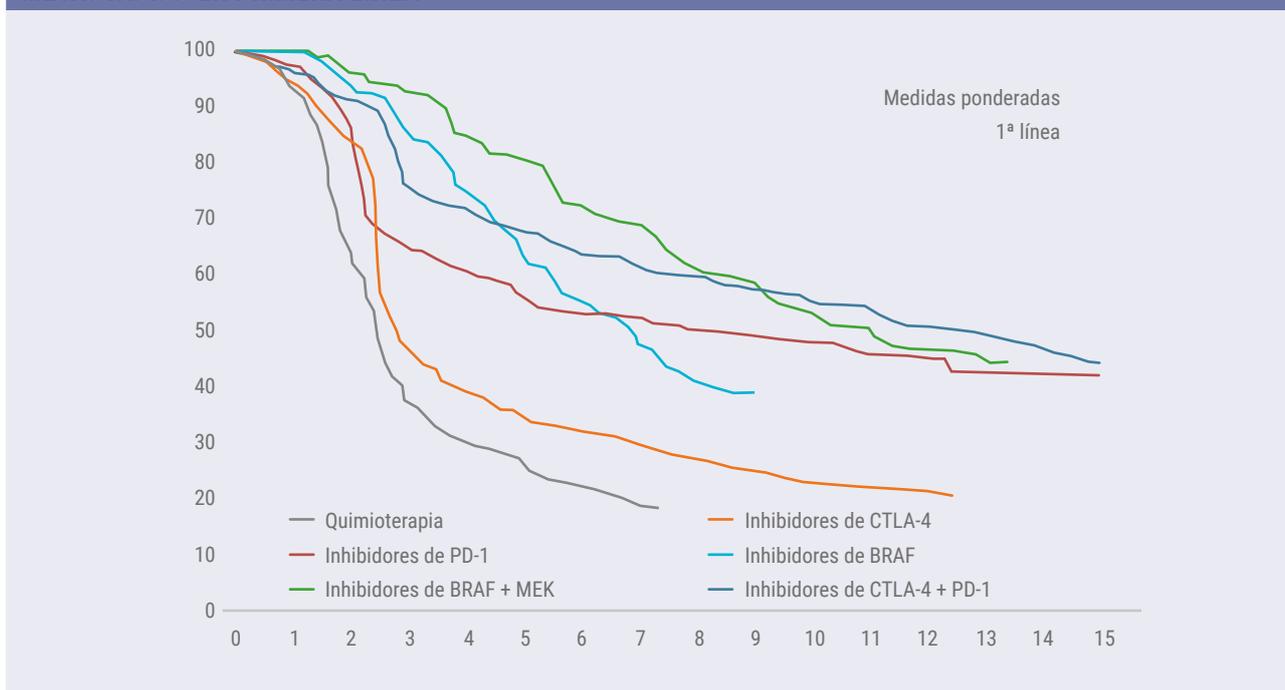
189 Ascierto P. A., McArthur G. A., Dréno B., Atkinson V., Liskay G., Giacomo A. M. D., Mandalà M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., Cruz-Merino L. de la, Dutriaux C., Garbe C., Yan Y., Wongchenko M., Chang L., Hsu J. J., Koralek D. O., Rooney L., Ribas A., Larkin J., 'Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial', *The Lancet Oncology*, 17/9 (2016), 1248–60.

190 Schreuer M., Jansen Y., Planken S., Chevolet I., Seremet T., Kruse V., Neyns B., 'Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial', *The Lancet. Oncology*, 18/4 (2017), 464–72.

191 Rogiers A., Boekhout A., Schwarze J. K., Awada G., Blank C. U., Neyns B., 'Long-Term Survival, Quality of Life, and Psychosocial Outcomes in Advanced Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors', (2019).

192 Wolchok J. D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.-J., Cowey C. L., Lao C. D., Wagstaff J., Schadendorf D., Ferrucci P. F., Smylie M., Dummer R., Hilla A., Hogg D., Haanen J., Carlino M. S., Bechter O., Maio M., Marquez-Rodas I., Guidoboni M., McArthur G., Lebbe C., Ascierto P. A., Long G. V., Cebon J., Sosman J., Postow M. A., Callahan M. K., Walker D., Rollin L., Bhone R., Hodi F. S., Larkin J., 'Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma', *New England Journal of Medicine*, 377/14 (2017), 1345–56.

FIGURA 36. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE DIFERENTES TRATAMIENTOS FRENTE AL MELANOMA METASTÁSICO EN PRIMERA LÍNEA



Fuente: Ugurel (2016)¹⁹³

Finalmente, cabe señalar el avance que supuso la década pasada la **vacuna del virus del papiloma humano (VPH)** como innovación dirigida a prevenir futuros casos de cáncer de cuello de útero y otros relacionados. Un trabajo estimó que la pauta de vacunación completa aplicada en los 47 millones de mujeres, asumiendo que la vacuna confiere una protección de por vida, y que evitó en 2014 en el mundo alrededor de 379.000 casos de cáncer de cuello de útero y 156.000 muertes relacionadas. Estas cifras aumentan a 444.600 casos y 184.000 muertes si consideramos todas las mujeres vacunadas con al menos una dosis (Figura 37)¹⁹⁴.

Distintos estudios han analizado la efectividad de este tipo de programas de salud pública a lo largo de su primera década de aplicación. Australia, Estados Unidos y Nueva Zelanda fueron de los primeros países del mundo en adoptarla de manera generalizada entre las adolescentes, y muchos de los posteriores trabajos se realizaron para estos países. Australia fue un país pionero en la vacunación donde se produjeron rápidas reducciones en las infecciones del VPH y las verrugas genitales. Los datos recopilados cuatro años después del inicio del programa, mostraron una reducción del 92,6% en los diagnósticos de verrugas genitales entre mujeres menores de 21 años (del 11,5% en 2007 al 0,85% en 2011). Entre las mujeres, esta proporción es del 72,6% (Figura 38)¹⁹⁵. Datos posteriores estimaron que la prevalencia de las infecciones asociadas se redujo en un 86% entre las mujeres de 18-24 años que recibieron las tres dosis, y en un 76% entre las que recibieron una o dos dosis¹⁹⁶. En EEUU también se alcanzaron resultados notables, aunque dispares, con reducciones de las infecciones de entre el 36% y el 91%¹⁹⁷.

¹⁹³ Ugurel S., Röhmel J., Ascierto P. A., Flaherty K. T., Grob J. J., Hauschild A., Larkin J., Long G. V., Lorigan P., McArthur G. A., Ribas A., Robert C., Schadendorf D., Garbe C., 'Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of novel therapies', *European Journal of Cancer*, 53 (2016), 125-34.

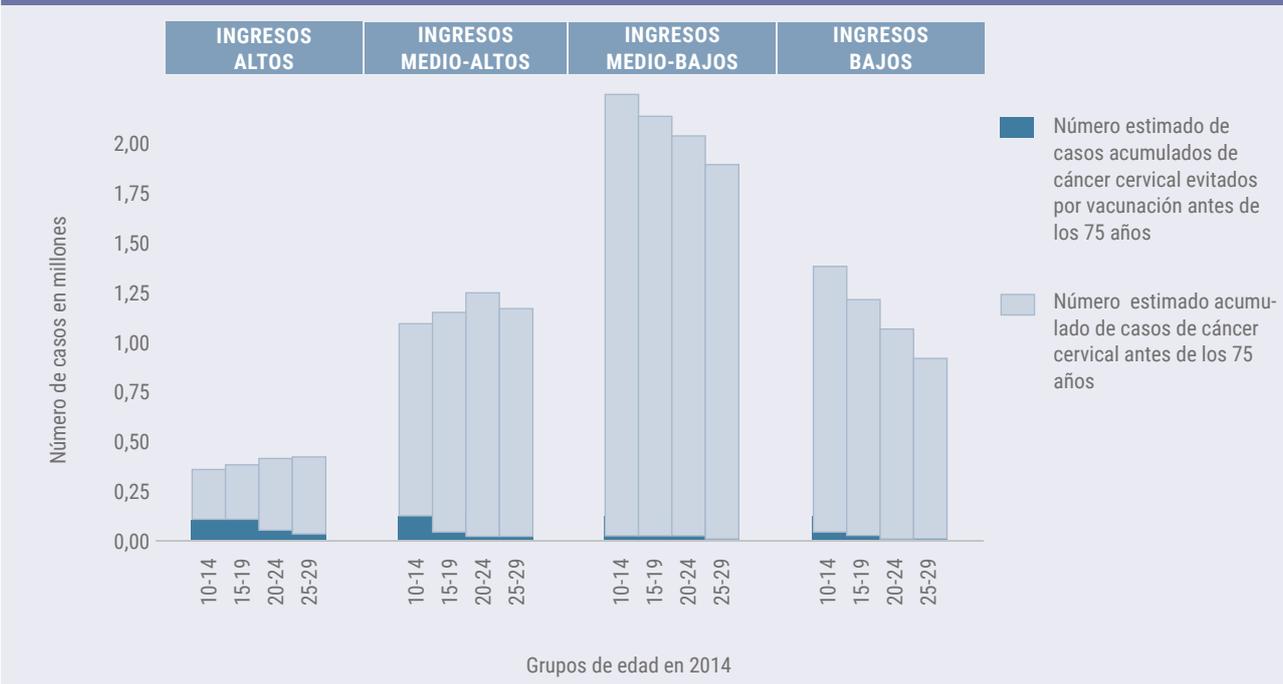
¹⁹⁴ Brunil L., Diaz M., Barrionuevo-Rosas L., Herrero R., Bray F., Bosch F. X., Sanjosé S. de, Castellsagué X., 'Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis', *The Lancet Global Health*, 4/7 (2016), e453-63.

¹⁹⁵ Ali H., Donovan B., Wand H., Read T. R. H., Regan D. G., Grulich A. E., Fairley C. K., Guy R. J., 'Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data', *BMJ*, 346 (2013), f2032.

¹⁹⁶ Garland S. M., Kjaer S. K., Muñoz N., Block S. L., Brown D. R., DiNubile M. J., Lindsay B. R., Kuter B. J., Perez G., Dominiak-Felden G., Saah A. J., Drury R., Das R., Velicer C., 'Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63/4 (2016), 519-27.

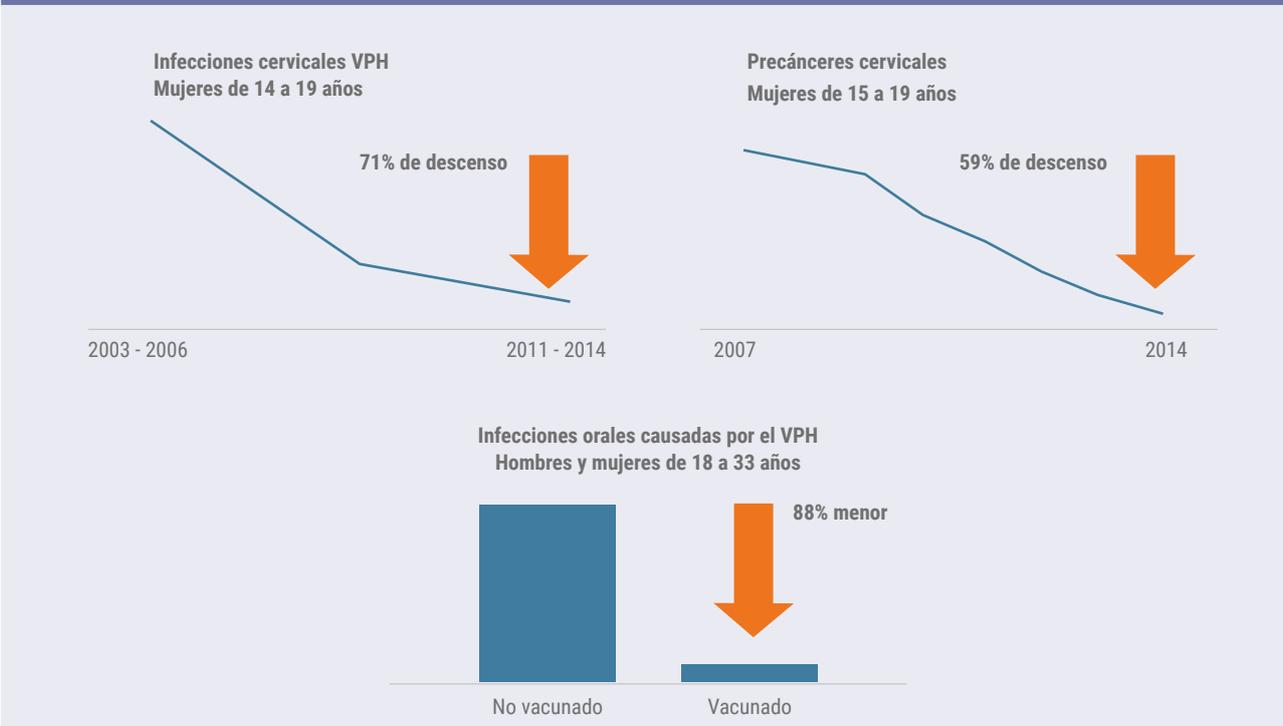
¹⁹⁷ Garland, Kjaer, Muñoz, Block, Brown, DiNubile, Lindsay, Kuter, Perez, Dominiak-Felden, Saah, Drury, Das, and Velicer, 'Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine'.

FIGURA 37. CASOS DE CÁNCER DE CERVIX EVITADOS POR LA VPH ANTES DE LOS 75 AÑOS, POR NIVEL DE INGRESOS Y GRUPO DE EDAD DE LA MUJER, 2014



Fuente: Bruni (2016)¹⁹⁸

FIGURA 38. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN CERVICAL POR VPH, PRECÁNCERES CERVICALES E INFECCIÓN ORAL POR VPH EN LA ERA DE LA VACUNA CONTRA EL VPH, 2003-2017



Nota: VPH: virus del papiloma humano

Fuente: President's cancer panel (2018)¹⁹⁹

¹⁹⁸ Bruni, Diaz, Barrionuevo-Rosas, Herrero, Bray, Bosch, Sanjosé, and Castellsagué, 'Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level'.

¹⁹⁹ President's cancer panel, 'HPV Vaccination for Cancer Prevention: Progress, Opportunities, and a Renewed Call to Action - Introduction', (2018).

ALGUNOS EJEMPLOS DE RESULTADOS EN SALUD EN LATINOAMÉRICA Y LA ARGENTINA

Un avance importante en la Argentina fue la creación en 2016 del Instituto Nacional del Cáncer (INC), que coloca al cáncer en un lugar destacado en la agenda de salud del gobierno, con el fin de reducir la incidencia y mortalidad por cáncer y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas²⁰⁰. El Nacional de Control del Cáncer en Argentina 2018-2022 expone las políticas priorizadas en materia de cáncer. El Plan, orientado hacia la equidad y el acceso universal, pretende realizar un abordaje integral del cáncer, poniendo énfasis en la promoción de estilos de vida saludables, la prevención y el diagnóstico temprano de los cánceres priorizados, promoviendo las líneas de cuidado continuo de pacientes oncológicos²⁰¹.

Si bien son grandes los avances e iniciativas del gobierno argentino en la prevención, diagnóstico y acceso a los tratamientos oncológicos, aún queda camino por recorrer. La mayoría de los estudios publicados encontrados para Argentina son de cáncer de mama y cáncer de pulmón, dado el impacto tanto en incidencia como en mortalidad que tienen en la población argentina.

En relación con el tratamiento del **cáncer de mama**, un estudio analiza el grado de acceso a terapias anti-HER2 en Latinoamérica, como es el caso del trastuzumab, e indica que la falta de acceso puede relacionarse con muertes potencialmente evitables²⁰². En este sentido, el trabajo indica que en Brasil, la estimación de muertes de mujeres con cáncer de mama HER2+ ascendió a 5.000 entre 2006 y 2013 como consecuencia de la falta de acceso a trastuzumab. Además, se estimaron en más de 700 las muertes tempranas debidas a la falta de acceso a la combinación trastuzumab- pertuzumab. Por su parte, teniendo en cuenta que generalmente esta medicación no está disponible en el sector público para el tratamiento de la enfermedad metastásica, estiman que, de las 2.008 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama avanzado HER2+ en 2016, sólo 808 hubieran vivido en 2018 si hubieran recibido únicamente quimioterapia (tratamiento que ofrece el sistema público) mientras que si hubieran tenido acceso a la combinación de quimioterapia y terapia anti-HER2 hubieran vivido 1.408 mujeres²⁰³.

Otro estudio, llevado a cabo por Waller et al. (2019), analizó los resultados en salud logrados en práctica real con palbociclib, aprobado en la Argentina en 2015 para cáncer de mama avanzado, en combinación con letrozol, como terapia inicial en combinación con fulvestrant para mujeres con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina²⁰⁴. En el contexto del estudio IRIS, se analizaron registros de 162 pacientes, obteniéndose una tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses del 94% para los tratados con palbociclib+letrozol y del 95% para los tratados con palbociclib+fulvestrant. Las tasas de supervivencia a los seis meses fueron del 98% para palbociclib+letrozol y del 98% para palbociclib+fulvestrant. A los 12 y 18 meses estaban vivas el 93% y el 89% de las pacientes, respectivamente.

En cuanto al **cáncer de pulmón**, la Argentina ha sido, junto a Brasil y México, uno de los países de la región con mayor anticipación en la aprobación de las terapias disponibles²⁰⁵. Un ejemplo en este ámbito podemos encontrarlo en el estudio realizado por Smith et al. (2017)²⁰⁶ que analizó el impacto que tiene la demora en la aprobación del reembolso de los tratamientos farmacológicos para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en años de vida ganados (AVG) y años de vida ajustados por calidad (AVAC). El análisis se realizó con las aprobaciones de nivolumab, pembrolizumab, crizotinib, ceritinib, gefitinib, erlotinib y afatinib, comparando las fechas de aprobación de la FDA y la EMA con las fechas de autorización de comercialización y reembolso de Reino Unido, Francia, Alemania, España, Italia y cuatro países de América Latina (México, Colombia, la Argentina y Brasil). Los resultados del estudio muestran que el tiempo promedio de aprobación en los países europeos menciona-

²⁰⁰ Boletín oficial de la República de Argentina, Decreto 1286/10, Ley 27285, (2016).

²⁰¹ Instituto Nacional del Cáncer, 'Plan nacional de control de cáncer 2018-2022', (2018).

²⁰² BarriosC. H., ReinertT., WerutskyG., 'Access to high-cost drugs for advanced breast cancer in Latin America, particularly trastuzumab', *ecancermedicall-science*, 13 (2019).

²⁰³ Barrios, Reinert, and Werutsky, 'Access to high-cost drugs for advanced breast cancer in Latin America, particularly trastuzumab'.

²⁰⁴ WallerJ., MitraD., MycockK., Taylor-StokesG., MilliganG., ZhanL., IyerS., 'Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving Palbociclib for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer in Argentina: The IRIS Study', *Journal of Global Oncology*, 5 (2019).

²⁰⁵ Aguiar, P, Lopes, G, 'Barriers to Access to New Lung Cancer Drugs in Latin America', *IASLC Lung Cancer News*, (2018).

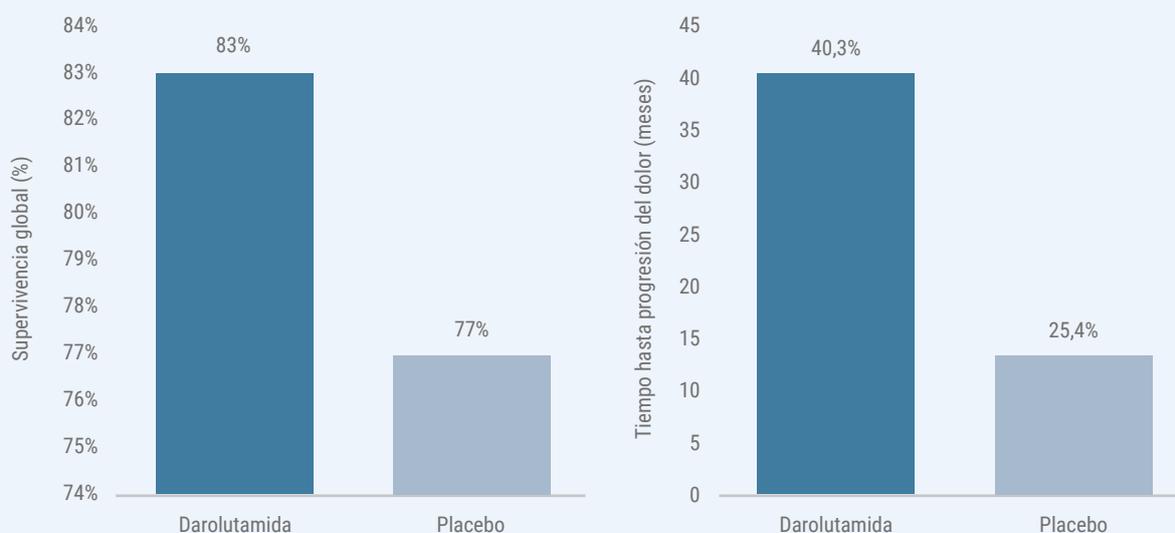
²⁰⁶ Smith N, Meletiche D, Beckerman R, 'Impact of time to reimbursement of drug treatments for non-small cell lung on patient outcomes in Europe and Latin America', *International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, (2017).

dos fue de 278 días, mientras que, para los países latinoamericanos, no lograron disponer de ninguna fuente pública de información sobre los tiempos de reembolso. Así, el medicamento asociado con la mayor cantidad de pérdidas de AVG y AVAC fue nivolumab (1.806 y 901, respectivamente), debido a la falta de reembolso en el Reino Unido y Latinoamérica. A pesar de que Latinoamérica tiene menos pacientes con CPNM total que la EU5 (~ 25.000 vs. ~ 40.000), las pérdidas de AVG y AVAC a nivel de la población fueron mayores (AVG: 2.425 frente a 985; AVAC: 1.719 frente a 813). El estudio concluye que un acceso más lento a medicamentos innovadores tiene un efecto significativo en los resultados de los pacientes, por lo que destaca la necesidad de acelerar el acceso a nuevas terapias en CPNM y en otros tipos de cáncer²⁰⁷.

En lo referente al melanoma cutáneo, un estudio realizado en la Argentina, entre otros países, mostró que después de un seguimiento de 5 años, el porcentaje de pacientes que estaban vivos sin recaídas fue del 52% con el tratamiento de dabrafenib más trametinib, frente al 36% con placebo. Así mismo, el porcentaje de pacientes que estaban vivos sin metástasis fue del 65% con dabrafenib más trametinib y del 54% con placebo²⁰⁸.

Por último, otro ensayo en población argentina, esta vez para el cáncer de próstata no metastásico, expuso que la supervivencia global a los 3 años fue del 83% en el grupo de darolutamida y del 77% en el grupo de placebo. El riesgo de muerte fue significativamente menor, en un 31%, en el grupo de darolutamida frente a placebo. La darolutamida también se asoció con un beneficio significativo con respecto a todos los demás criterios de valoración secundarios, incluido el tiempo hasta el primer evento sintomático y el tiempo hasta el primer uso de quimioterapia (Figura 39)²⁰⁹.

FIGURA 39. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON DAROLUTAMIDA



Fuente: elaboración propia a partir de Fizazi (2020)²¹⁰

²⁰⁷ Smith N, Meletiche D, and Beckerman R, 'Impact of time to reimbursement of drug treatments for non-small cell lung on patient outcomes in Europe and Latin America'.

²⁰⁸ DummerR., HauschildA., SantinamiM., AtkinsonV., Mandalàm., KirkwoodJ. M., Chiarion SileniV., LarkinJ., NyakasM., DutriauxC., HaydonA., RobertC., MortierL., SchachterJ., LesimpleT., PlummerR., DasguptaK., GasalE., TanM., LongG. V., SchadendorfD., 'Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma', *New England Journal of Medicine*, 383/12 (2020), 1139-48.

²⁰⁹ FizaziK., ShoreN., TammelaT. L., UlysA., VjatersE., PolyakovS., JievaltasM., LuzM., AlekseevB., Kussl., Le BerreM.-A., PetrenciucO., SnapirA., SarapohjaT., SmithM. R., 'Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide', *New England Journal of Medicine*, 383/11 (2020), 1040-49.

²¹⁰ Fizazi, Shore, Tammela, Ulys, Vjaters, Polyakov, Jievaltas, Luz, Alekseev, Kuss, Le Berre, Petrenciuc, Snapir, Sarapohja, and Smith, 'Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide'.

3

HIGHLIGHTS

- Se estima que los nuevos medicamentos contra la insuficiencia cardíaca han evitado un 11,4% de las muertes, los tratamientos basados en estatinas un 3,1% y los tratamientos contra la hipertensión un 2,8%.
- La combinación de estatinas, ácido fólico y aspirina podría reducir los eventos isquémicos del corazón en un 88% y los accidentes cerebrovasculares en un 80% en pacientes que hayan sufrido un ataque cardíaco o derrame cerebral previo.
- El tratamiento con estatinas se estima que reduce un 21% el riesgo relativo de sufrir un accidente cardiovascular.
- El uso de nuevos medicamentos en combinación con estatinas obtuvo una mejor eficacia (reducción del 16,5% del colesterol) que el empleo de las estatinas en monoterapia.
- La nueva terapia inclisiran redujo los niveles de colesterol entre un 50% y un 52% en pacientes con colesterol elevado.
- Bococizumab redujo un 56% el nivel del colesterol de los pacientes, obteniendo una diferencia de 59 puntos porcentuales frente a placebo.
- En la Argentina, se estima que el uso de medicamentos como la aspirina, estatinas, IECAS, betabloqueantes, antihipertensivos y otros, ha reducido en un 50% las muertes producidas por enfermedad coronaria en el periodo 1995-2010.

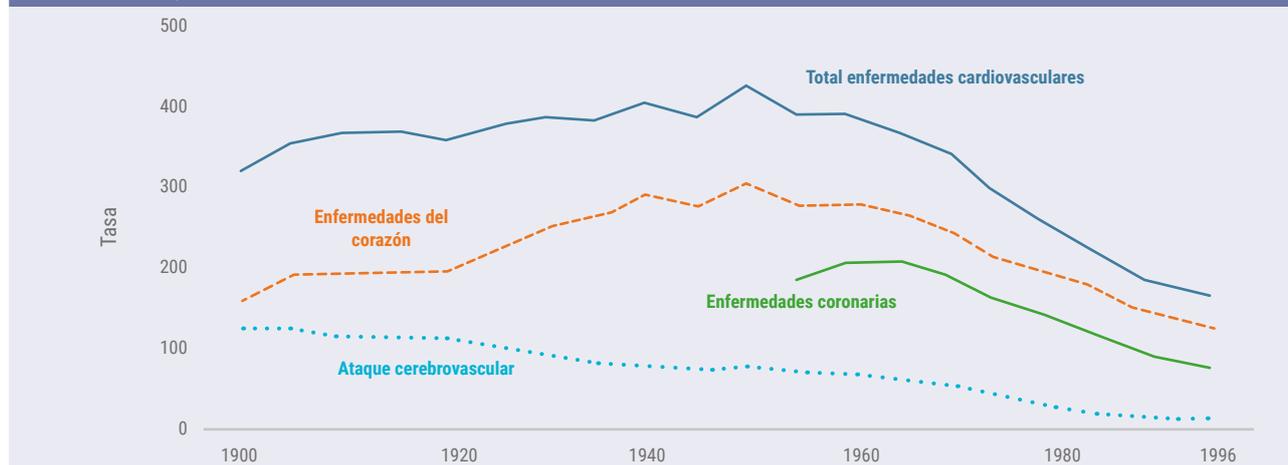
3.4.2 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El término “enfermedades cardiovasculares” engloba una serie de patologías relacionados con el sistema circulatorio (corazón y vasos sanguíneos). La OMS incluye, entre otras, la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares, las arteriopatías periféricas, la cardiopatía reumática, las cardiopatías congénitas, las trombosis venosas profundas y las embolias pulmonares²¹¹. Este tipo de patologías conllevan a una serie de fenómenos agudos, como el ataque al corazón o los accidentes cerebrovasculares, que suelen deberse a obstrucciones en los vasos sanguíneos producidas por depósitos de grasa. Estas obstrucciones impiden el riego sanguíneo al corazón o al cerebro, lo que conlleva, en muchas ocasiones, al fallecimiento de las personas que lo padecen.

Según la OMS, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Se estima que, en el año 2019, 17,9 millones de personas murieron en el mundo por este tipo de enfermedades, lo que representa el 32% del total de muertes registradas. De igual manera, de los 17 millones de muertes prematuras (en menores de 70 años) por enfermedades no transmisibles en 2019, el 38% fueron causadas por enfermedades cardiovasculares²¹². Así mismo, 1.280 millones de adultos de 30 a 79 años viven con hipertensión y la mayoría de ellos (cerca de dos tercios) vive en países de ingresos bajos y medianos²¹³.

Un estudio realizado por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, dependiente del Departamento de Salud y Servicios Sociales de EE.UU., muestra cómo la tasa de mortalidad ajustada por edad por enfermedades cardiovasculares (tomando como base la población de EE.UU. en el año 1940), ha disminuido un 56% desde 1950 (Figura 40), lo que representa uno de los mayores hitos de salud pública del siglo XX²¹⁴. Según Mensah (2018), esta disminución en la mortalidad provocada por las enfermedades cardiovasculares se explica, en parte, por la reducción del uso del tabaco, el rápido progreso en los tratamientos para el control de la hipertensión y el uso generalizado de estatinas para reducir los niveles de colesterol en sangre²¹⁵. Además de estas medidas, otros autores destacan la creación de unidades de insuficiencia coronaria y el desarrollo de la cirugía cardíaca como factores que han influido en el descenso de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares²¹⁶.

FIGURA 40. TASA DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR AJUSTADA POR EDAD (POR 100.000 HABITANTES), EE.UU. 1900-1996



Fuente: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU.²¹⁷

²¹¹ OMS, 'Enfermedades cardiovasculares'.

²¹² 'Cardiovascular diseases (CVDs)'.

²¹³ OMS, 'Hipertensión', (2023).

²¹⁴ Cardiovascular Health Br, Div of Adult and Community Health, Centers for Disease Control and Prevention, 'Achievements in Public Health, 1900-1999: Decline in Deaths from Heart Disease and Stroke -- United States, 1900-1999', (1999).

²¹⁵ Mensah G. A., Wei G. S., Sorlie P. D., Fine L. J., Rosenberg Y., Kaufmann P. G., Mussolino M. E., Hsu L. L., Addou E., Engelgau M. M., Gordon D., 'Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications', *Circulation research*, 120/2 (2017), 366–80.

²¹⁶ Cardiovascular Health Br, Div of Adult and Community Health and Centers for Disease Control and Prevention, 'Achievements in Public Health, 1900-1999: Decline in Deaths from Heart Disease and Stroke -- United States, 1900-1999'; Jones D. S., Greene J. A., 'The Decline and Rise of Coronary Heart Disease: Understanding Public Health Catastrophism', *American Journal of Public Health*, 103/7 (2013), 1207–18.

²¹⁷ Cardiovascular Health Br, Div of Adult and Community Health and Centers for Disease Control and Prevention, 'Achievements in Public Health, 1900-1999: Decline in Deaths from Heart Disease and Stroke -- United States, 1900-1999'.

Para aquellas personas con un alto riesgo de padecer enfermedades de este tipo, diversas agencias, entre las que se encuentran la OMS y la NHS, recomiendan mantener un estilo de vida saludable, al igual que evitar malos hábitos como el consumo de tabaco y alcohol. Además de estas recomendaciones, el principal tratamiento terapéutico sugerido por estas agencias es el uso de aspirina para evitar los coágulos de sangre, estatinas para reducir los niveles de colesterol en la sangre y betabloqueantes para controlar la frecuencia cardíaca^{218, 219, 220}. En este aspecto, según la OMS, el uso de esta terapia farmacológica puede llevar a la reducción del 75% del riesgo de sufrir un infarto de miocardio entre los grupos de alto riesgo²²¹.

Wald y Law (2003) evaluaron la efectividad de una terapia hipotética combinada por estatinas, ácido fólico, tres medicamentos contra la hipertensión y aspirina en una sola pastilla²²². Según su estudio, esta combinación reduciría los eventos isquémicos en el corazón en un 88% y los accidentes cerebrovasculares en un 80% en pacientes que hayan sufrido un ataque cardíaco o derrame cerebral previamente.

A partir de una revisión sistemática y un metaanálisis realizado por Amarenco et al (2004), se analizó el efecto producido por las estatinas en los accidentes cardiovasculares y en el grosor de las arterias carótidas en relación con la cantidad de colesterol acumulado en ellas. El estudio demostró que el uso de estatinas estaba íntimamente relacionado con la reducción de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C por sus siglas en inglés), que son las causantes del acúmulo de colesterol en el sistema circulatorio. Asimismo, redujeron el riesgo relativo de sufrir un accidente cardiovascular en un 21%, sin heterogeneidad entre los ensayos estudiados. Además, el uso de estos fármacos no produjo un aumento significativo de los accidentes cardiovasculares, pero tampoco quedó demostrado que las estatinas produjeran una reducción de los accidentes cardiovasculares fatales (9%)²²³.

En un posterior estudio realizado por Unal et al. (2005) sobre la disminución de las muertes relacionadas con las enfermedades cardiovasculares en Inglaterra y Gales durante 1981-2000, se mostró que en el año 2000 se evitaron cerca de 68.000 muertes producidas por enfermedades coronarias. El 42% de esta disminución estuvo explicada por la puesta en práctica de los diferentes tratamientos, lo que supuso 25.805 muertes evitadas. En este aspecto, los tratamientos contra la insuficiencia cardíaca evitaron un 11,4% de las muertes, los tratamientos basados en estatinas un 3,1% y los tratamientos contra la hipertensión un 2,8%²²⁴.

También en la insuficiencia cardíaca, el tratamiento con sotagliflozin se ha mostrado eficaz, al evitar en un ensayo de 2021 tanto hospitalizaciones y visitas a urgencias (194 para el grupo tratado con sotagliflozin frente a 297 del grupo placebo) como muertes por causas cardiovasculares (245 y 355 para sotagliflozin y placebo, respectivamente) (Figura 41)²²⁵.

218 NHS, 'Cardiovascular disease', (2022).

219 WHO, 'Cardiovascular diseases (CVDs)'.

220 WHO, 'Data and statistics', (2019).

221 WHO, 'Data and statistics'.

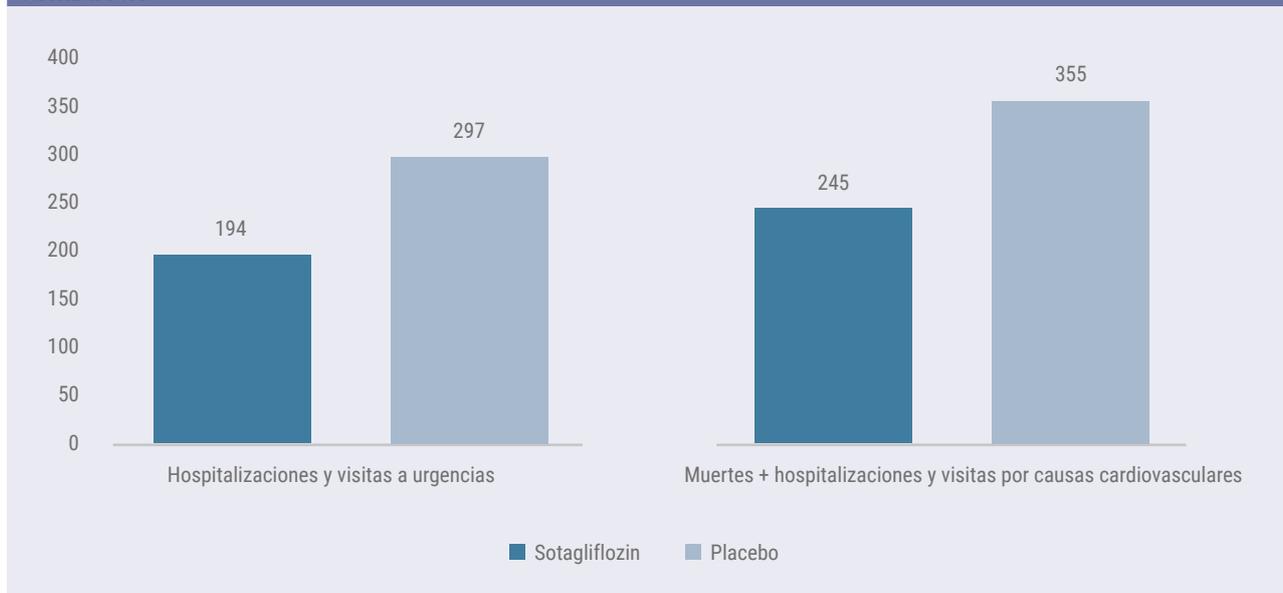
222 Wald N. J., Law M. R., 'A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%', *BMJ*, 326/7404 (2003), 1419.

223 Amarenco Pierre, Labreuche Julien, Lavallée Philippa, Touboul Pierre-Jean, 'Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis', *Stroke*, 35/12 (2004), 2902-9.

224 Unal Belgin, Critchley Julia Alison, Capewell Simon, 'Explaining the Decline in Coronary Heart Disease Mortality in England and Wales Between 1981 and 2000', *Circulation*, 109/9 (2004), 1101-7.

225 Bhatt D. L., Szarek M., Steg P. G., Cannon C. P., Leiter L. A., McGuire D. K., Lewis J. B., Riddle M. C., Voors A. A., Metra M., Lund L. H., Komajda M., Testani J. M., Wilcox C. S., Ponikowski P., Lopes R. D., Verma S., Lapuerta P., Pitt B., 'Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure', *New England Journal of Medicine*, 384/2 (2021), 117-28.

FIGURA 41. EFECTIVIDAD DE SOTAGLIFLOZIN FRENTE A PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA



Fuente: elaboración propia a partir de Bhatt (2021)²²⁶

Por su parte, un metaanálisis concluyó que el uso de estatinas redujo un 24% el riesgo de padecer infarto de miocardio no mortal, así como una reducción del 25% en el riesgo de necesitar cirugía vascular y una reducción del 12% de la mortalidad producida por eventos cardiovasculares²²⁷.

Asimismo, en otro de los estudios realizados por Lichtenberg (2015)²²⁸, se evaluó la relación entre el impacto de la innovación en medicamentos cardiovasculares y el incremento de la esperanza de vida en pacientes de 65 años y más que padecían este tipo de enfermedades en Suiza. El resultado más conservador del estudio determinó que los nuevos medicamentos cardiovasculares eran responsables de un aumento de 3 meses en la esperanza de vida, lo que suponía casi una cuarta parte del aumento de la longevidad producida en la población de estudio en comparación con aquellos a los que se les indicó medicamentos cardiovasculares más antiguos.

Por su parte, Cutler et al (2007)²²⁹, en un estudio realizado en Estados Unidos, observó que, en ausencia de medicamentos antihipertensivos, se habría registrado un incremento del 4% en las muertes totales y de un 9% en las muertes causadas por enfermedad cardiovascular en la población mayor de 40 años para el período comprendido entre 1999 y 2002. El estudio concluyó que el uso de antihipertensivos había incrementado la esperanza de vida en 0,5 años para los hombres y en 0,4 años para las mujeres y había evitado un 38% de los ingresos hospitalarios por accidentes cerebrovasculares y un 25% de las hospitalizaciones por infarto.

Otro estudio realizado también en los Estados Unidos²³⁰ analizó la evolución de la incidencia y de los resultados en salud relacionados con el incremento del uso de estatinas y su impacto en la reducción de accidentes cerebrovasculares (ACV) en pacientes de 65 años o más, beneficiarios del Medicare, en el período entre 1988 y 2008. El estudio observó que el riesgo de mortalidad ajustada a los 30 días disminuyó del 15,9% en 1988 al 12,7% en 2008 para el ACV isquémico y del 44,7% al 39,3% para el hemorrágico. La incidencia de ACV entre la población del Medicare de 65 años o más se redujo en aproximadamente un 40% en las últimas dos décadas, lo cual representó un descenso mayor de lo esperado atendiendo a los factores de riesgo de la muestra.

²²⁶ Bhatt, Szarek, Steg, Cannon, Leiter, McGuire, Lewis, Riddle, Voors, Metra, Lund, Komajda, Testani, Wilcox, Ponikowski, Lopes, Verma, Lapuerta, and Pitt, 'Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure'.

²²⁷ Armitage J., Baigent C., Barnes E., Betteridge D. J., et al, 'Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials', *The Lancet*, 393/10170 (2019), 407–15.

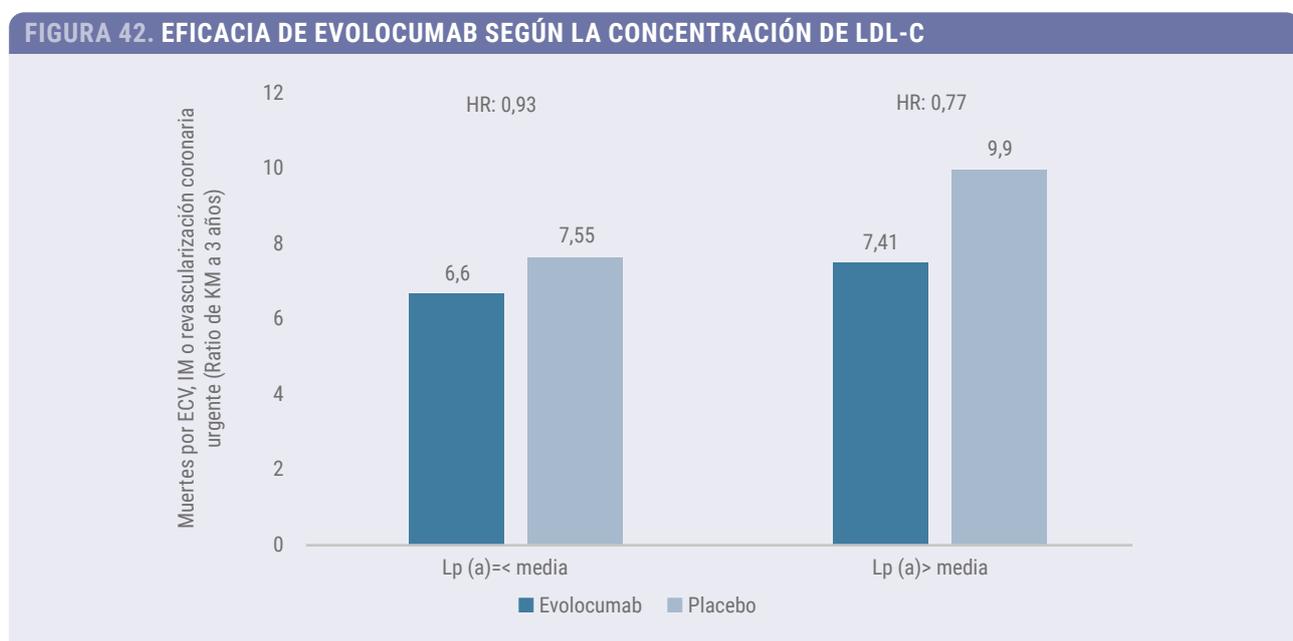
²²⁸ Lichtenberg F., 'The impact of cardiovascular drug innovation on the longevity of elderly residents of Switzerland, 2003-2012', (2016).

²²⁹ Cutler D., Long G., Berndt E., Royer J., 'The Value Of Antihypertensive Drugs: A Perspective On Medical Innovation', *Health Affairs*, 26/1 (2007), 97–110.

²³⁰ Fang M. C., Coca Perrillon M., Ghosh K., Cutler D. M., Rosen A. B., 'Trends in Stroke Rates, Risk, and Outcomes in the United States, 1988 to 2008', *The American Journal of Medicine*, 127/7 (2014), 608–15.

Más allá de las estatinas, una de las últimas novedades para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y que ha sido recogida en la Guía sobre diabetes, pre-diabetes y enfermedades cardiovasculares elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) ha sido la entrada de los anticuerpos monoclonales inhibidores de la proteína PCSK9 evolocumab y alirocumab²³¹. Ambos compuestos están indicados, en combinación con estatinas, para aquellos pacientes que no logran alcanzar los niveles de lipoproteína (a) con la dosis máxima de estatina tolerada y, en versión monoterapia o con otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes con intolerancia a las estatinas, o cuyo uso esté contraindicado²³².

En cuanto a evolocumab, los datos del estudio FOURIER realizado en una población de 25.096 pacientes, muestran como el uso de este anticuerpo monoclonal está relacionado con una reducción del 7% del riesgo de sufrir eventos coronarios mayores, como infarto de miocardio, muerte producida por evento coronario y revascularización coronaria en aquellos pacientes con niveles de LDL-C inferiores a la media. En aquellos pacientes con LDL-C superiores a la media, el tratamiento con evolocumab reduce en un 23% el riesgo de sufrir eventos coronarios mayores (Figura 42)²³³.



Nota: ECV: enfermedad cardiovascular; HR: Hazard ratio; IM: infarto de miocardio; KM: ratio de Kaplan-Meier. Lp (a): lipoproteína (a)

Fuente: O'Donoghue (2019)²³⁴

En cuanto a los resultados en salud obtenidos con alirocumab, el estudio ODYSSEY OUTCOMES muestra que, en una población de 18.924 pacientes, el tratamiento con este anticuerpo monoclonal frente a placebo reduce un 23% el nivel de lipoproteína (a) y un 28% el riesgo de sufrir cualquier accidente cerebrovascular. Así mismo, reduce un 17% el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico²³⁵.

En los últimos años han llegado al mercado otros novedosos tipos de terapias enfocadas en tratar las causas de las enfermedades cardiovasculares. Un ejemplo de ello se encuentra en el compuesto inclisiran, aprobado por la EMA y la FDA en 2020 y 2021, respectivamente. En dos estudios con más de 3.000 pacientes, inclisiran

²³¹ Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J., et al, '2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)', *European Heart Journal*, 41/2 (2020), 255–323.

²³² EMA, 'Praluent (alirocumab). EPAR. Product information', (2022); EMA, 'Repatha (evolocumab). EPAR. Product information', (2023).

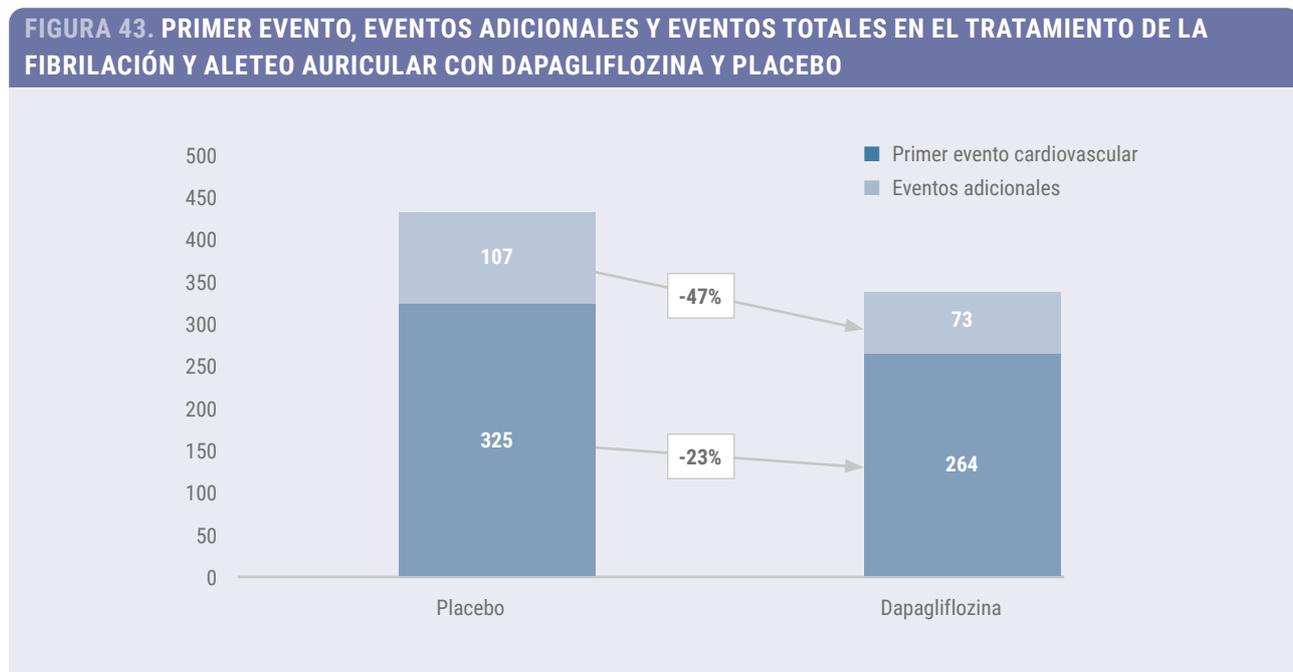
²³³ O'Donoghue Michelle L., Fazio S., Giugliano Robert P., Stroes Erik S.G., et al, 'Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk', *Circulation*, 139/12 (2019), 1483–92.

²³⁴ O'Donoghue Michelle L., Fazio, Giugliano Robert P., Stroes Erik S.G., and et al, 'Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk'.

²³⁵ Jukema J. W., Zijlstra L. E., Bhatt D. L., Diaz R., et al, 'Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES', *Circulation*, 140/25 (2019), 2054–62.

redujo los niveles de colesterol entre un 49,9% y un 52,3% con respecto a placebo²³⁶. Otro ejemplo se encuentra con la utilización del ácido bempedoico, cuyo uso en un ensayo clínico, junto a estatinas, redujo el colesterol en un 16,5% más que el grupo placebo+estatinas²³⁷.

Por su parte, la terapia con dapagliflozina también se ha demostrado efectiva para reducir los eventos relacionados con las patologías cardiovasculares. En un ensayo frente a placebo, dapagliflozina redujo los primeros eventos de fibrilación y aleteo auricular un 23%, así como un 47% los demás eventos adicionales, después del primero (Figura 43)²³⁸.



Fuente: elaboración propia a partir de Zelniker (2020)²³⁹

Los avances en investigación han permitido descubrir nuevas dianas terapéuticas relacionadas con la reducción de lípidos en sangre. Este es el caso de la proteína ANGPTL3, cuyas reducciones están relacionadas con la disminución de lípidos y colesterol en sangre, así como con la probabilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular aterosclerótica²⁴⁰. Sobre esta diana terapéutica, un medicamento innovador, denominado vupanorsen, ha resultado eficaz reduciendo los triglicéridos del 36%, 53%, 47% y en ANGPTL3 del 41%, 59%, 56% en los grupos de 40 mg cada 4 semanas, 80 mg cada 4 semanas y 20 mg semanal, respectivamente, en comparación con una reducción del 16% de triglicéridos y un aumento del 8% de ANGPTL3 en el grupo placebo (Figura 44)²⁴¹.

²³⁶ Ray K. K., Wright R. S., Kallend D., Koenig W., Leiter L. A., Raal F. J., Bisch J. A., Richardson T., Jaros M., Wijngaard P. L. J., Kastelein J. J. P., 'Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol', *New England Journal of Medicine*, 382/16 (2020), 1507-19.

²³⁷ Ray K. K., Bays H. E., Catapano A. L., Lalwani N. D., Bloedon L. T., Sterling L. R., Robinson P. L., Ballantyne C. M., 'Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol', *New England Journal of Medicine*, 380/11 (2019), 1022-32.

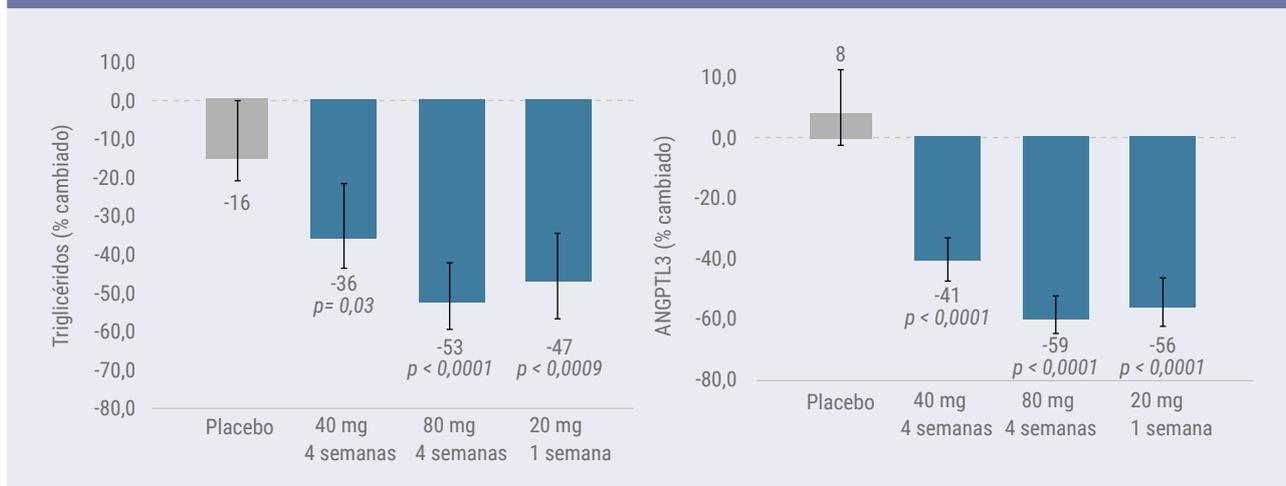
²³⁸ Zelniker T. A., Bonaca M. P., Furtado R. H. M., Mosenzon O., Kuder J. F., Murphy S. A., Bhatt D. L., Leiter L. A., McGuire D. K., Wilding J. P. H., Budaj A., Kiss R. G., Padilla F., Gause-Nilsson I., Langkilde A. M., Raz I., Sabatine M. S., Wiviott S. D., 'Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus', *Circulation*, 141/15 (2020), 1227-34.

²³⁹ Zelniker, Bonaca, Furtado, Mosenzon, Kuder, Murphy, Bhatt, Leiter, McGuire, Wilding, Budaj, Kiss, Padilla, Gause-Nilsson, Langkilde, Raz, Sabatine, and Wiviott, 'Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus'.

²⁴⁰ Dewey F. E., Gusarova V., Dunbar R. L., et al, 'Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease', *New England Journal of Medicine*, 377/3 (2017), 211-21.

²⁴¹ Gaudet D., Karwatowska-Prokopczuk E., Baum S. J., Hurh E., et al, 'Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia', *European Heart Journal*, 41/40 (2020), 3936-45.

FIGURA 44. EFICACIA DE VUPANORSEN Y PLACEBO EN LA DISMINUCIÓN DE TRIGLICÉRIDOS Y PROTEÍNA ANGPTL3



Fuente: Gaudet (2020)²⁴²

Según la OMS, en el caso de Latinoamérica, las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la principal causa de muerte, llegando a suponer casi un tercio de las muertes totales en la región en 2015²⁴³. Un estudio estima que el número de muertes aumentará en más de un 60% entre 2000 y 2020, producido por los cambios demográficos, económicos y sociales de la región²⁴⁴.

En un análisis de los estudios PURE y CESCAS sobre las enfermedades cardiovasculares, en poblaciones de 17 países de todo el mundo en el primer caso y la Argentina, Chile y Uruguay en el segundo, se expone que el control de la hipertensión en América Latina es menor al 20%²⁴⁵. También se muestra que el uso de fármacos que han demostrado su eficacia en la prevención secundaria (después de sufrir algún evento cardiovascular) es muy limitado. Esta limitación en el uso farmacológico, unido a un bajo control de factores de riesgo, como la obesidad, el tabaquismo y el consumo de alcohol, tiene un impacto directo en la mortalidad cardiovascular y en la letalidad de este tipo de enfermedades después de sufrir un accidente cerebrovascular o coronario, llegando a duplicar y triplicar estas tasas frente a otros países desarrollados.

En el caso de la Argentina, según los datos del Ministerio de Salud de la Nación, en el año 2020 fallecieron 97.231 personas por enfermedades del sistema circulatorio, lo que supone el 26% de las muertes totales acontecidas ese año²⁴⁶.

Según datos de la OMS para la Argentina en 2011, el 29% de las muertes prematuras en hombres fueron producidas por enfermedades cardiovasculares, siendo la mayor causa de muerte prematura para este grupo²⁴⁷. En el caso de las mujeres, este ratio es del 23%, sólo superado por las muertes prematuras producidas por cáncer. Dentro de estas muertes prematuras, las muertes por enfermedades isquémicas del corazón tienen una mayor prevalencia en hombres (31%) que en mujeres (21%). Por el contrario, las muertes producidas por eventos cerebrovasculares afectan más a mujeres que a hombres (26% vs 20%). También cabe resaltar que, mientras que las muertes prematuras provocadas por enfermedades cardiovasculares en el 2011 han sido de 7.950 para las mujeres, esta cifra es más del doble en el caso de los hombres, provocando 18.625 muertes prematuras (Figura 45).

²⁴² Gaudet, Karwatowska-Prokopczuk, Baum, Hurh, and et al, 'Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia'.

²⁴³ PAHO, 'Mortalidad en la Región de las Américas'.

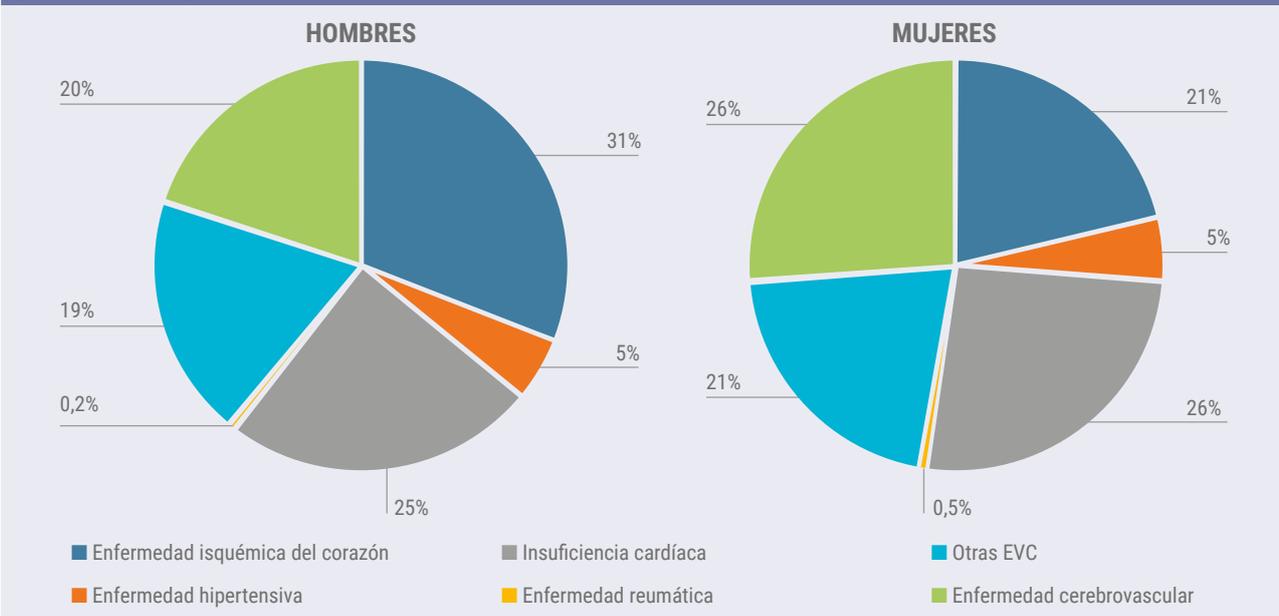
²⁴⁴ LanasF, SerónP, Lanasa., 'Cardiovascular Disease in Latin America: The Growing Epidemic', *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57/3 (2014), 262-67.

²⁴⁵ Lanas ZF., *Desafío del control de los factores de riesgo cardiovascular (resultados de estudios INTERHEART, INTERSTROKE y PURE)*. Boletín de la Academia Chilena de Medicina. 2017;54.

²⁴⁶ Dirección de Estadísticas e Información de la Salud, 'Reporte interactivo de estadísticas de salud. Mortalidad por causas', (2022).

²⁴⁷ PAHO, OMS, 'Perfil de enfermedades cardiovasculares. Argentina', (2014).

FIGURA 45. MORTALIDAD PREMATURA POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN HOMBRES Y MUJERES (30 A 69 AÑOS), LA ARGENTINA, 2011

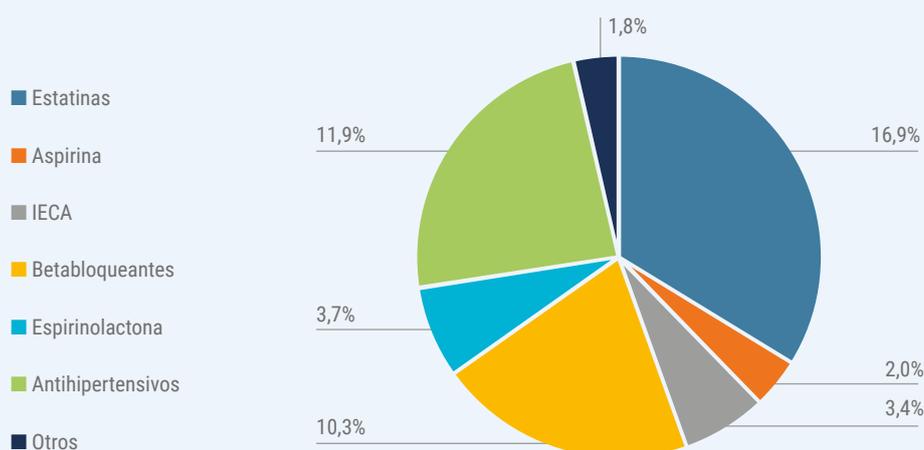


Nota: ECV: enfermedades cardiovasculares

Fuente: PAHO (2014)²⁴⁸

Un estudio realizado por Vicens et al. (2019), utilizando el modelo IMPACTCHD, analizó el descenso de las muertes producidas por enfermedad coronaria en la Argentina en el periodo 1995-2010²⁴⁹. Dicho estudio reveló que el 49,9% de las muertes evitadas durante ese periodo provino de la utilización y mejora de los medicamentos (Figura 46). Un 16,9% de esas muertes evitadas vendría explicada por el uso de estatinas para controlar la cantidad de colesterol en sangre, mientras que el uso de tratamientos contra la hipertensión y betabloqueantes explicarían un 11,9% y un 10,3% de las muertes evitadas respectivamente.

FIGURA 46. PORCENTAJE DE MUERTES PREVENIDAS, POR TIPO DE TRATAMIENTOS. LA ARGENTINA, 1995-2010



Nota: IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Fuente: elaboración propia a partir de Vicens (2019)²⁵⁰

²⁴⁸ PAHO and OMS, 'Perfil de enfermedades cardiovasculares. Argentina'.

²⁴⁹ Vicens J., Perman G., Aliperti V., Masson W., Schargrodsky H., Pramparo P., Ferrante D., Figar S., Capewell S., O'Flaherty M., 'Análisis del descenso de muertes por enfermedad coronaria entre 1995 y 2010. Estudio IMPACT CHD Argentina', Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba, 76/2 (2019), 92-100.

²⁵⁰ Vicens, Perman, Aliperti, Masson, Schargrodsky, Pramparo, Ferrante, Figar, Capewell, and O'Flaherty, 'Análisis del descenso de muertes por enfermedad coronaria entre 1995 y 2010. Estudio IMPACT CHD Argentina'.

En cuanto a medicamentos innovadores, dos ensayos clínicos en más de 27.000 pacientes de todo el mundo (entre ellos, la Argentina) mostraron que la terapia con bococizumab obtenía mejores resultados que el placebo. En concreto, a las 14 semanas, el cambio porcentual medio desde el inicio en el nivel de colesterol LDL fue de -56,0% entre los pacientes del grupo de bococizumab y de +2,9% entre los del grupo de placebo, lo que supone una diferencia entre grupos de 59 puntos porcentuales. Bococizumab, en comparación con el placebo, también tuvo efectos sustanciales en la reducción de los niveles de colesterol total (-37,0%) y triglicéridos (-19,4%)²⁵¹.

251 Ridker P. M., Revkin J., Amarenco P., Brunell R., Curto M., Civeira F., Flather M., Glynn R. J., Gregoire J., Jukema J. W., Karpov Y., Kastelein J. J. P., Koenig W., Lorenzatti A., Manga P., Masiukiewicz U., Miller M., Mosterd A., Murin J., Nicolau J. C., Nissen S., Ponikowski P., Santos R. D., Schwartz P. F., Soran H., White H., Wright R. S., Vrablik M., Yunis C., Shear C. L., Tardif J.-C., 'Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients', *New England Journal of Medicine*, 376/16 (2017), 1527-39.

3

HIGHLIGHTS

- La epidemia de la diabetes mellitus continúa en constante crecimiento a nivel mundial, especialmente en los países en desarrollo y en la región de América Latina, donde la prevalencia ha aumentado del 7,4% en 2010 al 9,7% en 2019. En la Argentina, se ha convertido en un importante problema de salud pública, con una prevalencia total estimada del 13,7% en 2023, causando además el 3% de las muertes del país.
- Los tratamientos para la diabetes han experimentado una evolución muy notable a lo largo del último siglo, con mejoras en la formulación y administración de la insulina. La era de la insulina humana sintética permitió reducir la frecuencia de inyección y los efectos adversos, así como desarrollar las primeras plumas de insulina, más portátiles, menos dolorosas y con menos margen de error humano. A mediados de los 90 se desarrolló el primer análogo de insulina, que permitía una mayor flexibilidad en su administración. Desde entonces, se han aprobado más de 20 tipos de insulina.
- Dentro del arsenal terapéutico de antidiabéticos no insulínicos existen fármacos que han favorecido un cambio de paradigma en el enfoque de la DM, con un enfoque centrado en mantener el control glucémico, sin efectos no deseados y con resultados cardiorrenales favorables. Las nuevas estrategias farmacéuticas de la diabetes, en especial los inhibidores de SGLT-2 y agonistas de GLP-1, han demostrado un efecto cardioprotector en pacientes con alto riesgo de eventos. Los inhibidores de DPP-4 han demostrado resultados favorables en la reducción de la progresión de la nefropatía.
- Los avances más recientes tienen como objetivo las nuevas poblaciones de pacientes, con foco en pacientes pediátricos, y nuevas formas de administración para sustituir a las inyecciones.
- Más allá de los tratamientos farmacológicos, se están llevando a cabo iniciativas de telemedicina para reforzar los servicios de gestión de la diabetes en la Argentina, impulsados por la situación de pandemia causada por la COVID-19.

3.4.3 DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica compleja que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. Aunque existen distintos tipos de diabetes, la más prevalente es la diabetes tipo 2. La DM ha sido reconocida como un problema sanitario grave, ya que a menudo resulta en incrementos de la morbimortalidad, fundamentalmente por patología cardiovascular, insuficiencia renal, ceguera y amputaciones de los miembros. Entre los pacientes con diabetes, el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular es entre 2 y 4 veces superior al de los individuos sin esta enfermedad^{252,253,254}. El control estricto de los factores de riesgo de la diabetes (nivel de glucosa, hipertensión arterial y lípidos, y consumo de tabaco) reduce la probabilidad de desarrollar complicaciones de la enfermedad^{255,256,257,258}.

La diabetes es un problema de salud pública en constante ascenso en la mayor parte del mundo, hasta el punto de que se habla de la "Epidemia de la Diabetes"²⁵⁹. El número de personas con diabetes en el mundo ha pasado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, con una prevalencia entre los adultos que se ha incrementado del 4,7% al 8,5%²⁶⁰. El aumento de la prevalencia se debe en gran parte al aumento de la obesidad, consecuencia del estilo de vida sedentario y la mala alimentación, y ha sido más acusado en países de ingresos medios y bajos. Se estima que el número total de personas con diabetes en el mundo se elevará hasta los 693 millones en el año 2045²⁶¹. En concreto, la región de América Latina y el Caribe (ALC) es una de las regiones del mundo más afectadas por la diabetes, donde la prevalencia de la enfermedad en personas adultas ha aumentado del 7,44% en 2010 al 9,70% en 2019²⁶².

La Argentina no escapa a este aumento mundial de la prevalencia de la DM. El número de adultos con DM diagnosticada ha aumentado del 9,8% en el año 2013 al 12,7% en 2018²⁶³. Además, se ha estimado una prevalencia total para el 2023 del 13,7% (IC95% 12,4-15,1)²⁶⁴. A nivel poblacional, aproximadamente uno de cada diez argentinos tiene diabetes, independientemente del sexo, y es la causa del 3% de todas las muertes para todas las edades²⁶⁵.

En 2016, la DM era la séptima causa de muerte en el mundo y ha pasado a ser la sexta causa principal de muerte en el 2019. Además, se asocia con múltiples complicaciones limitantes a lo largo de la vida de los pacientes, posicionándose como la segunda causa principal de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos²⁶⁶. Se estima que la DM provoca 1,6 millones de muertes anuales, y que otros 2,2 millones de muertes son atribuibles a los altos niveles de glucosa en sangre²⁶⁷. Entre 2000 y 2019, las tasas de mortalidad por diabetes normalizadas por edades aumentaron en un 3%²⁶⁸. Según datos de la OMS y de la Organización Panamericana de la Salud, en el año 2016 la tasa de mortalidad por DM de la Región de las Américas era de 32,9 por cada

252 Fox C. S., Coady S., Sorlie P. D., Levy D., Meigs J. B., D'Agostino R. B., Wilson P. W. F., Savage P. J., 'Trends in cardiovascular complications of diabetes', *JAMA*, 292/20 (2004), 2495-99.

253 Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al, 'The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up', *Archives of Internal Medicine*, 161/14 (2001), 1717-23.

254 Hernández R., Bueno H., Hernández A. V., Hernández R., Bueno H., Hernández A. V., 'Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in Spain: A Narrative Review', *Revista Española de Cardiología*, 8/Supl.C (2008), 50-58.

255 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 'Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización.', (2012).

256 UKPDS Study Group, 'Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)', *The Lancet*, 352 (1998), 854-65.

257 Stratton I. M., Adler A. I., Neil H. A. W., Matthews D. R., Manley S. E., Cull C. A., Hadden D., Turner R. C., Holman R. R., 'Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study', *BMJ*, 321 (2000), 405-12.

258 Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G. V., Parving H.-H., Pedersen O., 'Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes', *New England Journal of Medicine*, 348/5 (2003), 383-93.

259 Fundación para la Diabetes, 'Diabetes, una epidemia del siglo XXI'.

260 Organización Mundial de la Salud, 'Diabetes'.

261 Cho N. H., Shaw J. E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J. D., Ohlrogge A. W., Malanda B., 'IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138 (2018), 271-81.

262 Dávila-Cervantes C. A., Agudelo-Botero M., 'Health inequalities in Latin America: persistent gaps in life expectancy', *The Lancet Planetary Health*, 3/12 (2019), e492-93.

263 Dirección de Estadísticas e Información de Salud, 'Natalidad y Mortalidad 2017'.

264 Perinetti A., Macías G., Guarino A., Rodríguez S., 'Proyección de prevalencia de diabetes, hipertensión, obesidad y tabaquismo en Argentina para el año 2023', *ANAIS AMNET*, 1/1 (2022).

265 Rojas-Roque C., Hernández-Vásquez A., Azañedo D., Bendezu-Quispe G., 'Socioeconomic Inequalities in the Prevalence of Diabetes in Argentina: A Repeated Cross-Sectional Study in Urban Women and Men', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19/15 (2022), 8888.

266 'Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud'.

267 WHO, 'Diabetes'.

268 Organización Mundial de la Salud, 'Diabetes'.

100.000 habitantes, con diferencias sustanciales entre países. Con más de 9.800 muertes anuales en el país²⁶⁹, Argentina se encuentra entre los países latinoamericanos con menor tasa de mortalidad por esta causa (11,7 por cada 100.000 habitantes), en línea con países como Uruguay (12,0), Chile (11,0) o Estados Unidos (10,6), y por debajo de las tasas alcanzadas en México (71,8), Brasil (24,6) o Costa Rica (14,9)²⁷⁰.

Respecto al manejo terapéutico de la diabetes, cuando con dieta y ejercicio físico no se logra un adecuado control de la enfermedad, debe considerarse el tratamiento farmacológico. Los tratamientos para la diabetes han experimentado una evolución muy notable a lo largo del último siglo, con mejoras en la formulación y administración de la insulina (Figura 47)²⁷¹. De la era de la insulina animal vivida hasta los años 70, pasamos a la era de la insulina humana sintética, que permitió reducir la frecuencia de inyección y los efectos adversos, así como desarrollar las primeras plumas de insulina, más portables, menos dolorosas y con menos margen de error humano que las anteriores formas farmacéuticas.

A mediados de los 90 se desarrolló el primer análogo de insulina, que permitía una mayor flexibilidad en su administración. Desde entonces, se han aprobado más de 20 tipos de insulina (de acción rápida, ultra-rápida, lenta, muy lenta), con distintas opciones de cada una de ellas, con el objetivo de imitar más fielmente la secreción fisiológica normal de insulina en respuesta a una comida y así poder satisfacer las distintas necesidades de los pacientes con diabetes tipo 1 (DMT1) y tipo 2 (DMT2). El futuro de las terapias de insulina pasa por desarrollar vías de administración que no sean inyectables, insulinas que tengan una preferencia por actuar en el hígado y una versión ideal que sería un tipo de insulina sensible a la glucosa (glucose-responsive insulin, GRI) que sea capaz de regular la biodisponibilidad de la insulina de manera proporcional a los niveles de glucosa en sangre sin necesidad de control externo²⁷².

FIGURA 47. EVOLUCIÓN DE LAS INSULINAS PARA TRATAR LA DIABETES MELLITUS, 1999-2021



Fuente: elaboración propia a partir de PhRMA (2019)²⁷³ y Lee (2021)²⁷⁴

²⁶⁹ Ministerio de Salud Argentina, *Estadísticas Vitales Información Básica Argentina – Año 2021*, (2023).

²⁷⁰ Organización Panamericana de la Salud, 'La Carga de Diabetes Mellitus - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud'.

²⁷¹ PhRMA, 'Advances in insulin treatment over the past century', (2019).

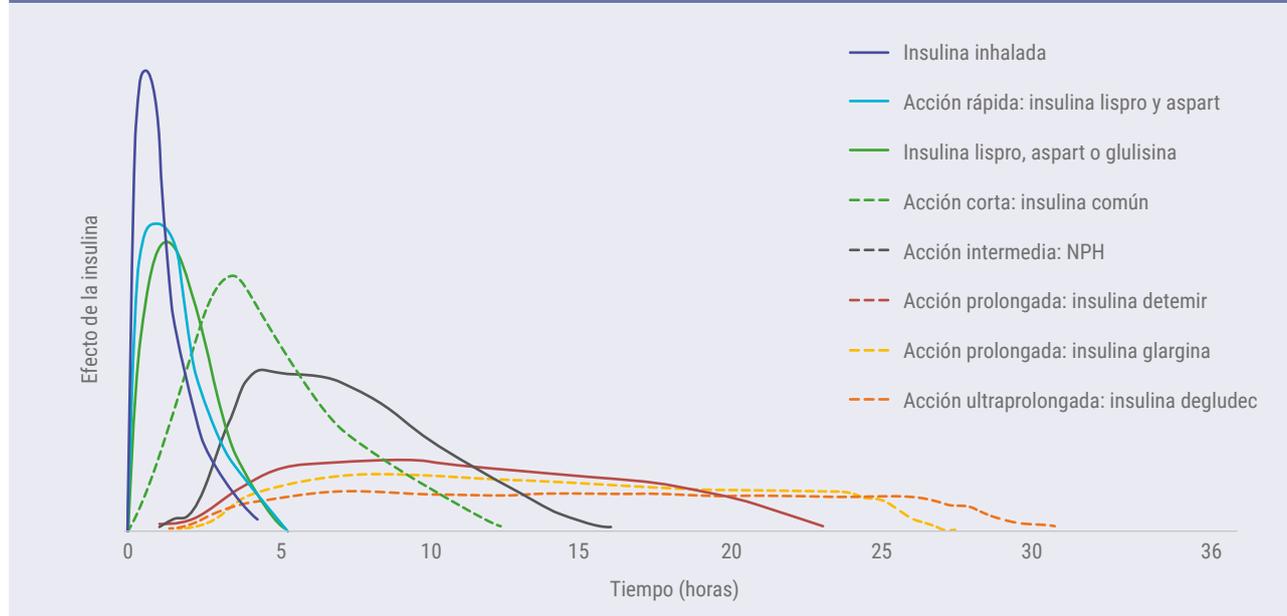
²⁷² LeeS.-H., YoonK.-H., 'A Century of Progress in Diabetes Care with Insulin: A History of Innovations and Foundation for the Future', *Diabetes & Metabolism Journal*, 45/5 (2021), 629–40.

²⁷³ PhRMA, 'Advances in insulin treatment over the past century'.

²⁷⁴ Lee and Yoon, 'A Century of Progress in Diabetes Care with Insulin'.

Las primeras insulinas eran de corta acción y requerían múltiples inyecciones al día, por ese motivo, se han llevado a cabo esfuerzos centrados en mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (velocidad de absorción, tiempo hasta el pico y duración de la acción) de la insulina administrada exógenamente (Figura 48).

FIGURA 48. PERFILES FARMACOCINÉTICOS REPRESENTATIVOS DE LAS INSULINAS DISPONIBLES ADMINISTRADAS POR VÍA SUBCUTÁNEA



Fuente: adaptación de Sims (2021)²⁷⁵

En un estudio realizado en la Argentina, usando la versión española del cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*, DTSQ), se encontraron unos niveles de satisfacción con los tratamientos insulínicos similares a los de otros países desarrollados²⁷⁶. En concreto, la satisfacción global con el tratamiento fue de 30,04 (DE: 5,4) sobre un máximo de 36 puntos. La mayor puntuación se obtuvo en el apartado de "recomendaría el tratamiento a otros pacientes con diabetes" (5,39 sobre 6) y "satisfecho con la continuación del tratamiento actual" (5,25 sobre 6). Además, se ha observado que una mayor satisfacción con el tratamiento se correlaciona con mayores tasas de adherencia, control glucémico y menor peso corporal, lo que sugiere que una mayor satisfacción está relacionada con mejores resultados clínicos.

Según el estudio ATOS, un estudio observacional prospectivo de 12 meses de duración realizado en Asia, Oriente Medio, Norte de África, Latinoamérica y Europa del Este, sobre el inicio de tratamiento con insulina de acción prolongada (glargina) en personas con DMT2 que no habían recibido insulina, mejoraba el control glucémico con bajas tasas de hipoglucemia y, además, a lo largo del tiempo aumentaba la satisfacción y la proporción de personas con mejor estado de salud²⁷⁷.

Más allá de las insulinas, en la actualidad existe un abanico muy amplio de tratamientos con distintas estrategias terapéuticas que han permitido aumentar la eficacia, adherencia y conveniencia de los tratamientos, potenciando la calidad de vida de los pacientes. Dentro del arsenal terapéutico de antidiabéticos no insulínicos existen fármacos para aumentar la secreción de insulina (glinidas y sulfonilureas), disminuir la insulino-resistencia (glitazonas), reducir la producción hepática de glucosa (biguanidas), disminuir la glucosa actuando en el tracto digestivo (inhibidores de las alfa glucosidasas), aumentar la secreción de insulina dependiente del nivel de

²⁷⁵ Sims E. K., Carr A. L. J., Oram R. A., DiMeglio L. A., Evans-Molina C., '100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy', *Nature medicine*, 27/7 (2021), 1154-64.

²⁷⁶ Pichon-Riviere A., Irazola V., Beratarrechea A., Alcaraza., Carrara C., 'Satisfaction with Treatment in Type 2 Diabetes Patients Requiring Insulin Treatment in Buenos Aires, Argentina', *Health Outcomes Research in Medicine*, 3/4 (2012), e231-37.

²⁷⁷ Khan N., Tirosh A., Bhansali A., Vargas-Uricoechea H., et al, 'Treatment Satisfaction and Health Status in People with T2D Treated with Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300): Patient-Reported Outcomes (PRO) from ATOS Study', *Diabetes*, 71/Supplement_1 (2022), 813-P.

glucosa y suprimir la secreción de glucagón (inhibidores de DPP-4 y agonistas del receptor de GLP-1) o inhibir la reabsorción de glucosa a nivel renal (inhibidores de SGLT-2)^{278,279,280}. Las nuevas clases de fármacos (inhibidores de SGLT-2, los agonistas de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4) para el tratamiento de la DM2 han demostrado seguridad cardiovascular, además de eficacia glucémica. Estos fármacos han favorecido un cambio de paradigma en el enfoque terapéutico de la DM que ha pasado de centrarse exclusivamente la normalización de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en un enfoque centrado en mantener el control glucémico sin efectos no deseados y con resultados cardiorrenales favorables (Tabla 11)²⁸¹.

TABLA 11. RESUMEN DE LAS NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA DM2

CLASE TERAPÉUTICA	MECANISMO DE ACCIÓN	RESULTADOS CARDIOVASCULARES	RESULTADOS GLUCÉMICOS	EFFECTOS EN EL PESO	RESULTADOS RENALES
Inhibidores de SGLT-2	Bloquea el SGLT-2 en los riñones, induciendo así la glucosuria	Superior al placebo en la reducción de las variables de valoración cardiovasculares, en particular la hospitalización por insuficiencia cardiaca	Reducción moderada de la HbA1c de aproximadamente un 0,5%	Reducción de peso del 2,5%	Posible efecto beneficioso en la reducción de la progresión de la nefropatía
Agonistas del receptor de GLP-1	Estimula la liberación de insulina del páncreas	Efecto beneficioso o neutro sobre el resultado cardiovascular	Reducción de la HbA1c de aproximadamente un 1%	Reducción de peso en un 5%	Posible efecto beneficioso en la reducción de la progresión de la nefropatía
Inhibidores de DPP-4	Inhibe la DPP-4, la enzima que desactiva el GLP-1	No inferior en comparación con placebo	Reducción moderada de la HbA1c de aproximadamente un 0,5%	Peso neutro	Reducción de la progresión de la nefropatía

Notas: SGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; GLP-1: hormona péptido-1 similar al glucagón

Fuente: Libianto (2019)²⁸²

Diversos estudios (ACCORD, VADT, ADVANCE) han demostrado que la intensificación del tratamiento bajo una estrategia centrada exclusivamente en la normalización de la HbA1c se asociaba a un aumento de peso y a hipoglucemia, lo que reducía potencialmente los beneficios del control glucémico. Existen consistentes resultados de varios ensayos de resultados cardiovasculares beneficiosos con inhibidores de SGLT-2 y agonistas de los receptores GLP-1, que mostraron una mejora significativa de los resultados cardiorrenales. Además, los inhibidores de SGLT-2, incluso en sujetos sin diabetes, han demostrado efectos beneficiosos, mejorando la hospitalización por insuficiencia cardiaca y los resultados renales²⁸³.

Aunque la estrategia terapéutica antihiper glucemiante (biguanidas) sigue siendo la primera opción para el tratamiento de la DM2 en adultos, la elección de un fármaco de segunda línea depende de varios factores, como el perfil de riesgo cardiovascular del paciente, su peso y su función renal. Por lo tanto, a la hora de elegir un tratamiento para la DM, los profesionales sanitarios deben tener en cuenta no sólo la eficacia glucémica del fármaco, sino también todos los demás beneficios potenciales, equilibrados con los posibles efectos adversos²⁸⁴.

Los fármacos antidiabéticos han sido efectivos para controlar la hiperglucemia y disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares y, desde hace pocos años, se dispone de agentes que podrían reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares, especialmente con los inhibidores de SGLT-2 como la empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME) y la canagliflozina (CANVAS) y también con los agonistas de los receptores GLP-1 como la liraglutida (LEADER) y semaglutida (SUSTAIN-6), logrando modificar la historia natural de la enfermedad macro-

²⁷⁸ Casal Domínguez, M, Pinal-Fernández, I, 'Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2', Archivos de Medicina, 10/2 (2014).

²⁷⁹ Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus 2 (DM2), (2013).

²⁸⁰ LibiantoR., EkinciE. I., 'New Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes', Critical Care Clinics, 35/2 (2019), 315-28.

²⁸¹ Libianto and Ekinci, 'New Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes'.

²⁸² Libianto and Ekinci, 'New Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes'.

²⁸³ JacobS., KrentzA. J., DeanfieldJ., RydénL., 'Evolution of Type 2 Diabetes Management from a Gluco-centric Approach to Cardio-Renal Risk Reduction: The New Paradigm of Care', Drugs, 81/12 (2021), 1373-79.

²⁸⁴ Libianto and Ekinci, 'New Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes'.

vascular en las personas con diabetes²⁸⁵. En conjunto, empagliflozina y liraglutida alcanzaron una reducción de los eventos cardiovasculares del 14% y 13%, respectivamente, en pacientes con alto riesgo de eventos, es decir, que mostraron un efecto cardioprotector²⁸⁶. Por su parte, semaglutida se asoció a mejoras significativamente mayores (SUSTAIN 2-5) o similares (SUSTAIN-7) en la satisfacción global del tratamiento frente a los comparadores/placebo²⁸⁷.

Por otro lado, distintos estudios han tratado de evaluar el efecto de los tratamientos de la diabetes sobre los resultados reportados por los pacientes. Un ejemplo es el ensayo AWARD-1, realizado con agonistas de los receptores GLP-1, según el cual el tratamiento con dulaglutida redujo el nivel promedio de hemoglobina glicosilada en 1,3 puntos, frente a los 0,99 puntos de exenatida y los 0,46 puntos del grupo tratado con placebo²⁸⁸. Estas mejoras se trasladaron a la Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) para valorar el grado de satisfacción de los pacientes tras 26 semanas de tratamiento, mostrando que la satisfacción mejoró más en los pacientes que recibieron los tratamientos que aquellos con placebo.

Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES) para evaluar las tendencias en Estados Unidos en el tratamiento de la diabetes y el control de los factores de riesgo desde 1999 hasta 2018, el control de la diabetes mejoró entre 1999 y principios de 2010 entre los participantes, pero posteriormente esa mejora se estabilizó, demostrando que todavía es un desafío el adecuado manejo de la enfermedad y el control de todos los factores de riesgo asociados de forma conjunta (Figura 49)²⁸⁹.

285 Thompson P. L., Davis T. M. E., 'Cardiovascular Effects of Glucose-lowering Therapies for Type 2 Diabetes: New Drugs in Perspective', *Clinical Therapeutics*, 39/5 (2017), 1012–25.

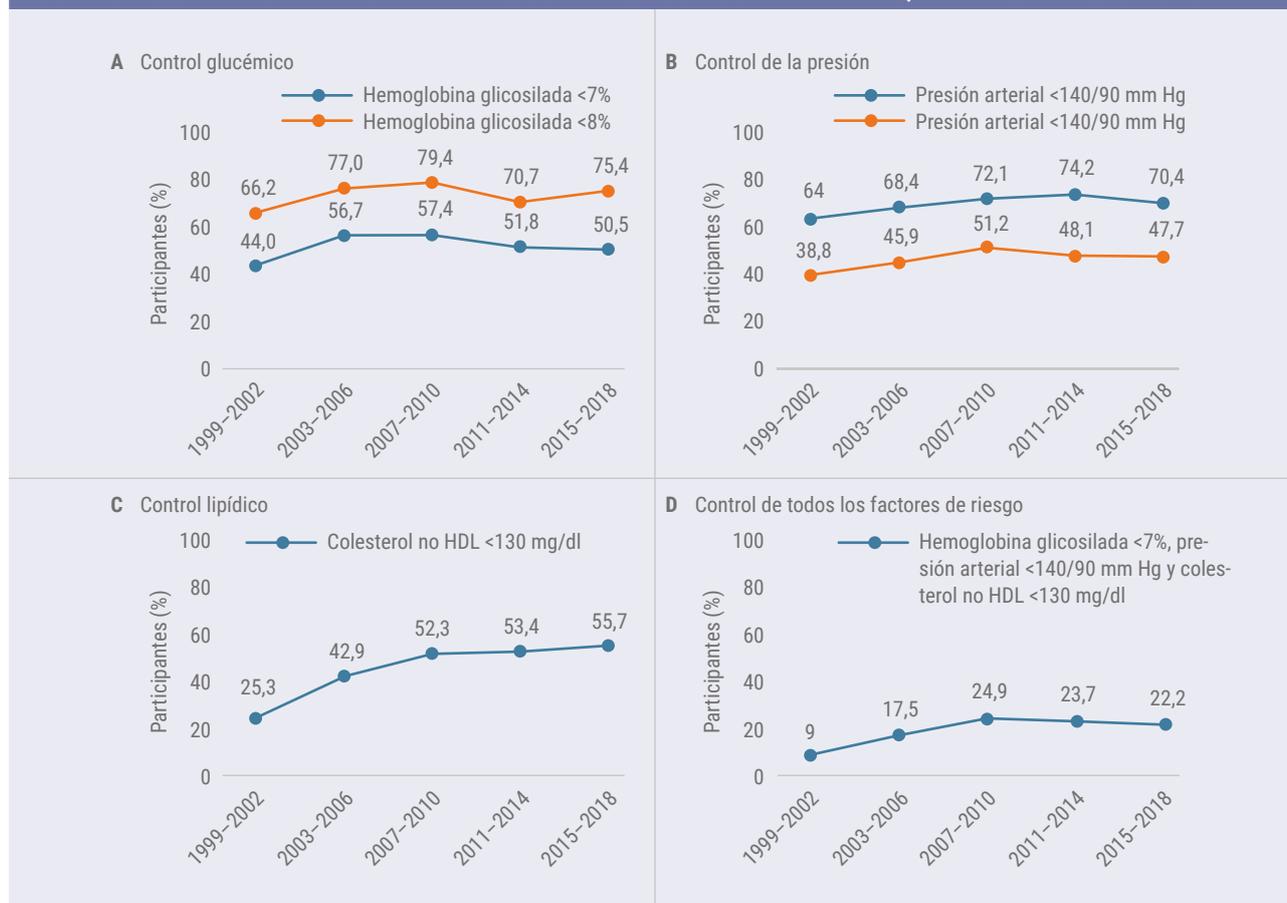
286 Dieuzeide G., Puchulu F., Sanabria H., Sinay L., '[Cardiovascular effects of new non-insulinic anti-diabetes drugs]', *Medicina*, 78/3 (2018), 185–93; Hirshberg B., Razl., 'Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs', *Diabetes Care*, 34 Suppl 2 (2011), S101-106.

287 Jendle J., Birkenfeld A. L., Polonsky W. H., Silver R., Uusinarkaus K., Hansen T., Håkan-Bloch J., Tadayon S., Davies M. J., 'Improved treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly semaglutide in the SUSTAIN trials', *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21/10 (2019), 2315–26.

288 Reaney M., Yu M., Lakshmanan M., Pechter V., Brunt K. van, 'Treatment satisfaction in people with type 2 diabetes mellitus treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD-1 and AWARD-3 clinical trials', *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17/9 (2015), 896–903.

289 Fang M., Wang D., Coresh J., Selvin E., 'Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018', *New England Journal of Medicine*, 384/23 (2021), 2219–28.

FIGURA 49. PREVALENCIA DEL CONTROL GLUCÉMICO, DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y DE LOS LÍPIDOS ENTRE LOS ADULTOS PARTICIPANTES EN NHANES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES, 1999-2002 A 2015-2018



Nota: HDL: lipoproteínas de alta densidad

Fuente: adaptación de Fang (2021)²⁹⁰

En Estados Unidos, se ha reportado que la tasa de hospitalizaciones por diabetes ha aumentado en la última década. Este aumento se puede explicar por los niveles de incremento de la prevalencia observados en la población, sobre todo en varones. Los principales motivos de hospitalizaciones en 2010 y en 2019 fueron casos de DM con complicaciones y pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Además, en 2010 se reportaron ingresos por enfermedad arterial coronaria, sepsis e insuficiencia renal aguda, mientras que en 2019 se reportaron casos de arteriopatía coronaria, neumonía, celulitis y absceso de pierna²⁹¹.

De acuerdo con estudios observacionales en la Argentina, aproximadamente 4 de cada 10 pacientes con DM2 presentan enfermedad cardiovascular, principalmente de tipo aterosclerótica, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca. Para los profesionales sanitarios supone un reto evaluar y tratar las múltiples comorbilidades y todos sus factores de riesgo asociados para poder reducir la carga de enfermedad. Sigue siendo un desafío plantear el adecuado manejo de la diabetes en la Argentina, se ha reportado que solo la mitad de los pacientes alcanza un control metabólico glucémico óptimo y menos del 20% logra un adecuado control de todos los factores de riesgo cardiovascular en forma conjunta.

Con el objetivo de detectar problemas relacionados con el manejo de la DM en la Argentina y mejorar su prevención y tratamiento, se han llevado a cabo estudios para determinar la frecuencia, comorbilidades, dispen-

²⁹⁰ Fang, Wang, Coresh, and Selvin, 'Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999-2018'.

²⁹¹ Kamal, R, Kurani, N, Ramirez, M, 'How have diabetes costs and outcomes changed over time in the U.S.?', (2019).

sación y consumo de medicamentos en estos pacientes²⁹². Según un análisis de la farmacoepidemiología de pacientes con DM2 en la Argentina, la mayoría fueron tratados con fármacos orales hipoglucemiantes (OGLD) (65%), seguidos de combinaciones de estos fármacos más insulina (22%) y sólo insulina (13%). Los resultados arrojan que un bajo porcentaje de las personas tratadas con insulina alcanza los valores objetivo del tratamiento (HbA1c < 7,0%), lo que facilita el desarrollo y la progresión de las complicaciones crónicas. Además, la situación empeora al considerar los factores de riesgo cardiovascular combinados en el objetivo del tratamiento²⁹³.

Un ejemplo de cómo la diabetes afecta a la vida del paciente lo podemos encontrar en un estudio argentino, según el cual el impacto de la hipoglucemia sobre la calidad de vida se midió a través de la escala 0-10 de temor a hipoglucemias. El temor era del 60% en DMT1 y 37,6% en DMT2. La hipoglucemia también afectó al desempeño cotidiano, laboral o académico: un 2,1% y 3,2% de los pacientes con DMT1 y DMT2, respectivamente, no asistieron a su labor por tener una hipoglucemia²⁹⁴.

Más recientemente, el aislamiento domiciliario por la enfermedad por coronavirus (LA COVID-19) en la Argentina se ha correlacionado con un gran impacto emocional para los pacientes con DM2²⁹⁵. En este sentido, cada vez más se están proponiendo alternativas de telemedicina para reforzar los servicios asistenciales para la diabetes en la Argentina que han sido favorablemente aceptados por los pacientes, lo que se traduce en mejores resultados en salud²⁹⁶. Por ejemplo, se ha valorado el uso de mensajes de texto para mejorar los procesos de aprendizaje del paciente, funcionar como apoyo psicosocial y mejorar la relación médico-paciente²⁹⁷.

Además, servicios de teleoftalmología han demostrado mejorar la estrategia de medicina preventiva para pacientes en zonas rurales de la Argentina²⁹⁸.

292 PalomoV. B., ManuchaW., CalderónC. P., PalomoV. B., ManuchaW., CalderónC. P., 'La Farmacoepidemiología como una estrategia útil en diabetes mellitus: experiencia en un Centro Sanitario de Mendoza, Argentina', *Revista de la OFIL*, 31/3 (2021), 269–74.

293 JoséG. J., JorgeE., LujanF., IvannaQ., Jean-MarcC., 'Type 2 diabetes: Prescription patterns and treatment outcomes of IDMPs survey in Argentina', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 153 (2019), 86–92.

294 Costa-Gil, JE, Linari, MA, Pugnali, N, Zambon, FG, Pérez Mangui, F, Rezzónico, M, 'Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 en tratamiento con insulina. Resultados del estudio HAT en Argentina', *Medicina Buenos Aires*, 77/6 (2017).

295 PomaresM. L. C., MartínC. G., MuratoreM. C., ÁvilaP. J., ApoloniS. B., MéndezE. G., RubinG., MaldiniA. C., MorosiniM. L. R., LapertosaS. G. de, SauerL., FernandezF. Á., BendahanJ., LequilL., LinariM. A., SosaV., ArangurenM. F., GonzálezJ., MacelloG., SuppoM., VilteJ. A., AcostaM. C. S., DituroC. F., DaínA., KoleffC. K., FigueredoC., EsperanzaM. J., LlenseJ., DávilaF., FuenteG., GómezS. S., GuercettiR. A., MantovanM., RéM., OliveraR. P., SalvaS. N., BurgosN., HerreraE., SendrosS. A. K., RomeroE., LorenzoO. G., CuimbraS. R., ForteE. H., GonzálezC., *Sociedad Argentina de Diabetes GraduadosG. de T. V., NordesteS. A. de D. C., 'Evaluación del impacto emocional en personas con diabetes durante situación de aislamiento domiciliario por epidemia de COVID-19 en Argentina'*, *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*, 54/3Sup (2020), 92–92.

296 SimR., LeeS. W. H., 'Patient Preference and Satisfaction with the Use of Telemedicine for Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Review', *Patient Preference and Adherence*, 15 (2021), 283–98.

297 MoyanoD., MorelliD., SanteroM., BelizanM., IrazolaV., BeratarrecheaA., 'Perceptions and Acceptability of Text Messaging for Diabetes Care in Primary Care in Argentina: Exploratory Study', *JMIR Diabetes*, 4/1 (2019), e10350.

298 Ortiz-BassoT., GomezP. V., BoffelliA., PaladiniA., 'Programa de teleoftalmología para prevención de la ceguera por diabetes en una zona rural de la Argentina', *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 79/1 (2022), 10–14.

3

HIGHLIGHTS

- Las enfermedades respiratorias crónicas más frecuentes y con mayor carga por discapacidad son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que se posiciona como la séptima causa de mala salud en todo el mundo y el asma que es una de las principales enfermedades no transmisibles (ENT) que afecta a niños y adultos.
- La EPOC se considera una enfermedad incurable y progresiva, que se posiciona como la tercera causa de muerte a nivel mundial, pero, gracias a los avances en el tratamiento y conocimiento de la enfermedad, se puede evitar su progreso mediante el alivio de los síntomas y la prevención de exacerbaciones.
- La triple terapia para la EPOC, que consiste en la combinación de dos broncodilatadores junto con corticosteroides inhalados (LAMA/LABA/CI) ha demostrado reducir la frecuencia de las agudizaciones y su gravedad. Se ha evidenciado también la eficacia de añadir otro tipo de fármacos, como un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 para los pacientes ya tratados que no tengan controladas las agudizaciones.
- La administración conjunta de la triple terapia (LAMA/LABA/CI) en un único dispositivo inhalador ha probado mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir las exacerbaciones, además de ofrecer una potencial mayor adherencia al tratamiento.
- El asma no presenta una alta tasa de mortalidad, en la Argentina se han alcanzado cifras relativamente bajas (0,7 por cada 100.000 habitantes), sin embargo, es causante de una gran carga de discapacidad para los pacientes y familiares, presentando una de las tasas más altas de discapacidad en términos de años vividos con discapacidad (AVD) (270,8 AVD por cada 100.000 habitantes) en comparación con otros países en América.
- Gracias a los tratamientos disponibles, se puede controlar la sintomatología y mejorar la calidad de vida. En Latinoamérica, la tendencia ha sido emplear broncodilatadores de acción prolongada en terapia dual (LABA/CI) y terapias triples (LAMA/LABA/CI), que han demostrado mejores resultados en salud en la reducción de agudizaciones, prevención de hospitalizaciones y mejora de la función pulmonar en términos de un aumento del volumen de aire expirado que se mantiene a lo largo del tiempo.
- Existe una creciente evidencia sobre la efectividad de los medicamentos biológicos para el tratamiento del asma, demostrando una mejora del control, calidad de vida y función pulmonar de estos pacientes, con evidencia de alta calidad que demuestra que un medicamento biológico es capaz de reducir en un 87% las exacerbaciones anuales en pacientes asmáticos en comparación al placebo.

3.4.4 ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La aparición de medicamentos innovadores ha supuesto un avance en el tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas. Estas enfermedades suponen una gran carga a nivel mundial y en especial en la Región de las Américas, donde se encuentran entre las causas principales de muerte y discapacidad. En concreto, la Argentina se posiciona entre los países de la Región de las Américas con las mayores tasas de mortalidad estandarizadas por edad en enfermedades respiratorias crónicas, así como las tasas más altas de discapacidad en años de vida perdidos (AVP) por muerte prematura y años de vida vividos con discapacidad (AVD)²⁹⁹.

Las dos enfermedades respiratorias crónicas más frecuentes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), siendo la séptima causa de mala salud en todo el mundo (medida por años de vida ajustados en función de la discapacidad)³⁰⁰ y el asma, con 262 millones de personas en todo el mundo afectadas en 2019³⁰¹.

En la actualidad, la EPOC es una de las mayores causas de muerte del mundo y se ha estimado una prevalencia mundial entre personas de 30 a 79 años del 10,3% (95% IC 8,2–12,8) en el 2019³⁰². Según datos estimados de la OMS para 2019, la EPOC causó más de 3 millones de muertes, posicionándose como la tercera causa de muerte a nivel global³⁰³. Según datos del año 2008, la prevalencia en América Latina es del 13,4%³⁰⁴, mientras que, en la Argentina, los datos de prevalencia en población >40 años se sitúan en el 14,5%, por lo que, según esta estimación, la EPOC afectaría a 2,3 millones de argentinos³⁰⁵.

La EPOC es una enfermedad pulmonar progresiva y potencialmente mortal, caracterizada por la obstrucción crónica del flujo de aire pulmonar, que interfiere con la respiración normal³⁰⁶. Las actividades diarias, u otros esfuerzos cotidianos como subir escalones o agarrar peso, pueden llegar a hacerse muy difíciles en los pacientes que la padecen. Así mismo, estos pacientes están predispuestos a padecer enfermedades graves y exacerbaciones que pueden ser muy incapacitantes, requiriendo de atención médica, pudiendo llegar, en ocasiones, a ser mortales.

Los avances en el tratamiento contra la EPOC han ido de la mano de la progresión en el conocimiento de la enfermedad. Aunque en la actualidad la EPOC se considera una enfermedad incurable, los tratamientos actuales son efectivos en el alivio de los síntomas y en la prevención de exacerbaciones, evitando el progreso de la enfermedad.

Hasta mediados del siglo XX, el tratamiento frente a la EPOC se basaba en la utilización de antibióticos para la neumonía y fármacos contra la mucosidad, como el yoduro de potasio y la efedrina³⁰⁷. Más tarde, se aprobaron broncodilatadores de acción corta que reducían los síntomas y aumentaban la tolerancia al esfuerzo en pacientes con EPOC leve.

Desde su aparición, los broncodilatadores han supuesto la base del tratamiento frente a la EPOC. Este tipo de fármacos se dividen en anticolinérgicos de acción prolongada y de acción corta (LAMA y SABA, por sus siglas en inglés respectivamente) y los agonistas beta-2 de acción prolongada y de acción corta (LABA y SABA, por sus siglas en inglés respectivamente). Los broncodilatadores de acción prolongada permiten un mayor control de la sintomatología que los de acción corta (menos de 12 horas), a la vez que mejoran la función pulmonar y, por

299 Organización Panamericana de la Salud, 'La Carga de las Enfermedades Respiratorias Crónicas', (2021).

300 Organización Mundial de la Salud, 'Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)', (2023).

301 Organización Mundial de la Salud, 'Asma', (2022).

302 AdeloyeD., SongP., ZhuY., CampbellH., SheikhA., RudanI., NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit, 'Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis', *The Lancet. Respiratory Medicine*, 10/5 (2022), 447–58.

303 Organización Mundial de la Salud, 'Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)'.

304 CiapponiA., AlisonL., AgustinaM., DemiánG., SilvanaC., EdgardoS., 'The epidemiology and burden of COPD in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis', *COPD*, 11/3 (2014), 339–50.

305 EchazarretaA. L., AriasS. J., Del OlmoR., GiugnoE. R., ColodencoF. D., ArceS. C., BossioJ. C., ArmandoG., SorianoJ. B., Grupo de estudio EPOC.AR, 'Prevalence of COPD in 6 Urban Clusters in Argentina: The EPOC.AR Study', *Archivos De Bronconeumología*, 54/5 (2018), 260–69.

306 WHO, 'COPD: Definition'.

307 PettyT. L., 'The history of COPD', *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1/1 (2006), 3–14.

ende, la calidad de vida³⁰⁸. Aunque tanto los LAMA como los LABA se pueden administrar en régimen de monoterapia, existe evidencia que demuestra que las combinaciones de ambas terapias mejoran la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la frecuencia de las exacerbaciones³⁰⁹. Además, diversos estudios han demostrado que la utilización de estas terapias, en combinación con corticosteroides inhalados (CI), atenúan la inflamación de las vías respiratorias, disminuyen la hiperreactividad de estas, así como también reducen la sintomatología y las exacerbaciones, reduciendo un 25% la mortalidad por todas las causas de la enfermedad³¹⁰.

En lo que respecta a las autoridades sanitarias argentinas, el Ministerio de Salud de la Nación, en su Guía breve de EPOC del año 2017, recomienda los broncodilatadores como la piedra angular del tratamiento de la enfermedad, así como sus diversas combinaciones³¹¹. Más recientemente, la evidencia acumulada desde 2011 hasta el 2020 de los informes de la Iniciativa Mundial para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD, por sus siglas en inglés), apoya una serie de recomendaciones en relación con la triple terapia, por ejemplo, añadir un LAMA en pacientes que ya estén en tratamiento con LABA/CI y que sigan presentando disnea persistente, limitación al ejercicio o exacerbaciones³¹².

Diversos estudios, tanto de LAMA y LABA en monoterapia, como de sus combinaciones, han demostrado que estos tratamientos provocan una mejora en la calidad de vida de los pacientes con EPOC^{313,314}. En monoterapia, aplicado en la EPOC moderada, un fármaco de tipo LABA (tiotropio) ha demostrado mejorar la función pulmonar y los resultados comunicados por los pacientes que no habían recibido tratamiento de mantenimiento, lo que sugiere que es beneficioso instaurar un tratamiento de mantenimiento precoz con LABA en estos pacientes³¹⁵. Por otro lado, un ejemplo con medicamentos LAMA (aclidinio y tiotropio) en monoterapia es un estudio realizado en 414 pacientes que compara el efecto estos fármacos frente a placebo. Siguiendo la medida de calidad de vida E-RS, el estudio demuestra que ambos medicamentos logran mejoras significativas en los tres dominios de la escala, logrando una mejora de 1,1 y 0,7 puntos respectivamente, en el dominio de disnea, de 0,5 y 0,3 puntos en el dominio de síntomas respiratorios y de 0,4 y 0,2 puntos en el dominio de tos y esputo con respecto a placebo³¹⁶.

Un estudio realizado en 972 pacientes en la Argentina concluyó que las tasas de exacerbación ajustadas por exposición eran menores en el tratamiento de triple combinación de LAMA/LABA/CI (0,65) frente a la doble combinación de LAMA/CI o LABA/CI (0,74)³¹⁷.

Además de los broncodilatadores, los corticoides inhalados están indicados para los pacientes que padecen EPOC con episodios agudos frecuentes. Un estudio realizado en 1.532 pacientes de 187 centros, 30 de ellos en Latinoamérica (12 en Argentina, 4 en Chile y 14 en México), demostró reducciones significativas en las exacer-

308 MiravittlesM., Soler-CataluñaJ. J., CalleM., MolinaJ., et al, 'Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable', *Archivos de Bronconeumología*, 53/6 (2017), 324–35.

309 CandelaM., CostorellaR., Stassaldia., MaestriniV., CurradiG., 'Treatment of COPD: the simplicity is a resolved complexity', *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 14/1 (2019), 18; MalerbaM., FociV., PatruccoF., PochettiP., NardinM., PelaiaC., RadaeliA., 'Single Inhaler LABA/LAMA for COPD', *Frontiers in Pharmacology*, 10 (2019).

310 Petty, 'The history of COPD'; SinD. D., ManS. F. P., 'Pharmacotherapy for Mortality Reduction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease', *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3/7 (2006), 624–29.

311 Ministerio de Salud de la Nación, *Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) Guía de lectura rápida*, Primera ed. (Ministerio de Salud de la Nación, 2017).

312 TerryP. D., DhandR., 'Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports', *Advances in Therapy*, 37/5 (2020), 1812–28.

313 Malerba, Foci, Patrucco, Pochetti, Nardin, Pelaia, and Radaeli, 'Single Inhaler LABA/LAMA for COPD'; LaborM., Braidof, Bikova., Lahoussel., RoglianiP., Baiardinil., 'LABA/LAMA Fixed Dose Combination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Impact on Health-Related Quality of Life', *Respiration*, 96/4 (2018), 370–81.

314 FeldmanG. J., 'Improving the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol', *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 8 (2013), 89–96; ObaY., SarvaS. T., DiasS., 'Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis', *Thorax*, 71/1 (2016), 15–25.

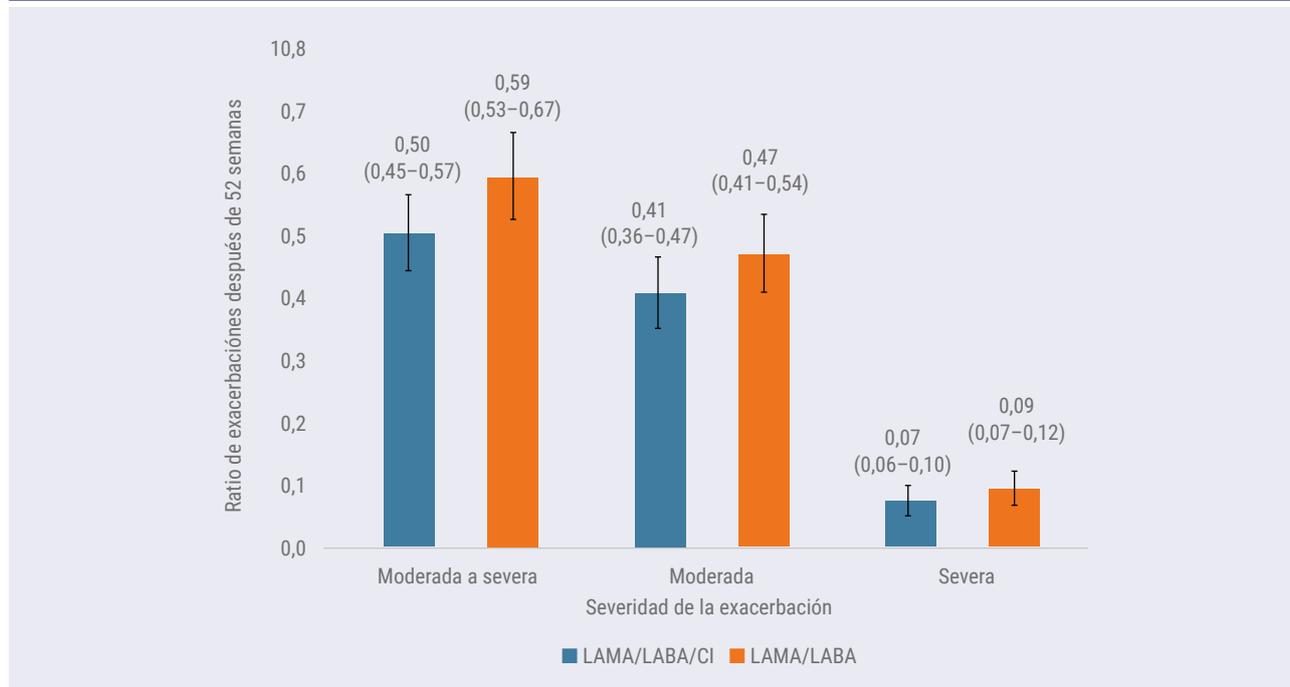
315 SinghD., D'UrzoA. D., DonohueJ. F., KerwinE. M., 'Weighing the evidence for pharmacological treatment interventions in mild COPD; a narrative perspective', *Respiratory Research*, 20/1 (2019), 141.

316 BeierJ., KirstenA.-M., MrózR., SegarraR., ChuecosF., CaractaC., Gile. G., 'Efficacy and Safety of Acclidinium Bromide Compared with Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase Iiib Study', *COPD*, 10/4 (2013), 511.

317 AlfonsoR., SchroederM., IsmailaA. S., KilbrideS., et alR., 'PRS3 Healthcare resource utilization and characterization of patients with moderate to severe copd and a history of exacerbations: Sub-analysis of argentinian patients enrolled in the impact study', *Value in Health*, 22 (2019), S349.

baciones moderadas, de moderadas a severas y severas en el tratamiento con triple combinación de LAMA/LABA/CI frente a la combinación LAMA/LABA al cabo de un año (Figura 50)³¹⁸.

FIGURA 50. RATIO AJUSTADO DE EXACERBACIONES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS EN EL TRATAMIENTO FRENTE A LA EPOC CON TERAPIA TRIPLE FRENTE A TERAPIA DOBLE DESPUÉS DE 52 SEMANAS



Notas: CI: corticoide inhalado; LABA: agonistas beta2 adrenérgicos de acción larga; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada

Fuente: adaptación de Papi (2018)³¹⁹

Al mismo tiempo, para aquellos pacientes que continúan presentando exacerbaciones con regularidad mientras están siendo tratados con LAMA/LABA o LAMA/LABA/CI, desde la iniciativa GOLD se ha recomendado el uso conjunto con el inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4, roflumilast. Diversos estudios han demostrado la efectividad de roflumilast en el tratamiento de la EPOC grave con presencia de tos, expectoración crónica y que sufren episodios agudos con frecuencia, tanto al añadirlo al tratamiento con broncodilatadores de larga duración como al incorporarlo a la triple terapia LAMA/LABA/CI³²⁰. Un estudio realizado sobre dos estudios clínicos en 3.096 pacientes de 18 países diferentes demostró que el tratamiento de roflumilast junto al tratamiento convencional con broncodilatadores reducía en un 20% la tasa anual media de exacerbaciones por paciente (Figura 51)³²¹.

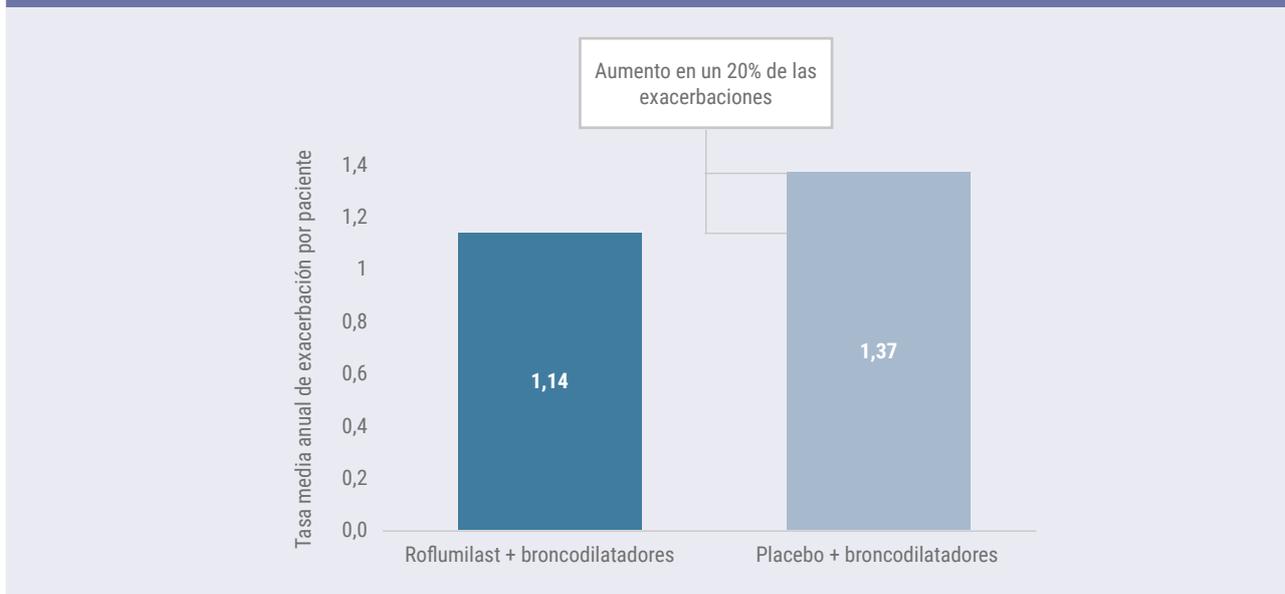
318 Papi A., Vestbo J., Fabbri L., Corradi M., et al, 'Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial', *The Lancet*, 391/10125 (2018), 1076-84.

319 Papi, Vestbo, Fabbri, Corradi, and et al, 'Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE)'.

320 Miravittles, Soler-Cataluña, Calle, Molina, and et al, 'Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable'.

321 Calverley P. M., Rabe K. F., Goehring U.-M., Kristiansen S., Fabbri L. M., Martinez F. J., 'Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials', *The Lancet*, 374/9691 (2009), 685-94.

FIGURA 51. COMPARACIÓN DE LA TASA ANUAL DE EXACERBACIONES POR PACIENTE EN TRATAMIENTO DE LA EPOC CON ROFLUMILAST+ BRONCODILATADOR FRENTE A PLACEBO + BRONCODILATADOR



Fuente: elaboración propia a partir de Carverley (2009)³²²

El descenso de los síntomas provocados por la evolución de la EPOC y el mayor control de los episodios agudos gracias los medicamentos que tiene como consecuencia un aumento de la calidad de vida en estos pacientes. Históricamente, la triple terapia LAMA/LABA/CI se administraba mediante el uso de múltiples inhaladores, hasta la aprobación de las triples terapias con un solo inhalador (SITT, por sus siglas en inglés) que ofrecen una simplificación y potencial mayor adherencia al tratamiento, con menor coste que el uso de varios dispositivos³²³. Hay que destacar los resultados favorables de la combinación fluticasona/umeclidinio/vilanterol (FF/UMEC/VI) en monoinhalador ya que, según los resultados de un meta-análisis, ha demostrado una eficacia favorable frente a terapias duales (LAMA/LABA y LABA/CI), terapia triple (LAMA/LABA/CI) con inhaladores múltiples, e incluso frente a otras SITT indicadas para pacientes con EPOC³²⁴.

Por un lado, se ha demostrado que la terapia triple con un solo inhalador (FF/UMEC/VI) no sólo no es inferior a la de dos inhaladores (FF/VI + UMEC)³²⁵, sino que es capaz de mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir las exacerbaciones, frente a la terapia dual (FF/VI y UMEC/VI) en pacientes con EPOC sintomática y antecedentes de exacerbaciones, independientemente del hábito tabáquico, aunque se ha reportado que la terapia triple ofrece un beneficio óptimo frente a la terapia dual LAMA/LABA en los ex fumadores, debido potencialmente a la relativa resistencia a los corticosteroides en los fumadores actuales³²⁶.

Dentro de las enfermedades respiratorias crónicas, la segunda enfermedad con mayor impacto en la salud es el asma. Según datos de la OMS, el asma provocó 461.000 muertes en todo el mundo en el año 2019³²⁷. En el caso de América Latina, la prevalencia ha sido estimada en torno al 17%, con una alta variabilidad entre países³²⁸. Sin embargo, en la Argentina la prevalencia se sitúa en torno al 6%, afectando a 871.115 personas según

³²² Calverley, Rabe, Goehring, Kristiansen, Fabbri, and Martinez, 'Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease'.

³²³ Saavedra, C. M., P. C. Serra, and J. J. Soler-Cataluña, 'Nuevas evidencias en la triple terapia en EPOC', *Medicina respiratoria*, 11/1 (2018), 7–12, *Medicina respiratoria*, 11/1 (2018), 7–12

³²⁴ IsmailA. S., HaeusslerK., CziraA., YounJ.-H., et al, 'Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis', *Advances in Therapy*, 39/9 (2022), 3957–78.

³²⁵ BremnerP. R., BirkR., BrealeyN., IsmailA. S., ZhuC.-Q., LipsonD. A., 'Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study', *Respiratory Research*, 19/1 (2018), 19.

³²⁶ BardsleyS., CrinerG. J., HalpinD. M. G., HanM. K., et al, 'Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus dual therapy in current and former smokers with COPD: IMPACT trial post hoc analysis', *Respiratory Medicine*, 205 (2022).

³²⁷ Organización Mundial de la Salud, 'Asma'.

³²⁸ KoatzA., ZakinL., CiceranA., 'Cost Consequence Of Preventive Treatment With Om 85 Bacterial Lysate Compared To The Same Patients Without Om 85 The Previous Year In Allergic Rhinitis, Asthma And Copd In Argentina', *Value in Health*, 18/7 (2015), A498.

el Ministerio de Salud de la Nación³²⁹. Así mismo, y según datos del mismo organismo, en el año 2016 hubo 383 defunciones por asma en toda la Argentina³³⁰. En la actualidad se posiciona con una tasa de mortalidad de 0,7 por cada 100.000 habitantes, en línea con Estados Unidos (0,8), Perú (0,6) o Ecuador (0,5), y por debajo de las alcanzadas en Honduras (5,4) o Uruguay (2,0). Sin embargo, presenta una de las tasas más altas de discapacidad en comparación con otros países de América, tiene una carga relativamente alta con 270,8 años vividos con discapacidad (AVD) por 100.000 habitantes, muy por encima de otros países como México (106,6) o Colombia (134,7), aunque por debajo de otros como Estados Unidos (397,7)³³¹.

El asma es una enfermedad crónica que provoca inflamación y estrechamiento de las vías respiratorias y que se caracteriza por ataques de disnea y sibilancias, con una mayor prevalencia en niños. Aunque tiene una tasa baja de mortalidad en comparación con otras enfermedades crónicas, las personas con asma padecen de insomnio, cansancio diurno, disminución de la actividad y absentismo, tanto escolar como laboral, lo que supone una gran carga para los afectados y sus familias y produce limitaciones en el desarrollo de la actividad cotidiana³³².

Aunque actualmente no existe una cura contra la enfermedad, el asma se puede controlar gracias a los tratamientos disponibles. El uso de agonistas beta-2 de acción corta (SABA), como el salbutamol y la terbutalina en primera instancia y, más tarde, el desarrollo de broncodilatadores agonistas adrenérgicos β -2 de acción prolongada (LABA) como el salmeterol y el formoterol, supusieron una revolución en el tratamiento de la enfermedad, convirtiéndose, debido al éxito de estos fármacos en el control de los síntomas, en la terapia estándar contra el asma³³³.

Por otra parte, la introducción de corticosteroides inhalados (CI) a principios de la década de los 70, supuso una mejora sustancial, al poseer las ventajas de los corticoides sin los efectos adversos asociados a este tipo de fármacos a largo plazo. Estos medicamentos demostraron una disminución de la gravedad y la frecuencia de la sintomatología del asma a la vez que reducían la necesidad de inhaladores de rescate y la frecuencia de exacerbaciones que requieren hospitalización o visitas a los servicios de urgencia³³⁴. A partir de estas mejoras producidas por los corticoides, algunos estudios muestran la relación existente entre la entrada generalizada de estos tratamientos y la disminución de la mortalidad producida por el asma³³⁵.

En la Argentina se ha reportado que durante el período 2010 a 2018 hubo una significativa caída en las muertes por asma comparado con el período 1980 - 1989 ($145,9 \pm 28,58$ vs $43,1 \pm 5,2$; $p < 0,0001$), mostrando una significativa correlación entre una mayor venta de SABA frente a CI con las muertes por asma. En este sentido, el patrón de tratamiento se ha replanteado y esto se ha evidenciado con el hecho de que las ventas de SABA mostraron un descenso a partir del 2016 y fueron superados por las combinaciones de CI/LABA en 2019³³⁶.

La prescripción excesiva de SABA era habitual en América Latina. El reciente estudio SABINA III, realizado con pacientes asmáticos de seis países latinoamericanos, entre ellos la Argentina, ha evidenciado que las mayores prescripciones de SABA se asocian con una mayor tasa de incidencia de exacerbaciones graves (entre 1,31 y 3,08) y menores odds ratio de tener el asma al menos parcialmente controlado (entre 0,63 y 0,15)³³⁷.

329 Ministerio de Salud, 'Primera Encuesta de Prevalencia de Asma en población de 20 a 44 años en Argentina', (2015).

330 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Dr. Emilio Coni", Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", Ministerio de Salud de la Nación, 'Mortalidad por Asma de 5 a 39 años en Argentina, 1980-2016'.

331 Organización Panamericana de la Salud, 'La Carga de las Enfermedades Respiratorias Crónicas'.

332 WHO, 'Asma'.

333 Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales., *El impacto global de la Enfermedad Respiratoria*, Segunda edición ed. (Asociación Latinoamericana de Tórax, 2017).

334 Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales., *El impacto global de la Enfermedad Respiratoria*.

335 SuissaS., ErnstP., 'Inhaled corticosteroids: Impact on asthma morbidity and mortality', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107/6 (2001), 937-44; D'AmatoG., VitaleC., MolinoA., StanziolaA., SanduzziA., VatrellaA., MormileM., LanzaM., CalabreseG., AntonicelliL., D'AmatoM., 'Asthma-related deaths', *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 11/1 (2016), 37.

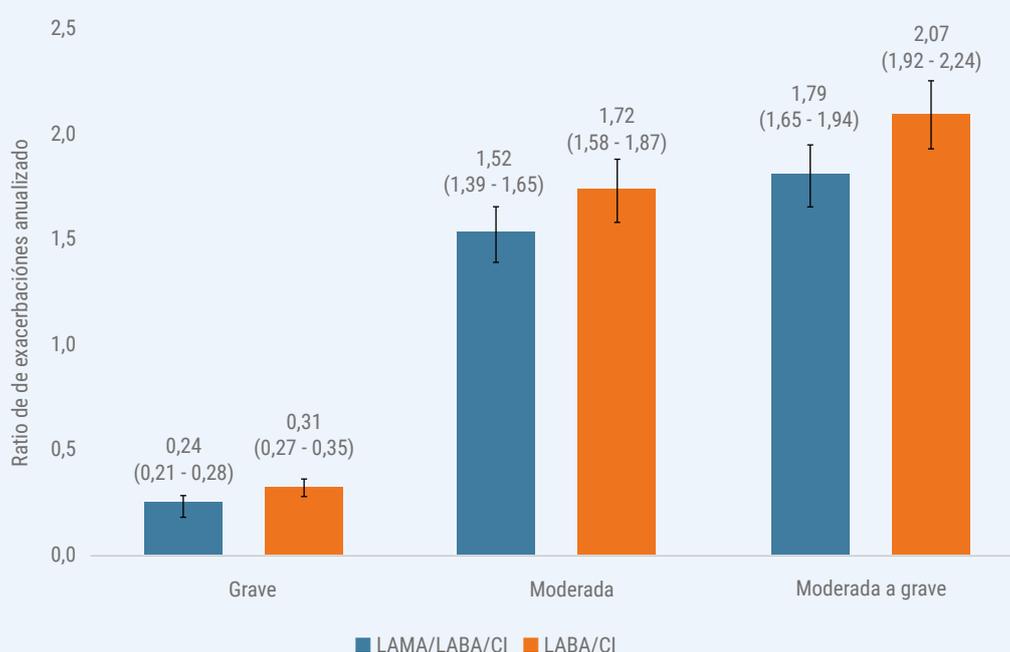
336 NanniniL. J., 'Ventas de medicamentos para enfermedades pulmonares obstructivas y mortalidad por asma en Argentina en los últimos 40 años', 21 (2021).

337 Montero-AriasF., GarcíaJ. C. H., GallegoM. P., AntilaM. A., SchonfeldtP., MattaruccioW. J., GallegosL. F. T., BeekmanM. J. H. I., 'Over-prescription of short-acting β -2-agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the Latin American cohort of the SABINA III study', *Journal of Asthma*, 60/3 (2023), 574-87.

Un meta-análisis realizado sobre 64 estudios en el tratamiento contra el asma expone que todas las estrategias basadas en la combinación de CI junto a un LABA son más efectivas y seguras que las diferentes monoterapias, ya sea con CI, LABA o con agonistas beta-2 de acción corta (SABA). Este estudio también demuestra que la doble terapia produce menos exacerbaciones, ya sean leves, moderadas o graves, que los distintos regímenes de monoterapia³³⁸.

Por su parte, un trabajo sobre dos estudios clínicos en fase 3 (TRIMARAN y TRIGGER) realizados en diferentes países, entre ellos la Argentina, sobre 1.153 y 1.433 pacientes, respectivamente, concluyó que el uso de la triple terapia LAMA/LABA/CI producía menos exacerbaciones que la terapia basada en LABA/CI. Así mismo, el tiempo hasta la primera exacerbación fue mayor en los pacientes tratados con la triple terapia frente a los tratados con la doble terapia (Figura 52)³³⁹.

FIGURA 52. TASA ANUALIZADA DE EXACERBACIONES DEL TRATAMIENTO DEL ASMA CON TRIPLE TERAPIA FRENTE A DOBLE TERAPIA



Fuente: adaptación de Virchow (2019)³⁴⁰

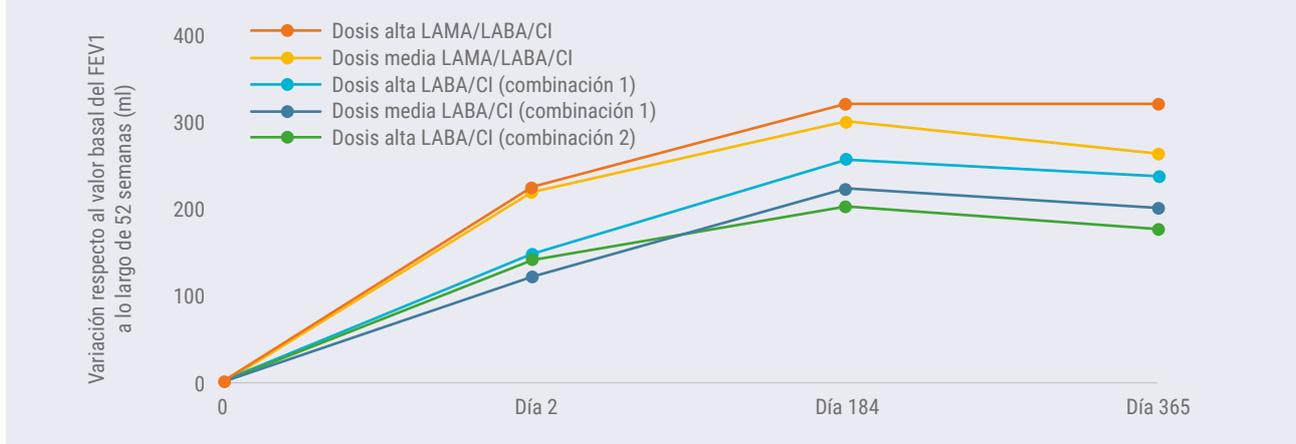
En el caso de que los pacientes con asma no se controlen adecuadamente con combinaciones LABA/CI se ha demostrado que podrían beneficiarse de la adición de un LAMA y el uso de un único inhalador. En concreto, el estudio IRIDIUM evaluó la eficacia y la seguridad de una combinación de LAMA/LABA/CI administrada una vez al día con un solo inhalador en pacientes con asma insuficientemente controlada mostrando un perfil de seguridad similar en todos los grupos de tratamiento y la triple terapia a dosis alta y media demostró una mejora de la función pulmonar frente a distintas combinaciones de CI/LABA en pacientes con asma insuficientemente controlada³⁴¹ (Figura 53).

³³⁸ Loymans R. J. B., Gempel I. A., Cohen J., Rubinstein S. M., Sterk P. J., Reddel H. K., Jüni P., Riet G. ter, 'Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis', *BMJ*, 348 (2014).

³³⁹ Virchow J. C., Kuna P., Paggiaro P., Papi A., Singh D., Corre S., Zuccaro F., Vele A., Kots M., Georges G., Petruzzelli S., Canonica G. W., 'Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials', *The Lancet*, 394/10210 (2019), 1737-49.

³⁴⁰ Virchow, Kuna, Paggiaro, Papi, Singh, Corre, Zuccaro, Vele, Kots, Georges, Petruzzelli, and Canonica, 'Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER)'.
³⁴¹ Kerstjens H. A. M., Maspero J., Chapman K. R., Zyl-Smit R. N. van, Hosoe M., Tanase A.-M., Lavecchia C., Pethe A., Shu X., D'Andrea P., 'Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study', *The Lancet Respiratory Medicine*, 8/10 (2020), 1000-1012.

FIGURA 53. VARIACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR CON TERAPIA LAMA/LABA/CI EN PACIENTES CON ASMA SINTOMÁTICA A PESAR DEL TRATAMIENTO CON DISTINTAS COMBINACIONES DE LABA/CI



Notas: FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo

Fuente: adaptación de Kerstjens (2020)³⁴²

En un estudio más reciente, donde compararon datos de hospitalización de la cohorte de un hospital de la Argentina a partir del estudio EAGLE de 1999 a 2004 con datos de 2017 a 2018 en el mismo centro hospitalario de la Argentina, donde la principal diferencia entre ambos periodos fue el acceso a medicación de mantenimiento y alivio y la eliminación de los SABA en el periodo más actual. Demostraron que el uso de terapia de mantenimiento, regímenes de alivio antiinflamatorio y una terapia CI/LABA (budesonida/formoterol) simultáneamente con la eliminación de SABA en todas las gravedades del asma podría ser una estrategia eficaz para prevenir las hospitalizaciones relacionadas con el asma³⁴³.

Por otra parte, diversos estudios han mostrado cómo diferentes medicamentos biológicos mejoran los síntomas, evitan exacerbaciones y, por ende, mejoran la calidad de los pacientes que padecen asma de moderada a grave^{344,345,346}. En una revisión sistemática realizada sobre 42 estudios de 32 países diferentes, la Argentina, Brasil y México entre ellos, mostró que el tratamiento con omalizumab estaba asociado con una mejora significativa en el corto plazo y reportaba pruebas sólidas de mejora después de 4 años en pacientes con asma alérgica grave. A su vez, el tratamiento con omalizumab reducía las exacerbaciones y los síntomas producidos por la enfermedad, así como mejoraba la función pulmonar y reducía las visitas a urgencias y hospitalizaciones. Según dicha revisión, estas mejoras aumentaban la calidad de vida de los pacientes con asma alérgica grave en más de un 46% después de 9 meses, con respecto al estado basal, según el Cuestionario de Calidad de Vida de los pacientes con Asma (AQLQ, por sus siglas en inglés)³⁴⁷. De igual manera, una revisión sobre 7 estudios clínicos en 4.308 pacientes demostró que el uso de omalizumab disminuía en un 47% el ratio de urgencias totales, así como un 52% el ratio de hospitalizaciones, un 43% el ratio de visitas médicas no programadas y un 61% el ratio de visitas a la sala de urgencias (Figura 54)³⁴⁸.

³⁴² Kerstjens, Maspero, Chapman, Zyl-Smit, Hosoe, Tanase, Lavecchia, Pethé, Shu, and D'Andrea, 'Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM)'.

³⁴³ Nannini L. J., Neumayer N. S., Brandan N., Fernández O. M., Flores D. M., 'Asthma-related hospitalizations after implementing SABA-free asthma management with a maintenance and anti-inflammatory reliever regimen', *European Clinical Respiratory Journal*, 9/1 (2022), 2110706.

³⁴⁴ Hossny E., Caraballo L., Casale T., El-Gamal Y., Rosenwasser L., 'Severe asthma and quality of life', *The World Allergy Organization Journal*, 10/1 (2017).

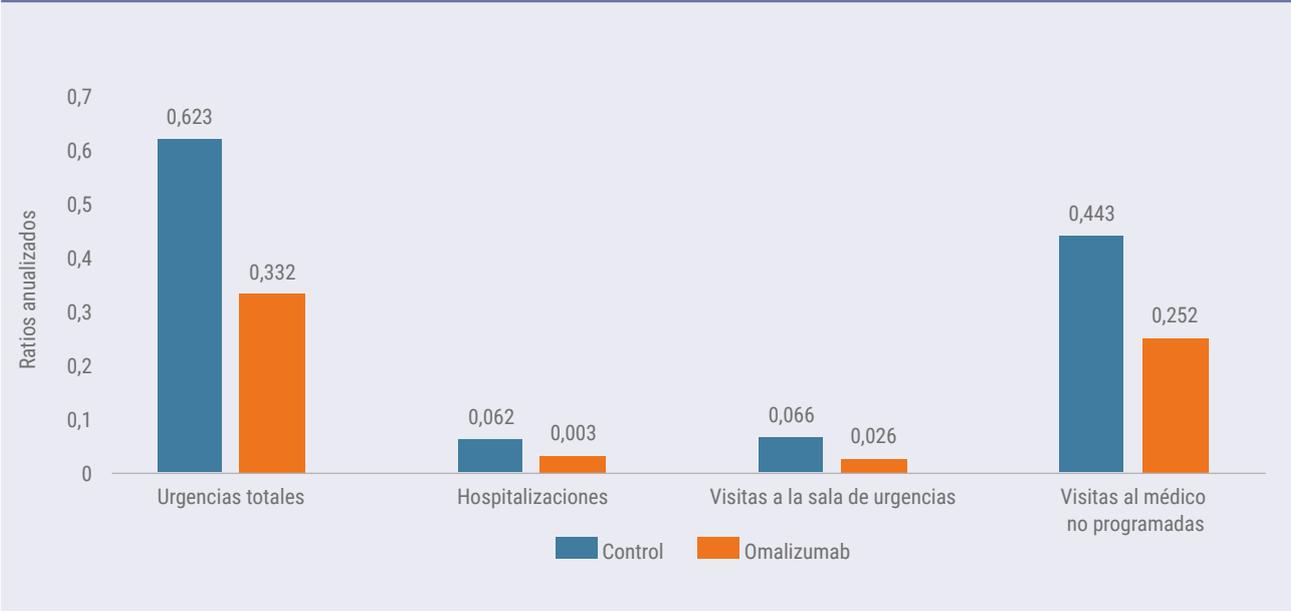
³⁴⁵ Upham J. W., Chung L. P., 'Optimising treatment for severe asthma', *The Medical Journal of Australia*, 209/2 (2018), S22-27.

³⁴⁶ Durán González A., JS. R., AL. N., GA., PR., PV., AL., 'Estado actual del uso de medicamentos biológicos en asma grave', *Methodo Investigación Aplicada a las Ciencias Biológicas*, 5/2 (2020).

³⁴⁷ MacDonald K. M., Kavati A., Ortiz B., Alhossan A., Lee C. S., Abraham I., 'Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018', *Expert Review of Clinical Immunology*, 15/5 (2019), 553-69.

³⁴⁸ Humbert M., Busse W., Hanania N. A., Lowe P. J., Canvin J., Erpenbeck V. J., Holgate S., 'Omalizumab in Asthma: An Update on Recent Developments', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2/5 (2014), 525-536.e1.

FIGURA 54. TASA ANUALIZADA DE VISITAS MÉDICAS EN PACIENTES CON ASMA TRATADOS CON OMALIZUMAB FRENTE AL GRUPO CONTROL (PLACEBO Y CUIDADO ESTÁNDAR)

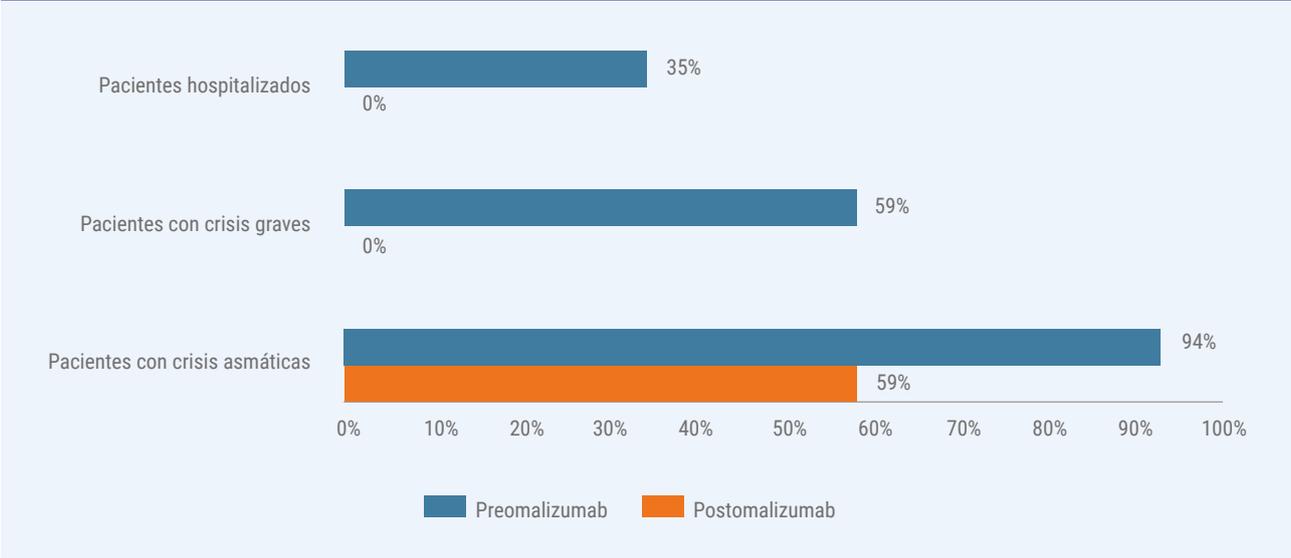


Fuente: adaptación de Humbert (2014)³⁴⁹



En el caso de población de la Argentina, un estudio de 73 pacientes infantiles demostró que el uso de omalizumab en pacientes con asma grave no controlada reducía en un 35% los pacientes con crisis asmáticas y en un 100% el número de hospitalizaciones y los pacientes con crisis graves. A su vez, el tratamiento con omalizumab reducía en un 20% las dosis de corticoides inhalados y el número de casos con corticoides orales continuos (Figura 55)³⁵⁰.

FIGURA 55. PORCENTAJE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASMA GRAVE CON EXACERBACIONES ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB EN LA ARGENTINA



Fuente: elaboración propia a partir de Giubergia (2019)³⁵¹

349 Humbert, Busse, Hanania, Lowe, Canvin, Erpenbeck, and Holgate, 'Omalizumab in Asthma'.

350 Giubergia V., Ramírez Farías M. J., Pérez V., Crespi N., Castaños C., 'Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma: Report of a local experience', Archivos Argentinos De Pediatría, 117/2 (2019), e115-20.

351 Giubergia, Ramírez Farías, Pérez, Crespi, and Castaños, 'Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma'.

Más recientemente, desde la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) del Ministerio de Salud de la Argentina, se ha valorado la calidad de evidencia en torno al uso de un medicamento biológico (mepolizumab) para el tratamiento del asma grave eosinofílica. A partir de la información de los ensayos clínicos más relevantes (SIRIUS, MUSCA y MENSA) se ha reportado con alta calidad de evidencia que el mepolizumab reduce en un 87% las exacerbaciones anuales en comparación al placebo, aunque sólo disminuye un 7% las exacerbaciones que requieren internación. Además, se ha demostrado que no hay diferencia significativa en la utilización de medicamentos de rescate comparado a placebo y que es capaz de mejorar el control del asma, la calidad de vida y la función pulmonar³⁵².

352 Partida-Gaytán A., Torre-Bouscoulet L., Macías M. P., Raimondi A., Pizzichini E., 'Mepolizumab para el tratamiento de asma grave eosinofílica', *Revista Alergia México*, 67 (2021).

3

HIGHLIGHTS

- La enfermedad del Parkinson es el trastorno neurológico que más está aumentando la discapacidad y la mortalidad en todo el mundo. En Latinoamérica también se ha reportado un aumento de la prevalencia, con estimaciones de afectación para la Argentina de 90.000 personas en el país.
- Las terapias actualmente disponibles tienen como objetivo preservar la autonomía de los pacientes el mayor tiempo posible, por lo que se debería iniciar el tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad. La terapia considerada más eficaz es la levodopa, aunque una monoterapia prolongada se ha asociado a fluctuaciones de la efectividad.
- Para mejorar el control de la sintomatología, se han propuesto combinaciones de la levodopa con fármacos con otros mecanismos de acción que potencien sus efectos y seguridad. La combinación levodopa/carbidopa ha demostrado mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos del control motor. La combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa B puede reducir las discinesias en un 40% de los pacientes, en comparación con el 27% de placebo.
- Los fármacos que se han aprobado para reducir los periodos de fases *off* son los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, que han demostrado efectos de más de 60 minutos en la reducción de la fase *off* y en el aumento de la fase *on*. Además, los antagonistas del receptor de adenosina demostraron reducir los episodios *off* y una mejora notable en la función motora en aproximadamente la mitad de los pacientes.
- Se espera que el manejo de la enfermedad del Parkinson mejorará en los próximos años, derivado de una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y la introducción de nuevas aproximaciones terapéuticas, como la inmunoterapia, las terapias celulares y las terapias génicas, que se encuentran en fase de investigación.

3.4.5 ENFERMEDAD DEL PARKINSON

La enfermedad del Parkinson es un trastorno neuro-degenerativo crónico, progresivo y de aparición lenta, que se caracteriza por la presencia de una sintomatología predominantemente motora, aunque muchos de sus síntomas no están asociados al aparato motriz. Los pacientes que padecen esta enfermedad sufren de temblores en reposo, rigidez, problemas al andar, cambios de personalidad, problemas de sueño, insomnio y problemas de deglución, entre otros muchos³⁵³. Toda esta sintomatología tiene un gran impacto, no solo en la calidad de vida del paciente, sino también en sus familiares.

Se ha estimado una prevalencia mundial de la enfermedad del Parkinson de más del 1% en pacientes mayores de 65 años³⁵⁴. Dado que la enfermedad aumenta con la edad, se espera que para 2030 su prevalencia aumentará³⁵⁵ como resultado del envejecimiento de la población³⁵⁶. Actualmente, la discapacidad y la mortalidad relacionadas con la enfermedad de Parkinson están aumentando más rápidamente que las debidas a cualquier otro trastorno neurológico³⁵⁷. En el caso de Latinoamérica, la prevalencia también ha aumentado en los últimos años y se ha estimado en un 2%, en línea con la de otros países de altos ingresos³⁵⁸. En la Argentina se calcula que más de 90.000 personas conviven con esta enfermedad³⁵⁹.

Aunque en la actualidad no existe cura para la enfermedad del Parkinson, los medicamentos disponibles son eficaces en el control de la sintomatología. El descubrimiento de niveles anormalmente bajos de dopamina en cerebros de pacientes que habían padecido la enfermedad del Parkinson motivó en 1961 el primer ensayo aleatorizado con el tratamiento de levodopa. Los resultados de dicho ensayo fueron totalmente disruptivos en comparación de las terapias que se habían llevado a cabo hasta el momento. Según dicho estudio, la levodopa mejoraba notablemente la sintomatología motora, así como los problemas del habla³⁶⁰. Posteriores ensayos confirmaron los beneficios a corto y largo plazo de levodopa.

No obstante, el tratamiento con levodopa durante largos periodos de tiempo está asociado con fluctuaciones de efectividad en el control del aparato motor y la disquinesia³⁶¹. Estas fluctuaciones se representan por periodos en los que la medicación es efectiva (fases *on*) y periodos en los que la medicación no hace efecto (fases *off*)³⁶². Dichas variaciones en la efectividad conllevan un aumento de las discinesias y desgaste de las funciones motoras, lo que influye en el abordaje clínico de la enfermedad. Para evitar estos problemas, se han planteado diferentes estrategias, como retrasar o limitar el tratamiento con levodopa, aunque ello conlleva otros problemas, como un pobre control de la sintomatología de la enfermedad³⁶³.

La estrategia definitiva que se ha planteado es mejorar la eficacia y la seguridad de la levodopa y tratar los síntomas no motores, por lo que la práctica habitual es la administración del fármaco junto a otros medicamentos que presenten mecanismos de acción alternativos y que sean capaces de reforzar su eficacia y seguridad³⁶⁴. Entre ellos, el más habitual es la carbidopa, un fármaco del grupo de inhibidores de la descarboxilasa, que per-

³⁵³ WHO, Chapter 3: Neurological disorders: a public health approach, (2006).

³⁵⁴ Herdoíza J. P. M., Perero P. S. M., AIL. E., Mercado E. R. I., Moreira-Vera D. V., 'Prevalencia de la Enfermedad de Parkinson: Estudio Puerta-Puerta en la Provincia de Manabí-Ecuador.'

³⁵⁵ Marras C., Beck J. C., Bower J. H., Roberts E., Ritz B., Ross G. W., Abbott R. D., Savica R., Van Den Eeden S. K., Willis A. W., Tanner C. M., Parkinson's Foundation P4 Group, 'Prevalence of Parkinson's disease across North America', *NPJ Parkinson's disease*, 4 (2018), 21; Santos García D., Blázquez-Estrada M., Calopa M., Escamilla-Sevilla F., Freire E., García Ruiz P. J., Grandas F., Kulisevsky J., López-Manzanares L., Martínez Castrillo J. C., Mir P., Pagonabarraga J., Pérez-Errazquin F., Salom J. M., Tijero B., Valdeoriola F., Yáñez R., Avilés A., Luquín M.-R., 'Present and Future of Parkinson's Disease in Spain: PARKINSON-2030 Delphi Project', *Brain Sciences*, 11/8 (2021), 1027.

³⁵⁶ Organización Panamericana de la Salud, 'Carga de las Condiciones Neurológicas - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud', (2021).

³⁵⁷ WHO, 'Parkinson disease', (2022).

³⁵⁸ Llibre-Guerra J. J., Prina M., Sosa A. L., Acosta D., Jimenez-Velazquez L. Z., Guerra M., Salas A., Llibre-Guerra J. C., Valvuedia, Peeters G., Ziegemeier E., Acosta L., Tanner C., Juncos J., Rodriguez J. J. L., 'Prevalence of parkinsonism and Parkinson disease in urban and rural populations from Latin America: A community based study', *The Lancet Regional Health - Americas*, 7 (2022).

³⁵⁹ TÉLAM, 'En Argentina cien mil personas viven con Parkinson'.

³⁶⁰ Goetz C. G., 'The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*; 1/1 (2011).

³⁶¹ Vijayakumar D., Jankovic J., 'Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia', *Drugs*, 76/7 (2016), 759-77.

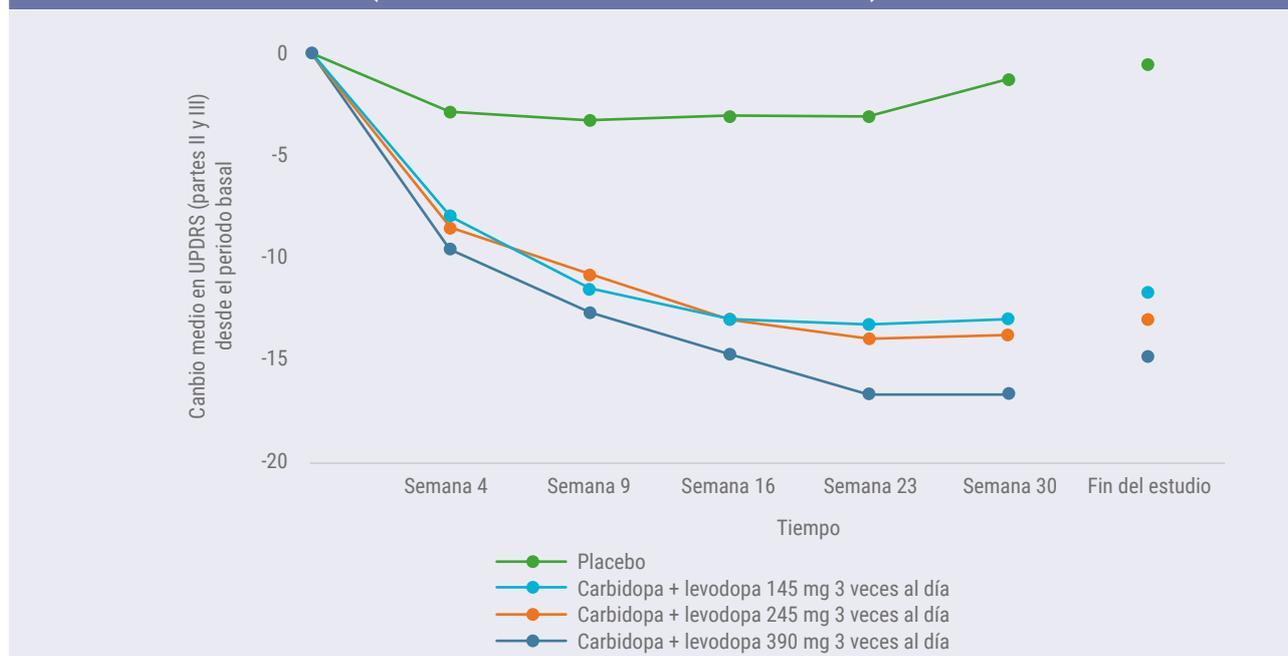
³⁶² Rizek P., Kumar N., Jog M. S., 'An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease', *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*, 188/16 (2016), 1157-65.

³⁶³ Ahlskog J. E., Muentner M. D., 'Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature', *Movement Disorders*, 16/3 (2001), 448-58.

³⁶⁴ Kulisevsky J., 'Pharmacological management of Parkinson's disease motor symptoms: update and recommendations from an expert', *Revista De Neurologia*, 75/s04 (2022), S1-10.

mite aumentar los efectos de la levodopa, disminuyendo la velocidad de eliminación periférica del compuesto. El efecto de la combinación en la calidad de vida y en los resultados en salud de los pacientes con Parkinson se muestra en un estudio realizado en 381 pacientes en el que se comparaba el efecto de carbidopa más levodopa en tres regímenes diferentes (145 mg, 245 mg y 390 mg, 3 veces al día) frente a placebo. En dicho estudio, la mejora promedio en la escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson (UPDRS, por sus siglas en inglés) en las partes II y III desde el periodo basal fue de 11,7 (145 mg), 12,9 (245 mg) y 14,9 (390 mg) en los diferentes tratamientos con carbidopa más levodopa, frente a la mejora del 0,6 en la misma escala en la población placebo (Figura 56)³⁶⁵.

FIGURA 56. VARIACIÓN PROMEDIO EN LA PUNTUACIÓN DE LA UPDRS (PARTES II Y III) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON (CARBIDOPA+LEVODOPA VERSUS PLACEBO)



Nota: UPDRS: escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson

Fuente: adaptación de Dhall (2016)³⁶⁶

En los últimos años se han empleado otros fármacos para mejorar la efectividad y seguridad de levodopa o como alternativa a la monoterapia prolongada, entre los que se incluyen los inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B), los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y los antagonistas del receptor de adenosina³⁶⁷. La mejora en la eficacia de este tipo de combinaciones se muestra en un estudio que investiga el efecto de la safinamida (IMAO-B) en combinación con levodopa en 431 pacientes tras un seguimiento de 2 años. Dicho estudio muestra que el 40% de los pacientes tratados con safinamida en un régimen de 100mg/día, había conseguido una disminución de la discinesia, frente al 27% de los pacientes que recibieron placebo. De igual manera, se expuso que una menor proporción de los pacientes tratados con safinamida reportaron un incremento de los síntomas, en ambos regímenes, en comparación con la población que recibió placebo. También la población que no notó una mejora fue menor para las dos subpoblaciones tratadas con safinamida que la población a la que se le administró placebo³⁶⁸.

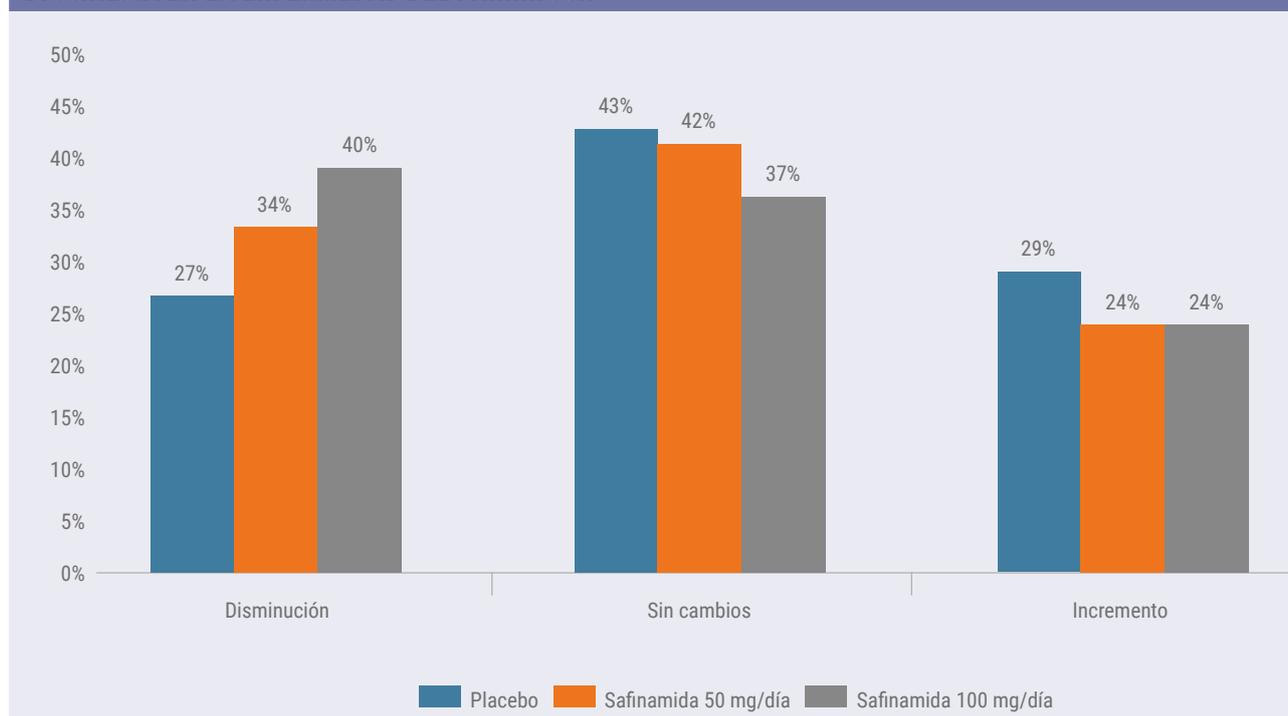
³⁶⁵ DhallR., KreitzmanD. L., 'Advances in levodopa therapy for Parkinson disease: Review of RYTARY (carbidopa and levodopa) clinical efficacy and safety', *Neurology*, 86/14 Supplement 1 (2016), S13-24.

³⁶⁶ Dhall and Kreitzman, 'Advances in levodopa therapy for Parkinson disease'.

³⁶⁷ TakahashiM., FujitaM., AsaiN., SakiM., MoriA., 'Safety and effectiveness of istradefylline in patients with Parkinson's disease: interim analysis of a post-marketing surveillance study in Japan', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19/15 (2018), 1635-42.

³⁶⁸ CattaneoC., FerlaR. L., BonizzoniE., SardinaM., 'Long-Term Effects of Safinamide on Dyskinesia in Mid- to Late-Stage Parkinson's Disease: A Post-Hoc Analysis', *Journal of Parkinson's Disease*, 5/3 (2015), 475-81.

FIGURA 57. PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIFERENTES CAMBIOS EN LA ESCALA DE VALORACIÓN DE LA DISCINESIA EN LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON



Fuente: adaptación de Cattaneo (2015)³⁶⁹

Otros medicamentos pertenecientes al grupo de los inhibidores de la monooxidasa (IMAO), como la selegilina, pueden ayudar a las personas con la enfermedad de Parkinson, disminuyendo la dosis de levodopa necesaria para controlar los síntomas. Recientemente, los resultados de un meta-análisis han demostrado que la selegilina en combinación con levodopa es superior a la monoterapia para la mejora de los síntomas clínicos en pacientes con Parkinson. Además, el perfil de seguridad de la terapia combinada es comparable al de la monoterapia con levodopa³⁷⁰.

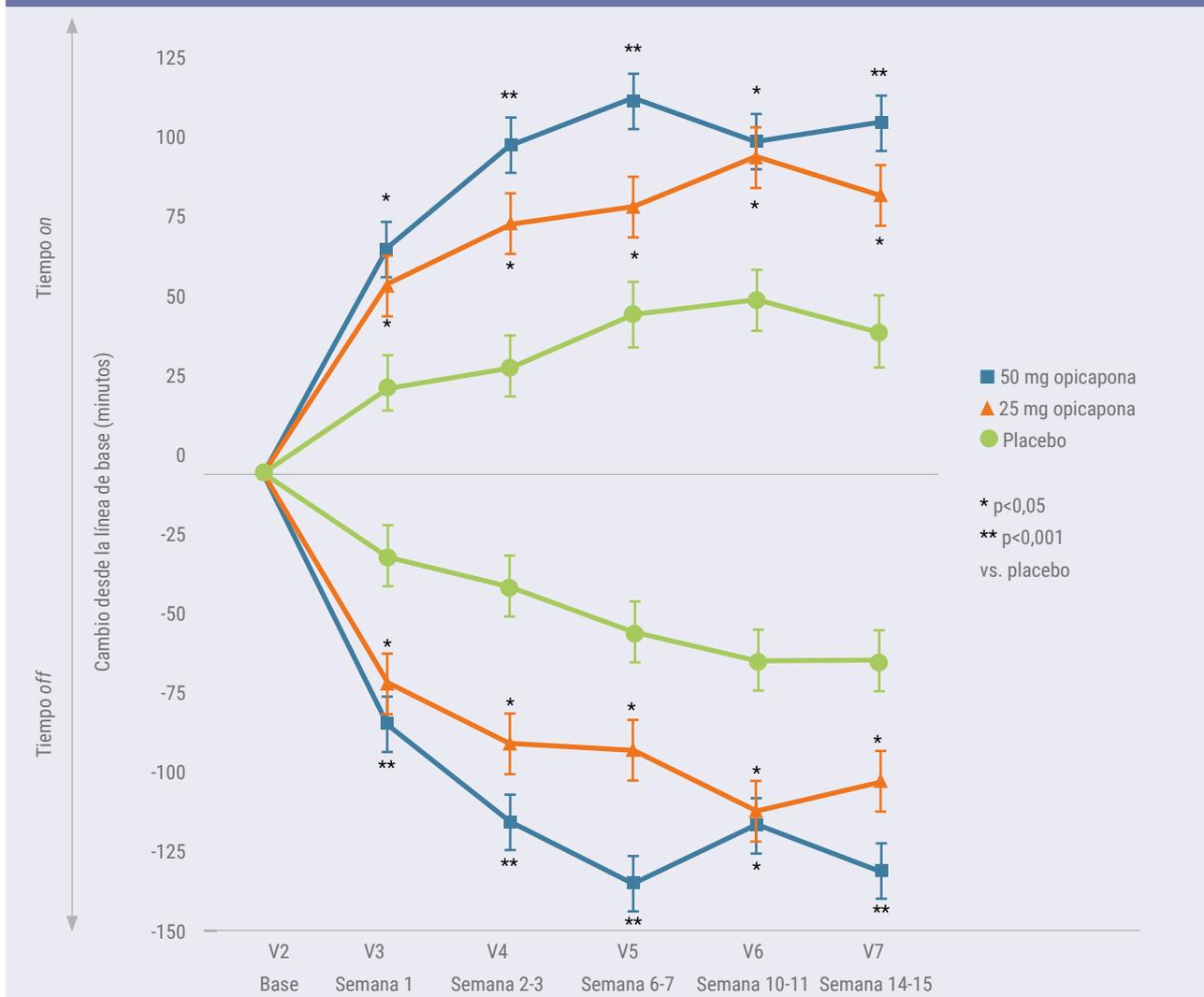
Otro de los medicamentos aprobados en los últimos años para su dispensación junto a levodopa es la opicapona, un fármaco del grupo ICOMT. Un estudio realizado sobre dos estudios clínicos de 1.017 pacientes, demostró que la administración de opicapona junto a levodopa, tanto del régimen de 25 mg diarios como de 50 mg diarios, reducía significativamente el tiempo *off* del tratamiento (reducción de 37,4 minutos y 64,4 minutos respectivamente frente a placebo). Igualmente, el tiempo en fase *on* de la terapia se incrementaba en 42,7 y 64,7 minutos, para el tratamiento con opicapona 25 mg y 50 mg, respectivamente, frente a placebo³⁷¹.

³⁶⁹ Cattaneo, Ferla, Bonizzoni, and Sardina, 'Long-Term Effects of Safinamide on Dyskinesia in Mid- to Late-Stage Parkinson's Disease'.

³⁷⁰ JiangD.-Q., LiM.-X., JiangL.-L., ChenX.-B., ZhouX.-W., 'Comparison of selegiline and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in the treatment of Parkinson's disease: a meta-analysis', *Aging Clinical and Experimental Research*, 32/5 (2020), 769-79.

³⁷¹ LeesA. J., FerreiraJ., RascolO., ReichmannH., StocchiF., TolosaE., PoeweW., 'Opicapone for the management of end-of-dose motor fluctuations in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA', *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17/7 (2017), 649-59.

FIGURA 58. CAMBIOS EN EL TIEMPO EN LAS FASES ON Y OFF DURANTE EL TRATAMIENTO CON OPICAPONA Y PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DEL PARKINSON



Fuente: adaptación de Lees (2017)³⁷²

En el ámbito latinoamericano, el efecto del tratamiento de la combinación de levodopa y un fármaco de tipo ICOMT, la entacapona, se puede observar en un estudio realizado en 479 pacientes de 12 países diferentes, con Argentina, Chile, Colombia y México entre ellos. El trabajo mostró que la combinación con levodopa lograba una mejora del estado general en el 82,2% de los pacientes con respecto a su estado basal tras 20 semanas de tratamiento, el resto de los pacientes fueron evaluados como "sin cambios" (10,9%) y sólo el 6,9% de los pacientes habían visto deteriorado su estado de salud³⁷³.

Otra de las formas innovadoras para aumentar la efectividad del tratamiento con levodopa es el uso de nuevas formas de administración, como la nueva versión inhalada de la levodopa para el alivio de los episodios *off*³⁷⁴ y la infusión intra-yeyunal continua del gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCIG, por sus siglas en inglés). Esta terapia consiste en la administración directa del fármaco en el intestino mediante una bomba conectada a una sonda. Este tipo de administración mejora y alarga la absorción del fármaco, manteniendo sus efectos durante un mayor tiempo. Un estudio sobre la efectividad de esta terapia en pacientes con fluctuaciones motoras mues-

³⁷² Lees, Ferreira, Rascol, Reichmann, Stocchi, Tolosa, and Poewe, 'Opicapone for the management of end-of-dose motor fluctuations in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA'.

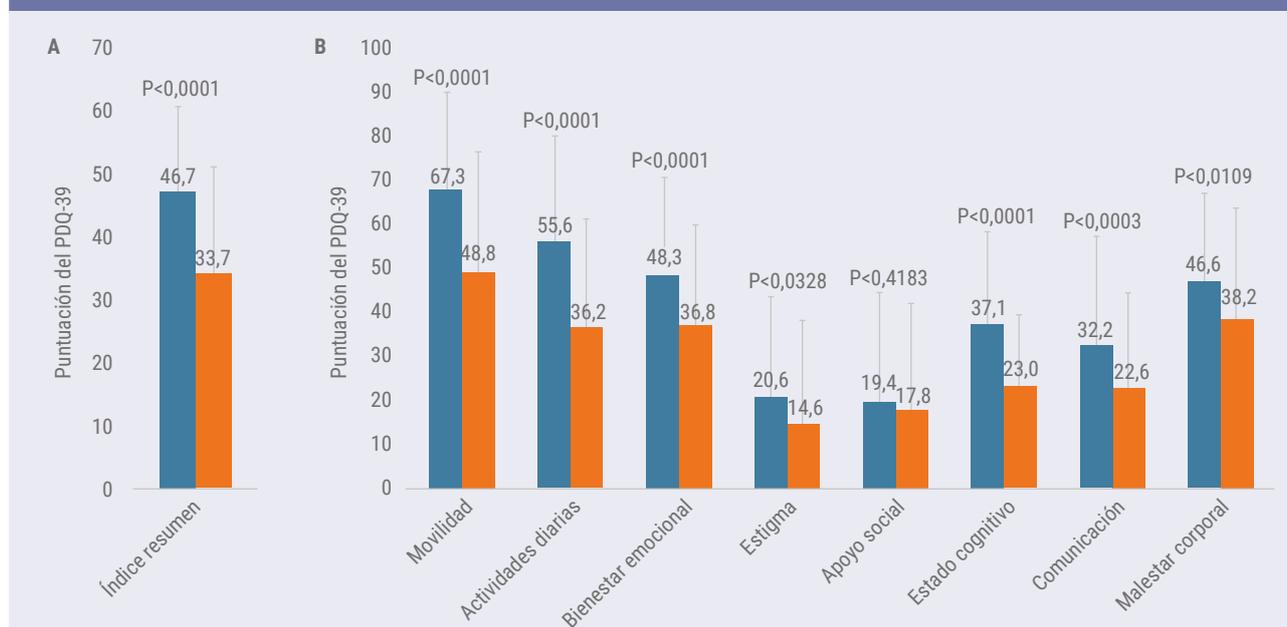
³⁷³ GershanikO., EmreM., BernhardG., SauerD., 'Efficacy and safety of levodopa with entacapone in Parkinson's disease patients suboptimally controlled with levodopa alone, in daily clinical practice: an international, multicentre, open-label study', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27/6 (2003), 963-71.

³⁷⁴ 'Acorda Therapeutics Announces FDA Approval of INBRIJA™ (levodopa inhalation powder)', (2018).

tra reducciones en la discinesia diurna en un 75% de los pacientes 24 horas después del inicio del tratamiento. Así mismo, ninguno de los pacientes presenta un empeoramiento de la discinesia después de una mediana de seguimiento de 28 meses³⁷⁵.

Más recientemente, en un estudio para evaluar el efecto del tratamiento con LCIG en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, demostraron que el LCIG mejora la calidad de vida, lo que se asoció a mejoras en los síntomas motores y no motores, el bienestar emocional y la satisfacción con el tratamiento³⁷⁶. En el estudio emplearon el Cuestionario de la Enfermedad de Parkinson (PDQ-39) de 39 preguntas para valorar la calidad de vida, mostrando una reducción del 28% en las puntuaciones del PDQ-39 tras 6 meses de tratamiento, lo cual es un resultado clínicamente relevante de acuerdo a la Sociedad para la Toma de Decisiones Médicas (que afirma que los pacientes parecen ser capaces de detectar y valorar los beneficios cuando los cambios son superiores a aumentos del 7% en instrumentos de calidad de vida o escalas de dolor)³⁷⁷. Además, los cambios fueron estadísticamente significativos en todos los dominios del PDQ-39, excepto en el “apoyo social” (Figura 59).

FIGURA 59. RESULTADOS EN CALIDAD DE VIDA (PDQ-39) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA ANTES Y TRAS 6 MESES DE TRATAMIENTO CON LCIG



Notas: PDQ-39: cuestionario de 39 ítems sobre la enfermedad de Parkinson. **A** Índice resumen. **B** Puntuaciones de dominio. Barras blancas: datos al inicio, barras negras: datos en la visita final. Valores de p para la comparación de las puntuaciones del PDQ-39 entre la visita final y la inicial. Los valores se dan como media ± DE. LCIG: gel intestinal de levodopa-carbidopa

Fuente: adaptación de Valldeoriola (2021)³⁷⁸

Por su parte, el tratamiento con LCIG también mejoró significativamente la media en la UPDRS, con mejora en los síntomas motores (UPDRS III) y en las complicaciones motoras (UPDRS IV), en concreto, la media de horas diarias de la fase *off* se redujo de 5,78 ±3,00 a 2,34 ±2,84 en la visita final (P < 0,0001), mientras que la media del tiempo total diario en la fase *on* con discinesia disminuyó de 4,6 ±4,8 al inicio a 3,5 ± 4,0 en la visita final, aunque esta reducción no alcanzó el nivel de significación estadística (p = 0,077). Además, en el estudio la mejora en los síntomas no motores se valoró con la escala de síntomas no motores (NMSS, por sus siglas en inglés), mostrando una mejora significativa en todos los dominios pero, sobre todo, en los de sueño/fatiga y afección gastrointestinal³⁷⁹.

375 CruseB., Morales-BriceñoH., ChangF. C. F., MahantN., HaA. D., KimS. D., WolfeN., KwanV., TsuiD. S., GriffithJ. M., GaleaD., FungV. S. C., '24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel may reduce troublesome dyskinesia in advanced Parkinson's disease', *npj Parkinson's Disease*, 4/1 (2018), 1–5.

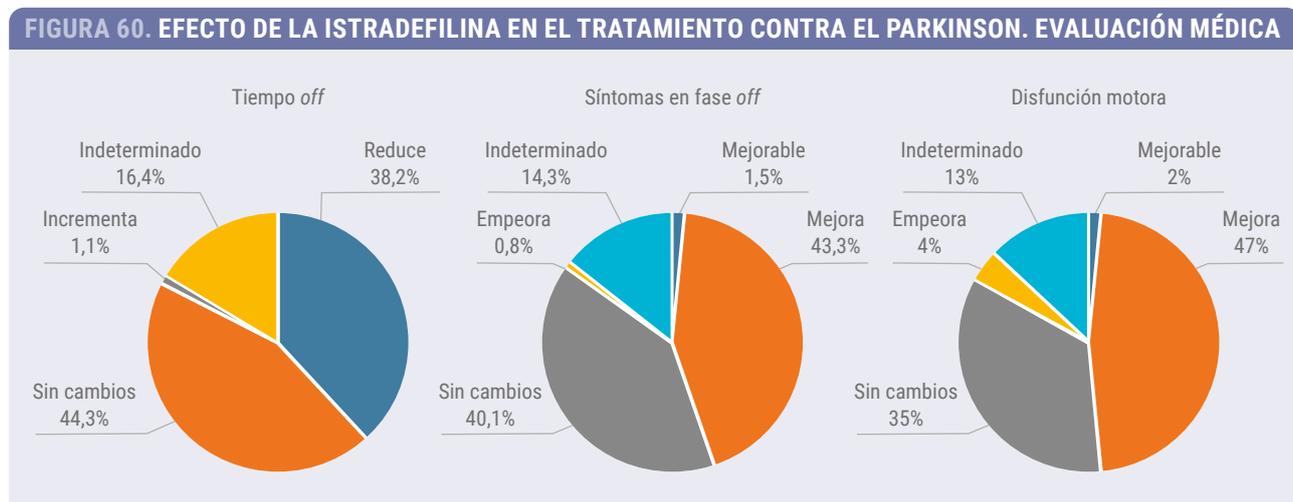
376 ValldeoriolaF., CatalánM. J., Escamilla-SevillaF., FreireE., et al, 'Patient and caregiver outcomes with levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease', *NPJ Parkinson's disease*, 7/1 (2021), 108.

377 BarrettB., BrownD., MundtM., BrownR., 'Sufficiently important difference: expanding the framework of clinical significance', *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 25/3 (2005), 250–61.

378 Valldeoriola, Catalán, Escamilla-Sevilla, Freire, and et al, 'Patient and caregiver outcomes with levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease'.

379 Valldeoriola, Catalán, Escamilla-Sevilla, Freire, and et al, 'Patient and caregiver outcomes with levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease'.

En el año 2019, la FDA aprobó la istradefilina, un antagonista del receptor de adenosina, como medicamento para reducir los episodios *off* en el tratamiento con levodopa³⁸⁰. La efectividad de este nuevo compuesto quedó de manifiesto en un estudio realizado en 476 pacientes durante un periodo de seguimiento de un año. El estudio mostró que el tratamiento combinado de istradefilina junto a levodopa reducía el tiempo *off* en un 38,2% de los pacientes; que los síntomas durante los periodos *off* mejoraban en un 44,8% de los pacientes; y que el 48,5% de los pacientes lograban una mejora o mejora notable en los problemas de función motora. Así mismo, según la evaluación médica, el tratamiento se calificó como efectivo en el 61,3% de los pacientes³⁸¹.



Fuente: adaptación de Takahasi (2018)³⁸²

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson, en un estudio que incluyó a pacientes de un centro hospitalario de Colombia se ha valorado que los peores puntajes en la escala PDQ-39 se asociaron a la necesidad de un cuidador, el mayor tiempo de evolución de la enfermedad y unas altas puntuaciones de la escala UPDRS en la parte I que se refiere a la evaluación de la mente, el comportamiento y el estado de ánimo y en la parte II que incluye la autoevaluación de las actividades de la vida diaria³⁸³.

Recientemente, se están introduciendo una gran variedad de tratamientos experimentales, planteando que el manejo de la enfermedad evolucionará significativamente en los próximos años. Por un lado, una mayor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y el descubrimiento de la α -sinucleína han permitido incluir la inmunoterapia como una nueva propuesta de tratamiento, si bien continúa en estudio para comprobar su eficacia. Hasta la fecha, los estudios clínicos (SPARK y PASADENA) no han demostrado la eficacia de los anticuerpos monoclonales contra la α -sinucleína en fases tempranas de la enfermedad del Parkinson. A pesar de los desalentadores resultados preliminares, la introducción de tecnologías emergentes puede ayudar a abordar los desafíos en la inmunoterapia³⁸⁴.

Finalmente, el uso de terapias celulares y génicas está cobrando gran interés para sustituir la función de las neuronas dopaminérgicas perdidas³⁸⁵. En concreto, la terapia génica se ha propuesto como una vía prometedora para la enfermedad del Parkinson, con el potencial de modificar el curso de la enfermedad e incluso erradicarla al completo³⁸⁶. Se trata de una aproximación terapéutica muy novedosa, que aún se encuentra en fase de estudio. Hasta el momento, existe un amplio abanico de terapias, tanto sintomáticas como modificadoras de la enfermedad, que se están probando en clínica³⁸⁷.

³⁸⁰ FDA Approves Nouriaz (istradefylline) as an Add-On Drug to Treat Off Episodes in Adults with Parkinson's Disease.

³⁸¹ Takahashi, Fujita, Asai, Saki, and Mori, 'Safety and effectiveness of istradefylline in patients with Parkinson's disease'.

³⁸² Takahashi, Fujita, Asai, Saki, and Mori, 'Safety and effectiveness of istradefylline in patients with Parkinson's disease'.

³⁸³ Palacios Sánchez E., González A. V., Vicuña J. A., Villamizar L., 'Calidad de vida en los pacientes con enfermedad de Parkinson valorados en un hospital universitario de Bogotá, Colombia', *Neurología Argentina*, 11/3 (2019), 151-58.

³⁸⁴ Xiao B., Tan E.-K., 'Immunotherapy trials in Parkinson's disease: challenges', *Journal of Translational Medicine*, 21/1 (2023), 178.

³⁸⁵ Stoker T. B., Barker R. A., 'Recent developments in the treatment of Parkinson's Disease', *F1000Research*, 9 (2020), F1000 Faculty Rev-862.

³⁸⁶ Shalaby K. E., El-Agnaf O. M. A., 'Gene-Based Therapeutics for Parkinson's Disease', *Biomedicines*, 10/8 (2022), 1790.

³⁸⁷ McFarthing K., Buff S., Rafaloff G., Dominey T., Wyse R. K., Stott S. R. W., 'Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2020', *Journal of Parkinson's Disease*, 10/3 (2020), 757-74.

3

HIGHLIGHTS

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que afecta al sistema nervioso central y que suele conducir a la discapacidad física y, con frecuencia, al deterioro cognitivo de los pacientes. Su prevalencia global ha aumentado en los últimos años, alcanzando una tasa de 35,9 casos cada 100.000 habitantes. En la Argentina se han reportado tasas más altas que en otros países latinoamericanos, con más de 40 casos por cada 100.000 habitantes.
- A pesar de que la enfermedad se considera incurable en la actualidad, el desarrollo de fármacos modificadores de la enfermedad y de moléculas de segunda generación ha supuesto un importante avance para obtener alternativas terapéuticas que combinen una alta eficacia con un perfil de seguridad favorable.
- Los primeros tratamientos capaces de modificar el curso de la enfermedad fueron el acetato de glatiramer, que demostró reducir un 29% la tasa anualizada de recaídas frente al placebo, y el interferón b 1-a, que demostró reducir un 37% la progresión de la enfermedad frente a placebo.
- El primer fármaco oral aprobado fue el fingolimod, cuyo tratamiento derivó en un aumento del 44% en los pacientes libres de lesiones con respecto al estado basal, si bien se asociaba a efectos secundarios cardíacos, por lo que se desarrollaron otros fármacos, como siponimod, ozanimod y ponesimod, cuya eficacia y seguridad ha sido probada.
- Los anticuerpos monoclonales humanizados han demostrado reducir la media de lesiones, recaídas y empeoramiento de la discapacidad. El ocrelizumab demostró su eficacia frente al interferón β 1-a, con un 94% de lesiones menos en comparación. Más recientemente, se ha aprobado el ofatumumab, que ofrece al paciente la comodidad de autoadministrarse el medicamento.
- El desarrollo de nuevas estrategias inmunoterapéuticas para abordar la actividad inflamatoria presente en el sistema nervioso plantea un futuro prometedor para el manejo de la enfermedad.

3.4.6 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante e inflamatoria que afecta al sistema nervioso central, considerada generalmente de carácter autoinmune³⁸⁸. La desmielinización de las células nerviosas conlleva la cicatrización de estas y acarrea un retraso o incluso la interrupción de los mensajes del sistema nervioso. Estas lesiones producen los diferentes síntomas que, dependiendo de las zonas afectadas, son fatiga, visión borrosa, debilidad en las extremidades, ataxia, inestabilidad y pérdida sensorial, entre otros³⁸⁹. El aumento de estas lesiones, y su desarrollo de forma continuada, a menudo conduce a la discapacidad física y, con frecuencia, al deterioro cognitivo de los pacientes que padecen la enfermedad³⁹⁰. Aproximadamente al 85% de los pacientes se les diagnostica esclerosis remitente-recidivante, que está caracterizada por exacerbaciones o brotes agudos de disfunción neurológica, seguidos de recuperación. Entre el 40-50% de estas recaídas puede conllevar una incompleta recuperación, generando una discapacidad permanente³⁹¹.

La esclerosis múltiple supone la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes, cuyo diagnóstico suele comenzar a los 25-30 años, afectando de manera más frecuente a mujeres³⁹². La prevalencia global de la enfermedad ha aumentado en los últimos años, hasta afectar en el año 2020 a 2,8 millones de personas en el mundo, lo que se corresponde con una tasa de 35,9 casos por cada 100.000 habitantes³⁹³. La prevalencia e incidencia de la EM también está aumentando en Latinoamérica, con ratios de prevalencia que oscilan entre 5 y 15 casos por cada 100.000 habitantes en la mayoría de los países³⁹⁴. Para la Argentina, diversos estudios sobre distintas zonas geográficas del país muestran que la prevalencia de la EM se sitúa entre 23,8 y 48,3 casos por 100.000 habitantes^{395,396,397} una tasa mayor que la que muestran países como Ecuador (0,75), Colombia (1,5) o México (30,0)³⁹⁸.

En la actualidad no existe una cura para la EM. Aun así, los fármacos disponibles permiten acelerar la recuperación después de las exacerbaciones, desacelerar el avance de la enfermedad y controlar los síntomas, mejorando con ello la calidad de vida del paciente. Desde la década de los 50, diversos estudios demostraron que la corticotropina mejoraba la velocidad de recuperación de las recaídas, pero sin ninguna evidencia de que este y otros tratamientos basados en corticoides mejoraran el estado de salud de los pacientes a largo plazo³⁹⁹. Este tipo de terapias fueron las utilizadas durante casi 60 años, hasta mediados de la década de los 90, con la introducción de los primeros tratamientos modificadores de la enfermedad.

En los últimos años se han aprobado numerosos tratamientos para la EM, capaces de modificar el curso de la enfermedad. Los primeros modificadores aprobados fueron los interferones β 1-a y 1-b y el acetato de glatiramer⁴⁰⁰. Un estudio sobre la efectividad del acetato de glatiramer en 339 pacientes mostró que el fármaco reducía en un 10,8% el número de lesiones frente a placebo, así como un 29% la tasa anualizada de recaídas⁴⁰¹. La efectividad de los interferones también quedó demostrada en diversos estudios, en los

388 WHO (ed.), *Neurological disorders: public health challenges*, (World Health Organization, 2006).

389 Multiple Sclerosis International Federation, 'What is MS?'; WallinM. T., CulpepperW. J., NicholsE., BhuttaZ. A., et al, 'Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016', *The Lancet Neurology*, 18/3 (2019), 269–85.

390 WHO, ed, *Neurological disorders*.

391 LublinF. D., BaierM., CutterG., 'Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis', *Neurology*, 61/11 (2003), 1528–32.

392 Pérez-CarmonaN., Fernández-JoverE., SempereA. P., 'Epidemiología de la esclerosis múltiple en España: Neurología.com', (2019).

393 WaltonC., KingR., RechtmanL., KayeW., LerayE., MarrieR. A., RobertsonN., La RoccaN., UitdehaagB., van der Meil., WallinM., HelmeA., Angood NapierC., RijkeN., BanekeP., 'Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition', *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26/14 (2020), 1816–21.

394 NegrottoL., CorrealeJ., 'Evolution of multiple sclerosis prevalence and phenotype in Latin America', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 22 (2018), 97–102.

395 CristianoE., PatruccoL., MiguezJ., GiuntaD., et al, 'Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9 (2016), 91–94.

396 MellingerS., DiasD., FloresN., PalavecinoA., et al, 'Multiple sclerosis prevalence in Salta City, Argentina', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 25 (2018), 212–15.

397 LueticG. G., MenichiniM. L., 'Prevalence of Multiple Sclerosis in Rosario, Argentina', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 55 (2021), 103212.

398 Negrotto and Correale, 'Evolution of multiple sclerosis prevalence and phenotype in Latin America'.

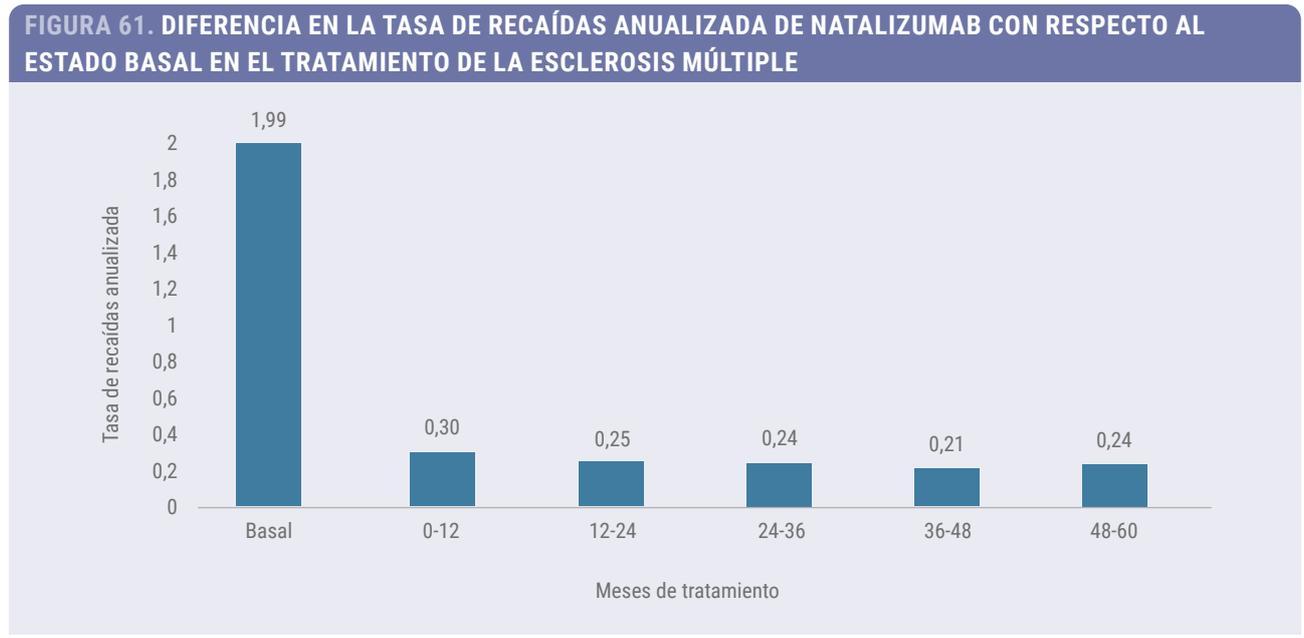
399 'Cooperative Study in the Evaluation of Therapy in Multiple Sclerosis. ACTH vs. Placebo—Final Report - PubMed'; MillerH., NewellD. J., RidleyA., 'Multiple Sclerosis. Treatment of Acute Exacerbations With Corticotrophin (A.C.T.H.) - PubMed', (1961).

400 TintoreM., Vidal-JordanaA., Sastre-GarrigaJ., 'Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside', *Nature Reviews Neurology*, 15/1 (2019), 53–58.

401 ComiG., FilippiM., WolinskyJ. S., 'European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis', *Annals of Neurology*, 49/3 (2001), 290–97.

cuales la tasa anualizada de recaídas disminuía en un 32% y 28% frente a placebo para interferón β 1-a y 1-b, respectivamente. A su vez, el interferón β 1-a reducía en un 37% la progresión de la enfermedad (29% para interferón β 1-b)⁴⁰².

En el año 2004 se introdujo en el mercado natalizumab, un anticuerpo humanizado recombinante administrado de forma intravenosa que suprime la actividad inflamatoria presente en el sistema nervioso, característica de la esclerosis múltiple. Un estudio sobre una población de 4.821 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, mostró que las recaídas disminuyeron un 85% en el primer año con respecto al estado basal, pasando de una tasa de recaídas anualizadas de 1,99 recaídas/año a 0,30 recaídas/año. El seguimiento a largo plazo del estudio (5 años) corroboró los resultados obtenidos durante el primer año (Figura 61)⁴⁰³.



Fuente: adaptación de Butzkueven (2014)⁴⁰⁴

El primer fármaco de administración oral para el tratamiento de la esclerosis múltiple fue fingolimod, aprobado en el año 2010⁴⁰⁵. Esta terapia disminuye la capacidad de algunos glóbulos blancos de acceder al cerebro y a la médula espinal, limitando los ataques inmunitarios al sistema nervioso central⁴⁰⁶. En un estudio realizado en 1.272 pacientes durante 24 meses, se observa que, pasados 6 meses desde el comienzo de la terapia con fingolimod 0,5 mg, el 89,6% de los pacientes estaba libre de lesiones, frente al 62,2% de los tratados con placebo. Esto supone un aumento del 44% en los pacientes libres de lesiones con respecto al estado basal. Al finalizar el periodo de estudio (2 años), las dos subpoblaciones que habían recibido el tratamiento con fingolimod, tanto en régimen 0,5 mg como de 1,25 mg, presentaban similares porcentajes de pacientes libres de lesiones (89,7% y 89,8%, respectivamente) y superiores a la población placebo (65,1%) (Figura 62)⁴⁰⁷.

⁴⁰² JacobsL. D., CookfairD. L., RudickR. A., HerndonR. M., et al, 'Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)', *Annals of Neurology*, 39/3 (1996), 285-94; PatyD. W., LiD. K., 'Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group', *Neurology*, 43/4 (1993), 662-67.

⁴⁰³ ButzkuevenH., KapposL., PellegriniF., TrojanoM., WiendlH., PatelR. N., ZhangA., HotermansC., BelachewS., 'Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85/11 (2014), 1190-97.

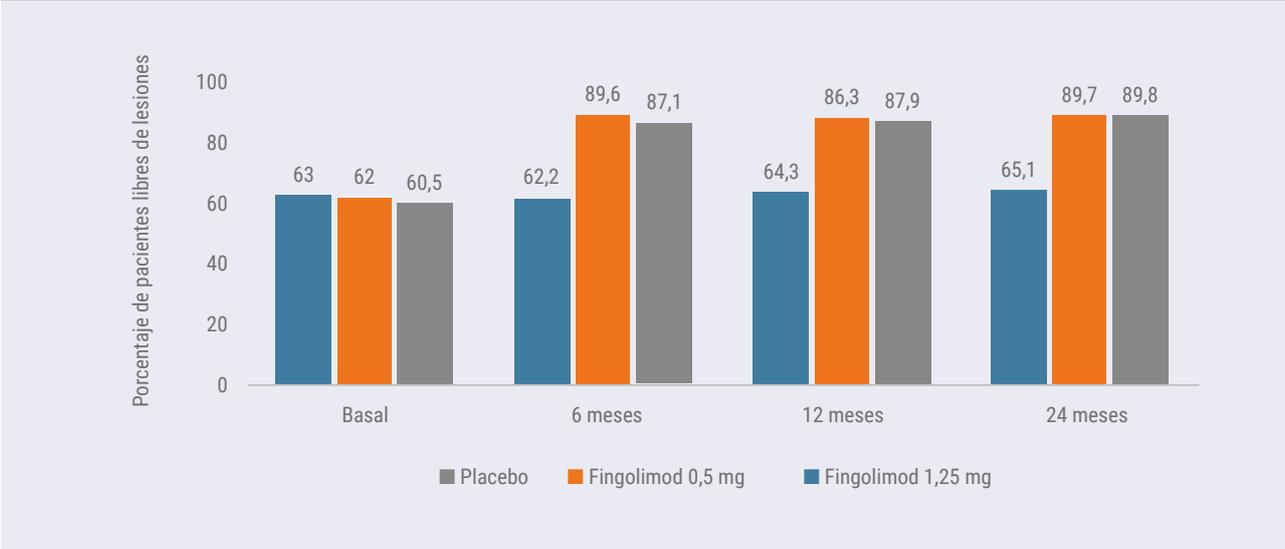
⁴⁰⁴ Butzkueven, Kappos, Pellegrini, Trojano, Wiendl, Patel, Zhang, Hotermans, and Belachew, 'Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis'.

⁴⁰⁵ Tintore, Vidal-Jordana, and Sastre-Garriga, 'Treatment of multiple sclerosis – success from bench to bedside'.

⁴⁰⁶ EMA, 'Gilenya (fingolimod). EPAR. Product information', (2018).

⁴⁰⁷ KapposL., RadueE.-W., O'ConnorP., PolmanC., HohlfeldR., CalabresiP., SelmajK., AgoropoulouC., LeykM., Zhang-AubersonL., BurtinP., FREEDOMS Study Group, 'A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis', *The New England Journal of Medicine*, 362/5 (2010), 387-401.

FIGURA 62. PORCENTAJE DE PACIENTES LIBRE DE LESIONES CON EL TRATAMIENTO DE FINGOLIMOD 1,25 MG, FINGOLIMOD 0,5 MG Y PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

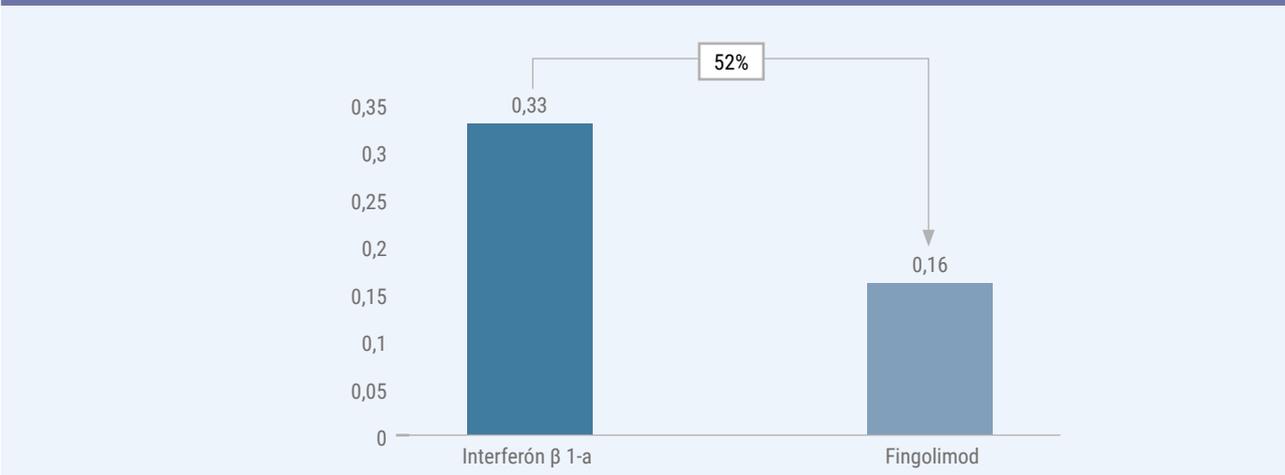


Fuente: adaptación de Kappos (2010)⁴⁰⁸



Para el caso de Latinoamérica, el estudio TRANSFORMS realizado en 1.292 pacientes de 22 países diferentes, la Argentina y Brasil entre ellos, demostró que el tratamiento con fingolimod 0,5 mg reducía la tasa anualizada de recaídas un 52% frente a interferón β 1-a, siendo dicha tasa de 0,16 y 0,33 recaídas al año, respectivamente. Así mismo, fingolimod presentaba una reducción estadísticamente significativa de las lesiones y de la tasa de atrofia cerebral en los pacientes con EM (Figura 63)⁴⁰⁹.

FIGURA 63. DIFERENCIAS ENTRE LA TASA DE RECAÍDAS ANUALIZADA DE FINGOLIMOD FRENTE A INTERFERÓN B 1-A EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LATINOAMÉRICA



Fuente: adaptación de Fernández (2012)⁴¹⁰

El fingolimod actúa como un modulador no selectivo de los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1P1), induciendo efectos secundarios, especialmente cardíacos. Por ello, como enfoque terapéutico se ha propuesto generar moléculas de segunda generación que sean más selectivas. Así, se desarrollaron y aprobaron el siponimod, el ozanimod y el ponesimod, todos ellos disponibles en la actualidad. Esto supuso el comienzo de la etapa

⁴⁰⁸ Kappos, Radue, O'Connor, Polman, Hohlfeld, Calabresi, Selmaj, Agoropoulou, Leyk, Zhang-Auberson, Burtin, and FREEDOMS Study Group, 'A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis'.

⁴⁰⁹ Fernández Liguori N., Seifer G., Villa A. M., Garcea O., 'Fingolimod: un nuevo enfoque en el tratamiento de la esclerosis múltiple', *Neurología Argentina*, 4/3 (2012), 144-51.

⁴¹⁰ Fernández Liguori, Seifer, Villa, and Garcea, 'Fingolimod'.

de las moléculas de segunda generación para el tratamiento de la EM, caracterizadas por la reducción de los efectos secundarios mediante un enfoque terapéutico más adaptado⁴¹¹.

El siponimod se autorizó para el tratamiento de la EM en un estado avanzado en el año 2019 por parte de la EMA⁴¹². La eficacia del medicamento ha sido demostrada en el estudio EXPAND realizado en 1.651 pacientes de 292 hospitales, 6 de ellos en la Argentina. En dicho estudio se observó una reducción del riesgo relativo del 21% en comparación con el placebo ($p = 0,013$) y, además, los criterios de valoración secundarios también se atenuaron positivamente, mostrando que el 89% de los pacientes tratados con siponimod no presentaba lesiones según el test realizado con gadolinio, frente al 67% de placebo. Igualmente, siguiendo el test de lesiones nuevas o en aumento T2, el 57% de los pacientes tratados con siponimod no presentaron nuevas lesiones, frente al 37% de la población tratada con placebo⁴¹³.

En cuanto al ozanimod, su seguridad se ha apoyado en el estudio RADIANCE, que demostró que los efectos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con interferón β 1-a que en los tratados con ozanimod, mientras que las infecciones y los efectos adversos graves fueron similares en ambos grupos⁴¹⁴. En cuanto a la eficacia, en el estudio SUNBEAM se reportó que la tasa anualizada de recaídas ajustada fue significativamente menor en los pacientes tratados con ozanimod frente a los que recibieron interferón β 1-a; que las nuevas lesiones o en aumento T2 disminuyeron en los grupos tratados con ozanimod e incluso que este tratamiento se ha asociado a un efecto neuroprotector⁴¹⁵.

Otro de los avances farmacológicos en las moléculas de segunda generación de moduladores selectivos del receptor S1P1 lo encontramos en el ponesimod, del que también se conocen algunos resultados preliminares de eficacia y seguridad. En el ensayo de fase III (estudio OPTIMUM) realizado sobre 1.133 pacientes con esclerosis múltiple refractaria de 28 países, se evaluaron los resultados clínicos del tratamiento con ponesimod frente a teriflunomida, constatándose una reducción del 30,5% en la tasa anualizada de recaídas, una reducción de las lesiones activas únicas combinadas por año del 56% y un efecto positivo sobre la pérdida de volumen cerebral, ya que se redujo en un 0,34% con el tratamiento con ponesimod⁴¹⁶.

Por su parte, el fármaco oral más utilizado es el dimetilfumarato (DMF), aprobado por la FDA en el año 2013 y en el 2014 por la EMA, y que actualmente cuenta con una eficacia demostrada a largo plazo de hasta 13 años (estudio ENDORSE)⁴¹⁷. Sin embargo, los efectos secundarios gastrointestinales a corto plazo del DMF ocasionaban la retirada de la medicación en un porcentaje considerable de pacientes, lo que motivó el desarrollo de una formulación con mejor tolerabilidad gastrointestinal, el fumarato de diroximel (DRF), disponible desde 2020 en Estados Unidos y desde 2022 en Europa⁴¹⁸. Los ensayos pivotaes para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de DRF fueron un ensayo comparativo frente a la DMF (EVOLVE-MS-2) y un estudio abierto (EVOLVE-MS-1). En el estudio abierto se demostró una reducción del 77% en el número medio de lesiones con realce de gadolinio con respecto al valor basal ($p < 0,0001$)⁴¹⁹. Los resultados del estudio comparativo revelaron que los efectos adversos de tolerabilidad gastrointestinal fueron menos pronunciados en los tratados con DRF (34,8%) en comparación con los tratados con DMF (48,2%), lo que se asoció con menos probabilidades de interrumpir

⁴¹¹ Faissner S., Gold R., 'Efficacy and Safety of Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2018 and Future Developments', *CNS Drugs*, 36/8 (2022), 803–17.

⁴¹² EMA, 'Mayzent: Pending EC decision', (2019).

⁴¹³ Kappos L., Bar-Or A., Creeb. A. C., Fox R. J., et al., 'Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study', *Lancet (London, England)*, 391/10127 (2018), 1263–73.

⁴¹⁴ Cohen J. A., Comi G., Selmaj K. W., Bar-Or A., et al., 'Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial', *The Lancet. Neurology*, 18/11 (2019), 1021–33.

⁴¹⁵ Comi G., Kappos L., Selmaj K. W., Bar-Or A., et al., 'Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial', *The Lancet. Neurology*, 18/11 (2019), 1009–20.

⁴¹⁶ Kappos, L., Burcklen, M., Freedman, MS, Fox, R., 'Efficacy and safety of ponesimod compared to teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the randomized, active-controlled, double-blind, parallel-group phase 3 OPTIMUM study', (2019).

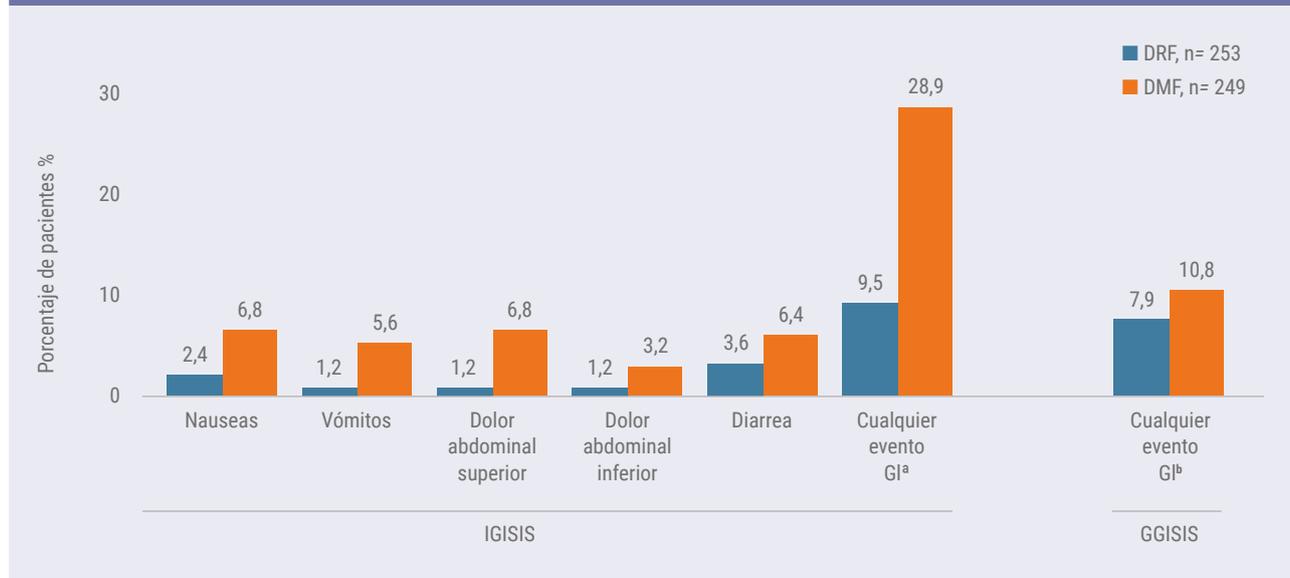
⁴¹⁷ Gold R., Arnold D. L., Bar-Or A., Fox R. J., Kappos L., Mokliatchouk O., Jiang X., Lyons J., Kapadia S., Miller C., 'Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results', *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 28/5 (2022), 801–16.

⁴¹⁸ Faissner and Gold, 'Efficacy and Safety of Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2018 and Future Developments'.

⁴¹⁹ Naismith R. T., Wolinsky J. S., Wundes A., LaGanke C., et al., 'Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study', *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26/13 (2020), 1729–39.

el tratamiento (DRF, 0,8% frente a DMF, 4,8%) y con efectos positivos en las actividades cotidianas. Esto se ha evidenciado en que, una menor proporción de pacientes tratados con DRF calificaron que sus eventos gastrointestinales interfirieron con las actividades cotidianas habituales frente a los pacientes tratados con DMF, incluyendo náuseas (2,4% frente a 6,8%), vómitos (1,2% frente a 5,6%), dolor abdominal superior (1,2% frente a 6,8%), dolor abdominal inferior (1,2% frente a 3,2%) y diarrea (3,6% frente a 6,4%) (Figura 64)⁴²⁰.

FIGURA 64. VALORACIÓN DE LA INTERFERENCIA DE LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES CON LAS ACTIVIDADES DIARIAS HABITUALES EN LAS ÚLTIMAS 12 HORAS (IGISIS) O 24 HORAS (GGISIS) EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE



Notas: ^aPara IGISIS: cualquier evento GI indica la suma del número de pacientes con cada síntoma; **GI individual:** náuseas, vómitos, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y diarrea. ^bPara GGISIS: cualquier evento GI indica el número de pacientes con uno o más síntomas GI: náuseas, vómitos, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y diarrea; **DMF:** dimetilfumarato; **DRF:** fumarato de diroximel; **GGISIS:** Escala Global de Síntomas e Impacto Gastrointestinales; **GI,** gastrointestinal; **IGISIS:** Escala Individual de Síntomas e Impacto Gastrointestinales

Fuente: adaptación de Wundes (2021)⁴²¹

Más recientemente, en la Argentina se ha aprobado ofatumumab, un nuevo anticuerpo monoclonal anti-CD20 para la esclerosis múltiple recurrente (EMR) con administración subcutánea y mensual, por lo que, en comparación con otros, no requiere aplicación intravenosa, evitando así la hospitalización y ofreciendo al paciente la opción de la autoadministración⁴²². El tratamiento se asocia a menores tasas anualizadas de recaída (0,11 con ofatumumab y 0,22 con teriflunomida) y, además, ha demostrado reducir en un 34% el empeoramiento de la discapacidad en comparación con los pacientes tratados con teriflunomida al cabo de 3 meses, según datos del estudio ASCLEPIOS⁴²³.

⁴²⁰ NaismithR. T., WundesA., ZiemssenT., JasinskaE., FreedmanM. S., LemboA. J., SelmajK., Bidollaril., ChenH., HannaJ., Leigh-PembertonR., Lopez-BresnahanM., LyonsJ., MillerC., RezendesD., WolinskyJ. S., EVOLVE-MS-2 Study Group, 'Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study', *CNS drugs*, 34/2 (2020), 185–96.

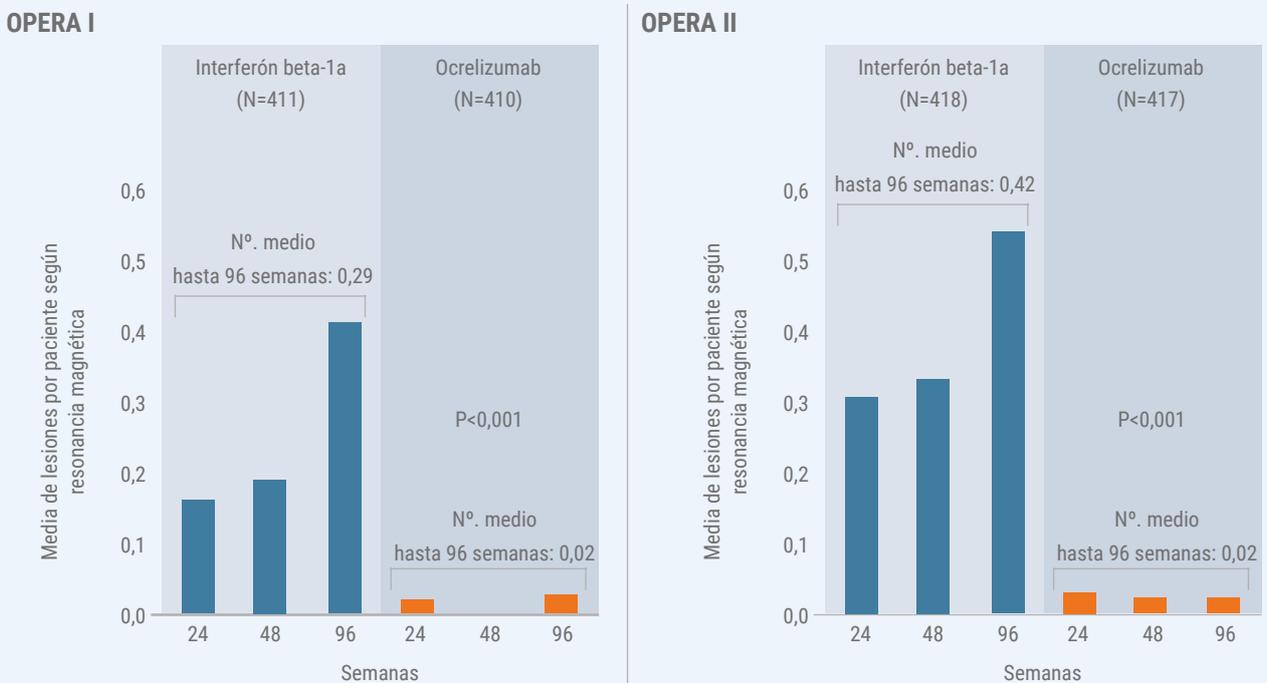
⁴²¹ WundesA., WrayS., GoldR., SingerB. A., JasinskaE., ZiemssenT., de SezeJ., RepovicP., ChenH., HannaJ., MesserJ., MillerC., NaismithR. T., 'Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study', *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 14 (2021), 1756286421993999.

⁴²² BazánJ., 'Ofatumumab | Nuevo tratamiento disponible en el país para pacientes con esclerosis múltiple recurrente', (2022).

⁴²³ HauserS. L., Bar-OrA., CohenJ. A., ComiG., CorrealeJ., CoyleP. K., CrossA. H., de SezeJ., LeppertD., MontalbanX., SelmajK., WiendlH., KerloeguenC., WilliR., LiB., KakariekaA., TomicD., GoodyearA., PingilR., HäringD. A., RamanathanK., MerschhemkeM., KapposL., ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups, 'Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis', *The New England Journal of Medicine*, 383/6 (2020), 546–57.

Uno de los últimos medicamentos aprobados en la Argentina para el tratamiento de la EMR y de la EM primaria progresiva ha sido el compuesto ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a los linfocitos B CD20⁴²⁴. Los estudios OPERA I y OPERA II, realizados en 32 y 24 países (entre ellos, la Argentina), respectivamente, sobre una población de 1.656 pacientes, demuestran que pasadas 96 semanas, en el 47,9% de los pacientes tratados con ocrelizumab no había pruebas de la enfermedad, frente al 29,2% de interferón β 1-a en OPERA I, siendo estas mismas medidas del 47,5% y 25,1% para ocrelizumab e interferón β 1-a, respectivamente, en el ensayo OPERA II. Utilizando como medida la media de lesiones por paciente obtenidas mediante resonancia magnética, el estudio OPERA I muestra que, desde la semana 24 hasta la semana 48, los pacientes con ocrelizumab presentan una media de lesiones por paciente de 0,02, frente a las 0,29 de los pacientes de interferón β 1-a, lo que supone un 94% de lesiones menos. Datos similares se obtuvieron en el estudio OPERA II, con una disminución de las lesiones del 96% en el mismo intervalo de tiempo (Figura 65). Otro estudio demostró que los pacientes que recibieron ocrelizumab retrasaron el empeoramiento de la discapacidad en comparación con placebo⁴²⁵.

FIGURA 65. MEDIA DE LESIONES POR PACIENTE TRATADO CON INTERFERON β-1A Y OCRELIZUMAB EN LOS ENSAYOS OPERA I Y OPERA II EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE



Nota: IRM: Imagen por Resonancia Magnética

Fuente: adaptación de Hauser (2017)⁴²⁶

Este mayor arsenal terapéutico y, sobre todo, la entrada de los fármacos modificadores de la enfermedad y las moléculas de segunda generación, han supuesto un gran avance para los pacientes con esclerosis múltiple, no sólo en el control de los síntomas y el progreso de la enfermedad, sino también en el aumento de su calidad de vida. Un ejemplo de cómo los fármacos han aumentado la calidad de vida de los pacientes se muestra en un estudio realizado en 333 pacientes durante 12 meses con natalizumab. En base al cuestionario de calidad de vida SF-12, el 36% y el 39% de los pacientes notificó mejoras en los componentes físicos y mentales, respectivamente. Según los datos del cuestionario de Escala de Impacto de la Esclerosis Múltiple (MSIS-29, por sus siglas en inglés), la mejora física y mental fue reportada por el 43% y el 42% de los pacientes, respectivamente (Figura 66)⁴²⁷.

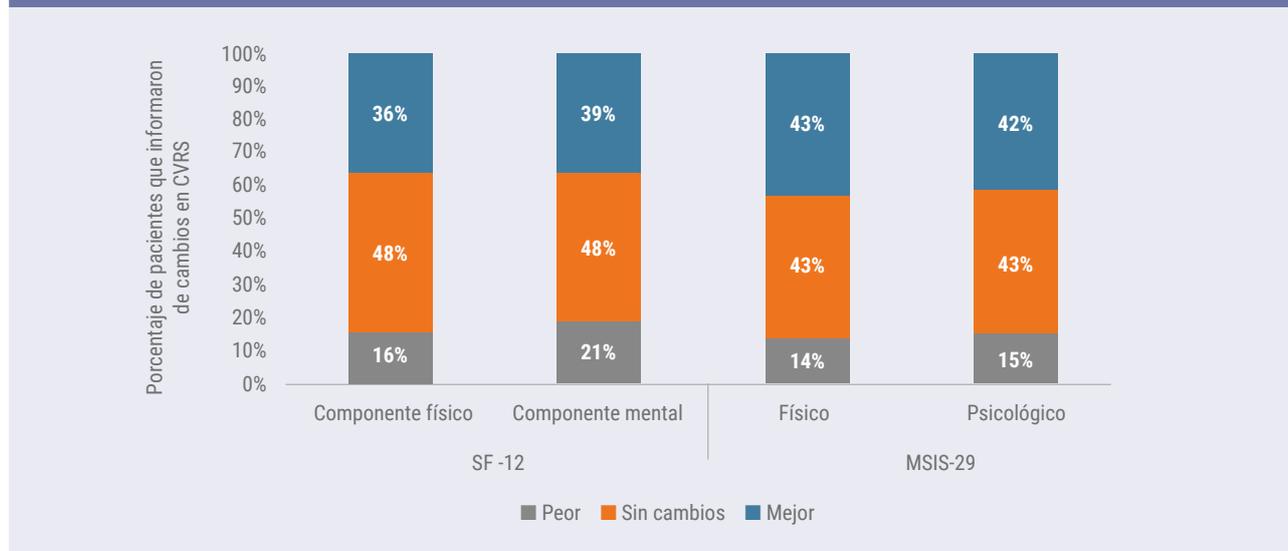
⁴²⁴ Disposición ANMAT No 2404/19 en la que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales la especialidad medicinal OCRELIZUMAB, (2019).

⁴²⁵ FDA, 'Food and Drug Administration approves new drug to treat multiple sclerosis', (2020).

⁴²⁶ Hauser S. L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., et al, 'Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis', *New England Journal of Medicine*, 376/3 (2017), 221-34.

⁴²⁷ Stephenson J. J., Kern D. M., Agarwal S. S., Zeidman R., Rajagopalan K., Kamat S. A., Foley J., 'Impact of natalizumab on patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a longitudinal study', *Health and Quality of Life Outcomes*, 10 (2012), 155.

FIGURA 66. RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA DESDE ESTADO BASAL SEGÚN MEDIDAS SF12V2 Y MSIS-29 EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON NATALIZUMAB



Nota: SF-12 v2: cuestionario de calidad de vida; MSIS-29: cuestionario de calidad de vida; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

Fuente: adaptación de Stephenson (2012)⁴²⁸

Finalmente, cabe señalar que se encuentran en desarrollo nuevas estrategias inmunoterapéuticas para el tratamiento de la EM, como el uso de células madre, vacunas de ADN y nanopartículas, entre otras terapias. Aunque la eficacia de estas terapias no se ha probado en humanos, representan un futuro prometedor e innovador en el manejo y tratamiento de las enfermedades autoinmunes^{429,430,431}.

⁴²⁸ Stephenson, Kern, Agarwal, Zeidman, Rajagopalan, Kamat, and Foley, 'Impact of natalizumab on patient-reported outcomes in multiple sclerosis'.

⁴²⁹ RahimanN., MohammadiM., AlavizadehS. H., ArabiL., BadiieA., JaafariM. R., 'Recent advancements in nanoparticle-mediated approaches for restoration of multiple sclerosis', *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 343 (2022), 620–44.

⁴³⁰ OvchinnikovA., FindlingO., 'An overview of pivotal trials and real-world evidence for CD20-depleting therapy in multiple sclerosis: Immunotherapy with rituximab, ocrelizumab, and ofatumumab', *Wiener Medizinische Wochenschrift* (1946), 172/15–16 (2022), 359–64.

⁴³¹ YangJ. H., Rempert., WhitmireN., Dunn-PirioA., GravesJ. S., 'Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis', *Frontiers in Neurology*, 13 (2022), 824926.

3

HIGHLIGHTS

- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica autoinmune que se caracteriza por generar discapacidad limitante en los pacientes afectados que, además, tienen un mayor riesgo de mortalidad que la población general.
- En Latinoamérica, la prevalencia de la AR varía entre el 0,33% y el 1,66% de la población. En la Argentina, aproximadamente un 1% de la población padece la enfermedad.
- El tratamiento contra la AR ha experimentado una notable evolución. Comenzó con el alivio sintomático de los antiinflamatorios no esteroideos, hasta que se introdujeron los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos que permitían disminuir y detener el daño articular. Mas adelante, se desarrollaron los fármacos dirigidos o específicos, como los inhibidores de las quinasas Janus (iJAK), que han demostrado ser eficaces para reducir los signos y síntomas de la AR y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.
- El metotrexato se convirtió en el fármaco de referencia en el tratamiento de la AR. Cuando existe una falta de respuesta a este tratamiento, los FAME dirigidos como los iJAK muestran ser capaces de mejorar la función física, con 26,1% pacientes que alcanzan una mejora del 70% en el índice de la *American Colleague of Rheumatology* (ACR), en comparación con los tratados con biológicos (14,2%) y el grupo placebo (6,7%).
- El tratamiento con biológicos es efectivo y seguro en pacientes con una mayor carga de la enfermedad. Un medicamento ha llegado a disminuir el número de articulaciones sensibles e inflamadas en más de un 60% tras 3 meses de tratamiento.
- Los medicamentos biológicos también han demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con AR, con un aumento en la puntuación de la escala analógica visual de 32 puntos en el primer año de tratamiento.

3.4.7 ARTRITIS REUMATOIDEA

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica autoinmune, caracterizada por un fuerte impacto en la funcionalidad de las personas, debido a la actividad inflamatoria que genera sobre las articulaciones⁴³². Los pacientes afectados por AR padecen dolor y debilidad en las extremidades, además de agotamiento y dificultad para dormir. Toda esta sintomatología tiene un impacto directo sobre la vida cotidiana de los pacientes, dificultando tareas como cocinar, limpiar o conducir⁴³³. Aunque la AR no es una enfermedad mortal, los afectados tienen un mayor riesgo de padecer otras enfermedades asociadas a la inflamación, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer (especialmente linfoma) o infecciones, lo que acorta entre 10 y 15 años la esperanza de vida de los pacientes con AR⁴³⁴.

La prevalencia mundial de la enfermedad ha aumentado en los últimos años y actualmente se sitúa en torno al 0,41%, afectando en mayor medida a mujeres que a hombres en los países desarrollados⁴³⁵. Según la OMS, la enfermedad causa un total de 2,4 millones de años vividos con discapacidad y genera un elevado impacto social en términos de pérdidas de productividad laboral⁴³⁶. Diferentes estudios en Latinoamérica muestran que la prevalencia en la región se sitúa entre el 0,33% y el 1,6%⁴³⁷. En el caso de la Argentina, aproximadamente el 1% de la población padece artritis reumatoidea⁴³⁸, siendo una prevalencia similar a la de los países de su entorno⁴³⁹.

El tratamiento de la AR ha avanzado sustancialmente a lo largo de las últimas décadas, partiendo de una perspectiva de alivio sintomático y pasando por el establecimiento de tratamientos terapéuticos focalizados en la actividad de la enfermedad y, en los últimos años, la disminución y detención del daño articular, con el descubrimiento de nuevos medicamentos. Las terapias farmacológicas frente a la AR comenzaron con el uso de regímenes de antiinflamatorios no esteroideos (AINes) y sales de oro inyectables, seguidos de otros medicamentos antiinflamatorios, como la sulfasalazina y la hidroxiquina. Posteriormente se introdujeron los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMEs) y biológicos (FAMEb). Desde su aparición a finales de los años 80, el metotrexato se convirtió en el FAME sintético convencional de referencia en el tratamiento contra la AR, gracias a una mejor relación eficacia/toxicidad que los tratamientos anteriores⁴⁴⁰.

Etanercept, un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF), se convirtió en el primer FAMEb para el tratamiento de la AR en 1998. Desde entonces, han aparecido nuevos biológicos y biosimilares, tanto nuevos anti-TNF, como anticuerpos monoclonales, que se han incorporado a la práctica clínica, modificando el curso de la enfermedad. En los últimos años, el arsenal terapéutico frente a la AR se ha completado con la entrada de medicamentos antirreumáticos dirigidos, como los inhibidores de la quinasa Janus (iJAK), tofacitinib y baricitinib,

⁴³² Muñetón G. A., Quintana G., 'La epidemiología de la artritis reumatoide', *Revista Colombiana de Reumatología*, 22/3 (2015), 145-47.

⁴³³ InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. *Everyday life with rheumatoid arthritis*. 2013 Oct 23 [Updated 2016 Aug 11]. (2016).

⁴³⁴ 'RA Life Expectancy: Does Rheumatoid Arthritis Affect Life Span? - RheumatoidArthritis.org'

⁴³⁵ Long H., Liu Q., Yin H., Wang K., Diao N., Zhang Y., Lin J., Guo A., 'Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019', *Arthritis & Rheumatology*, 74/7 (2022), 1172-83; Almutairi K., Nossent J., Preen D., Keen H., Inderjeeth C., 'The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review', *Rheumatology International*, 41/5 (2021), 863-77.

⁴³⁶ WHO, 'Musculoskeletal health'.

⁴³⁷ Fernández-Ávila D. G., Rincón-Riño D. N., Bernal-Macías S., Gutiérrez Dávila J. M., Rosselli D., 'Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social', *Revista Colombiana de Reumatología*, 26/2 (2019), 83-87; Durán J., Massardo L., Llanos C., Iacobelli S., Burgos P., Cisternas M., Iruetagoiena M., Armstrong M., Aguilera R., Radigán F., Martínez M. E., Passi-Solar A., Riedemann P., Crisóstomo N., Cifuentes C., Hagedorn L., Cisternas A., Vasquez N., Margozzini P., ENS2017 Study Group, 'The Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Chile: A Nationwide Study Performed as Part of the National Health Survey', *The Journal of Rheumatology*, (2019); Di W. T., Vergara F., Bertiller E., Gallardo M. de L. A., Gandino L., Scolnik M., Martínez M. J., Schpilberg M. G., Rosa J., Soriano E. R., 'Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Health Management Organization in Argentina: A 15-year Study', *The Journal of Rheumatology*, 43/7 (2016), 1306-11; Germano J. L., Reis-Pardal J., Tonin F. S., Pontarolo R., Melchior A. C., Fernandez-Llimos F., 'Prevalence of rheumatoid arthritis in South America: a systematic review and meta-analysis', *Ciência & Saúde Coletiva*, 26 (2021), 5371-82.

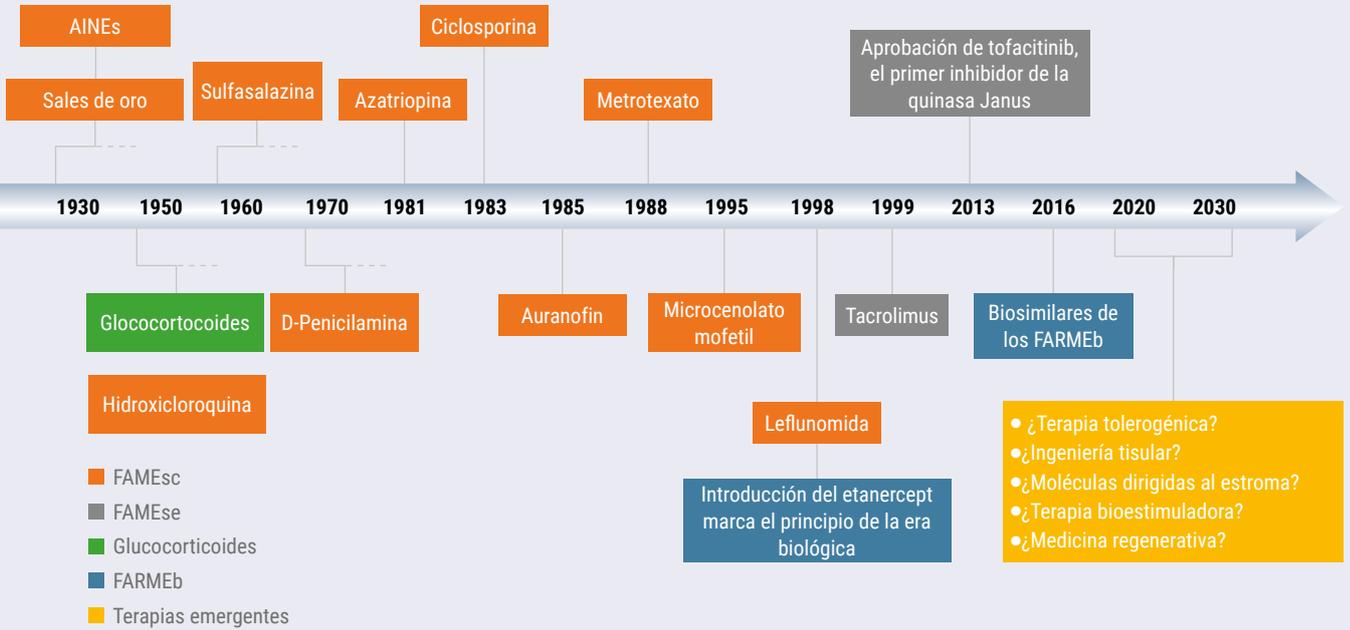
⁴³⁸ González T., 'Artritis Reumatoidea: tratamientos farmacológicos en la zona sur de la provincia de Buenos Aires y su evolución desde el 2010 hacia el 2020', Thesis, Universidad de Belgrano - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales - Farmacia 2021.

⁴³⁹ Scublinsky D., Venarotti H., Citera G., Messina O., Scheines E., Rillo O., Arturi A., Hofman J., Somma L., Casado G., Iannantuono R., Gonzalez C., 'The Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Argentina: A Capture-Recapture Study in a City of Buenos Aires Province', *Journal of Clinical Rheumatology*, 16/7 (2010), 317-21; Fernández-Ávila, Rincón-Riño, Bernal-Macías, Gutiérrez Dávila, and Rosselli, 'Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social'; Di, Vergara, Bertiller, Gallardo, Gandino, Scolnik, Martínez, Schpilberg, Rosa, and Soriano, 'Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Health Management Organization in Argentina'.

⁴⁴⁰ Upchurch K. S., Kay J., 'Evolution of treatment for rheumatoid arthritis', *Rheumatology*, 51/suppl 6 (2012), vi28-36.

para aquellos pacientes que no respondían al tratamiento con metotrexato⁴⁴¹. Además, han aparecido terapias emergentes con el potencial para abordar la AR y otras enfermedades reumáticas. A futuro, se esperan nuevos tratamientos que sigan mejorando los resultados en salud de los pacientes (Figura 67).

FIGURA 67. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS FRENTE A LA ARTRITIS REUMATOIDEA, 1930-2030



Notas: AINEs: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; FAMEsc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; FAMEse: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos específicos; FAMEb: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

Fuente: adaptación de Kerrigan (2020)⁴⁴²

La aparición de los medicamentos biológicos, y su uso cada vez más extensivo en la práctica clínica, han supuesto una mejora significativa de los síntomas de la AR, a la vez que han permitido una progresión más lenta de la enfermedad⁴⁴³. Todo ello, acompañado de unos perfiles de seguridad similares a los tratamientos estándar⁴⁴⁴.

Distintos estudios han demostrado cómo el tratamiento combinado de metotrexato junto a diferentes medicamentos biológicos, obtiene mejores resultados que los regímenes de metotrexato en monoterapia⁴⁴⁵. Así mismo, otros estudios han demostrado una mayor eficacia de la monoterapia con biológicos y fármacos dirigidos que con metotrexato^{446,447,448}.

⁴⁴¹ BurmesterG. R., BijlsmaJ. W. J., CutoloM., McInnesl. B., 'Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future', *Nature Reviews Rheumatology*, 13/7 (2017), 443–48.

⁴⁴² KerriganS. A., McInnesl. B., 'Reflections on "older" drugs: learning new lessons in rheumatology', *Nature Reviews Rheumatology*, 16/3 (2020), 179–83.

⁴⁴³ CurtisJ. R., SinghJ. A., 'The Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care', *Clinical therapeutics*, 33/6 (2011), 679–707.

⁴⁴⁴ de Queiroz M. J., de CastroC. T., AlbuquerqueF. C., BrandãoC. C., GerlackL. F., PereiraD. C. R., BarrosS. C., AndradeW. W., BastosE. de A., AzevedoJ. de N. B., CarreiroR., BarretoM. L., SantosD. B., 'Safety of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in administrative health databases: A systematic review and meta-analysis', *Frontiers in Pharmacology*, 13 (2022), 928471.

⁴⁴⁵ BurmesterG. R., PopeJ. E., 'Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis', *The Lancet*, 389/10086 (2017), 2338–48.

⁴⁴⁶ LeeE. B., FleischmannR., HallS., WilkinsonB., BradleyJ. D., GrubenD., KonczT., KrishnaswamiS., WallensteinG. V., ZangC., ZwillichS. H., van VollenhovenR. F., 'Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis', (2014).

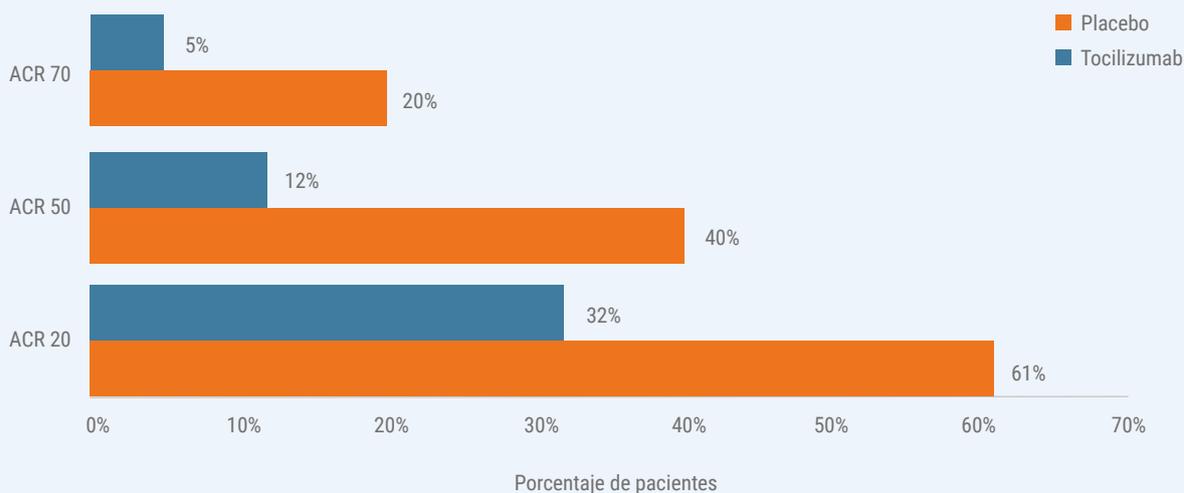
⁴⁴⁷ FleischmannR., SchiffM., van der HeijdeD., Ramos-RemusC., SpindlerA., StanislavM., ZerbiniC. A. F., GurbuzS., DicksonC., de BonoS., SchlichtingD., BeattieS., KuoW., RooneyT., MaciasW., TakeuchiT., 'Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment', *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.j.)*, 69/3 (2017), 506–17.

⁴⁴⁸ BurmesterG. R., RigbyW. F., van VollenhovenR. F., KayJ., Rubbert-RothA., KelmanA., DimonacoS., MitchellN., 'Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75/6 (2016), 1081.



Un ejemplo de la eficacia de los medicamentos biológicos se encuentra en un estudio realizado sobre la efectividad del anticuerpo monoclonal tocilizumab en una población de 656 pacientes de diferentes países, entre ellos la Argentina. Los resultados de este estudio demostraron que, pasadas 24 semanas, el 61% de los pacientes (frente al 32% con placebo) había alcanzado la tasa de remisión ACR20, que es una de las medidas consensuadas por la *American College of Rheumatology* (ACR) para demostrar la efectividad de los tratamientos de la AR. Además, el 20% de los pacientes alcanzaba una tasa de remisión del 70% en las articulaciones, frente al 5% de la población de comparación (Figura 68)⁴⁴⁹.

FIGURA 68. EFECTIVIDAD DE TOCILIZUMAB FRENTE A PLACEBO SEGÚN ACR20, ACR50 Y ACR70 EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA



Nota: ACR 20, ACR 50 y ACR70: mejora del 20%, 50% y 70% del índice de la *American College of Rheumatology*
Fuente: adaptación de Kivitz (2014)⁴⁵⁰

Más allá de los medicamentos biológicos, los FAME sintéticos dirigidos o específicos han demostrado ser eficaces para reducir los signos y síntomas de la AR y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud⁴⁵¹. Por ejemplo, según los resultados de un estudio, el tratamiento con upadacitinib (un iJAK) produjo mayores mejoras en los dominios clave de funcionamiento físico, dolor y salud general y mejoras más persistentes en el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI) y en la Productividad laboral y deterioro de la actividad (WPAI) que el tratamiento con el biológico abatacept⁴⁵². Además, otros iJAK han demostrado mejores resultados comunicados por los pacientes en comparación con fármacos biológicos, en el recuento de articulaciones sensibles (TJC), el índice de actividad clínica de la enfermedad (CDAI) y el cuestionario de evaluación de la salud (HAQ)⁴⁵³.

En el 2020, la EMA aprobó una nueva opción terapéutica para los pacientes con AR, el filgotinib, un fármaco de tipo iJAK, cuya eficacia y seguridad se ha respaldado con un amplio programa clínico⁴⁵⁴. En los estudios de fase 3 (FINCH) el filgotinib ha alcanzado de manera sistemática los criterios ACR20/50/70, con mejora de todos

⁴⁴⁹ KivitzA., OlechE., BorofskyM., ZazuetaB. M., Navarro-SarabiaF., RadominskiS. C., MerrillJ. T., RowellL., Nasmyth-MillerC., BaoM., WrightS., PopeJ. E., 'Subcutaneous Tocilizumab Versus Placebo in Combination With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis', *Arthritis Care & Research*, 66/11 (2014), 1653-61.

⁴⁵⁰ Kivitz, Olech, Borofsky, Zazueta, Navarro-Sarabia, Radominski, Merrill, Rowell, Nasmyth-Miller, Bao, Wright, and Pope, 'Subcutaneous Tocilizumab Versus Placebo in Combination With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis'.

⁴⁵¹ WangF., TangX., ZhuM., MaoH., WanH., LuoF., 'Efficacy and Safety of JAK Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis', *Journal of Clinical Medicine*, 11/15 (2022), 4459; HoisnardL., Lebrun-VignesB., MauryS., MahevasM., El KarouiK., RoyL., ZarourA., MichelM., CohenJ. L., AmiotA., ClaudepierreP., WolkensteinP., GrimbertP., SbidianE., 'Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database', *Scientific Reports*, 12/1 (2022), 7140.

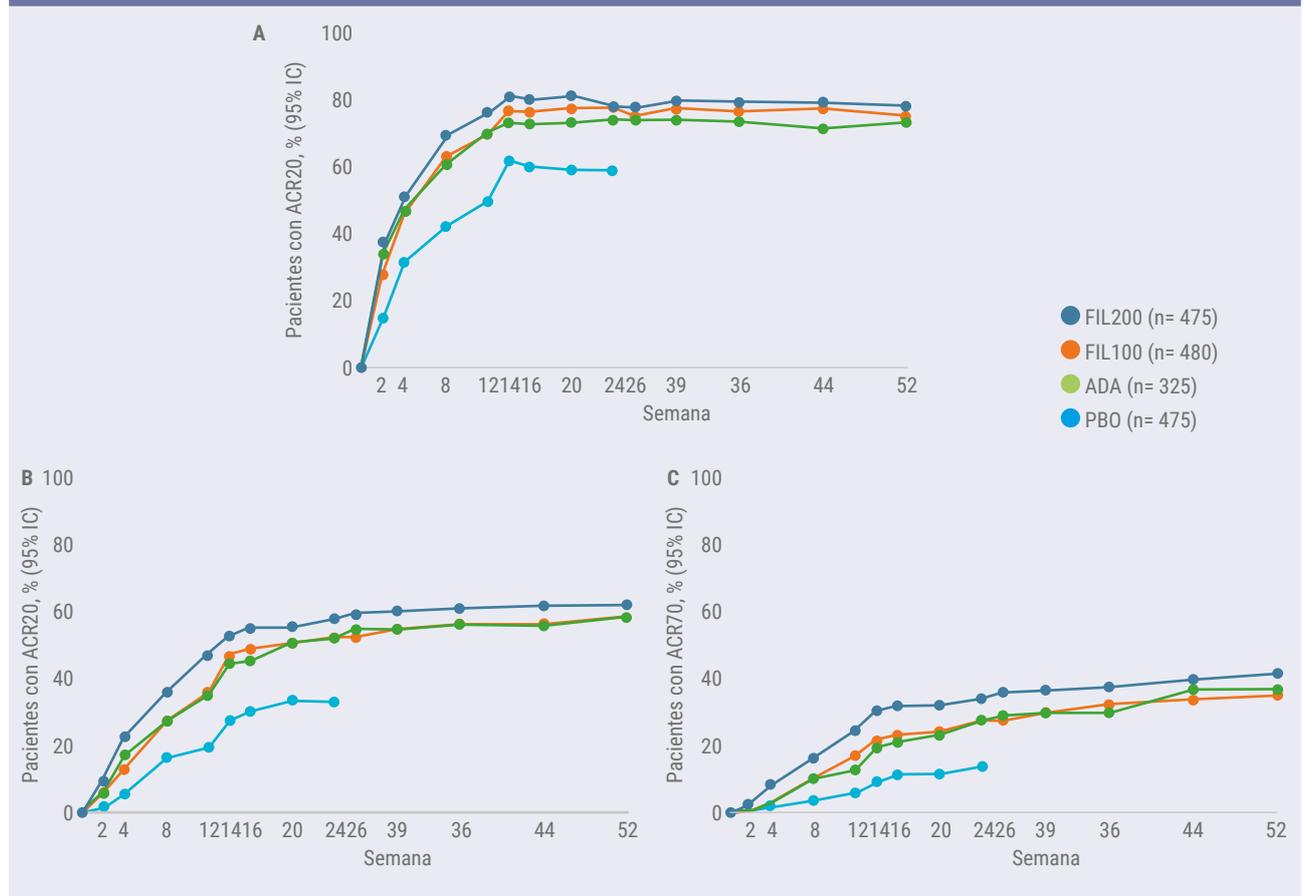
⁴⁵² BergmanM., TundiaN., MartinN., SubotickiJ. L., PatelJ., GoldschmidtD., SongY., WrightG. C., 'Patient-reported outcomes of upadacitinib versus abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 12- and 24-week results of a phase 3 trial', *Arthritis Research & Therapy*, 24/1 (2022), 155.

⁴⁵³ OkanoT., KoikeT., InuiK., TadaM., MamotoK., YamadaY., OritaK., MandaiK., AnnoS., IidaT., NakamuraH., 'Ab0405 Jak Inhibitors Improve Patient-Reported Outcomes Such as Pain and Haq Earlier Than Anti-Il-6 Inhibitors', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81/Suppl 1 (2022), 1331-1331.

⁴⁵⁴ European Medicines Agency, 'Human medicine European public assessment report (EPAR) Jyseleca®'.

los componentes individuales de la respuesta ACR en comparación con placebo o metrotexato. Además, ha demostrado una rápida actuación, con un alivio de los síntomas a partir de la segunda semana y una eficacia mantenida hasta las 52 semanas, según las variables de respuesta clínica, desempeño físico y progresión radiográfica⁴⁵⁵. Su eficacia también se ha probado frente a los medicamentos biológicos, mostrando que una mayor parte de los pacientes que recibieron filgotinib alcanzaron las tasas de remisión ACR20/50/70 a las 12 semanas de su seguimiento (76,6/47,2/26,1% respectivamente), en comparación con los que recibieron una terapia biológica, adalimumab (70,5/35,1/14,2%) o placebo (49,9/19,8/6,7%)⁴⁵⁶ (Figura 69).

FIGURA 69. EFECTIVIDAD DEL FILGOTINIB FRENTE A ADALIMUMAB Y PLACEBO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA SEGÚN ACR20, ACR50 Y ACR70



Nota: proporción de pacientes que alcanzaron (A) ACR20, (B) ACR50 y (C) ACR70 hasta la semana 52. **ACR 20, ACR 50 y ACR70:** mejora del 20%, 50% y 70% del índice de la American College of Rheumatology

Fuente: adaptación de Combe (2021)⁴⁵⁷

Según evidencia del mundo real, la terapia biológica es efectiva en el tratamiento de pacientes con AR, indicando una mayor efectividad en aquellos pacientes tratados con medicamentos biológicos que no actúan como inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), como el rituximab y el abatacept, y en aquellos que se tratan con iJAK en comparación con los que han recibido biológicos del tipo TNFi (infliximab, adalimumab, etanercept y golimumab)⁴⁵⁸. Por ejemplo, un estudio multicéntrico, realizado en Brasil, Chile, Colombia y México, entre otros países, analizó la tasa de remisión ACR20 en 610 pacientes tratados con un iJAK. En el tercer mes de segui-

⁴⁵⁵ European Medicines Agency, 'Human medicine European public assessment report (EPAR) Jyseleca®'.

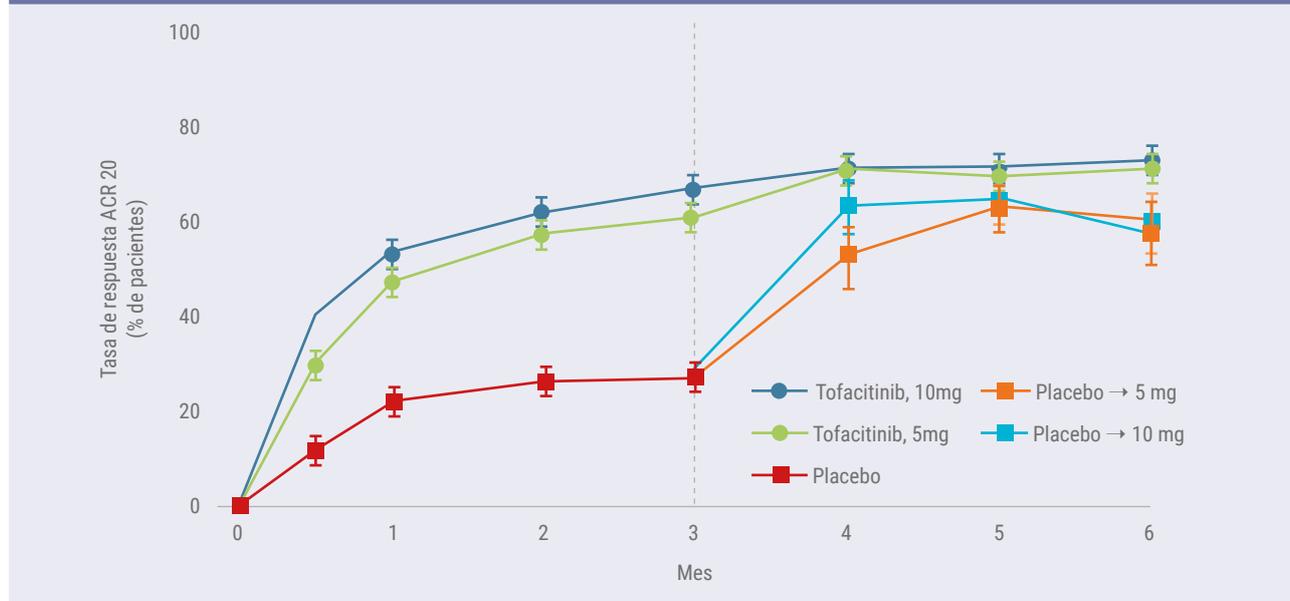
⁴⁵⁶ CombeB., KivitzA., TanakaY., van der HeijdeD., SimonJ. A., BarafH. S. B., KumarU., MatzkiesF., BartokB., YeL., GuoY., TassetC., SundyJ. S., JahreisA., GenoveseM. C., MozaffarianN., LandewéR. B. M., BaeS.-C., KeystoneE. C., NashP., 'Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80/7 (2021), 848-58.

⁴⁵⁷ Combe, Kivitz, Tanaka, van der Heijde, Simon, Baraf, Kumar, Matzkies, Bartok, Ye, Guo, Tasset, Sundy, Jahreis, Genovese, Mozaffarian, Landewé, Bae, Keystone, and Nash, 'Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate'.

⁴⁵⁸ de CastroC. T., de QueirozM. J., AlbuquerqueF. C., BrandãoC. C., GerlackL. F., PereiraD. C. R., BarrosS. C., AndradeW. W., BastosE. de A., AzevedoJ. de N. B., CarreiroR., BarretoM. L., Dos SantosD. B., 'Real-world effectiveness of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis', *Frontiers in Pharmacology*, 13 (2022), 927179.

miento, el 59,8% de los pacientes que habían sido tratados con 5 mg de tofacitinib y el 65,7% de los pacientes tratados en régimen de 10 mg del mismo fármaco, alcanzaron los criterios de respuesta ACR20, frente al 26,7% de los pacientes del grupo placebo (Figura 70). Por su parte, el porcentaje de pacientes que alcanzó la medida ACR70 fue del 15,5% y 20,3% para los grupos de tofacitinib 5 mg y 10 mg, respectivamente, mientras que solo el 5,8% del grupo placebo alcanzó esa misma medida. Después del tercer mes de tratamiento, los pacientes del grupo placebo fueron incluidos en los grupos de tratamiento con tofacitinib, alcanzando en el mes 6 respuestas similares a las alcanzadas por los otros grupos en el tercer mes⁴⁵⁹.

FIGURA 70. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA QUE ALCANZAN ACR 20 CON UN INHIBIDOR DE LAS QUINASAS JANUS (TOFACITINIB) VS PLACEBO



Nota: ACR20: mejora del 20% en el índice de la American College of Rheumatology

Fuente: adaptación de Fleischmann (2012)⁴⁶⁰

Además de la búsqueda del progreso clínico del paciente, una parte fundamental en el tratamiento de la AR es la mejora en su calidad de vida. Sobre ello, un estudio realizado en una población de 124 pacientes tratados con medicamentos biológicos demostró una mejora del 40% siguiendo el cuestionario de calidad de vida EQ-5D, pasando de 0,42 puntos al principio de la terapia a 0,59 pasados 6 meses. En el seguimiento de los pacientes a un año, los datos mejoraron hasta alcanzar una puntuación de 0,62 en el mencionado cuestionario. Datos similares se alcanzaron en el mismo estudio, utilizando la escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés), con una escala de 0 a 100, medida que suele utilizarse para calcular el impacto de la AR. Según dicha medida, al principio del tratamiento los pacientes reportaban un valor de 44,05, pasando a 63,24 y 76,38 a los 6 y 12 meses, respectivamente (Figura 71)⁴⁶¹.

⁴⁵⁹ Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Schulze-Koops H., Connell C. A., Bradley J. D., Gruben D., Wallenstein G. V., Zwillich S. H., Kanik K. S., 'Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis', *New England Journal of Medicine*, 367/6 (2012), 495–507.

⁴⁶⁰ Fleischmann, Kremer, Cush, Schulze-Koops, Connell, Bradley, Gruben, Wallenstein, Zwillich, and Kanik, 'Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis'.

⁴⁶¹ Boyadzieva V., Stoilov N., Stoilov R. M., Tachkov K., Kamusheva M., Mitov K., Petrova G. I., 'Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy With Biological Medicines', *Frontiers in Pharmacology*, 9 (2018).

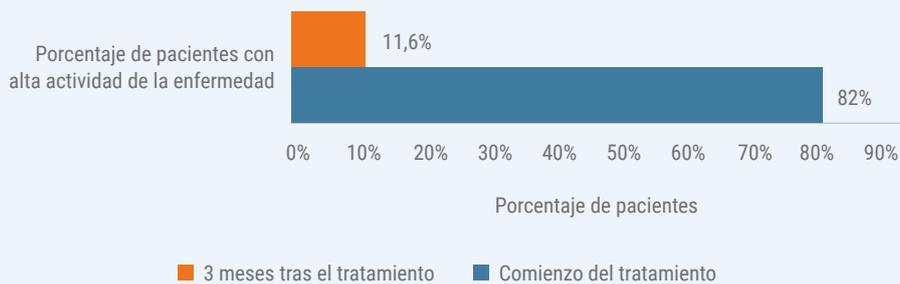
FIGURA 71. CAMBIOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA TRAS EL TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS



Fuente: adaptación de Boyadzieva (2018)⁴⁶²

Por otro lado, según un estudio realizado en 247 pacientes de toda la Argentina (Buenos Aires, Santa Fe, Santiago del Estero, Chaco, Entre Ríos, Neuquén y Jujuy), el fármaco biológico certolizumab pegol demostró efectividad y seguridad en pacientes que sufrían una mayor carga de la enfermedad. La principal medida de efectividad utilizada en este estudio fue la puntuación DAS28, que mide la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones de todo el cuerpo. Los resultados del estudio muestran que la actividad de la enfermedad había disminuido significativamente, pasando de 191 pacientes (82%) que padecían una alta actividad de la enfermedad según DAS28 a 27 pacientes (11,6%), 3 meses después del comienzo del tratamiento. Por su parte, el número de articulaciones sensibles e inflamadas disminuyó en un 62% y 68%, respectivamente, en el mismo periodo⁴⁶³ (Figura 72).

FIGURA 72. CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE ARTRITIS REUMATOIDEA EN PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA BIOLÓGICA (CERTOLIZUMAB PEGOL)



Fuente: adaptación de Soriano (2018)⁴⁶⁴

⁴⁶² Boyadzieva, Stoilov, Stoilov, Tachkov, Kamusheva, Mitov, and Petrova, 'Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy With Biological Medicines'.

⁴⁶³ Soriano E. R., Dellepiane A., Salvatierra G., Benítez C. A., Salinas R. G., Baruzzo C., 'Certolizumab pegol in a heterogeneous population of patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis', *Future Science OA*, 4/4 (2018), FSO289.

⁴⁶⁴ Soriano, Dellepiane, Salvatierra, Benítez, Salinas, and Baruzzo, 'Certolizumab pegol in a heterogeneous population of patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis'.

3

HIGHLIGHTS

- La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que afecta a entre el 0,36% y 2,96% de la población adulta argentina (106.000-881.000 adultos).
- Además de las lesiones que ocasiona en la piel, esta enfermedad tiene un gran impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen, a través de la discriminación sufrida y la afectación psicológica, aspectos que duplican el riesgo de ideación suicida frente a personas sanas.
- El objetivo del tratamiento es conseguir obtener un aclaramiento completo o casi completo de la piel, de la manera más rápida posible y sostenible a largo plazo.
- Tradicionalmente, el indicador más utilizado en los ensayos clínicos era el PASI 75, que significa una reducción del 75% en el área afectada por la psoriasis, pero actualmente el objetivo principal del tratamiento es obtener un PASI 90 o PASI 100 (es decir, un aclaramiento completo o casi completo de las lesiones en la piel).
- El tratamiento de la psoriasis ha evolucionado considerablemente a lo largo de las últimas décadas. El desarrollo de fármacos biológicos ha permitido que hasta el 65% de los pacientes logren un aclaramiento completo de la piel en un periodo de entre 3 y 8 meses. Además, más de la mitad de los pacientes tratados con biológicos experimentan mejoras significativas en calidad de vida, frente a solo uno de cada cuatro pacientes no tratados con biológicos.
- En los últimos cinco años, se han introducido dos fármacos biológicos (IL23, IL17A/F), que han permitido mejoras en el grado y rapidez de aclaramiento de las lesiones de los pacientes con psoriasis, respecto a los fármacos ya existentes. Uno de estos fármacos (IL23) ya ha sido introducido en las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Psoriasis (SOARPSO) de 2020.
- Pese a que el último fármaco introducido en el mercado (el IL17A/F) no esté incluido en ninguna guía argentina, su resultado de eficacia parece indicar una alta probabilidad de que se le incluya en una futura actualización. A través de su utilización, más del 90% de los pacientes pueden obtener un grado de aclaramiento casi completo antes de los 4 meses de tratamiento.

3.4.8 PSORIASIS

La OMS define la psoriasis como una enfermedad crónica, no transmisible, dolorosa, desfigurante e incapacitante, que tiene gran impacto negativo en la calidad de vida de los que la padecen, lo que convierte a esta enfermedad en un grave problema de salud a nivel mundial. La psoriasis provoca lesiones cutáneas que causan prurito, escozor y dolor y suelen presentarse en forma de placas rojizas en piel y uñas⁴⁶⁵.

La prevalencia mundial de la enfermedad oscila entre el 0,09% y el 11,4%⁴⁶⁶. Entre un 1,3% y un 34,7% de las personas afectadas por la enfermedad desarrollan artritis inflamatoria crónica que provoca deformaciones articulares y discapacidad. Además de las lesiones, las personas que sufren psoriasis son frecuentemente discriminadas, con el consiguiente efecto psicológico que ello conlleva. De hecho, los pacientes afectados por psoriasis han reportado mayores tasas de depresión que la población sana⁴⁶⁷.

Una idea del importante impacto sobre la salud que tiene esta enfermedad la expone Rapp (1999), donde, tras realizar una comparación en calidad de vida relacionada con la salud entre diferentes patologías, los pacientes con psoriasis reportaban una reducción en el funcionamiento físico y mental equivalente al observado en otras enfermedades como artritis, cáncer y diabetes⁴⁶⁸. Por su parte, un paciente con psoriasis tiene una calidad de vida equivalente a la de una persona sana mayor de 75 años en la Argentina⁴⁶⁹.

Además, estos pacientes sufren una gran carga emocional y social. El 26% reporta ansiedad, y aproximadamente el 10% sufre depresión (39% si son pacientes con psoriasis moderada-grave), aspectos que duplican el riesgo de ideación suicida frente a personas sanas^{470,471,472}. Por su parte, casi 9 de cada 10 pacientes sufren humillación o discriminación por cuenta de la enfermedad, y el 60% evita tener una relación íntima⁴⁷³.

Esta merma en la calidad de vida y afectación de los aspectos emocionales se traslada al ámbito laboral. En esta línea, Teeple (2019) especifica que la pérdida de productividad media anual en la población afectada por psoriasis en Estados Unidos es de \$4.095, \$9.149 y \$16.252, como consecuencia de las 137, 310 y 551 horas perdidas por los pacientes con psoriasis leve, moderada y grave, respectivamente⁴⁷⁴.

El objetivo del tratamiento es conseguir mantener a largo plazo un aclaramiento completo o casi completo, o en su defecto una mínima afectación localizada. Tradicionalmente, el indicador más utilizado en los ensayos clínicos es el PASI 75, que significa una reducción del 75% en el área afectada por la psoriasis, pero actualmente el objetivo principal del tratamiento es obtener un PASI 90 o 100⁴⁷⁵.

Otro de los objetivos del tratamiento es evitar, en la medida de lo posible, los efectos secundarios de los tratamientos y mejorar la calidad de vida. Desde el punto de vista de los pacientes, será importante eliminar los

⁴⁶⁵ WHO, 'Global report on psoriasis', (2016).

⁴⁶⁶ WHO, 'Global report on psoriasis'.

⁴⁶⁷ WHO, 'Global report on psoriasis'.

⁴⁶⁸ RappS. R., FeldmanS. R., ExumM. L., FleischerA. B., ReboussinD. M., 'Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41/3 (1999), 401-7.

⁴⁶⁹ SzendeA., JanssenB., CabasesJ. (eds.), *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*, (Springer, 2014); YangZ., LiS., WangX., ChenG., 'Health state utility values derived from EQ-5D in psoriatic patients: a systematic review and meta-analysis', *The Journal of Dermatological Treatment*, (2020), 1-8.

⁴⁷⁰ Acción Psoriasis, 'Encuesta NEXT sobre necesidades actuales y expectativas de futuro en psoriasis en España. Informe de resultados 2019', (2020).

⁴⁷¹ GordonK. B., ArmstrongA. W., HanC., FoleyP., SongM., WasfiY., YouY., ShenY.-K., ReichK., 'Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 32/11 (2018), 1940-49.

⁴⁷² PompiliM., BonanniL., GualtieriF., TroviniG., PersechinoS., BaldessariniR. J., 'Suicidal risks with psoriasis and atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis', *Journal of Psychosomatic Research*, 141 (2021), 110347.

⁴⁷³ ArmstrongA., JarvisS., BoehnckeW.-H., RajagopalanM., Fernández-PeñasP., RomitiR., BewleyA., VaidB., HuneaultL., FoxT., SodhaM., WarrenR. B., 'Patient perceptions of clear/almost clear skin in moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the Clear About Psoriasis worldwide survey', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 32/12 (2018), 2200-2207; 'Extending psychosocial assessment of patients with psoriasis in the UK, using a self-rated, web-based survey - Anstey - 2012 - Clinical and Experimental Dermatology - Wiley Online Library'.

⁴⁷⁴ TeepleA., VillacortaR., LucasJ., HetheringtonJ., BluffD., MuserE., 'An assessment of work-related productivity loss indirect costs for patients with psoriasis. Presented at: the 2019 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology', (2019).

⁴⁷⁵ PathiranaD., OrmerodA., SaiagP., SmithC., SpulsP., NastA., BarkerJ., BosJ., BurmesterG.-R., ChimentiS., DubertretL., EberleinB., ErdmannR., FergusonJ., GirolomoniG., GisondiP., GiuntaA., GriffithsC., HöningmannH., HussainM., JoblingR., KarvonenS.-L., KemenyL., Koppl., LeonardiC., MaccaroneM., MenterA., MrowietzU., NaldiL., NijstenT., OrtonneJ.-P., OrzechowskiH.-D., RantanenT., ReichK., ReytanN., RichardsH., ThioH., Van De KerkhofP., RzanyB., 'European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23 (2009), 1-70.

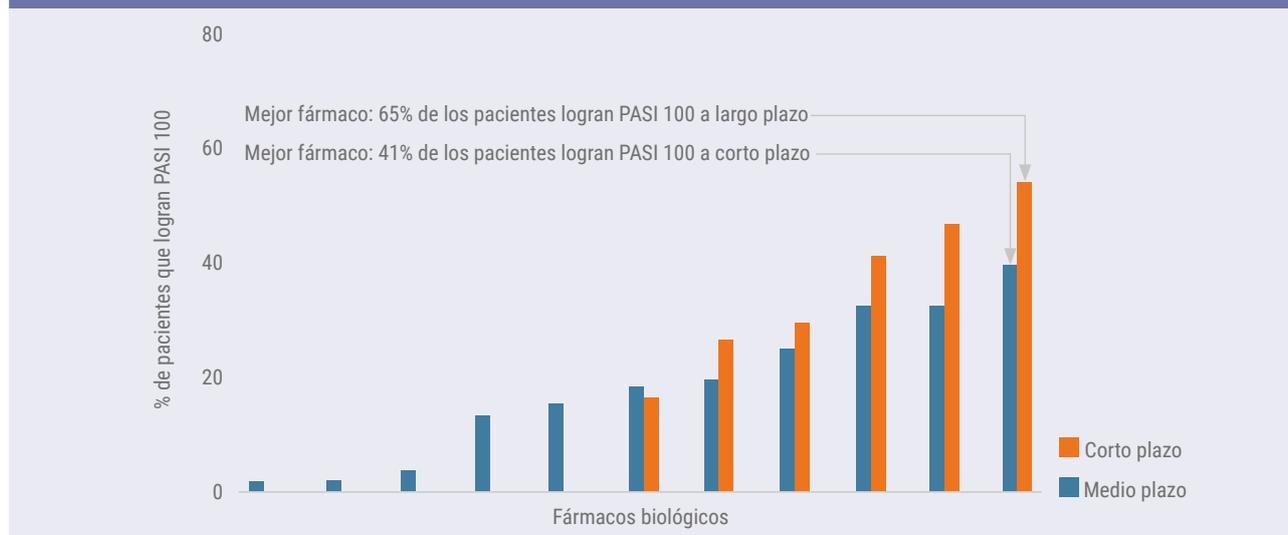
síntomas (en ausencia de cura), la no afectación de su vida diaria, la conveniencia del tratamiento y una mejora en su situación emocional⁴⁷⁶.

El tratamiento de la psoriasis ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas. A partir del año 2000 comenzó la era de los medicamentos biológicos, con la aparición de los inhibidores de la interleucina IL 12/23 (2009), los biosimilares de los TNF (2010) y los IL 17 e IL23 (2015 en adelante). La entrada de medicamentos biológicos ha supuesto un cambio radical en el manejo de la enfermedad y en los resultados obtenidos.

Dos revisiones sistemáticas sobre el arsenal terapéutico contra la psoriasis, basado en agentes sistémicos convencionales, moléculas pequeñas y medicamentos biológicos, concluyeron que todas las intervenciones evaluadas mostraban una superioridad significativa en comparación con placebo para alcanzar un PASI 90⁴⁷⁷, o lo que es lo mismo, una disminución de un 90% del área afectada y gravedad de las lesiones, frente al estado basal del paciente⁴⁷⁸. En ambas revisiones, los medicamentos biológicos evaluados obtuvieron mejores resultados que el resto de fármacos⁴⁷⁹.

Así, los fármacos biológicos actuales han permitido que hasta el 65% de los pacientes logre un aclaramiento completo de la piel en un plazo de entre 48 y 52 semanas. La mitad de los pacientes que logra el aclaramiento completo, lo consigue en un plazo de entre 3 y 8 meses (Figura 73)⁴⁸⁰.

FIGURA 73. EFICACIA A CORTO (10-16 SEMANAS) Y A LARGO PLAZO (48-52 SEMANAS) DE TRATAMIENTOS PARA LA PSORIASIS MODERADA A GRAVE (ÍNDICES DE RESPUESTA ESTIMADOS, PASI 100). ORDEN ASCENDENTE DE EFICACIA



Fuente: elaboración propia a partir de Armstrong (2021)⁴⁸¹

⁴⁷⁶ Pathirana, Ormerod, Saiag, Smith, Spuls, Nast, Barker, Bos, Burmester, Chimenti, Dubertret, Eberlein, Erdmann, Ferguson, Girolomoni, Gisondi, Giunta, Griffiths, Höningmann, Hussain, Jobling, Karvonen, Kemeny, Kopp, Leonardi, Maccarone, Menter, Mrowietz, Naldi, Nijsten, Ortonne, Orzechowski, Rantanen, Reich, Reytan, Richards, Thio, Van De Kerkhof, and Rzany, 'European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris'.

⁴⁷⁷ PASI: psoriasis area and severity index, o índice de severidad del área con psoriasis en español, es la medida comúnmente utilizada a la hora de valorar la eficacia de los tratamientos contra la psoriasis

⁴⁷⁸ Armstrong A. W., Soliman A. M., Betts K. A., Wang Y., Gao Y., Puig L., Augustin M., 'Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis', *Dermatology and Therapy*, (2021); Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Dovall, Doney L., Dressler C., Hua C., Hughes C., Naldi L., Afach S., Cleach L. L., 'Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4 (2021).

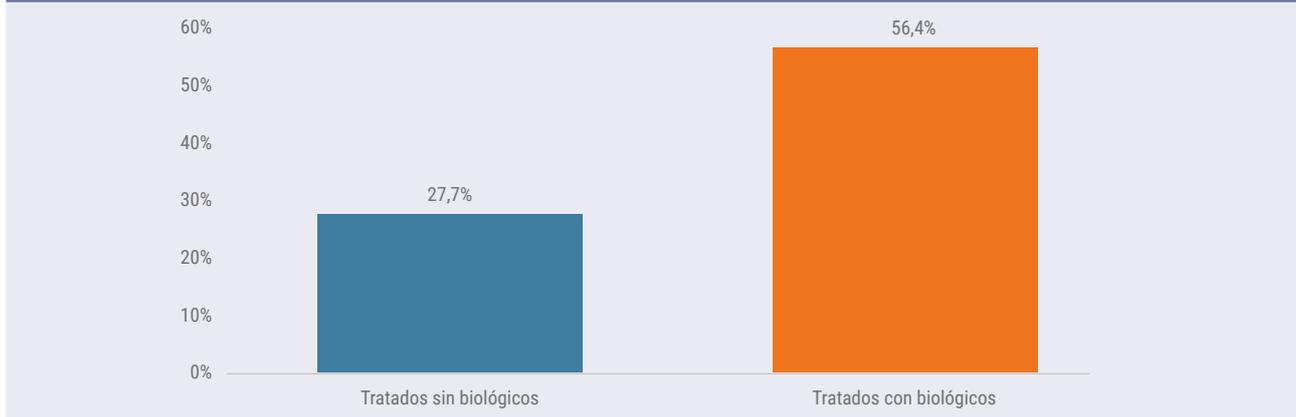
⁴⁷⁹ Armstrong, Soliman, Betts, Wang, Gao, Puig, and Augustin, 'Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis'; Sbidian, Chaimani, Garcia-Doval, Doney, Dressler, Hua, Hughes, Naldi, Afach, and Cleach, 'Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis'.

⁴⁸⁰ Armstrong, Soliman, Betts, Wang, Gao, Puig, and Augustin, 'Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis'.

⁴⁸¹ Armstrong, Soliman, Betts, Wang, Gao, Puig, and Augustin, 'Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis'.

Por su parte, hay pocos estudios que evalúen el impacto sobre la calidad de vida de la utilización de los fármacos biológicos, en comparación con el uso de no biológicos. Sin embargo, un estudio reciente, realizado en Malasia, con más de 7.000 pacientes con psoriasis (56% de los cuales padecen psoriasis moderada-grave), demostró que los biológicos mejoran significativamente la calidad de vida de estos pacientes, frente a los no biológicos⁴⁸². En este estudio, el 56% de los pacientes tratados con fármacos biológicos obtuvieron mejorías significativas en calidad de vida (mejoría de ≥ 4 puntos en el índice de DLQI, el índice dermatológico de calidad de vida), frente a 28% de los pacientes no tratados con biológicos (Figura 74)⁴⁸³.

FIGURA 74. % DE PACIENTES CON PSORIASIS CON MEJORAS SIGNIFICATIVAS EN CALIDAD DE VIDA (≥ 4 PUNTOS DE MEJORÍA EN EL ÍNDICE DLQI), MALASIA (N=7.031)



Nota: DLQI: Dermatology Life Quality Index

Fuente: Robinson (2023)⁴⁸⁴

En los últimos 5 años, se han introducido dos nuevos fármacos biológicos en el mercado. Se trata de un inhibidor de la IL23 y de un inhibidor de la IL17A/F. Los resultados de los ensayos clínicos indican que su utilización produce efectos positivos en el grado y rapidez de aclaramiento de las lesiones de los pacientes con psoriasis. Con estas innovaciones, nueve de cada diez pacientes logran un aclaramiento casi completo de la piel, antes mismo de los 4 meses de tratamiento⁴⁸⁵.

En América Latina, se estima, para el año de 2017, una prevalencia de la psoriasis del 1,10% (IC95%: 0,36%-2,96%) en los adultos de los países de altos ingresos del Sur de la región (la Argentina, Chile y Uruguay) y del 0,69% (IC95%: 0,15%-2,94%) en los países centrales (Bolivia, Ecuador, Perú, Colombia, Costa Rica, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, el Salvador y Venezuela). Por su parte, las estimaciones para Brasil y Honduras son del 0,81% (IC95%: 0,20%-3,25%) y 0,78% (IC95%: 0,17%-3,35%), respectivamente. En total, se estima que, en estos países, unos 3,1 millones de adultos (IC95%: 0,8-12,1) sufren psoriasis⁴⁸⁶.

Por su parte, algunos estudios han estimado el impacto de esta enfermedad en Latinoamérica. Un de ellos, realizado por Maul et al. (2023), reveló que los pacientes con psoriasis de Chile presentaban una enfermedad más grave que los de Brasil (PASI 11,7 frente a 8,4 respectivamente). Además, constataron un problema de acceso a

⁴⁸² Robinson S., Moon T. M., Eng T. K., Yuen T. T., Jong T. J., Selvarajah L., Chiang T. W., Chiat T. Y., Tiong J., Chinthapatla H., Eng S. K., Thevarajah S., 'Dermatology Life Quality Index in Patients with Psoriasis Treated with Biologic Versus Non-biologic Treatment in Malaysia: A Retrospective Cross-Sectional Study', *Drugs - Real World Outcomes*, (2023).

⁴⁸³ Robinson, Moon, Eng, Yuen, Jong, Selvarajah, Chiang, Chiat, Tiong, Chinthapatla, Eng, and Thevarajah, 'Dermatology Life Quality Index in Patients with Psoriasis Treated with Biologic Versus Non-biologic Treatment in Malaysia'.

⁴⁸⁴ Robinson, Moon, Eng, Yuen, Jong, Selvarajah, Chiang, Chiat, Tiong, Chinthapatla, Eng, and Thevarajah, 'Dermatology Life Quality Index in Patients with Psoriasis Treated with Biologic Versus Non-biologic Treatment in Malaysia'.

⁴⁸⁵ Gordon K. B., Foley P., Krueger J. G., Pinter A., Reich K., Vender R., Vanvoorden V., Madden C., White K., Cioffi C., Blauvelt A., 'Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial', *Lancet (London, England)*, 397/10273 (2021), 475-86; Gordon K. B., Strober B., Lebwohl M., Augustin M., Blauvelt A., Poulin Y., Papp K. A., Sofen H., Puig L., Foley P., Ohtsuki M., Flack M., Geng Z., Gu Y., Valdes J. M., Thompson E. H. Z., Bachelez H., 'Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMA-1 and UltiMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials', *The Lancet*, 392/10148 (2018), 650-61.

⁴⁸⁶ Parisi R., Iskandar I. Y. K., Kontopantelis E., Augustin M., Griffiths C. E. M., Ashcroft D. M., *Global Psoriasis Atlas, 'National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study'*, *BMJ (Clinical research ed.)*, 369 (2020), m1590.

los tratamientos, ya que entre los pacientes con psoriasis moderada-grave, solo el 37% y el 27% de ellos (Brasil y Chile, respectivamente) recibían tratamientos con biológicos⁴⁸⁷.

Asimismo, una revisión sistemática de la carga de la psoriasis en la Argentina, Brasil, Colombia y México concluyó que la psoriasis repercute negativamente en la calidad de vida y en la productividad laboral de los pacientes que la padecen, además de representar una significativa carga económica para la sociedad⁴⁸⁸.

Por otro lado, se han realizado diversos estudios clínicos sobre la eficacia de los diferentes tratamientos. La Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (SOLAPSO), dentro de su guía de práctica clínica para el tratamiento contra la psoriasis, ha realizado una revisión sobre los diferentes medicamentos aprobados para el tratamiento contra la psoriasis en la región (Tabla 12)⁴⁸⁹.

TABLA 12. RESUMEN DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS CONTEMPLADAS EN LA GUÍA SOLAPSO PARA EL TRATAMIENTO CONTRA LA PSORIASIS

PRINCIPIO ACTIVO	SEMANAS	N	% PACIENTES ALCANZARON LA META PASI 75
Acitretina	12	194	47-69
Ciclosporina	24	162	66,9
Metotrexato	16	163	35,5
Adalimumab	15	1.212	71
Etanercept	24	112	Dosis baja: 25 Dosis media: 44 Dosis alta: 59
Infliximab	10	301	80
Secukinumab	12	2.044	Dosis alta: 77,1-81.6 Dosis media: 71,6-67

Nota: brazo de control utilizado: placebo

Fuente: elaboración propia a partir de Kogan (2019)⁴⁹⁰

En el ámbito específico de la Argentina, y teniendo en cuenta los datos del Atlas Mundial de la Psoriasis realizado en colaboración de la Federación Internacional de Asociaciones de Psoriasis, la Liga Internacional de Sociedades Dermatológicas y el Consejo Internacional de Psoriasis, la psoriasis afecta al 1,10% de la población (IC95%: 0,36%-2,96%), lo que supone casi 330.000 personas en 2017 (IC95%: 106.000-881.000)⁴⁹¹.

Aunque no existen estudios publicados aplicables sólo a la población argentina, los estudios ERASURE y UNCOVER III mostrados en la Figura 75 son estudios multicéntricos realizados, entre otros países, en la Argentina, lo que permite realizar al menos una extrapolación de la eficacia en la población del país. Asimismo, el estudio FIXTURE, realizado en el mismo ámbito que los estudios mencionados, muestra que el 77% de la población tratada con secukinumab 300mg alcanza PASI 75, llegando un 54% el rango de PASI 90 a las 12 semanas. Por el contrario, en la población controlada con placebo sólo el 5% y el 2% alcanza PASI 75 y PASI 90 respectivamente en el mismo periodo de tiempo, lo que da una idea de la eficacia de estos nuevos tratamientos en pacientes cuya calidad de vida se ve afectada por la enfermedad⁴⁹².

⁴⁸⁷ Maul J.-T., Fröhlich F., Maul V., Stunnenberg R., Valenzuela F., De La Cruz C., Vera-Kellet C., Armijo D., Cesar W. G., Carvalho A., Didaskalu J. A., Graf N., Egeberg A., Wu J. J., Thyssen J. P., Romiti R., Griffiths C. E. M., 'Access to psoriasis treatment in Brazil and Chile: A cross-sectional multi-centre 'Global Healthcare Study on Psoriasis'; *The British Journal of Dermatology*, (2023), *ljac128*.

⁴⁸⁸ Papadimitropoulos E., Romiti R., Haro J. M., Brnabic A., Gómez-Martín D., Firmino Goncalves L., Burge R., 'Burden of Disease for Psoriasis in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico'; *Value in Health Regional Issues*, 26 (2021), 126-34.

⁴⁸⁹ Kogan N., Raimondo N., Gusis S. E., Izcovich A., Duran J. A. A., Barahona-Torres L., Blanco O., Quintana G. B., Briones M. C., Castro C., Vargas E. G. C., Criniti J., Medina J. C. D. de Franco M., Gómez M., Levrero P., López J. E. M., Valenzuela F., 'Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO – Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Latin American Psoriasis Society)'; *International Journal of Dermatology*, 58/S1 (2019), 4-28.

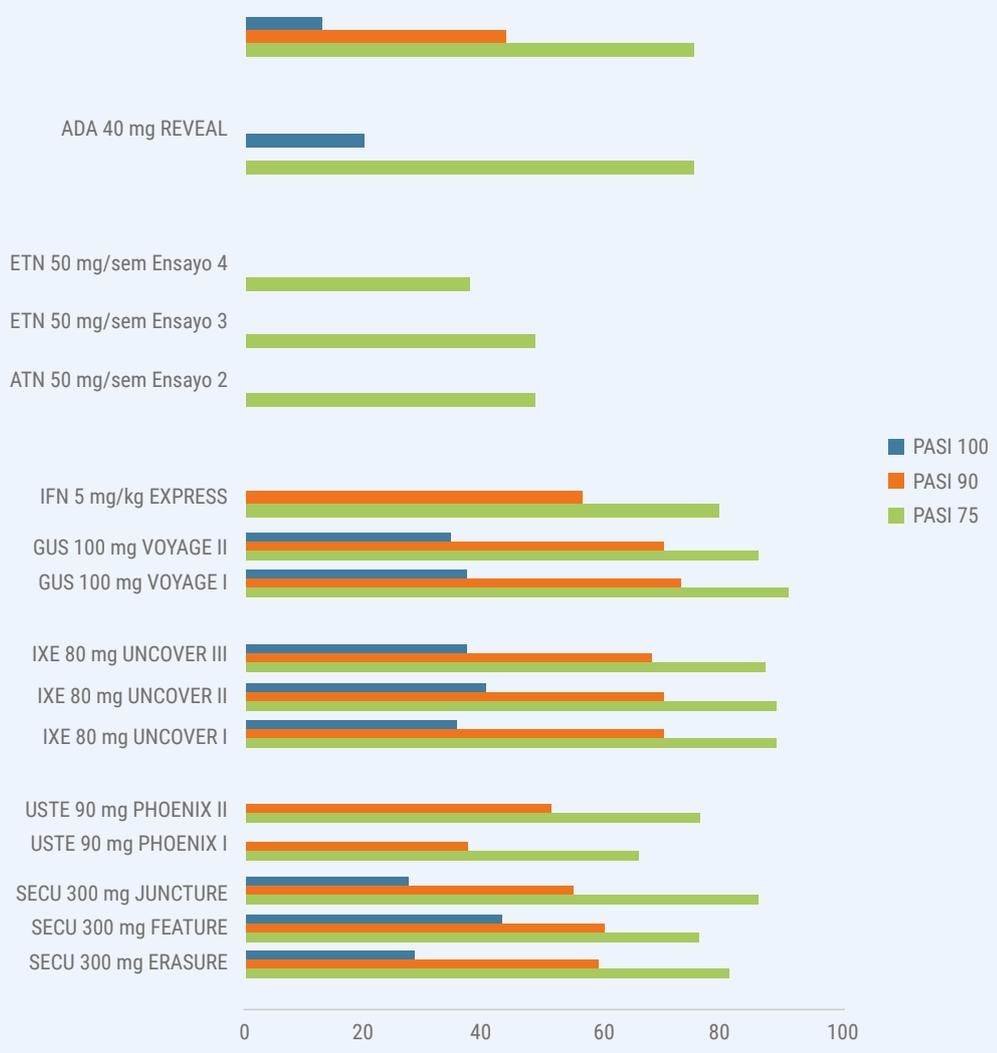
⁴⁹⁰ Kogan, Raimondo, Gusis, Izcovich, Duran, Barahona-Torres, Blanco, Quintana, Briones, Castro, Vargas, Criniti, Medina, Franco, Gómez, Levrero, López, and Valenzuela, 'Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO – Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Latin American Psoriasis Society)'; *International Journal of Dermatology*, 58/S1 (2019), 4-28.

⁴⁹¹ Parisi, Iskandar, Kontopantelis, Augustin, Griffiths, Ashcroft, and Global Psoriasis Atlas, 'National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis'; *Global Psoriasis Atlas, 'Prevalence Heat Map. Data from 2017.'*, (2023).

⁴⁹² Langley R. G., Elewski B. E., Lebwohl M., Reich K., Griffiths C. E. M., Papp K., Puig L., Nakagawa H., Spelman L., Sigurgeirsson B., Rivas E., Tsai T.-F., Waseil N., Tyring S., Salko T., Hampelel., Notter M., Karpov A., Helous S., Papavassilis C., 'Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials'; *New England Journal of Medicine*, 371/4 (2014), 326-38.

►► Dentro de los diferentes tratamientos aprobados en la Argentina, la Sociedad Argentina de Dermatología en su guía de tratamiento de 2019, muestra la efectividad de los tratamientos biológicos en terapia sistémica como tratamientos recomendables en la psoriasis moderada o severa (Figura 75)⁴⁹³.

FIGURA 75. RESPUESTA PASI DE DIFERENTES MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS



Nota: ADA: Adalimumab; CERTO: cerolizumab pegol; ETN: etanercept; IFN: infliximab; IXE: ixekizumab; PASI: Índice de la severidad del área de Psoriasis; SECU: secukinumab; USTE: ustekinumab
Fuente: adaptación de la Sociedad Argentina de Dermatología. (2019)⁴⁹⁴

La guía de la Sociedad Argentina de Psoriasis (SOARPSO) de 2020 incluye, entre sus recomendaciones, el risankizumab, un inhibidor de la IL23, basados en una mejora significativa de criterios de valoración como PASI 75, PASI 90 y PASI 100⁴⁹⁵. Sin embargo, no existen guías actualizadas con fecha posterior a la de 2020, por lo que bimekizumab, el último biológico introducido en el mercado (un inhibidor de la IL17A/F, aprobado en Europa en agosto de 2021), no figura en ninguna guía argentina.

⁴⁹³ Sociedad Argentina de Dermatología, Guía de tratamiento. Actualización 2019, (2019).
⁴⁹⁴ Sociedad Argentina de Dermatología, Guía de tratamiento. Actualización 2019.
⁴⁹⁵ Sociedad Argentina de Psoriasis, Guías Argentinas de tratamiento sistémico de la psoriasis moderada a severa en pacientes adultos, (2020).

3

HIGHLIGHTS

- Una de cada ocho personas en el mundo padece un trastorno mental. Se trata de patologías que presentan una alta morbilidad, y en muchos casos, las personas afectadas sufren estigma, discriminación y violación de los derechos humanos.
- La OMS incluye dentro de esas patologías los trastornos de ansiedad, la depresión, la esquizofrenia, los trastornos del neurodesarrollo, el trastorno bipolar, los trastornos de comportamiento disruptivo y disocial y los trastornos del comportamiento alimentario.

DEPRESIÓN

- En 2021, 246 millones de personas en todo el mundo sufrían un trastorno depresivo mayor (TDM), con una mayor incidencia causada por la pandemia de la COVID-19. En 2019, la depresión ocasionó 50 millones de AVAD, siendo la principal causa de pérdida de AVAD dentro de este conjunto de patologías.
- En los años 90 el tratamiento del TDM dio un salto significativo en términos de eficacia y seguridad, con la aparición de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS). Actualmente, la probabilidad de que una persona tratada con ISRS note una reducción de la mitad de sus síntomas depresivos tras 8 semanas de tratamiento es entre un 37% y un 113% mayor que en comparación con placebo.
- Para los pacientes resistentes al tratamiento habitual con antidepresivos, los antipsicóticos son alternativas eficaces para reducir los síntomas de la depresión.
- En los últimos 5 años, se han introducido en el mercado 3 medicamentos para el tratamiento del TDM, la esketamina en forma nasal, el dextrometorfano-bupropión (antidepresivo) y la cariprazina (antipsicótico). Actualmente se está evaluando la zuranolona como posible medicamento oral de acción rápida, de 14 días de duración, para tratar el TDM y la depresión posparto.

ANSIEDAD

- Los trastornos de la ansiedad son responsables del 22% del total de AVADS de las enfermedades mentales. En 2021 afectaba a 374 millones de personas en el mundo, siendo la pandemia de LA COVID-19 responsable del incremento en el número de casos.
- El tratamiento frente al trastorno de ansiedad generalizado (TAG) es similar al de otros trastornos mentales y está basado en antidepresivos como los ISRS y el uso de benzodapinas. Tras 8 semanas de la utilización del fármaco más eficaz disponible actualmente, los pacientes con TAG perciben reducciones de hasta un 65% de los síntomas de ansiedad.

3

HIGHLIGHTS

- La FDA ha aprobado un estudio en fase 2b de una forma optimizada de LSD para el tratamiento de la ansiedad. El fármaco, denominado MM-120, está destinado a tratar los trastornos de ansiedad generalizada y otras afecciones mentales.

ESQUIZOFRENIA

- La esquizofrenia es responsable del 12% de los AVAD en trastornos mentales (es la tercera principal causa), pese a ser responsable de solo el 2,5% del total de pacientes con trastornos mentales. Esta enfermedad afecta a 24 millones de personas en todo el mundo (160 mil en la Argentina).
- Los pacientes con esquizofrenia tienen una probabilidad de muerte prematura entre un 40% y un 60% mayor que la población general debido, principalmente, a enfermedades cardiovasculares, metabólicas, infecciosas y a la alta tasa de suicidio de estos pacientes.
- No fue hasta la década de los 90, con la introducción de los antipsicóticos de segunda generación, cuando se encontró una mayor esperanza en el tratamiento frente a la esquizofrenia, con mejores resultados en eficacia y menores efectos extrapiramidales.
- Aproximadamente el doble de pacientes tratados con antipsicóticos percibe mejoras en los síntomas de la esquizofrenia en comparación con los pacientes tratados con placebo.
- Una parte fundamental del control de la enfermedad es la adherencia al tratamiento, que se asocia positivamente a una mejora en la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia (correlaciones de 0,26; 0,37 y 0,20 entre adherencia y calidad de vida, autoestima y aspectos de la vida sentimental).

TRASTORNO BIPOLAR

- El trastorno bipolar afecta a alrededor de 40 millones de personas en todo el mundo, y es responsable de más de 8 millones de AVADS (6,5% del total de AVADS de trastornos mentales, quinta principal causa).
- En los años 90, los antipsicóticos de segunda generación supusieron una mejora en el tratamiento de la enfermedad. Aumentan en hasta 2,5 veces la probabilidad de que los pacientes obtengan una mejora de más del 50% en la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), frente a pacientes tratados con placebo.
- Las inyecciones de acción prolongada de antipsicóticos de segunda generación reducen en más de un 40% el riesgo de recaídas y en casi en un 30% el riesgo de no adherencia.

3.4.9 TRASTORNOS MENTALES

Los trastornos mentales se suelen referir a una serie de patologías que se caracterizan por una combinación de alteraciones en el pensamiento, la percepción, la conducta y las emociones de la persona que la padece⁴⁹⁶. Todos estos síntomas tienen un gran impacto en las relaciones laborales y personales, lo que tiene un efecto indudable en la calidad de vida de las personas afectadas. Son enfermedades que presentan una alta morbilidad, y en muchos casos las personas con trastornos mentales sufren estigma, discriminación y violación de los derechos humanos⁴⁹⁷.

La OMS incluye dentro de estas patologías los trastornos de ansiedad, la depresión, la esquizofrenia, los trastornos del neurodesarrollo, el trastorno bipolar, los trastornos de comportamiento disruptivo y disocial y los trastornos del comportamiento alimentario⁴⁹⁸.

Uno de cada ocho personas en el mundo padece un trastorno mental (lo que equivale a 970 millones de personas). Los más prevalentes son los trastornos de la **ansiedad y la depresión**, responsables del 60% de todos los casos de trastornos mentales⁴⁹⁹. Sin embargo, **la esquizofrenia y el trastorno bipolar** representan también importantes preocupaciones en los servicios de atención a trastornos mentales, debido al nivel de discapacidad que generan y a la edad de las personas a las que afecta, ya que en su mayoría están en edad laboral⁵⁰⁰.

En la actualidad, existen tratamientos eficaces para controlar los síntomas de los trastornos mentales, así como para aliviar el sufrimiento de las personas que los padecen. Debido a la heterogeneidad, tanto de los síntomas como de las causas que los producen, es necesario realizar un análisis de los resultados en salud de los medicamentos innovadores separado por cada una de las enfermedades.

Dentro de la enfermedad denominada **depresión**, la patología con mayor prevalencia es el **trastorno depresivo mayor** (TDM), con el 70% de los casos⁵⁰¹. Según datos de la OMS, en el año 2021 cerca de 246 millones de personas se veían afectadas por TDM en el mundo (frente a 193 millones en 2019, periodo anterior a la pandemia ocasionada por la COVID-19)⁵⁰². Por su parte, en 2019, la depresión ocasionó 50 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), lo que supone el 39% del total de AVADS de todos los trastornos mentales, y le convierte en la principal causa de AVADS de todos los trastornos mentales⁵⁰³. Según la PAHO, el 12,5% de la población latinoamericana padecerá de TDM en algún momento de su vida⁵⁰⁴, mientras que, en el caso de la Argentina, esta cifra es del 8,7%, y la prevalencia en el año 2015 se situaba en el 3,8% de la población⁵⁰⁵.

Los primeros tratamientos seguros contra el TDM llegaron en los años 50 de la mano de los antidepresivos tricíclicos (ATC), como la clorpromazina y la imipramina⁵⁰⁶. Diversos estudios durante esta década demostraron su eficacia, induciendo relajación y tranquilidad, así como mejorando el estado de ánimo de los pacientes.

Sin embargo, no fue hasta la década de los 90 cuando el tratamiento contra la depresión dio un paso hacia adelante con la aparición de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)⁵⁰⁷. Este tipo de medicamentos, aunque presentaban resultados en eficacia similares a los medicamentos ya disponibles, mostraban mejores perfiles de seguridad, evitando muchos de los efectos adversos de los ATC. Un ejemplo de la efectividad de los ISRS se encuentra en una revisión de 29 estudios clínicos que comparaba el efecto de paroxetina frente a placebo

⁴⁹⁶ WHO, 'Mental disorders', (2022).

⁴⁹⁷ WHO, 'Mental disorders'.

⁴⁹⁸ WHO, 'Mental disorders'.

⁴⁹⁹ WHO, 'World mental health report. Transforming mental health for all.', (2022).

⁵⁰⁰ WHO, 'World mental health report. Transforming mental health for all.'.

⁵⁰¹ WHO, 'World mental health report. Transforming mental health for all.'.

⁵⁰² WHO, 'World mental health report. Transforming mental health for all.'.

⁵⁰³ WHO, 'World mental health report. Transforming mental health for all.'; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 'Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019', *Lancet* (London, England), 396/10258 (2020), 1204-22.

⁵⁰⁴ PAHO/WHO, 'Mental health in the Americas'.

⁵⁰⁵ Stagnaro J. C., Cía A., Vázquez N., Vommaro H., Nemirovsky M., Serfaty E., Sustas S. E., Medina Mora M. E., Benjet C., Aguilar-Gaxiola S., Kessler R., 'Epidemiological study of mental health in the general population of Argentina', *Vertex* (Buenos Aires, Argentina), XXIX/142 (2018), 275-99.

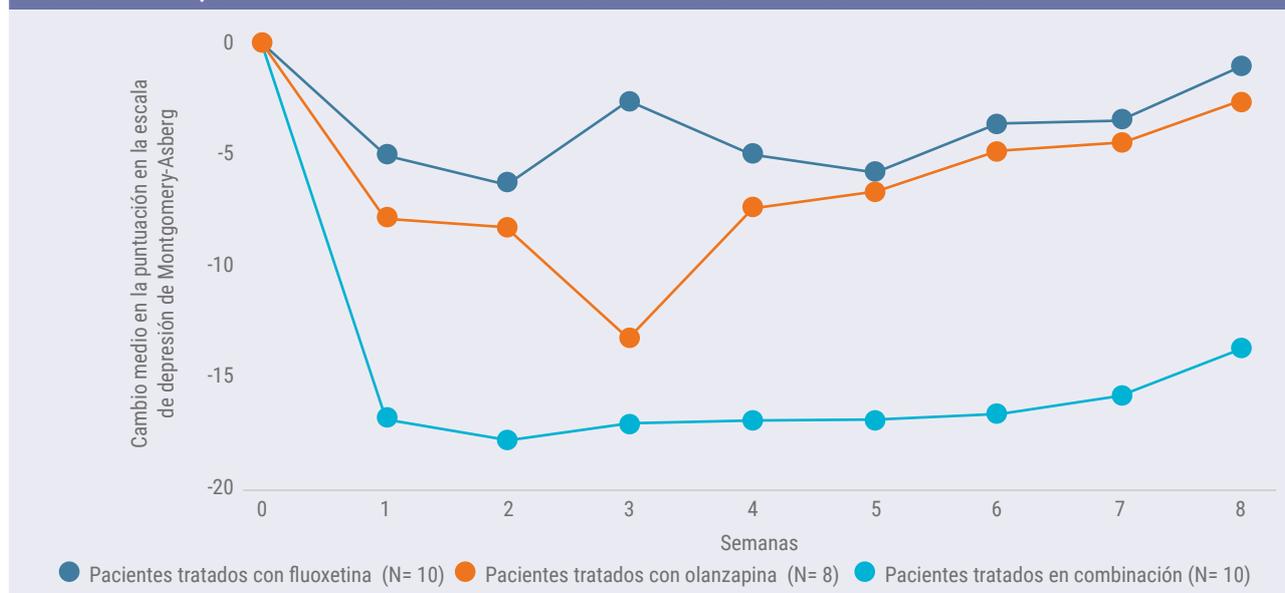
⁵⁰⁶ Hirschfeld R. M. A., 'The Epidemiology of Depression and the Evolution of Treatment', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73/suppl 1 (2012), 5-9.

⁵⁰⁷ Hirschfeld, 'The Epidemiology of Depression and the Evolution of Treatment'.

en 6.391 pacientes. En dicha revisión, la paroxetina mostraba un efecto positivo estadísticamente significativo frente a placebo en la proporción de pacientes que alcanzaba una mejora de los síntomas por encima del 50%⁵⁰⁸.

Uno de los tipos de medicamentos aprobados para los pacientes resistentes al tratamiento habitual son los antipsicóticos. Un estudio sobre la combinación de antipsicóticos más ISRS demostró que la combinación de estas terapias es más eficaz que el tratamiento de ambas en monoterapia. Según dicho estudio, la combinación de fluoxetina y olanzapina alcanzó mejoras estadísticamente significativas en 7 de las 8 semanas que duró el estudio (Figura 76)⁵⁰⁹.

FIGURA 76. CAMBIOS EN LA ESCALA DE MONTGOMERY-ASBERG EN EL TRATAMIENTO CON FLUOXETINA MONOTERAPIA, OLANZAPINA MONOTERAPIA Y COMBINACIÓN DE FLUOXETINA Y OLANZAPINA



Fuente: Shelton (2001)⁵¹⁰

En los últimos 5 años, cabe señalar la entrada de tres medicamentos en el mercado. Uno de ellos es la esketamina en forma nasal para el tratamiento de TDM en pacientes resistentes a otros tratamientos⁵¹¹. Aunque es ampliamente conocida por sus propiedades analgésicas y anestésicas, en 2019 la FDA aprobó su indicación para el tratamiento del TDM. La esketamina actúa principalmente como un antagonista no competitivo del receptor de glutamato NMDA. Según un estudio con 67 pacientes, el tratamiento con esketamina mostró una mejor puntuación en la escala de depresión Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés) obteniendo una diferencia de 4,2, 6,3 y 9,0 puntos en los regímenes de esketamina 28 mg, 56 mg y 84 mg, respectivamente, frente a placebo⁵¹². Por otra parte, el estudio SUSTAIN-1 sobre 297 pacientes tratados, mostró que el tratamiento con esketamina más un antidepresivo oral disminuye el riesgo de recaída en un 51% en los pacientes que alcanzaron una remisión estable y en un 70% entre los que lograron una respuesta estable en comparación con el tratamiento de placebo más antidepresivo⁵¹³.

508 Barbui C., Furukawa T. A., Cipriani A., 'Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials', *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 178/3 (2008), 296-305.

509 Shelton R. C., Tollefson G. D., Tohen M., Stahl S., Gannon K. S., Jacobs T. G., Buras W. R., Bymaster F. P., Zhang W., Spencer K. A., Feldman P. D., Meltzer H. Y., 'A Novel Augmentation Strategy for Treating Resistant Major Depression', *American Journal of Psychiatry*, 158/1 (2001), 131-34.

510 Shelton, Tollefson, Tohen, Stahl, Gannon, Jacobs, Buras, Bymaster, Zhang, Spencer, Feldman, and Meltzer, 'A Novel Augmentation Strategy for Treating Resistant Major Depression'.

511 FDA, 'Food and Drug Administration approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic', (2019).

512 Daly E. J., Singh J. B., Fedgchin M., Cooper K., Lim P., Shelton R. C., Thase M. E., Winokur A., Van Nueten L., Manji H., Drevets W. C., 'Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression', *JAMA Psychiatry*, 75/2 (2018), 139-48.

513 Daly E. J., Trivedi M. H., Janik A., Li H., Zhang Y., Li X., Lane R., Lim P., Duca A. R., Hough D., Thase M. E., Zajecka J., Winokur A., Divackal., Fagioli N. A., Cubala W. J., Bitterl., Blier P., Shelton R. C., Molerop, Manji H., Drevets W. C., Singh J. B., 'Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial', *JAMA Psychiatry*, 76/9 (2019), 893-903.

En agosto de 2022, la FDA aprobó el dextrometorfano-bupropión, un medicamento para el tratamiento del TDM, que modifica los niveles del neurotransmisor glutamato al actuar sobre los receptores NMDA⁵¹⁴. Es el primer y único medicamento oral de acción rápida aprobado para el tratamiento del TDM que indica una eficacia antidepresiva estadísticamente significativa a partir de una semana en comparación con placebo⁵¹⁵. Los demás fármacos antidepresivos ofrecen alivio de los síntomas a partir de las cuatro o seis semanas de tratamiento⁵¹⁶.

Por su parte, en diciembre de 2022, la agencia de evaluación norteamericana aprobó la cariprazina, un nuevo antipsicótico oral para el tratamiento complementario de la depresión. Este fármaco, asociado a otros antidepresivos en pacientes con respuesta inadecuada a los mismos, permitió mejoras significativas en los síntomas del TDM en 6 semanas⁵¹⁷.

Finalmente, se está evaluando la zuranolona como posible medicamento oral de acción rápida, de 14 días de duración, para tratar el TDM y la depresión posparto⁵¹⁸.

Con respecto a la mejora de la calidad de vida, una revisión sistemática reciente indica que el uso de antidepresivos ofrece pequeñas mejoras no significativas en la calidad de vida de las personas que padecen TDM. Pese a que existe una alta correlación (0,73) entre los cambios producidos en los índices de depresión y los índices de calidad de vida, esto no significa una relación causal, ya que muchos instrumentos para medir la depresión tienen variables comunes a los instrumentos utilizados para medir la calidad de vida en estos pacientes. Estos estudios recomiendan la medición de los aspectos funcionales (volver a trabajar, a realizar las actividades domésticas, etc.), en vez de escalas de calidad de vida⁵¹⁹.

En este sentido, una revisión sistemática que analizó 522 ensayos clínicos relacionados con más de 115 mil participantes concluyó que los antidepresivos son entre un 37% y 113% más eficaces en la reducción de los índices de trastornos depresivos mayores, frente a placebo. La eficacia se medía a través de una reducción de al menos el 50% en el índice total de depresión según distintos instrumentos, en un plazo de 2 meses. En otras palabras, la probabilidad de que una persona note una reducción notable de sus síntomas depresivos tras 8 semanas de tratamiento con antidepresivos aumenta entre un 37% y un 113% en comparación con placebo⁵²⁰.

Según el Instituto de Calidad y Eficiencia en Atención Sanitaria de Alemania, que recopiló información de diversas fuentes acerca del beneficio de los antidepresivos en personas con TDM, entre el 20% y el 40% de las personas tratadas con placebo notaron algún tipo de mejoría en los síntomas depresivos, mientras que entre el 40% y 60% de las personas tratadas con antidepresivos percibieron una reducción en estos síntomas entre 6 y 8 semanas tras el inicio del tratamiento (Figura 77)⁵²¹.

514 FDA, 'Approval of Auvelity (dextromethorphan hydrobromide and bupropion hydrochloride) extended-release tablets for the treatment of major depressive disorder (MDD) in adults.', (2022).

515 KhabirY., HashmiM. R., Ali AsgharA., 'Rapid-acting oral drug (Auvelity) for major depressive disorder', *Annals of Medicine and Surgery* (2012), 82 (2022), 104629; IosifescuD. V., JonesA., O'GormanC., StreicherC., FelizS., FavaM., TabuteauH., 'Efficacy and Safety of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in Patients With Major Depressive Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial (GEMINI)', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83/4 (2022), 21m14345.

516 KortgeZ., 'FDA Approves Auvelity, Faster-Acting Antidepressant. Verywell Mind.', (2022).

517 SachsG. S., YeungP. P., RekedalL., KhanA., AdamsJ. L., FavaM., 'Adjunctive Cariprazine for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study', *The American Journal of Psychiatry*, 180/3 (2023), 241-51; SalibV., 'FDA Approves New Adjunctive Treatment for Depression. PharmaNewsIntelligence', (2022).

518 Biogen press release, 'Biogen and Sage Therapeutics Announce FDA Accepts Filing of New Drug Application and Grants Priority Review of Zuranolone in the Treatment of Major Depressive Disorder and Postpartum Depression', (2023).

519 WiesingerT., KremerS., BschorT., BaethgeC., 'Antidepressants and Quality of Life in Patients with Major Depressive Disorder - Systematic Review and Meta-analysis of Double-blind, Placebo-controlled RCTs', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (2023).

520 CiprianiA., FurukawaT. A., SalantiG., ChaimaniA., AtkinsonL. Z., OgawaY., LeuchtS., RuheH. G., TurnerE. H., HigginsJ. P. T., EggerM., TakeshimaN., HayasakaY., ImaiH., ShinoharaK., TajikaA., IoannidisJ. P. A., GeddesJ. R., 'Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis', *The Lancet*, 391/10128 (2018), 1357-66.

521 Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), *Depression: How effective are antidepressants?*, (2020).

FIGURA 77. PORCENTAJE DE PERSONAS CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR QUE PERCIBEN MEJORAS EN LOS SÍNTOMAS, 6-8 SEMANAS TRAS INICIAR TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS O PLACEBO



Fuente: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) ⁵²²

La siguiente enfermedad por morbilidad mundial es la que se categoriza por **trastornos de la ansiedad** (28 millones de AVADS en 2019, el 22% del total de AVADS de los trastornos mentales), que afectaba a 374 millones de personas en 2021 (frente a 301 millones en 2019, antes de la pandemia de la COVID-19) ⁵²³.

Hay muchos tipos de trastornos de la ansiedad, siendo el principal el **trastorno de ansiedad generalizada (TAG)**, que se caracteriza por una preocupación crónica, persistente y excesiva por cualquier tema que afecte al paciente ⁵²⁴. Esta enfermedad no debe confundirse con las preocupaciones que toda persona puede tener sobre un tema específico en un momento determinado. Las personas que padecen TAG son incapaces de controlar este estado de ansiedad y de concentrarse en sus actividades diarias, con el consecuente impacto en su calidad de vida. Algunos de los síntomas producidos por la enfermedad son dolores de la cabeza por la tensión generada, incapacidad para relajarse, aturdimiento, taquicardia y mareos, entre otros ⁵²⁵.

Según un estudio, la prevalencia mundial de la enfermedad a 12 meses es del 1,8% en el año 2017 ⁵²⁶. Para el caso de la Argentina, la prevalencia según la OMS afecta al 6,3% de la población, siendo la causa del 5,9% de los años vividos con discapacidad en el país ⁵²⁷.

El tratamiento frente al TAG es parecido al de otros trastornos mentales y está basado en antidepresivos, como los ISRS y el uso de benzodapinas, aunque estas últimas sólo están indicadas para el tratamiento de las crisis producidas por el TAG. Un estudio sobre el efecto de escitalopram (un ISRS), en 375 pacientes, demostró me-

⁵²² Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Depression.

⁵²³ WHO, 'World mental health report. Transforming mental health for all'.

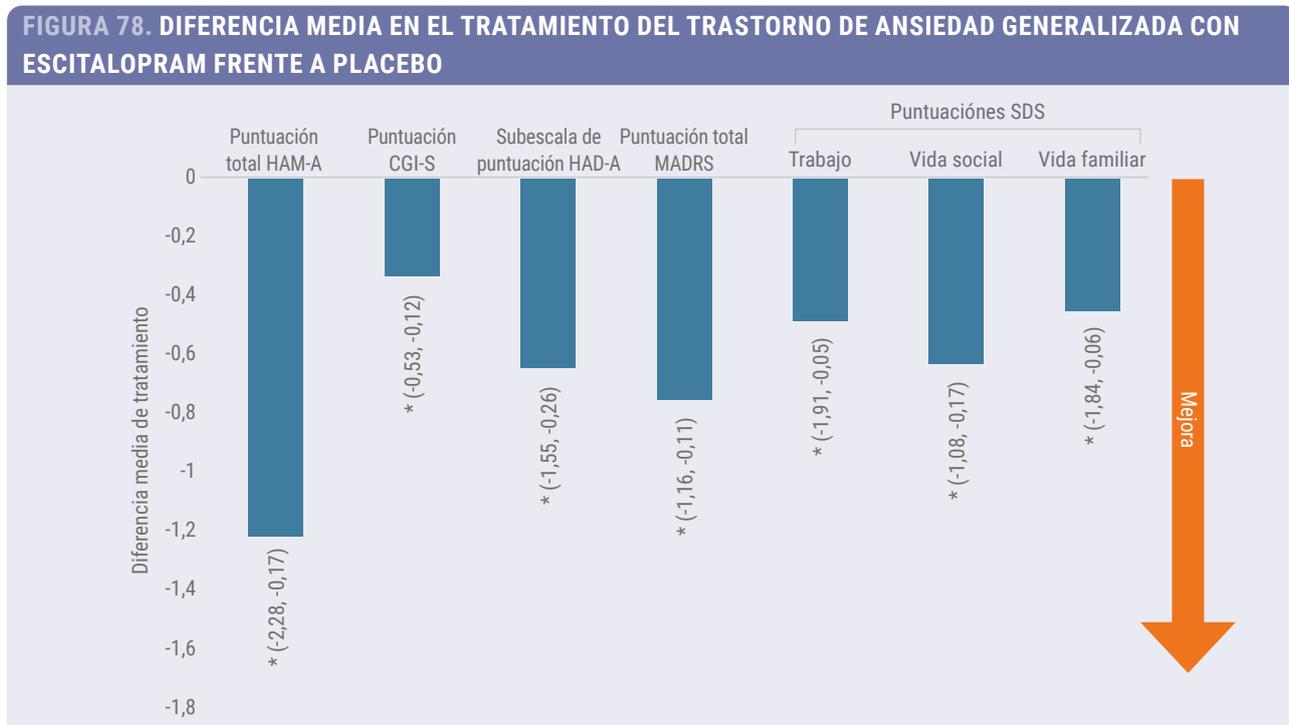
⁵²⁴ 'Trastorno de ansiedad generalizada - Artículos - IntraMed'.

⁵²⁵ RitchieH., RoserM., 'Mental Health', Our World in Data, (2018).

⁵²⁶ RuscioA. M., HallionL. S., LimC. C. W., Aguilar-GaxiolaS., Al-HamzawiA., AlonsoJ., AndradeL. H., BorgesG., BrometE. J., BuntingB., AlmeidaJ. M. C. de, DemyttenaereK., FlorescuS., GirolamoG. de, GurejeO., HaroJ. M., HeY., HinkovH., HuC., JongeP. de, KaramE. G., LeeS., LepineJ.-P., LevinsonD., MneimnehZ., Navarro-MateuF., Posada-VillaJ., SladeT., SteinD. J., TorresY., UdaH., WojtyniakB., KesslerR. C., ChatterjiS., ScottK. M., 'Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe', JAMA Psychiatry, 74/5 (2017), 465-75.

⁵²⁷ PAHO/WHO, Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales, (2017).

mejoras significativas en eficacia con respecto al estado basal frente a placebo, de 1,22 puntos según la escala de clasificación para la Ansiedad de Hamilton y de 0,75 puntos según MADRS. Una visión más exhaustiva de las mejoras según diferentes escalas puede observarse en la Figura 78⁵²⁸.



Nota: HAM-A: escala de clasificación para la ansiedad de Hamilton; CGI-S: impresión Clínica Global- Gravedad de la enfermedad; HAD-A= ansiedad y depresión hospitalaria- subescala de ansiedad; MADRS= escala de depresión de Montgomery-Asberg; SDS= Escala de discapacidad de Sheehan

Fuente: Dhillon (2006)⁵²⁹

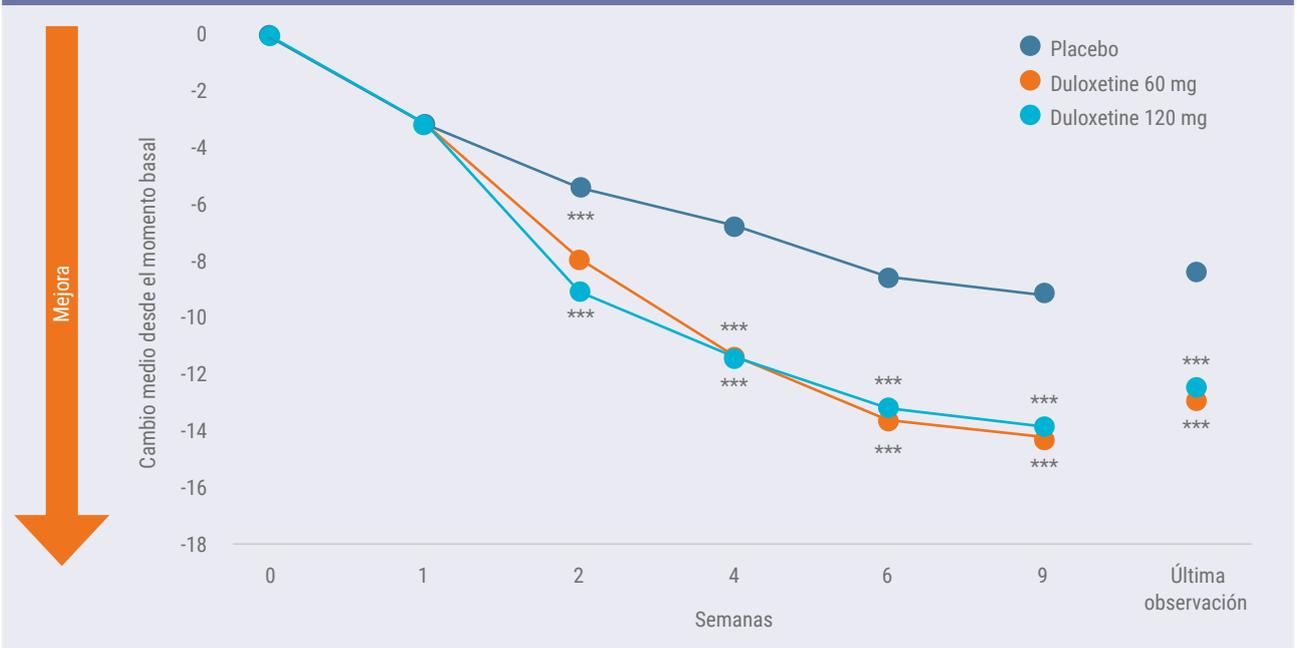
Otro ejemplo de eficacia en el tratamiento del TAG con ISRS (duloxetina) lo encontramos en un estudio realizado en 513 pacientes durante 9 semanas. Según los resultados del estudio, los pacientes tratados con duloxetina 60 mg y 120 mg obtuvieron mejoras significativas según la escala de clasificación de la ansiedad de Hamilton desde la segunda semana de tratamiento, manteniendo estas diferencias hasta el final del estudio (Figura 79)⁵³⁰.

⁵²⁸ DhillonS., ScottL. J., PloskerG. L., 'Escitalopram: A Review of its Use in the Management of Anxiety Disorders', CNS Drugs, 20/9 (2006), 763-90.

⁵²⁹ Dhillon, Scott, and Plosker, 'Escitalopram'.

⁵³⁰ KoponenH., AllgulanderC., EricksonJ., DunayevichE., PritchettY., DetkeM. J., BallS. G., RusselJ. M., 'Efficacy of Duloxetine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: Implications for Primary Care Physicians', Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry, 9/2 (2007), 100-107.

FIGURA 79. CAMBIO MEDIO DESDE EL ESTADO BASAL EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE LA ANSIEDAD GENERALIZADO CON DULOXETINA FRENTE A PLACEBO



Fuente: Koponen (2007)⁵³¹

Por su parte, una revisión sistemática reciente constató que los fármacos de primera línea para el tratamiento del TAG son más eficaces que el placebo en la reducción de los síntomas de ansiedad (escala Hamilton de Ansiedad, HAM-A)⁵³². De hecho, los pacientes con TAG perciben reducciones de hasta un 65% de los síntomas de ansiedad, tras 8 semanas de la utilización del fármaco más eficaz disponible actualmente (Figura 80)⁵³³.

FIGURA 80. ÍNDICES DE ANSIEDAD, MEDIDOS POR LA ESCALA HAMILTON, AL INICIO Y TRAS 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON EL FÁRMACO ACTUAL MÁS EFICAZ (N=621, 3 ENSAYOS ALEATORIZADOS)



Fuente: elaboración propia a partir de He (2019)⁵³⁴

El impacto de los fármacos en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con TAG se observa en una revisión realizada sobre 19 estudios con los siguientes tratamientos: tres ISRS (sertralina, escitalopram, paroxetina), un inhibidor de los transportadores de la serotonina, (vortioxetina), un antipsicótico de segunda generación (quetiapina) y un ansiolítico (silexan). Los resultados de la revisión, en base a diferentes medidas de la calidad

⁵³¹ Koponen, Allgulander, Erickson, Dunayevich, Pritchett, Detke, Ball, and Russell, 'Efficacy of Duloxetine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder'.
⁵³² HeH., XiangY., GaoF., BaiL., GaoF., FanY., LyuJ., MaX., 'Comparative efficacy and acceptability of first-line drugs for the acute treatment of generalized anxiety disorder in adults: A network meta-analysis', *Journal of Psychiatric Research*, 118 (2019), 21-30.
⁵³³ He, Xiang, Gao, Bai, Gao, Fan, Lyu, and Ma, 'Comparative efficacy and acceptability of first-line drugs for the acute treatment of generalized anxiety disorder in adults'.
⁵³⁴ He, Xiang, Gao, Bai, Gao, Fan, Lyu, and Ma, 'Comparative efficacy and acceptability of first-line drugs for the acute treatment of generalized anxiety disorder in adults'.

del paciente, como el EQ-5D o la encuesta de salud SF-35, entre otros, muestra que estos tratamientos son efectivos, no solo para la reducción de los síntomas de la enfermedad, sino también para el funcionamiento de la vida general del paciente. De igual manera, estos resultados en salud tienen un impacto positivo en la mejora de la calidad de vida de los pacientes⁵³⁵.

En los últimos años, no se han aprobado nuevos tratamientos para el TAG. La FDA ha aprobado un estudio en fase 2b de una forma optimizada de LSD para el tratamiento de la ansiedad. El fármaco, denominado MM-120, está destinado a tratar los trastornos de ansiedad generalizada y otras afecciones mentales. El laboratorio responsable del fármaco inició sus ensayos clínicos en 2022⁵³⁶.

La **esquizofrenia** (responsable del 12% de los AVADS en trastornos mentales, pese a ser responsable de solo el 2,5% del total de pacientes con trastornos mentales⁵³⁷) es un trastorno mental grave, caracterizado por una distorsión del pensamiento, las percepciones, el lenguaje, la conducta y la conciencia de sí mismo⁵³⁸. Los pacientes que padecen esta patología generalmente sufren de alucinaciones y delirios que dificultan la vida personal y laboral. Debido a la complejidad de la enfermedad y a que no afecta a todos los pacientes de la misma manera, los síntomas se agrupan en síntomas positivos (delirios, trastornos del pensamiento, alucinaciones) y negativos (inactividad, apatía y falta de energía).

Además, los pacientes con esquizofrenia tienen una probabilidad de muerte prematura entre un 40% y un 60% mayor que la población general debido, principalmente, a enfermedades cardiovasculares, metabólicas, infecciosas y a la alta tasa de suicidio de estos pacientes⁵³⁹. Según datos de la OMS, la esquizofrenia afecta a 24 millones de personas en todo el mundo (el 0,32% de la población)⁵⁴⁰. En la Argentina, se estima una prevalencia del 0,36% (0,29%-0,43%), lo que equivaldría a 161.784 (130.326-193.242) personas afectadas por la enfermedad⁵⁴¹.

Aunque es una enfermedad muy discapacitante, el tratamiento con fármacos ha demostrado ser eficaz y, con el seguimiento adecuado, los pacientes pueden llevar una vida normal, con importantes beneficios en la reinserción social y laboral. Los primeros tratamientos frente a la esquizofrenia surgieron durante los años 50 y estaban basados en antipsicóticos como la clorpromazina, la fenotiazina y sus derivados y la reserpina. Aunque estos fármacos demostraron su eficacia, no estaban exentos de efectos extrapiramidales, como problemas neurológicos y discinesia⁵⁴².

No fue hasta la década de los 90, con la introducción de los antipsicóticos de segunda generación, cuando se encontró una mayor esperanza en el tratamiento frente a la esquizofrenia gracias a los mejores resultados de eficacia y menores efectos extrapiramidales⁵⁴³. Un estudio sobre el efecto de paliperidona en régimen de 25 mg, 100 mg y 150 mg, en 652 pacientes frente a placebo, demostró que los pacientes tratados con paliperidona obtenían una mejor puntuación con respecto al estado basal en la escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés) que el grupo placebo. Estas mejoras respecto al estado basal en comparación con placebo fueron de 5,1 puntos, 8,7 puntos y 9,8 puntos en los tratamientos de paliperidona de 25 mg, 100 mg y 150 mg respectivamente (Figura 81)⁵⁴⁴.

535 Wilson H., Mannix S., Oko-osi H., Revicki D. A., 'The Impact of Medication on Health-Related Quality of Life in Patients with Generalized Anxiety Disorder', *CNS Drugs*, 29/1 (2015), 29-40.

536 Kuntz L., 'First Patient Dosed in Trial of LSD for Generalized Anxiety Disorder. *Psychiatric Times*.' (2022).

537 WHO, 'World mental health report. Transforming mental health for all.'

538 WHO, 'Esquizofrenia.'

539 OMS, *Plan de acción sobre salud mental 2013-2020.*, (2013).

540 WHO, 'World mental health report. Transforming mental health for all.'

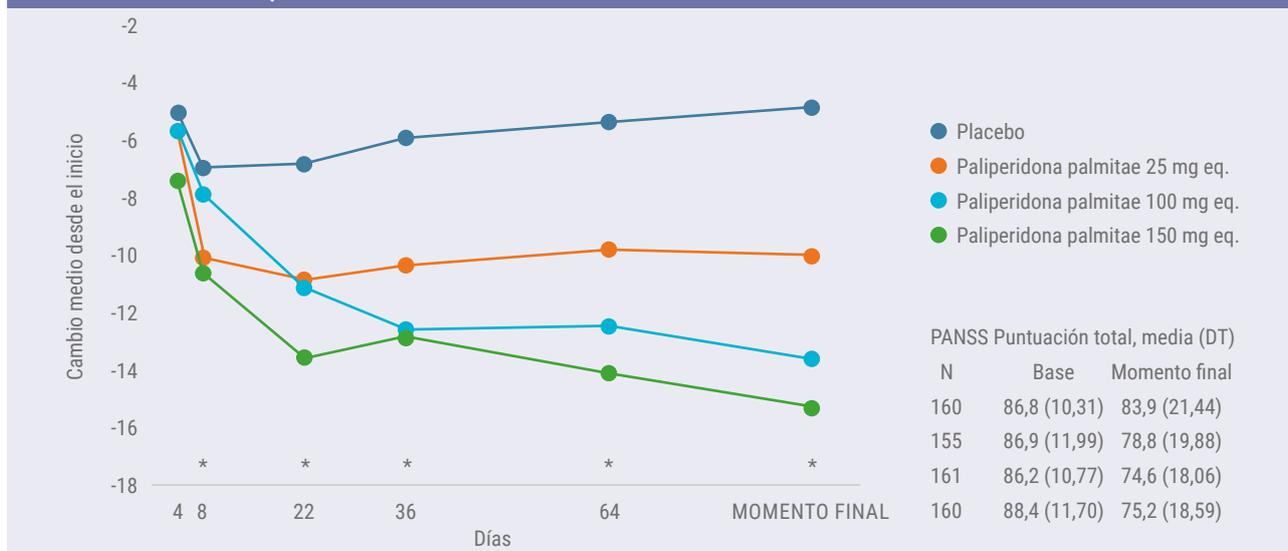
541 Institute for Health Metrics and Evaluation, 'Global Health Data Exchange (GHDx)', (2019).

542 Kane J. M., Correll C. U., 'Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia', *The Journal of clinical psychiatry*, 71/9 (2010), 1115-24.

543 Kane and Correll, 'Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia.'

544 Pandina G. J., Lindenmayer J.-P., Lull J., Lim P., Gopal S., Herben V., Kusumakar V., Yuen E., Palumbo J., 'A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia', *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30/3 (2010), 235-44.

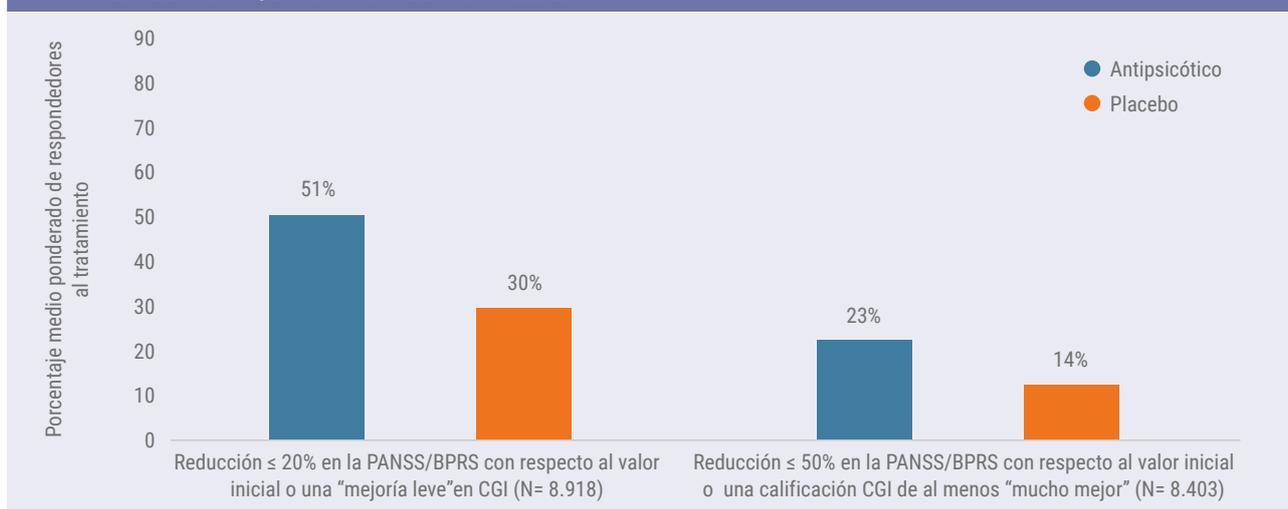
FIGURA 81. CAMBIO MEDIO EN LA ESCALA PANSS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA CON PALIPERIDONA 25MG, 100 MG Y 150MG FRENTE A PLACEBO



Fuente: Pandina (2010)⁵⁴⁵

Aproximadamente el doble de pacientes tratados con antipsicóticos percibe mejorías en los síntomas de la esquizofrenia (PANSS) en comparación con los pacientes con placebo. En un análisis basado en casi 170 estudios aleatorizados realizados en los últimos 60 años, controlados por placebo, en más de 16.000 pacientes se constató que el 51% de los pacientes del grupo de antipsicóticos tuvieron al menos una respuesta mínima ($\geq 20\%$ de reducción en el PANSS o en el BPRS), frente al 30% del grupo de placebo, y el 23% frente al 14%, tuvieron una respuesta buena ($\geq 50\%$ de reducción en el PANSS o en el BPRS) (Figura 82)⁵⁴⁶.

FIGURA 82. PROPORCIÓN DE PACIENTES TRATADOS CON ANTIPSICÓTICOS Y PLACEBO, MEJORAS DE $\geq 20\%$ O $\geq 50\%$ EN EL PANSS/BPRS TRAS EL TRATAMIENTO



Nota: PANSS: Escala de Síndrome Positivo y Negativo; BPRS: Escala Breve de Valoración Psiquiátrica; CGI: calificación de mejora de la escala de impresiones clínicas globales

Fuente: Leucht (2017)⁵⁴⁷

⁵⁴⁵ Pandina, Lindenmayer, Lull, Lim, Gopal, Herben, Kusumakar, Yuen, and Palumbo, 'A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia'.

⁵⁴⁶ LeuchtS., LeuchtC., HuhnM., ChaimaniA., MavridisD., HelferB., SamaraM., RabaioliM., BächerS., CiprianiA., GeddesJ. R., SalantiG., DavisJ. M., 'Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors', American Journal of Psychiatry, 174/10 (2017), 927-42.

⁵⁴⁷ Leucht, Leucht, Huhn, Chaimani, Mavridis, Helfer, Samara, Rabaioli, Bächer, Cipriani, Geddes, Salanti, and Davis, 'Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia'.

Una parte fundamental en el control de la enfermedad es la adherencia al tratamiento. La no adherencia al tratamiento afecta al riesgo de recaída, reingresos hospitalarios y suicidios en pacientes con esquizofrenia⁵⁴⁸. Es por ello que, durante la década pasada, han surgido formas de liberación prolongada o *depot* de estos tratamientos. Un estudio retrospectivo sobre 5.220 pacientes concluyó que el 29% de los pacientes tratados con palmitato de paliperidona en formato de inyección mensual reportaban una mejor adherencia en términos de días cubiertos de medicación, frente al 18% obtenido por los antipsicóticos orales de segunda generación⁵⁴⁹.

Por su parte, una mayor adherencia al tratamiento se asocia positivamente a una mejora en la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia. Un estudio realizado con 253 pacientes en 3 países de Latinoamérica (Bolivia, Perú y Chile) encontró asociaciones significativas entre la adherencia al tratamiento con medicación antipsicótica y la calidad de vida (índice S-QoL-18: $\beta = 0,26$; $p = 0,004$; autoestima: $\beta = 0,37$; $p = 0,000$; y vida sentimental: $\beta = 0,20$; $p = 0,033$)⁵⁵⁰.

Un ejemplo del efecto de los tratamientos en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia se observa en un estudio realizado en 32 pacientes tratados con ziprasidona (un antipsicótico de segunda generación). Según dicho estudio, el tratamiento de mantenimiento con ziprasidona obtenía mejoras significativas según el test Q-LES-Q en los ítems de satisfacción de vida, actividad general y satisfacción con la medicación⁵⁵¹.

En una revisión sistemática que incluye 402 estudios con 32 antipsicóticos orales, solo 10 de estos estudios (3%) con 3.341 participantes (6% del total de todos los estudios analizados) reportaban datos que permitieron el análisis de calidad de vida (8 antipsicóticos). Pese a la baja calidad de los datos, se constató que los antipsicóticos mejoraron significativamente la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia, frente a pacientes con placebo (diferencias estandarizadas entre medias de mejorías en índices de calidad de vida, antipsicóticos y placebo: -0,18 a -0,49)⁵⁵².

Igualmente, el tratamiento con antipsicóticos de liberación prolongada está asociado a un aumento en la calidad de vida de los pacientes. En un estudio, realizado en 1.865 pacientes, el tratamiento con risperidona obtenía buenos resultados en el EQ-5D (definiendo buenos resultados como una puntuación de 5-7 en la suma de todas sus dimensiones) en un 39,8% de los pacientes frente al 23,9% de los antipsicóticos orales convencionales y el 29,9% de los antipsicóticos orales de segunda generación⁵⁵³.

En el caso de la Argentina, un estudio sobre 710 pacientes en diferentes países, la Argentina entre ellos, demostró que con aripiprazol la tasa de recaída de los pacientes era significativamente inferior (10%) que con placebo (39,6%). Así mismo, el tiempo hasta la primera recaída con aripiprazol fue significativamente mayor que la misma tasa para placebo⁵⁵⁴.

Por último, el **trastorno bipolar** es una enfermedad que se define como un trastorno crónico y recurrente que se caracteriza por fluctuaciones patológicas del estado de ánimo, con periodos de estabilidad. Estas fluctuaciones incluyen episodios maníacos y depresivos que interfieren en la vida cotidiana del paciente, con importantes repercusiones en su calidad de vida⁵⁵⁵.

⁵⁴⁸ LeuchtS., HeresS., 'Epidemiology, Clinical Consequences, and Psychosocial Treatment of Nonadherence in Schizophrenia', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67/suppl 5 (2006), 3-8.

⁵⁴⁹ JoshiK., LafeuilleM.-H., KamstraR., TiggelaarS., LefebvreP., KimE., YueY., TandonN., 'Real-world adherence and economic outcomes associated with paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics in schizophrenia patients with substance-related disorders using Medicaid benefits', *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 7/2 (2017), 121-33.

⁵⁵⁰ Caqueo-UrizarA., UrzúaA., Mena-ChamorroP., FondG., BoyerL., 'Adherence to Antipsychotic Medication and Quality of Life in Latin-American Patients Diagnosed with Schizophrenia', *Patient Preference and Adherence*, 14 (2020), 1595-1604.

⁵⁵¹ RitsnerM. S., YorkovV., RatnerY., SoiferP., GibelA., 'The effectiveness of ziprasidone in treating impaired quality of life in schizophrenia: A 12-month, open-label, flexible-dose, naturalistic observational study of patients undergoing usual care', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31/7 (2007), 1470-77.

⁵⁵² HuhnM., NikolakopoulouA., Schneider-ThomaJ., KrauseM., SamaraM., PeterN., ArndtT., BäckersL., RotheP., CiprianiA., DavisJ., SalantiG., LeuchtS., 'Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis', *Lancet (London, England)*, 394/10202 (2019), 939-51.

⁵⁵³ Fe Bravo-OrtizM., Gutiérrez-CasaresJ. R., Rodríguez-MoralesA., GarcíaM. A. P., Hidalgo-BorrajóR., 'Influence of type of treatment on the well-being of Spanish patients with schizophrenia and their caregivers', *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 15/4 (2011), 286-95.

⁵⁵⁴ KaneJ. M., SanchezR., PerryP. P., JinN., JohnsonB. R., ForbesR. A., McQuadeR. D., CarsonW. H., FleischhackerW. W., 'Aripiprazole Intramuscular Depot as Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia: A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73/5 (2012), 617-24.

⁵⁵⁵ Martínez HernándezO., Montalván MartínezO., Betancourt IzquierdoE., Martínez HernándezO., Montalván MartínezO., Betancourt IzquierdoE., 'Trastorno Bipolar. Consideraciones clínicas y epidemiológicas', *Revista Médica Electrónica*, 41/2 (2019), 467-82.

Según la OMS, el trastorno bipolar afecta a alrededor de 40 millones de personas en todo el mundo (0,68%), y es responsable de más de 8 millones de AVADS (6,5% del total de AVADS de trastornos mentales, quinta principal causa)⁵⁵⁶. En el caso de América Latina y Caribe, se estimó que la prevalencia para el año 2019 fue del 1,07% (0,88%-1,26%), y en la Argentina, del 1,17% (0,90%-1,45%)⁵⁵⁷.

Los primeros tratamientos para el trastorno bipolar incluían el uso de carbonato de litio y de ácido valproico, obteniéndose mejoras significativas en el estado de salud de los pacientes^{558,559,560}. La aparición de los antipsicóticos de segunda generación en la década de los 90 supuso una mejora en el tratamiento del trastorno bipolar. Una revisión sobre el uso de uno de estos medicamentos (quetiapina) y carbonato de litio, expuso que la terapia combinada de ambos fármacos es generalmente más efectiva que los tratamientos en monoterapia, manteniendo unos perfiles de seguridad similares a los tratamientos por separado⁵⁶¹.

Un ejemplo de la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento del trastorno bipolar se encuentra en un estudio que evaluaba la eficacia de aripiprazol en monoterapia en una población de 161 pacientes. Dicho estudio demostró que el aripiprazol aumentaba el tiempo hasta la primera recaída (razón de riesgo de 0,53 frente a placebo), por lo que la monoterapia con aripiprazol se consideraba eficaz en la prevención de recaídas, manteniendo un buen perfil de seguridad y tolerabilidad⁵⁶².

Otro estudio demostró la eficacia de los antipsicóticos en el tratamiento del desorden bipolar, en este caso a partir del tratamiento con lurasidona, que mejoraba en un 59% la remisión sintomática combinada y la remisión funcional en comparación con el grupo placebo. De igual manera, el tratamiento con lurasidona al principio de la enfermedad, aumentó la probabilidad de recuperación posterior (Figura 83)⁵⁶³.

FIGURA 83. PORCENTAJE DE PACIENTES CON MADRS <12 Y SDS<3 EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR CON LURASIDONA FRENTE A PLACEBO



Nota: MADRS: unificación de criterios; SDS: escala de discapacidad de Sheenan

Fuente: Loebel (2015)⁵⁶⁴

⁵⁵⁶ WHO, 'World mental health report. Transforming mental health for all.'

⁵⁵⁷ Institute for Health Metrics and Evaluation, 'Global Health Data Exchange (GHDx)'.

⁵⁵⁸ WonE., KimY.-K., 'An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms', *International Journal of Molecular Sciences*, 18/12 (2017).

⁵⁵⁹ RybakowskiJ. K., 'Factors Associated with Lithium Efficacy in Bipolar Disorder', *Harvard Review of Psychiatry*, 22/6 (2014), 353–57.

⁵⁶⁰ WangP. W., NowakowskaC., ChandlerR. A., Hills. J., NamJ. Y., CulverJ. L., KellerK. L., KetterT. A., 'Divalproex extended-release in acute bipolar II depression', *Journal of Affective Disorders*, 124/1–2 (2010), 170–73.

⁵⁶¹ KetterT. A., MillerS., Dell'OsoB., WangP. W., 'Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding quetiapine and lithium', *Journal of Affective Disorders*, 191 (2016), 256–73.

⁵⁶² KeckP. E., CalabreseJ. R., McIntyreR. S., McQuadeR. D., CarsonW. H., EudiconeJ. M., CarlsonB. X., MarcusR. N., SanchezR., 'Aripiprazole Monotherapy for Maintenance Therapy in Bipolar I Disorder: A 100-Week, Double-Blind Study Versus Placebo', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68/10 (2007), 1480–91.

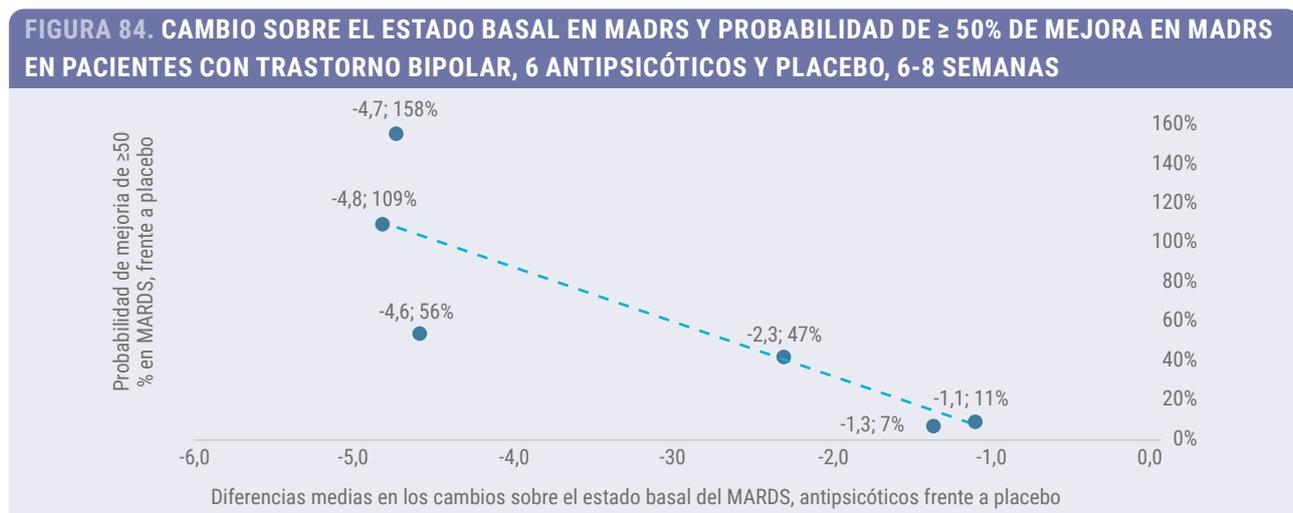
⁵⁶³ LoebelA., SiuC., RajagopalanK., Pikalova., CucchiarioJ., KetterT. A., 'Recovery in bipolar depression: Post-hoc analysis of a placebo-controlled lurasidone trial followed by a long-term continuation study', *Journal of Affective Disorders*, 186 (2015), 376–82.

⁵⁶⁴ Loebel, Siu, Rajagopalan, Pikalov, Cucchiario, and Ketter, 'Recovery in bipolar depression'.

En diciembre de 2022, la FDA aprobó el uso de lumateperona, un antipsicótico (inicialmente aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia) para el tratamiento de los episodios depresivos del trastorno bipolar. La aprobación por la FDA de las indicaciones adicionales de la lumateperona se basa en dos estudios de fase 3 controlados con placebo sobre la depresión bipolar, en los que se evaluaron los efectos de la lumateperona sobre la depresión en pacientes adultos con trastorno bipolar I u II, tanto en monoterapia como en terapia coadyuvante con litio o valproato⁵⁶⁵. En estos estudios, la eficacia de la lumateperona se estableció demostrando mejoras estadísticamente significativas frente a placebo en el cambio respecto al valor basal en la puntuación total de la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) en la sexta semana (diferencia de medias en comparación con placebo: como monoterapia: -4,6; como terapia coadyuvante: -2,4)⁵⁶⁶.

La falta de adherencia es un problema importante en el trastorno bipolar. Las inyecciones de acción prolongada de antipsicóticos de segunda generación mejoran la adherencia en el trastorno bipolar y previenen las recaídas. Según una revisión sistemática de 7 estudios aleatorizados, con 1.192 pacientes, el uso de antipsicóticos de acción prolongada reduce en más de un 40% el riesgo de recaídas (RR: 0,58; IC95% 0,49-0,68) y en casi un 30% el riesgo de no adherencia al tratamiento (RR: 0,72; IC95% 0,64-0,82)⁵⁶⁷.

Por su parte, los antipsicóticos aumentan hasta 2,5 veces la probabilidad de que pacientes tratados con estos fármacos obtengan una mejoría de más del 50% en la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), frente a pacientes tratados con placebo, a través de reducciones de hasta casi 5 puntos (sobre un estado basal de aproximadamente 30 puntos) sobre las obtenidas por los pacientes con placebo en este indicador (Figura 84)⁵⁶⁸.



Nota: MADRS: escala de depresión Montgomery-Asberg **Fuente:** Kadakia (2021)⁵⁶⁹

3.5. RESULTADOS EN SALUD EN ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

En esta sección se mostrarán los principales resultados en salud de las enfermedades transmisibles como el VIH/SIDA, la hepatitis C, diferentes enfermedades tratadas con vacunas tales como la polio, rubeola, sarampión, entre otras, la COVID-19 y otras enfermedades transmisibles en la región como la tuberculosis, el dengue y Chagas.

⁵⁶⁵ Intra-Cellular Therapies Inc., 'Intra-Cellular Therapies Announces U.S. FDA Approval of CAPLYTA® (lumateperone) for the Treatment of Bipolar Depression in Adults | Intra-Cellular Therapies Inc.', (2022).

⁵⁶⁶ Calabrese J. R., Durgam S., Satlin A., Vanover K. E., Davis R. E., 'Efficacy and Safety of Lumateperone for Major Depressive Episodes Associated With Bipolar I or Bipolar II Disorder: A Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial', *The American Journal of Psychiatry*, 178/12 (2021), 1098-1106; Suppes T., Durgam S., Kozauer S. G., Chen R., Lakkis H. D., Davis R. E., Satlin A., Vanover K. E., Mates S., McIntyre R. S., Tohen M., 'Adjunctive lumateperone (ITI-007) in the treatment of bipolar depression: Results from a randomized placebo-controlled clinical trial', *Bipolar Disorders*, (2023).

⁵⁶⁷ Prajapati A. R., Wilson J., Song F., Maidment I., 'Second-generation antipsychotic long-acting injections in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis', *Bipolar Disorders*, 20/8 (2018), 687-96.

⁵⁶⁸ Kadakia A., Dembek C., Heller V., Singh R., Uyei J., Hagi K., Nosaka T., Loebel A., 'Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis', *BMC Psychiatry*, 21/1 (2021), 249.

⁵⁶⁹ Kadakia, Dembek, Heller, Singh, Uyei, Hagi, Nosaka, and Loebel, 'Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression'.

3

HIGHLIGHTS

- El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce la enfermedad conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA. Fue uno de los problemas más importantes del siglo XX, produciendo la muerte de 40 millones de personas desde el comienzo de la pandemia, en 1981.
- En el mundo, actualmente alrededor de 38 millones de personas son portadoras del VIH. Solamente el 85% de ellas saben que están infectadas, lo que significa que cerca de 5,8 millones de personas no conocen su estado serológico, con el consiguiente riesgo para la salud pública que ello conlleva.
- En la Argentina, viven cerca de 136.000 personas infectadas con el VIH, y cada año se diagnostican unos 4.800 nuevos casos. Cada año mueren unas 1.400 personas por esta causa.
- La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART por sus siglas en inglés) ha supuesto una revolución en el tratamiento de las personas infectadas. En América Latina, la mortalidad por VIH se ha reducido en un 14% en el periodo 2010-2018, gracias al tratamiento antirretroviral.
- Se estima que entre 1995 y 2015, los antirretrovirales han evitado 7,9 millones de infecciones por VIH en el mundo, y que, si se cumplen los objetivos de la ONU, en 2030 se habrán evitado un total de 40,2 millones de infecciones desde 1995.
- En el periodo 1990-2016, la introducción de los antirretrovirales evitó más de 300.000 muertes en América Latina (casi 52.000 en la Argentina). Se espera que las terapias antirretrovirales eviten 1,35 millones de muertes adicionales en Latinoamérica/Caribe hasta 2030 (considerando 2015 como punto de partida).
- Los pacientes diagnosticados más tempranamente alcanzan una esperanza de vida cercana a la del resto de la población sana. Para las personas con recuentos bajos de CD4 (diagnóstico tardío), la esperanza de vida es aproximadamente 20 años inferior a la de la población diagnosticada tempranamente (recuentos altos de CD4).
- 1,6 millones de niños nacidos en el periodo 2000-2015 han evitado una infección por SIDA, debido al tratamiento de las mujeres embarazadas portadoras del VIH.

3.5.1 VIH/SIDA

La aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la enfermedad que produce, conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA, fue uno de los problemas de salud más importantes del siglo XX. Es tal la importancia, que la Asamblea General de las Naciones Unidas marca detener y comenzar a disminuir la propagación del VIH como uno de los Objetivos del Milenio⁵⁷⁰.

Se estima que 40 millones de personas han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA desde el comienzo de la epidemia⁵⁷¹. Así mismo, se estima que 650.000 murieron por enfermedades causadas por el SIDA en el año 2021⁵⁷². Según el organismo ONUSIDA, dependiente de la Organización de las Naciones Unidas, en el mundo viven alrededor de 38,4 millones de personas portadoras del VIH. De éstas, 36,7 millones corresponden a adultos y 1,7 millones a menores de 15 años, cuya transmisión provino de sus progenitores. En este apartado, el 75% de las personas tenían acceso a la terapia antirretrovírica en el año 2021, lo que corresponde a 28,7 millones de personas. Este dato contrasta con el referente al año 2010, donde sólo 7,8 millones de personas tuvieron acceso al tratamiento antirretroviral. En el caso de las mujeres embarazadas portadoras del VIH, en el año 2021 el 81% tuvieron acceso al tratamiento para evitar la transmisión a sus hijos⁵⁷³.

Es importante tener en cuenta que solamente un 85% de las personas que viven con VIH saben que están infectadas, lo que significa que cerca de 5,8 millones de personas en el mundo no conocen su estado serológico, con el consiguiente riesgo para la salud que ello conlleva. En lo que a mortalidad respecta, después del pico de mortalidad alcanzado en 2004, los casos de muerte relacionados con el SIDA han disminuido en más de un 55%. En el año 2021 fallecieron en el mundo cerca de 650.000 personas por enfermedades relacionadas con el SIDA, frente a los 1,7 millones del año 2004 y los 1,2 del 2010 (Figura 85)⁵⁷⁴.

A partir de estas estadísticas, la ONU propuso la acción 95-95-95-95⁵⁷⁵, en la que se plantean los siguientes cuatro objetivos a 2030:

- Que el 95% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH.
- Que el 95% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia antirretrovírica continuada.
- Que el 95% de las personas que reciben terapia antirretrovírica alcancen la supresión viral.
- Que el 95% de las personas diagnosticadas con el VIH tengan una buena calidad de vida.

⁵⁷⁰ Asamblea General de las Naciones Unidas, 'Resolución 55/2. Declaración del Milenio'.

⁵⁷¹ ONUSIDA, 'Hoja informativa – Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida', (2021).

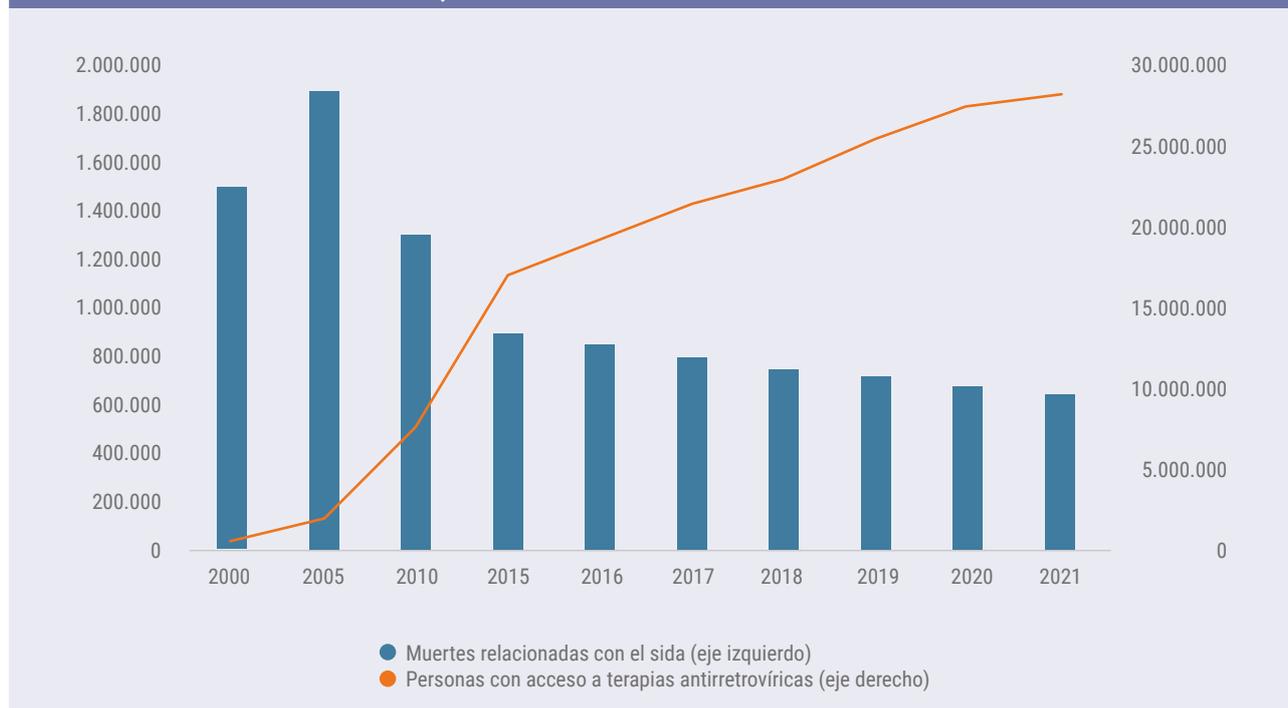
⁵⁷² ONUSIDA, 'Hoja informativa – Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida'.

⁵⁷³ ONUSIDA, 'Hoja informativa – Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida'.

⁵⁷⁴ ONUSIDA, 'Hoja informativa – Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida'.

⁵⁷⁵ UNAIDS, 'Global AIDS Strategy 2021-2026. End Inequalities. End AIDS.', (2021), 2021–2026.

FIGURA 85. NÚMERO DE MUERTES RELACIONADAS CON EL SIDA Y NÚMERO DE PERSONAS CON ACCESO A ANTIRRETROVIRALES EN EL MUNDO, 2000-2018



Fuente: elaboración propia a partir de ONUSIDA (2021)⁵⁷⁶

Aparte de las medidas de prevención y de una correcta política para evitar la transmisión del VIH, es de suma importancia que las personas infectadas puedan acceder de la manera más pronta posible a los tratamientos antirretrovirales. Según se puede observar en la Figura 85 y a partir de los datos de ONUSIDA en el mundo, existe una clara correlación (Coeficiente de correlación de Pearson: -95,1%) entre el número de muertes relacionadas con el SIDA y el número de personas con acceso a la terapia antirretrovírica.

Desde su descubrimiento hace más de tres décadas en Estados Unidos, ha habido un gran progreso en el tratamiento y la prevención de transmisión del VIH. Aunque en la actualidad el VIH no tiene cura conocida, la aparición y difusión de tratamientos antirretrovirales en los últimos 20 años ha conseguido que la esperanza de vida de las personas infectadas y que responden al tratamiento sea similar a la de la población en general ⁵⁷⁷. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART por sus siglas en inglés) ha supuesto una revolución en el tratamiento de las personas infectadas, similar a otros hitos de la medicina como la introducción de antibióticos, o la vacuna contra la viruela (Figura 86).

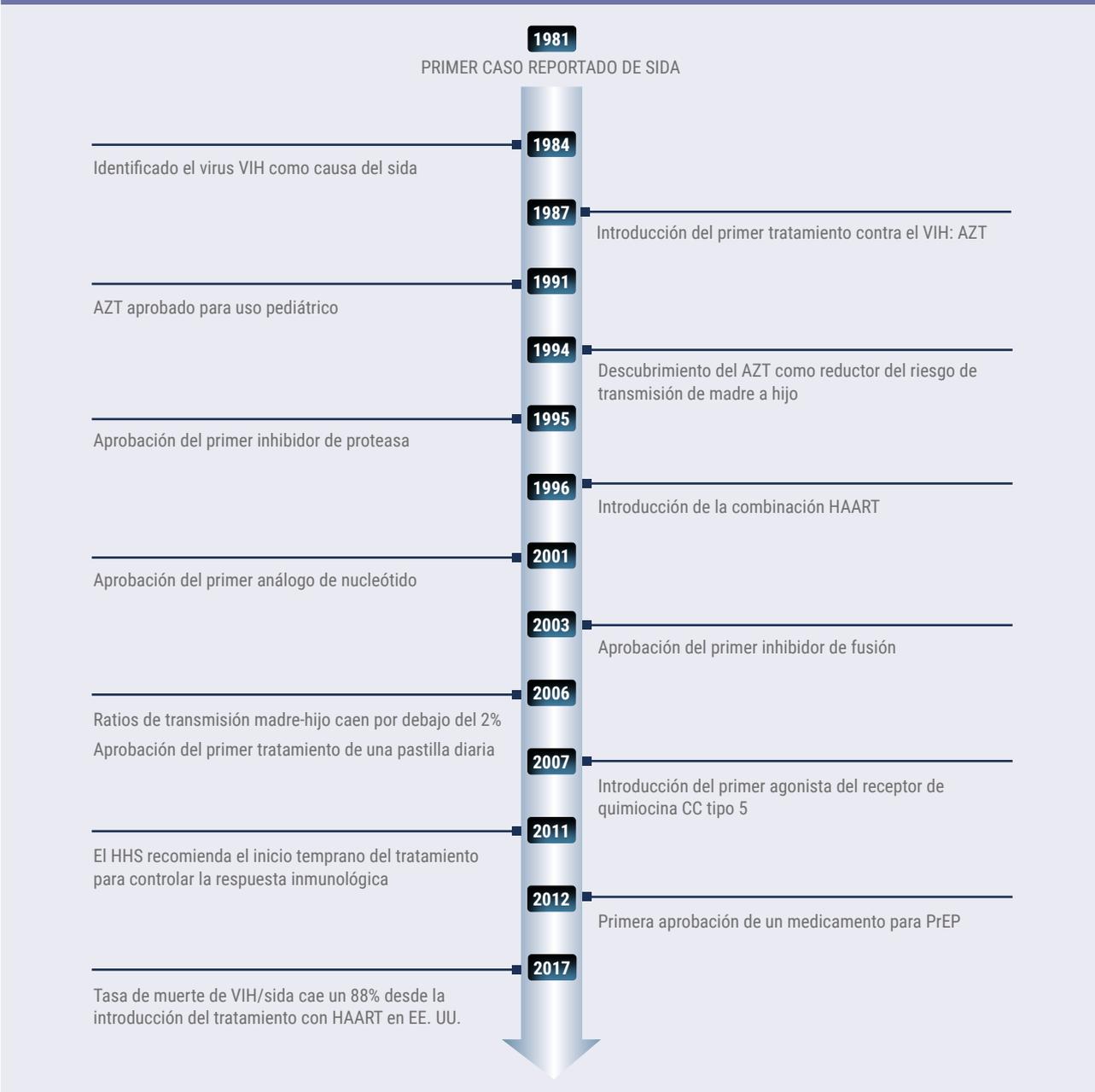
Además del establecimiento de la terapia HAART, para los pacientes que ya estaban infectados, la lucha contra el VIH se ha focalizado en evitar las infecciones antes de que éstas se produjeran. En este ámbito, la introducción de terapias preventivas en la infección a los niños de las mujeres embarazadas portadoras del virus, y la introducción de las terapias de profilaxis preexposición (o PrEP) para evitar contagios en los grupos de riesgo, han ayudado a controlar el número de infecciones ⁵⁷⁸.

⁵⁷⁶ ONUSIDA, 'Hoja informativa – Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida'.

⁵⁷⁷ OECD, *Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines*; MEDPage Today, 'The Top 10 Medical Advances of the Decade', (2009); NHS England, 'What is the life expectancy for someone with HIV?', (2018).

⁵⁷⁸ Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA), 'Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España', (2016).

FIGURA 86. PRINCIPALES HITOS EN LA LUCHA CONTRA EL SIDA



Nota: AZT: Azidotimidina; HHS: Department of Health and Human Services; HAART: highly active antiretroviral therapy; PrEP: profilaxis previa a la exposición
Fuente: adaptación de PhRMA (2020)⁵⁷⁹ y FDA (2020)⁵⁸⁰

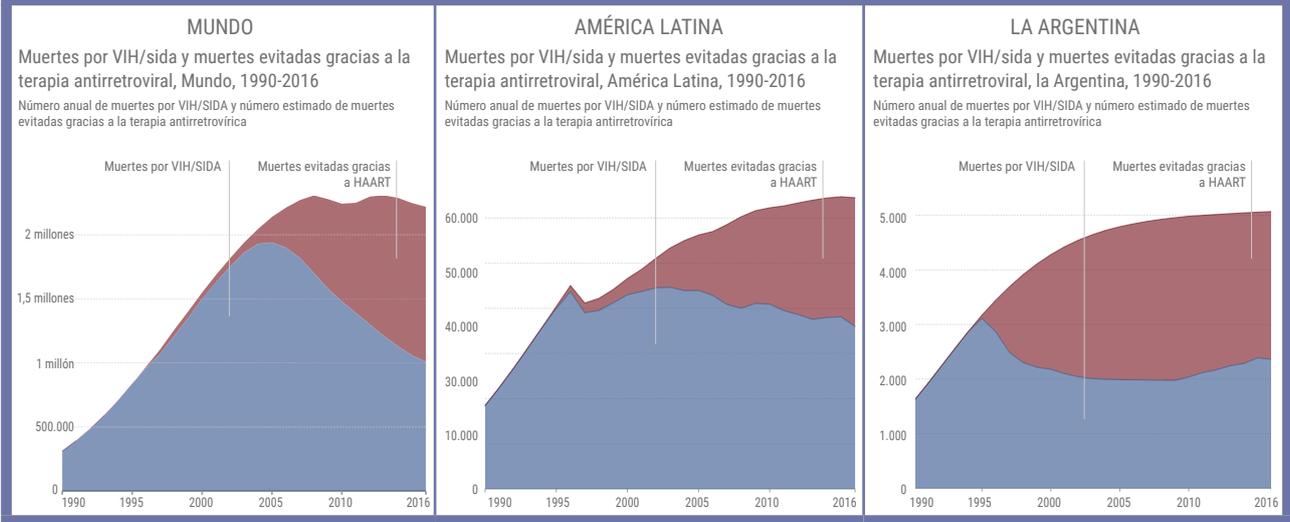
La prevención, las mejoras en el acceso a los tratamientos antirretrovirales y la simplificación de estos tratamientos, han permitido estabilizar la incidencia y la mortalidad por VIH/SIDA y, a su vez, mejorar la calidad de vida de decenas de miles de personas infectadas por el virus. Un ejemplo de la importancia del descubrimiento de los antirretrovirales y la estrecha relación que existe entre la aparición de los primeros fármacos y el descenso de la mortalidad, queda demostrada en los datos de ONUSIDA, que estimó que en el periodo 1990-2016 la introducción de los antirretrovirales evitó 10 millones de muertes en el mundo, de las cuales, 306.623 (3%) se referían a América Latina (el 16,87% de las cuales [51.722], en la Argentina)⁵⁸¹. Observando la Figura 87, queda patentes cómo la mortalidad relacionada con el SIDA sufre un fuerte descenso a partir del año 1996, coincidiendo con el año de introducción de la terapia HAART.

⁵⁷⁹ PhRMA, 'Biopharmaceuticals in perspective, fall 2020', (2020).

⁵⁸⁰ Commissioner O. of the, 'FDA approves new HIV treatment for patients who have limited treatment options', (2020).

⁵⁸¹ Roser M., Ritchie H., 'HIV / AIDS', Our World in Data, (2018).

FIGURA 87. EVOLUCIÓN DE MUERTES RELACIONADAS CON EL SIDA CON HAART Y EVOLUCIÓN PREVISTA SIN HAART, MUNDO, AMÉRICA LATINA Y ARGENTINA, 1990-2016

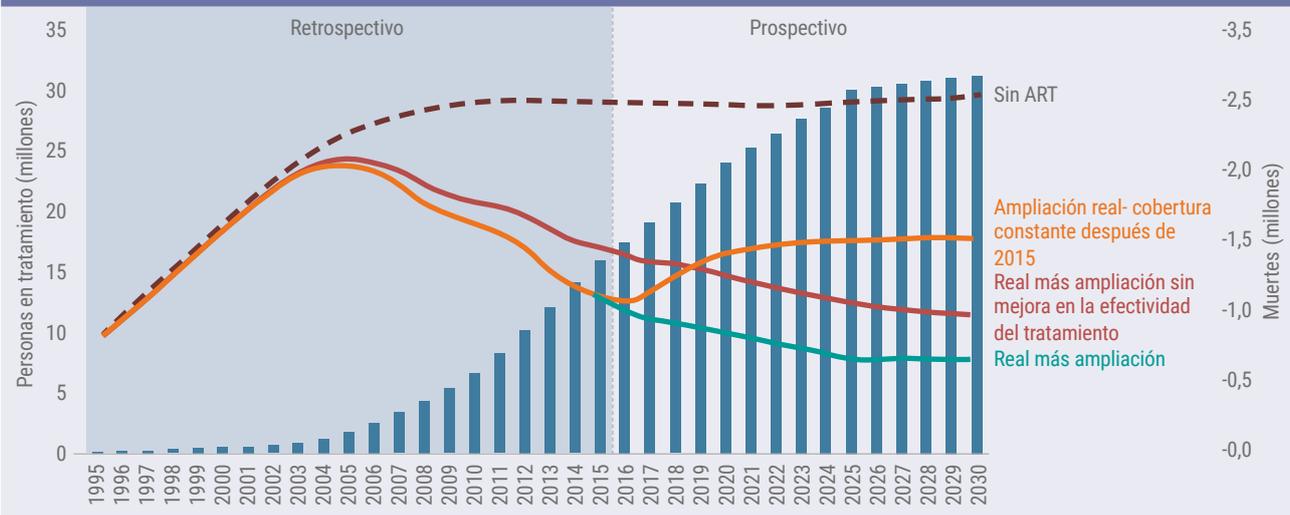


Nota: HAART: highly active antiretroviral therapy

Fuente: Roser (2016)⁵⁸²

Por su parte, según otro estudio sobre el impacto de los antirretrovirales, basado en datos del modelo SPECTRUM⁵⁸³ y ONUSIDA⁵⁸⁴, se espera que la utilización de estas terapias innovadoras evite 25,5 millones de muertes hasta 2030 (1,35 millones en Latinoamérica/Caribe) (Figura 90)⁵⁸⁵.

FIGURA 88. EVOLUCIÓN DE LAS MUERTES POR VIH EN EL MUNDO CON Y SIN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, 1995-2030



Notas: el número de personas en tratamiento es real hasta el 2015 y luego se asume que la terapia antirretroviral (ART) se amplía de acuerdo con las proyecciones futuras. Sin ART es el escenario en el que nunca se introdujo el tratamiento de combinación ART. Ampliación real-cobertura constante después de 2015 es el escenario en el que la cobertura del ART no se incrementa después de 2015. Ampliación real más sin mejora en la eficacia del tratamiento es el escenario en el que la efectividad del ART no mejora con respecto a los niveles de 1995. Real más ampliación es el escenario en el que el tratamiento ART se amplía después de 2015 de acuerdo con las metas y proyecciones futuras

Fuente: Forsythe et al (2019)⁵⁸⁶

⁵⁸² Roser and Ritchie, 'HIV / AIDS':

⁵⁸³ Stover J., McKinnon R., Winfrey B., 'Spectrum: a model platform for linking maternal and child survival interventions with AIDS, family planning and demographic projections', *International Journal of Epidemiology*, 39 Suppl 1 (2010), i7-10.

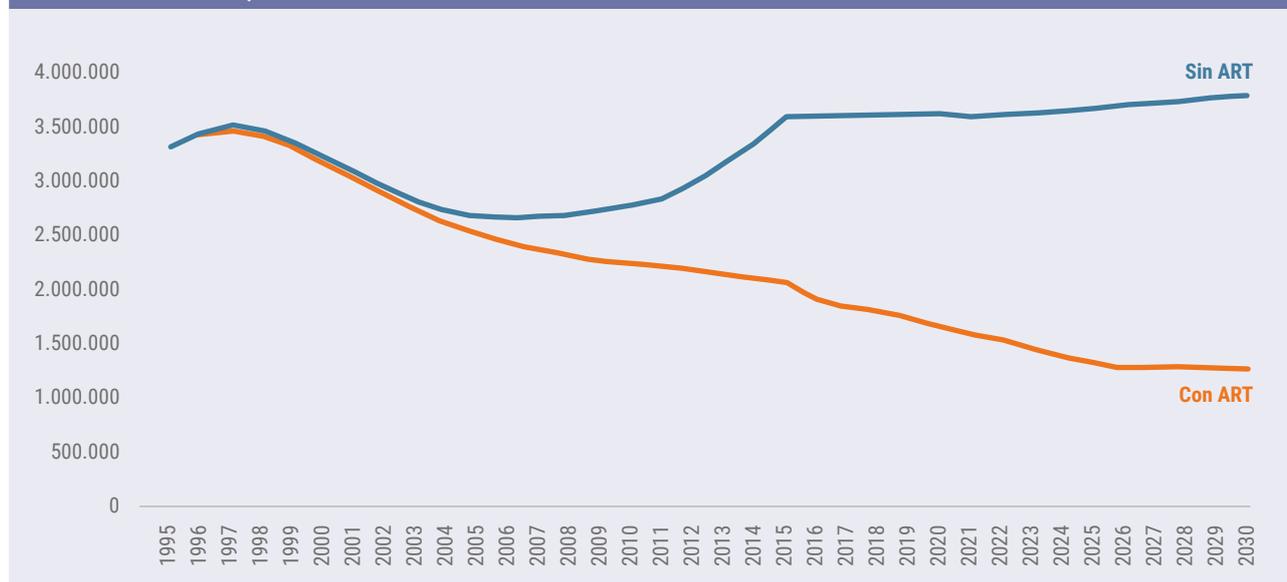
⁵⁸⁴ Improved methods and assumptions for estimation of the HIV/AIDS epidemic and its impact: Recommendations of the UNAIDS Reference Group on Estimates, Modelling and Projections: The UNAIDS Reference Group on Estimates, Modelling and Projections', *AIDS*, 16/9 (2002).

⁵⁸⁵ Forsythe S. S., McGreevey W., Whiteside A., Shah M., Cohen J., Hecht R., Bollinger L. A., Kinghorn A., 'Twenty Years Of Antiretroviral Therapy For People Living With HIV: Global Costs, Health Achievements, Economic Benefits', *Health Affairs*, 38/7 (2019), 1163-72.

⁵⁸⁶ Forsythe, McGreevey, Whiteside, Shah, Cohen, Hecht, Bollinger, and Kinghorn, 'Twenty Years Of Antiretroviral Therapy For People Living With HIV'.

Además de las muertes evitadas, los beneficios de los antirretrovirales también se extienden a la prevención. Se estima que entre 1995 y 2015 los antirretrovirales han evitado 7,9 millones de infecciones por VIH, y que, si se cumplen los objetivos de la ONU, en 2030 se habrán evitado un total de 40,2 millones de infecciones desde 1995⁵⁸⁷.

FIGURA 89. EVOLUCIÓN DE LAS NUEVAS INFECCIONES POR VIH EN EL MUNDO CON Y SIN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, 1995-2030



Fuente: Forsythe et al (2019)⁵⁸⁸

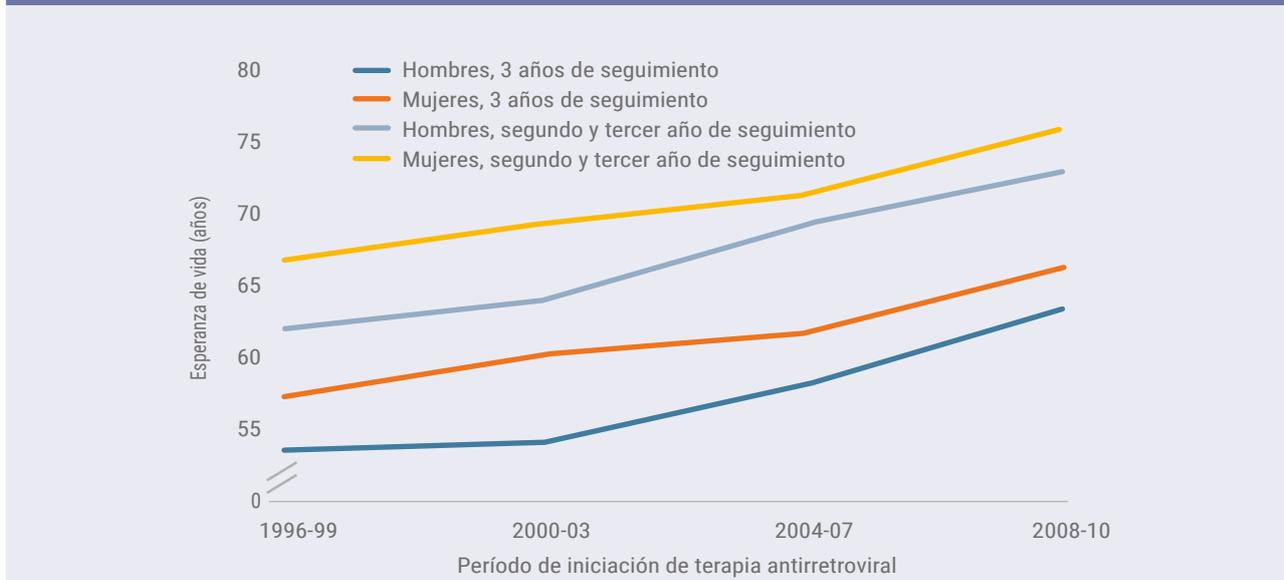
La esperanza de vida de las personas con VIH cada vez se asemeja más a la de la población general. Un estudio realizado por Trickey (2017)⁵⁸⁹ en 18 cohortes de pacientes en Europa y EE.UU. señaló que la mortalidad en todos los grupos estudiados descendía una vez los pacientes eran diagnosticados y tratados. También demostró que los pacientes diagnosticados más tempranamente (que coincidían con los pacientes de los últimos años estudiados) alcanzaban una esperanza de vida cercana a la del resto de la población. Debido a las diferencias en la esperanza de vida estimada entre el primer año de tratamiento y los posteriores, Trickey separa ambas series para una mejor comprensión. Teniendo en cuenta los tres primeros años de tratamiento, entre el periodo 1996-1999 y 2008-2010, la esperanza de vida de los hombres con VIH aumentó en 9,6 años, y la de las mujeres en 8,6 años, pasando a situarse en 64 y 66,6 años, respectivamente (Figura 90). El autor expone que la reducción de la mortalidad probablemente proviene de la mejora en la efectividad y tolerabilidad de los fármacos y al aumento de las opciones de tratamiento, indicando que tratamientos más simples, como la aparición de una única pastilla antirretroviral, mejoraban la adherencia a corto y a largo plazo del tratamiento.

⁵⁸⁷ Forsythe, McGreevey, Whiteside, Shah, Cohen, Hecht, Bollinger, and Kinghorn, 'Twenty Years Of Antiretroviral Therapy For People Living With HIV'.

⁵⁸⁸ Forsythe, McGreevey, Whiteside, Shah, Cohen, Hecht, Bollinger, and Kinghorn, 'Twenty Years Of Antiretroviral Therapy For People Living With HIV'.

⁵⁸⁹ TrickeyA., MayM. T., VehreschildJ.-J., ObelN., GillM. J., CraneH. M., BoeseckeC., PattersonS., GrabarS., CazanovaC., CavassiniM., ShepherdL., MonforteA. d'Arminio, SighemA. van, SaagM., LampeF., HernandoV., MonteroM., ZangerleR., JusticeA. C., SterlingT., IngleS. M., SterneJ. A. C., 'Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies', *The Lancet HIV*, 4/8 (2017), e349-56.

FIGURA 90. EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA A LOS 20 AÑOS DE PACIENTES INFECTADOS CON VIH DURANTE LOS PERIODOS DE TRATAMIENTO, POR SEXOS Y PERIODO DE INICIACIÓN, 1996-2010



Fuente: elaboración propia a partir de Trickey (2017)⁵⁹⁰

Según un estudio reciente de Trickey (2023), la mayoría de los estudios anteriores sobre la esperanza de vida se basaban en datos de los primeros años tras el inicio de la HAART, cuando la mortalidad es más elevada. Sin embargo, muchas personas con VIH han sido tratadas con éxito con HAART durante muchos años, por lo que se necesitan datos actualizados sobre su pronóstico. El objetivo de su estudio fue estimar la esperanza de vida en adultos con VIH en tratamiento durante al menos 1 año con HAART en Europa y Norteamérica a partir de 2015⁵⁹¹. Concluyeron que, para las personas con VIH en HAART y con recuentos elevados de células CD4 que sobrevivieron hasta 2015 o iniciaron el TAR después de 2015, la esperanza de vida fue solo unos pocos años inferior a la de la población general, independientemente de cuándo se iniciara el HAART. Sin embargo, en el caso de las personas con recuentos bajos de CD4 al inicio del seguimiento, las estimaciones de esperanza de vida fueron sustancialmente inferiores (aproximadamente 20 años inferiores a las diagnosticadas tempranamente), lo que subraya la importancia que sigue teniendo el diagnóstico precoz y el tratamiento continuado del VIH⁵⁹².

Al igual que los informes mencionados anteriormente, en la literatura existen diversos estudios con grandes cohortes de pacientes en Canadá, Inglaterra, Gales y Europa, que han demostrado que la mortalidad relacionada con el SIDA en los infectados por el VIH ha descendido en más de un 40% en todos los casos estudiados ^{593, 594}.

La aparición de los antirretrovirales no solo resultó una revolución para los enfermos de SIDA, sino que, al tratar a las mujeres embarazadas portadoras del VIH, la protección se transmitía verticalmente de la madre al hijo, evitando así que miles de niños nacieran siendo portadores de la enfermedad. A partir de los datos de ONUSIDA en 2017, en los que se realiza una estimación de los niños infectados verticalmente por sus madres, se muestra que 1,6 millones de nacidos en el periodo 2000-2015 han evitado la infección (Figura 91).

⁵⁹⁰ Trickey, May, Vehreschild, Obel, Gill, Crane, Boesecke, Patterson, Grabar, Cazanave, Cavassini, Shepherd, Monforte, Sighem, Saag, Lampe, Hernando, Monteiro, Zangerle, Justice, Sterling, Ingle, and Sterne, 'Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013'.

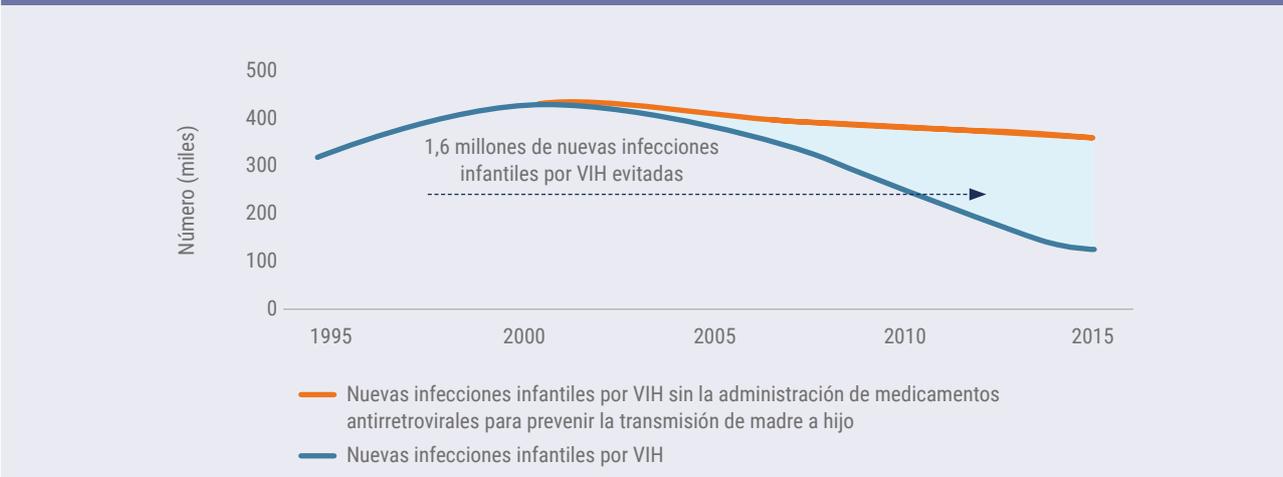
⁵⁹¹ TrickeyA., SabinC. A., BurkholderG., CraneH., MonforteA. d'Arminio, EggerM., GillM. J., GrabarS., GuestJ. L., JarrinI., LampeF. C., ObelN., ReyesJ. M., StephanC., SterlingT. R., TeiraR., TouloumiG., WasmuthJ.-C., WitF., WittkopL., ZangerleR., SilverbergM. J., JusticeA., SterneJ. A. C., 'Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies', *The Lancet HIV*, 0/0 (2023).

⁵⁹² Trickey, Sabin, Burkholder, Crane, Monforte, Egger, Gill, Grabar, Guest, Jarrin, Lampe, Obel, Reyes, Stephan, Sterling, Teira, Touloumi, Wasmuth, Wit, Wittkop, Zangerle, Silverberg, Justice, and Sterne, 'Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America'.

⁵⁹³ Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, LewdenC., BouteloupV., De WitS., SabinC., MocroftA., WasmuthJ. C., van SighemA., Kirko, ObelN., PanosG., GhosnJ., DabisF., Mary-KrauseM., LeporcT., Perez-HoyosS., Sobrino-VegasP., StephanC., CastagnaA., AntinoriA., d'Arminio MonforteA., TortiC., MussiniC., IsernV., CalmyA., TeiraR., EggerM., GrarupJ., ChêneG., 'All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 ≥500/mm3 compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration', *International Journal of Epidemiology*, 41/2 (2012), 433-45.

⁵⁹⁴ BurchellA. N., RaboudJ., DonelleJ., LoutfyM. R., RourkeS. B., RogersT., RosenesR., LiddyC., KendallC. E., 'Cause-specific mortality among HIV-infected people in Ontario, 1995-2014: a population-based retrospective cohort study', *CMAJ Open*, 7/1 (2019), E1-7.

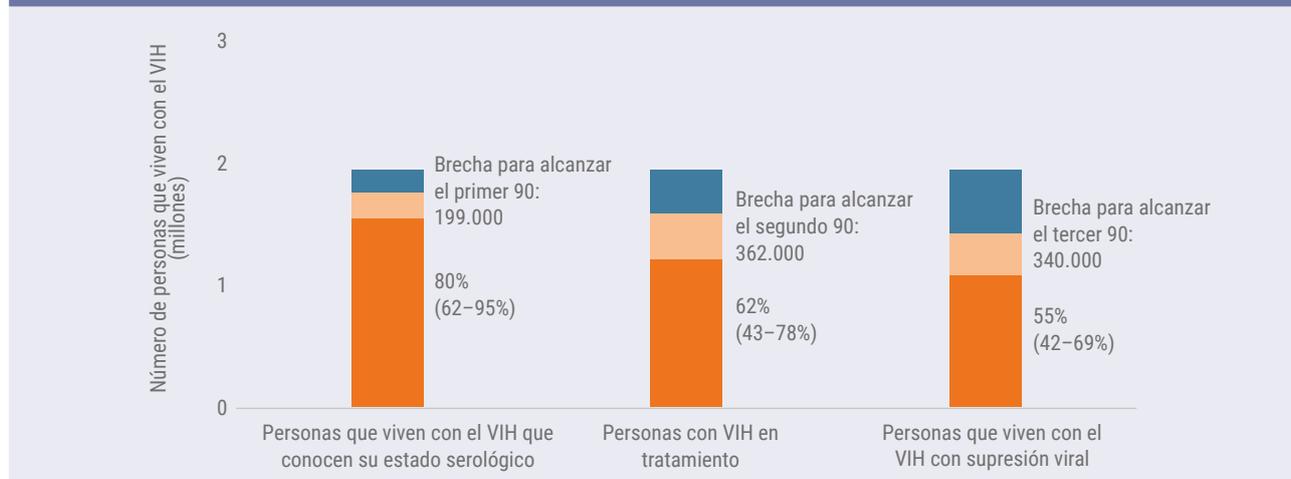
FIGURA 91. COMPARACIÓN DE LAS NUEVAS INFECCIONES DE VIH EN NIÑOS DE 0 A 14 AÑOS EN EL MUNDO CON Y SIN TRATAMIENTO, 1995-2015



Fuente: IQVIA (2018) ⁵⁹⁵

En América Latina, la cobertura antirretroviral ha sido relativamente alta y la mortalidad por VIH/SIDA se ha reducido en un 14% en el periodo 2010-2018⁵⁹⁶. Aun con estos esperanzadores datos, desde el año 2000 las nuevas infecciones se han incrementado en un 7%⁵⁹⁷. En 2018, el 80% de las personas que vivían con el VIH en la región conocían su estado serológico respecto al VIH, más de tres cuartas partes de las personas que conocían su estado serológico estaban en tratamiento, y casi nueve de cada 10 personas en tratamiento estaban viralmente suprimidas⁵⁹⁸.

FIGURA 92. CASCADA DE PRUEBAS Y TRATAMIENTO DEL VIH, AMÉRICA LATINA, 2018



Fuente: ONUSIDA (2019) ⁵⁹⁹

Aunque la región ha hecho un gran esfuerzo para llegar al objetivo 90-90-90 marcado por la ONU, el esfuerzo en los diferentes países ha sido dispar. Brasil (el país con la mayor carga de VIH de la región) alcanzó el 94% en 2018. Uruguay ha tenido especial éxito en llegar a las mujeres que viven con el VIH: más del 95% de las mujeres que viven con el VIH conocían su estado serológico, y el 95% de las mujeres en tratamiento habían logrado supresión viral. A pesar de estos logros, la supresión vírica entre los adultos (a partir de 15 años) con VIH seguía siendo muy inferior al 50% en muchos países de la región⁶⁰⁰.

⁵⁹⁵ IQVIA Institute, 'The search for a preventive HIV vaccine', (2018).

⁵⁹⁶ UNAIDS, 'Communities at the centre. The response to HIV in Latin America', (2019).

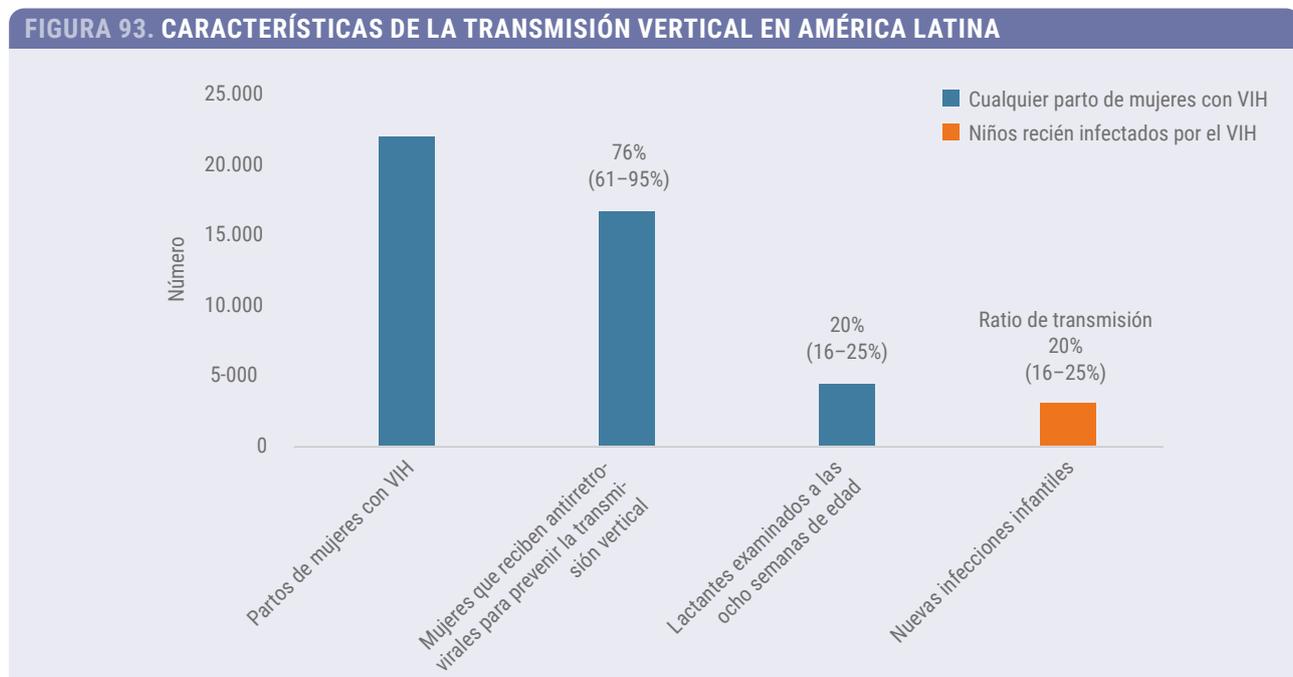
⁵⁹⁷ UNAIDS, 'Communities at the centre. The response to HIV in Latin America'.

⁵⁹⁸ UNAIDS, 'Communities at the centre. The response to HIV in Latin America'.

⁵⁹⁹ UNAIDS, 'Communities at the centre. The response to HIV in Latin America'.

⁶⁰⁰ UNAIDS, 'Communities at the centre. The response to HIV in Latin America'.

Para el año 2018, el 76% de las mujeres embarazadas que viven con VIH en América Latina, recibieron el tratamiento con antirretrovirales para prevenir la transmisión vertical del VIH y proteger su propia salud. Asimismo, el 20% de los bebés expuestos al VIH recibieron un diagnóstico infantil temprano, lo que favorece un inicio precoz del tratamiento con el correspondiente aumento del control vírico (Figura 93). Gracias al esfuerzo en estas dos materias, la tasa de transmisión materno-infantil del VIH en América Latina fue de 14%, una de las más bajas del mundo.



Fuente: ONUSIDA (2019)⁶⁰¹

La Argentina no fue ajena a la epidemia de SIDA que asoló el mundo en las últimas décadas del siglo XX. Los casos anuales de VIH pasaron de 1.000 en 1990 a 6.700 en 2004. La temprana cobertura de los tratamientos antirretrovirales frente al VIH permitió frenar el crecimiento exponencial que había tenido la enfermedad de 1990 hasta 1996⁶⁰².

Actualmente, en la Argentina viven cerca de 136.000 personas infectadas con el VIH, y cada año se diagnostican unos 4.800 nuevos casos. En la Argentina, cada año mueren unas 1.400 personas por esta causa⁶⁰³. Según los datos del Ministerio de Salud de la Nación, la incidencia del VIH en la Argentina siguió una pauta creciente entre 1991 y 2004 (creciendo en 14 puntos porcentuales), mientras que a partir de entonces se ha ido reduciendo hasta alcanzar la actual tasa de 10,3 nuevos casos diagnosticados por 100.000 habitantes (Figura 95)^{604,605,606,607,608}. La mejora se produjo gracias, entre otras medidas, a las diversas políticas de concienciación y al aumento de la profilaxis contras las infecciones verticales⁶⁰⁹. Pese a ello, es importante el establecimiento de medidas de protección como la utilización del preservativo o el tratamiento PrEP para evitar nuevas infecciones.

⁶⁰¹ UNAIDS, 'Communities at the centre. The response to HIV in Latin America'.

⁶⁰² LavadenzF., Pantanalic., ZeballosE., *Thirty Years of the HIV/AIDS Epidemic in Argentina: An Assessment of the National Health Response*, (The World Bank, 2015).

⁶⁰³ Ministerio de Salud de la Nación, 'Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina N° 37', (2020), 37.

⁶⁰⁴ Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, *Boletín sobre el VIH-sida en la Argentina*, (2014).

⁶⁰⁵ Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, *Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina*, (2015).

⁶⁰⁶ Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, *Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina*, (2016).

⁶⁰⁷ Ministerio de Salud de la Nación, *Boletín sobre el VIH-sida e ITS en la Argentina No 35*, (2018).

⁶⁰⁸ Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, *Boletín sobre VIH, SIDA e ITS en la Argentina*, (2017).

⁶⁰⁹ Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, *Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina*.



Como se puede observar en la Figura 94, la tasa de mortalidad relacionada con el SIDA en la Argentina sufrió un brusco descenso entre 1996 y 1999, gracias a la implantación de la terapia HAART, en línea con lo sucedido en otros países. La caída en la mortalidad relativa fue especialmente acuciante entre los hombres, si bien se mantienen con unas tasas de mortalidad superiores a las de las mujeres a lo largo de todo el periodo.

FIGURA 94. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD POR SIDA (POR 100.000 HABITANTES) EN AMBOS SEXOS EN LA ARGENTINA, 1990-2012



Fuente: Ministerio de Salud de Argentina⁶¹⁰

FIGURA 95. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE PERSONAS DIAGNOSTICADAS DE VIH (POR 100.000 HABITANTES), LA ARGENTINA 1991-2018



Fuente: elaboración propia a partir de los Boletines sobre el VIH-SIDA en Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social^{611,612,613,614,615,616}

⁶¹⁰ Ministerio de Salud, Mortalidad por sida en la Argentina. Perfil de las personas fallecidas por sida en el Área Metropolitana de Buenos Aires durante el año 2010. Ministerio de Salud., (2014).

⁶¹¹ Ministerio de Salud de la Nación, 'Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina N° 37', 37.

⁶¹² Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, Boletín sobre el VIH-sida en la Argentina.

⁶¹³ Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina.

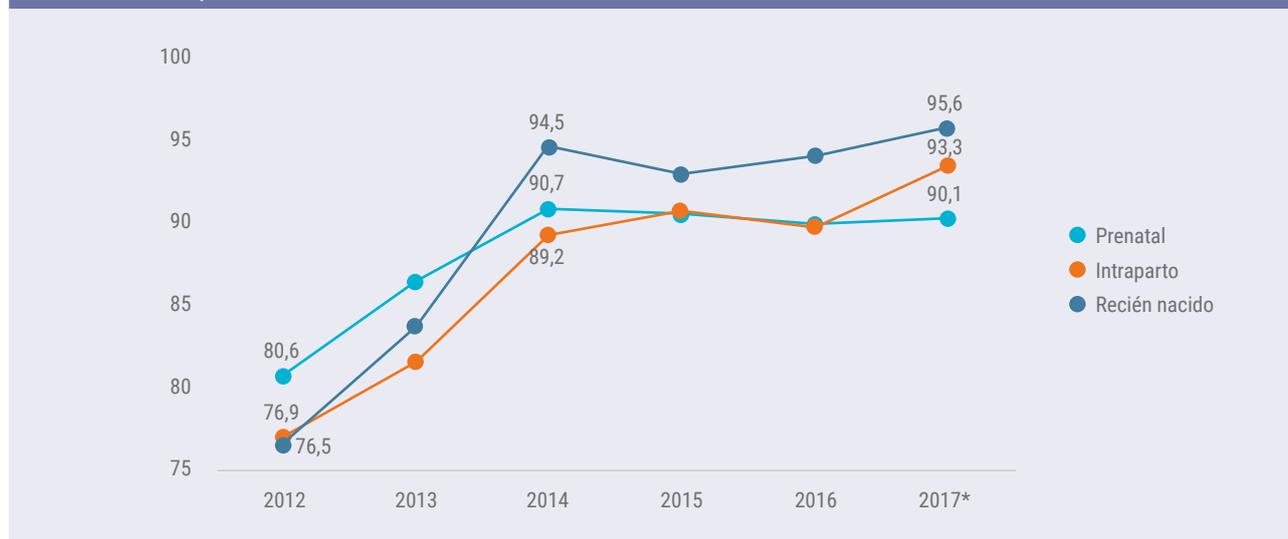
⁶¹⁴ Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina.

⁶¹⁵ Ministerio de Salud de la Nación, Boletín sobre el VIH-sida e ITS en la Argentina No 35.

⁶¹⁶ Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, Boletín sobre VIH, SIDA e ITS en la Argentina.

En los últimos años, la Argentina también ha logrado avances significativos en el caso de la transmisión materno-infantil del VIH. Como se observa en la Figura 96, el porcentaje de cobertura de profilaxis tanto prenatal como intraparto y del recién nacido ha aumentado en 9,5, 16,4 y 19,1 puntos porcentuales, respectivamente, desde el año 2012. Sería esperable que este aumento de las coberturas tuviera un impacto positivo en la transmisión vertical del VIH⁶¹⁷.

FIGURA 96. PORCENTAJE DE COBERTURA DE PROXILAXIS PRENATAL, INTRAPARTO Y NEONATAL EN LA ARGENTINA, 2012-2017



Nota*: datos del año 2017 provisionales

Fuente: Ministerio de Salud y Desarrollo Social (2019)⁶¹⁸

Una de las principales causas del descenso de la mortalidad en los pacientes infectados con VIH ha sido la constante innovación en medicamentos, ya sea mejorando la eficacia, la adherencia o la seguridad. Un ejemplo de ello lo encontramos en el antirretroviral ibalizumab, que ha demostrado, en diferentes estudios clínicos, una mejor eficacia en aquellos pacientes cuya infección por VIH ha presentado resistencia a los tratamientos convencionales⁶¹⁹. En los estudios clínicos, en el 43-44% de los pacientes tratados con ibalizumab junto con el tratamiento estándar respectivamente, se encontraron niveles de VIH imposibles de detectar al cabo de 25 semanas. Este medicamento es el primer anticuerpo monoclonal que ha demostrado un beneficio en aquellos pacientes que se han quedado sin opciones de tratamiento, evitando la progresión de la enfermedad y con ello la mortalidad. Además, la administración del fármaco se realiza cada 14 días en menos de 30 minutos, con la mejora en la adherencia que ello conlleva.

⁶¹⁷ Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina, (2019).

⁶¹⁸ Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina.

⁶¹⁹ FesselW. J., AndersonB., FollansbeeS. E., WintersM. A., LewisS., WeinheimerS., PetropoulosC. J., ShaferR. W., 'The Efficacy of an anti-CD4 Monoclonal Antibody for HIV-1 Treatment', *Antiviral research*, 92/3 (2011), 484-87; EmuB., FesselJ., SchraderS., KumarP., RichmondG., Wins., WeinheimerS., MarsolaisC., LewisS., 'Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1', *New England Journal of Medicine*, (2018).

3

HIGHLIGHTS

- La hepatitis C es una enfermedad hepática causada por el virus de la hepatitis C (VHC) que varía desde una enfermedad leve hasta una enfermedad grave de por vida y que puede provocar cirrosis hepática y cáncer. Hay 58 millones de personas en el mundo con infección crónica por el VHC. La OMS ha calculado que en 2019 fallecieron aproximadamente 290.000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular. En Argentina, el número estimado de personas con infección por hepatitis C es de 332.000 personas.
- El virus de la hepatitis C causa cada año casi 300.000 muertes en todo el mundo, sobre todo relacionadas con la cirrosis y el cáncer hepático. En la Argentina, el número estimado de personas con hepatitis C es de 332.000 personas, de las cuales solo el 35% están diagnosticadas.
- Los antivirales de acción directa (AAD) han supuesto una revolución en el tratamiento de la hepatitis C, logrando respuestas virales sostenidas superiores al 90%, y en muchos casos de casi el 100%, reduciéndose además el tiempo del tratamiento y los efectos adversos asociados. Si se cumplieran los objetivos de tratamiento fijados por la OMS, ofreciendo AAD en el momento del diagnóstico, se evitarían hasta 640.000 muertes en el año 2030 en todo el mundo.
- En Latinoamérica, la efectividad de los AAD se demuestra a partir de un meta-análisis que recoge datos de 20 estudios publicados que implicaban a 7.393 individuos de 5 países (la Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Perú). Estos estudios mostraron unas tasas de respuesta viral sostenida a 12 semanas del 95,5%, unas tasas similares a las observadas en otras regiones.

3.5.2 HEPATITIS C

La hepatitis C es una enfermedad hepática causada por el virus de la hepatitis C (VHC) que varía desde una enfermedad leve hasta una enfermedad grave de por vida y que puede provocar cirrosis hepática y cáncer. Hay 58 millones de personas en el mundo con infección crónica por el VHC, y cada año se producen alrededor de 1,5 millones de nuevas infecciones. La OMS ha calculado que en 2019 fallecieron aproximadamente 290.000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular⁶²⁰. En la Argentina, el número estimado de personas con infección por hepatitis C es de 332.000 personas, de las cuales solo el 35% están diagnosticadas⁶²¹.

La enfermedad puede afectar de manera muy severa a los pacientes que la padecen. Diversos estudios muestran como la productividad laboral de los pacientes infectados por VHC se ve mermada por la enfermedad, impactando más gravemente a aquellos pacientes que presentan cirrosis y carcinoma hepatocelular⁶²². Por ello es importante encontrar tratamientos que mejoren la esperanza de vida de los pacientes y que éstos puedan desarrollar una vida normal.

Desde el descubrimiento del virus en 1989 se han logrado grandes avances en el tratamiento de la enfermedad. Los primeros tratamientos para la hepatitis C en la década de los 90 consistían en terapias basadas en interferón alfa, en las cuales los pacientes necesitaban 3 inyecciones por semana durante 6 o 12 meses dependiendo del genotipo. Esta terapia mostró resultados poco esperanzadores, ya que menos del 10% de los pacientes lograba eliminar el virus con éxito. A mediados de la década, el tratamiento de interferón alfa más ribavirina logró mejorar los resultados, alcanzando una respuesta viral sostenida (RVS) en el 30% y el 40% de los pacientes, aunque sólo en algunos genotipos⁶²³.

A finales de los años 90 se introdujo un nuevo fármaco contra la hepatitis C, el interferón pegilado. Este nuevo compuesto es una modificación del interferón alfa, con una absorción y una tasa de eliminación más lenta. Dicha combinación mejoró la tasa de respuesta, llegando a una RVS en el 55% de los pacientes (Figura 97), alcanzando entre el 70% y el 80% en los genotipos 2 y 3⁶²⁴. Aun así, estas terapias tenían asociados diferentes efectos adversos como alopecia, neutropenia, hipotiroidismo, anemia y complicaciones sistémicas⁶²⁵.

La aparición en 2011 de los antivirales de acción directa (AAD) y su combinación con interferón pegilado y ribavirina, mejoraron la tasa de respuesta hasta valores superiores al 70%. Pero el establecimiento de estas terapias seguía conllevando notables efectos secundarios. También la posología de esta triple terapia era bastante compleja, con los problemas de adherencia que ello conlleva⁶²⁶.

En los últimos años, el tratamiento contra la hepatitis C ha sufrido toda una revolución. La aparición de nuevos AAD orales libres de interferón y su uso combinado ha supuesto una mejora totalmente disruptiva en cuanto a eficacia, alcanzando tasas de RVS superiores al 90%, llegando al 100% en varias cohortes de pacientes, así como reduciendo el tiempo del tratamiento a 12 semanas. Además, estos tratamientos han reportado una mejor seguridad y tolerabilidad, evitando muchos efectos adversos e interacciones con otros medicamentos⁶²⁷.

⁶²⁰ Organización Mundial de la Salud (OMS), 'Hepatitis C. Datos y cifras', (2022).

⁶²¹ OPS/OMS, <https://www.facebook.com/pahowho>, "Estoy curado", una historia de superación de la hepatitis C en Argentina', (2019).

⁶²² Oliva-Moreno J., Peña-Longobardo L. M., Alonso S., Fernández-Bolaños A., Gutiérrez M. L., Hidalgo-Vega A., de la Fuente E., Fernández-Rodríguez C. M., 'Labour productivity losses caused by premature death associated with hepatitis C in Spain', *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 27/6 (2015), 631-37; Younossi Z. M., Stepanova M., Henry L., Younossi S., Weinstein A., Nader F., Hunt S., 'Association of work productivity with clinical and patient-reported factors in patients infected with hepatitis C virus', *Journal of Viral Hepatitis*, 23/8 (2016), 623-30.

⁶²³ Burstow N. J., Mohamed Z., Gomaa A. I., Sonderup M. W., Cook N. A., Waked I., Spearman C. W., Taylor-Robinson S. D., 'Hepatitis C treatment: where are we now?', *International Journal of General Medicine*, 10 (2017), 39.

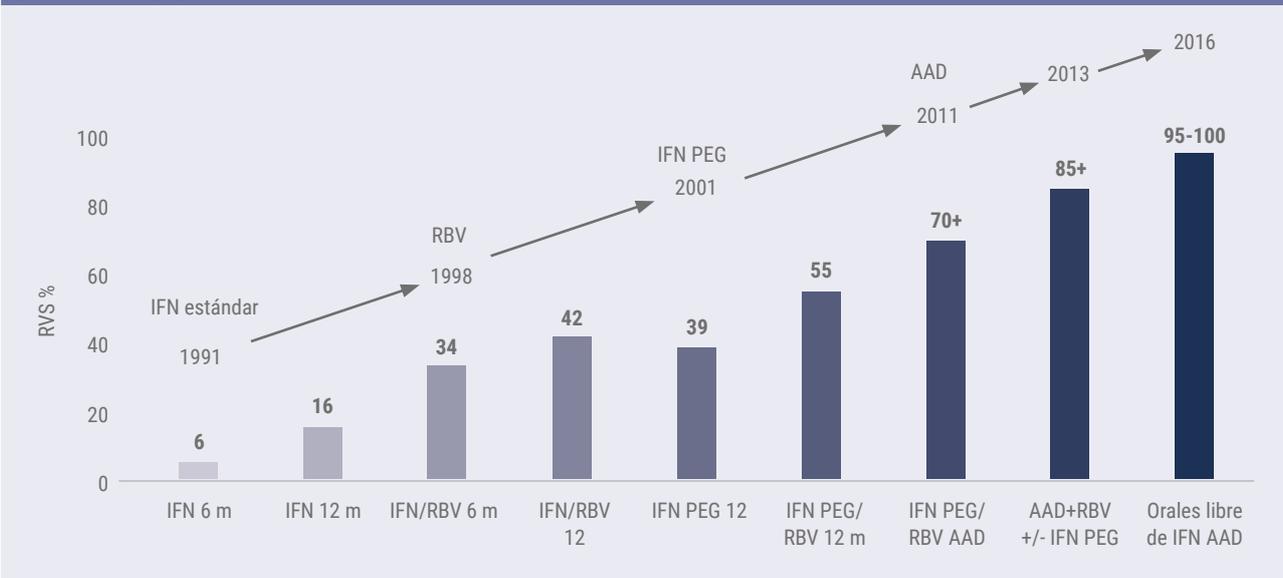
⁶²⁴ Kamal S. M., 'Advances in Treatment of Hepatitis C', (2017).

⁶²⁵ Dahiya M., Hussaini T., Yoshida Eric. M., 'The revolutionary changes in hepatitis C treatment: A concise review', *British Columbia Medical Journal*, 61/2 (2019), 72-77; Andronescu D., Diaconu S., Tiuca N., Purcarea R., Andronescu C., 'Hepatitis C Treatment & Management', *Journal of Medicine and Life*, 7/1 (2014), 31-36.

⁶²⁶ Burstow, Mohamed, Gomaa, Sonderup, Cook, Waked, Spearman, and Taylor-Robinson, 'Hepatitis C treatment'.

⁶²⁷ Asselah T., Marcellin P., Schinazi R. F., 'Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure?', *Liver International*, 38/S1 (2018), 7-13.

FIGURA 97. EVOLUCIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CONTRA LA HEPATITIS C EN EE.UU. (1991- 2016) (PORCENTAJE DE RVS ALCANZADA)



Nota: AADs: agentes antivirales de acción directa; IFN: interferón; IFN PGE: interferón pegilado; RBV: ribavirina; RVS: respuesta viral sostenida

Fuente: adaptación de Kamal (2017)⁶²⁸

Estos resultados tan disruptivos pueden corroborarse en el informe del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C Crónica realizado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España. En dicho informe se realizó un seguimiento de más de 11.000 pacientes de los 66.777 que habían recibido los nuevos AADs a finales del 2016. Los resultados del seguimiento muestran que sólo 515 pacientes (4,66%) no presentaban respuesta viral sostenida después de 12 meses, por lo que el 95,34% restante de pacientes sí alcanzó una RVS⁶²⁹.

Distintos trabajos han evaluado la efectividad de los AAD en vida real en Sudamérica. Uno de ellos realizó un meta-análisis a partir de datos de 20 estudios publicados que implicaban a 7.393 individuos de 5 países (la Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Perú), obteniendo unas tasas de RVS a 12 semanas del 92,6% (IC95% 90,1-94,7%) por intención de tratar y del 95,5% (IC95% 94,3-96,6%) por análisis del protocolo, unas tasas similares a las observadas en otras regiones⁶³⁰. La presencia de cirrosis se asocia también a un mayor riesgo de fracaso del tratamiento.

⁶²⁸ Kamal, 'Advances in Treatment of Hepatitis C'.

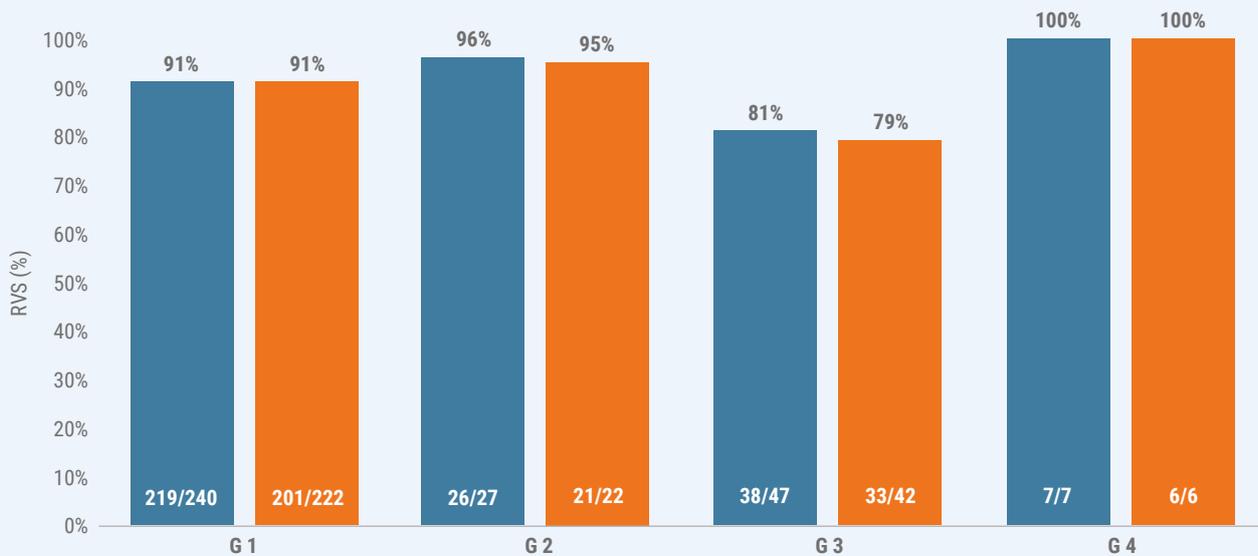
⁶²⁹ Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 'Informe de situación del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C crónica presentado al Consejo Interterritorial del SNS', (2017), 20.

⁶³⁰ Castro Filho E. C., Piedade J., Castro R., Luz P. M., Fernandes F., Grinsztejn B., Veloso V. G., Pereira G. H., Perazzo H., 'Effectiveness of direct-acting agents for chronic hepatitis C treatment in South America: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Viral Hepatitis*, 27/12 (2020), 1396-1407.

A raíz de la aparición de estas nuevas terapias y su aprobación por el Ministerio de Salud de la Nación, el propio Ministerio recomendó los nuevos AADs como tratamiento estándar contra la hepatitis C⁶³¹. Una aproximación a la población argentina se encuentra en el Estudio Colaborativo Observacional de la hepatitis C en la Argentina y Brasil (B.A.R.C.O.S por sus siglas en inglés), realizado en la Argentina y Brasil sobre 1.517 pacientes con hepatitis C crónica. Un factor importante a tener en cuenta de este estudio es que 577 pacientes (63,7%) padecían cirrosis y 372 (41,0%) no habían respondido a los tratamientos basados en interferón, lo que da una idea de la gravedad de la enfermedad y el deterioro de salud de dichos pacientes. Los resultados tras 12 semanas de tratamiento muestran que 871 pacientes (96,1%) alcanzaron la remisión total del virus, mientras que sólo 14 pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos graves, aunque finalmente 4 de ellos alcanzaron la RVS⁶³².

Otro ejemplo es el estudio multicéntrico realizado en 2016 por la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, sobre la efectividad de las últimas terapias en la población argentina. En el estudio se incluyeron 321 pacientes de 15 centros diferentes que fueron tratados con las diferentes combinaciones de AAD aprobadas en la Argentina (sofosbuvir + daclatasvir, sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina o sofosbuvir + ribavirina). Los resultados del estudio coinciden con los estudios mencionados anteriormente. La RVS general se sitúa en el 90%, pero hay que tener en cuenta que, a diferencia de otros estudios, el 91% de la población presentaba cirrosis, lo que puede explicar esa diferencia en efectividad con respecto a otros estudios (Figura 98).

FIGURA 98. PORCENTAJE DE PACIENTES RESPONDEDORES A LA TERAPIA CON AAD POR GENOTIPOS EN LA ARGENTINA



Fuente: adaptación de Marciano (2018)⁶³³

Otro estudio más reciente (de 2018) realizado en la Argentina dentro del Sistema de Tutelaje de Tecnologías Sanitarias Emergentes (S.T.T.S.E) en 179 pacientes, obtuvo mejores tasas de RVS (97%) que el estudio anterior, mientras que 6 pacientes no alcanzaron la RVS. Las diferencias entre ambos estudios en población argentina pueden deberse a las diferentes características de la población incluida, tanto en genotipo, como en cirrosis (en este estudio, el 42% de los pacientes presentaba cirrosis)⁶³⁴.

⁶³¹ Solari J., Coronele E., Martínez D., Maulens S., 'Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C. Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Secretaría de Gobierno de Salud, Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Argentina', (2018).

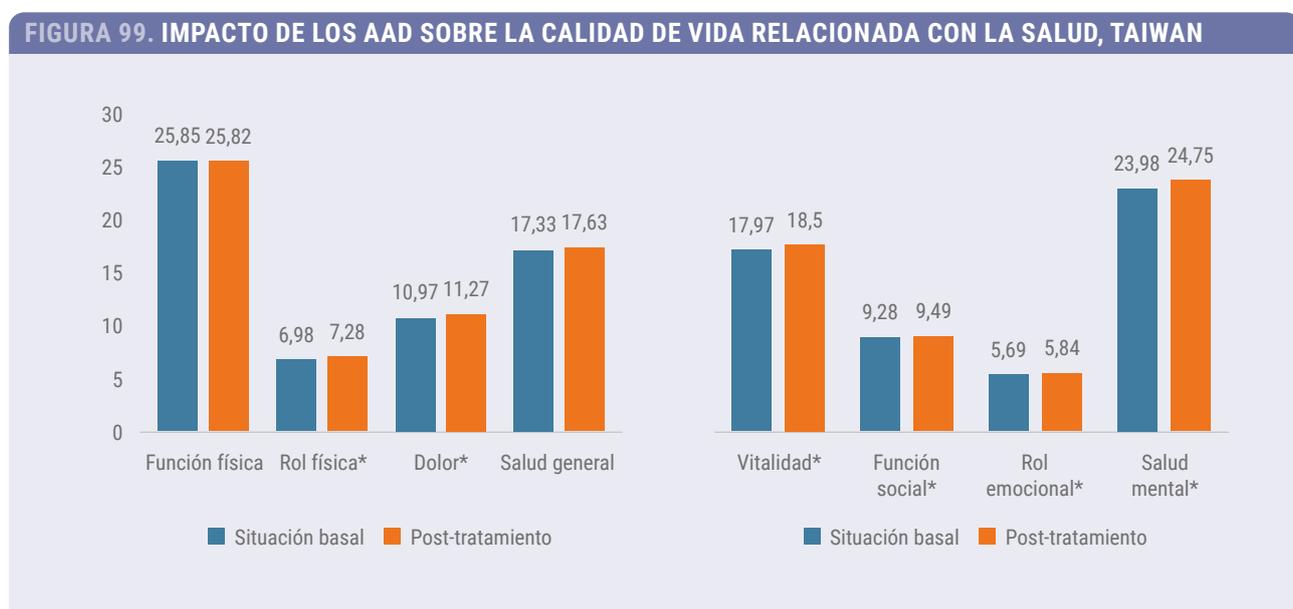
⁶³² Ridruejo E., Cheinquer H., Marciano S., Mendizabal M., Piñero F., Wolff H., Araujo A., Borges S. C., Kliemann D., Fleck A., Mamaní. de, Nader L. A., Garrastazu IP., Bermúdez C., Haddad L., Gadano A., Silva M., 'B.A.R.C.O.S. (Brazilian Argentine Hepatitis C Collaborative Observational Study): Effectiveness and clinical outcomes of HCV treatment with daclatasvir and sofosbuvir with or without ribavirin', *Journal of Viral Hepatitis*, 26/10 (2019), 1200–1209.

⁶³³ Marciano S., Haddad L., Reggiardo M. V., Peralta M., Vistarini C., Marino M., Descalzi V. I., D'Amico C., Escuti S. F., Gaitel A., Ravier R. P., Longo C., Borzi S. M., Galdameo A., Bessone F., Fainboim H. A., Frías S., Cartier M., Gadano A. C., 'Effectiveness and safety of original and generic sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: A real world study', *Journal of Medical Virology*, 90/5 (2018), 951–58.

⁶³⁴ Denamiel J, Frainberg Y, Jankilevich G, Neuspiller S, 'Evidencia de la vida real en Argentina- tratamiento de pacientes con Hepatitis C en el sistema de tutelaje de tecnologías sanitarias emergentes (sttse)', *International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, (2019).

Otro trabajo reciente se centró en analizar los efectos a largo plazo de los AAD sobre la mortalidad y la recurrencia de cáncer hepático, a partir de una revisión sistemática de literatura y meta-análisis de los 49 estudios encontrados a nivel mundial, para 14 países⁶³⁵. Los análisis mostraron que, en comparación con los individuos no tratados, los pacientes con AAD presentaban en promedio un menor riesgo de muerte (Hazard Ratio de 0,44; IC95%: 0,38-0,52; es decir, tenían un 56% menos de riesgo de muerte) y de ocurrencia de cáncer hepático (HR de 0,72; IC95%: 0,61-0,86). La eficacia fue mayor en los pacientes que alcanzaron la RVS en comparación con los no respondedores.

Además de la probada eficacia de los AAD, un factor importante de la irrupción de estos tratamientos es cómo mejoran la calidad de vida de los afectados por VHC. Sobre ello, diversos estudios muestran que la introducción de los AAD se asocia con mejoras en la calidad de vida de los pacientes, incluyendo la salud mental^{636,637,638}. En este sentido, cabe mencionar el ejemplo de un estudio que analizó el impacto de los ADD sobre la calidad de vida relacionada con la salud de 158 pacientes con el VHC que lograron una RVS en un hospital de Taiwán⁶³⁹. Los resultados pusieron de manifiesto la mejora de la CVRS de los pacientes tratados (Figura 99).



Nota: p<0,05

Fuente: Yi (2022)⁶⁴⁰

⁶³⁵ Sahakyan Y., Lee-Kim V., Bremner K. E., Bielecki J. M., Krahn M. D., 'Impact of direct-acting antiviral regimens on mortality and morbidity outcomes in patients with chronic hepatitis C: Systematic review and meta-analysis', *Journal of Viral Hepatitis*, 28/5 (2021), 739–54.

⁶³⁶ Goñi S., Juanbeltz R., Martínez-Bazl., Castilla J., San Miguel R., Herrero J. I., Zozaya J. M., 'Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents', *REED - Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 111/6 (2019), 445–52.

⁶³⁷ Juanbeltz R., Castilla J., Martínez-Bazl., O'Leary A., Sarobe M., San Miguel R., 'Health-related quality of life in hepatitis C patients who achieve sustained virological response to direct-acting antivirals: a comparison with the general population', *Quality of Life Research*, 28/6 (2019), 1477–84.

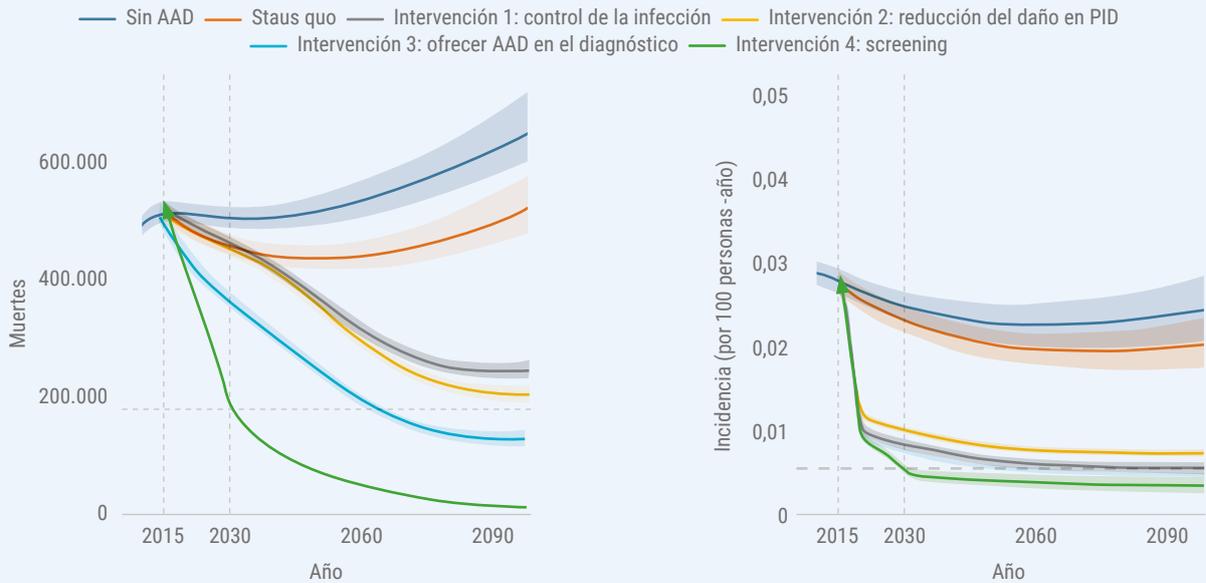
⁶³⁸ Siqueira F. M., Ferreira V. L., Borba H. H. L., Pontarolo R., Siqueira F. M., Ferreira V. L., Borba H. H. L., Pontarolo R., 'Quality of life of Brazilian chronic hepatitis C patients treated with interferon-free therapies', *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 60 (2018).

⁶³⁹ Yi C.-H., Bair M.-J., Wang J.-H., Wong M.-W., Liu T.-T., Lei W.-Y., Liang S.-W., Lin L., Hung J.-S., Huang J.-F., Hsu Y.-C., Chen C.-L., 'Improvement of patient-reported outcomes in patients achieving sustained virologic response with direct-acting antivirals for hepatitis C virus infection', *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 55/4 (2022), 643–50.

⁶⁴⁰ Yi, Bair, Wang, Wong, Liu, Lei, Liang, Lin, Hung, Huang, Hsu, and Chen, 'Improvement of patient-reported outcomes in patients achieving sustained virologic response with direct-acting antivirals for hepatitis C virus infection'.

Los avances en los tratamientos contra el VHC llevaron a 194 países a adoptar ciertos compromisos y objetivos, en el marco de la OMS, para reducir en un 65% la mortalidad y en un 80% la incidencia de la enfermedad hasta 2030, expandiendo el uso de los AAD⁶⁴¹. Un estudio publicado en 2019 analizó, a partir de un modelo matemático, el impacto que tendría alcanzar dichos objetivos sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento del VHC⁶⁴². Según sus resultados, sustituir el interferón pegilado y la ribavirina por AAD en todos los países en los que aún no se han implantado, y ofrecerlos en el momento del diagnóstico (intervención 3), evitaría 640.000 muertes (IC95%: 620.000-670.000) por cáncer de hígado y cirrosis en 2030. Añadir el cribado de proximidad (intervención 4), de forma que la proporción diagnosticada alcance el 90% en 2030, reduciría aún más la mortalidad y la incidencia (Figura 100).

FIGURA 100. PORCENTAJE DE PACIENTES RESPONDEDORES A LA TERAPIA CON AAD POR GENOTIPOS EN LA ARGENTINA



Fuente: Heffernan (2019)⁶⁴³

⁶⁴¹ World Health Organization, *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis*, (2016).

⁶⁴² Heffernan A., Cooke G. S., Nayagam S., Thursz M., Hallett T. B., 'Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model', *The Lancet*, 393/10178 (2019), 1319-29.

⁶⁴³ Heffernan, Cooke, Nayagam, Thursz, and Hallett, 'Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C'.

3

HIGHLIGHTS

- Las vacunas constituyen uno de los principales hitos de la innovación farmacéutica, al ser un éxito mundial en términos de salud y de desarrollo. Han logrado prevenir enfermedades, discapacidades y defunciones por enfermedades prevenibles por vacunación, a lo que se unen otros beneficios en términos más globales. En la actualidad, existen vacunas para prevenir más de 20 enfermedades potencialmente mortales. Pese a los avances de las últimas décadas, progresos realizados, la cobertura de vacunación se ha estancado en los últimos dos años, fundamentalmente por la pandemia causada por la COVID-19. Se estima que 1,4 millones de los 15 millones de personas que viven en las Américas no completan sus esquemas básicos de vacunación.
- Se estima que la inmunización de las vacunas previene entre 3,5 y 5 millones de muertes anuales a nivel mundial. Distintos estudios han estimado el potencial impacto de las vacunas sobre la mortalidad, arrojando cifras de entre 97 y 120 millones de muertes evitadas en el mundo entre los años 2000 y 2030, y más de 5.000 millones de AVAD evitados.
- El virus de la hepatitis continúa siendo unas de las principales causas de muerte en Latinoamérica, con una prevalencia que dobla el promedio mundial y se asocia a más de 68.000 nuevos casos anuales de cáncer cervical. Se estima que 2,8 millones de personas en la región presentan infección crónica por hepatitis B. La vacunación de la hepatitis B a todos los recién nacidos confiere una protección del 98% al 100% contra la enfermedad. Se estima que la vacuna podría evitar hasta 38 millones de muertes a nivel mundial entre los años 2000 y 2030.
- La malaria causa más de 619.000 muertes anuales en todo el mundo (un 61% en niños menores de cinco años). Los años de pandemia causada por la COVID-19 agravaron el problema, con un aumento de 13 millones de casos y 63.000 muertes por malaria adicionales entre 2020 y 2021. La Argentina fue el segundo país de Latinoamérica certificado libre de malaria, tras Paraguay, en junio de 2018. Sigue sin haber casos de malaria en el país. La vacuna puede prevenir cuatro de cada diez casos de malaria.

3.5.3 VACUNAS

Las vacunas constituyen uno de los principales hitos de la innovación farmacéutica⁶⁴⁴. La inmunización de enfermedades que permiten las vacunas son un éxito mundial en términos de salud y de desarrollo, al haber logrado prevenir enfermedades, discapacidades y defunciones por enfermedades prevenibles por vacunación, tales como el cáncer cervical, la difteria, la hepatitis B, el sarampión, la parotiditis, la tos ferina, la neumonía, la poliomielitis, las enfermedades diarreicas por rotavirus, la rubéola o el tétanos, entre otras. A esto se unen otros beneficios en términos más globales (Figura 101).

FIGURA 101. CONTRIBUCIONES Y RELEVANCIA DE LA INMUNIZACIÓN DE LAS VACUNAS



La inmunización desempeña un papel clave en la **erradicación de la pobreza**, reduciendo los costes de tratamiento y aumentando la productividad a largo plazo al evitar pérdidas por discapacidad y fallecimiento.



La inmunización y la **nutrición** van de la mano. Las personas desnutridas, especialmente los niños, tienen más probabilidades de morir por enfermedades infecciosas como la diarrea, el sarampión y la neumonía.



La vacunación es una de las formas más rentables de salvar vidas y promover la **salud y el bienestar**.



La vacunación aumenta el **rendimiento escolar**, ya que mejora el desarrollo cognitivo a largo plazo. Los niños inmunizados tienden a alcanzar más años de escolarización y obtienen mejores resultados en test cognitivos que los no vacunados.



La vacunación contribuye a la **igualdad de género**, ya que apoya la plena participación de las mujeres y la igualdad de oportunidades en el acceso a los servicios sanitarios.



Cuando la vacunación complementa al **agua potable, al saneamiento y la higiene**, previene las enfermedades diarreicas, que son la principal causa de mortalidad infantil en los países de renta baja.



La logística de la inmunización implica cada vez más el uso de técnicas más limpias y sostenibles basadas en la energía solar y otras **fuentes de energías renovables**.



La vacunación promueve una **mano de obra sana y productiva**, que contribuye a la economía.



La fabricación de vacunas contribuye a la **infraestructura** industrial nacional de los países de renta baja y media.



La inmunización previene enfermedades que afectan a los **grupos más marginados**, especialmente a los que viven en entornos urbanos pobres, áreas rurales lejanas y en zonas de conflicto.



La inmunización protege la salud pública urbana e interrumpe la transmisión de enfermedades, garantizando **ciudades y comunidades sostenibles**.



La inmunización es fundamental para aumentar la resiliencia de la población y mitigar el riesgo de brotes de enfermedades relacionadas con el **cambio climático**, como la fiebre amarilla, la malaria, la meningitis y el cólera.



Unos sistemas **sanitarios eficaces, seguros y centrados en las personas** son la columna vertebral de las instituciones. La vacunación suele ser el punto de contacto habitual de la población con el sistema.



Los programas de inmunización facilitan la creación de alianzas y enfoques multisectoriales, garantizando que la sociedad civil, las comunidades y el sector privado trabajen en objetivos comunes.

Fuente: WHO (2020)⁶⁴⁵

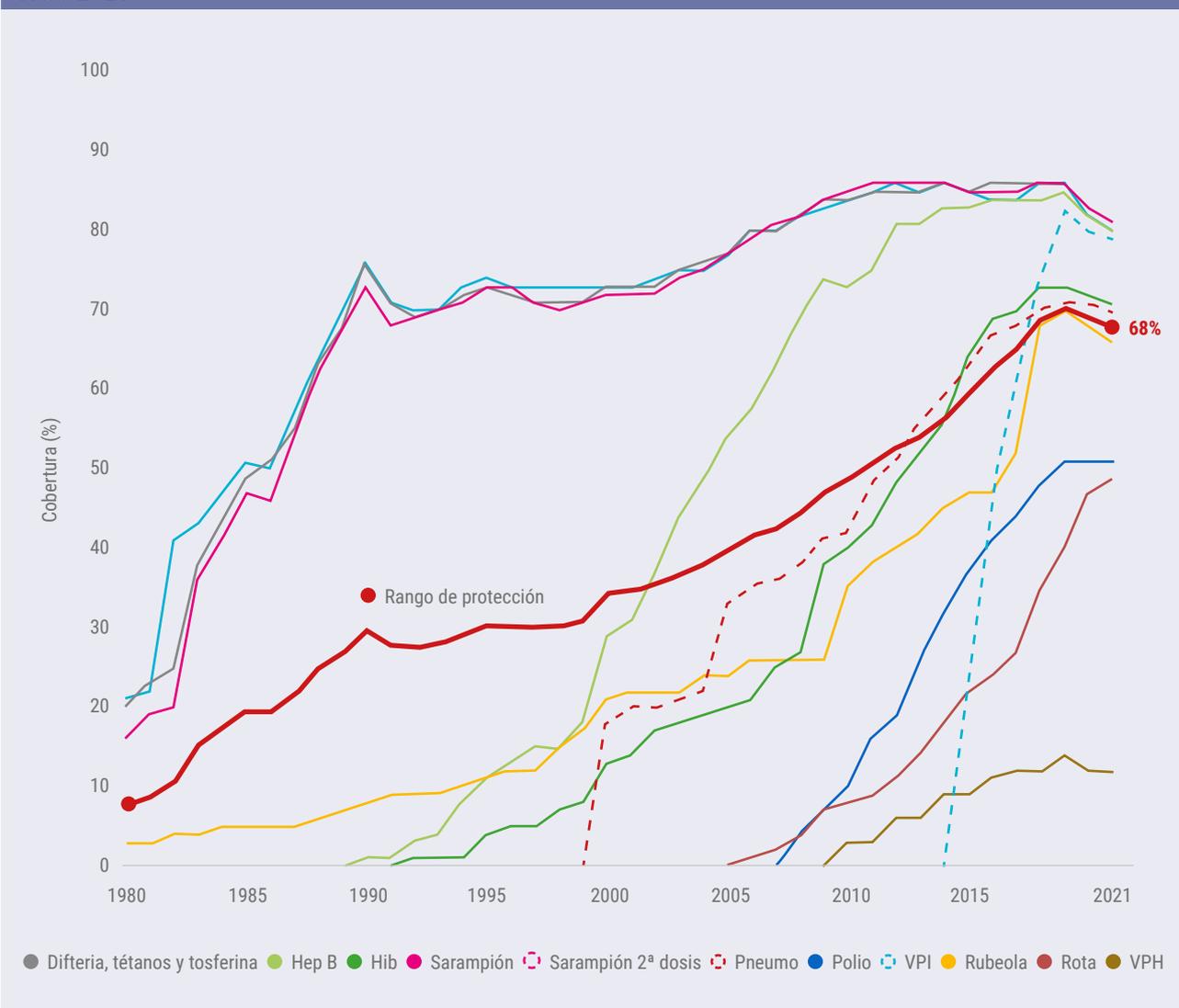
En la actualidad, existen vacunas para prevenir más de 20 enfermedades potencialmente mortales⁶⁴⁶. Las nuevas vacunas se han ampliado en todo el mundo, proporcionando una mayor protección. Así, se estima que en 2021, la cobertura promedio de las vacunas dirigidas a 11 enfermedades se situó en el 68% a nivel mundial, frente al 8% de 1980 (Figura 102).

644 WHO, 'Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide', (2008).

645 WHO, 'Immunization Agenda 2030. A global strategy to leave no one behind', (2020).

646 World Health Organization (WHO), 'Vaccines and immunization', (2022).

FIGURA 102. EVOLUCIÓN DE LA COBERTURA DE VACUNACIÓN A NIVEL MUNDIAL DE 11 NUEVAS VACUNAS, 1980-2021



Fuente: WHO/UNICEF (2022)⁶⁴⁷

Sin embargo, pese a los progresos realizados, la cobertura de vacunación se ha estancado en los últimos años, fundamentalmente por la pandemia causada por la COVID-19 y las perturbaciones asociadas a la misma. Se estima que en el año 2021 hubo en el mundo 25 millones de niños sin vacunar, lo que supone 6 millones más que en 2019, y la cifra más alta desde 2009⁶⁴⁸.

Por su parte, la Región de las Américas se convirtió en 1979 en la primera región del mundo en eliminar la viruela. En 1994 consiguió terminar con la poliomielitis, en 2015 puso fin a la rubéola y en 2016, eliminó el sarampión⁶⁴⁹. A estos logros hay que sumar los avances hacia la eliminación del tétanos neonatal y el control de la difteria y la tos ferina⁶⁵⁰. Actualmente, 22 países y territorios de la Región han introducido la vacuna contra el rotavirus, que protege contra enfermedades diarreicas mortales; 34 han introducido la vacuna contra el neumococo, que brinda protección frente a varios tipos de neumonía, meningitis e infecciones de la sangre; y al menos 24 han introducido la vacuna contra el virus del papiloma humano, que protege contra la mayoría de los tipos de

⁶⁴⁷ World Health Organization (WHO), UNICEF, *Progress and Challenges with Achieving Universal Immunization Coverage. 2021 WHO/UNICEF Estimates of National Immunization Coverage*, (2022).

⁶⁴⁸ World Health Organization (WHO) and UNICEF, *Progress and Challenges with Achieving Universal Immunization Coverage. 2021 WHO/UNICEF Estimates of National Immunization Coverage*.

⁶⁴⁹ PAHO/WHO, 'Semana de Vacunación en las Américas: 15 años, 15 logros', (2017), 15.

⁶⁵⁰ PAHO/WHO, 'OPS/OMS | Semana de Vacunación en las Américas'; WHO, *Health Returns on Investment in Immunization*, (2018).

cáncer cervicouterino y verrugas genitales⁶⁵¹. No obstante, las coberturas de vacunación se han ido reduciendo a lo largo de los últimos años hasta situarse en algunos casos por debajo del promedio de las Américas (Tabla 13)⁶⁵². Así, se estima que 1,4 millones de los 15 millones de personas que viven en las Américas no completan sus esquemas básicos de vacunación.

TABLA 13. EVOLUCIÓN DE LA COBERTURA DE VACUNACIÓN DE DISTINTAS VACUNAS EN LA ARGENTINA, 2000-2021, Y PROMEDIO DE LAS AMERICAS EN 2021

	HEPB	PCV3	MMR1	MMR2	POLIO3	ROTAVIRUS	BCG	IPV1	DTP1	DTP3
2000			91	57	88		100		71	83
2005	67		100	99	95		100		99	98
2010	85		100	98	95		100		95	94
2015	84	82	89	87	93	61	100		94	94
2016	81	82	90	88	87	75	92	56	88	92
2017	82	78	90	91	85	88	97	91	94	88
2018	82	88	94	100	84	80	93	90	91	86
2019	77	80	86	84	83	77	85	85	87	83
2020	72	75	77	71	74	72	75	80	79	74
2021	77	79	86	79	79	78	80	86	88	81
Américas 2021	68	80	85	68	80	75	82	85	87	81

Notas: HepBB: hepatitis B; PCV3: tercera dosis de la vacuna neumocócica conjugada; MMR: sarampión, paperas y rubéola (1 o 3 dosis); BCG: meningitis; IPV: polio inactivada; DTP: difteria, tétanos (1 y 3 dosis)

Fuente: WHO (2023)⁶⁵³

Se estima que, a nivel mundial, la inmunización frente a enfermedades transmisibles mortales o altamente incapacitantes previene entre 3,5 y 5 millones de muertes anualmente⁶⁵⁴. Según un estudio reciente realizado a partir de modelizaciones para 10 patógenos en 112 países (la Argentina no estaba incluido entre ellos), gracias a las vacunas se han evitado 50 millones de muertes y 2.700 millones de AVAD entre los años 2000 y 2019, sobre todo en África, pero también en otras regiones del mundo, entre ellas, América Latina (Figura 103)⁶⁵⁵. El trabajo también realiza estimaciones a futuro, aproximando en otros 47 millones las muertes evitadas adicionales en el periodo 2020-2030 gracias a las distintas vacunas (Figura 104), a las que se suman 2.300 millones de AVAD evitados. Así en el periodo 2000-2030, el total de muertes evitadas por las vacunas sería de 97 millones, y el total de AVAD evitados, 5.100 millones.

⁶⁵¹ PAHO/WHO, 'OPS/OMS | Semana de Vacunación en las Américas'.

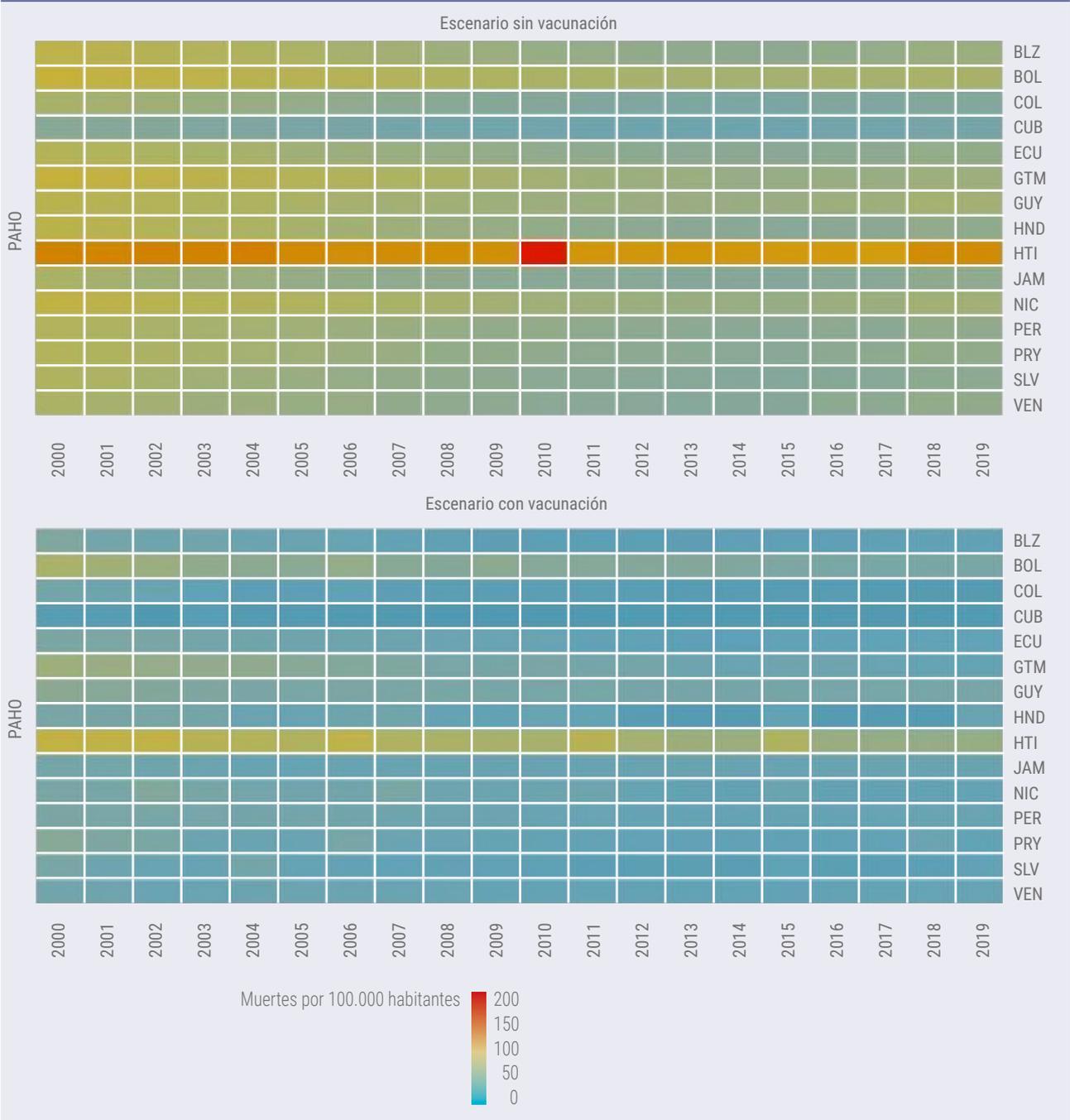
⁶⁵² 'WHO Immunization Data portal', (2023).

⁶⁵³ 'WHO Immunization Data portal'.

⁶⁵⁴ World Health Organization (WHO), 'Vaccines and immunization'.

⁶⁵⁵ ToorJ., Echeverría-LondonoS., LiX., AbbasK., CarterE. D., ClaphamH. E., ClarkA., de VilliersM. J., EilertsonK., FerrariM., GamkrelidzeI., HallettT. B., HinsleyW. R., HoganD., HuberJ. H., JacksonM. L., JeanK., JitM., KarachaliouA., KlepacP., KraayA., LesslerJ., LiX., LopmanB. A., MengistuT., MetcalfC. J. E., MooreS. M., NayagamS., PapadopoulosT., PerkinsT. A., PortnoyA., RazaviH., Razavi-ShearerD., ReschS., SandersonC., SweetS., TamY., TanvirH., Tran MinhQ., TrotterC. L., TrueloveS. A., VynnyckyE., WalkerN., WinterA., WoodruffK., FergusonN. M., GaythorpeK. A., 'Lives saved with vaccination for 10 pathogens across 112 countries in a pre-COVID-19 world', *eLife*, 10 (2021), e67635.

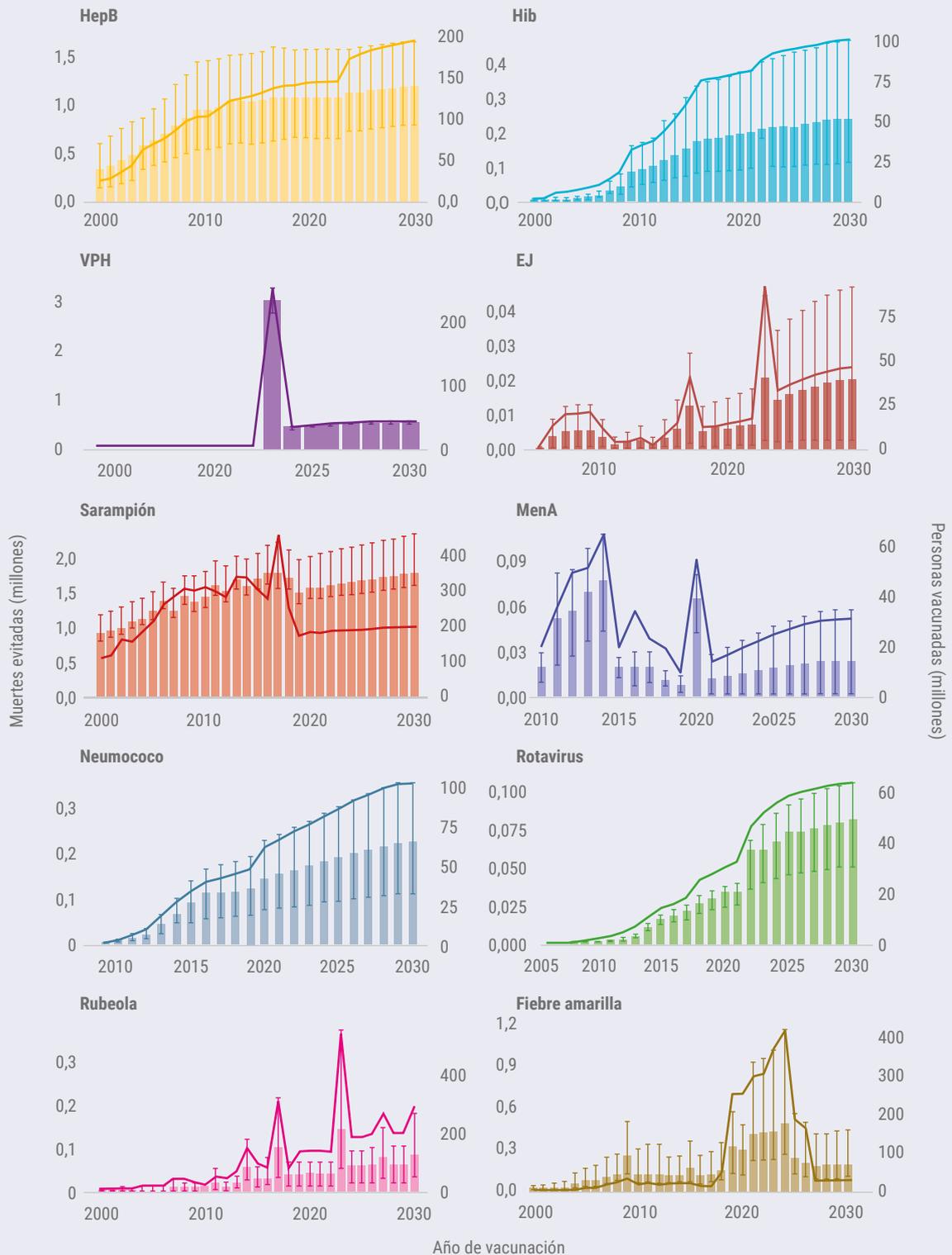
FIGURA 103. PROMEDIO DE MUERTES PREVISTAS CON Y SIN VACUNAS POR CADA 100.000 HABITANTES, EN LA REGIÓN DE AMÉRICA LATINA, 2000-2019



Fuente: Toor (2021)⁶⁵⁶

656 Toor, Echeverria-Londono, Li, Abbas, Carter, Clapham, Clark, de Villiers, Eilertson, Ferrari, Gamkrelidze, Hallett, Hinsley, Hogan, Huber, Jackson, Jean, Jit, Karachaliou, Klepac, Kraay, Lessler, Li, Lopman, Mengistu, Metcalf, Moore, Nayagam, Papadopoulos, Perkins, Portnoy, Razavi, Razavi-Shearer, Resch, Sanderson, Sweet, Tam, Tanvir, Tran Minh, Trotter, Truelove, Vynnycky, Walker, Winter, Woodruff, Ferguson, and Gaythorpe, 'Lives saved with vaccination for 10 pathogens across 112 countries in a pre-COVID-19 world'.

FIGURA 104. MUERTES EVITADAS POR AÑO DE VACUNACIÓN (MILLONES) EN LOS 112 PAÍSES ANALIZADOS, 2000-2030



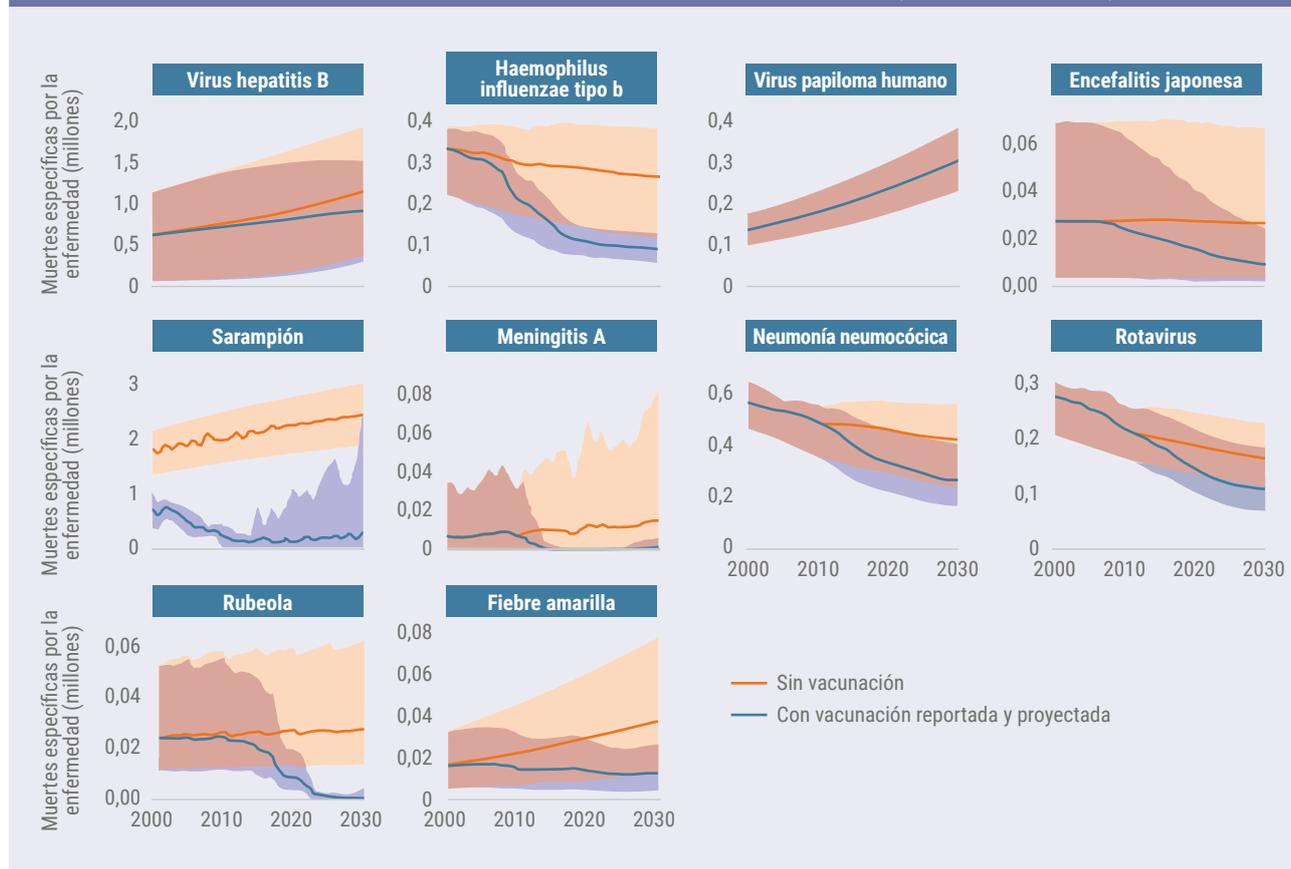
Nota: HepB: Hepatitis B; Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b; VPH: virus del papiloma humano; EJ: encefalitis japonesa; MenA: meningococo A

Fuente: Toor (2021)⁶⁵⁷

657 Toor, Echeverria-Londono, Li, Abbas, Carter, Clapham, Clark, de Villiers, Eilertson, Ferrari, Gamkrelidze, Hallett, Hinsley, Hogan, Huber, Jackson, Jean, Jit, Karachaliou, Klepac, Kraay, Lessler, Li, Lopman, Mengistu, Metcalf, Moore, Nayagam, Papadopoulos, Perkins, Portnoy, Razavi, Razavi-Shearer, Resch, Sanderson, Sweet, Tam, Tanvir, Tran Minh, Trotter, Truelove, Vynnycky, Walker, Winter, Woodruff, Ferguson, and Gaythorpe, 'Lives saved with vaccination for 10 pathogens across 112 countries in a pre-COVID-19 world'.

Un trabajo similar, dirigido a estimar el impacto de la vacunación frente a 10 patógenos sobre la salud en 98 países de renta baja y media (entre los que no se encontraba la Argentina), comparó el impacto de la vacunación (observada entre 2000 y 2020 y prevista hasta 2030) sobre la mortalidad con el impacto previsto en el escenario contrafactual de ausencia de vacunación (Figura 105)⁶⁵⁸. Para todos los patógenos, excepto dos (virus de la hepatitis B y VPH), se estimó que la vacunación causaría reducciones sustanciales de la mortalidad.

FIGURA 105. ESTIMACIONES DE MUERTES ESPECÍFICAS POR ENFERMEDAD EN 98 PAÍSES, PARA LA COBERTURA VACUNAL DECLARADA Y PREVISTA Y LA COBERTURA CONTRAFACUAL (SIN VACUNACIÓN), 2000-2030



Fuente: Li (2021)⁶⁵⁹

Así, el trabajo estimó que, bajo la perspectiva de los años de calendario, en el periodo analizado, las vacunas habrían evitado hasta 69 millones de muertes (37 millones en 2000-2019 y 32 millones en 2020-2030), correspondiendo la mayor parte del impacto a la vacunación contra el sarampión, con 56 millones de muertes evitadas en el periodo (Figura 106A)⁶⁶⁰. Por su parte, si se consideran las muertes evitadas por cohorte de nacimiento, sumando el impacto de la vacunación a lo largo de toda la vida de las cohortes de nacimiento de 2000-2030, se estima que las muertes evitadas por la vacunación ascienden a 120 millones (IC95%: 93-150), de las cuales 65

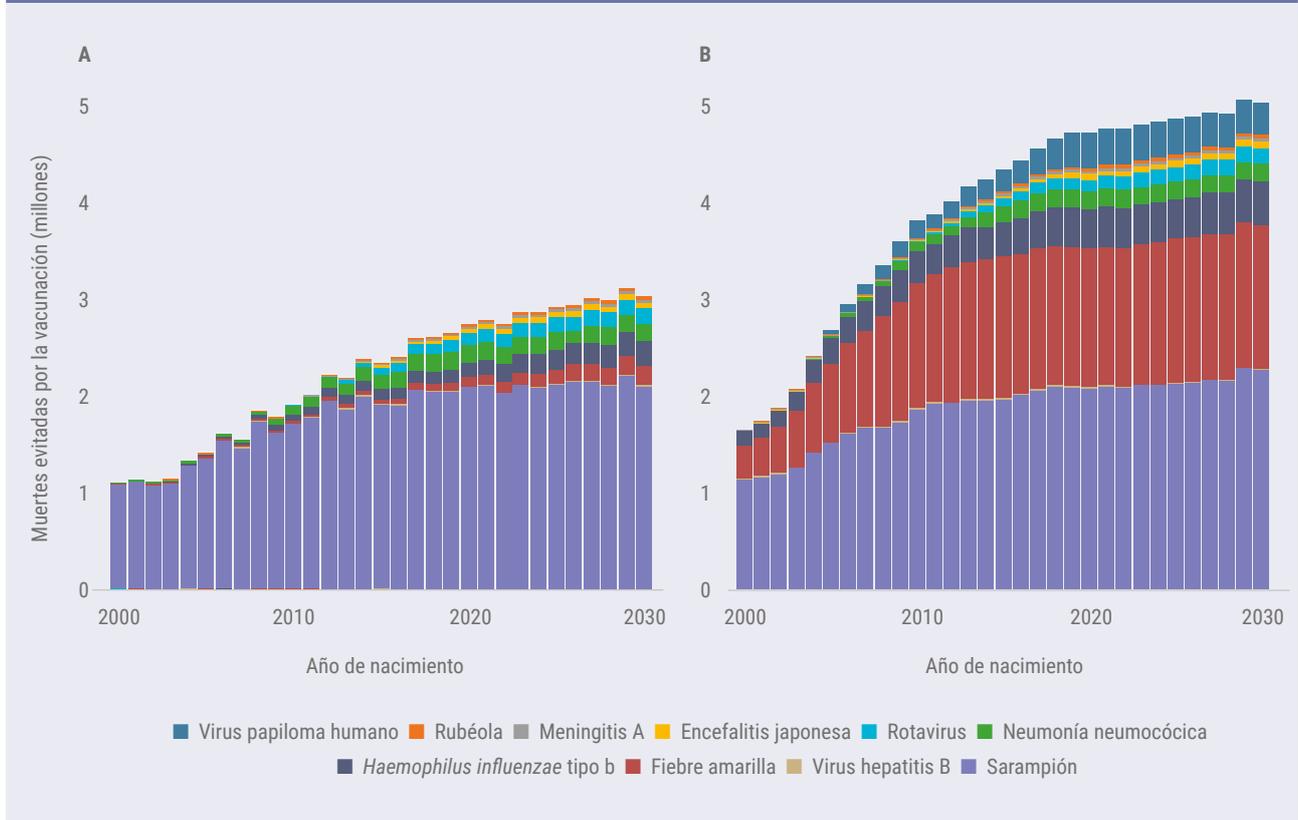
⁶⁵⁸ LiX., MukandavireC., CucunubáZ. M., Echeverría LondonoS., AbbasK., ClaphamH. E., JitM., JohnsonH. L., PapadopoulosT., VynnyckyE., BrissonM., CarterE. D., ClarkA., de VilliersM. J., EilertsonK., FerrariM. J., Gamkrelidze, GaythorpeK. A. M., GrasslyN. C., HallettT. B., HinsleyW., JacksonM. L., JeanK., KarachaliouA., KlepacP., LesslerJ., LiX., MooreS. M., NayagamS., NguyenD. M., RazaviH., Razavi-ShearerD., ReschS., SandersonC., SweetS., SyS., TamY., TanvirH., TranQ. M., TrotterC. L., TrueloveS., van ZandvoortK., VerguetS., WalkerN., WinterA., WoodruffK., FergusonN. M., GarskeT., Vaccine Impact Modelling Consortium, 'Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030: a modelling study', *Lancet* (London, England), 397/10272 (2021), 398-408, 98.

⁶⁵⁹ Li, Mukandavire, Cucunubá, Echeverría Londono, Abbas, Clapham, Jit, Johnson, Papadopoulos, Vynnycky, Brisson, Carter, Clark, de Villiers, Eilertson, Ferrari, Gamkrelidze, Gaythorpe, Grassly, Hallett, Hinsley, Jackson, Jean, Karachaliou, Klepac, Lessler, Li, Moore, Nayagam, Nguyen, Razavi, Razavi-Shearer, Resch, Sanderson, Sweet, Sy, Tam, Tanvir, Tran, Trotter, Truelove, van Zandvoort, Verguet, Walker, Winter, Woodruff, Ferguson, Garske, and Vaccine Impact Modelling Consortium, 'Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030', 98.

⁶⁶⁰ Li, Mukandavire, Cucunubá, Echeverría Londono, Abbas, Clapham, Jit, Johnson, Papadopoulos, Vynnycky, Brisson, Carter, Clark, de Villiers, Eilertson, Ferrari, Gamkrelidze, Gaythorpe, Grassly, Hallett, Hinsley, Jackson, Jean, Karachaliou, Klepac, Lessler, Li, Moore, Nayagam, Nguyen, Razavi, Razavi-Shearer, Resch, Sanderson, Sweet, Sy, Tam, Tanvir, Tran, Trotter, Truelove, van Zandvoort, Verguet, Walker, Winter, Woodruff, Ferguson, Garske, and Vaccine Impact Modelling Consortium, 'Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030', 98.

millones corresponden a niños menores de 5 años. En este segundo escenario, la vacunación contra el sarampión y la hepatitis B son los responsables de las mayores reducciones, con 58 y 38 millones de muertes evitadas en el periodo, respectivamente (Figura 106B).

FIGURA 106. MUERTES EVITADAS ESTIMADAS POR AÑO DE CALENDARIO Y PATÓGENO (A) Y POR AÑO DE NACIMIENTO Y PATÓGENO (B), 2000-2030



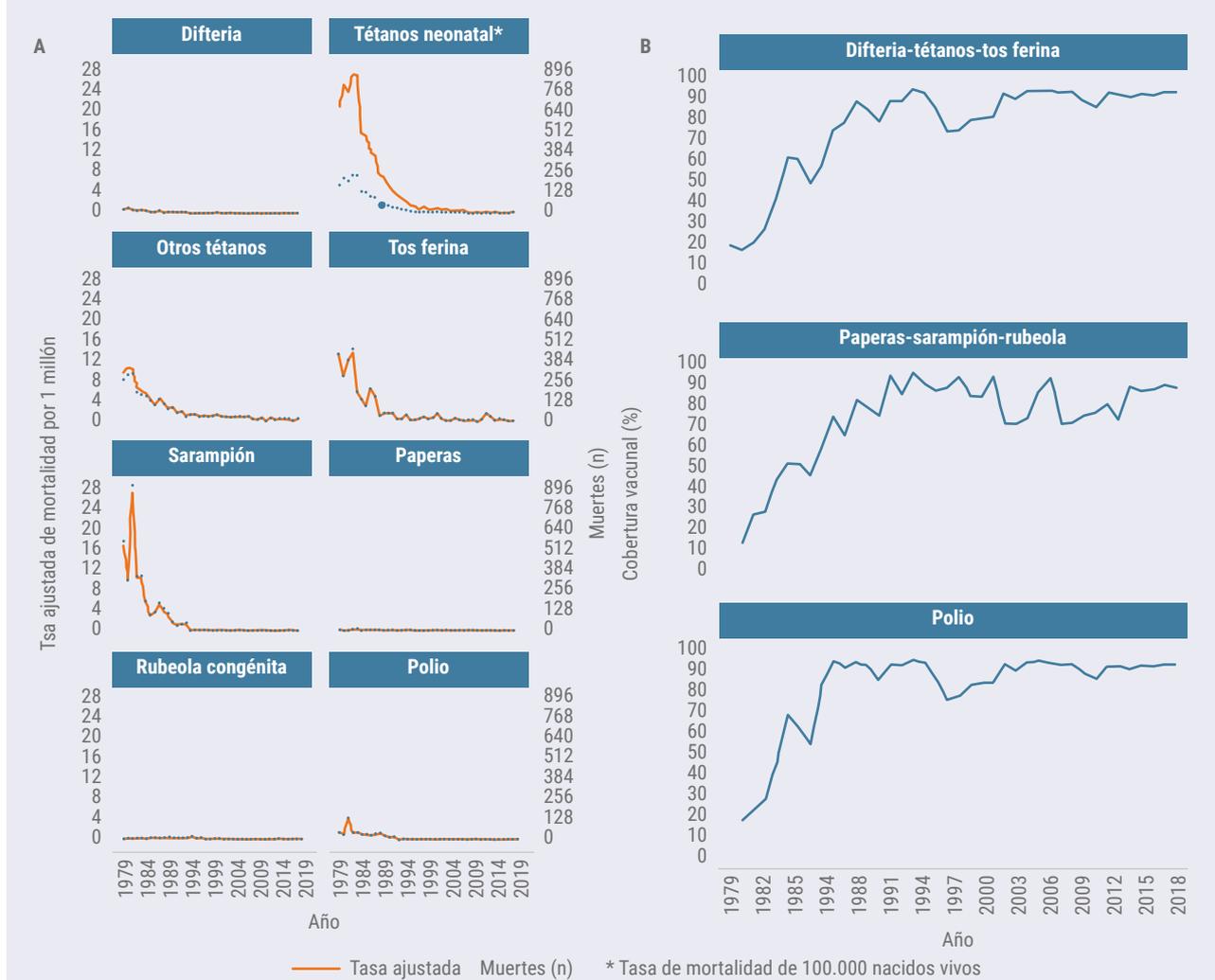
Fuente: Li (2021)⁶⁶¹

Por otro lado, un trabajo reciente realizado para Colombia asoció a las vacunas la caída producida en la mortalidad atribuible a las enfermedades prevenibles por vacunas en el país en los últimos 40 años, aunque alertaba de que era necesario realizar esfuerzos adicionales para aumentar y mantener la cobertura de vacunación (Figura 107)⁶⁶².

⁶⁶¹ Li, Mukandavire, Cucunubá, Echeverría Londono, Abbas, Clapham, Jit, Johnson, Papadopoulos, Vynnycky, Brisson, Carter, Clark, de Villiers, Eilertson, Ferrari, Gamkrelidze, Gaythorpe, Grassly, Hallett, Hinsley, Jackson, Jean, Karachaliou, Klepac, Lessler, Li, Moore, Nayagam, Nguyen, Razavi, Razavi-Shearer, Resch, Sanderson, Sweet, Sy, Tam, Tanvir, Tran, Trotter, Truelove, van Zandvoort, Verguet, Walker, Winter, Woodruff, Ferguson, Garske, and Vaccine Impact Modelling Consortium, 'Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030', 98.

⁶⁶² Arango-ÚsugaC., OchoaJ., LeónA., Hincapié-PalacioD., 'Historical trends in mortality from "older" vaccine-preventable diseases, Colombia: implications for elimination and control', *Public Health*, 213 (2022), 157-62.

FIGURA 107. A) NÚMERO DE MUERTES Y TASAS AJUSTADAS POR EDAD POR 1 MILLÓN DE HABITANTES. B) COBERTURA DE VACUNACIÓN DE DISTINTAS VACUNAS. COLOMBIA 1979-2018



Fuente: Arango-Úsuga (2022)⁶⁶³

HEPATITIS A Y B

La hepatitis viral causa 1,34 millones de muertes anuales, una cifra comparable a las muertes por tuberculosis y superior a las muertes por VIH. Además, la mortalidad ha aumentado a lo largo del tiempo⁶⁶⁴. Se estima que actualmente 296 millones de personas padecen hepatitis B en el mundo⁶⁶⁵, siendo las regiones más afectadas el Pacífico Occidental y África, con 116 y 81 millones. En 2019, la hepatitis B causó unas 820.000 muertes a nivel mundial, principalmente por cirrosis o carcinoma hepatocelular⁶⁶⁶. Por su parte, se estima que la hepatitis A provocó unas 7.134 defunciones a nivel mundial en 2016⁶⁶⁷.

En Latinoamérica, el virus de la hepatitis continúa siendo unas de las principales causas de muerte. La prevalencia en la región dobla el promedio mundial y se asocia a 68.220 nuevos casos anuales de cáncer cervical⁶⁶⁸. Se estima que 2,8 millones de personas en la región presentan infección crónica por hepatitis B⁶⁶⁹.

⁶⁶³ Arango-Úsuga, Ochoa, León, and Hincapié-Palacio, 'Historical trends in mortality from 'older' vaccine-preventable diseases, Colombia'.

⁶⁶⁴ WHO, *Global Hepatitis Report*, (2017).

⁶⁶⁵ Centers for Disease Control and Prevention, 'Global Hepatitis B', (2022).

⁶⁶⁶ OMS, 'Hepatitis B'.

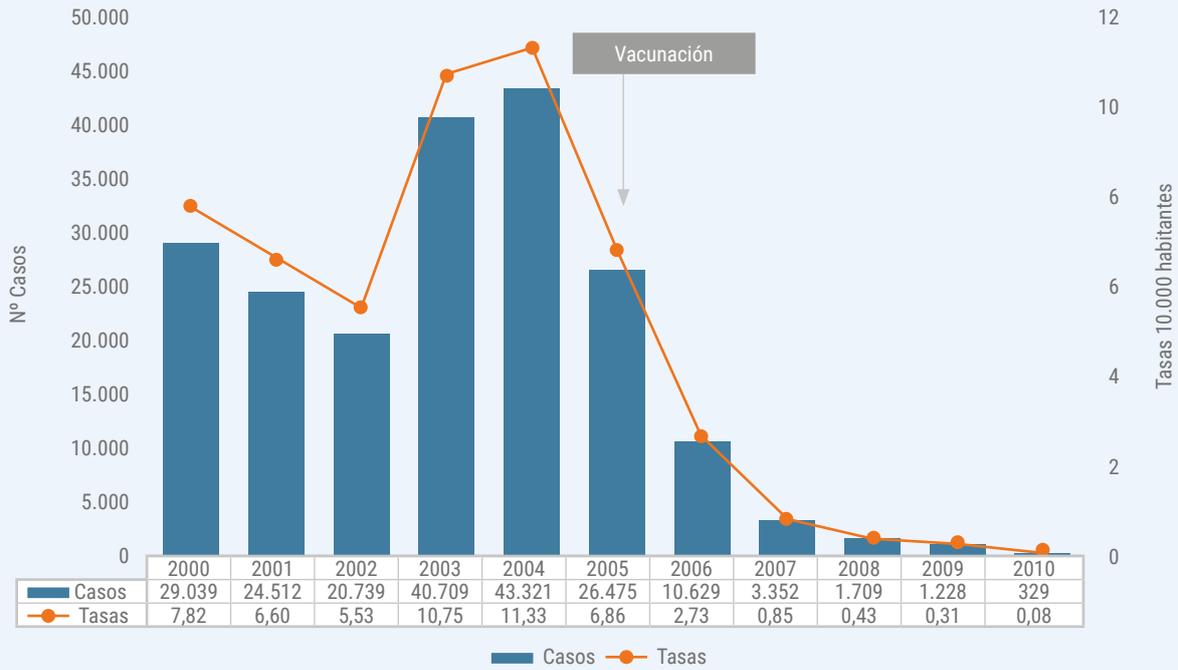
⁶⁶⁷ OMS, 'Hepatitis A'.

⁶⁶⁸ Nogueira-RodriguesA., 'HPV Vaccination in Latin America: Global Challenges and Feasible Solutions', *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 39 (2019), e45-52.

⁶⁶⁹ Organización Panamericana de la Salud, 'Primer informe de la OPS sobre las hepatitis en el continente americano | OPS/OMS', (2017).

La Argentina fue el primer país americano en usar una sola dosis contra la hepatitis A en niños de 1 año, una decisión reconocida como innovadora por la OMS. Los positivos resultados de esta estrategia en términos de reducción de casos y trasplantes por fallo hepático fulminante se mantienen hoy en día⁶⁷⁰. Vizzotti et al. (2015) analizó la implementación de esta estrategia de dosis única en la Argentina, observando una disminución sustancial de los casos de hepatitis que pasaron de 157.871 en el período 2000-2004 a 17.784 entre 2006 y 2010 (Figura 108). Esta mejora de resultados en salud se trasladó a una reducción de los costes médicos y no médicos. Los autores concluyeron que la estrategia de dosis única era más sencilla, menos costosa y más efectiva que el esquema estándar de dos dosis⁶⁷¹.

FIGURA 108. CASOS Y TASAS DE HEPATITIS A Y NO ESPECIFICADA. LA ARGENTINA, 2000-2010 Y TASAS DE HEPATITIS A Y NO ESPECIFICADA. LA ARGENTINA, 2000-2010



Fuente: Vizzotti (2015)⁶⁷²

Por su parte, la vacunación de la hepatitis B a todos los recién nacidos confiere una protección del 98% al 100% contra la enfermedad, además de proteger a las futuras generaciones de contraer esta infección a lo largo de su vida⁶⁷³. La vacuna contra el VHB ha estado disponible desde 1982 como una serie de tres dosis que puede prevenir la infección crónica y sus secuelas. En 2017, 186 países habían introducido la vacunación contra el VHB, y a nivel mundial la cobertura de vacunación de 3 dosis entre los niños alcanzó el 84% (Figura 109)⁶⁷⁴. En la Argentina, la cobertura de la tercera dosis de la vacuna del VHC es del 81% en 2021, una tasa que ha decrecido durante los últimos años, ya que en 2015 se situaba en el 94%⁶⁷⁵.

⁶⁷⁰ PAHO/WHO, 'Un freno a la hepatitis A en Argentina', (2018).

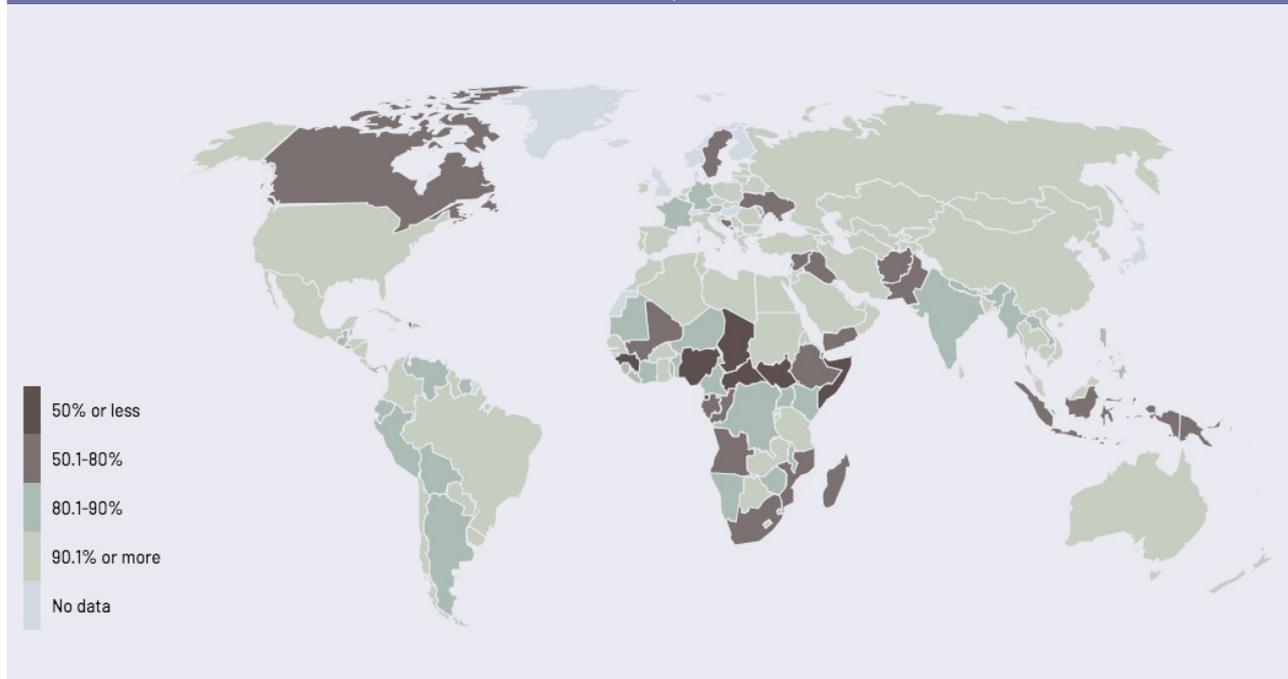
⁶⁷¹ Vizzotti C., Pippo T., Fernández H., Orellano P., 'Análisis económico de la estrategia de vacunación contra la hepatitis A con dosis única en Argentina', (2015), 7.

⁶⁷² Vizzotti, Pippo, Fernández, and Orellano, 'Análisis económico de la estrategia de vacunación contra la hepatitis A con dosis única en Argentina'.

⁶⁷³ OMS, 'Hepatitis B'.

⁶⁷⁴ The Cancer Atlas, 'Vaccines'.

⁶⁷⁵ WHO, 'Hepatitis B vaccination coverage'.

FIGURA 109. COBERTURA DE VACUNACIÓN CONTRA LA HEPATITIS B (% DE NIÑOS DE 1 AÑO QUE HAN RECIBIDO TRES DOSIS DE LA VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B), 2017

Fuente: The Cancer Atlas (2017)⁶⁷⁶

Como ya se ha comentado anteriormente, según una modelización publicada en 2021, la vacuna contra el VHB en una cohorte de niños nacidos entre los años 2000 y 2030 podría haber evitado hasta 38 millones de muertes en los 98 países de renta baja y media analizados, siendo el patógeno con el segundo mayor impacto sobre la reducción de la mortalidad (Figura 106B)⁶⁷⁷.

MALARIA

La malaria sigue siendo una de las principales causas de muerte en el mundo, con alrededor de 247 millones de casos y 619.000 muertes relacionadas en 2021. Un 61% de los casos mortales se producen en niños menores de cinco años. Se estima que casi la mitad de la población mundial está en riesgo de contraerla. Los años de pandemia causada por la COVID-19 agravaron el problema, con un aumento de 13 millones de casos de malaria y 63.000 muertes por malaria adicionales entre 2020 y 2021⁶⁷⁸.

Tras tres años sin casos de transmisión, la Argentina fue el segundo país de Latinoamérica certificado libre de malaria, tras Paraguay, en junio de 2018⁶⁷⁹. No hubo casos de malaria a partir de entonces⁶⁸⁰. Según la OMS, la colaboración con el Gobierno de Bolivia fue crítica para lograr estos resultados, ya que entre 2000 y 2010 se fumigaron más de 22.000 hogares en zonas fronterizas y se ofreció diagnóstico y tratamiento⁶⁸¹. La incidencia de la malaria se ha reducido sustancialmente en prácticamente todos los países de América Latina (Figura 110)⁶⁸².

⁶⁷⁶ The Cancer Atlas, 'Vaccines'.

⁶⁷⁷ Li, Mukandavire, Cucunubá, Echeverria Londono, Abbas, Clapham, Jit, Johnson, Papadopoulos, Vynnycky, Brisson, Carter, Clark, de Villiers, Eilertson, Ferrari, Gamkrelidze, Gaythorpe, Grassly, Hallett, Hinsley, Jackson, Jean, Karachaliou, Klepac, Lessler, Li, Moore, Nayagam, Nguyen, Razavi, Razavi-Shearer, Resch, Sanderson, Sweet, Sy, Tam, Tanvir, Tran, Trotter, Truelove, van Zandvoort, Verguet, Walker, Winter, Woodruff, Ferguson, Garske, and Vaccine Impact Modelling Consortium, 'Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030', 98.

⁶⁷⁸ World Health Organization (WHO), 'Fact sheet about malaria', (2022).

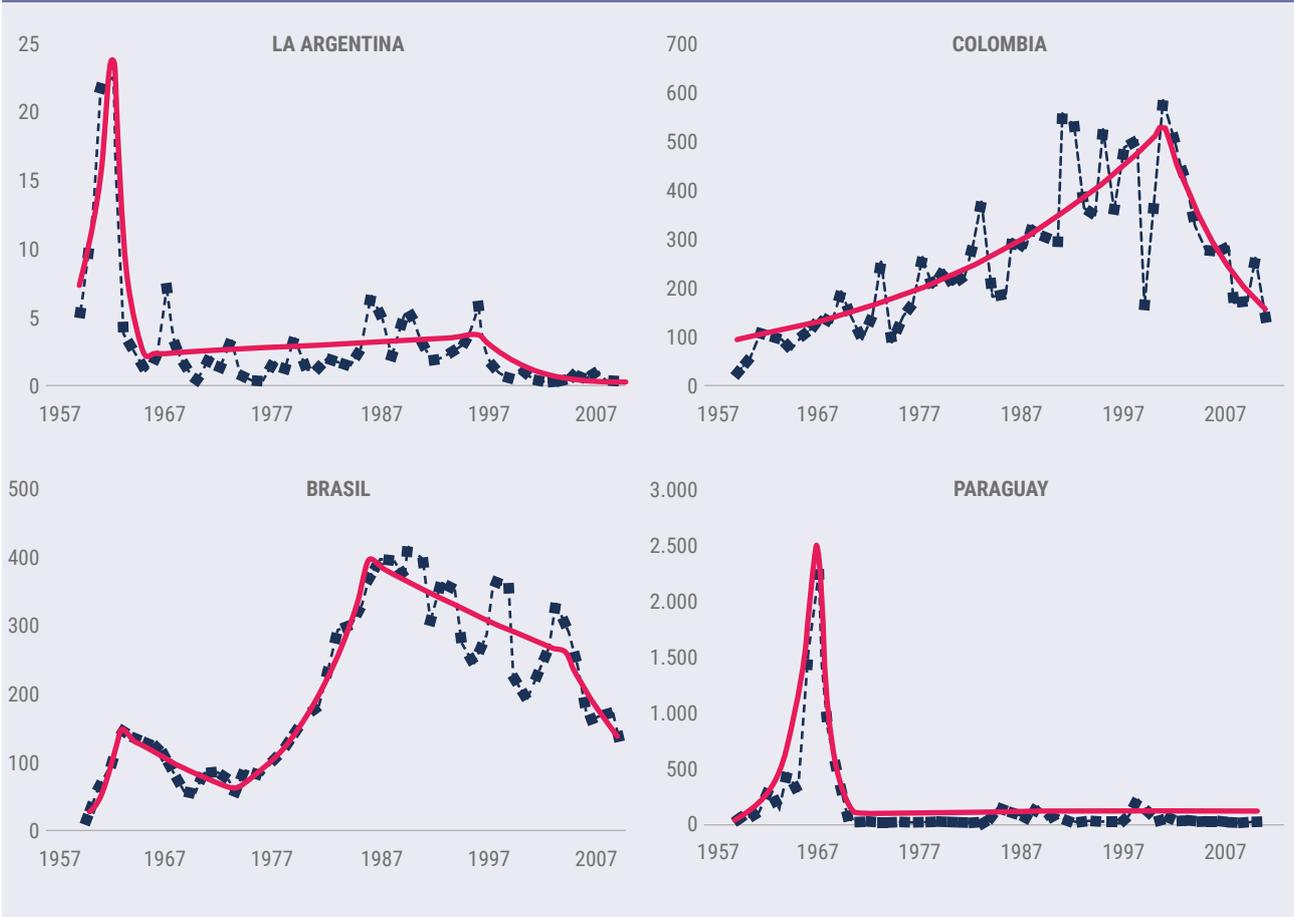
⁶⁷⁹ PAHO/WHO, 'Argentina has been certified as malaria-free country', (2019).

⁶⁸⁰ World Health Organization (WHO), 'World Malaria Report', (2022).

⁶⁸¹ WHO, 'Algeria and Argentina certified malaria-free'.

⁶⁸² Carter K. H., Singh P., Mujica O. J., Escalada R. P., Ade M. P., Castellanos L. G., Espinal M. A., 'Malaria in the Americas: Trends from 1959 to 2011', *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 92/2 (2015), 302-16.

FIGURA 110. CASOS DE MALARIA POR 100.000 HABITANTES EN ALGUNOS PAÍSES DE AMÉRICA LATINA



Fuente: Carter (2015)⁶⁸³

En términos de tratamiento, el mayor avance se produjo en 2015, con la primera vacuna contra la malaria, después de 28 años de investigación. Se realizaron pilotos en Ghana, Kenia y Malawi, con resultados muy positivos del uso de la vacuna, a los que aún se les debe hacer seguimiento a largo plazo⁶⁸⁴. Un estudio clínico, en el que participaron cerca de 15.000 niños de siete países, demostró que la vacuna podría prevenir 4 de cada 10 casos de malaria y 3 de cada 10 casos graves cuando los niños recibían las cuatro dosis indicadas⁶⁸⁵.

⁶⁸³ Carter, Singh, Mujica, Escalada, Ade, Castellanos, and Espinal, 'Malaria in the Americas'.

⁶⁸⁴ Diseases T. L. I., 'Malaria vaccination: a major milestone', *The Lancet Infectious Diseases*, 19/6 (2019), 559.

⁶⁸⁵ Diseases, 'Malaria vaccination'.

3

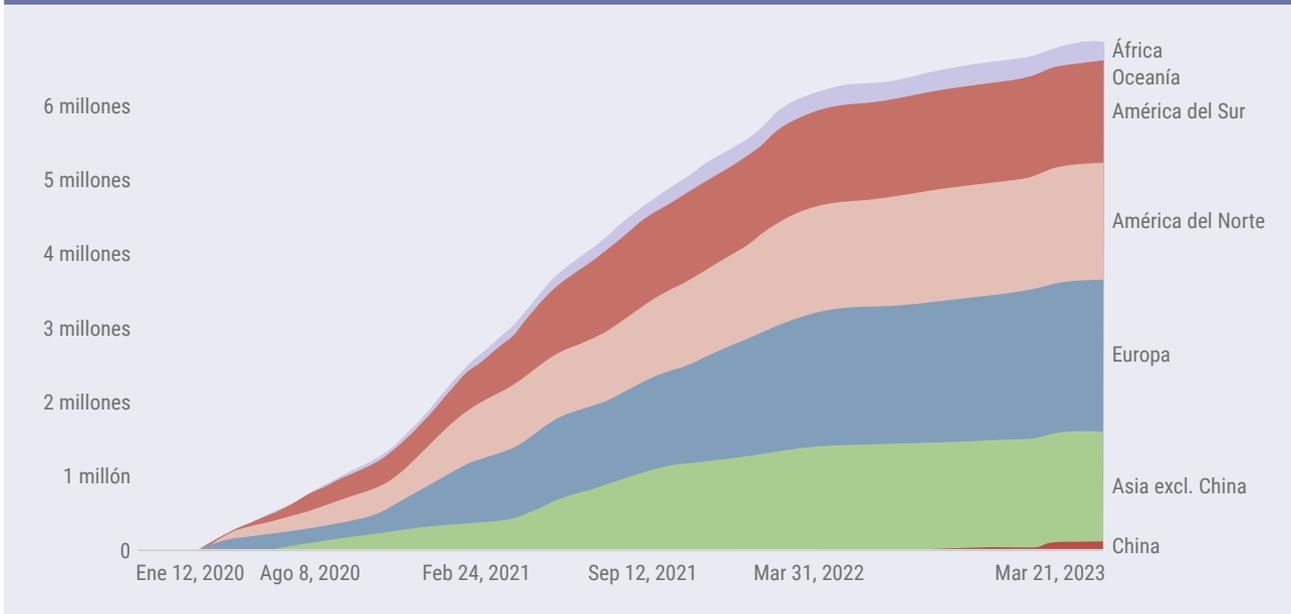
HIGHLIGHTS

- La pandemia mundial causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) supuso un reto sanitario y económico sin parangón, con más de 760 millones de casos en el mundo y 6,9 millones de muertes, de las cuales 1,35 millones se produjeron en América Latina. En la Argentina hubo 10 millones de casos de COVID-19 y más de 130.000 muertes, situándose como la cuarta causa de muerte en 2020.
- La unión de esfuerzos y recursos en todos los procesos relacionados con la investigación y aprobación derivó en una agilización máxima de los tiempos necesarios para el desarrollo de vacunas contra la COVID-19, que fueron una realidad en un plazo inferior a 1 año. Hasta la fecha se han desarrollado 11 vacunas contra la COVID-19, administrándose 13.260 millones de dosis a nivel mundial. La Argentina, con 109,6 millones de dosis, se encuentra entre los países con mayor proporción de vacunados.
- Las vacunas administradas han evitado 14,4 millones de muertes por LA COVID-19 a nivel mundial. Se podría haber evitado otro 20% adicional en países en desarrollo si se hubieran alcanzado los objetivos de vacunación fijados por la OMS.
- En Colombia, se ha estimado que la vacunación ha evitado un 32% de las muertes esperadas en 2021. En Chile,
- En la Argentina, la vacunación también se tradujo en un menor número de casos de COVID, hospitalizaciones y muertes relacionadas. Estar vacunado con una dosis de la vacuna disminuyó un 83% la probabilidad de morir de LA COVID-19, mientras que estar vacunado con dos dosis la disminuyó en un 97%.
- Se estima que la efectividad real de la vacuna Sputnik en la Argentina fue del 79% sobre los casos confirmados de LA COVID-19, del 88% sobre las hospitalizaciones y del 84% sobre las muertes relacionadas con la enfermedad.

3.5.4 LA COVID-19

La pandemia mundial causada por el SARS-CoV-2 (LA COVID-19) supuso un reto sanitario y económico sin parangón. Entre marzo de 2020 y marzo de 2023 se han confirmado 761 millones de casos de COVID-19 en el mundo (casi un 10% de la población mundial), y 6,9 millones de muertes⁶⁸⁶, de las cuales 1,35 millones se produjeron en América Latina (Figura 111)⁶⁸⁷.

FIGURA 111. DEFUNCIONES CONFIRMADAS ACUMULADAS POR LA COVID-19, POR REGIÓN, ENTRE ENERO DE 2020 Y MARZO DE 2023



Fuente: Our World in Data (2023)⁶⁸⁸

En la Argentina se han confirmado más de 10 millones de casos de LA COVID-19 y 130.472 muertes relacionadas, lo que supone una tasa de 289 muertes por 100.000 habitantes, por encima de países como Colombia, México o Uruguay (Figura 112)⁶⁸⁹. En 2020, la COVID-19 fue la cuarta causa de muerte en la Argentina, con 53.222 defunciones, solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares (97.231), neoplasias (61.740) y las enfermedades respiratorias (54.601)⁶⁹⁰.

⁶⁸⁶ World Health Organization (WHO), 'WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard', (2023).

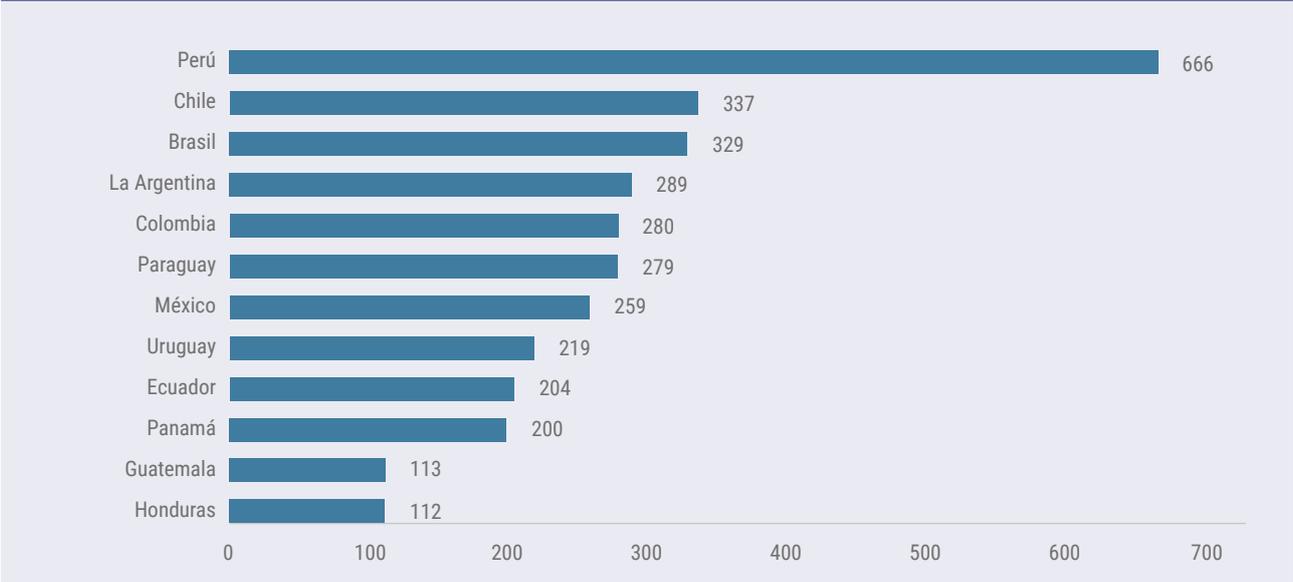
⁶⁸⁷ Our World in Data, 'Coronavirus Pandemic (COVID-19)', (2023), 202.

⁶⁸⁸ Our World in Data, 'Coronavirus Pandemic (COVID-19)', 202.

⁶⁸⁹ World Health Organization (WHO), 'WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard'.

⁶⁹⁰ Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud, 'Estadísticas - Mortalidad', (2022).

FIGURA 112. DEFUNCIONES ACUMULADAS POR LA COVID-19 POR CADA 100.000 HABITANTES EN PAÍSES DE AMÉRICA LATINA, ENTRE MARZO DE 2020 Y MARZO DE 2023



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Coronavirus Dashboard (2023)⁶⁹¹

Así, el exceso de mortalidad derivado de la COVID-19 ha influido en una merma (temporal) de la esperanza de vida. En la Argentina, se ha estimado una reducción promedio de la esperanza de vida al nacer en 2020 de 1,47 años en los hombres y de 1,35 años en las mujeres, con diferencias sustanciales entre provincias (Figura 113)⁶⁹².

⁶⁹¹ World Health Organization (WHO), 'WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard'.

⁶⁹² PouS. A., DiazM. D. P., GonzalezL. M., 'The impact of the COVID-19 pandemic on mortality: life expectancy reduction and geographical disparities in Argentina', *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 25 (2022), e220018.

FIGURA 113. EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER Y TASAS DE MORTALIDAD PREMATURA ESTANDARIZADAS POR EDAD PARA HOMBRES (A) Y MUJERES (B) EN PROVINCIAS DE LA ARGENTINA, 2010-2020

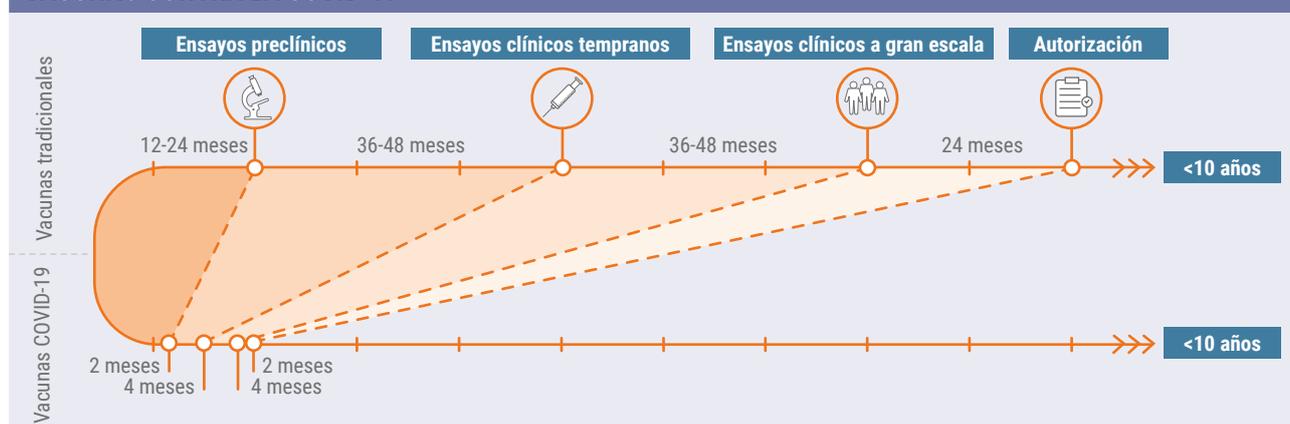


Fuente: Pou (2022)⁶⁹³

693 Pou, Diaz, and Gonzalez, 'The impact of the COVID-19 pandemic on mortality'.

El coronavirus tuvo un impacto sin precedentes en el último siglo en términos de salud e impacto económico, pero también supuso un cambio histórico en cuanto al desarrollo de su vacuna. La unión de esfuerzos y recursos en todos los procesos relacionados con la investigación, desarrollo y aprobación de la vacuna derivó en una agilización máxima de los tiempos. Así, si el tiempo promedio de desarrollo de una vacuna tradicional ronda los 10 años, la vacuna de la COVID-19 fue una realidad en un plazo inferior a 1 año (Figura 114)⁶⁹⁴.

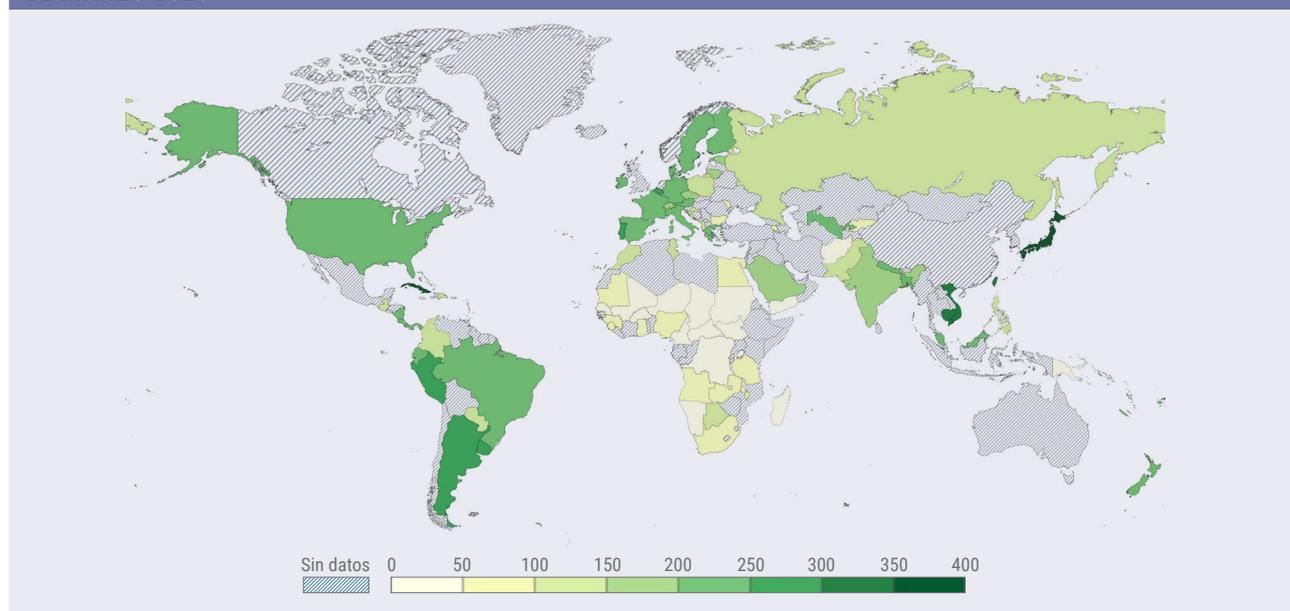
FIGURA 114. COMPARACIÓN DE LOS TIEMPOS DE DESARROLLO DE LAS VACUNAS TRADICIONALES Y DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19



Fuente: Excler (2022)⁶⁹⁵

En total, hasta la fecha se han desarrollado 11 vacunas contra la COVID-19, administrándose 13.260 millones de dosis a nivel mundial⁶⁹⁶. La Argentina, con 109,6 millones de dosis (242,6 dosis por 100 habitantes; 91% de la población vacunada), se encuentra entre los países con mayor proporción de vacunados (Figura 115), si bien solo el 77% de la población tiene pauta completa⁶⁹⁷.

FIGURA 115. DOSIS TOTALES DE LA VACUNA DE LA COVID-19 ADMINISTRADAS POR 100 PERSONAS, A FECHA DE MARZO 2023



Fuente: WHO Coronavirus Dashboard (2023)⁶⁹⁸

⁶⁹⁴ Excler JL, Privor-Dumm L, Hotez P, Gilbert S, Thompson D, A new era for vaccine innovation: harnessing the lessons learned from COVID-19, (2022).

⁶⁹⁵ Excler JL, Privor-Dumm L, Hotez P, Gilbert S, and Thompson D, A new era for vaccine innovation: harnessing the lessons learned from COVID-19.

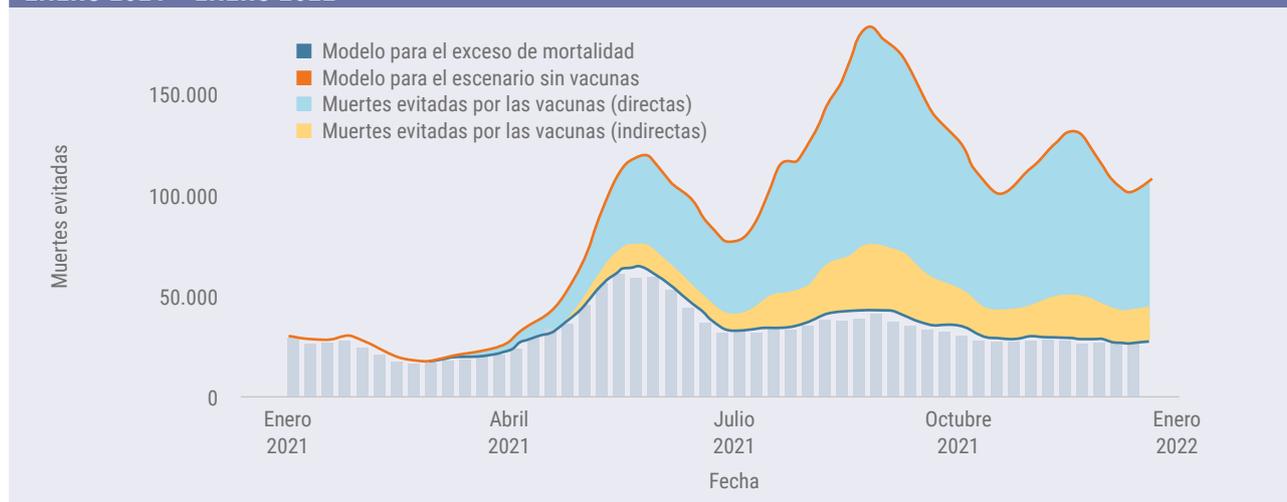
⁶⁹⁶ Our World in Data, 'Coronavirus Pandemic (COVID-19)'; World Health Organization (WHO), 'COVID19 Vaccine Tracker', (2023).

⁶⁹⁷ Our World in Data, 'Coronavirus Pandemic (COVID-19)'.

⁶⁹⁸ World Health Organization (WHO), 'WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard'.

Multitud de estudios han tratado de estimar el número de muertes evitadas gracias a las vacunas de la COVID-19, con modelos matemáticos que estimaban la situación contrafactual de carencia de vacunas. Por ejemplo, Watson (2022) estimó el impacto global del primer año de los programas de vacunación contra la COVID-19 a nivel mundial (185 países)⁶⁹⁹, en base a las muertes oficiales reportadas. Según sus cálculos, con 26 muertes evitadas por cada 10.000 vacunas, las vacunas administradas han evitado 14,4 millones de muertes por COVID-19 (IC95%: 13,7-15,9) a nivel mundial (Figura 116). Además, concluyen que se podría haber evitado otro 20% adicional en países en desarrollo si se hubieran alcanzado los objetivos de vacunación fijados por la OMS.

FIGURA 116. MUERTES GLOBALES POR LA COVID-19 EVITADAS GRACIAS A LA VACUNACIÓN EN EL MUNDO, ENERO 2021 – ENERO 2022



Fuente: Watson (2022)⁷⁰⁰

Por otro lado, se ha estimado que, solo en Estados Unidos, sin programas de vacunación, habría habido 120 millones infecciones más. Así, las vacunas administradas han evitado 18,5 millones de hospitalizaciones y 3,2 millones de muertes⁷⁰¹.

En los países de América Latina, la llegada de la vacuna fue más tardía que en Estados Unidos o en Europa, lo que retrasó la contención del virus en la región y generó inequidades, que se sumaron a otros problemas de falta de preparación del sistema sanitario ante la pandemia⁷⁰². No obstante, una vez incorporadas, la tasa de vacunación en América Latina fue elevada, lo que permitió remitir el número de casos y evitar hospitalizaciones y muertes. El exceso de mortalidad, definido como el aumento de la mortalidad por todas las causas en relación con la mortalidad esperada, se considera en general un indicador objetivo del número de muertes por LA COVID-19.

En este sentido, un trabajo reciente recopiló datos semanales, mensuales o trimestrales de mortalidad por todas las causas de 103 países y territorios, disponibles abiertamente como World Mortality Dataset, para calcular el exceso de mortalidad en cada país durante la pandemia. Observaron que, en varios de los países más afectados por la pandemia, la mortalidad por todas las causas fue superior a la media. Así, en países como Perú, Ecuador, Bolivia o México, el exceso de mortalidad fue superior al 50% de la mortalidad anual prevista⁷⁰³.

En Colombia, se ha estimado que la vacunación ha evitado 22.000 muertes de personas mayores de 60 años, lo que supone un 32,4% de las muertes esperadas en 2021⁷⁰⁴. La proporción de muertes evitadas aumenta con la

⁶⁹⁹ Watson O. J., Barnsley G., Toor J., Hogan A. B., Winskill P., Ghani A. C., 'Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study', *The Lancet Infectious Diseases*, 22/9 (2022), 1293–1302.

⁷⁰⁰ Watson, Barnsley, Toor, Hogan, Winskill, and Ghani, 'Global impact of the first year of COVID-19 vaccination'.

⁷⁰¹ Fitzpatrick M, 'Two Years of U.S. COVID-19 Vaccines Have Prevented Millions of Hospitalizations and Deaths', (2022).

⁷⁰² Schwalb A., Armyra E., Méndez-Aranda M., Ugarte-Gil C., 'COVID-19 in Latin America and the Caribbean: Two years of the pandemic', *Journal of Internal Medicine*, 292/3 (2022), 409–27.

⁷⁰³ Karlinsky A., Kobak D., 'Tracking excess mortality across countries during the COVID-19 pandemic with the World Mortality Dataset', *eLife*, 10 (2021), e69336.

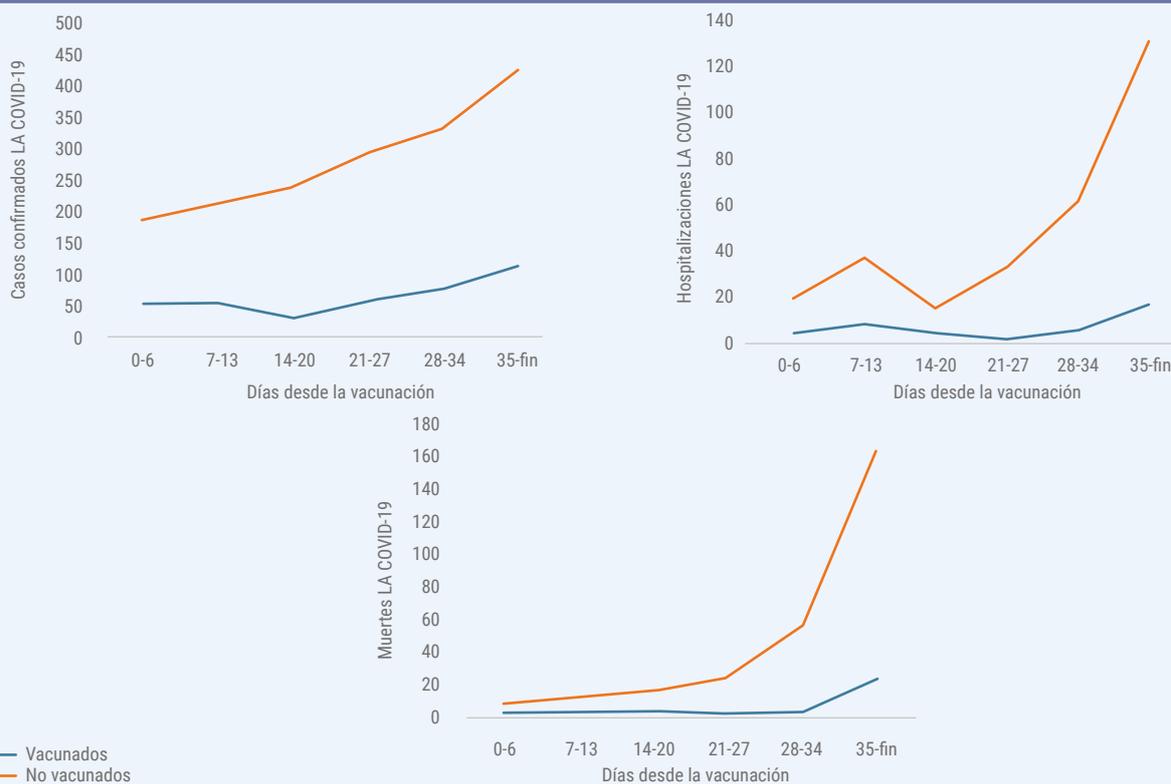
⁷⁰⁴ Rojas-Botero M. L., Fernández-Niño J. A., Arregocés-Castillo L., Ruiz-Gómez F., 'Estimated number of deaths directly avoided because of COVID-19 vaccination among older adults in Colombia in 2021: an ecological, longitudinal observational study', *F1000Research*, 11 (2022), 198.

edad: se evitó un 21,7% de muertes entre los 60-69 años, un 33,8% de muertes entre los 70-79 años y un 40,6% de muertes entre las personas de 80 años y más.

Por su parte, según un trabajo realizado en Chile a partir de una cohorte de 10,2 millones de personas, se ha estimado que la efectividad de la vacunación completa con CoronaVac fue del 65,9% (IC95%: 65,2-66,6%) para la prevención de la COVID-19, del 87,5% (IC95%: 86,7-88,2%) para la prevención de la hospitalización, del 90,3% (IC95%: 89,1-91,4%) para la prevención de ingreso en UCI y del 86,3% (IC95%: 84,5-87,9%) para la prevención de muertes relacionadas con la COVID⁷⁰⁵.

En la Argentina, distintos trabajos han analizado cómo la vacunación se tradujo en un menor número de casos de LA COVID, hospitalizaciones y muertes relacionadas. Un trabajo realizado en la provincia de Córdoba concluyó que, para la población general, estar vacunado con una dosis de la vacuna en el periodo enero-junio 2021 disminuyó un 98,8% la probabilidad de enfermar y 83% la de morir; estar vacunado con dos dosis disminuyó un 99,3% la probabilidad de enfermar y 96,5% de morir, respecto de quienes no recibieron vacuna⁷⁰⁶. Por su parte, González et al (2021) realizaron el primer estudio sobre la efectividad de la vacuna Sputnik en vida real, en este caso en una cohorte retrospectiva de 60-79 años de la provincia de Buenos Aires⁷⁰⁷. Según sus estimaciones, la efectividad de la vacuna fue del 78,6% sobre los casos confirmados de LA COVID-19, del 87,6% sobre las hospitalizaciones y del 84,4% sobre las muertes relacionadas con la enfermedad, siendo alta en todos los subgrupos de edad analizados (Figura 117).

FIGURA 117. NÚMERO DE CASOS, HOSPITALIZACIONES Y MUERTES RELACIONADAS CON LA COVID-19 ENTRE PERSONAS DE 60-79 AÑOS VACUNADAS Y NO VACUNADAS DE LA COVID-19, LA ARGENTINA



Fuente: elaboración propia a partir de González (2021)⁷⁰⁸

705 JaraA., UndurragaE. A., GonzálezC., ParedesF., FontecillaT., JaraG., PizarroA., AcevedoJ., LeoK., LeonF., SansC., LeightonP., SuárezP., García-EscorzaH., AraosR., 'Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile', *The New England Journal of Medicine*, 385/10 (2021), 875-84.

706 ScruzziG. F., AballayL. R., CarreñoP., Díaz RousseauG. A., FranchiniC. G., CecchettoE., WillingtonA. P., BarbásM. G., LópezL., '[Vaccination against SARS-CoV-2 and its relationship with illness and death from COVID-19 in Argentina] Vacinação contra SARS-CoV-2 e sua relação com doença e morte por COVID-19 na Argentina', *Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health*, 46 (2022), e39.

707 GonzálezS., OlszevickiS., SalazarM., CalabriaA., RegairazL., MarínL., CamposP., VarelaT., MartínezV. V. G., CerianiL., GarcíaE., KreplakN., PifanoM., EstenssoroE., MarsicoF., 'Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina', *EClinicalMedicine*, 40 (2021), 101126.

708 González, Olszevicki, Salazar, Calabria, Regairaz, Marín, Campos, Varela, Martínez, Ceriani, García, Kreplak, Pifano, Estenssoro, and Marsico, 'Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79'.

3

HIGHLIGHTS

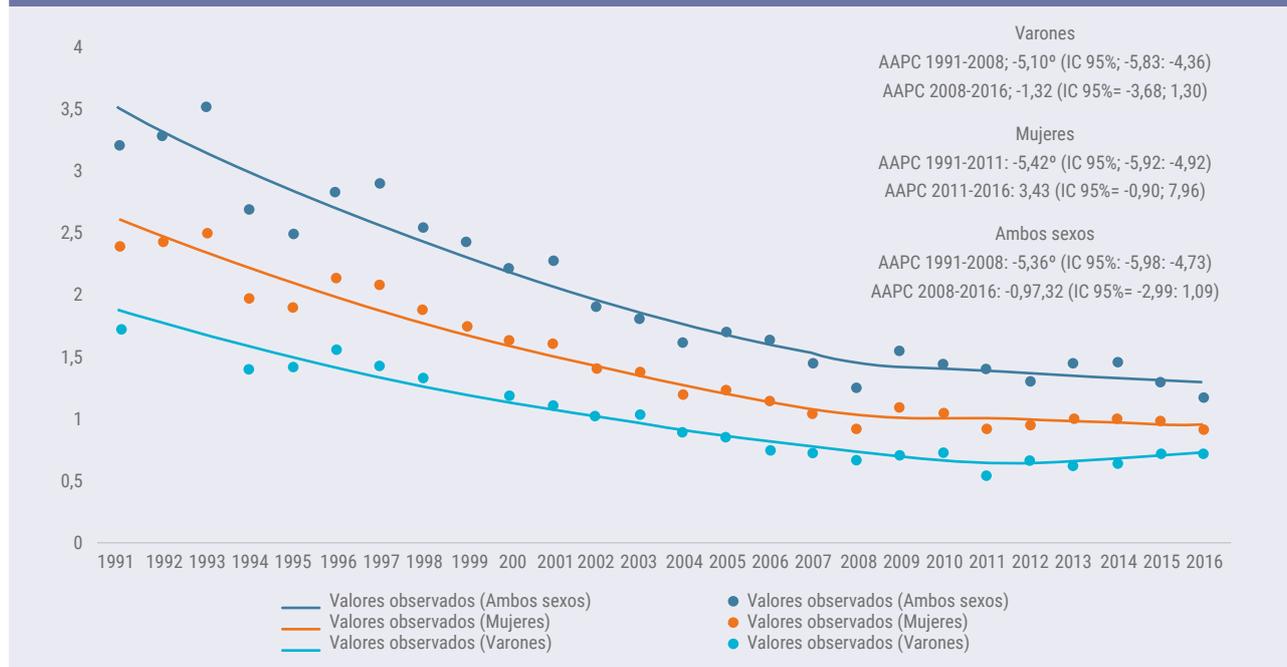
- Las enfermedades tropicales desatendidas tienen una alta carga socioeconómica en la región de Latinoamérica, por lo que su prevención y tratamiento con un perfil adecuado de eficacia y seguridad es fundamental.
- En la Argentina, gracias a la mejora de las condiciones de vida y la prevención, también se ha reducido la mortalidad y los casos de estas enfermedades durante los últimos años.
- La tuberculosis se posiciona como una de las enfermedades infecciosas con mayor mortalidad en todo el mundo. En la Argentina, la mortalidad por tuberculosis ha seguido una tendencia decreciente en los últimos años, con unas 700 muertes anuales en 2021.
- Desde la introducción de la vacuna contra la tuberculosis en la Argentina, se ha reducido en un 19% la incidencia para todos los casos de tuberculosis y en un 65% la de casos de meningitis en menores de 4 años. Para el tratamiento de la infección latente de tuberculosis, los regímenes de antibioterapia han demostrado ser eficaces y seguros.
- Se calcula que el parásito causante de la enfermedad de Chagas ha infectado a entre 6 y 7 millones de personas en el mundo, con otros 70 millones de personas en riesgo en la región de las Américas, especialmente en la Argentina, que se considera el país con mayor prevalencia de la enfermedad, con un 4% de la población infectada.
- No existe una vacuna contra la enfermedad de Chagas y la terapia actual se basa en fármacos que han demostrado ser altamente eficaces para interrumpir la transmisión congénita y mejorar la evolución clínica del infectado cuanto antes reciba tratamiento. Así, se ha logrado una seroconversión negativa en el 64% de los pacientes cuando se trataban antes de los 15 años de enfermedad, frente al 32,6% cuando se trataba a partir de 15 años y más.
- La incidencia del dengue ha aumentado enormemente en el mundo. En la Argentina, en 2023 se han batido récords de fallecidos por dengue (32) y la mayoría de las provincias han notificado casos autóctonos.
- Actualmente existen dos vacunas contra el dengue: la primera está aprobada en la Argentina para personas de 6 a 45 años infectados previamente y tiene una eficacia del 64,7%; la segunda, todavía no autorizada en la Argentina, tiene una eficacia general del 80,2% y está recomendada para una población más extensa, desde los 4 hasta de 60 años, sin requerir una infección de dengue previa.

3.5.5 OTRAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES EN LA REGIÓN

Además de las enfermedades ya mencionadas, la Región de América Latina sufre de una serie de enfermedades tropicales transmisibles, también conocidas como enfermedades infecciosas desatendidas u olvidadas. Estas patologías tienen consecuencias devastadoras en el ámbito social, económico y de salud para mil millones de personas, aunque generalmente afectan de manera desproporcionada a poblaciones empobrecidas en zonas rurales, zonas de conflicto y regiones de difícil acceso sin atención sanitaria de calidad⁷⁰⁹. Se relacionan con una elevada carga socioeconómica en la región, que algunos autores asemejan a la del VIH/SIDA⁷¹⁰.

Entre estas enfermedades tropicales desatendidas donde tanto la prevención como el tratamiento son relevantes, se encuentran la enfermedad de Chagas, el dengue, el virus del Zika, el paludismo, la malaria o la tuberculosis, entre otras⁷¹¹. En 2019, la tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes por enfermedades transmisibles en la Argentina (97,1) se situaba por encima de otros países de su entorno como Chile (29,5) o Uruguay (40,1) y por debajo de países como Bolivia (136,8) o Guatemala (144,2)⁷¹². En un análisis del porcentaje medio de cambio anual de las tasas de mortalidad por enfermedades tropicales desatendidas en la Argentina, se ha observado un significativo descenso de la mortalidad por estas causas entre 1991 y 2016 para ambos sexos, que se ha relacionado con la implementación de programas específicos nacionales (por ejemplo, el Programa Nacional de Chagas), otros programas provinciales y las mejoras de las condiciones de vida en la región⁷¹³ (Figura 118).

FIGURA 118. TENDENCIA DE LAS TASAS DE MORTALIDAD AJUSTADAS POR EDAD Y SEXO (POR 100.000) POR ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS EN LA ARGENTINA, 1991-2016



Notas: AACP: porcentaje medio de cambio anual. Se han incluido la enfermedad de Chagas, la equinococosis y la lepra.

Fuente: Macías y Hernández (2019)⁷¹⁴

⁷⁰⁹ WHO, 'Neglected tropical diseases', (2023).

⁷¹⁰ Hotez P. J., Bottazzi M. E., Franco-Paredes C., Ault S. K., Periago M. R., 'The Neglected Tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: A Review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination', *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2/9 (2008), e300.

⁷¹¹ Dueñas A. S., Gobel N. D., Motasí F. M., 'Aspectos relevantes de las enfermedades infecciosas desatendidas', *Panorama. Cuba y Salud*, 16/2 (2021), 127-34.

⁷¹² OPS/OMS, 'Tablero de los indicadores básicos', (2021).

⁷¹³ Macías G., Hernández H., 'Tendencia temporal y distribución espacial de la mortalidad por enfermedades tropicales desatendidas en Argentina entre 1991 y 2016', *Revista Panamericana de Salud Pública*, 67 (2019), 1.

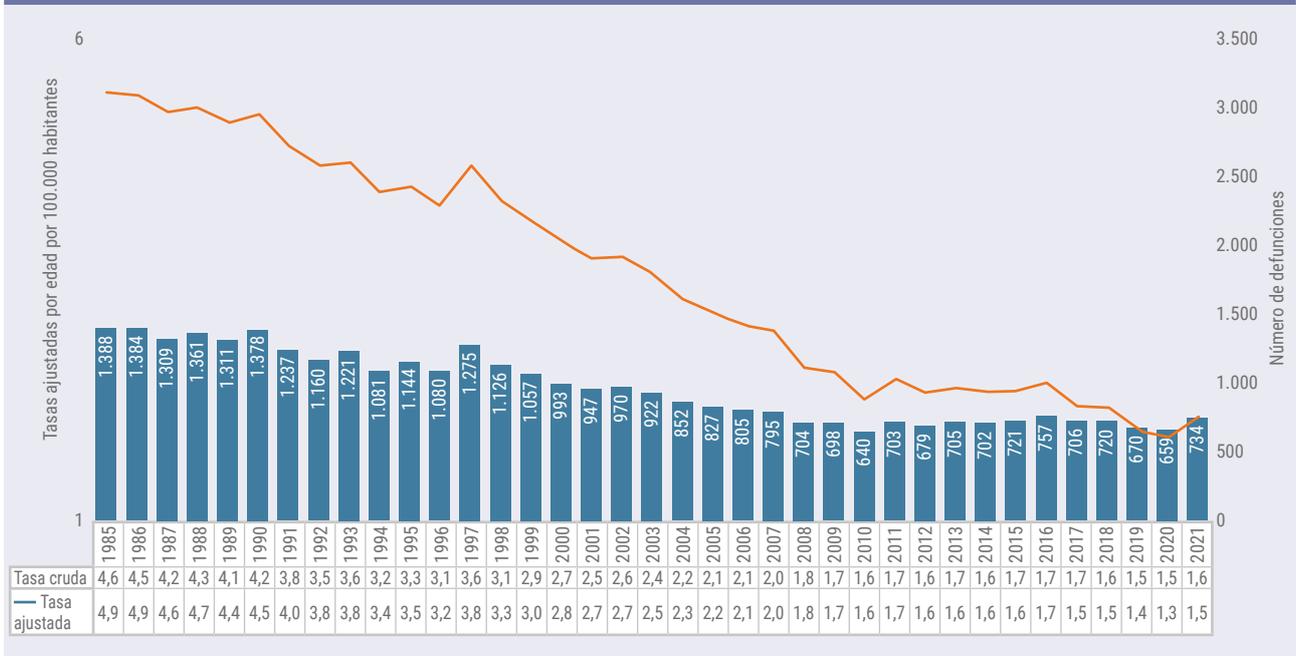
⁷¹⁴ Macías and Hernández, 'Tendencia temporal y distribución espacial de la mortalidad por enfermedades tropicales desatendidas en Argentina entre 1991 y 2016'.

TUBERCULOSIS

La tuberculosis es una enfermedad bacteriana prevenible que afecta a los pulmones. Aunque su mortalidad ha disminuido un 22% entre 2000 y 2015⁷¹⁵, sigue siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor mortalidad del mundo. En 2021, se estima que 10,6 millones de personas enfermaron de tuberculosis, y 1,6 millones murieron por esta causa, de las cuales 187.000 tenían coinfección con el VIH⁷¹⁶.

Recientemente, los años de progreso en la lucha contra la tuberculosis se han visto revertidos por la pandemia causada por la COVID-19 y las desigualdades socioeconómicas, lo que ha aumentado la carga sobre los afectados, especialmente los más vulnerables⁷¹⁷. En 2020, los 30 países con una carga elevada de tuberculosis representaron el 86% de los nuevos casos de la enfermedad, siendo la mayor parte de ellos países asiáticos y africanos⁷¹⁸. La Argentina es un país de mediana incidencia de tuberculosis⁷¹⁹, con una tasa de 27,4 casos por cada 100 mil habitantes en 2023 y aproximadamente el 60% diagnosticados en la población joven y en edad productiva (15 a 44 años). Según datos del Ministerio de Sanidad de la Nación, la mortalidad por tuberculosis ha seguido una tendencia decreciente en las últimas décadas, hasta situarse en unas 700 muertes anuales por esta enfermedad (Figura 119)⁷²⁰.

FIGURA 119. TENDENCIA DE LA MORTALIDAD POR TUBERCULOSIS. LA ARGENTINA, 1985-2021



Fuente: Ministerio de Salud Argentina (2023)⁷²¹

A nivel mundial, la tasa de incidencia de la tuberculosis se ha ido reduciendo alrededor de un 2% anualmente y, entre 2015 y 2020, la reducción acumulada fue del 11%. Se ha propuesto en una de las metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible relacionadas con la salud acabar con la epidemia de tuberculosis para 2030⁷²². Para algunos autores, alcanzar estos objetivos exigiría alcanzar una reducción de la incidencia del 10% hasta 2025 y

⁷¹⁵ BCG Vaccines, Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections, (2017).

⁷¹⁶ OPS/OMS, 'Tuberculosis', (2021).

⁷¹⁷ OPS/OMS, 'Tuberculosis'.

⁷¹⁸ WHO, 'Tuberculosis. Datos clave', (2021).

⁷¹⁹ Kantorl. N., 'BCG, nuevas vacunas y la eliminación de la tuberculosis', Medicina (Buenos Aires), 79/1 (2019), 71-73.

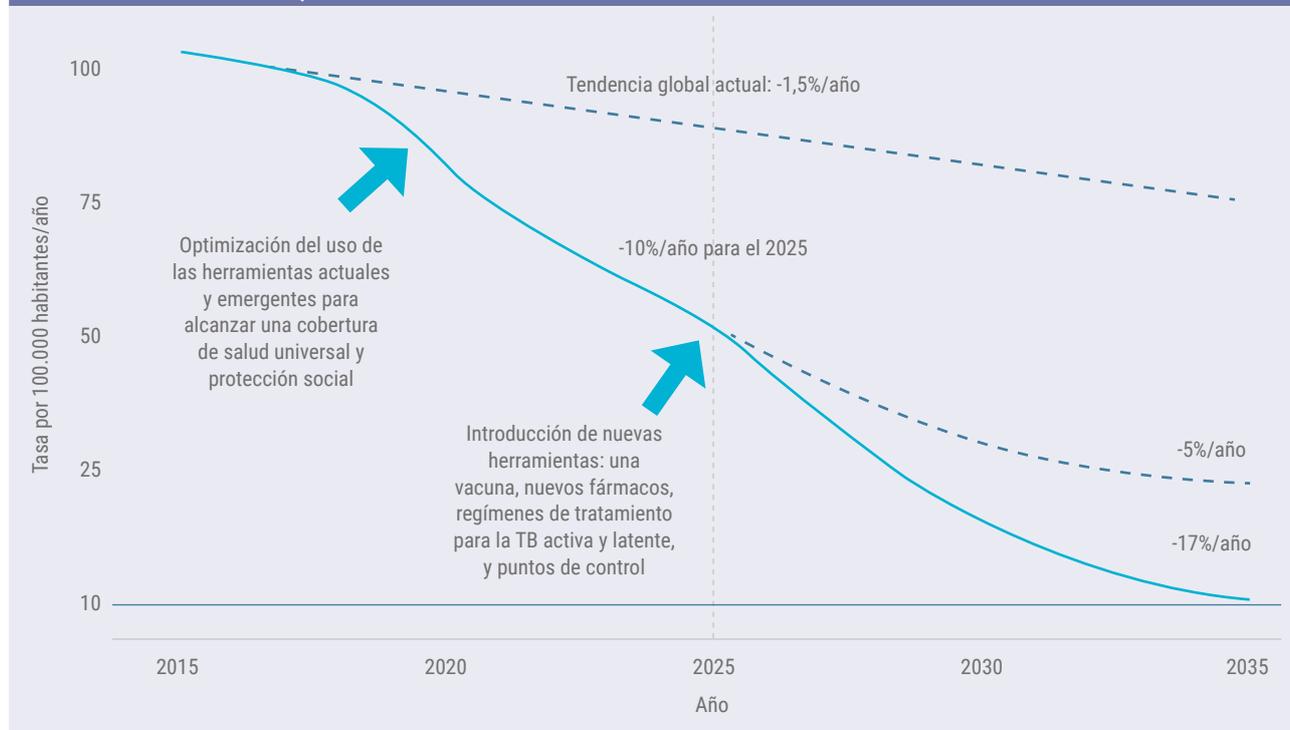
⁷²⁰ Ministerio de Salud, Argentina, Boletín No6 Tuberculosis y lepra en la Argentina, (2023).

⁷²¹ Ministerio de Salud, Argentina, Boletín No6 Tuberculosis y lepra en la Argentina.

⁷²² WHO, 'Tuberculosis. Datos clave'.

del 17% hasta 2050 (Figura 120)⁷²³. Estas mejoras tendrían que venir de la mano, por un lado, de la optimización del control de la tuberculosis y, por otro lado, del desarrollo de un arsenal más potente de métodos diagnósticos, medicamentos y vacunas⁷²⁴.

FIGURA 120. EVOLUCIÓN PREVISTA EN LA TASA GLOBAL DE INCIDENCIA DE LA TUBERCULOSIS HACIA LOS OBJETIVOS MARCADOS, 2015-2035



Fuente: adaptación de Bloom et al (2017)⁷²⁵ a partir de la OMS

A lo largo de las últimas décadas se han producido avances terapéuticos muy relevantes para controlar la enfermedad. La mortalidad por tuberculosis descendió un 18,7% en el periodo 1990-2010 y un 22% en el periodo 2000-2015⁷²⁶. Se estima que gracias a los tratamientos y al diagnóstico temprano se salvaron 66 millones de vidas entre 2000 y 2020⁷²⁷.

La vacuna más utilizada frente a la tuberculosis es la BCG, con más de 120 millones de dosis administradas anualmente, lo que la convierte, hasta el 2021, en la vacuna más empleada en el mundo⁷²⁸. La vacuna BCG presenta distintas fortalezas, ya que puede administrarse al nacer o en cualquier momento después del nacimiento; una sola inoculación produce una positividad duradera; es relativamente estable; y es poco costosa⁷²⁹. En los últimos años, se han establecido distintas tecnologías para el desarrollo de vacunas anti-tuberculosis, como las vacunas celulares, de subunidades proteicas, de ácidos nucleicos y con vectores virales⁷³⁰.

⁷²³ Bloom B. R., Atun R., Cohen T., Fraser H., 'Tuberculosis', in K. K. Holmes, S. Bertozzi, B. R. Bloom, P. Jha (eds.), *Major Infectious Diseases*, (Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017); Dye C., Glaziou P., Floyd K., Raviglione M., 'Prospects for tuberculosis elimination', *Annual Review of Public Health*, 34 (2013), 271-86.

⁷²⁴ Dye, Glaziou, Floyd, and Raviglione, 'Prospects for tuberculosis elimination'.

⁷²⁵ Bloom, Atun, Cohen, and Fraser, 'Tuberculosis'.

⁷²⁶ Bloom, Atun, Cohen, and Fraser, 'Tuberculosis'.

⁷²⁷ WHO, 'Tuberculosis. Datos clave'.

⁷²⁸ Barcat J. A., Kantor I. N., Ritacco V., Barcat J. A., Kantor I. N., Ritacco V., 'Cien años de vacuna BCG', *Medicina (Buenos Aires)*, 81/6 (2021), 1007-14.

⁷²⁹ Holmes K. K., Bertozzi S., Bloom B. R., Jha P., *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 6): Major Infectious Diseases*, (World Bank Publications, 2017).

⁷³⁰ Barcat, Kantor, Ritacco, Barcat, Kantor, and Ritacco, 'Cien años de vacuna BCG'.

A pesar de su antigüedad, la vacuna BCG es efectiva contra la tuberculosis pulmonar y posiblemente contra la meningitis tuberculosa^{731,732}. Así, se estima que la cobertura de la vacuna BCG (del 90%) ha evitado 117.132 muertes por tuberculosis en todo el mundo durante los 15 primeros años de vida de la cohorte de nacimiento considerada. Se estima que por cada 10% de déficit anual de suministro (26 millones de dosis) se producirían 11.713 muertes adicionales⁷³³.

FIGURA 121. NÚMERO ESTIMADO DE MUERTES PEDIÁTRICAS POR TUBERCULOSIS EN EL MUNDO, SEGÚN LA ESCASEZ DE SUMINISTRO DE LA VACUNA



Fuente: adaptación de Harris (2016)⁷³⁴

Según otros trabajos, la vacuna evitaría 29.000 casos de meningitis y 11.500 de tuberculosis miliar (855 y 330 de ellos en Latinoamérica) en los primeros cinco años de vida. En términos globales, la vacuna evita 1 caso de meningitis por cada 3.400 recién nacidos vacunados y 1 caso de tuberculosis miliar por cada 9.300 vacunados. En Latinoamérica, se evitaría 1 caso de meningitis por cada 13.560 vacunados y 1 caso de tuberculosis por cada 36.758 vacunados⁷³⁵.

Otra componente importante del control de la tuberculosis es el tratamiento de la infección latente, donde existen distintos regímenes que han demostrado ser eficaces y seguros (isoniacida y rifampicina)⁷³⁶. Estos compuestos, tanto en régimen de monoterapia, como en distintas combinaciones, se encuentran dentro de la guía sobre el tratamiento de la tuberculosis del Ministerio de Salud de la Nación⁷³⁷. Cabe destacar que, para su curación, la tuberculosis requiere de antibioticoterapia prolongada, lo cual dificulta la adherencia al tratamiento, con una proporción de abandonos que se sitúa entre el 15% y el 30% en aquellos con tratamiento autoadministrado. Según los resultados de un estudio basado en población argentina con tuberculosis de un área de bajo nivel socioeconómico, la proporción final de abandonos y tratamientos completos fue de 21,9% y 76,7%, respectivamente⁷³⁸.

731 MangtaniP, AbubakarI., AritiC., BeynonR., PimpinL., FineP. E. M., RodriguesL. C., SmithP. G., LipmanM., WhitingP. F., SterneJ. A., 'Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58/4 (2014), 470–80.

732 EisenhutM., ParanjothyS., AbubakarI., BracebridgeS., LilleyM., MullaR., LackK., ChalkleyD., McEvoyM., 'BCG vaccination reduces risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* as detected by gamma interferon release assay', *Vaccine*, 27/44 (2009), 6116–20.

733 HarrisR. C., DoddP. J., WhiteR. G., 'The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality', *BMC Medicine*, 14 (2016).

734 Harris, Dodd, and White, 'The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality'.

735 TrunzB. B., FineP., DyeC., 'Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness', *Lancet (London, England)*, 367/9517 (2006), 1173–80.

736 ZennerD., BeerN., HarrisR. J., LipmanM. C., StaggH. R., van der WerfM. J., 'Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis', *Annals of Internal Medicine*, 167/4 (2017), 248.

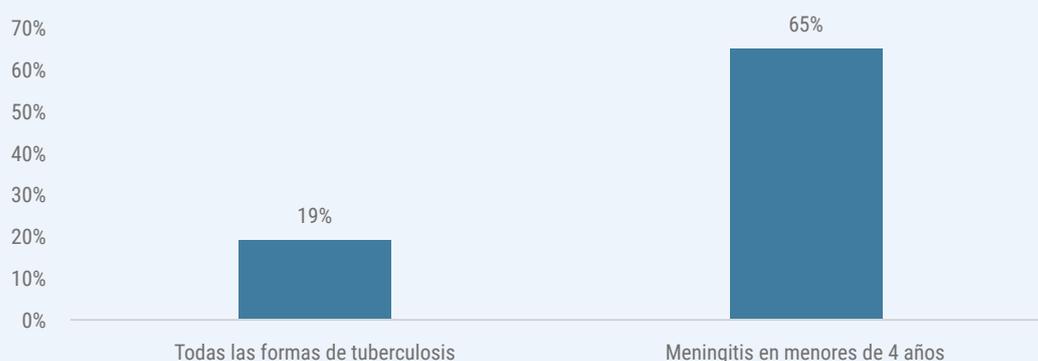
737 Ministerio de Salud de la Nación, *Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con tuberculosis en el primer nivel de atención*.

738 GallegoC., SalomoneC., PoropatA., 'Resultados obtenidos utilizando tratamiento autoadministrado en tuberculosis', *Revista americana de medicina respiratoria*, 17/2 (2017), 148–51.



En la Argentina, la vacuna BCG se introdujo en 1925 y desde entonces, su cobertura de vacunación en menores de 4 años ha ido aumentando, alcanzando un 97% en 2017. Así, la vacuna ha demostrado ser eficaz en prevenir la tuberculosis primaria en general, y en un 100% la meningitis y otras localizaciones extrapulmonares. A nivel nacional, se ha reportado que, gracias a la vacunación, la incidencia de casos entre 2004 y 2019 se ha reducido en un 19% para todos los casos de tuberculosis y en un 65% para los casos de meningitis infantil (< 4 años)⁷³⁹ (Figura 122).

FIGURA 122. REDUCCIÓN DE LAS TASAS DE INCIDENCIA TOTAL DE CASOS DE TUBERCULOSIS POR 100.000 HABITANTES Y DE MENINGITIS EN NIÑOS MENORES DE 4 AÑOS. LA ARGENTINA, 2004 VS 2019



Fuente: adaptación de Barcat (2021)⁷⁴⁰

ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad potencialmente mortal causada por el parásito protozoo *Trypanosoma cruzi*. Se encuentra sobre todo en zonas endémicas de 21 países de las Américas, donde cada año se registran 30.000 nuevos casos, 12.000 muertes en promedio. Se trata de una enfermedad transmisible, aproximadamente 9.000 recién nacidos se infectan durante la gestación, aunque el principal mecanismo de transmisión a los humanos es a través de las heces u orina de insectos triatominos. Es una enfermedad crónica y de difícil detección, de hecho, alrededor de un 70 a 80% de los infectados son asintomáticas toda su vida⁷⁴¹. Además, hasta un 30% de los enfermos presenta alteraciones cardíacas y hasta un 10% alteraciones digestivas, neurológicas o combinadas⁷⁴².

Actualmente se calcula que en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por el parásito causante de la enfermedad de Chagas, y que otros 70 millones de personas en las Américas viven en áreas expuestas al parásito y están por tanto en riesgo de contraer la enfermedad⁷⁴³.

Aunque es una enfermedad endémica de América Latina, también está presente en muchos países desarrollados. Por ejemplo, se estima que en Estados Unidos entre 240.000 y 350.000 personas están infectadas, principalmente inmigrantes de México, Centroamérica y Sudamérica⁷⁴⁴. La Argentina es el país con mayor prevalencia de dicha enfermedad, con un 4% de la población nacional infectada (1.500.000 personas, principalmente del ámbito rural) y 2.000 bebés que nacen cada año con el parásito⁷⁴⁵.

Los sistemas de salud nacionales y ONG locales de la región han hecho grandes esfuerzos para prevenir y erradicar la enfermedad, logrando reducir significativamente los números de nuevos casos. De hecho, según la Guía de la OPS, en 1990 había 30 millones de afectados por Chagas (cinco veces más que hoy en día)⁷⁴⁶.

⁷³⁹ Barcat, Kantor, Ritacco, Barcat, Kantor, and Ritacco, 'Cien años de vacuna BCG'.

⁷⁴⁰ Barcat, Kantor, Ritacco, Barcat, Kantor, and Ritacco, 'Cien años de vacuna BCG'.

⁷⁴¹ OPS/OMS, 'Enfermedad de Chagas'.

⁷⁴² OMS, 'La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)', (2023).

⁷⁴³ OPS/OMS, 'Enfermedad de Chagas'.

⁷⁴⁴ MeymandiS., HernandezS., ParkS., SanchezD. R., ForsythC., 'Treatment of Chagas Disease in the United States', *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 10/3 (2018), 373–88; HochbergN. S., MontgomeryS. P., 'Chagas Disease', *Annals of Internal Medicine*, 176/2 (2023), ITC17–32.

⁷⁴⁵ "¿Cómo? ¿Todavía hay Chagas?", (2019).

⁷⁴⁶ Organización Panamericana de la Salud 2018, *Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas.*, (OPS, 2018).

En la actualidad, los tratamientos farmacológicos antiparasitarios, como benznidazol o nifurtimox, han logrado grandes avances, frenando por completo la transmisión congénita y evitando costosos tratamientos a medio plazo. En la fase crónica de la enfermedad, estos tratamientos pueden frenar o prevenir su progresión y pueden llegar a ser curativos si el tratamiento se administra al poco tiempo de producirse la infección⁷⁴⁷.

Un estudio realizado en la Argentina, y otro similar en España, confirman que los medicamentos son altamente eficaces para interrumpir la transmisión congénita de madres a hijos. En el primer estudio, se detectó una transmisión del 15,3% entre las madres infectadas sin tratamiento, mientras que entre las tratadas con benznidazol, previamente al embarazo, no hubo ningún caso de transmisión⁷⁴⁸. En el estudio español, donde participaron 144 mujeres nacidas en distintos países latinoamericanos, la transmisión congénita fue del 13,2% entre los casos no tratados y del 0% entre los tratados. Además, según los resultados del estudio, el 100% de los bebés tratados antes de los 12 meses de vida fueron curados⁷⁴⁹.

La efectividad del tratamiento no solo ha sido probada para la prevención de la transmisión congénita, sino que ha demostrado tener también un efecto protector sobre la evolución clínica a corto y medio plazo. Así, según el estudio argentino mencionado anteriormente, entre las mujeres tratadas antes de los 15 años se logró una seroconversión negativa del 64%, frente al 32,6% del subgrupo de mujeres tratadas a partir de los 15 años y más y frente al 0% de las no tratadas (Figura 123)⁷⁵⁰.

FIGURA 123. SEROCONVERSIÓN NEGATIVA LOGRADA POR BENZNIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. LA ARGENTINA, 2013

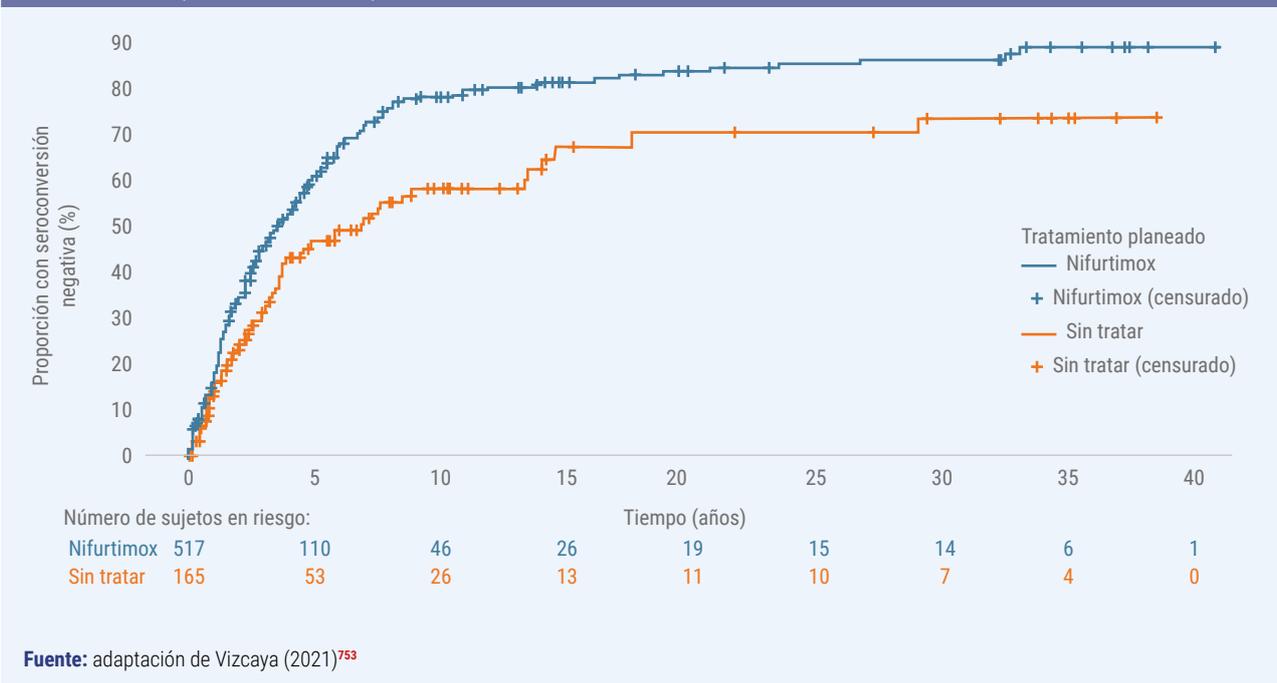


Fuente: adaptación de Fabbro (2014)⁷⁵¹

Aunque la mayoría de las investigaciones se centraron en el benznidazol, recientemente, se analizaron retrospectivamente los datos de adultos diagnosticados de enfermedad de Chagas crónica durante un periodo de 14 años (1967-1980) a partir de registros hospitalarios en la Argentina, con el objetivo de evaluar las seroconversiones negativas entre los individuos que recibieron nifurtimox frente a los que no fueron tratados. El análisis de Kaplan-Meier mostró que, durante el periodo de seguimiento, la tasa de seroconversión negativa fue sistemáticamente mayor entre los pacientes tratados con nifurtimox que entre los no tratados (Figura 124)⁷⁵².

⁷⁴⁷ OMS, 'La enfermedad de Chagas (trypanosomiasis americana)'.
⁷⁴⁸ Fabbro D. L., Danesi E., Olivera V., Codebó M. O., Denner S., Heredia C., Streiger M., Sosa-Estani S., 'Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas', *PLoS neglected tropical diseases*, 8/11 (2014), e3312.
⁷⁴⁹ Murcia L., Simón M., Carrilero B., Roig M., Segovia M., 'Treatment of Infected Women of Childbearing Age Prevents Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR', *The Journal of Infectious Diseases*, 215/9 (2017), 1452-58.
⁷⁵⁰ Fabbro, Danesi, Olivera, Codebó, Denner, Heredia, Streiger, and Sosa-Estani, 'Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas'.
⁷⁵¹ Fabbro, Danesi, Olivera, Codebó, Denner, Heredia, Streiger, and Sosa-Estani, 'Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas'.
⁷⁵² Vizcaya D., Grossmann U., Kleinjung F., Zhang R., Suzart-Wojschnik K., Seu S., Ramirez T., Colmegna L., Ledesma O., 'Serological response to nifurtimox in adult patients with chronic Chagas disease: An observational comparative study in Argentina', *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 15/10 (2021), e0009801.

FIGURA 124. GRÁFICO DE KAPLAN-MEIER PARA LA APARICIÓN DEL CRITERIO DE VALORACIÓN PRIMARIO: SEROCONVERSIÓN NEGATIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS TRATADOS CON NIFURTIMOX O NO TRATADOS, LA ARGENTINA, 1967-1980



DENGUE

El dengue es una infección vírica transmitida por mosquitos, cuya infección causa síntomas gripales leves o incluso ningún síntoma y en ocasiones evoluciona hasta convertirse en un cuadro potencialmente mortal. Se presenta en los climas tropicales y subtropicales de todo el planeta, sobre todo en las zonas urbanas y semiurbanas, y se ha convertido en una de las causas principales de hospitalización y muerte en Asia y América Latina⁷⁵⁴.

En las últimas décadas, ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo, y en la actualidad alrededor de la mitad de la población corre el riesgo de contraer la enfermedad. Según datos de la OMS, cada año se producen entre 100 y 400 millones de infecciones y los casos notificados han pasado de 505.430 a 5.200 millones en 2019⁷⁵⁵. Aunque muchas personas infectadas por este virus no presentan síntomas, se dan casos graves que pueden ser mortales. Según algunos estudios, cada año causa unas 10.000 muertes en todo el mundo⁷⁵⁶.

Tres el primer brote de dengue que llegó al centro de la Argentina en 2009, la provincia también experimentó brotes durante 2016 y 2019, siendo 2016 el año más intenso de estos dos, con 1.014 casos de dengue, de los cuales 929 fueron autóctonos y 85 importados (incidencia total de 2,96 por 10.000 habitantes) (Figura 125). En diciembre de 2020, la mayoría de las provincias argentinas (17 de 23) habían notificado casos autóctonos de dengue desde su reaparición⁷⁵⁷.

⁷⁵³ Vizcaya, Grossmann, Kleinjung, Zhang, Suzart-Woischnik, Seu, Ramirez, Colmegna, and Ledesma, 'Serological response to nifurtimox in adult patients with chronic Chagas disease'.

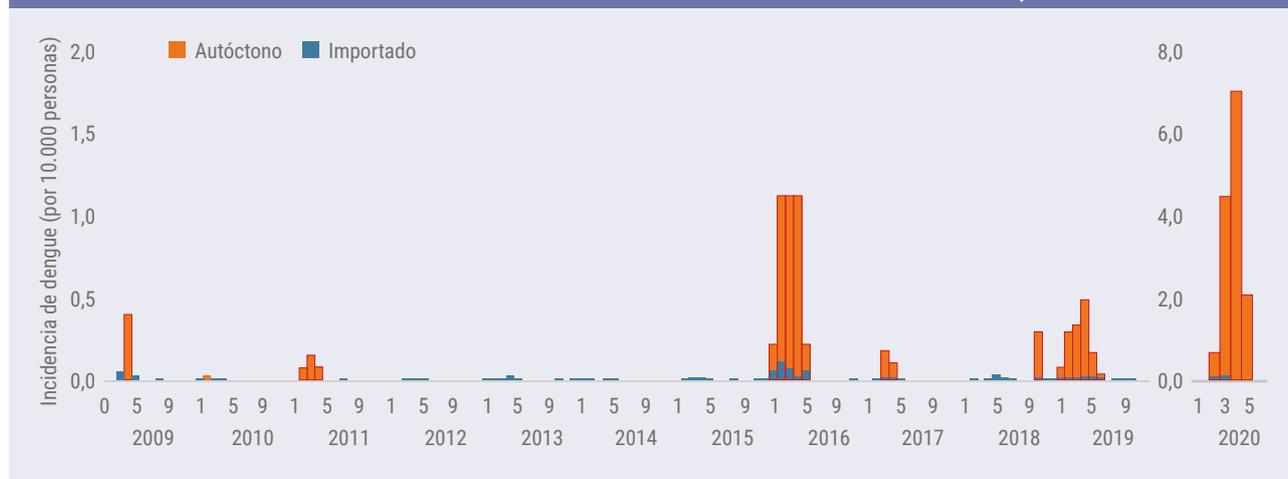
⁷⁵⁴ OMS, 'Dengue y dengue grave'.

⁷⁵⁵ OMS, 'Dengue y dengue grave'.

⁷⁵⁶ Stanaway J. D., Shepard D. S., Undurraga E. A., Halasa Y. A., Coffeng L. E., Brady O. J., Hay S. I., Bedi N., Bensenor I. M., Castañeda-Orjuela C. A., Chuang T.-W., Gibney K. B., Memish Z. A., Rafay A., Ukwaja K. N., Yonemoto N., Murray C. J. L., 'The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013', *The Lancet. Infectious Diseases*, 16/6 (2016), 712-23.

⁷⁵⁷ López M. S., Jordan D. I., Blatter E., Walker E., Gómez A. A., Müller G. V., Mendicino D., Robert M. A., Estallo E. L., 'Dengue emergence in the temperate Argentinian province of Santa Fe, 2009-2020', *Scientific Data*, 8/1 (2021), 134.

FIGURA 125. INCIDENCIA DE CASOS DE DENGUE IMPORTADOS Y AUTÓCTONOS POR MES ENTRE ENERO DE 2009 Y MAYO DE 2020 POR CADA 10.000 HABITANTES DE LA PROVINCIA DE SANTA FE, LA ARGENTINA



Fuente: adaptación de López (2021)⁷⁵⁸

En la Argentina, los contagios notificados de dengue en los primeros meses de 2023 superan a los registrados en el mismo período tanto de 2021 como de 2022. Además, con al menos 32 fallecidos por dengue, el 2023 ya se posiciona como el año con mayor cantidad de fallecidos por dengue en la historia nacional⁷⁵⁹.

Hasta hace poco, no existía un tratamiento específico para la enfermedad, por lo que las estrategias de salud pública se centraban en otras medidas preventivas, como la eliminación de los criaderos de mosquitos. Sin embargo, en 2015 se aprobó la primera vacuna contra el dengue, Dengvaxia[®]⁷⁶⁰. En el estudio clínico, esta vacuna demostró una eficacia del 64,7%, aunque con diferencias en función de la edad y el serotipo de la enfermedad⁷⁶¹. En estudios de eficacia realizados en 10 países endémicos de América Latina y Asia, la vacuna previno 8 de cada 10 hospitalizaciones causadas por dengue y el 93% de los casos graves de dengue, como la forma hemorrágica mortal, durante el período de seguimiento de 25 meses. En pequeños subgrupos sin inmunidad previa para la enfermedad, la eficacia fue marcadamente menor⁷⁶².

Así, actualmente la vacuna está aprobada en cerca de 30 países de Latinoamérica y Asia en donde la carga de la enfermedad es alta. Además, la EMA aprobó la autorización de comercialización de la vacuna en toda la UE en el 2018⁷⁶³. En la Argentina, Dengvaxia[®] fue aprobada en 2017 y actualmente está indicada para personas de 6 a 45 años con infección de dengue previa confirmada mediante una prueba⁷⁶⁴.

Más recientemente, Brasil aprobó el registro de una nueva vacuna con fórmula tetravalente llamada Qdenga. La vacuna ofrece una eficacia general del 80,2% y está recomendada para un público desde los 4 hasta de 60 años, tanto en personas que tuvieron la enfermedad como en las que no. En diciembre de 2022, en la UE se avaló el uso de Qdenga en personas desde los 4 años y su introducción en la Argentina está prevista en un futuro próximo⁷⁶⁵.

⁷⁵⁸ López, Jordan, Blatter, Walker, Gómez, Müller, Mendicino, Robert, and Estallo, 'Dengue emergence in the temperate Argentinian province of Santa Fe, 2009–2020'.

⁷⁵⁹ Infobae, 'Al menos 32 muertes por dengue en Argentina: la cifra es récord y los contagios siguen en aumento', (2023).

⁷⁶⁰ PrompetcharaE., KetloyC., ThomasS. J., RuxrunghamK., 'Dengue vaccine: Global development update', *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, (2019).

⁷⁶¹ VillarL., DayanG. H., Arredondo-GarcíaJ. L., RiveraD. M., CunhaR., DesedaC., ReynalesH., CostaM. S., Morales-RamírezJ. O., CarrasquillaG., ReyL. C., DietzeR., LuzK., RivasE., Miranda MontoyaM. C., Cortés SupelanoM., ZambranoB., LangevinE., BoazM., TornieporthN., SavilleM., NoriegaF., CYD15 Study Group, 'Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America', *The New England Journal of Medicine*, 372/2 (2015), 113–23.

⁷⁶² ANMAT, Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Eficacia y seguridad de la vacuna tetravalente para dengue (Dengvaxia), (2017).

⁷⁶³ EMA, 'Dengvaxia (vacuna tetravalente contra el dengue [viva, atenuada]) Información general sobre Dengvaxia y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE', (2021).

⁷⁶⁴ Infobae, 'Cuáles son las vacunas contra el dengue que se aplican en el mundo y qué sucede en Argentina'.

⁷⁶⁵ Infobae, 'Cuáles son las vacunas contra el dengue que se aplican en el mundo y qué sucede en Argentina'.









AHORRO EN COSTOS DIRECTOS E INDIRECTOS DE LOS MEDICAMENTOS

Como concepto multidimensional, el valor de la innovación farmacéutica también debe ser analizado desde la óptica de la eficiencia económica para el sistema sanitario y para la sociedad en su conjunto. Al prevenir o tratar de manera más eficaz las distintas enfermedades, los medicamentos innovadores pueden inducir una reducción de costos directos o indirectos asociados a estos que compensen total o parcialmente el costo del propio fármaco. A lo largo de este capítulo, mostramos una multitud de ejemplos concretos en los cuales los fármacos han redundado en una optimización de los recursos, tanto sanitarios como no sanitarios, que sería necesario contemplar para aproximar su valor social.

**«Medicina solo hay
una y es efectiva
cuando tiene una
evidencia científica
detrás que la respalde»**

J. M. Mulet

El contenido del presente capítulo ha sido elaborado con la colaboración de autores locales:
Natalia Jorgensen, Pablo Juan Macadam, Manuela Robba y Juan Pablo Denamiel.

4

HIGHLIGHTS

- Como concepto multidimensional, la innovación farmacéutica también debe ser analizada desde la óptica económica de los costos, en busca de eficiencias dentro del sistema de salud y de cara a la sociedad.
- La introducción de medicamentos innovadores genera un valor adicional a los sistemas de salud y a la sociedad, al prevenir o tratar de manera más eficaz las diferentes enfermedades e inducir una reducción de costos directos e indirectos asociados a estas.
- Los mayores costos que traen aparejadas las innovaciones medicinales se ven compensados, en numerosos casos, por la disminución que conllevan en otros costos sanitarios directos, como hospitalizaciones, visitas a profesionales sanitarios o servicios de urgencia, pruebas diagnósticas, asistencia sanitaria domiciliaria y transporte medicalizado, entre otros. Este efecto es el llamado *offset effect* o efecto compensatorio.
- En numerosos casos, también inciden en ahorros en costos directos no sanitarios formales (profesionales) o informales, derivados de los cuidados personales dedicados a personas con falta de autonomía personal.
- Un análisis más abarcativo permite evidenciar que los nuevos medicamentos pueden generar grandes ahorros a la sociedad en su conjunto, al considerar las disminuciones que producen en los costos indirectos, que incluyen las pérdidas de productividad laboral que sufre la sociedad como consecuencia de la morbilidad o la mortalidad prematura asociada a la enfermedad.
- Estudios internacionales evidencian que las innovaciones farmacéuticas han sido, en promedio, eficientes en proporcionar mejoras clínicas en los pacientes y, a su vez, en generar valor económico a los sistemas de salud.
- Se cuenta con evidencia de los efectos compensatorios de los medicamentos, en Argentina y en Latinoamérica, en patologías de gran prevalencia, como enfermedades cardiovasculares, depresión, artritis, hepatitis C, etcétera. En varios casos, proporcionan ahorros significativos de costos directos.
- Los medicamentos que tratan enfermedades crónicas como la diabetes o el chagas, al mejorar la calidad de vida y evitar muertes prematuras, tienen un gran impacto sobre la productividad y permiten ahorrar en costos indirectos.
- Los medicamentos generan valor también a través de la prevención y de la vacunación, y han provocado una retracción en las enfermedades infecciosas y una extensión en la esperanza de vida de la población.
- Es de vital importancia considerar el valor social de los medicamentos, analizando los costos de las innovaciones desde la óptica del impacto global que estas generan, considerando su eficiencia respecto a los ahorros que estos pueden generar en costos directos e indirectos que afectan a los sistemas de salud y a la sociedad en su conjunto.

4.1. INTRODUCCIÓN

Más allá del impacto clínico que tienen los medicamentos, su cobertura aporta un valor adicional a los sistemas de salud y a la sociedad al prevenir o tratar de manera más eficaz las diferentes enfermedades e inducir una posible reducción de costos directos e indirectos asociados a estas.¹

La innovación en medicamentos ha permitido no solo la curación de enfermedades y el aumento de la esperanza de vida, sino también la aceleración de los tiempos de recuperación ante la enfermedad, la reducción de efectos adversos de los tratamientos, la aparición de tratamientos menos invasivos y dolorosos para los pacientes, vías de administración más cómodas y esquemas más eficientes de tratamiento. Todo ello ha impactado sobre la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, sobre los niveles de productividad y sobre la eficiencia en la utilización de los recursos de los sistemas sanitarios.

TABLA 1. DIMENSIONES DE IMPACTO DE LA INNOVACIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL MODELO DE ATENCIÓN

✓ Modificar el curso natural de la enfermedad:
• curación
• restauración de estados de salud
• control
• disminución de tasas de contagio
✓ Mejorar el proceso de atención:
• disminución de la frecuencia de internaciones
• disminución de los días promedio de internación
• menor frecuencia de consulta al especialista
• menor tasa de intervenciones invasivas
• menor tasa de atención por efectos adversos y complicaciones
✓ Mejorar la adherencia al tratamiento:
• modificación de vía de administración
• posologías más convenientes
• disminución de toxicidad

En particular, la introducción de la innovación y, específicamente, la relacionada con los medicamentos, puede impactar en las enfermedades desde diferentes dimensiones (curso natural de la enfermedad, modelo de atención, adherencia al tratamiento), lo que haría más eficiente el manejo de la enfermedad e introduciría modificaciones en la utilización de recursos, que son potenciales ahorros económicos (tabla 1).

Desde hace algunos años, existe una tendencia creciente a evaluar la innovación en medicamentos en relación con el valor que aportan a la sociedad y a utilizar enfoques basados en el valor en los procesos de toma de decisiones con el objetivo de promover la eficiencia y la sostenibilidad dentro de los sistemas de salud.¹

En este contexto, un aspecto relevante, aunque muchas veces olvidado, del valor generado por

los medicamentos se refiere a los potenciales ahorros de costos directos que estos pueden inducir. Los costos directos tanto sanitarios como no sanitarios se refieren a aquellos costos derivados del manejo de la enfermedad. Los costos directos sanitarios se refieren a los derivados de la medicación, de las visitas a profesionales sanitarios, de las visitas a servicios de urgencia, de las pruebas diagnósticas, de las hospitalizaciones, de la asistencia sanitaria domiciliaria y del transporte medicalizado, entre otros. Los costos directos no sanitarios contemplan aquellos derivados de los cuidados personales dedicados a personas con falta de autonomía personal. Estos pueden ser formales (provistos por profesionales, de forma remunerada) o informales (provistos por la red de contención social del paciente). Por su parte, los costos indirectos incluyen las pérdidas de productividad laboral que sufre la sociedad como consecuencia de la morbilidad o de la mortalidad prematura asociada a la enfermedad.²

En este capítulo nos centraremos en los potenciales ahorros de costos que genera la utilización de nuevos medicamentos y de distintas innovaciones tecnológicas producidas en el marco de los sistemas de salud en Latinoamérica. Analizaremos la medida en que la introducción de nuevas tecnologías logra liberar recursos para otros usos, ejemplificando el análisis del nivel agregado y por patologías específicas, donde se intentará presentar una síntesis de los estudios en los cuales se muestra cómo el costo adicional de las innovaciones farmacéuticas podría generar un ahorro neto en los costos totales al reducir el uso de recursos relacionados con la enfermedad (costos directos o indirectos) también en los países de Latinoamérica.

Se analiza la innovación de los medicamentos y la modificación que genera en el *mix* de tratamientos y en los tiempos de recuperación para mejorar, de esta manera, la eficiencia del proceso integral de atención. En esta misma línea, se tiene en cuenta que la innovación con mejoras en la calidad de vida ha permitido que patologías consideradas desde hace años como altamente discapacitantes impacten en menor medida en la vida diaria de los pacientes. Medido en cuanto a la productividad, se observa una ganancia social muy significativa, sobre todo, en aquellas patologías que tienen mayor incidencia en la edad activa.

La organización de este capítulo incluye, en el segundo apartado, una síntesis descriptiva de la metodología utilizada. Por su parte, el tercer apartado se centra en los ahorros de costos directos tanto sanitarios como no sanitarios producidos por la introducción de innovación en los medicamentos, presentando distintos ejemplos publicados en la literatura tanto general como para algunas áreas terapéuticas en particular. Se analiza cómo las innovaciones farmacéuticas pueden reducir el grado de discapacidad de los pacientes a los que se dirigen al disminuir el volumen de cuidados personales que requieren, lo que genera, también, un ahorro en costos directos no sanitarios. Luego, se incluyen los costos indirectos asociados. En este sentido, se pretende analizar cómo los nuevos medicamentos pueden reducir las pérdidas laborales al reducir el ausentismo y el presentismo laboral causados por la enfermedad. Finalmente, en el quinto apartado, se incluyen estudios que ponen de manifiesto casos específicos de la Argentina en el tratamiento de enfermedades autóctonas como el mal de Chagas, como ejemplo de innovación farmacéutica que ha potenciado los ahorros en costos y las ganancias de productividad laboral.

4.2. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión de la literatura utilizando Medline (PubMed) y Google Scholar. La búsqueda incluyó artículos y documentos de texto completo publicados entre el 2000 y septiembre de 2019 que analizaron o midieron el efecto *offset* (o compensación) de los medicamentos como así también el ahorro de costos indirectos. Solo se incluyeron documentos escritos en inglés o en español.

La búsqueda se realizó incluyendo los siguientes términos en español y en inglés: *efecto de compensación, ahorro, costos, productividad, medicamentos, innovación en medicamentos*. También se examinaron las referencias de los estudios incluidos. La búsqueda se complementó con literatura gris.

Se seleccionaron aquellas publicaciones que correspondían a países de Latinoamérica.

En cuanto a los parámetros de búsqueda para la literatura gris, se utilizó como base la inclusión de aquellas patologías y medicamentos de acuerdo con los siguientes criterios priorizados:

- 1. Carga de enfermedad:** La búsqueda se orientó hacia aquellas patologías con alta carga de enfermedad en Latinoamérica. La evaluación de la carga de la enfermedad se realizó a partir de los datos del Global Burden Of Disease.³
- 2. Innovación:** Se focalizó en aquellas patologías para cuyo tratamiento existe una innovación en medicamentos costoefectiva aprobada por alguna de las agencias de evaluación de tecnología sanitaria de Latinoamérica.

Finalmente, la inclusión de estudios específicos para la Argentina se realizó sobre la base de reportes de elaboración propia que incorporaban como universo de análisis el sistema de salud en su conjunto o el subsector de la seguridad social, que cubre a 15 millones de personas, que representan el 34 % de la población argentina.

El presente capítulo se abordó, como se observa en la figura 1, partiendo desde lo general para luego incorporar, para ejemplificar con datos reales, casos por patologías, donde se exponen los ahorros de costos en la región de Latinoamérica y en Argentina, en caso de contar con evidencia particular.

FIGURA 1. ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN


4.3. AHORRO EN COSTOS DIRECTOS

La incorporación de nuevos medicamentos a la cobertura, a menudo, se traduce en una disminución en la tasa de utilización de otros recursos sanitarios, como hospitalizaciones, visitas médicas y medicamentos concomitantes, lo que puede conducir a ahorros financieros dentro del sistema de salud. Específicamente, los ahorros que se generan por un cambio en el *mix* de tratamiento se conocen como *offset effect* o efecto de compensación.

En los últimos años, se ha incrementado la evidencia empírica respecto al efecto de compensación. Una revisión de la literatura recientemente publicada¹ resume la evidencia disponible en relación con la medición de la magnitud de dicho efecto asociado a la innovación en medicamentos tanto a nivel agregado como en distintas áreas terapéuticas. De los ejemplos presentados en la mencionada revisión, surge que los nuevos medicamentos no solo pueden ser rentables, sino que también pueden generar ahorros netos al sistema cuando mejoran el *mix* de tratamiento. De dicha revisión también resulta que la mayor evidencia se observa para Estados Unidos de América y que aún la evidencia para otros países es muy reducida.

4.3.1. ESTIMACIONES DE AHORROS A NIVEL AGREGADO

El estudio de Lichtenberg,⁴ publicado en el 2002, es uno de los primeros que cuantifica el efecto de compensación a nivel agregado. Lichtenberg encontró que, si bien reemplazar un medicamento con más años en el mercado por una formulación más nueva incrementaba el gasto en medicamentos, reducía el gasto total. Según sus resultados, y a modo de ilustración, mostró que reemplazar un medicamento con 15 años en el mercado en Estados Unidos por un medicamento de 5,5 años aumentaba el costo promedio del medicamento en aproximadamente USD 18. Sin embargo, esto reducía los costos médicos totales no farmacológicos (estancias hospitalarias, visitas médicas, visitas dentales y visitas a la sala de emergencias) en USD 129, es decir, siete veces el aumento de los costos de los medicamentos. Para la estimación de los mencionados resultados, el autor analizó datos de la Encuesta del Panel de Gastos Médicos (MEPS) de 1996 en Estados Unidos. Posteriormente, actualizó sus resultados para 1998 y para 1999, y encontró que, en la población cubierta por Medicare, una reducción del tiempo promedio de los medicamentos prescritos en el mercado reducía el gasto no farmacológico 8,3 veces más que lo que aumentaba el gasto en drogas.⁵

En otros estudios, Shang y Goldman⁶ (2006) utilizaron los datos de Medicare (MCBS) entre 1992 y el 2000 para demostrar que el gasto adicional en medicamentos fue compensado con reducciones en el gasto total de atención médica en otros servicios. Hsu et al.⁷ (2006) compararon el gasto médico para beneficiarios de Medicare que tenían un tope (*cap*) en la cobertura de medicamentos con el gasto de beneficiarios comparables, pero sin tope en la cobertura de medicamentos en Kaiser Permanente del norte de California antes de Medicare Part D. Los resultados mostraron que el gasto en medicamentos en el grupo con límite de cobertura en estos fue

un 28 % inferior, pero otras categorías de gasto fueron superiores, y que el gasto total en la atención no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos. Chandra, Gruber y McKnight⁸ (2010) encontraron que los ahorros en costos debido a mayores copagos de medicamentos fueron compensados, en parte, por un mayor gasto en servicios hospitalarios entre los empleados estatales jubilados en California.

Es importante destacar que las diferencias en los sistemas de salud y en los costos relativos de las prestaciones en salud hacen que los resultados de estos estudios no sean extrapolables a otros países y regiones.

En Latinoamérica, Lichtenberg reprodujo su estudio para Colombia⁹ ➡ y para Argentina.¹⁰ ➡ Para Colombia, el autor encontró que una década de innovación farmacéutica redujo el número de años de vida potencial perdidos antes de los 70 años por causas naturales, en el 2013, en 14 231 842 318. El gasto estimado en nuevos medicamentos por año de vida inferior a los 70 años obtenido de los medicamentos fue de USD 4734, por debajo de un PIB per cápita. Además, la evidencia sugiere firmemente que los nuevos medicamentos lanzados en Colombia redujeron otros costos médicos. El crecimiento en el número de procedimientos médicos realizados en Colombia correlacionó inversamente las enfermedades con el crecimiento en el número de medicamentos que se habían lanzado 2 a 3 años antes. Las estimaciones indican que los nuevos medicamentos lanzados en Colombia durante 2006-2012 redujeron el número de procedimientos médicos en 2015 en un 13,9 %.

Para Argentina,¹⁰ ➡ a pedido de la Cámara de Especialidades Medicinales (CAEME), se realizó un estudio cuyas estimaciones indican que un aumento del 10 % en el número de medicamentos introducidos derivó en una reducción del 3,9 % del número de años de vida potencial perdidos antes de la edad de 55, tres años más tarde. Un análisis específico sobre la mortalidad causada por el cáncer indicó que el número de años de vida potencial perdidos debido al cáncer antes de los umbrales de edad 65, 60 y 55 está inversamente relacionado con el número de medicamentos para el tratamiento del cáncer lanzados al mercado entre 3 a 4 años antes. Según las estimaciones, una década de innovación farmacéutica (2003-2013) redujo el número de años de vida potencial perdidos antes de la edad de 70 años por todas las causas naturales, en el 2013, en 131 203. Por otro lado, el autor estimó el gasto en nuevos medicamentos por año de vida ganado por debajo de los 70 años, el cual, según sus estimaciones, ascendió a USD 4625 para el período analizado. Conforme a los estándares del Proyecto de WHO, *Choosing Interventions that are Cost-Effective*¹¹, los nuevos medicamentos lanzados en el mercado argentino tuvieron una muy alta relación costo-eficacia, en tanto se encuentran por debajo de 1 PIB per cápita incluso a valores de 2019. Los resultados de los mencionados estudios se presentan en la tabla 14 del Anexo.

En síntesis, si bien la evidencia es aún limitada sobre todo para los países de Latinoamérica, no obstante, a nivel macro, la introducción de nuevas innovaciones parece haber sido eficiente, al menos en promedio.

■ 4.3.2. AHORROS POR PATOLOGÍA

La mejora en la gestión de las enfermedades a partir de la innovación en medicamentos ha traído como resultado mayor eficiencia y ahorro neto de costos, sobre todo, en aquellas patologías crónicas que requieren un uso intensivo de recursos sanitarios de alta complejidad o tratamientos invasivos como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer o la diabetes. En este apartado, ejemplificaremos dicha mejora, sintetizando los resultados de los estudios encontrados que identifican ahorros netos en costos para países de América Latina y que se presentan en las tablas 15, 16 y 17 del anexo.

Es importante señalar que el grado de desarrollo de la evidencia clínica y de estudios que cuantifiquen el ahorro económico de la introducción de fármacos innovadores en América Latina difiere sustancialmente en cuanto a calidad y a cantidad respecto de Europa y de Estados Unidos. La disponibilidad de estudios que aborden esta temática en este grupo de países se encuentra, principalmente, concentrada en análisis de la costoeffectividad de medicamentos específicos y de modelos de impacto presupuestario para el tratamiento de patologías específicas. En este sentido, este trabajo presenta el doble desafío de relevar estudios que confirmen el ahorro social que genera la introducción de medicamentos innovadores, así como también consti-

tuir un punto de partida para posibles desarrollos futuros. En lo que sigue, resumimos algunos ejemplos que se encuentran en la literatura.

4.3.2.1. TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La búsqueda para América Latina de ahorro en costos directos de innovaciones en medicamentos para el tratamiento del cáncer colorrectal arrojó tres estudios: Maceira (2015)¹², Souza (2016)¹³ y Prolla et al. (2010)¹⁴.

En Brasil, el estudio de Souza (2016)¹³ obtuvo que la selección de biomarcadores del subgrupo RASwt, que tiene el mayor potencial para beneficiarse de cetuximab + CT, permite la utilización racional de los recursos, lo que genera ahorros de BRL 454,7 millones en HMO en 5 años. Los autores realizaron un análisis de impacto presupuestario desde la perspectiva del pagador privado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC), comparando cetuximab o bevacizumab más FOLFIRI / FOLFOX (CT) o CT solo, en un horizonte temporal de 5 años (2017-2021). Se utilizaron como base los datos de incidencia que surgieron del Instituto Nacional de Cáncer de Brasil y los costos de adquisición de medicamentos y precios se derivaron del precio oficial de la lista de medicamentos. Con respecto a escenarios comparados, la línea de base no consideró ninguna prueba de RAS y todos los pacientes recibieron bevacizumab + CT, mientras que el escenario alternativo consideró la prueba de RAS en la que los pacientes con RAS de tipo salvaje (wt) son tratados con cetuximab + CT y RAS mutado (mut) recibe CT solo. Se indica también que el examen RAS es obligatorio para las HMO desde enero de 2016 en Brasil y que, anteriormente, el tratamiento de primera línea combinaba bevacizumab + CT, ya que cetuximab + CT estaba registrado para tratar solo a pacientes con mCRC RASwt. Este estudio arroja que, en 5 años, aproximadamente, 9000 pacientes serán diagnosticados con mCRC en Brasil y que, si se administrara bevacizumab + CT a todos los pacientes, independientemente de su estado de RAS, se gastarían más de BRL 2060 millones en 5 años (BRL 412 millones por año, aproximadamente). En cambio, si los pacientes son evaluados y el tratamiento combinado de cetuximab + CT se administra solo al subconjunto RASwt de pacientes, se gastarían, aproximadamente, BRL 1600 millones en 5 años (BRL 321 millones por año, en promedio).

En otro estudio de Brasil, elaborado por Prolla et al. (2010)¹⁴, se puso en contexto la relevancia del cáncer colorrectal, que genera más de 600 000 muertes a nivel mundial, y se compararon los costos de XELOX con FOLFOX-4 como tratamiento adyuvante para el cáncer de colon en estadio III bajo la perspectiva del pagador privado brasileño. Los resultados sugirieron que XELOX era una terapia que ahorraba costos para el entorno adyuvante bajo la perspectiva del pagador privado en Brasil en comparación con FOLFOX-4. Se indicó que ambos regímenes demostraban mejorar significativamente la supervivencia libre de enfermedad en comparación con 5-FU / LV para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III y, en ausencia de ensayos comparativos entre ambos regímenes, realizaron una comparación indirecta con el enfoque de Butcher (Butcher, 1997). En este sentido, teniendo en cuenta que no encuentran diferencias con respecto a la eficacia de los regímenes (XELOX vs. FOLFOX-4 en la supervivencia libre de enfermedad: HR 1,03, IC 95 % 0,81, 1,29), utilizaron un análisis de minimización de costos, por paciente, en un horizonte temporal de 6 meses según las recomendaciones clínicas. En cuanto a los resultados, obtuvieron que XELOX es menos costoso que FOLFOX-4 (BRL 49,862 vs. BRL 57,846). En efecto, si bien XELOX tiene costos de adquisición más altos, se compensan con ahorros en la utilización de recursos médicos. Por su parte, los costos medios de adquisición para XELOX fueron BRL 4,185 más altos que con FOLFOX-4, pero los costos para tratar SAE y los costos de administración fueron BRL 12,169 más altos para FOLFOX-4.

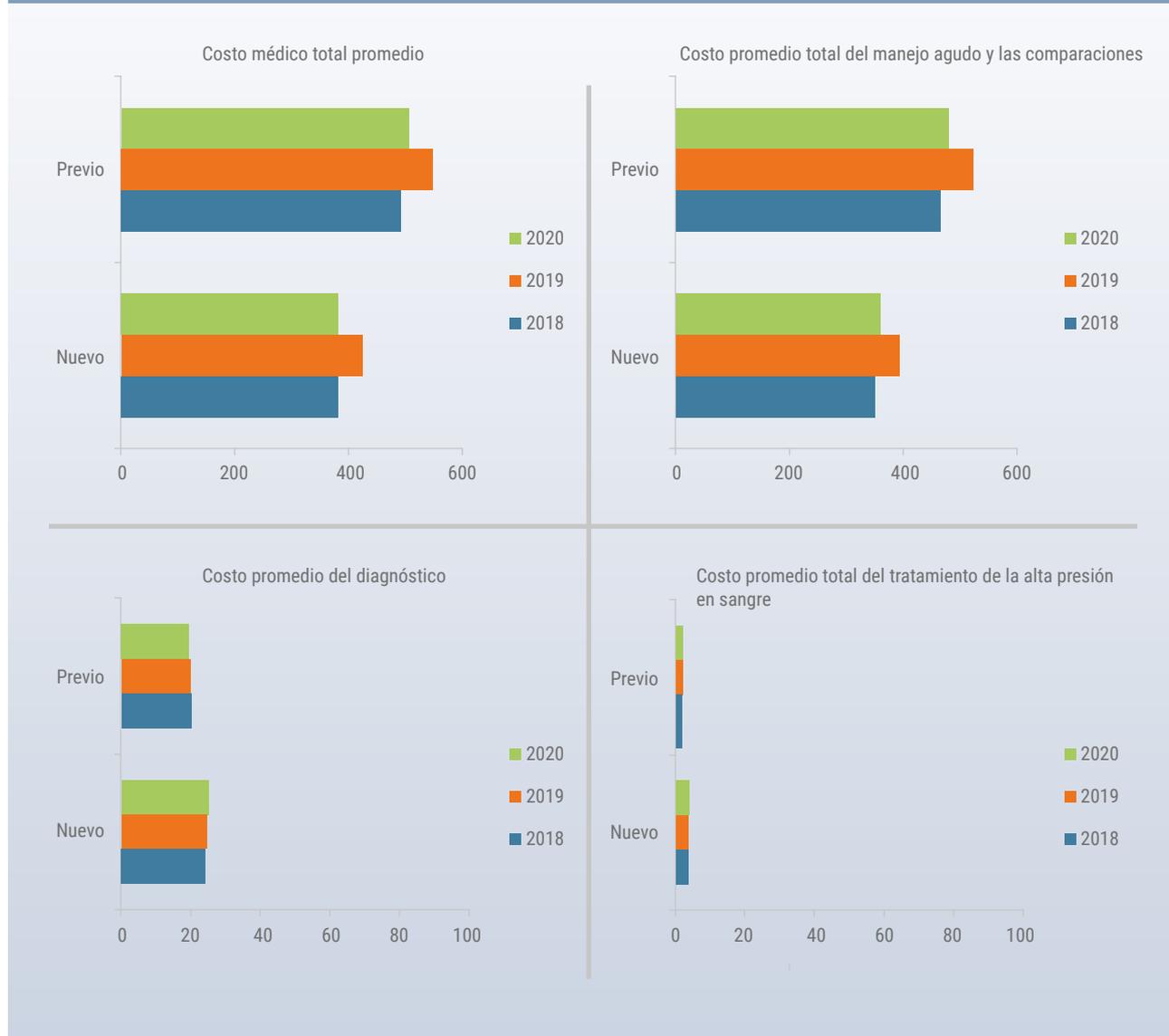
4.3.2.2. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES CORONARIAS Y DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Los síndromes coronarios agudos (ataques cardíacos) y los accidentes cerebrovasculares son habitualmente objeto de internaciones y requieren de atención altamente especializada, lo que deriva en altos costos directos de atención. Los estudios que analizan el impacto económico de las estrategias de abordaje del tratamiento de estas enfermedades siguen, por lo general, además del enfoque de la reducción de los factores de riesgo cardiovasculares relacionados con la mejora de hábitos, dos enfoques:

1. Tratamiento farmacológico a las personas que tienen factores de riesgo como la hipertensión.
2. Tratamiento farmacológico a las personas que han tenido un evento previo (prevención secundaria) o con alta probabilidad de tener un evento cardiovascular (ECV).

En relación con la hipertensión, en Colombia, un estudio realizado por Guevara-Cuellar et al. (2018)¹⁵ ➔ analizó el impacto de los costos del diagnóstico y del tratamiento, aplicando las nuevas guías elaboradas por la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología, en el 2017, que incluyen los nuevos tratamientos farmacológicos, y concluyó que generaría una reducción cercana al 22 % en el costo anual total de la patología en Colombia. Esta reducción se produciría por una menor cantidad de complicaciones cardiovasculares. Para ello, se elaboró un modelo de impacto presupuestario para el sistema de salud de Colombia con un horizonte temporal de 3 años (2018-2020), estimando la diferencia de los costos de la atención médica entre los dos escenarios: valores de costo con el punto de corte previo (140/90 mm Hg) y valores de costo con el punto de corte de la nueva guía (130/80 mm Hg). Como conclusión, recomendaron que los países de ingreso medio alto, como Colombia, deberían continuar la revisión exhaustiva de las recomendaciones de la nueva guía debido a su alta probabilidad de ahorro en los costos de tratamiento para el sistema de salud (figura 2).

FIGURA 2. COSTOS PROMEDIOS ESTIMADOS DE MEDICACIÓN, DIAGNÓSTICO Y COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN EN MILLONES DE USD ANUALES, COLOMBIA



Fuente: elaboración propia con base en Guevara-Cuellar (2018)¹⁵ ➔

En Brasil, un estudio¹⁶ ➡ realizado en el 2010 concluyó que la terapia trombolítica con alteplase en las primeras tres horas después del ACV era costoefectiva en el Sistema Único de Brasil y generaba ahorro de costos. El estudio fue realizado por la Universidad del Estado de Río de Janeiro en conjunto con el Medsight-Decisions in Health Care, el Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS)-CNPq y el Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Se realizó un análisis de la costoefectividad de la estrategia de trombólisis en el ACV de tipo isquémico hasta tres horas después del comienzo de los síntomas, comparando el tratamiento con alteplase versus el conservador, bajo la perspectiva del Sistema Único de Salud (SUS). Se encontró un ahorro de costos después del segundo año de tratamiento. En este sentido, desarrollaron un modelo de análisis de decisión para comparar los dos tratamientos, contemplando los niveles de incapacidad pos-ACV planteados por la Escala Modificada de Rankin. En cuanto a los resultados, en el primer año obtuvieron una ganancia de QALY de 0,06 para ambos géneros, con un costo incremental de BRL 2558 para hombres y de BRL 2312 para mujeres. Además, la razón de costoefectividad incremental en un año fue de BRL 40 539 / QALY (USD 28,956) para hombres y BRL 36 640 / QALY (USD 26,171) para mujeres. Después del segundo año, el tratamiento con alteplase redujo el costo del tratamiento (índice de Paridad del Poder de Compra USD 1 = BRL 1,4) (tabla 2).

TABLA 2. RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE RT-PA VS. TRATAMIENTO CONSERVADOR EN UN AÑO PARA HOMBRES Y MUJERES, BRASIL

DESENLACE	HOMBRES			MUJERES		
	Tratamiento con rt-PA	Tratamiento conservador	Incremental	Tratamiento con rt-PA	Tratamiento conservador	Incremental
QALY	0,47	0,41	0,06	0,47	0,41	0,06
Costo	BRL 3219	BRL 661	BRL 2558	BRL 2973	BRL 661	BRL 2312
RCEI - BRL / QALY salvo			BRL 40.539			BRL 36.640

Fuente: Araújo (2010)¹⁶ ➡

Un estudio para Colombia (Ariza et al. 2012),¹⁷ ➡ indica que, al sustituir salmeterol/fluticasona o formoterol/budesonida por indacaterol, hay posibles ahorros de costos para el sistema de salud colombiano. El estudio estima la costoefectividad y el impacto presupuestario del indacaterol (una vez al día, un beta2-agonista de acción prolongada) en comparación con 1) salmeterol/fluticasona, 2) formoterol/budesonida y 3) tiotropio para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia. Para ello, utilizan un modelo de Markov para simular el curso progresivo de la enfermedad en Colombia durante 3 y 5 años. Indacaterol se encontró como una terapia dominante (es decir, menos costoso y más eficaz) contra salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonida por año de vida y año de vida ajustado por calidad ganado después de un horizonte de tiempo de 5 años. El ahorro de costos promedio contra salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonida fue de USD 411 y USD 909 por paciente, respectivamente. Todas las simulaciones de análisis de sensibilidad probabilística indicaron que indacaterol era menos costoso que salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonida. Indacaterol fue más eficaz y más costoso que tiotropio, correspondiente a una relación costo-utilidad incremental de USD 2584 por año de vida ajustado a la calidad.

4.3.2.3. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus representa una pesada carga socioeconómica a nivel global. Su morbilidad reduce la calidad de vida, incrementa las muertes prematuras y ocasiona enormes y crecientes costos médicos directos e indirectos. Aunque estos costos resultan de una variedad de factores, las complicaciones crónicas suman más del 50 % de los costos totales del cuidado de diabetes; el resto de los costos refieren al tratamiento de la enfermedad *per se*. En la mayoría de los países, la diabetes consume entre el 5 y el 10 % de los presupuestos de salud, y 50 % o más de dicho costo está relacionado a la hospitalización.¹⁸ Por otro lado, se ha demostrado que

un manejo temprano de la patología permite un ahorro neto de costos cuando se toman en cuenta los costos del tratamiento posterior. Es por ello por lo que se han realizado una vasta serie de estudios que aportan estrategias concretas para el manejo eficiente de los pacientes con esta patología.

Para la Argentina, se encontraron 5 estudios relacionados con el impacto sanitario y económico de la patología. Se han incluido los tres artículos que hacen referencia al impacto de la diabetes sobre los costos directos.

Respecto al impacto de la diabetes sobre el costo de las hospitalizaciones, en el estudio realizado en un financiador público¹⁹ (hospital de la ciudad de La Plata en Argentina), se observó que, de 2200 hospitalizaciones, el 5,8 % fueron de pacientes diabéticos e insumieron el 10,5 % del costo de hospitalización total. Las enfermedades cardiovasculares fueron la mayor causa de hospitalización y el costo de hospitalización per cápita fue de USD [1629 +/- 1754], versus USD [833 +/- 842]. Asimismo, los casos de rehospitalización fueron cinco veces y media más altos que para el resto de los pacientes.

Por otro lado, un estudio para el Hospital de la Comunidad en la ciudad de Mar del Plata²⁰ ➔ demostró el ahorro que genera en pacientes con diabetes tipo 2 el uso de medicación: metformina, glibenclamida e insulina, en tres cohortes de combinaciones diferentes, para mantener los niveles de HbA1c < 7 al reducir el número de eventos de cardiovasculares mediante una simulación a partir de datos de 16 pacientes. De acuerdo con el estudio, estos eventos representaron el 14 % de las hospitalizaciones, con una ratio de rehospitalización del 44 % por la misma causa. El costo de hospitalización por evento se estimó en USD 437,31; el ahorro potencial estimado usando el tratamiento farmacológico fue de USD 2326,51 por paciente y año. El número necesario de pacientes que tratar para prevenir un evento cardiovascular, mediante la medicación al reducir el HbA1c, se estimó 3,57 (95 % intervalo de confianza 2-16,67). El estudio concluyó que el control del HbA1c reduce el número de eventos cardiovasculares en población diabética y es una estrategia eficiente desde la perspectiva del financiador.

Por último, un estudio de Caporale et al. (2006)²¹ ➔ analizó los costos de atención ambulatoria en personas con diabetes que fueron hospitalizadas por causas relacionadas con la enfermedad. El universo de análisis alcanzó a 2760 personas afiliadas a una entidad de medicina prepaga, de las cuales 1683 fueron hospitalizadas. En cuanto a los resultados, se observó que la frecuencia de la hospitalización aumentó significativamente cuando la diabetes se asociaba con hipertensión arterial y dislipemia. Por su parte, la enfermedad cardiovascular originó el 43,1 % de las hospitalizaciones, con un costo per cápita significativamente mayor al generado por otras causas. Los costos totales anuales per cápita de atención de las personas que fueron hospitalizadas resultaron mayores que los relativos a las que no fueron hospitalizadas (USD [2907,7 ± 262,5] frente a USD [473,4 ± 9,8], respectivamente; P < 0,01). Los costos totales de atención ambulatoria posteriores a la hospitalización fueron un 12 % mayores que los del período anterior a la hospitalización (USD [903,6 ± 108,6] frente a USD [797,6 ± 14,9]; diferencia no significativa).

En definitiva, se observó que los costos de atención ambulatoria aumentaban significativamente en el período anterior y posterior a la hospitalización, por lo que se sugirió el tratamiento intensivo de la hiperglucemia y de los factores de riesgo cardiovascular asociados como mecanismo de prevención de hospitalizaciones y con un costo menor (tabla 3).

TABLA 3. COSTOS DE ATENCIÓN AMBULATORIA Y HOSPITALARIA DE PERSONAS CON DIABETES, ARGENTINA

	PACIENTES NO HOSPITALIZADOS (N=1437) a [A]	PACIENTES HOSPITALIZADOS (N=102) a	PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL PRIMER CUATRIMESTRE (N=30) a [B]	PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÚLTIMO CUATRIMESTRE (N=30) a [C]
Número de consultas médicas/paciente b	13 ± 0,5d	28 ± 2	34 ± 5d	22 ± 2d
	[12-14]	[24-32]	[24-43]	[18-26]
Costo del tratamiento ambulatorio (USD) b,c				
Consultas médicas	81,8 ± 1,9	200,9 ± 16,9	240,8 ± 45,2	157,0 ± 17,6
	[78,1-85,5]	[167,8-234,0]	[152,2-329,4]	[122,5-191,5]
Medicamentos	321,5 ± 8,6	549,7 ± 9,7	569,6 ± 71,1	535,1 ± 71,6
	[304,6-338,4]	[530,7-568,7]	[430,2-709,0]	[394,8-675,4]
Pruebas de laboratorio	70,1 ± 2,0	95,2 ± 8,7	92,9 ± 15,6	105,5 ± 18,4
	[66,2-74,0]	[78,1-112,3]	[62,3-123,5]	[69,4-141,6]
Total [1]	473,4 ± 9,8d	845,8 ± 54,7	903,6 ± 108,6d	797,6 ± 14,9d
	[454,2-492,6]	[738,6-953,0]	[690,7-1 116,5]	[768,4-826,8]
Costo de la hospitalización [2] (USD) b,c	NAe	2 061,9 ± 237,4	1770,7 ± 385,3	2358,5 ± 443,8
		[1596,6-2527,2]	[1.015,5-2 525,9]	1488,7-3 228,3]
Costo total por paciente [1 + 2] (USD) b,c	473,4 ± 9,8d	2907,7 ± 262,5	2674,3 ± 430,8d	3156,1 ± 486,2d
	[454,2-492,6]	[2393,3-3 422,3]	[1829,6-3 518,4]	[2203,1-4 109,1]

Nota: a) Solo se incluyeron en estos grupos los pacientes hospitalizados o no hospitalizados por causas relacionadas con la diabetes durante el período de estudio. b) Los valores indicados representan, en cada caso, la media ± el error estándar de la media y, entre corchetes, los intervalos de confianza del 95 % (IC95 %). c) Tipo de cambio aplicado: 1 dólar estadounidense (USD) = 2,89 pesos argentinos (ARS) d) B) frente a [A] y [C] frente a [A]; P < 0,01 e) NA: No aplicable.

Fuente: elaboración propia a partir de Caporale (2006)²¹ ➔

4.3.2.4. PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON LA SALUD MENTAL

En relación con las patologías de salud mental, un estudio de Arikian et al. (1998)²² analizó, desde la farmacoeconomía multinacional, las terapias orales en el tratamiento del **trastorno depresivo mayor (TDM)** en 10 países de Europa, América Latina y América del Norte.

Se concluyó que el tratamiento de la depresión mayor con venlafaxina representaba importantes ahorros de costos por paciente en comparación con los inhibidores de la recaptación de serotonina (USD 710) y los antidepresivos tricíclicos (USD 880). El impacto económico neto de un cambio del 1 % en la utilización de venlafaxina en los 10 países estudiados se tradujo en un ahorro de USD 14,24 millones en el costo directo total para la sociedad.

Los datos utilizados en los modelos analíticos de decisión se derivaron de un metanálisis internacional, un panel de Delphi (realizado en cada país para determinar los patrones de práctica local) y un análisis financiero para valorar los recursos consumidos con las monedas locales. Se trabajó sobre una evaluación farmacoeconómica con respecto a los pacientes de TDM utilizando un enfoque analítico de decisión y se calculó el impacto económico neto presupuestario de cambiar la práctica de prescripción médica a la terapia más rentable. La perspectiva para el análisis fue la del pagador público (es decir, el Gobierno) para todos los países estudiados, excepto EE. UU., donde se evaluó la perspectiva de la atención administrada. Los costos directos incluyeron el costo de los agentes farmacéuticos, servicios médicos, servicios de laboratorio y hospitalización. En cuanto a los resultados, se obtuvo que, cuando se pondera el tamaño de la población, el costo promedio esperado en los 10

países para el tratamiento de la depresión mayor con venlafaxina es de USD 3750 por paciente, en comparación con los USD 4460 para los ISRS y los USD 4630 para los ATC. Por lo tanto, la introducción de dicha innovación generaría ahorros de costos directos para los sistemas de salud, reemplazando a los tratamientos existentes.

4.3.2.5. TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En relación con el tratamiento de la esclerosis múltiple, Rosselli et al. (2011)²³ ➔ analizaron la introducción de fingolimod en Colombia, realizando una comparación respecto al interferón beta 1^a. Obtuvieron que, si bien existía un leve incremento presupuestario en función de los costos de adquisición de los medicamentos, se generaba una reducción significativa de las recaídas y de su costo de tratamiento asociado. En este estudio se diseñó un modelo de impacto presupuestario para determinar el efecto que tendría la introducción de fingolimod para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente sobre los recursos del sistema de salud, realizando una simulación de Monte Carlo como parte del análisis de sensibilidad. En cuanto a los resultados, se obtuvo que el costo neto anual en el período 2012-2016 para el escenario sin fingolimod fue de COP 20,96, COP 22,29, COP 23,37, COP 24,68, y COP 25,98 miles de millones, para el 1.º, 2.º, 3.º, 4.º y 5.º año respectivamente. En el escenario con fingolimod, el costo neto fue de COP 21,01, COP 22,42, COP 23,50, COP 24,91 y COP 26,39, respectivamente. Por otro lado, fingolimod se asoció con un beneficio clínico expresado en 91 recaídas evitadas en este período de cinco años.

Costa Rica, Quirós y Ugalde (2019)²⁴ analizaron el impacto presupuestario de la incorporación de alemtuzumab en segunda línea para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente activa (EMRR), previamente tratados con interferón beta 1b en comparación con natalizumab y fingolimod, desde la perspectiva de la Caja Costarricense de Seguro Social. En cuanto a los resultados, considerando una población de 118 pacientes con EMRR activa, se obtuvo un ahorro presupuestario del 2,59 % en un período de 5 años. Es decir, la incorporación del alemtuzumab significa un ahorro económico y, además, representa una mejora terapéutica en cuanto a la reducción de recaídas que permiten recomendar su uso (tabla 4).

TABLA 4. COSTO TOTAL POR AÑO SEGÚN ESCENARIO EN USD, COSTA RICA

EN USD	2017	2018	2019	2020	2021	TOTAL
Sin alemtuzumab	USD 3 946 430	USD 3 991 029	USD 4 034 586	USD 4 077 046	USD 4 118 365	USD 20 167 456
Con alemtuzumab	USD 4 304 506	USD 4 056 464	USD 3 730 892	USD 3 763 962	USD 3 788 266	USD 19 644 092
Diferencia (USD)	USD 358 076	USD 65 435	USD -303 694	USD -313 084	USD -330 099	USD -523 364
Diferencia (en %)	9,07 %	1,64 %	-7,53 %	-7,68 %	-8,02 %	-2,60 %

Fuente: elaboración propia a partir de Pastor Quirós (2019)²⁴

4.3.2.6. TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Respecto al tratamiento de la **artritis reumatoidea**, Mendoza et al. (2017)²⁵ ➔ analizaron para Colombia el tratamiento a través nuevas alternativas terapéuticas con medicamentos inmunomoduladores como los antagonistas del factor necrosis tumoral (anti-TNF). Encontraron que la adalimumab podía ser la opción más costoefectiva para el tratamiento de los pacientes con AR refractarios al tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales, debido a que presentaba un ahorro considerable en el total de los costos directos del tratamiento de estos pacientes con el mayor nivel de eficiencia entre las tres tecnologías analizadas. Para ello, compararon el costo y la efectividad de tres anti-TNF en una empresa promotora de salud (EPS): etanercept, infliximab y adalimumab. En cuanto a los resultados, se observó que el 47,5 % de los pacientes tratados con las tres terapias obtenían una mejora clínica evidenciada por la disminución de los signos y síntomas de la enfermedad. Si bien las tres estrategias presentan altos grados de efectividad (adalimumab un 54 %, etanercept el 50 % y el infliximab el 50,6 %), es la dalimumab la que presenta un menor costo. Se presentan en la tabla 5 los resultados de CEI de la opción más efectiva en comparación con las otras dos menos efectivas y hay una segunda comparación entre la segunda y tercera opción, en cuanto a efectividad (tabla 5).

TABLA 5. RAZÓN DE COSTOEFFECTIVIDAD DE DISTINTOS TRATAMIENTOS PARA LA ARTRITIS REUMATOIDEA, COLOMBIA

	EFFECTIVIDAD	COSTO ANUAL EN PESOS COLOMBIANOS	RCEI EN PESOS COLOMBIANOS
Adalimumab	54 %	31 845 788	(caso base)
Infliximab	50,6 %	33 229 494	-41 515 951
Etanercept	50 %	33 628 920	-44 776 426
Infliximab	50,6 %	33 229 494	(caso base)
Etanercept	50 %	33 628 920	-61 511 604

Nota: RCEI: Ratio costo-efectividad incremental.

Fuente: Cubillos Mendoza (2017)²⁵ ➔

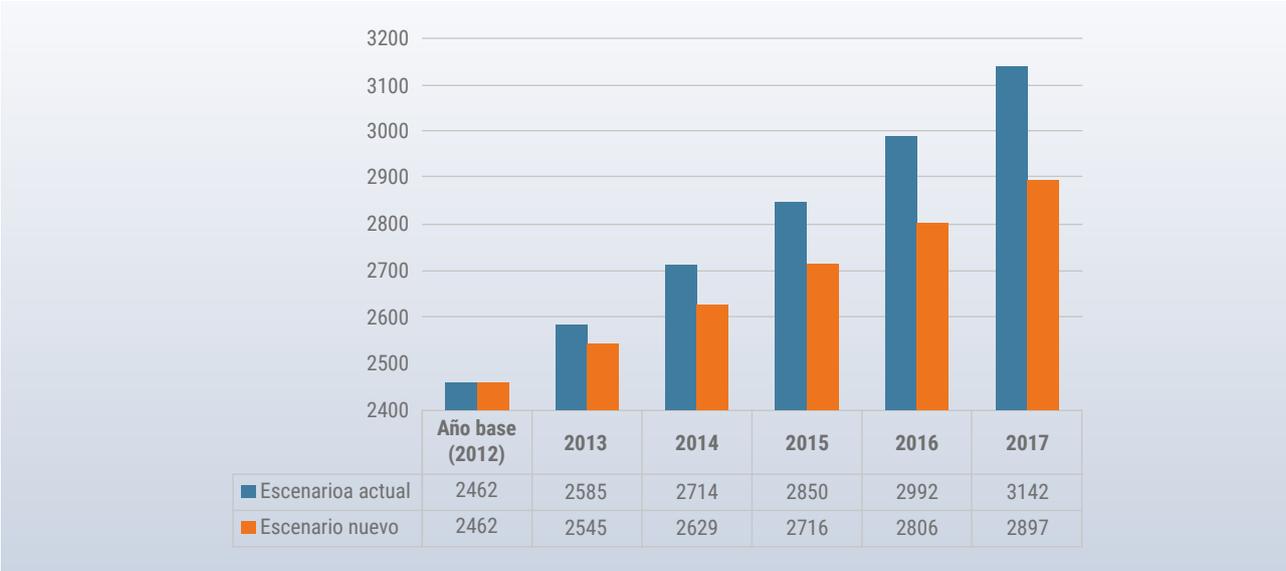
4.3.2.7. TRATAMIENTO DEL VIH

En relación con el **tratamiento del VIH**, cabe mencionar que distintos países de la región están implementando estrategias de política pública para procurar estabilizar la epidemia. En Argentina, la respuesta nacional se canaliza a través de la implementación de un programa nacional y, tal como se menciona en el último Boletín de sida²⁶ que elabora la Secretaría de Salud de la Nación, se pone como objetivo alcanzar un acercamiento progresivo a los objetivos comprometidos en las metas 90-90-90: lograr que el 90 % de las personas infectadas conozcan su situación (actualmente, el valor es del 80 %), que el 90 % esté en tratamiento (actualmente, se estima que el 83 % de las personas que conocen su situación se encuentran en tratamiento) y que el 90 % de estas últimas tenga una carga viral indetectable.

En México, un estudio realizado por Kely Rely et al. (2013)²⁷ analizó el gasto de salud que suponía el manejo de pacientes infectados por el VIH/sida con la terapia de primera línea de abacavir/lamivudina en comparación con tenofovir/emtricitabina y lamivudina/zidovudina. Además, buscó determinar la diferencia del costo en el tratamiento que se derivaría de la sustitución gradual por esta última combinación ARV para el Sistema Nacional de Salud. El estudio concluyó que la utilización de abacavir/lamivudina como tratamiento de primera línea de pacientes con VIH era una estrategia que generaba potenciales ahorros económicos (USD 44,8 millones en 5 años) para los servicios de salud en México y, adicionalmente, permitiría tratar a una mayor cantidad de pacientes con esta enfermedad al disminuir los costos del tratamiento ARV.

El análisis se basó en la realización de un modelo farmacoeconómico de análisis de impacto presupuestario que incluía solamente los costos de los medicamentos para el tratamiento antirretroviral (ARV) del VIH/sida en México. Se consideraron dos escenarios: 1) el primero correspondía a la situación actual de acuerdo con las cuotas de mercado de cada una de las combinaciones de fármacos para el tratamiento ARV de primera línea con lamivudina/zidovudina, emtricitabina/tenofovir y abacavir/lamivudina; 2) el segundo escenario correspondía a la sustitución paulatina de los tratamientos ARV de lamivudina/zidovudina y emtricitabina/tenofovir por el tratamiento de abacavir/lamivudina. En cuanto a los resultados, se observó que los costos anuales por paciente de los tratamientos con emtricitabina/tenofovir, lamivudina/zidovudina y abacavir/lamivudina fueron de USD 2394, USD 2016 y USD 726, lo que representó un resultado favorable a esta última combinación ARV desde el punto de vista del costo evitado USD 668 y USD 290, respectivamente, por paciente, en comparación con el importe del costo anual del abacavir/lamivudina. Este aspecto destaca a esta combinación de medicamentos como la que presenta el menor costo neto del tratamiento anual por paciente, lo que sería la alternativa más eficaz de la terapia ARV entre las opciones analizadas de primera línea para esta enfermedad. Por otro lado, al analizar el costo anual promedio por paciente obtenido para el primer año, este es de USD 2462 y USD 3142 para el quinto año en el escenario actual, mientras que, en el nuevo escenario, este llegaría a reducirse a USD 2897 al final de los 5 años, lo que representaría un ahorro potencial por paciente de USD 245 al quinto año (figura 3 y figura 4).

FIGURA 3. COSTO POR PACIENTE CON VIH QUE RECIBE TRATAMIENTO ARV (EN USD), MÉXICO



Fuente: elaboración propia a partir de Rely (2013)²⁷

FIGURA 4. AHORROS POTENCIALES EN PACIENTES CON VIH CUBIERTOS CON TRATAMIENTO AVR Y NUEVOS PACIENTES CON VIH CUBIERTOS, MÉXICO



Fuente: elaboración propia a partir de Rely (2013)²⁷

Otro estudio de Alarid-Escudero et al. (2013)²⁸ ➔ analizó los costos y los beneficios asociados a tres estrategias de prevención del VIH en población migrante de Centroamérica debido a su alto grado de vulnerabilidad a la exposición de enfermedades de transmisión sexual, entre ellas, el VIH. Para ello, se calcularon los costos de prevención de tres intervenciones: consejería y pruebas rápidas voluntarias (CPV), tratamiento de infecciones de transmisión sexual (TxITS) y distribución de condones. Los beneficios se definieron como ahorros potenciales de los Gobiernos en terapia antirretroviral (TARV) generados por los casos de VIH prevenidos en la población migrante. Enfatizaron que la TARV es esencial para la supervivencia de individuos infectados por VIH; representa uno de los principales costos en la atención y, en consecuencia, una de las mayores cargas financieras para el manejo de la enfermedad. En cuanto a los resultados, obtuvieron que, dada la efectividad de las intervenciones

de prevención, se previenen 9, 21 y 8 casos de VIH por CPV, TxITS y distribución de condones por cada 10 000 migrantes, respectivamente. Por lo tanto, el tratamiento de infecciones de transmisión sexual es la partida que mayores ahorros de costos genera. Por países analizados, Panamá es el de mayores ahorros potenciales estimados, con unos USD 498 060 en TxITS, mientras que Honduras es el de menores ahorros potenciales, con unos beneficios estimados de USD 26 326 en esta partida (tabla 6).

TABLA 6. BENEFICIOS ESTIMADOS DE LA PREVENCIÓN DEL VIH EN POBLACIONES MIGRANTES EN CENTROAMÉRICA, 2007-2009 (EN DÓLARES)

PAÍS	CPV	TXITS	DIST. CONDONES
Guatemala	16 221	38 525	15 207
Honduras	11 085	26 326	10 392
Nicaragua	36 733	87 241	34 437
Panamá	209 710	498 060	196 603
El Salvador	61 673	146 473	57 818

Nota: CPV: Consejería y pruebas rápidas voluntarias; TxITS: Tratamiento de infecciones de transmisión sexual.

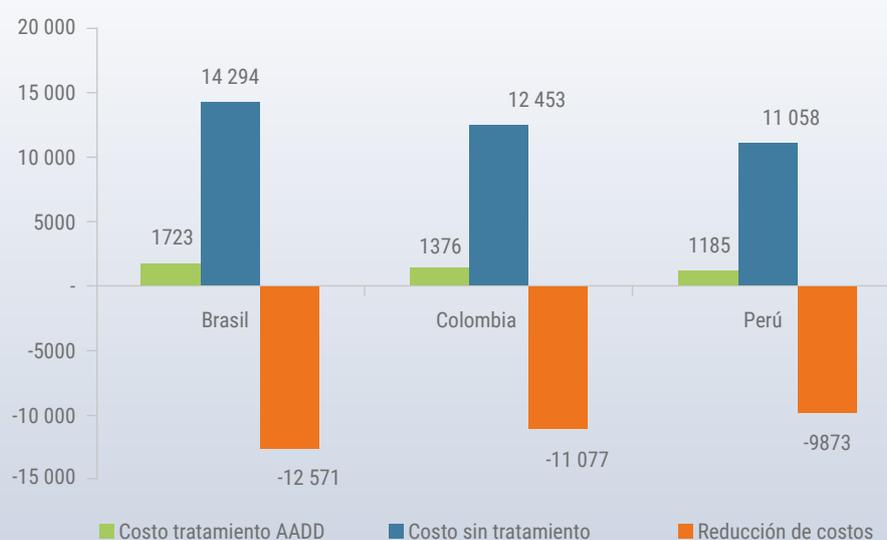
Fuente: elaboración propia a partir de Alarid-Escudero (2013)²⁸ ➔

4.3.2.8. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Un estudio realizado por el Harvard Medical School en conjunto con el Massachusetts General Hospital, con el apoyo de WHO (World Health Organization),²⁹ ha permitido desarrollar una calculadora de costoefectividad para la **hepatitis C**, que tiene aplicación en más de 30 países, donde se compara el costo del tratamiento de la enfermedad con medicamentos innovadores como los antivirales de acción directa (AAD) versus el costo de atención médica promedio en la vida de un paciente que no accede al tratamiento.

Analizando los reportes obtenidos para los casos de Brasil, Colombia y Perú, se ve claramente el ahorro generado por la introducción de medicamentos innovadores en función de la disminución de costos asociados al manejo de complicaciones devenida del curso natural de la enfermedad (figura 5).

FIGURA 5. AHORRO EN COSTOS EN HEPATITIS C EN EL HORIZONTE TEMPORAL DE TRATAMIENTO, EN TRES PAÍSES (USD POR PACIENTE)



Fuente: elaboración propia a partir de Chhatwal (2018)²⁹

Si tomamos específicamente el caso de Brasil,³⁰ el costo de tratamiento en la vida de un paciente con antivirales de acción directa es de USD 1723, mientras que el costo por paciente sin dicho tratamiento se calcula en USD 14 294, lo que muestra claramente el *offset effect* o efecto de compensación de los medicamentos, por el que un mayor gasto en medicamentos para el tratamiento y erradicación de la infección generaría un ahorro de costos por paciente de USD 2571 a lo largo de su vida.

Estos tratamientos aplicados agregan los siguientes años de vida por paciente, ajustados por calidad de vida, en los mencionados países:

TABLA 7. AÑOS ADICIONALES AJUSTADOS POR CALIDAD DE VIDA ASOCIADOS A LOS AAD EN HEPATITIS C, EN TRES PAÍSES

	BRASIL	COLOMBIA	PERÚ
Años adicionales ajustados por calidad de vida	4,20	2,70	2,50

Fuente: Chhatwal (2018)²⁹

Los datos de costoefectividad para Colombia³¹ ➔ indican que, al precio de 12 semanas de USD 300 por AAD, el ratio costo-efectividad incremental (RCEI) del tratamiento con AAD es de USD -4042 por QALY. Adicionalmente, el tratamiento comienza a ser costoefectivo (por ejemplo, RCEI estaría 3 veces por debajo del PIB per cápita colombiano de USD 14,158) en 1,7 años y permitiría ahorro de costos en 1,9 años desde su inicio. Por su parte, los datos para Perú³² arrojan un ratio de costo-efectividad de USD -3899 (tabla 8).

TABLA 8. RATIO COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS AAD PARA LA HEPATITIS C, EN TRES PAÍSES

	BRASIL	COLOMBIA	PERÚ
Ratio costo-efectividad incremental (RCEI)	-2959	-4042	-3899
Años para lograr costo-efectividad	1,00	1,70	1,90
Años para lograr ahorro de costos	1,70	1,90	2,00

Fuente: Chhatwal (2018)²⁹

4.3.2.9. PREVENCIÓN CON VACUNAS

En relación con las estrategias innovadoras en vacunas, Vizzoti et al. (2015)³³ ➔ realizaron un análisis económico sobre la implementación de la estrategia de **vacunación universal en niños de un año contra la hepatitis A** con dosis única para la Argentina. Luego de la implementación de esta estrategia en los lactantes en Argentina, se observó una disminución extraordinaria de los casos de hepatitis A, acompañado de una reducción de los costos médicos y no médicos durante los cinco primeros años. En este sentido, los autores concluyeron que la estrategia de dosis única, que resulta más sencilla y menos costosa que el esquema estándar de dos dosis, puede ser una buena opción en las futuras políticas de vacunación de otros países donde la hepatitis A es endémica.

En particular, el estudio comparaba los costos asociados con la estrategia limitada al control de los brotes epidémicos que se realizaba hasta el 2005 contra la estrategia de vacunación universal de los lactantes en el calendario de vacunación que se implementó luego del 2005, denominada *vacunación masiva*. En este sentido, se estimaron los costos preventivos, médicos y no médicos relacionados con la hepatitis A y con la hepatitis no especificada, y se compararon en los períodos del 2000 a 2005 y del 2006 a 2010, antes de la vacunación masiva y después de esta, respectivamente. También se estimaron los costos relacionados con la vacunación, la hepatitis fulminante, el trasplante hepático y la muerte. En cuanto a los resultados, se obtuvo una disminución de casos de hepatitis A y de hepatitis no especificada, pasando de 157 871 en el período 2000-2004 a 17 784 en el período 2006-2010. Los costos médicos y no médicos disminuyeron de USD 11 811 600 y de USD 30 118 222 a USD 1 252 694 y a USD 4 995 895 en estos períodos, respectivamente. Los costos de vacunación aumentaron

de USD 6 506 711 a USD 40 912 132. Los costos preventivos totales, tanto médicos como no médicos, desde la perspectiva social, disminuyeron de USD 48 436 534 a USD 47 160 721, lo cual equivale a un ahorro del 2,6 % en el total de los costos entre los dos períodos. Los resultados en cuanto a los costos arrojan una disminución notable, principalmente, en los costos médicos y no médicos (tabla 9).

TABLA 9. COSTOS MÉDICOS Y NO MÉDICOS, Y COSTOS DEL PROGRAMA DE VACUNACIÓN RELACIONADOS CON LA HEPATITIS A 2000 - 2010, ARGENTINA

Año	COSTOS MÉDICOS (USD)		COSTOS NO MÉDICOS (USD)		Costos del programa de vacunación	Perspectiva social	Perspectiva del sistema de atención de salud
	Tratamiento médico de la hepatitis A y el trasplante hepático	Tratamiento inmunosupresor de por vida	Costos del ausentismo escolar, la pérdida salarial y gastos de bolsillo ^a	Pérdida salarial por muerte ^a			
2000	1 516 978	587 322	6 076 369	398 313	-	8 578 982	2 104 300
2001	1 299 884	510 325	5 145 060	337 601	-	7 292 869	1 810 209
2002	1 082 636	552 727	3 188 864	210 972	-	5 035 199	1 635 363
2003	1 975 072	1 065 729	6 036 889	395 038	2 960 064	12 432 791	6 000 865
2004	2 112 571	1 108 356	7 785 462	543 655	3 546 647	15 096 692	6 767 574
2005	1 218 683	625 250	5 137 350	338 875	8 087 848	15 408 006	9 931 781
2006	508 388	245 790	2 449 022	162 045	7 381 433	10 746 678	8 135 612
2007	156 803	71 786	898 852	60 666	6 667 375	7 855 482	6 895 964
2008	81 598	35 760	531 457	36 959	6 024 229	6 710 003	6 141 588
2009	60 450	25 771	432 776	30 386	6 622 878	7 172 261	6 709 099
2010	46 400	19 948	367 234	26 498	6 128 369	6 588 448	6 194 717
Del 2000 al 2004	7 987 141	3 824 459	28 232 643	1 885 579	6 506 711	48 436 534	18 318 311
Del 2006 al 2010	853 639	399 055	4 679 341	316 554	40 912 132 b	47 160 721 b	42 164 826 b
Diferencia entre los períodos		- 85,10 %	528,80 %	-2,6 %	130,20 %		

a) Descontados a una tasa anual del 6,5 %; b) Los costos subtotales incluyen el costo de la vacunación del 2005.

Fuente: Vizzotti (2015)³³ ➔

4.3.3. EL IMPACTO ECONÓMICO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La adherencia al tratamiento es un elemento clave respecto de ahorro económico debido a que es posible evitar costos médicos en el caso de los pacientes, especialmente, quienes padecen enfermedades crónicas, cuya patología tiene un manejo bien controlado. Además, la adherencia al tratamiento favorece el éxito y reduce el riesgo de sufrir recaídas. En este sentido, el mayor control de la enfermedad se traduce en un menor uso de los servicios sanitarios y, consecuentemente, podría implicar un ahorro de costos con respecto a los pacientes no adherentes.

Un trabajo publicado por la OMS muestra cómo los pacientes con enfermedades crónicas, como asma, hipertensión, diabetes e infección por el VIH/sida, tienen dificultades para adherirse a los regímenes recomendados y esta es la principal razón del beneficio clínico subóptimo.

Existen distintos estudios que dan cuenta del potencial beneficio que conlleva la adherencia al tratamiento correspondiente a distintas patologías para Latinoamérica. A modo de ejemplo, se presenta un estudio realizado por Gold et al. (2014)³⁴ ➔ sobre el asma en esta región. Dicho estudio arrojó que el costo médico en pacientes con asma que no se encuentran bien controlados es mayor que el correspondiente a la población con asma que está bien controlada. Globalmente, el análisis indicó que, en Latinoamérica, los pacientes con asma no controlado o parcialmente controlado reportaron un mayor grado de utilización de medicamentos y de servicios sanitarios, y mayores costos de atención y por días perdidos en escuela o trabajo, respecto a aquellos pacientes

con asma bien controlado. En definitiva, esta patología bien controlada puede ahorrar costos en los distintos países bajo análisis, que podrían ser utilizados para otros fines de manera más eficiente.

Para ello, se desarrolló una encuesta, denominada *Latin American Asthma Insights and Management* (LA AIM) tendiente a complementar la desarrollada en 2011 en Estados Unidos, US AIM. La metodología implicó la selección de 2168 pacientes mayores a 12 años de una muestra de 51 208 familias de Argentina, Brasil, México, Puerto Rico y Venezuela, elegidos porque el tamaño de la población con asma en dichos países era significativo para el análisis. En cuanto a los resultados, se observó en todos los países una tendencia creciente de mayores costos en corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de rescate y broncodilatador de acción prolongada, a medida que disminuía el nivel de control de la patología. Además, se observó una tendencia creciente en el costo de emergencia y atención, y en los costos por días perdidos de escuela y de trabajo. Por su parte, a excepción de Venezuela, el resto de los países registraron mayores costos de hospitalización a medida en que el nivel de control de la patología disminuye. La mayor diferencia absoluta de costos se observó en los días perdidos de escuela o de trabajo y el costo en hospitalizaciones. En el caso de Argentina, el costo promedio derivado de días perdidos en escuela o trabajo fue de USD 12 por año para el caso de un paciente bien controlado versus USD 2600 por año para el caso de un paciente no controlado. Por su parte, en Brasil, el costo promedio por hospitalizaciones fue de USD 40 por año y USD 710 por año para el caso de pacientes bien controlados y no controlados, respectivamente.

En el caso de la hipertensión, un estudio para Argentina, el estudio RENATA-2³⁵ ➔, se llevó a cabo entre agosto de 2015 y marzo de 2016 en 25 ciudades de la República Argentina con el objetivo de estimar la prevalencia actual de HTA en la Argentina, aumentar el conocimiento sobre el diagnóstico de HTA en los participantes y estimar el porcentaje de hipertensos tratados con fármacos y controlados. Se informó una prevalencia del 33,5 en una muestra de 5931 individuos. El estudio encontró que el 55,5 % del total de hipertensos eran tratados con diferentes fármacos antihipertensivos (n = 1196), pero solo el 24,2 % (IC 95 % 22,4-26,0) estaban controlados; además, alrededor de la mitad de los pacientes tratados tomaban adecuadamente la medicación (adherencia = 50,4 %), los cuales tuvieron una tasa de control de la presión arterial significativamente superior a la de los pacientes no adherentes (46,9 % vs. 40,1 %; p = 0,01).

En el caso de la diabetes, el estudio CODE-2 (por sus siglas en inglés, Costo de la Diabetes en Europa: tipo 2)³⁶ reveló que el costo total de tratar a más de 10 millones de pacientes con diabetes tipo 2 en los países estudiados fue de aproximadamente USD 29 000 millones. Los costos directos de las complicaciones atribuibles al control deficiente de la diabetes fueron tres a cuatro veces mayores que los del buen control. No se encontraron estudios similares al mencionado para América Latina.

En relación con este punto, la PAHO³⁷ considera que las intervenciones para eliminar las barreras a la adherencia terapéutica deben convertirse en un componente central de la atención. A tal punto que, textualmente, expresa: «Quienes adoptan decisiones no deben preocuparse por el posible aumento no deseado del presupuesto sanitario debido al incremento del consumo de medicamentos, porque la adherencia a esos medicamentos ya prescritos disminuirá considerablemente el presupuesto sanitario general debido a la menor necesidad de otras intervenciones más costosas. El uso racional de los medicamentos significa buena prescripción y adherencia total a las prescripciones».

4.4. AHORRO EN COSTOS INDIRECTOS

En este apartado analizamos el valor social desde la perspectiva de los costos indirectos, repasando distintos estudios que ponen en evidencia el ahorro potencial que puede generar para los sistemas de salud un tratamiento innovador en este sentido.

El valor social de los medicamentos puede medirse también en cuanto a las ganancias de productividad que generan, las situaciones de discapacidad que pueden evitar como así también la mortalidad prematura.

4.4.1. PRODUCTIVIDAD LABORAL

Una posibilidad para medir el valor social del medicamento es cuantificar las ganancias de productividad generadas por la introducción de un tratamiento innovador.

La productividad de hecho depende tanto de la producción generada por hora trabajada como del número de horas trabajadas por empleado y de la cantidad de personas trabajando. En este sentido, la introducción de nuevos medicamentos puede tener un impacto positivo en el desarrollo económico de un país, a partir de aumentar el número de horas trabajadas por persona al evitar bajas laborales e incrementando la productividad por hora, ya que, al mejorar la salud y la calidad de vida de las personas, aumenta su rendimiento.³⁸

Existen distintos estudios que analizan las ganancias en productividad, ya sea específicamente para una patología determinada, como de manera complementaria en las evaluaciones económicas que contemplan no solamente los costos directos, sino también los indirectos (Ver tabla 16 del anexo).

En el caso del trabajo de Vizzotti et al. (2015)³³ → se analizaron potenciales ahorros económicos vinculados con la implementación de una estrategia preventiva innovadora para la hepatitis A en Argentina. En el caso particular del costo asociado al ausentismo escolar, la pérdida salarial y el gasto de bolsillo, encontraron una reducción de más del 528 % con la nueva estrategia (tabla 9).

Asimismo, Gold et al. (2014)³⁴ → analizaron los costos asociados al manejo del asma para Latinoamérica y obtuvieron que, en el caso de los pacientes con asma insuficientemente controlado, se observaba una tendencia creciente en los costos por días perdidos de escuela y de trabajo, entre otros.

Un estudio de Barcelo et al. (2017)³⁹, realizado en el 2015 en Latinoamérica y en el Caribe, indicó que el costo asociado a la diabetes representaba una gran carga económica para los países de la región. En el análisis se incluyeron una estimación de costos indirectos que involucraban la pérdida de recursos por días perdidos en el trabajo. En cuanto a los resultados, se obtiene que, en el 2015, sobre una población de 41 millones de adultos (de 20 años o más), los costos indirectos ascendieron a USD 57 100 millones, de los cuales USD 27 500 millones se explicaron por la mortalidad prematura; USD 16 200 millones, debido a discapacidad permanente, y USD 13 300 millones, a discapacidad temporaria. Concretamente, estimaron que la cantidad de días perdidos por causa de la diabetes en Latinoamérica fue de 309 631 903 mientras que para el Caribe inglés fue de 864 491.

TABLA 10. ESTIMACIÓN DE COSTOS DIRECTOS E INDIRECTOS PARA LATINOAMÉRICA Y PARA EL CARIBE (EN MILES DE MILLONES DE USD)

	LATINOAMÉRICA	CARIBE INGLÉS	TOTAL
Población 20-79 años (miles)	315 188	2598	317 786
Total N.º de personas con diabetes (miles)	41 022	554	41 576
Mortalidad			
N.º de muertes	1 364 376	22 137	1 386 513
Muertes relacionadas con diabetes (40-64 años)	313 205	4897	318 102
Años de vida productiva perdida (YPLL)	2 044 418	30 214	2 074 633
Costo (millones USD)	27 280	305	27 585
Costo IC95 % (millones USD)	8 066-47 905	90-570	8 157-48 475
Discapacidad permanente			
N.º total de personas con discapacidad permanente	1 389 057	17 407	1 406 464
YPLL debido a DM	1 016 571	26 557	1 043 128
Costo en un año (millones USD)	15 863	342	16 205
Costo IC95 % (millones USD)	15 115-16 702	316-517	15 450-17 037

Sigue en página siguiente

Viene de página anterior

TABLA 10. ESTIMACIÓN DE COSTOS DIRECTOS E INDIRECTOS PARA LATINOAMÉRICA Y PARA EL CARIBE (EN MILES DE MILLONES DE USD)

	LATINOAMÉRICA	CARIBE INGLÉS	TOTAL
Discapacidad temporaria			
Estimación de población con DM empleada	31 463 016	409 686	31 872 702
N.º de días perdidos de trabajo por causas generales	665 563 904	306 850	673 870 754
N.º de días perdidos de trabajo por DM	309 631 903	864 491	313 496 394
YPLL	847 567	10 588	858 154
Costo (millones USD)	13 212	179	13 391
Costo IC95 % (millones USD)	12 773-13 735	170-191	12 944-13 906
Costos indirectos (millones USD)	56 355	826	57 181
Costos indirectos IC95 % (millones USD)	54 045-59 565	799-992	54 881-60 411

Fuente: Barcelo (2017)³⁹

4.4.2. DISCAPACIDAD Y MORTALIDAD PREMATURA

La evidencia indica que los medicamentos han logrado un gran avance no solo en la cura de enfermedades, sino también en la reducción de síntomas, efectos adversos, comorbilidades y discapacidades producidas por una enfermedad.

Según el estudio ya mencionado anteriormente de Barcelo et al. (2017)³⁹ realizado en 2015 para Latinoamérica y el Caribe, el costo asociado a la diabetes representa una gran carga económica para los países de la región. Se incluye una estimación de costos directos (medicamentos, tests, consultas, hospitalizaciones, visitas de emergencias y complicaciones) e indirectos (pérdida de recursos por mortalidad prematura y discapacidades temporales y crónicas). Los costos indirectos representan entre el 46 % y el 56 % de los costos totales. Dentro de los costos indirectos, los costos por mortalidad prematura suponen el 48 %, los costos debidos a discapacidad permanente el 28 % y los costos por discapacidad temporaria el 24 % restante. Los costos totales estimados fueron de entre US\$ 102 mil millones y US\$ 123 mil millones. Estos resultados indican que una herramienta central a la hora de formular las estrategias de política pública y mejorar la eficiencia y efectividad en la asignación de recursos para la diabetes debieran orientarse hacia la prevención.

Siguiendo esta línea, cabe destacar que los medicamentos pueden repercutir positivamente en la morbilidad de los pacientes y pueden lograr reducir la mortalidad prematura asociada con la enfermedad.

En el primer estudio realizado en Argentina sobre la estimación del costo asociado a la pérdida de productividad por mortalidad atribuible a la diabetes, Elgart et al.⁴⁰ (2018) estimaron 20 248 muertes anuales atribuibles a la enfermedad, la mayoría en los rangos etarios superiores. El valor monetario promedio perdido por muerte prematura es de USD 7032, lo que superó los USD 142 millones anuales (tabla 11).

En Argentina, la pérdida de productividad por mortalidad atribuida a la diabetes genera altos costos con importantes diferencias regionales. Las muertes son mayoritariamente causadas por complicaciones cardiovasculares (IAM y ACV).

TABLA 11. PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD ASOCIADA A MORTALIDAD PREMATURA POR DIABETES, ARGENTINA

PROVINCIA	USD/ AÑO
Buenos Aires	77 391 000
CABA (Capital Federal)	12 753 000
Santa Fe	10 145 000
Córdoba	9 565 000
Resto de las provincias	32 530 000
Total Argentina	142 384 000

Nota: costos expresados en US Dollars 2009 (USD 1 ARS 3,45).

Fuente: elaboración propia con base en Elgart (2018)⁴⁰

4.5. ENFERMEDADES AUTÓCTONAS EN LATINOAMÉRICA. LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana, es una enfermedad parasitaria de transmisión vectorial que pesa en morbilidad, así como en carga social y económica: hay de 7 a 8 millones de infectados, unos 64 millones de personas bajo riesgo de contraerla en 21 países endémicos y en una decena de países no endémicos del mundo desarrollado, adonde es llevada por los movimientos de población.⁴¹

Tiene la particularidad de ser una enfermedad crónica y, a su vez transmisible, de difícil detección, ya que en el 30 % de los casos muestra sus síntomas luego de más de diez años desde su incubación. Está subdiagnosticada, ya que sus principales síntomas son la afección cardíaca grave y el megacolon/megaesófago, que en muchos casos son tratados sin conocer su verdadero origen. Es una enfermedad autóctona de Latinoamérica, de importantes costos de tratamiento y sociales. Su carga económica asciende a USD 6182 millones, lo que supera la de otras enfermedades prominentes a escala global, como el rotavirus (USD 2000 millones) o el cáncer cervical (USD 4700 millones), por lo que da un argumento económico fuerte para su mayor atención y control (tabla 12).⁴²

TABLA 12. IMPACTO DEL CHAGAS EN LATINOAMÉRICA Y A NIVEL GLOBAL. ENFOQUES DEL FINANCIADOR Y SOCIAL

EN USD O DALY	LATINOAMÉRICA	GLOBAL	
CARGA ANUAL			%
Costo de atención promedio	491 598 884	627 458 287	78 %
Rangos costo de atención	(179 045 694-983 010 464)	(186 282 994-1 638 807 623)	
Carga de DALY	772 304	806 170	96 %
Rangos carga DALY	(396 255-1 063 932)	(398 840-1 178 159)	
VALOR PRESENTE NETO DE CASOS INFECTADOS ACTUALES			
VPN costo tratamiento	17 115 793 558	24 733 847 429	69 %
Rango VPN C. tratamiento	(13 301 489 929-19 212 916 548)	(14 984 150 652-36 843 007 880)	
Carga de DALY en USD	28 017 511	29 385 250	95 %
Rango carga DALY en USD	(9 392 622-44 266 305)	(9 509 737-49 396 520)	
CARGA ANUAL CON MORTALIDAD CONVERTIDA EN PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD			
Costo total	6 182 398 476	7 189 402 537	86 %
Rango costo total	(3 781 926 482-8 095 029 998)	(3 866 680 055-11 281 235 899)	
VPN CON MORTALIDAD CONVERTIDA EN PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD			
Costo total	152 098 442 980	188 796 701 735	81 %
Rango costo total	(94 480 524 778-267 361 914 617)	(99 485 098 582-382 088 977 122)	

Fuente: elaboración propia a partir de Lee (2013)⁴²

Argentina es considerado el país con mayor prevalencia de dicha enfermedad, con un 4 % de la población nacional infectada (1 500 000 personas) y 2000 niños que, cada año,⁴³ nacen con el parásito, contagiados por sus madres. En toda la región se han hecho esfuerzos denodados por parte de los sistemas de salud nacionales y ONG locales, focalizados en la prevención y erradicación del vector, la vinchuca, de hogares y escuelas, con muy buenos resultados. Se ha logrado reducir significativamente el número de nuevos casos. De acuerdo con la guía de la OPS,⁴⁴ se estima que en la región de las Américas hay unas 6 millones de personas infectadas (cuando eran unos 30 millones los infectados en 1990) y entre 29 000 y 30 000 casos anuales agudos de transmisión

vectorial (que eran 700 000 nuevos casos al año en 1990), a los que se agregan unos 8000 originados anualmente por transmisión congénita (tabla 13).

TABLA 13. IMPACTO DEL CHAGAS EN ARGENTINA Y BRASIL. ENFOQUES DEL FINANCIADOR Y SOCIAL

EN USD O DALY	ARGENTINA	BRASIL
CARGA ANUAL		
Costo de atención promedio	108 809 439	129 211 209
Rangos costo de atención	(41 249 671-213 393 871)	(48 983 985-253 405 311)
Carga de DALY	165 226	196 206
Rangos carga DALY	(86 008-225 700)	(102 134-268 019)
VALOR PRESENTE NETO DE CASOS INFECTADOS ACTUALES		
VPN costo tratamiento	3 825 920 667	4 543 280 792
Rango VPN C. tratamiento	(3 020 176 000-4 223 916 267)	(3 586 450 000-5 015 900 567)
Carga de DALY en USD	6 076 511	7 215 856
Rango carga DALY en USD	(2 058 811-9 546 267)	(2 444 838-11 336 192)
Pérdida de productividad	1 482 384 935	1 760 332 111

Fuente: Lee (2103)⁴²

Si consideramos los resultados del modelo para Argentina, se observa que el chagas impacta fuertemente en pérdidas de productividad, del orden de USD 1500 millones, con una carga de DALY de 165 000, calculándose el valor presente neto de los costos de tratamiento totales en montos superiores a los USD 3800 millones, cifras que resaltan su importancia a nivel local.

MEDICAMENTOS. TRANSMISIÓN CONGÉNITA:

Un estudio realizado en Argentina,⁴⁵ y otro similar en España,⁴⁶ confirman que los medicamentos desarrollados para el tratamiento del chagas son altamente eficaces para interrumpir la transmisión congénita de madres a hijos. En el primer estudio, de 222 madres infectadas sin tratamiento, se detectaron 34 casos de transmisión (15,3 %). A su vez, de 132 madres tratadas con benznidazol previamente al embarazo, no hubo casos de transmisión (0 %). Asimismo, de 117 madres infectadas, tratadas y seguidas durante 8 años, la serología fue negativa en el 43,7 % de los casos vs. ningún cambio en las no tratadas. Este número sube a más del 50 % en los casos en los que el tratamiento comenzó antes de los 15 años de edad. En este mismo sentido, en el estudio español, donde la transmisión congénita fue del 13,2 %, los infantes tratados con la misma medicina fueron curados en el 100 % de los casos antes de los 12 meses de vida.

El chagas es un caso local y regional importante, donde la combinación de prevención a escala trasnacional y tratamiento medicinal se combinan para bajar la incidencia de una enfermedad de proporciones importantes. Los esfuerzos se deben focalizar en la detección temprana y, particularmente, en mujeres en edad fértil, donde el tratamiento frena por completo la transmisión congénita y evita costosos tratamientos a mediano plazo en enfermos crónicos, con un fuerte impacto incapacitante y alta mortandad.

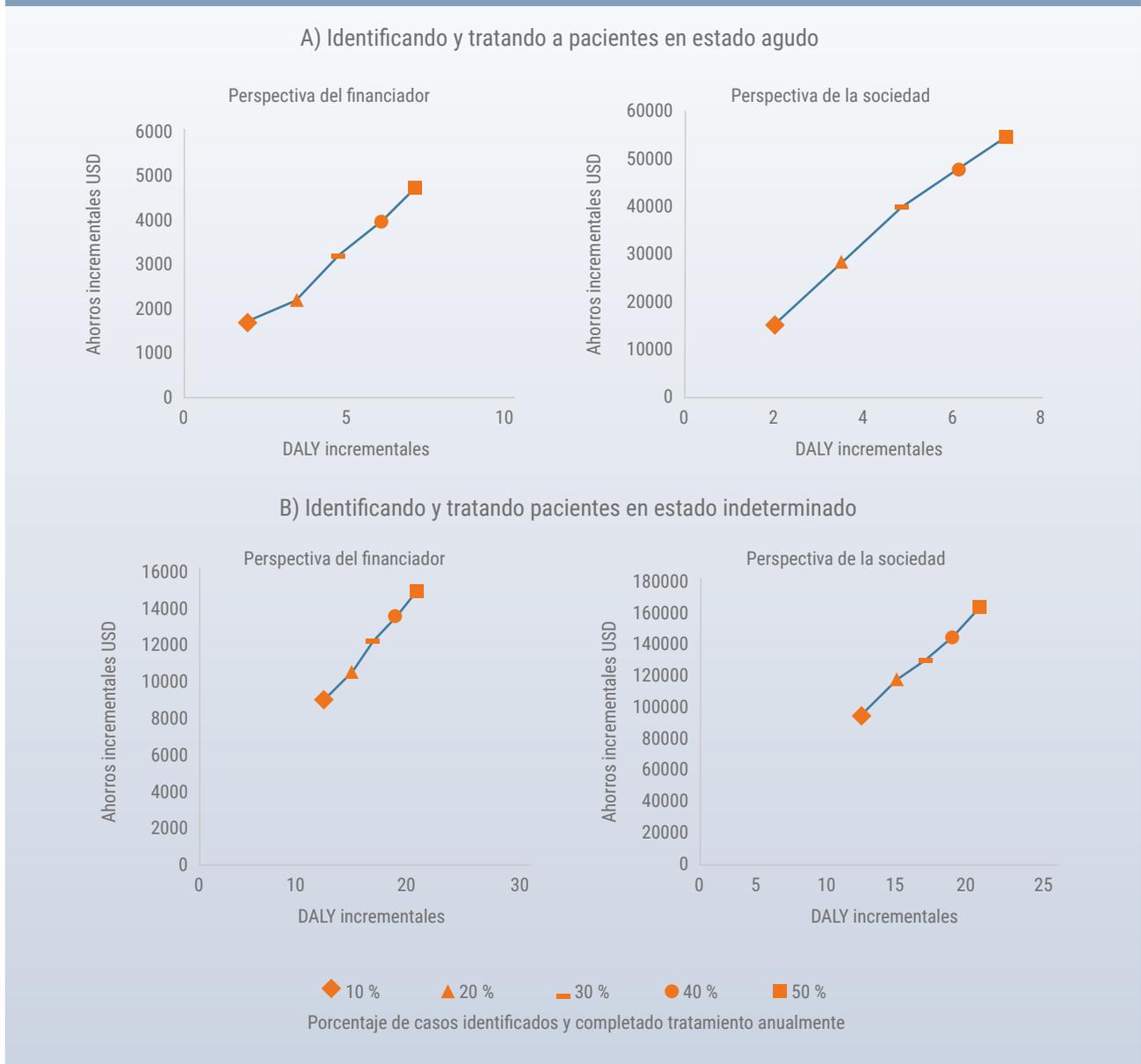
En este sentido, un estudio realizado en México y publicado en el 2018 concluyó que tratar los casos de chagas en las etapas aguda e indeterminada reduce la transmisión y los nuevos casos crónicos en hasta un 18 % y

68,2 %, respectivamente; proporciona beneficios para la salud, y resulta en ahorros de costos en pocos años tanto desde la perspectiva del financiador como desde la perspectiva de la sociedad.

PRINCIPALES RESULTADOS:

Identificar y tratar a pacientes en estado agudo (entre 5 % y 100 %, anualmente) acarrea una reducción de casos crónicos que resulta en ahorros de costos que van entre USD 694 y USD 7419 desde la perspectiva del pagador, y entre USD 6979 y USD 79 950, desde la perspectiva de la sociedad. Además, evita entre 0,6 y 10,8 DALY en el tiempo de vida de todos los casos crónicos ocurridos durante un período de cincuenta años. Los ahorros de costos totales varían entre USD 56 171 y USD 1,3 millones, dependiendo del porcentaje de completación del tratamiento realizado anualmente.

FIGURA 6. AHORRO DE COSTOS INCREMENTALES DERIVADOS DEL TRATAMIENTO TEMPRANO DEL CHAGAS, MÉXICO



Nota: DALY: años de vida ajustados por discapacidad.

Fuente: elaboración propia con base en Bartsch (2018)⁴⁷ ➡

En la figura 6 A), se puede apreciar que, tratando a un 10 % de los pacientes en estado agudo, se evitan 2 DALY, por lo que se ahorran USD 1700, aproximadamente (perspectiva de financiador), y USD 15 000 (perspectiva de la sociedad), mientras que, si se tratan un 50 % de dichos pacientes, se evitan 7 DALY con ahorros incrementales de USD 5000 (financiador) y USD 55 000 (sociedad).

Identificar y tratar pacientes en estado indeterminado (entre 5 % y 100 %, anualmente) es económicamente dominante sobre el no tratamiento de casos crónicos, lo que resulta en ahorros de costos de entre USD 7666 y USD 21 938, desde la perspectiva del pagador, y entre USD 90 530 y USD 243 068, desde la perspectiva social. Así se evitan entre 11,7 y 31,1 DALY en el tiempo de vida de todos los casos crónicos ocurridos durante un período de 50 años. Los ahorros de costos totales varían entre USD 1,3 y 1,9 millones, dependiendo del porcentaje de completación del tratamiento realizado anualmente. El tratamiento en este estado es altamente costoefectivo versus el agudo, ya que, tratando solo al 5 % de los pacientes indeterminados anualmente, es dominante comparado con el tratamiento del 100 % de los pacientes agudos.

En la Figura 6 B) se ve que, tratando un 10 % de pacientes en estado indeterminado, se evitan 12 DALY y se ahorran, aproximadamente, USD 9000 (perspectiva de financiador) y USD 95 000 (perspectiva de la sociedad), mientras que, si se trata a un 50 % de dichos pacientes, se evitan 21 DALY con ahorros incrementales de USD 15 000 (financiador) y USD 160 000 (sociedad). Estos resultados refuerzan la necesidad de mejorar el diagnóstico y el acceso al tratamiento con medicamentos en etapas tempranas. La tabla 17 del anexo resume los estudios encontrados sobre la enfermedad de Chagas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zozaya N, Alcalá B, Galindo J. The offset effect of pharmaceutical innovation: A review study. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2019, doi: 10.1177/2284240319875108.
2. WHO. *Analysing Health Sector Financing and Expenditure*. [accedido 25 octubre 2019]. Disponible en: https://www.who.int/hac/techguidance/tools/disrupted_sectors/module_06/en/index10.html.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Findings from the Global Burden of Disease Study 2017*. Seattle WA. 2018.
4. Lichtenberg FR. Benefits and costs of newer drugs: an update. Working Paper No 8996. 2002.
5. Lichtenberg FR. Benefits and costs of newer drugs: an update. *Managerial and Decision Economics*. 2007;28(4-5):485-90, doi: 10.1002/mde.1355.
6. Goldman DP, Cutler DM, Shang B, Joyce GF. The Value of Elderly Disease Prevention. *Forum Health Econ Policy*. 2006;9(2), doi: 10.2202/1558-9544.1004.
7. Hsu J, Price M, Huang J, Brand R, Fung V, Hui R, Fireman B, Newhouse JP, Selby JV. Unintended consequences of caps on Medicare drug benefits. *N Engl J Med*. 2006 1;354(22):2349-59
8. Chandra A, Gruber J, McKnight R. Patient Cost-Sharing and Hospitalization Offsets in the Elderly. *American Economic Review*. 2010;100(1):193-213, doi: 10.1257/aer.100.1.193.
9. Lichtenberg FR. The impact of new drug launches on premature mortality, medical procedure utilization, and medical expenditure in Colombia, 2003-2015. 2017:32.
10. Lichtenberg FR. The impact of new drug launches on premature mortality and medical expenditure in Argentina, 2003-2013. Columbia University and National Bureau of Economic Research. 2017
11. WHO. *Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE)*. WHO. [accedido 15 octubre 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/choice/cost-effectiveness/en/>.
12. Maceira D, Espinola N, Palacios A. Cost-Effectiveness of Screening for Colorectal Cancer In Argentina. *Value in Health*. noviembre de 2015;18(7):A357, doi: 10.1016/j.jval.2015.09.675.
13. Souza PV, Simões AC, Zanini FE. Choosing First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Based on Biomarker Ras Status: A Budget Impact Analysis From Brazilian Health Insurance System Perspective. *Value in Health*. 2016;19(7):A718, doi: 10.1016/j.jval.2016.09.2127.
14. Prolla G, Borges LG, Santos E. PCN93 Cost-minimization analysis of XELOX (capecitabine + oxaliplatin) versus FOLFOX-4 (5-fu/lv + oxaliplatin) as adjuvant treatment in stage iii colon cancer under the brazilian private payer perspective. *Value in Health*. 2010;13(7):A268-9, doi: 10.1016/S1098-3015(11)71988-X.
15. Guevara-Cuellar CA, Soto VE, Molina-Echeverry MI. Budget impact analysis of the adoption of new hypertension guidelines in Colombia. *Cost Eff Resour Alloc*. 25 de septiembre de 2018;16, doi: 10.1186/s12962-018-0152-5.
16. Araújo DV, Teich V, Passos RBF, Martins SCO. Análisis de costo-efectividad de la trombólisis con alteplase en el accidente vascular cerebral. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95(1):12-20, doi: 10.1590/S0066-782X2010005000067.
17. Ariza JG, Thuresson P-O, Machnicki G, Mungapen L, Kraemer M, Asukai Y, et al. The Cost-Effectiveness and Budget Impact of Introducing Indacaterol into the Colombian Health System. *Value in Health Regional Issues*. 2012;1(2):165-71, doi: 10.1016/j.vhri.2012.09.003.
18. Gagliardino JJ, Williams R, Clark CM. Using hospitalization rates to track the economic costs and benefits of improved diabetes care in the Americas: a proposal for health policy makers. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1844-6, doi: 10.2337/diacare.23.12.1844.
19. Gagliardino JJ, Martella A, Etchegoyen GS, Caporale JE, Guidi ML, Olivera EM, et al. Hospitalization and re-hospitalization of people with and without diabetes in La Plata, Argentina: comparison of their clinical characteristics and costs. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2004;65(1):51-9, doi: 10.1016/j.diabres.2003.11.011.
20. Caporale JE, Elgart J, Pfrirer G, Martínez P, Viñes G, Insúa JT, et al. Hospitalization Costs for Heart Failure in People with Type 2 Diabetes: Cost-Effectiveness of its Prevention Measured by a Simulated Preventive Treatment. *Value in Health*. 2011;14(5):S20-3, doi: 10.1016/j.jval.2011.05.018.
21. Caporale JE, Calvo H, Gagliardino JJ. Costos de atención médica de personas con diabetes anteriores y posteriores a su hospitalización en Argentina. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20:361-8, doi: 10.1590/S1020-49892006001100001.
22. Arikian SR, Einarson TR, Casciano JP, Doyle JJ. PMH16 A Health Policy Analysis of Pharmacotherapy for Major Depressive Disorder in Europe And the Americas. *Value in Health*. 1998;1(1):84, doi: 10.1046/j.1524-4733.1998.11007816.x.
23. Rosselli D, Ariza JG, Acosta T, Rueda JD. Análisis de impacto presupuestal de la introducción de fingolimod en el tratamiento de esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2012;28(1):4-10.
24. Pastor Quirós L, Ugalde R. Análisis del impacto presupuestario de alemtuzumab como terapia de segunda línea, en comparación con natalizumab y fingolimod, en pacientes previamente tratados con interferón beta 1b, diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente activa, tratados en la caja costarricense del seguro social. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2019;doi: 10.1177/2284240319833287.
25. Cubillos Mendoza L, Pinto Álvarez J. Análisis costo versus efectividad del Etanercept, Infliximab y Adalimumab, en pacientes con artritis reumatoide refractaria. Master tesis, Universidad del Rosario, 2017.
26. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín sobre el VIH-sida e ITS en la Argentina N° 35. 2018.
27. Rely K, Martínez Valverde S, Salinas Escudero G. Análisis de Minimización de Costo e Impacto Presupuestario del Tratamiento ARV con Abacavir/Lamivudina para el VIH/SIDA en México. *Value Health Reg Issues*. 2013;2(3):368-74, doi: 10.1016/j.vhri.2013.03.005.
28. Alarid-Escudero F, Sosa-Rubí SG, Fernández B, Galárraga O. Análisis de costo-beneficio: prevención del VIH/sida en migrantes en Centroamérica. *Salud Publica Mex*. 2013;55(0 1):S23-30.

29. Chhatwal J, Chen Q, Bethea ED, Ladd MA, Mueller PP, Hutin Y, et al. Hep C Calculator: an online tool for cost-effectiveness analysis of DAAs. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018;3(12):819, doi: 10.1016/S2468-1253(18)30281-4.
30. Chhatwal et al. Cost-Effectiveness of Hepatitis C Treatment in Brazil. 2018.
31. Chhatwal et al. Cost-Effectiveness of Hepatitis C Treatment in Colombia. 2018.
32. Chhatwal et al. Cost-Effectiveness of Hepatitis C Treatment in Peru. 2018.
33. Vizzotti C, Pippo T, Fernández H, Orellano P. Análisis económico de la estrategia de vacunación contra la hepatitis A con dosis única en Argentina. *Vaccine*. 2015;335:255-61.
34. Gold LS, Montealegre F, Allen-Ramey FC, Jardim J, Sansores R, Sullivan SD. Asthma Control and Cost in Latin America. *Value in Health Regional Issues*. 2014;5:25-8, doi: 10.1016/j.vhri.2014.06.007.
35. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Cerezo GH, Fábregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Revista Argentina de Cardiología*. 2017;85(4):354-60.
36. Massi-Benedetti M. The Cost of Diabetes Type II in Europe The CODE-2 Study. *Diabetologia*. 2002;45(1):S1-4, doi: 10.1007/s00125-002-0860-3.
37. PAHO. Argentina. Health in the Americas 2017. [accedido 15 julio 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?page_tes=informes-de-pais/argentina.
38. Weber. El valor del medicamento desde una perspectiva social. Fundación Weber. Madrid. España. 2018.
39. Barcelo A, Arredondo A, Gordillo-Tobar A, Segovia J, Qiang A. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers. *Journal of Global Health*. 2017;7(2), doi: 10.7189/jogh.07.020410.
40. Elgart J, Caporale J, Pflirter G, Gonzalez L, Siri F, Gagliardino J. PDB5 Estimación del costo asociado a la pérdida de productividad por mortalidad atribuible a la diabetes en Argentina. *Value in Health*. 2009;12(7):A505, doi: 10.1016/S1098-3015(10)75395-X.
41. OPS FMS. La enfermedad de Chagas. A la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia ancestral. 2007.
42. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):342-8, doi: 10.1016/S1473-3099(13)70002-1.
43. "¿Cómo? ¿Todavía hay Chagas?" El Dipló. [accedido 16 octubre 2019]. Disponible en: <https://www.eldiplo.org/notas-web/como-todavia-hay-chagas/>.
44. Organización Panamericana de la Salud 2018. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington D.C.: OPS. 2018.
45. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, et al. Trypanocide Treatment of Women Infected with *Trypanosoma cruzi* and Its Effect on Preventing Congenital Chagas. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(11).
46. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of Infected Women of Childbearing Age Prevents Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR. *J Infect Dis*. 2017;215(9):1452-8, doi: 10.1093/infdis/jix087.
47. Bartsch SM, Avelis CM, Asti L, Hertenstein DL, Ndeffo-Mbah M, Galvani A, et al. The economic value of identifying and treating Chagas disease patients earlier and the impact on *Trypanosoma cruzi* transmission. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2018;12(11), doi: 10.1371/journal.pntd.0006809.
48. Urueña A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A, et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine*. 2011;29(31):4963-72, doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.111.
49. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on cancer mortality in Mexico, 2003–2013. *Lat Am Econ Rev*. 2017;26(1):8, doi: 10.1007/s40503-017-0045-6.
50. Vicens J, Perman G, Aliperti V, Masson W, Schargrodsky H, Pramparo P, et al. Análisis del descenso de muertes por enfermedad coronaria entre 1995 y 2010. Estudio IMPACT CHD Argentina. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*. 2019;76(2):92-100, doi: 10.31053/1853.0605.v76.n2.22915.
51. Barrios CH, Reinert T, Werutsky G. Access to high-cost drugs for advanced breast cancer in Latin America, particularly trastuzumab. *Ecancermedicalscience*. 2019;13, doi: 10.3332/ecancer.2019.898.

A N E X O

TABLA 14. ESTUDIOS DE AHORRO DE COSTOS AGREGADO

AÑO	AUTOR	PAÍS	TÍTULO	METODOLOGÍA	PRINCIPALES RESULTADOS
2002	Lichtenberg	Estados Unidos	Benefits and Costs of Newer Drugs: an update ⁴ ➡➡	Análisis de datos de la Encuesta del Panel de Gastos Médicos (MEPS) de 1996 en Estados Unidos	Reemplazar un medicamento con 15 años en el mercado por un medicamento de 5,5 años reduciría los costos médicos totales no farmacológicos –estancias hospitalarias, visitas médicas, visitas dentales y visitas a la sala de emergencias– en USD 129, siete veces el aumento de los costos de los medicamentos
2006	Hsu et al.	Estados Unidos	Unintended Consequences of Caps on Medicare Drug Benefits ⁷	Estudio comparativo de los resultados clínicos y económicos entre 157 275 de Medicare cuyos gastos en medicamentos tenían un cap de 1000 y 41 904 beneficiarios que no tenían cap por beneficios adicionales de sus empleadores	El gasto en medicamentos en el grupo con límite de cobertura en medicamentos fue un 28 % inferior, pero otras categorías de gasto fueron superiores y el gasto total en la atención no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos
2006	Shang y Goldman	Estados Unidos	The Value of Elderly Disease Prevention ⁶ ➡➡	Modelo de simulación utilizando datos de 100 000 beneficiarios de Medicare entre 1992 y 2000	El gasto adicional en medicamentos fue compensado con reducciones en el gasto total de atención médica en otros servicios
2007	Lichtenberg	Estados Unidos	Benefits and Costs of Newer Drugs: an update ⁵	Análisis de datos de la Encuesta del Panel de Gastos Médicos de 1998-99 en EE. UU. Población Medicare	Una reducción del tiempo promedio de los medicamentos prescritos reduce el gasto no farmacológico 8,3 veces más que lo que aumenta el gasto en drogas en la población Medicare
2010	Chandra et al.	Estados Unidos	Patient Cost-Sharing and Hospitalization Offsets in the Elderly ⁸	Modelo de diferencia en diferencia utilizando datos de 70 912 beneficiarios a partir de datos de 4 de los planes CalPERS entre enero de 2000 y septiembre de 2003	Los ahorros en costos debidos a mayores copagos de medicamentos fueron compensados en parte por un mayor gasto en servicios hospitalarios entre los empleados estatales jubilados en California
2017	Lichtenberg	Colombia	The impact of new drug launches on premature mortality, medical procedure utilization, and medical expenditure in Colombia ⁹ ➡➡	Análisis econométrico con datos agregados. Metodología de diferencia en diferencia	Las estimaciones indican que los nuevos medicamentos lanzados en Colombia durante 2006-2012 redujeron el número de procedimientos médicos en 2015 en un 13,9 %
2017	Lichtenberg	Argentina	The impact of new drug launches on premature mortality and medical expenditure in Argentina ¹⁰ ➡➡	Análisis econométrico con datos agregados. Metodología <i>dif-in-dif</i>	La década de innovación farmacéutica 2003-2013 redujo el número de AVPP antes de la edad de 70 años en 131 203 en el 2013. Se estima el gasto en nuevos medicamentos por AVG, por debajo de los 70 años de edad en USD 4625 en el período analizado. Según los estándares del Proyecto de WHO, Choosing Interventions that are Cost-Effective, los nuevos medicamentos lanzados en el mercado argentino tuvieron una muy alta relación costo-eficacia
2019	Zozaya et al	España	The offset effect of pharmaceutical innovation: A review study ¹	Revisión de literatura universal sobre efecto compensación de medicamentos	Hay evidencia de que el uso agregado de nuevos medicamentos puede generar ahorros netos al sistema de salud y a la sociedad, ya que pueden liberar recursos tanto de salud como indirectos para usos alternativos



TABLA 15. ESTUDIOS DE AHORRO DE COSTOS DIRECTOS POR ÁREA TERAPÉUTICA

AÑO	AUTOR	PAÍS	PATOLOGÍA	TÍTULO	METODOLOGÍA	PRINCIPALES RESULTADOS
1998	Arikian et al	Diez países de Europa, y América	Depresión	A health policy analysis of pharmacotherapy for major depressive disorder in Europe and the Americas ²²	Impacto presupuestario	El impacto económico neto de un cambio del 1 % en la utilización de venlafaxina, como tratamiento de la depresión, en los 10 países estudiados se traduce en un ahorro de USD 14,24 millones en el costo directo total para la sociedad
2004	Gagliardino et al	Argentina	Diabetes	Hospitalization and re-hospitalization of people with and without diabetes in La Plata, Argentina: comparison of their clinical characteristics ¹⁹	Impacto presupuestario	De 2200 hospitalizaciones, el 5,8 % fueron de pacientes diabéticos, e insumieron el 10,5 % del costo de hospitalización total. Las enfermedades cardiovasculares fueron la mayor causa de hospitalización, siendo el costo de hospitalización per cápita de USD 1629 +/- 1754, versus USD 833 +/- 842. Asimismo, los casos de re-hospitalización fueron 5 veces y media más altos que para el resto de los pacientes
2006	Caporale et al	Argentina	Diabetes	Costos de atención médica de personas con diabetes anteriores y posteriores a su hospitalización en Argentina ²¹ ➡➡	Impacto presupuestario	El costo de hospitalización por evento se estimó en USD 437,31, el ahorro potencial estimado usando el tratamiento farmacológico fue de USD 2326,51 por paciente y año. El número necesario de pacientes a tratar para prevenir mediante la medicación, al reducir el HbA1c, un evento cardiovascular se estimó en 3,57 (95 % intervalo de confianza 2,00-16,67)
2010	Prolla et al.	Brasil	Cáncer	Cost-minimization analysis of xelox (capecitabine + oxaliplatin) versus folfox-4 (5-fu/lv + oxaliplatin) as adjuvant treatment in stage iii colon cancer under the Brazilian private payer perspective ¹⁴	Costo-efectividad	Los resultados sugieren que XELOX es una terapia que ahorra costos para el entorno adyuvante bajo la perspectiva del pagador privado en Brasil en comparación con FOLFOX-4
2010	Araujo et al	Brasil	Accidente cerebro vascular	Análisis de Costo-Efectividad de la Trombólisis con Alteplase en el Accidente Vascular Cerebral ¹⁶ ➡➡	Costo-efectividad	Concluye que la terapia trombolítica con alteplase en las primeras tres horas después del ACV es costoefectiva en el Sistema Único de Brasil y genera ahorro de costos
2011	Caporale et al	Argentina	Diabetes	Hospitalization Costs for Heart Failure in People with Type 2 Diabetes: Cost-Effectiveness of its Prevention Measured by a Simulated Preventive Treatment ²⁰ ➡➡	Costo-efectividad	Los infartos (IAM) representaron 14 % de hospitalizaciones, con 44 % de rehospitalización por misma causa. Dado que el evento IAM tuvo un costo promedio de hospitalización de USD 437,31, la prevención obtenida usando tratamiento simulado fue de USD 2326,51. El número necesario a tratar para prevenir un IAM reduciendo HbA1c sería 3,57. El costo adicional del tratamiento simulado vs. el real oscila entre USD 6423,91 y USD 8455,68
2011	Rosselli et al	Colombia	Esclerosis múltiple	Introducción de fingolimod en el tratamiento de esclerosis múltiple en Colombia ²³ ➡➡	Impacto presupuestario	El impacto presupuestario no resulta significativo, al tiempo que genera una reducción significativa de las recaídas y en su costo de tratamiento asociado
2012	Ariza et al	Colombia	Obstrucción pulmonar	The Cost-Effectiveness and Budget Impact of Introducing Indacaterol into the Colombian Health System ¹⁷ ➡➡	Costo-efectividad	Al sustituir salmeterol/fluticasona o formoterol/budesonida por indacaterol, hay posibles ahorros de costos para el sistema de salud colombiano. El ahorro promedio por paciente año comparando indacaterol contra las estrategias de salmeterol-fluticasona y formoterol-budesonida fue de USD 411 y USD 909 respectivamente

Sigue en página siguiente

Viene de página anterior

TABLA 15. ESTUDIOS DE AHORRO DE COSTOS DIRECTOS POR ÁREA TERAPÉUTICA

AÑO	AUTOR	PAÍS	PATOLOGÍA	TÍTULO	METODOLOGÍA	PRINCIPALES RESULTADOS
2013	Alarid-Escudero et al	México	VIH Sida	Análisis de costo-beneficio: prevención del VIH/sida en migrantes en Centroamérica ²⁸ →	Análisis costo beneficio	El modelo estimó que 9, 21 y 8 casos de HIV fueron evitados a través de counseling y testeo de tratamiento de infecciones de transmisión sexual y distribución de condones por 10 000 inmigrantes, respectivamente. En Panamá, tuvieron un retorno de USD 131 y USD 69,8. Los retornos en El Salvador fueron USD 2,0 y USD 42,3 en educación y testeo y distribución de condones, respectivamente. Las estimaciones de costo beneficio sugieren que los programas de prevención de HIV en América Central pueden potencialmente resultar en ahorros de costos en el largo plazo
2013	Rely et al	México	VIH Sida	Análisis de Minimización de Costo e Impacto Presupuestario del Tratamiento ARV con Abacavir/Lamivudina para el VIH/SIDA en México ²⁷	Impacto Presupuestario	Incrementar la penetración de mercado de abacavir/lamivudine ahorra 44,8 millones para el sistema de salud mexicano entre 2012 y 2017, sin comprometer la calidad y efectividad del tratamiento. Más aun, el sistema de salud ganaría un beneficio adicional que permitiría tratar en promedio 5197 pacientes de HIV por 5 años con terapias AVR en México
2014	Gold et al	México	Asma	Asthma Control and Cost in Latin America ³⁴ →	Encuesta	Se indica que los pacientes con asma que no son bien controlados utilizan mayores recursos del sistema de salud y tienen un costo médico mayor en Latinoamérica. En promedio el costo anual medio de los pacientes con asma bien controlado fue de USD 750 en comparación con los USD 4149 de los no controlados
2015	Maceira et al	Argentina	Cáncer	Cost-Effectiveness of Screening for Colorectal Cancer In Argentina ¹²	Costo efectividad	Los resultados indican que el ratio de costo-efectividad incremental (RCEI) del SOMFi frente a la no intervención resultó de USD 220 por años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC)
2015	Vizzotti et al	Argentina	Hepatitis A	Análisis económico de la estrategia de vacunación contra la hepatitis A con dosis única en Argentina ³³ →	Análisis costo beneficio	El total de casos de hepatitis A y hepatitis no especificada disminuyó de 157.871 del 2000 y al 2004 a 17.784 del 2006 al 2010. Los costos médicos y no médicos disminuyeron de USD 11 811 600 y USD 30 118 222 a USD 1 252 694 y USD 4 995 895 en estos períodos respectivamente. Los costos de vacunación aumentaron de USD 6 506 711 a USD 40 912 132. Los costos preventivos totales, tanto médicos y no médicos, disminuyeron de USD 48 436 534 a USD 47 160 721, lo cual equivale a un ahorro del 2,6 % en el total de los costos entre los dos períodos. Cuando se consideró la perspectiva del sistema de atención de salud o se excluyeron los casos de hepatitis no especificada, los costos totales del 2006 al 2010 fueron 130,2 % y 30,8 % mayores que en el período anterior, respectivamente
2016	Souza et al	Brasil	Cáncer	Choosing first-line treatment of metastatic colorectal cancer based on biomarker ras status- a budget impact analysis from brazilian health insurance system perspective ¹³ →	Costo efectividad	La selección de biomarcadores del subgrupo RASwt, que tiene el mayor potencial para beneficiarse de cetuximab + CT, permite la utilización racional de los recursos, generando ahorros de 454,7 millones de BRL en HMO en 5 años

Sigue en página siguiente

Viene de página anterior

TABLA 15. ESTUDIOS DE AHORRO DE COSTOS DIRECTOS POR ÁREA TERAPÉUTICA

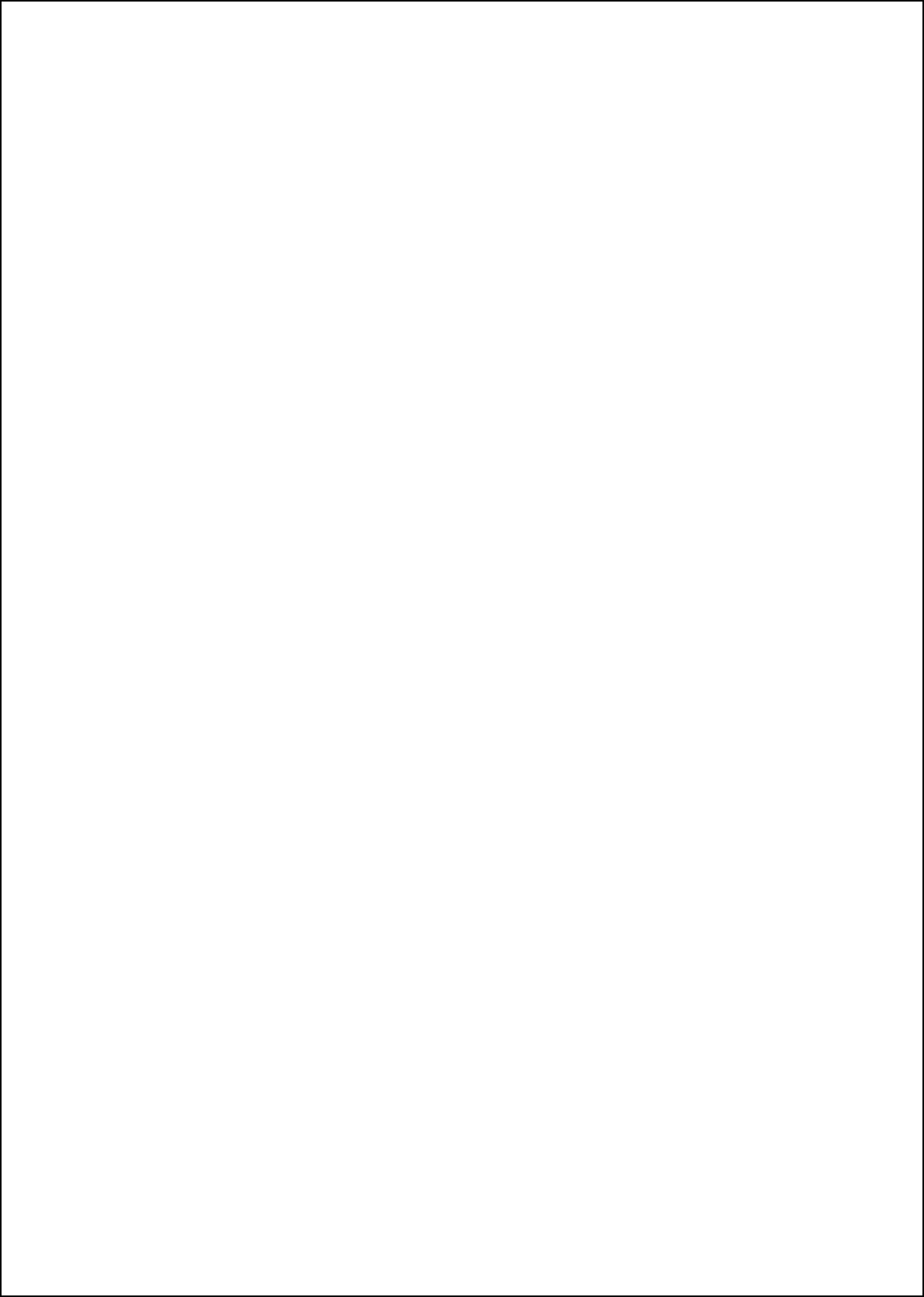
AÑO	AUTOR	PAÍS	PATOLOGÍA	TÍTULO	METODOLOGÍA	PRINCIPALES RESULTADOS
2017	Delucchi et al	Argentina	Hipertensión arterial	Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina ³⁵ ➔	Encuesta	Se encuestaron 5931 individuos, con una edad promedio de 43,5 ± 17,1 años. La prevalencia de la hipertensión arterial fue del 36,3 % (IC 95 % 35,1-37,6), y aumentó con la edad en ambos sexos. El 38,8 % de los hipertensos desconocían su enfermedad y el 5,7 % la conocían, pero no recibían tratamiento. El 55,5 % estaban tratados y solo el 24,2 % se encontraban controlados, observándose más control en las mujeres. El 73,4 % de los hipertensos tratados recibían monoterapia y solo el 43,6 % estaban controlados. Los pacientes adherentes al tratamiento tuvieron mejor control de la presión arterial que los no adherentes (46,9 % vs. 40,1 %; p = 0,01)
2017	Cubillos Mendoza et al	Colombia	Artritis reumatoide	Análisis costo versus efectividad del Etanercept, Infliximab y Adalimumab, en pacientes con artritis reumatoide refractaria ²⁵ ➔	Costo efectividad	Adalimumab puede ser la opción más costo-efectiva para el tratamiento de pacientes con AR refractarios al tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales, debido que presenta un ahorro considerable en el total de los costos directos del tratamiento de estos pacientes con el mayor nivel de eficiencia entre las tres tecnologías analizadas para el tratamiento de la artritis reumatoide
2018	Guevara-Cuellar et al	Colombia	Hipertensión arterial	Budget impact analysis of the adoption of new hypertension guidelines in Colombia ¹⁵ ➔	Impacto presupuestario	Impacto de los costos del diagnóstico y tratamiento aplicando las nuevas guías elaboradas por la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología en el año 2017, que incluye los nuevos tratamientos farmacológicos, generaría una reducción cercana al 22 % en el costo anual total de la patología en Colombia
2018	Chhatwal et al	Brasil	Hepatitis C	Cost-Effectiveness of Hepatitis C Treatment in Brazil ³⁰	Modelo de Markov	Proporcionar tratamiento de Hepatitis C, comparado a sin tratamiento, usando antivirales de acción directa (AAD) a un paciente en Brasil incrementaría QALYs en 4,2 años. El costo en vida de no tratamiento vs tratamiento con AADs sería de USD 14 294 y USD 1723, respectivamente, resultando en reducción de USD 12 571 por persona
2018	Chhatwal et al	Colombia	Hepatitis C	Cost-Effectiveness of Hepatitis C Treatment in Colombia ³¹ ➔	Modelo de Markov	Proporcionar tratamiento de hepatitis C, comparado a sin tratamiento, usando antivirales de acción directa (AAD) a un paciente en Colombia incrementaría QALYs en 2,7 años. El costo en vida de no tratamiento vs tratamiento con AADs sería de USD 12 453 y USD 1376, respectivamente, resultando en reducción de USD 11 076 por persona
2018	Chhatwal et al	Perú	Hepatitis C	Cost-Effectiveness of Hepatitis C Treatment in Perú ³²	Modelo de Markov	Proporcionar tratamiento de hepatitis C, comparado a sin tratamiento, usando antivirales de acción directa (AAD) a un paciente en Perú incrementaría QALYs en 2,5 años. El costo en vida de no tratamiento vs tratamiento con AADs sería de USD 11 058 y USD 1185, respectivamente, resultando en reducción de USD 9872 por persona
2019	Pastor Quirós et al	Costa Rica	Esclerosis múltiple	Análisis del impacto presupuestario de alemtuzumab como terapia de segunda línea ²⁴	Impacto Presupuestario	Considerando una población de 118 pacientes con esclerosis múltiple forma recaída y recidiva EMRR activa, se obtuvo un ahorro presupuestario del 2,59 %

TABLA 16. ESTUDIOS DE AHORRO DE COSTOS INDIRECTOS

AÑO	AUTOR	PAÍS	PATOLOGÍA	TÍTULO	METODOLOGÍA	PRINCIPALES RESULTADOS
2002	Massi Benedetti et al	Europa	Diabetes	The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study ³⁶	Análisis de costos	Al analizar los datos, los costos directos se distribuyeron en tratamiento farmacológico de la diabetes (47 %), tratamiento farmacológico cardiovascular (24 %), tratamiento de complicaciones: stroke (15 %), nefropatía (3 %), retinopatía (2 %). Cuando se incluye la perspectiva social, y se calculan los costo indirectos por pérdida de productividad, el gasto directo representa solo el 32 % del total
2011	Urueña et al	Argentina	Vacuna Neu-mococo	Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina ⁴⁸	Análisis costo efectividad	Introducir PCV-13 en lugar de PCV-10 aumentaría los LYG en al menos 10 %. El número de LYG (y LYG ajustados por DALY) fue 56 882 (64 252) para PCV-10 comparado con 65 038 (71 628) para PCV-13. Desde la perspectiva del sistema de salud, el costo por DALY evitado fue USD 8973 y USD 10 948 para PCV-10 y PCV-13 respectivamente, y USD 8546 & USD 10 510 respectivamente, luego de incorporar costos ahorrados por las familias. Los beneficios de PCV-13 frente a PCV10 fueron de USD 28 147 por DALY evitado
2017	Barcelo et al	Latinoamérica	Diabetes	The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers ³⁹	Análisis y estimación de costos	En 2015, 41 millones de adultos se estimaron con Diabetes Mellitus en LAC. El costo indirecto total de la diabetes fue USD 57 100 millones, USD 27 500 millones por muerte prematura, USD 16 200 por discapacidad permanente, y USD 13 300 millones por discapacidad temporal. El costo directo se estimó entre USD 45 000 and USD 66 000 millones, siendo el tratamiento de complicaciones el mayor (USD 1616 a USD 26 000 millones). El costo anual promedio por caso se estimó entre USD 1088 y USD 1818. Gastos nacionales per cápita en LAC promedian USD 1061
2017	Lichtenberg	México	Cáncer	The impact of pharmaceutical innovation on cancer mortality in Mexico, 2003–2013 ⁴⁹	Costo efectividad	Los nuevos medicamentos lanzados en México entre 1991–2001 redujeron la mortalidad en un 16 %, i.e., en un promedio anual de 1,6 %. Se estima que 105 661 años de vida antes de los 70 se ganaron en 2013 debido a drogas lanzadas en 1991–2001, y el costo por año de vida ganado fue aproximadamente USD 2146. Nuevas drogas para el cáncer han sido muy costo-efectivas en México
2018	Elgart et al	Argentina	Diabetes	Estimación del costo asociado a la pérdida de productividad por mortalidad atribuible a la diabetes en Argentina ⁴⁰ →	Análisis y estimación de costos	Se estimaron 20,248 muertes atribuibles a la diabetes en Argentina, la mayoría de ellas ocurridas en los rangos etarios superiores. El valor monetario promedio perdido por muerte prematura es de ARS 24 262. La pérdida de productividad por muerte prematura atribuible a la diabetes en Argentina supera los ARS 491 millones
2019	Vicens et al	Argentina	Enfermedad coronaria	Análisis del descenso de muertes por enfermedad coronaria entre 1995 y 2010. Estudio IMPACT CHD Argentina ⁵⁰		Entre 1995 y 2010 las tasas ajustadas de mortalidad por enfermedad coronaria descendieron un 29,8 % (8 500 muertes prevenidas o pospuestas - MPP). Las mejoras en los tratamientos explicaron un 49,9 %, en su mayoría por prevención secundaria del infarto agudo de miocardio (8,2 %); tratamiento antihipertensivo (11,9 %) y para insuficiencia cardíaca (13,2 %). El impacto de evitar muertes prematuras en personas económicamente activas se traduce en beneficios desde la perspectiva social
2019	Barrios et al	Brasil	Cáncer	Access to high-cost drugs for advanced breast cancer in Latin America, particularly trastuzumab and lack of access ⁵¹		El cáncer de mama es el más prevalente y mata más mujeres que otros tumores en Latinoamérica. Se estimó que cerca de 5000 mujeres murieron en Brasil con HER2 + cáncer de mama prevenible, como consecuencia de no haber tenido acceso al trastuzumab entre 2006 y 2013. Si bien se ha observado un incremento en los costos de las terapias, los mismos se han relacionado con un incremento en la sobrevida global, con una participación estimada de entre el 50 % y 60 %

TABLA 17. ESTUDIOS DE CHAGAS.

AÑO	AUTOR	PAÍS	TITULO	METODOLOGÍA	PRINCIPALES RESULTADOS
2007	OPS Fundación Mundo Sano	Argentina	La Enfermedad de Chagas. A la puerta de los 100 años de conocimiento de una endemia americana ancestral ⁴¹ .	Compendio de artículos	Compendio de 100 años de historia desde el descubrimiento y tratamiento de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica
2013	Lee et al	USA	Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model ⁴²	Modelo de Markov	Un individuo infectado gasta USD 474 en atención y 0,51 DALYs anuales. VPN en vida USD 3456 y 3,57 DALYs. Globalmente, la carga anual es USD 627,46 millones en costos de salud y 806 170 DALYs. Parte sustancial de las cargas de costos provienen de pérdida de productividad debido a mortalidad temprana por enfermedad cardiovascular
2014	Fabbro et al	Argentina	Trypanocide Treatment of Women Infected with Trypanosoma cruzi and Its Effect on Preventing Congenital Chagas ⁴⁵	Costo efectividad	El tratamiento de mujeres con chagas crónico fue efectivo en prevenir la transmisión del parásito a sus hijos. También tuvo efectos protectores en la evolución propia de las mujeres, desparasitándolas en un período de 10 años posteriores al parto.
2017	Murcia et al	España	Treatment of Infected Women of Childbearing Age Prevents Congenital Trypanosoma cruzi Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR ⁴⁶	Estudio clínico	No hubo nacidos infectados entre 74 embarazos cuando PCR negativo. De las madres tratadas, 92,1 % tuvieron resultados PCR negativos, vs 32,2 % de madres no tratadas. No hubo niños infectados nacidos de madres previamente tratadas, comparado con 13,2 % entre madres no tratadas (P = 0,019; χ^2). Todos los niños tratados antes del año de vida fueron curados
2018	PAHO	América	Organización Panamericana de la Salud 2018. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas ⁴⁴	Guía de tratamiento	Primera guía para el tratamiento de chagas
2018	Bartsch et al	México	The economic value of identifying and treating Chagas disease patients earlier and the impact on Trypanosoma cruzi transmission ⁴⁷ ➡	Costo efectividad	Tratar pacientes en estado agudo previno 0,5-5,4 casos agudos, 0,6-5,5 casos crónicos, y 0,6-10,8 DALYs, ahorrando USD 694-USD 7419 y USD 6976-USD 79 950 desde las perspectivas de financiador y sociedad respectivamente. En etapa indeterminada previene 2,2-4,9 casos agudos, 6,1-12,8 casos crónicos, y 11,7-31,1 DALYs, ahorrando USD 7666-USD 21 938 desde perspectiva de financiador USD 90 530-USD 243 068 desde la perspectiva de la sociedad
2019	Ocvirk	Argentina	¿Cómo? ¿Todavía hay Chagas? ⁴³	Artículo de opinión Le Monde Diplomatique	Artículo que pregona la necesidad de articular políticas y campañas coordinadas regionalmente para seguir disminuyendo la prevalencia de esta enfermedad en Latinoamérica





ASPECTOS REGULATORIOS RELEVANTES PARA EL ACCESO A LA INNOVACIÓN

El marco regulatorio del sistema sanitario y de los medicamentos establece las reglas para acceder a las innovaciones farmacéuticas. Su importancia radica en que el valor social del medicamento no se hará tangible si no se logra un acceso adecuado a este, con normas que incentiven la innovación y, al mismo tiempo, aseguren la sostenibilidad financiera del sistema. En este capítulo, repasamos la organización y el funcionamiento del marco regulatorio de los medicamentos en la Argentina, describiendo las normas que rigen su acceso, financiación, prescripción y la protección de la propiedad intelectual para identificar posibles puntos de mejora.

**«Todo ser humano,
si se lo propone,
puede ser escultor
de su propio
cerebro»**

Santiago Ramón y Cajal

5

HIGHLIGHTS

- Argentina cuenta con un sistema de salud segmentado y fragmentado, lo cual genera inequidades en el acceso y resultados por debajo de su potencial.
- La salud es una materia delegada a las provincias, por lo que, en la práctica, Argentina cuenta con 24 sistemas de salud.
- El federalismo adquiere mayor relevancia, ya que las diferencias no se dan solamente entre provincias, sino también en el interior de cada una de ellas, lo que genera que dos personas con la misma necesidad que residen en una misma provincia reciban prestaciones diferentes en función de quién esté a cargo de su cobertura.
- Argentina cuenta con un conjunto de prestaciones de cobertura obligatoria, denominado PMO, pero solo tienen obligación de cubrirlo las obras sociales nacionales y las empresas de medicina prepaga.
- En la actualidad, un nuevo medicamento accede al mercado argentino mediante la intervención de ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), quien otorga el registro sanitario y el permiso de comercialización.
- Hasta el momento, no existe un marco regulatorio aplicable a la definición del precio de los medicamentos. Solamente están definidos los copagos a cargo del paciente en los puntos de venta ambulatorios.
- Argentina cuenta con una política de reembolsos de medicamentos encabezada por la Superintendencia de Servicios de Salud, la cual, a través del SUR (Sistema Único de Reintegros) reintegra a algunos financiadores (obras sociales nacionales y empresas de medicina prepaga) una parte del gasto en un grupo de medicamentos.
- A partir de la firma del ADPIC (Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio), Argentina se adhirió al otorgamiento de patentes a los medicamentos, las cuales son otorgadas por el INPI (Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual).
- Algunas cuestiones que limitan la posibilidad de proteger invenciones en Argentina son la existencia de criterios restrictivos de patentabilidad, fallas en la regulación de protección de datos, el débil cumplimiento de las patentes y las demoras en la obtención de patentes.

5.1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos representan elementos esenciales en la búsqueda de mejores resultados en salud, pero se constituyen, a su vez, como uno de los factores determinantes de los costos en salud. En función de ello, uno de los grandes desafíos radica en encontrar un punto de equilibrio entre estimular la investigación y el desarrollo de tecnologías innovadoras que permitan mejorar los resultados en salud y, al mismo tiempo, garantizar la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud. De poco sirve contar con nuevos medicamentos que suponen grandes avances científicos si ello no se acompaña de un acceso equitativo de la población a dichos beneficios, situación que se ve afectada en muchas ocasiones por los precios de los medicamentos, sobre todo en países de bajos y medianos ingresos.

El marco regulatorio de los medicamentos constituye un elemento central en la política sanitaria de cualquier país, tanto para propender al desarrollo de la innovación como para garantizar el acceso equitativo de la población a estos. Más allá de las normativas específicas que regulan el mercado de los medicamentos, aquellas otras destinadas a ordenar el funcionamiento del sistema de salud en su conjunto terminan, directa o indirectamente, condicionando el acceso de la población a estos.

Este capítulo pretende repasar los aspectos regulatorios relevantes de los medicamentos en Argentina y contextualizar algunos de los elementos más relevantes con otros países de su entorno, para conocer en profundidad la realidad y su evolución, y poder derivar así ciertas recomendaciones de mejora del sistema. Inicialmente, se presentarán las características del sistema de salud argentino, su organización y cobertura, así como su marco regulatorio. Posteriormente, se describirán las normas que definen el funcionamiento del mercado de los medicamentos en Argentina y, finalmente, se presentará la situación del patentamiento de medicamentos en Argentina y su evolución en el tiempo.

5.2. EL SISTEMA DE SALUD ARGENTINO

5.2.1. ORGANIZACIÓN Y COBERTURA

Un sistema de salud se puede analizar a partir de la identificación de la oferta y de la demanda como dimensiones estructurantes.¹ ➡ La primera categoría incluye a las organizaciones que proveen bienes y servicios de salud, y, la segunda, a la población que los requiere.

Argentina cuenta con un sistema de salud complejo y fragmentado, situación que genera no solo inequidades en el acceso, sino que favorece un desempeño por debajo de su potencial. La oferta en el sistema de salud argentino se estructura sobre tres subsectores principales: el sector público, las obras sociales y los seguros voluntarios o prepagas.² El subsector público, con financiación y provisión públicas, está integrado, principalmente, por las estructuras administrativas provinciales y nacionales, y la red de hospitales públicos. El subsector de obras sociales se comporta como un seguro social obligatorio organizado en torno a entidades que agrupan a los trabajadores, según ramas de actividad. Finalmente, el subsector privado se financia con los gastos de las familias (también denominados gastos de bolsillo), que incluyen consumos programados (pagos por las primas o mensualidades de las empresas de medicina prepaga o mutuales) y esporádicos (también denominados desembolsos directos).¹ ➡

En cuanto a la demanda (tabla 1), se pueden distinguir aquellos que solo acceden a los servicios públicos de quienes, además, tienen cobertura de seguros de salud:³ ➡ un tercio de la población no cuenta con aseguramiento formal y accede solo a los servicios públicos mientras que casi dos tercios tienen cobertura de seguro (obras sociales nacionales, provinciales o de empresas de medicina prepaga).

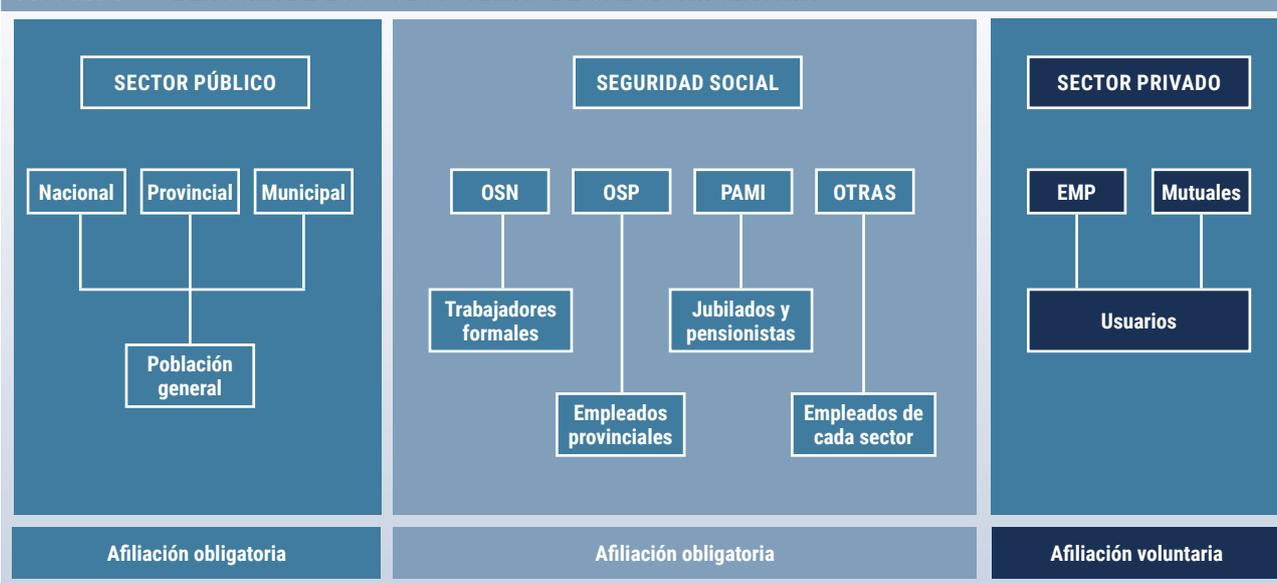
TABLA 1. ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA DE SALUD ARGENTINO

DEMANDA	OFERTA
Población sin cobertura de seguros	Sector público
Población con cobertura de seguros	Obras sociales Sector privado

Fuente: elaboración propia a partir de Tobar (2011)³ ➔

La figura 1 presenta de manera resumida la conformación de los tres subsectores que componen el sistema de salud argentino y la población cubierta en cada uno de ellos.

FIGURA 1. COBERTURA DE LOS SUBSISTEMAS DE SALUD. ARGENTINA



Nota: OSN: Obras sociales nacionales; OSP: Obras sociales provinciales; PAMI: Programa de Atención Médica Integral; EMP: Empresa de medicina prepaga.

Fuente: elaboración propia a partir de Cetrángolo (2018)⁴ ➔

Según un informe de la Cámara de Instituciones de Diagnóstico Médico,⁵ con una población estimada en 44,5 millones de habitantes para 2018 (Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC), la cobertura de salud en Argentina se distribuye de la siguiente forma (tabla 2):

TABLA 2. POBLACIÓN SEGÚN COBERTURA. ARGENTINA, 2018

FINANCIADOR	POBLACIÓN BAJO COBERTURA	%
Sector público	14 000 000	31,5
Obras sociales nacionales (OSN)	16 386 756	36,8
Obras sociales provinciales (OSP)	7 200 000	16,2
Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP). Programa de Atención Médica Integral (PAMI)	5 164 466	11,6
Empresas de medicina prepaga	6 029 000	13,5
TOTAL	48 780 222	109,6

Fuente: elaboración propia a partir de CADIME (2018)⁵

Como puede observarse, el subsector de obras sociales en su conjunto (OSN + PAMI + OSP) brinda cobertura a 28,7 millones de personas (64,6 % de la población) y el sector público tiene bajo su cobertura a casi un tercio de la población (aunque formalmente debería brindar cobertura al 100 % de la población). En el caso de las empresas de medicina prepaga, si bien el sector cubre aproximadamente a 6 millones de personas, menos de un tercio corresponde a usuarios con pago directo y la mayoría acceden a estas a partir de la derivación

de aportes desde una obra social nacional. Allí puede observarse también que la suma de los afiliados según cobertura supera a la población total del país. Esto deja en evidencia que casi el 10 % de la población cuenta con doble cobertura.

El subsector de obras sociales está conformado por las obras sociales sindicales o nacionales (aproximadamente, 300 en todo el país), las obras sociales provinciales (una por jurisdicción), las obras sociales universitarias, de las Fuerzas Armadas y PAMI.⁶ Esta última entidad se creó en 1971 mediante el Decreto de Ley N.º 19032, con el propósito de concentrar a la totalidad de la población pasiva bajo una única cobertura social, universal y obligatoria.

La falta de integración de los subsectores le imprime al área de la salud una lógica particular, puesto que implica la coexistencia desarticulada de cada uno de estos subsistemas que difieren respecto a su población objetivo, los servicios que brindan y el origen de los recursos con los que cuentan.⁸ Esto genera superposición de cobertura, problemas de asignación de los recursos públicos, de equidad y de eficiencia económica.⁶

La complejidad del sistema de salud argentino se profundiza «puertas adentro» de cada uno de los tres subsectores. Así, en el sector público pueden identificarse diferentes niveles de gestión: nacional, provincial y municipal, cada uno de ellos responsables de diferentes efectores y prestaciones, pero también con distinta participación en el gasto en salud. En el caso de la seguridad social y del subsector privado, ambos están compuestos por un gran número de organizaciones heterogéneas en cuanto al tipo de población que agrupan, la cobertura que brindan y los recursos financieros disponibles por afiliado.⁷

Las obras sociales provinciales presentan un panorama sumamente heterogéneo en cuanto al estado económico financiero de cada una de ellas, las prestaciones que brindan, la población que cubren y el marco jurídico en el cual están encuadradas, ya que cada una de ellas actúa independientemente y son reflejo del distinto desarrollo de las jurisdicciones en las que actúan. Cada OSP está bajo la jurisdicción del Ministerio de Salud de cada provincia, pero actuando en forma autónoma.

■ 5.2.2. MARCO REGULATORIO DEL SISTEMA DE SALUD

Sumada a la complejidad que implica la coexistencia de diferentes subsectores, cada uno de ellos «especializado» en un tipo de población, y la multiplicidad de instituciones dentro de un mismo subsector, ciertos aspectos regulatorios del sistema de salud condicionan en parte su funcionamiento y rendimiento.

■ 5.2.2.1. FEDERALISMO

La República Argentina es un Estado democrático que ha adoptado para su gobierno la forma federal² y tal como lo expresa el artículo 121 de la Constitución nacional de 1994,⁹ las Provincias conservan todo el poder no delegado expresamente al Gobierno central. Las 24 jurisdicciones tienen autonomía para decidir sus políticas sanitarias,¹⁰ ➔ lo cual lleva a que, en la práctica, Argentina cuente con 24 sistemas de salud diferentes.

Cabe recordar que el derecho a la salud no tuvo reconocimiento constitucional hasta la reforma de 1994 cuando se incorporan un conjunto de Tratados Internacionales de Derechos Humanos que habían sido suscriptos con anterioridad.

A priori, el carácter federal no es positivo ni negativo en sí mismo; de hecho, hay países con esta característica como Canadá o España, en los que el federalismo no ha constituido una limitante para implementar políticas sanitarias que impacten de manera equitativa en sus poblaciones. Pero la falta de coordinación de políticas entre las provincias y el limitado poder de rectoría que presenta la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación condicionan notablemente el rendimiento del país en su conjunto en términos sanitarios.

5.2.2.2. REGULACIÓN DE LOS SUBSECTORES

La Superintendencia de Servicios de Salud (SSS), creada en 1996 por el Decreto N.º 1615, es el órgano rector de las obras sociales nacionales y las empresas de medicina prepaga. Tiene a su cargo fiscalizar y supervisar el cumplimiento del ejercicio del derecho de opción de los beneficiarios del sistema para la libre elección de obra social, la supervisión del PMO y el cumplimiento de las obligaciones de pago de los entes comprendidos en el Sistema respecto a los Hospitales de Administración Descentralizada.²

La SSS es una entidad autárquica en jurisdicción del Ministerio de Salud de la Nación.⁷ Su misión es asegurar el cumplimiento de las políticas del área para la promoción, preservación, recuperación de la salud de la población y la efectiva realización del derecho a gozar de las prestaciones de salud establecidas en la legislación. La SSS debe controlar el funcionamiento, la calidad de prestación y el estado económico financiero del Sistema de Obras Sociales. En cuanto al Hospital Público de Gestión Descentralizada, debe controlar los débitos automáticos que se les acreditan a las obras sociales, ya que este tipo de hospitales funcionan como prestadores de estas. Cabe aclarar que la SSS no tiene injerencia sobre las OSP.⁷

OBRAS SOCIALES

El surgimiento de las obras sociales sindicales se remonta a la década de 1940, a partir de la posibilidad de que los trabajadores y sus familias pudieran realizar aportes voluntarios para obtener cobertura adicional a la brindada por el sector público.⁴ Recién en 1970, durante la presidencia del General Onganía, se estableció la afiliación obligatoria a las obras sociales, a partir de la sanción de la Ley N.º 18610. En 1989, se sancionó la Ley N.º 23660, que regula las obras sociales y determina también quiénes serán considerados beneficiarios de estas y la forma en que serán financiadas. La tabla 3 describe los diferentes tipos de entidades consideradas obras sociales por esta ley.

TABLA 3. ENTIDADES CONSIDERADAS OBRAS SOCIALES

a. Las obras sociales sindicales.
b. Los institutos de administración mixta, las obras sociales y reparticiones u organismos creados por leyes de la nación.
c. Las obras sociales de la Administración central del Estado nacional, sus organismos autárquicos y descentralizados; la del Poder Judicial y las de las universidades nacionales. Posteriormente, mediante la Ley N.º 23890, se excluyó a las obras sociales de Poder Judicial y de las universidades nacionales.
d. Las obras sociales de las empresas y sociedades del Estado.
e. Las obras sociales del personal de dirección y de las asociaciones profesionales de empresarios.
f. Las obras sociales constituidas por convenio con empresas privadas o públicas.
g. Las obras sociales del personal civil y militar de las Fuerzas Armadas, de seguridad, Policía Federal Argentina, Servicio Penitenciario Federal y los retirados, jubilados y pensionados del mismo ámbito cuando adhieran en los términos que determine la reglamentación.
h. Toda otra entidad creada o a crearse que tenga como fin lo establecido en la ley.

Fuente: elaboración propia a partir de Cetrángolo (2018)⁴

Ese mismo año, se sancionó la Ley N.º 23661, la cual creó el Sistema Nacional del Seguro de Salud (SNSS), con los alcances de un seguro social, para procurar el pleno de derecho a la salud para todos los habitantes.

En 1993, con la sanción del Decreto N.º 9, se incorporó la **libre elección de obras sociales** por parte de los beneficiarios. Con esta desregulación,¹¹ el beneficiario de una OSN puede reasignar sus propios aportes a la obra social nacional que elija (posteriormente, se permitió también derivar los aportes a las empresas de medicina prepaga), lo cual quiebra la solidaridad, uno de los pilares de la seguridad social.

Por su parte, las OSP carecen de normas conjuntas y cada provincia posee su propia.

EMPRESAS DE MEDICINA PREPAGA

Tradicionalmente, el sector privado ha sido poco regulado en Argentina. En 1996, con la aprobación de la Ley N.º 24754, los seguros privados fueron obligados a brindar la cobertura del Programa Médico Obligatorio (PMO), de igual forma que las obras sociales.¹¹

Posteriormente, la Ley N.º 26682¹² del 2011 no solo reguló a las EMP, sino también los planes de adhesión voluntaria y los planes superadores o complementarios por mayores servicios que comercialicen los Agentes del Seguro de Salud (ASS) contemplados en las Leyes N.º 23660 y N.º 23661. En su artículo 7, se determina que deben brindar como mínima cobertura el Programa Médico Obligatorio y el Sistema de Prestaciones Básicas para Personas con Discapacidad prevista en la Ley N.º 24901 y sus modificatorias. Uno de los puntos más relevantes de esta ley, el cual generó un profundo debate en su momento, se relaciona con la prohibición de incluir períodos de carencia o de espera para las prestaciones incluidas en el PMO. Por su parte, esta norma estableció que las EMP no pueden rechazar la admisión de los interesados en función de presentar enfermedades preexistentes y que será la Autoridad de Aplicación la que autorice valores diferenciales en las primas cuando estuviera justificado.

5.2.2.3. CANASTA DE PRESTACIONES EN SALUD

La Resolución N.º 247/1996 del Ministerio de Salud y Acción Social creó el Programa Médico Obligatorio (PMO) estableciendo el régimen de asistencia que, obligatoriamente, deben brindar los gentes del seguro de salud.¹⁰ ➔ Este conjunto básico de servicios y medicamentos incluye medicina preventiva y ambulatoria, cobertura de las madres durante el embarazo y el parto, cobertura de los niños durante el primer año de vida, visitas programadas a consultorio, emergencias, internación, cirugía de menor y mayor complejidad, salud mental, odontología, prácticas kinesiológicas y fonoaudiológicas de rehabilitación. Varios fallos judiciales¹³⁻¹⁵ han determinado que el PMO no puede ser considerado como un «tope excluyente» de otras prestaciones, sino que se trata de una base mínima prestacional que las obras sociales nacionales y las empresas de medicina prepaga (EMP) están obligadas a proveer. Ello incluye una serie de servicios formalmente definidos y garantiza la cobertura del 40 % del costo de los medicamentos y del 100 % durante la internación, los medicamentos oncológicos, hemodiálisis y diálisis, etc. En Argentina, se ha generado una situación en la cual hay un conjunto de prestaciones formalmente incluidas en la cobertura que convive con otras tantas que, aun cuando no están incluidas, podrían estarlo en función de decisiones judiciales. El PMO representa un claro ejemplo en el cual las normativas que regulan el sistema de salud terminan impactando de forma dispar en la población e, incluso, están lejos de representar un verdadero conjunto de garantías explícitas.

Esta situación, en la que el PMO es de obligatorio cumplimiento para algunos financiadores del sistema de salud (OSN y prepagas), pero no para otros (tabla 4), constituye una de las características distintivas del sistema de salud argentino: la segmentación. Esta, por la cual las prestaciones a las que se accede tienen más que ver con quién financia la salud de cada argentino que con las necesidades de las personas, genera marcadas inequidades en la cobertura de la población en Argentina.

Tal como se presenta a continuación, las obras sociales provinciales, el PAMI y el propio sector público no cuentan con garantías explícitas en salud, excepto quienes son beneficiarios de programas nacionales como el Incluir Salud o SUMAR.

TABLA 4. OBLIGATORIEDAD DE COBERTURA DEL PMO SEGÚN FINANCIADOR, ARGENTINA

OSN	OSP	OTRAS OBRAS SOCIALES	PAMI	EMPRESAS DE MEDICINA PREPAGA	SECTOR PÚBLICO
Sí	No	No	No	Sí	No

Nota: OSN: obras sociales Nacionales; OSP: Obras sociales provinciales; PAMI: Programa de Atención Médica Integral.

Fuente: elaboración propia.

Otro problema que supone el PMO es que se trata más de un paquete de prestaciones que es obligatorio cubrir que de un programa en sí mismo. Muchas de las prestaciones que se incluyen no están expresamente alineadas con necesidades e, incluso, el listado se ha incrementado a partir de la sanción de leyes de cobertura para determinadas enfermedades.

5.3. REGULACIÓN DEL MERCADO DE MEDICAMENTOS

El ciclo de vida de un medicamento está conformado por una serie de etapas (figura 2), que incluyen la investigación y el desarrollo, el registro sanitario, su comercialización, y su eventual retiro en función de su obsolescencia o reemplazo por tecnologías innovadoras.

FIGURA 2. CICLO DE VIDA DE LOS MEDICAMENTOS



Fuente: elaboración propia

En todas las etapas descriptas, es posible implementar estrategias de regulación, pero, más allá de las herramientas que podrían implementarse, la **segmentación** y **fragmentación** del sistema de salud argentino condicionan que el impacto sobre los diferentes subsectores sea marcadamente desigual.

Inicialmente, se describen las herramientas vigentes para la obtención del registro sanitario y autorización para comercialización y, posteriormente, el marco regulatorio actual una vez que el medicamento ha ingresado al mercado argentino.

5.3.1. REGISTRO SANITARIO Y PERMISO DE COMERCIALIZACIÓN

Hasta el momento, la única barrera que debe atravesar un medicamento para ser comercializado en Argentina es ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), la agencia regulatoria del país. Esta administración tiene, entre sus funciones, el registro y autorización, control, fiscalización y vigilancia de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos tanto los de síntesis química como los de origen biológico, ingredientes farmacéuticos activos y los excipientes que los componen, para llevar a cabo las acciones de prevención, resguardo y atención de la salud de la población. Pueden identificarse tres momentos en el desarrollo de las actividades de ANMAT (figura 3). Inicialmente, la habilitación del establecimiento, en el cual se comprueba las instalaciones, equipamiento y servicios destinados a actividades que se utilizan en las fases de elaboración, fraccionamiento, importación o exportación, depósito y distribución. Posteriormente, se procede a la fase de registro del medicamento, basados en la verificación de la calidad, seguridad y eficacia de estos a través de la evaluación farmacotécnica, preclínica y clínica, entre otras. Finalmente, una vez otorgado el registro sanitario, ANMAT cuenta con herramientas para realizar la vigilancia de los productos comercializados durante todo su ciclo de vida.

FIGURA 3. ACTIVIDADES QUE DESARROLLA ANMAT

Nota: ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Fuente: elaboración propia

Una vez que el medicamento obtiene el registro sanitario y la autorización para su comercialización, se encuentra en condiciones de ser prescripto, dispensado, comercializado y financiado por alguno de los actores del sistema de salud.

5.3.1.1. ANMAT

La fiscalización sanitaria de medicamentos, alimentos y tecnología médica tiene una larga tradición en la República Argentina.¹⁶ Desde 1953, cuando se creó el primer Reglamento Alimentario, hasta 1985, cuando se regularon las actividades referidas a materiales descartables y dispositivos de uso y aplicación en medicina humana, se sucedieron diversas normativas aplicables al sector. En consecuencia, hasta comienzos de la década de los 90, las tareas de control sobre productos tan diversos eran realizadas por diferentes dependencias, las cuales no solían actuar coordinadamente. Por ello, en 1992, mediante el Decreto Presidencial N.º 1490/92, se creó la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT), con el fin de unificar esas funciones. De hecho, es ANMAT quien lleva adelante las acciones referidas al control y fiscalización de la sanidad y calidad de los productos, sustancias, elementos, procesos, tecnologías y materiales que se consumen o utilizan en la medicina, alimentación y cosmética humanas.¹⁷

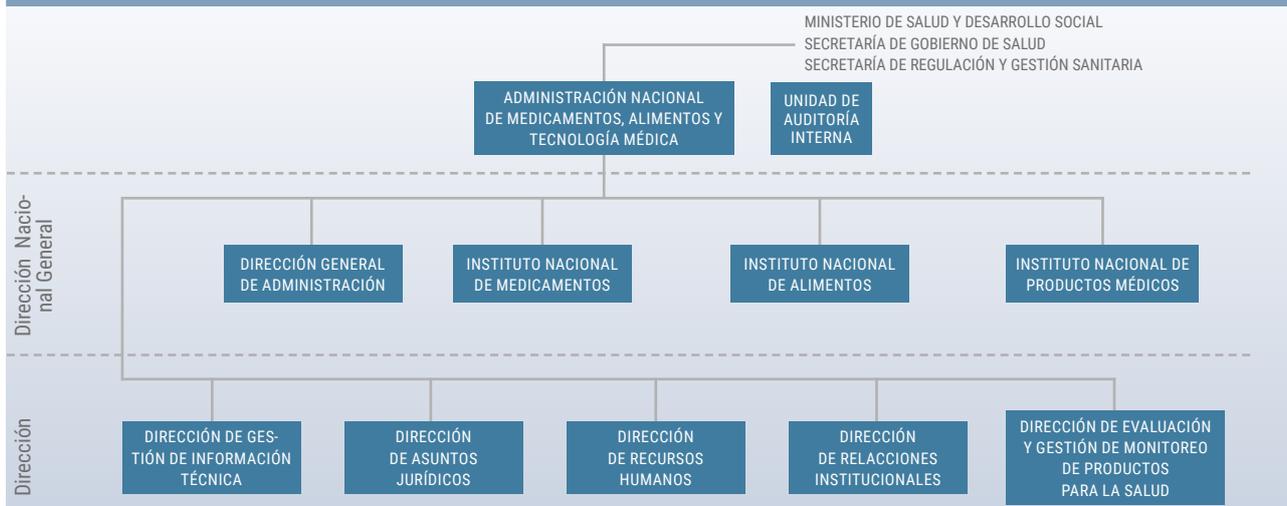
A partir de su creación, tanto el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) como el Instituto Nacional de Alimentos (INAL) funcionan dentro de la administración de la ANMAT, manteniendo sus atribuciones. Las funciones de la ANMAT pueden dividirse en tres grandes grupos.

- Control y fiscalización de la sanidad y calidad de todas las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnologías biomédicos, y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana. A su vez, vigilancia sobre la eficacia y la detección de los efectos adversos que resulten del consumo y utilización de los materiales antes mencionados.
- Certificación o registro de todas las personas físicas o jurídicas y establecimientos que intervengan en las acciones de aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación o exportación, depósito y comercialización de los productos o materiales arriba mencionados.
- Regulación del mercado. Aunque aún la acción de esta agencia sobre los precios ha sido muy limitada, puede destacarse que se han implementado un conjunto de políticas orientadas hacia la demanda,⁷ ya sea a través de la promoción de prescripción de genéricos y la habilitación de sustitutos.

Este organismo descentralizado implementa acciones de registro, control, fiscalización y vigilancia a fin de evaluar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos, cosméticos, productos médicos y reactivos de diagnóstico, alimentos acondicionados, suplementos dietarios, aditivos, edulcorantes e ingredientes y productos de uso doméstico que se le presentan.

Con fecha 6 de septiembre de 2019, se publicó en el Boletín Oficial de la República Argentina la Decisión Administrativa 761/2019,¹⁸ por la cual el jefe de Gabinete de Ministros aprobó la nueva estructura organizativa de ANMAT (figura 4), las responsabilidades primarias y acciones de cada una de las áreas. En el gráfico que se presenta a continuación, se describe la estructura organizativa del primer nivel operativo.

FIGURA 4. ESTRUCTURA ORGANIZATIVA DE ANMAT



Fuente: ANMAT: según decisión administrativa 761-2019

En 1964, se sancionó la Ley N.º 16463¹⁹, la cual estableció que las actividades de importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial, de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana, y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades estaban supeditadas al contralor del entonces Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública. Esta ley creó, además, el Instituto Nacional de Normatización de Drogas y Medicamentos, que luego se transformó en el Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología (INFyB). Actualmente, dichas actividades son reguladas por el INAME.

Como se mencionó previamente, en 1992 se creó ANMAT, la **primera agencia regulatoria de medicamentos de Latinoamérica**, la cual contó con el asesoramiento del Centro de Evaluación e Investigación de Drogas de la FDA (Food and Drug Administration), agencia regulatoria de Estados Unidos.

El mismo año de la creación, se promulgó el Decreto N.º 150/92²⁰, donde se establecieron las definiciones de medicamentos y de especialidad medicinal o farmacéutica, las cuales continúan vigentes en la actualidad (tabla 5).

TABLA 5. MEDICAMENTOS Y ESPECIALIDAD MEDICINAL O FARMACÉUTICA. DEFINICIONES ANMAT

Medicamento	Toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra.
Especialidad medicinal o farmacéutica	Todo medicamento, designado por un nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y expendio, de composición cuantitativa definida declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y de acción terapéutica comprobable.

Fuente: elaboración propia a partir de Decreto N.º 150/1992²⁰

En ese mismo decreto, se define qué se considera **nombre genérico**: principio activo o droga farmacéutica; o, cuando corresponda, de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la autoridad sanitaria nacional; o, en su defecto, la denominación común internacional de un principio activo recomendada por la Organización Mundial de la Salud. Esta adquiere gran protagonismo al promulgarse la Ley N.º 25649 649/02²¹, que promueve la prescripción, dispensación y utilización de medicamentos a través de tal denominación.

5.3.1.2. REQUISITOS NORMATIVOS PARA ELABORADORES, IMPORTADORES Y DISTRIBUIDORES DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

Los requisitos necesarios que debe cumplir un establecimiento antes de comercializar un medicamento en el mercado argentino se encuentran establecidos en la Ley N.º 16463, el Decreto N.º 150/92, en las posteriores

modificaciones de este y las disposiciones emitidas por el propio organismo, tendientes a reglamentar el gran espectro de especialidades medicinales (productos biológicos, hemoderivados, vacunas, medicamentos huérfanos, los vinculados a terapias emergentes, entre otros).

HABILITACIÓN

Los productos farmacéuticos autorizados para la comercialización son aquellos que cumplen con los requisitos regulatorios establecidos para elaboradores, importadores y distribuidores, habilitados por ANMAT por haber demostrado que no suponen riesgos para los pacientes en virtud de ser de calidad, seguros y eficaces. Para ello, la ANMAT ha establecido que **el primer paso en el proceso de autorización de medicamentos está dado por la habilitación de los establecimientos** antes mencionados.

La normativa referente a los mecanismos de control y fiscalización desarrollados para la habilitación del establecimiento por parte de ANMAT se establece en 1995 a través de la Disposición N.º 1930/95²², mediante la cual se comienzan a reglamentar los procedimientos de inspecciones de establecimientos por considerar que estos son los mecanismos más apropiados para garantizar la calidad de los productos que se pretenden comercializar. Posteriormente, en 1997, se comienzan a consensuar normas entre los países del Mercosur (conformado en aquella época por Argentina, Brasil, Paraguay, Uruguay), a fin de instrumentar las acciones de vigilancia sanitaria necesarias para la regulación y control de los establecimientos de los Estados Parte. En este ámbito, como primera medida, se adoptan las normas sobre Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos²³ aprobadas por Resolución WHA .47.11 de la 47.ª Asamblea Mundial de la Salud, 1992, en su versión original (Informe N.º 32, OMS, Serie de Informes Técnicos N.º 823).²⁴

Actualmente, la fiscalización de las condiciones de funcionamiento y los sistemas de control de calidad de los establecimientos elaboradores, importadores y distribuidores es llevada adelante por el INAME y, dentro de este, por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFGR). Esta Dirección es responsable de controlar las actividades, procesos y tecnologías que se realicen durante la producción, elaboración, fraccionamiento, importación, exportación, depósito y comercialización de medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos. La verificación de buenas prácticas de fabricación en los establecimientos elaboradores, importadores y distribuidores de especialidades medicinales se realiza a través de la Disposición 3827/18²⁵ y Disposición 2069/18²⁶ (Buenas prácticas de distribución de medicamentos).

La autorización de funcionamiento para establecimientos nuevos (ya sea una empresa nueva u otra ya habilitada por ANMAT, que traslada total o parcialmente sus instalaciones) se inicia con la presentación de un expediente. Actualmente, ese trámite se puede realizar a través de la opción digital conocida como trámites a distancia (TAD). El interesado debe adjuntar una serie de documentos, entre los que resaltan los planos de la estructura edilicia, el estatuto social de la empresa y los certificados de inscripción ante los entes impositivos nacionales. Además, en caso de corresponder, deben adjuntar copia de la habilitación de la estructura edilicia otorgada por la autoridad municipal y la autoridad sanitaria provincial. Tal y como lo establece el artículo 20 de la Ley N.º 16463, los establecimientos habilitados «deben contar con la dirección técnica del profesional universitario correspondiente», por tanto, se presentan las copias de título y matrícula del director técnico propuesto. Si el establecimiento pretende inscribirse como importador/exportador, deberá obtener el permiso de la autoridad aduanera competente, el contrato de representación y el certificado de habilitación otorgado al laboratorio extranjero por la autoridad sanitaria de su país. Entre las alternativas a este procedimiento, pueden mencionarse la posibilidad de solicitar la habilitación de depósito propio en las instalaciones de un operador logístico, de droguerías para realizar tránsito interjurisdiccional o de empresas distribuidoras de medicamentos, de las cuales se puede obtener información sobre los requisitos de aprobación a través de la página de ANMAT.²⁷

El siguiente paso consiste en realizar las inspecciones de los establecimientos por equipos de inspectores que verifican el cumplimiento de las condiciones exigidas en la reglamentación MERCOSUR de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) que fueron mencionadas precedentemente y remiten el informe de inspección para consideración de la Dirección (DFGR). Si no hay objeciones, el trámite de habilitación concluye con la emisión del

correspondiente Certificado de Autorización de Establecimiento. A partir de ese momento, el establecimiento solicitante (que a partir de allí es denominado *regulado*) puede iniciar el trámite de registro de los productos que desea comercializar.

A través de su página web, la ANMAT pone, a disposición de la población en general, establecimientos que realicen o quieran realizar actividades vinculadas a los productos bajo su órbita regulatoria y profesionales de la salud información específica sobre:

- las especialidades medicinales comercializadas actualmente en el país en el Vademécum Nacional de Medicamentos y el listado de sustancias farmacológicas ordenadas por grupo terapéutico según el sistema de clasificación ATC;²⁸
- los establecimientos habilitados por la ANMAT;²⁹
- los resultados de gestión en el proceso registral de establecimientos y especialidades medicinales,³⁰ entre otros.

En el último informe de gestión correspondiente al 2018, la ANMAT informó el otorgamiento de 11 habilitaciones a nuevos establecimientos de especialidades medicinales, 44 modificaciones de estructura edilicia existentes y 503 bajas a establecimientos habilitados, que incluyeron tanto las bajas de oficio (regulación) como las realizadas a pedido de su titular.

Registro de especialidades medicinales o farmacéuticas

La comercialización de especialidades medicinales está sujeta a la aprobación de los productos, previa comercialización, por parte de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM). Esta Dirección, dependiente de INAME, tiene la función de evaluar los trámites de registro de estos productos. Inicialmente, constata que el establecimiento haya obtenido los correspondientes certificados de habilitación emitidos por ANMAT, así como el de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Posteriormente, la DERM analiza el grado de cumplimiento de los requisitos inherentes a calidad, seguridad y eficacia dispuestos en las normas específicas en las que la ANMAT establece las condiciones para el registro de la amplia diversidad de especialidades medicinales o farmacéuticas (en adelante REM, acrónimo de Registro de Especialidades Medicinales).

Como se mencionó previamente, la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los productos se realiza a partir de información específica aportada por el propio regulado. La información requerida depende del tipo de especialidad medicinal o farmacéutica que se pretenda registrar, el país de origen donde se encuentra la planta de elaboración y de los sitios donde se comercializan los productos.

Medicamentos sintéticos y semisintéticos

Inicialmente, se exponen los requisitos para aplicar al REM de medicamentos sintéticos y semisintéticos, que constituyen el grupo de productos con mayor cantidad de solicitudes de inscripciones anuales y supera ampliamente a los otros grupos. Estos requisitos, establecidos inicialmente en el Decreto N.º 150/92, han sido complementados posteriormente por disposiciones propias de la agencia. Este documento diferencia ciertas categorías de medicamentos según sean elaborados en el país, importados desde países integrantes del Anexo Iⁱ o del Anexo IIⁱⁱ del mencionado Decreto N.º 150/92 o aquellos que resulten novedosos.

Surgen, entonces, los distintos tipos de trámites de registros en el REM, establecidos en la Disposición N.º 5755/1996³¹ (con las modificaciones de la Disp. ANMAT N.º 1646/1997), complementado a lo informado en los artículos 3, 4 y 5 del Decreto N.º 150/92 y el Decreto N.º 177/93.

i Los países incluidos en el Anexo I son Estados Unidos, Japón, Suecia, Confederación Helvética, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Francia, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Dinamarca, España e Italia.

ii Por su parte, el Anexo II incluye a Commonwealth de Australia, Estados Unidos de México, República Federativa de Brasil, República de Cuba, República de Chile, República de Finlandia, República de Hungría, Irlanda, República Popular China, Gran Ducado de Luxemburgo, Reino de Noruega y Nueva Zelanda.

La Disposición 5755/96 incorpora al REM la figura de **productos similares**, definidos en su artículo 5 como aquellos que contienen el (los) mismo(s) principio(s) activo(s), la(s) misma(s) concentración(es), la misma(s) forma(s) farmacéutica(s), la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica, la misma posología, y que es equivalente al producto de referencia, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, período de vida útil y envase primario.

Las distintas categorías de REM, establecidas en función de los criterios antes mencionados, tendrán en cuenta si el producto que se registra corresponde a:

- Una nueva especialidad medicinal que se fabricará de manera total o parcial en el país, o será importada de países del Anexo II que resulten similares a las comercializadas en Argentina, o las que sean elaboradas en Argentina, pero que, a su vez, son comercializadas en países del Anexo I; en estos casos, serán aplicables los requisitos del artículo 3 del Decreto N.º 150/92 y del Anexo III de la Disposición N.º 5755/96.
- Una nueva especialidad medicinal a importarse de un país de Anexo I, cuyos requisitos se enuncian en el artículo 4 del Decreto N.º 150/92 y el Anexo III de la Disposición N.º 5755/96.
- Una nueva especialidad medicinal de la que no existen productos similares registrados y comercializados en Argentina ni productos similares autorizados para el consumo público en el mercado interno de al menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto N.º 150/92, en cuyo caso es aplicable el artículo 5 del Decreto N.º 150/92 y el Anexo III de la Disposición 5755/96.

El primer paso para determinar a qué categoría corresponde la especialidad medicinal que se registrará consiste en verificar si esta posee evidencia de consumo de un producto similar en Argentina. De ser así, deberá establecerse si esa evidencia de comercialización se ha obtenido a nivel nacional o proviene de un país de alta vigilancia y deberá consignarse si la elaboración del producto se realizará a nivel local, en cuyo caso se aplicarán los requisitos establecidos en el artículo 3 o, si el producto será importado de un país extranjero, aplicándose, en tal caso, lo indicado en el artículo 4.

Por su parte, cuando la especialidad medicinal que se registra no posea evidencia de consumo de un similar a nivel local o en países de alta vigilancia o cuando no exista evidencia de comercialización a nivel nacional o de un país de alta vigilancia, el REM se realizará de acuerdo con los lineamientos del artículo 5.

Además de aportar la evidencia especificada en los artículos 3, 4 y 5 del Decreto N.º 150/92, las solicitudes de inscripción al REM, independientemente de la categoría a la que correspondan, deberán incluir la siguiente información sobre el producto (con carácter de declaración jurada):

- nombre propuesto para este, fórmula (definida y verificable), forma o formas farmacéuticas en que se presentará;
- clasificación farmacológica, haciendo referencia al número de código (si existiere) de la clasificación internacional de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS);
- condición de expendio;
- información técnica: método de control, período de vida útil, método de elaboración en conformidad con las prácticas adecuadas de fabricación vigentes, datos sobre la biodisponibilidad del producto;
- proyectos de rótulos y prospectos, que contengan el nombre y la dirección del laboratorio, director técnico, fórmula por unidad de forma farmacéutica o porcentual, contenido por unidad de venta, fecha de vencimiento, número de partida y serie de fabricación, acción/es farmacológica/s y terapéutica/s que se atribuyen al producto con indicaciones clínicas precisa, precauciones, antagonismos y efectos adversos entre otros datos.

Si estas especialidades fueran importadas de países incluidos en el Anexo II y comercializadas en dichos países de origen (previa solicitud de registro o importación ante la ANMAT), deberán contar, además con el certificado

de la autoridad sanitaria del país de origen, de conformidad con lo establecido en las BPF nacionales en consonancia con los estándares establecidos por la Organización Mundial de Salud.

Asimismo, para los productos alcanzados por el artículo 4 del Decreto N.º 150/92, la elaboración de dichas especialidades deberá ser realizada en laboratorios farmacéuticos aprobados por autoridades sanitarias de países consignados en el Anexo I. En estos casos, el regulado deberá aportar, además de la información precedente, la certificación oficial vigente de dicha autorización y datos referidos a biodisponibilidad.

Por su parte, aquellas especialidades que, aun siendo novedosas (no poseen evidencia de un similar en Argentina), no se comercializan a nivel local ni en países de alta vigilancia, deben proporcionar, además, evidencia preclínica y clínica de los ensayos clínicos realizados en la Argentina o en países con alta vigilancia sanitaria que cumplan las Buenas Prácticas de Investigación Clínica sancionadas por ANMAT.

Una vez que la DERM verifica el cumplimiento de los requisitos establecidos para el registro de los medicamentos sintéticos o semisintéticos solicitados por el establecimiento, otorga el certificado que **autoriza la comercialización de dichos productos durante 5 años**. Antes de cumplirse dicho lapso, el regulado debe reinscribir sus productos.

PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO

Así como en el caso de los productos sintéticos/semisintéticos, ANMAT cuenta con una norma específica que establece los requisitos para el análisis de la calidad, seguridad y eficacia de los **productos de origen biológico**. La Disposición N.º 7075/11³² establece los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico. Dicha disposición considera especialidades medicinales de origen biológico a los hemoderivados, los productos obtenidos por la vía del ADN recombinante, los anticuerpos monoclonales, los obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal, con excepción de las vacunas (incluidas las alergénicas individualizadas), las terapias de avanzada elaboradas por un centro especializado para ser utilizado allí mismo y la sangre, plasma y células de origen humano y sus componentes. Esta disposición también establece la información específica que se debe presentar sobre las características del producto que se registrará, información de calidad fisicoquímica, farmacéutica y biológica, e información preclínica y clínica.

Estas evaluaciones técnicas son realizadas por los departamentos de Farmacología y de Biofarmacia y Galénica, respectivamente. Una vez convalidado el informe técnico favorable por la DECBR, el producto continúa el proceso de registro en la DERM, quien aplica los requisitos de evaluación que fueron descriptos para las especialidades medicinales o farmacéuticas sintéticas o semisintéticas. Finalmente, en caso favorable, las áreas intervinientes elaboran un informe colegiado y emiten el certificado correspondiente. Una vez obtenido el certificado de autorización de la especialidad medicinal de origen biológico, el regulado solicita su decisión de iniciar la comercialización mediante la autorización de primer lote.

Tanto para autorizar los establecimientos elaboradores o importadores del primer lote de producción y control de productos biológicos como para su registro, ANMAT cuenta con la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos (DECBR) dependiente del INAME. Esta Dirección, a través del Departamento de Productos Biológicos, verifica que el establecimiento cuente con la habilitación otorgada por ANMAT. Además, en caso de ser importado, el regulado debe presentar documentación que acredite que el producto biológico cuenta con autorización otorgada por la autoridad sanitaria de origen.

Por otra parte, la Disposición N.º 7729/11³³ establece los requisitos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico, cuya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas tengan antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante ANMAT u otra autoridad sanitaria (medicamento biológico de referencia o comparador), de las que exista evidencia de comercialización efectiva y suficiente caracterización de

su perfil riesgo-beneficio. Para el registro de este grupo de medicamentos, conocidos como **biosimilares**, además de presentar la información definida en la Disposición N.º 7075/11, debe agregarse aquella que evidencie **similitud en el comportamiento** en lo que respecta a identidad, potencia y perfil de pureza del producto que se registra, de forma tal que se pueda demostrar que presenta atributos de calidad similares al comparador seleccionado. La evaluación técnica es realizada de la misma manera y por las mismas áreas que las utilizadas para los productos de origen biológico regulados por la disposición antes mencionada.

La ANMAT cuenta también con normativa para la evaluación, bajo condiciones especiales, de medicamentos que contienen ingredientes farmacéuticos activos (IFA) nuevos (no aprobados en Argentina) y que son indicados para enfermedades poco frecuentes, los cuales no cuentan con estudios fase III de farmacología clínica finalizados para ninguna de las indicaciones propuestas. Las solicitudes de inscripción en el REM están establecidas en la Disposición ANMAT N.º 4622/12³⁴ y son evaluadas por una comisión de asignación y evaluación de medicamentos que sean inscriptos bajo condiciones especiales para aquellos pacientes que presentan afecciones poco frecuentes o enfermedades serias para las cuales no siempre existen tratamientos aprobados por demostrar seguridad y eficacia. Además de presentar información completa de las fases tempranas (fase I o II), el solicitante debe adjuntar el plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad ante el Departamento de Farmacovigilancia dependiente de la DERM, que evalúa el beneficio/riesgo del tratamiento. Dicho plan contempla el registro de pacientes tratados con ese medicamento y la presentación de informes periódicos referidos a los resultados obtenidos de su uso.

El solicitante eleva una guía para el manejo de medicación tanto para los profesionales de la salud como para familiares y pacientes. Para los casos particulares y extraordinarios, tales como la falta de tratamiento específico en el país para situaciones clínicas con alto riesgo de muerte o de grave deterioro de la salud, la intolerancia a todo tratamiento apropiado existente, la incompatibilidad o presunción fundamentada de perjuicio de un tratamiento con aquellas drogas disponibles, que requieren de respuesta más apropiada y pertinente, ANMAT cuenta con la Disposición N.º 4616/19³⁵. Dicha disposición determina un procedimiento para el ingreso del medicamento desde el exterior a través del **Régimen de Acceso de Excepción de Medicamentos (RAEM)**. El Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) realizará una evaluación científico-técnica de cada uno de los productos indicados en las solicitudes de importación bajo este Régimen de Accesibilidad de Excepción a Medicamentos, y podrá recurrir a consultas con especialistas externos para casos particulares. El INAME establecerá la pertinencia de la solicitud aceptando o denegando con los fundamentos de cada caso particular.

Con el objeto de facilitar la accesibilidad de nuevos agentes terapéuticos, la Administración Nacional creó el Programa de Acceso Expandido (PAE) y estableció, a través de la Disposición N.º 828/17³⁶, los requerimientos para regular medicamentos para grupos de pacientes que requieran tratamientos con productos aún no comercializados en el país destinados al tratamiento de patologías graves y que podrían haber obtenido recientemente las evidencias clínicas experimentales suficientes como para iniciar el proceso de registro y autorización de comercialización ante otra agencia regulatoria perteneciente al Anexo I del Decreto N.º 150/92.

5.3.1.3. SISTEMAS DE VIGILANCIA

Una vez que un medicamento recibe la autorización para su comercialización, se inicia la fase de vigilancia del producto, actividad que es llevada a cabo por la ANMAT y el laboratorio farmacéutico en forma conjunta. Esta fase tiene por finalidad monitorear, tanto en el ámbito nacional como internacional, su seguridad y eficacia.

A través de su Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV), creado por la Resolución N.º 706/93 del entonces Ministerio de Salud y Acción Social, ANMAT ejerce sus acciones de control y fiscalización de las especialidades medicinales, con el fin de detectar precozmente:

- las reacciones adversas graves (aquellas que amenacen la vida, provoquen hospitalización o la prolonguen, provoquen incapacidad o defectos congénitos, ocasionen la muerte) de todos los medicamentos comercializados en el país;
- las sospechas de reacciones adversas de los nuevos principios activos durante los primeros cinco años;
- las interacciones con otros medicamentos, alcohol y alimentos;
- la percepción de fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad.

Las reacciones adversas de medicamentos y sospechas de fallas de calidad deben comunicarse directamente al SNFV utilizando una hoja de notificación que se encuentra disponible en la página web de ANMAT.³⁷ Dicha notificación incluye el reporte de datos relevantes para comenzar con la investigación, incluyendo datos del paciente, la descripción del evento adverso, datos del medicamento sospechoso (nombre genérico, dosis, comienzo y fin de la terapia, vencimiento, número de lote, etc.) y los datos del notificador. Están en condiciones de notificar las instituciones públicas y privadas de reconocida trayectoria académica o clínica (como ministerios de Salud provinciales, colegios de profesionales, hospitales públicos y privados, universidades, obras sociales y asociaciones de profesionales), los profesionales independientes (médicos, farmacéuticos, enfermeros, odontólogos, etc.), los pacientes o sus familias y la industria farmacéutica. Esta última está obligada a notificar las reacciones adversas y otros eventos relacionados con sus productos.

Las notificaciones recibidas son procesadas por el Departamento de Farmacovigilancia (DFVG), dependiente de la DERM, quien analiza la información aportada a través del SNFV, mediante métodos fármaco-epidemiológicos, asegurando la confidencialidad sobre la identidad de la persona afectada y del notificador. La información que se genera a partir de las notificaciones puede ser utilizada para múltiples acciones, entre ellas incluir nuevos efectos adversos, determinar medidas restrictivas en la dispensa de un medicamento o acentuar las ya existentes, restringir los usos terapéuticos, ampliar o incorporar advertencias o suspender la comercialización de un medicamento de forma temporaria o definitiva. Los resultados obtenidos son comunicados a través de la página de ANMAT, el Boletín para Profesionales, en revistas científicas nacionales e internacionales o en cartas a las asociaciones profesionales tales como la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA) o la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA). Los resultados son comunicados también al Uppsala Monitoring Centre (Centro de Monitoreo de Uppsala), el cual es el centro colaborador de la OMS para el monitoreo internacional de drogas. ANMAT es miembro de este Centro desde el año 1994.

La Dirección de Vigilancia de Productos para la Salud, dependiente de la Administración Nacional, también realiza el control, la fiscalización y la vigilancia de la calidad de los medicamentos y productos médicos denominados ilegítimos (aquellos productos falsificados, adulterados en la codificación de lote y vencimiento, robados durante la etapa de comercialización, ingresados de contrabando, no registrados ante la autoridad sanitaria, muestras médicas/obsequios médicos comercializados y productos vencidos). Dado el carácter federal de Argentina, las tareas de fiscalización desarrolladas en las distintas provincias requieren de la previa notificación y autorización por parte de las autoridades sanitarias jurisdiccionales.

Para contribuir a erradicar la circulación de productos ilegítimos, ANMAT creó el **Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos** diseñado para que, de manera eficiente y en tiempo real, se trace el recorrido de cada medicamento desde su elaboración hasta su dispensación. Este sistema es implementado por toda persona física o jurídica que interviene en la cadena de comercialización, distribución y dispensa de especialidades medicinales (laboratorios, distribuidoras, operadores logísticos, droguerías, farmacias, establecimientos asistenciales, establecimientos estatales, botiquines de farmacia y laboratorios elaboradores de soluciones nutricionales de uso inmediato). A partir de la creación del sistema de trazabilidad, quienes quieran comercializar, distribuir y dispensar productos deben asociarlo al código unívoco, datos de la distribución denominados código del destinatario (*Global Location Number*, GLN, por sus siglas en inglés), fecha en que se realizó la transacción y la factura o remito asociado a la operación de distribución o dispensa.

Sumado a las actividades mencionadas, ANMAT cuenta con el Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (PETS), que evalúa la efectividad de las tecnologías sanitarias autorizadas y comercializadas en el mercado local. El objetivo del PETS es proveer de informes a la Administración Nacional para la toma de decisiones, basados en la mejor evidencia disponible, sobre vigencia terapéutica, usos novedosos de productos registrados o sobre aquellas tecnologías en fases muy tempranas de investigación. Los informes producidos por el PETS son de acceso público.³⁸

■ 5.3.2. REGULACIÓN DEL FINANCIAMIENTO Y LA COBERTURA

El Programa Medido Obligatorio (PMO), además de determinar un conjunto de prestaciones de obligatoria cobertura por parte de las obras sociales nacionales y las empresas de medicina prepaga, establece que los seguros deben hacerse cargo (cofinanciar) del 40 % del costo de los medicamentos. En la práctica, esto significa que, al momento de adquirir un medicamento en la farmacia, se le debe aplicar al paciente un descuento del 40 % y este debe abonar tan solo el 60 % del precio de venta. Con posterioridad, se dictó la Resolución N.º 310/2004³⁹, la cual constituye una nueva modificación al PMO. En su Anexo III, se detalla el formulario terapéutico con el porcentaje de cobertura para cada uno de los medicamentos incluidos, lo que genera tres categorías de acuerdo con el porcentaje de cobertura. Al tradicional 40 % establecido originalmente, se suma la cobertura del 70 % para medicamentos ambulatorios destinados a un grupo de enfermedades crónicas específicamente definidas y del 100 % en los siguientes casos:

- eritropoyetina destinada al tratamiento de la insuficiencia renal crónica;
- dapsona destinada al tratamiento de lepra en cualquiera de sus formas clínicas;
- medicamentos para uso oncológico según protocolos oncológicos aprobados por la autoridad de aplicación;
- inmunoglobulina antihepatitis B según recomendaciones de uso del Anexo III;
- drogas para el tratamiento de la tuberculosis;
- insulinas, de acuerdo con la Resolución N.º 301/99 del Ministerio de Salud y Acción Social;
- piridostigmina para el tratamiento de la miastenia gravis, según Resolución N.º 791/99 del Ministerio de Salud y Acción Social.

Por su parte, el Anexo IV especifica los **precios de referencia** para las diferentes formas farmacéuticas, concentraciones y presentaciones de cada medicamento.

RESOLUCIÓN N.º 370/2017

La Resolución N.º 370/2017 de la Superintendencia de Salud determinó un proceso que debían atravesar los titulares de registros de tecnologías sanitarias, como paso limitante, toda vez que quisieran proponer la incorporación de algún producto del PMO.⁴⁰ ➔ Dicha resolución permitía también solicitar la incorporación de nuevas indicaciones para un producto ya incorporado e incluso la eliminación de alguna tecnología sanitaria del PMO. Para ello, se generó un *Manual del usuario de solicitud de evaluación de tecnologías sanitarias*⁴¹ con los requisitos necesarios para presentar las solicitudes. Más allá de la enorme cantidad de tecnologías sanitarias presentadas para su evaluación, la tasa de respuestas por parte de la SSS ha sido muy baja o, incluso, nula y no hay registros de incorporaciones de nuevas tecnologías sanitarias al PMO a través de este procedimiento.

CONETEC

La creación de la Comisión Nacional en Evaluación de Tecnologías de Salud a través de la Resolución N.º 623 del año 2018⁴² representa el hito más reciente en materia de herramientas de regulación de tecnologías sanita-

rias en Argentina. Creada por el entonces Ministerio de Salud de la Nación para dar respuesta al avance científico e innovación tecnológica mientras se debate en el ámbito legislativo la creación de la Agencia Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AGNET).⁴⁰ ➔ Esta Comisión tiene como competencias realizar evaluaciones de tecnologías sanitarias a fin de determinar su uso apropiado, oportunidad y modo de incorporación para su financiamiento o cobertura. Más allá de que sus informes tienen carácter de recomendación, resulta de mucho valor que se haya logrado generar un espacio integrado por representantes de gran parte de los actores del sistema de salud argentino. Entre ellos, el Ministerio de Salud de la Nación, ANMAT, la SSS, el Consejo Federal de Salud (COFESA) así como representantes del PAMI, las obras sociales nacionales, EMP, asociaciones de pacientes y Defensoría del Pueblo de la Nación. Durante el 2018 la CONETEC generó no solo informes sobre tres tecnologías sanitarias, sino que desarrolló algunos procesos que serán de utilidad para la futura Agencia de ETS como la matriz para priorización de tecnologías a ser evaluadas.

■ 5.3.3. POLÍTICAS DE REEMBOLSO

Desde hace más de dos décadas, Argentina cuenta con mecanismos formales por los cuales las OSN reciben una compensación económica por determinadas coberturas brindadas a sus beneficiarios. El mecanismo de reembolso, así como la entidad a cargo de esta política y hasta el listado de patologías se ha ido modificando a lo largo de estos años.

Mediante el Decreto N.º 53 del año 1998, se creó la Administración de Programas Especiales¹⁰ ➔ (APE) como organismo descentralizado de la administración pública nacional dentro de la jurisdicción del Ministerio de Salud y Acción Social, y con un régimen de autarquía administrativa, económica y financiera. Su función era la de compensar a las OSN por los desembolsos realizados tanto en patologías de alto costo como por los tratamientos de aquellas enfermedades crónicas de cuidado prolongado. Las compensaciones surgían del aporte de todas las instituciones dependientes de la SSS, por lo que estaban excluidos el PAMI, las obras sociales provinciales y las EMP, en tanto estas instituciones no eran contribuyentes al Fondo Solidario de Redistribución (FSR). Los recursos del FSR se constituían con los aportes y contribuciones de la nómina salarial de los trabajadores comprendidos en el sistema de obras sociales nacionales, conformado con un porcentaje de los aportes y contribuciones que recibían estas.

Más allá de la APE, el objetivo general del FSR es financiar prestaciones básicas de salud de las OSN de bajos aportes, a fin de equiparar niveles de cobertura mínima (subsidio automático). De este modo, tanto a través del subsidio a instituciones de menores ingresos relativos —vinculadas a ramas de actividad de bajos recursos— como mediante la cobertura de enfermedades catastróficas, el FSR permite agregar a los criterios de solidaridad, al interior de cada obra social, la posibilidad de generar subsidios cruzados entre obras sociales con diferentes capacidades de pago.

El listado de patologías y tecnologías que eran cubiertos bajo la modalidad de subsidio o reintegro según la Resolución 500 de 2004 de la APE era muy limitado, lo cual generaba que un elevado porcentaje de los expedientes fueran tramitados por vía de excepción.

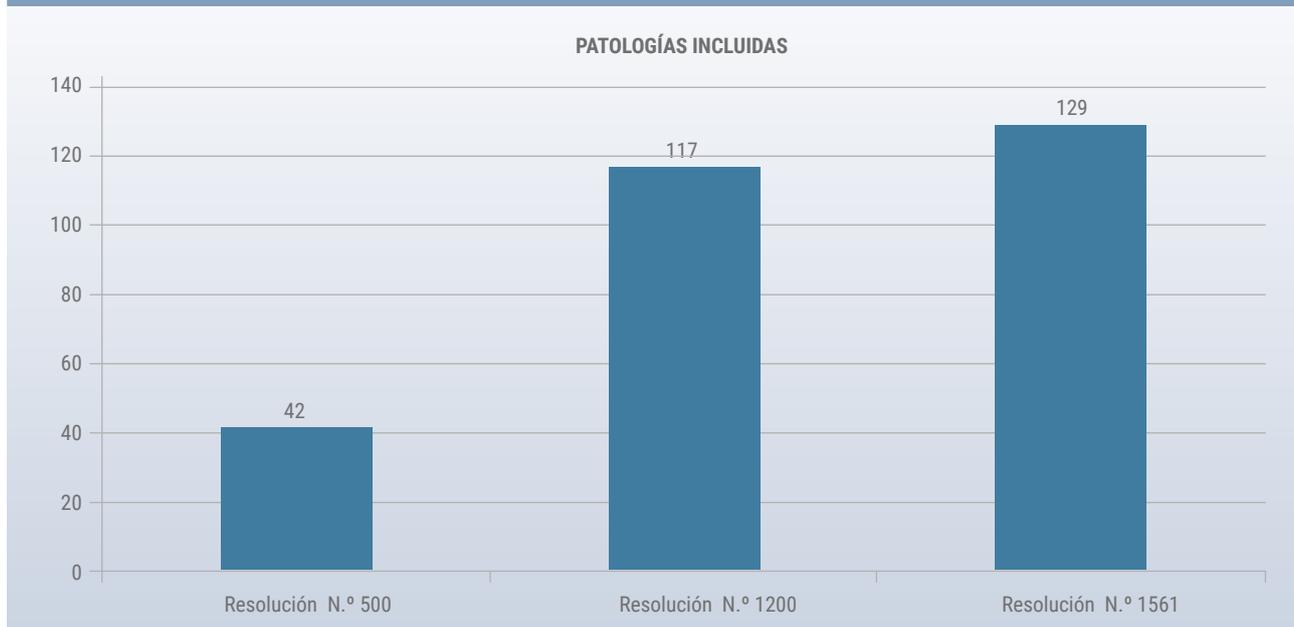
En 2012, a través del Decreto N.º 366, la Administración de Programas Especiales fue absorbida por la Superintendencia de Servicios de Salud⁴³; además, mediante la Resolución 1200, se creó el Sistema Único de Reintegro (SUR), con fines similares a los de la APE: financiar las prestaciones médicas de baja incidencia y alto impacto económico. Posteriormente, ese mismo año, la Resolución N.º 1561/12 de la SSS crea el Sistema de Tutelaje de Tecnologías Sanitarias Emergentes, el cual incluye un listado de 45 medicamentos para determinadas patologías y un dispositivo (válvula aórtica protésica para un implante percutáneo).

Con la desaparición de la APE y la creación del SUR, la estructura autárquica y autónoma anterior pasó a formar parte de un organigrama mayor, en el cual la cobertura de las enfermedades catastróficas (de baja prevalencia y alto costo) es una parte de las muchas funciones, deberes y obligaciones de la Superintendencia de Servicios de Salud. La misión y objetivo de la Superintendencia de Servicios de Salud es supervisar, fiscalizar y controlar

a las obras sociales y a otros agentes del sistema, fueran prestadores particulares o servicios que brindan entidades prestadoras o financiadoras para asegurar el cumplimiento de las políticas del área para la promoción, preservación y recuperación de la salud de la población según la legislación vigente. Por lo tanto, el análisis y determinación de los reintegros de las enfermedades catastróficas forman parte de la función de alguna de las gerencias de su estructura y el papel que desempeñaba anteriormente la APE queda relegado a un control netamente administrativo, sin opinión ni injerencia.

El número de enfermedades bajo cobertura del SUR resulta mucho más abarcativo que el de su antecesora,⁴³ tal como se presenta en la figura 5.

FIGURA 5. CANTIDAD DE PATOLOGÍAS CUBIERTAS POR EL SISTEMA DEL SEGURO NACIONAL DE SALUD, SEGÚN RESOLUCIÓN MINISTERIAL



Fuente: Tobar (2014)⁴³

Más allá de algunas excepciones, como las prestaciones de discapacidad, el mecanismo imperante es el del reembolso y no el de subsidio. Esta situación genera que el financiador deba contar con suficiente respaldo para afrontar el gasto de las prestaciones y aguardar su posterior reembolso. Además adquiere mayor trascendencia en función de que los plazos para recibir el recupero por parte de SUR son extendidos, en un contexto inflacionario como el que viene enfrentando Argentina desde hace varios años.

5.3.4. REGULACIÓN DE PRECIOS

En Argentina, los precios de los medicamentos están desregulados. El laboratorio productor da a conocer su precio de venta al público (PVP) en dos publicaciones (el *Manual Kairos* y el *Manual Farmacéutico*), que serán la referencia para todo el mercado farmacéutico.⁴⁴

Los descuentos que obtiene el paciente en la farmacia y que deben brindar las obras sociales surgen del Programa Médico Obligatorio con descuentos mínimos del 40 % sobre el PVP de medicamentos ambulatorios bajo receta y, en patologías crónicas prevalentes, 70 % y 100 % (figura 6).

FIGURA 6. DESCUENTOS SEGÚN TIPO DE MEDICAMENTO



Fuente: elaboración propia

5.3.5. REGULACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN

PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS POR NOMBRE GENÉRICO

En el contexto de la profunda crisis política, económica y social que atravesó el país a finales de 2001, en el 2002 se implementó una Política Nacional de Medicamentos,¹¹ que tuvo tres componentes fundamentales:

- La promoción de la prescripción por nombre genérico a partir de la Ley N.º 25649 (Prescripción de medicamentos por Nombre Genérico o Denominación Común Internacional), a la cual todas las provincias se adhirieron o adaptaron las leyes existentes. Esta ley estableció que los profesionales de la salud tienen la obligación de incluir el nombre genérico del medicamento en la receta, aunque en su art. 2 aclara que la receta podrá incluir una marca comercial. En ese caso, y a pedido del paciente, el profesional farmacéutico tiene la obligación de sustituir la marca sugerida por otra de menor precio que contenga los mismos principios activos, concentración, forma farmacéutica y similar cantidad de unidades.
- La racionalización del financiamiento otorgado por las OSN, a través de la creación del PMOE (Programa Médico Obligatorio de Emergencia).
- La provisión pública universal y gratuita de medicamentos esenciales a través del Programa REMEDIAR.

Una política basada en la prescripción por Denominación Común Internacional (DCI) tiene como principal objetivo la reducción del precio de los medicamentos a partir de asumir una efectividad similar a la del producto farmacéutico innovador. Para asumirlo, el medicamento genérico debe atravesar pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad a fin de comprobar que resulta intercambiable con el original. En el caso de Argentina, esta iniciativa no generó los efectos deseados, en parte por la falta de realización de las mencionadas pruebas, pero también porque no logró impactar sobre el precio de los medicamentos. A diferencia de Brasil, donde la ley establece que este tipo de medicamentos deben ingresar al mercado con una reducción del 35 % del precio respecto al innovador,¹¹ en Argentina no se ha avanzado en políticas de regulación de precios para estos medicamentos. Tampoco se ha avanzado en el país en la reglamentación de los requisitos que debe cumplir un medicamento para ser considerado genérico: el foco de la Ley N.º 25649 está puesto en la promoción de la prescripción por nombre genérico y la posibilidad de que, ante la solicitud del paciente, se pueda realizar la sustitución en la farmacia.

Los laboratorios de medicamentos originales y de marca han argumentado que están a favor de los genéricos siempre y cuando se respeten los tiempos establecidos en la ley de patentes y que la autoridad regulatoria pueda garantizar que estos tienen la misma calidad y resultados que el medicamento original. Por ello, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha regulado la obligatoriedad de realizar pruebas de bioequivalencia en determinadas drogas, como, por ejemplo, ocurre en medicamentos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o para medicamentos con sensibles ventanas terapéuticas, como el caso de la digoxina y ciertos anticonvulsivantes.⁴⁵

5.4. PATENTES DE MEDICAMENTOS

5.4.1 ¿QUÉ ES UNA PATENTE? SU IMPORTANCIA PARA LA INNOVACIÓN EN SALUD

Las patentes otorgan derechos exclusivos sobre productos o procedimientos bajo ciertos requisitos por un período limitado de tiempo. La característica fundamental del sistema de patentes es que está ideado precisamente para la retribución y el estímulo de la competencia innovadora.

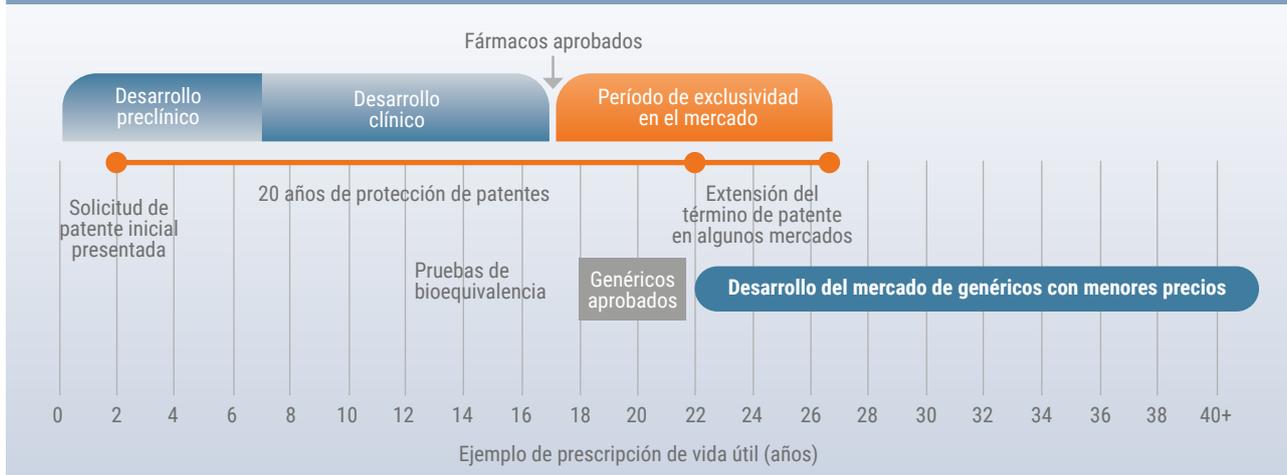
El fundamento económico de las patentes radica en consideraciones de eficiencia dinámica. Estadísticamente, para una invención puntual sería más conveniente para el interés general que cualquier empresa pudiese ofrecer inmediatamente la nueva tecnología utilizando los nuevos conocimientos adquiridos. No obstante, si la falta de protección fuera absoluta y sistemática en la economía, aquel conocimiento que tuviese costos iniciales de producción, como es el caso de los medicamentos, vería dificultada la obtención de una rentabilidad suficiente como para recuperar los costos de producción y la rentabilidad del capital empleado, lo que originaría un nivel de producción inferior de lo que requeriría la eficiencia general.⁴⁶

Así, las patentes y otras formas de protección de la propiedad intelectual vienen a paliar este fallo de mercado, teniendo en cuenta la eficiencia dinámica del sistema. En tanto que el proceso de desarrollar y comercializar un nuevo fármaco es largo, costoso y riesgoso,⁴⁷ para que las empresas tengan incentivos para innovar, la mayor parte de países desarrollados estimaron conveniente otorgar al inventor un plazo de exclusividad para que, durante este, recuperara los costos de su inversión en I+D y obtuviera beneficios para encarar nuevas investigaciones.⁴⁷ Gracias al sistema de patentes, las empresas pueden recuperar la inversión realizada en I+D y asumir riesgos de nuevas investigaciones en el futuro.⁴⁸

Es necesario destacar que, si bien el desarrollo y la producción de medicamentos es una actividad económica (muchas de las regulaciones sobre producción, utilización e innovación de fármacos se rigen principalmente por normas establecidas por la OMC y no por la OMS), el producto final tiene un vínculo directo con el bienestar individual y social a través de su impacto en la salud. Es por ello por lo que se considera que el medicamento se encuentra en un punto intermedio entre un bien de mercado y un bien social.⁵⁰

Si bien habitualmente se destaca que la protección de las patentes tiene una duración de 20 años, el tiempo se cuenta a partir de la fecha de presentación de la solicitud y no del momento en el que el producto es comercializado. Entre la solicitud y la decisión de aprobación o denegación suelen transcurrir aproximadamente entre 5 y 7 años. E, incluso, luego de la aprobación de la solicitud, el producto no se encuentra todavía en condiciones de comercializarse hasta que obtiene la aprobación del registro para la comercialización por el organismo que lo regula (en Argentina, la ANMAT). Este lapso de tiempo genera que, en la práctica y, en general, según cada país, la duración efectiva de la patente sea de alrededor de 7 a 10 años (figura 7).

FIGURA 7. TIEMPO DE OBTENCIÓN DE PATENTE Y SU PROTECCIÓN EFECTIVA



Fuente: EFPIA (2016)⁵¹

La protección otorgada por los Estados para las invenciones de un nuevo producto o proceso farmacéutico influye en las decisiones de inversión de las compañías. Tal como fuera mencionado al inicio de este capítulo, uno de los grandes desafíos radica en encontrar un punto de equilibrio entre estimular la investigación y el desarrollo de tecnologías innovadoras que permitan mejorar los resultados en salud y, al mismo tiempo, garantizar la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud.

5.4.2. EVOLUCIÓN DE LA PROTECCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL EN ARGENTINA

En Argentina, una invención patentable puede ser un producto o un procedimiento farmacéutico. En todos los casos, para llegar a gozar de una protección por patente, esa invención debe cumplir con los tres requisitos universales de patentabilidad: novedad, actividad inventiva y aplicación industrial. El Estado otorga al inventor un derecho exclusivo a explotar su producto innovador a cambio de que comparta la información sobre su investigación para enriquecer el conocimiento público y promover la creatividad y la innovación. Este concepto aparece en la web oficial del organismo que tramita los derechos industriales.

A continuación, se presentan los hitos más relevantes de la evolución del patentamiento de productos farmacéuticos en Argentina.

ETAPA 1: 1994-2012

1994

El 15 de abril se firma el Acta de la Ronda Final del GATT en Marrakech y una veintena de acuerdos temáticos, todos ellos integrantes del acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio, entre ellos el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) o *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS).

El objetivo general del acuerdo sobre los ADPIC es aumentar la conciencia tecnológica e incentivar a los países, tanto desarrollados como menos adelantados, a invertir más en I+D de acuerdo con sus posibilidades. Este es, a la fecha, el Acuerdo Multilateral más completo sobre Propiedad Intelectual. Argentina adhirió al acuerdo sobre los ADPIC en enero de 1995 por la Ley N.º 24425⁵².

El Acuerdo sobre los ADPIC es un acuerdo de normas mínimas sobre propiedad intelectual, que permite a los miembros discrecionalidad para establecer normas de protección o de observancia más amplias que los estándares que exige el acuerdo.

Estas normas mínimas se especifican en el sector de las patentes (artículo 27) con la exigencia de que la protección mediante patentes se otorgue para las invenciones en todos los campos de la tecnología, sin exclusiones ajenas a las que señala el acuerdo, sin discriminación por el lugar de la invención, el campo de la tecnología o el hecho de que los productos sean importados o producidos en el país.

De los rasgos del Acuerdo sobre los ADPIC cabe hacer ciertas consideraciones:

- A partir de la adopción del ADPIC, la protección de la propiedad intelectual ha pasado a ser parte del sistema multilateral de comercio plasmado en la OMC.
- El origen de la inclusión de la propiedad intelectual dentro del marco de la OMC fue porque se consideró que unas normas inadecuadas de protección y una observancia ineficaz de estos derechos privaban, muchas veces de manera injusta, a los titulares de los beneficios resultantes de su creatividad y capacidad inventiva y, en consecuencia, perjudicaban los legítimos intereses comerciales de sus países.

Del lugar que ocupa la propiedad intelectual en el sistema de comercio internacional se derivan algunas consecuencias:

- Se consideró que un acuerdo completo sobre propiedad intelectual era necesario para mantener y fortalecer el conjunto del sistema multilateral de comercio.
- Dada la cantidad de Estados Miembros de la OMC, existe una aceptación casi universal de las obligaciones emanantes del ADPIC.
- La extensión de los procedimientos de solución de diferencias entre Estados se aplica también al Acuerdo sobre los ADPIC, así el incumplimiento de las normas mínimas que fija el Acuerdo puede poner en peligro los derechos de acceso al mercado y los beneficios para el miembro incumpliente de los beneficios para el dimanante de la OMC.
- No obstante, el Acuerdo sobre los ADPIC contempla flexibilidades para su aplicación por los Estados Miembros de acuerdo con sus capacidades nacionales y regionales:
 - Así, entre los principios enumerados en su art. 8, establece que los Estados Miembros, al modificar su legislación, «podrán adoptar las medidas necesarias para **proteger la salud pública y la nutrición** de su población, siempre que esas medidas resulten compatibles con lo dispuesto en el Acuerdo».
 - Ese mismo artículo establece que, siempre que resulte compatible con lo dispuesto en el acuerdo, podrán aplicarse medidas para prevenir el abuso de los derechos de propiedad intelectual por sus titulares.
 - Faculta a los Estados Miembros a establecer excepciones limitadas de los derechos de patentes, siempre que se cumplan ciertas condiciones y que estas excepciones no atenten de manera «injustificable» contra la explotación «normal» de la patente por su titular (art. 30).
 - Deja librado a los Estados Miembros el establecer en sus legislaciones de atentes la concesión de licencias obligatorias y las causales sobre las cuales se podrán conceder tales licencias, siempre que se cumplan las condicionalidades contempladas en el art. 31 del Acuerdo.

1995

Se sanciona la Ley N.º 24481 de «Patentes de invención y modelos de utilidad, que contempla la creación del Instituto Nacional de Propiedad Industrial (INPI)». El INPI es creado como un Organismo administrativo autárquico. Uno de los motivos que justificaba la sanción de una nueva ley de patentes era que la previa (Ley N.º 111) era de 1864.⁵³

La ley entró en vigor en el 2000 para la concesión de patentes de productos farmacéuticos. Argentina utilizó un período de transición de cinco años por encontrarse, según las previsiones del ADPIC, entre aquellos países que incorporaban el sector tecnológico a patentamiento y estableció la recepción de solicitudes de patentes de productos farmacéuticos, su estudio y publicación desde 1995 para ser recién concedidas a partir del año 2000.

Esa guarda durante el período de transición se denominó internacionalmente Black Box. Las patentes fueron concedidas con 20 años de exclusividad para su propietario desde la fecha de presentación. La Ley N.º 24481 fue modificada en 1996 por la Ley N.º 24572 para adaptarla al acuerdo sobre los ADPIC, dado que su proyecto fue presentado por el Poder Ejecutivo al Congreso de la Nación en 1991, fecha en la que continuaban las negociaciones y no se había cerrado el Acuerdo.

2000

El escenario para la producción y adquisición de productos farmacéuticos se modificó a partir del 2000 en Argentina. De conformidad con lo dispuesto en el ADPIC, luego de un período de transición de cinco años, Argentina comenzó a conceder patentes sobre productos farmacéuticos. Ello implicó que los nuevos productos empezaron a gozar de una protección de veinte años desde que se solicitara la patente, por lo tanto, esos productos pueden ser introducidos al mercado solo por el titular de la patente en el plazo de vigencia efectiva de esta, a menos que se utilicen las flexibilidades contempladas en la Ley N.º 24481.

2002

El INPI dictó la Circular ANP N.º 008/02⁵⁴, referida a solicitudes de patentes que reivindican segundos usos médicos. Dicha circular dispone que no se otorgará protección por patente a los segundos usos médicos cuando:

- haya reivindicaciones sobre el uso conocido de un medicamento para el tratamiento de una determinada enfermedad, porque este uso será considerado incluido en la prohibición de patentar métodos de tratamiento terapéutico contenida en la Ley de patentes N.º 24481;
- haya reivindicaciones sobre un proceso para la fabricación de un medicamento, cuando la novedad del proceso se fundamente en un nuevo uso, ya que según el INPI, carece de novedad.

2003

- En diciembre de ese año, se sancionó la Ley N.º 25859. Esta ley especifica los derechos conferidos al titular de patentes de procedimientos farmacéuticos, ya que, si bien desde la ley de 1884 estos se patentaban, no se habían especificado —tampoco en la Ley N.º 24481— los derechos que esa patente les otorgaba.⁵⁵ Esto produjo un movimiento en las normativas de protección que favoreció a los laboratorios que realizan actividades de I+D recién cuando entró en vigencia la protección por patente de los productos farmacéuticos, dado que, hasta entonces, por un lado, se protegía el procedimiento realizado por los laboratorios de drogas originales, pero, por el otro, se permitía que laboratorios nacionales imitaran al medicamento original, aunque con otros métodos de producción.
- También esta ley creó una serie de condicionalidades para aplicar por la Justicia previo a otorgar una medida cautelar por presunta infracción de una patente: que exista una probabilidad de que, si el demandado impugnara de nulidad a la patente, esta sea declarada válida; que se acredite sumariamente que cualquier retraso en conceder la medida cautelar causará daño irreparable al titular de la patente; que el daño que sufriría el titular de la patente resulte mayor que el daño que se causaría al demandado si la medida fuera otorgada erróneamente y que exista una posibilidad razonable de que se infrinja la patente.
- Además, esta ley modifica la inversión de la carga de la prueba en los procedimientos civiles relativos a patentes de proceso. Es decir que será el demandado quien deberá probar que el producto ha sido obtenido por un procedimiento distinto al patentado.

ETAPA 2: 2012 - ACTUALIDAD

Resolución Conjunta

2012

En el 2012 se publicó, en el Boletín Oficial de la Nación, una normativa administrativa por la cual se crearon nuevas excepciones a la patentabilidad de productos farmacéuticos, contemplando, incluso, la posibilidad de sumar restricciones similares para innovaciones biológicas farmacéuticas.

A través de las Resoluciones N.º 118/2012, N.º 546/2012 y N.º 107/2017, el Ministerio de Salud, el Ministerio de la Producción y el INPI definieron una serie de pautas para la evaluación y otorgamiento de patentes para invenciones químicas y farmacéuticas⁵⁶. Dicha Resolución Conjunta se basa en criterios de patentabilidad que no están contemplados ni en la Ley N.º 24481 y sus modificatorias ni en el Acuerdo sobre los ADPIC. Estas normativas administrativas e instrucciones excluyen de protección por patentes, en general, a todo producto que no posea una nueva entidad química y permiten un acomodamiento para que las empresas nacionales puedan obtener alternativas farmacéuticas a los productos originales.

Concretamente, la Resolución Conjunta limitó la patentabilidad de invenciones en el rubro farmacéutico.

La imposición de determinados criterios adicionales para que un producto farmacéutico reciba una patente es inconsistente con los artículos 1 y 27.1 del ADPIC y con la Ley N.º 24481. La Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME), entidad que agrupa a empresas farmacéuticas de innovación de Argentina, Europa, Estados Unidos y Japón ha objetado esta Resolución Conjunta, fundamentando esto en el hecho de que no respeta las bases de ADPIC y lo normado por la Ley de Patentes de Invención vigente en Argentina.⁵⁷

2015

La Resolución INPI N.º 283/2015 incorpora una interpretación y aplicación más restrictiva respecto de la prohibición de la patentabilidad de toda materia viva y preexistente en la naturaleza contenida en el art. 6 de la ley de patentes.⁵⁸ CAEME presentó una solicitud para invalidar dicha resolución, la cual fue rechazada.

INPI - Instituto Nacional de la Propiedad Industrial

El Organismo encargado de tramitar las solicitudes de patentes es el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI), creado por la Ley de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de Argentina, Ley N.º 24481-T.O.1.996, de la cual es su Autoridad de Aplicación.⁵⁹

La Administración Nacional de Patentes del INPI es quien tiene a su cargo la tramitación, el estudio y la resolución de las solicitudes de patentes que se le presenten, y las nulidades y caducidades de las patentes ya concedidas. La solicitud acompañada de la documentación que fija la ley y sus modificatorias es sellada en la Mesa de Entrada, previo al pago del arancel oficial correspondiente, y la hora y fecha que figuran en ese sello de entrada determinará la fecha de comienzo de la vigencia de la patente si es concedida, la fecha a partir de la cual se va a aplicar el criterio de novedad de esa invención y la fecha a partir de la cual se contabilizan los doce meses que fija el Convenio de la Unión de París para la Protección de la Propiedad Industrial (del cual Argentina es miembro desde 1967) para presentar esa misma solicitud en otro país sin que la invención pierda su novedad o derecho de prioridad.

Uno de los problemas también relevantes para el sector está dado por la demora en el estudio de las solicitudes de patentes, donde los exámenes de las solicitudes pueden tardar entre ocho y diez años. En ese período de tiempo, se genera incertidumbre en cuanto a derechos y obligaciones que afectan tanto al solicitante de la patente, que no puede defender sus derechos ante posibles infractores, como a los supuestos infractores, que no confirman su infracción hasta la concesión (o no) de la patente. Esta demora en el proceso de otorgamiento de las patentes adquiere mayor relevancia, ya que su tiempo de protección, que es de veinte años, se considera desde la fecha de su solicitud. Contemplando estas demoras, el art. 62.2 del ADPIC contiene una norma que no es operativa *per se*, pero que permite conceder un plazo de vigencia adicional de la patente por demoras en los procedimientos administrativos. Pero estas prórrogas no están previstas en Argentina y tampoco hay ninguna referencia a la protección provisional de la patente durante su tramitación, como lo hace la ley de patentes de España.

Un aspecto para considerar es la posición de otro organismo regulador de Argentina, la ANMAT quien, a la hora de determinar la aprobación de comercialización y control de los medicamentos, no toma en cuenta los derechos de patentes en trámite o que ya han sido concedidas por el INPI. ANMAT funciona, entonces, con independencia de los derechos de protección intelectual que concede otro organismo del Estado.²⁰

Estado de situación de las patentes en el sector farmacéutico argentino

Más allá de la situación en el sector farmacéutico, es importante remarcar que, respecto a la propiedad intelectual, según el *International Property Rights Index* de 2019, Argentina se ubica en el puesto número 82 de los 129 países considerados con respecto de la protección a las invenciones (cuarto quintil).⁶⁰ Además, Argentina no se ha adherido al Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT), al que más de 150 países se adhirieron. Estos aspectos evidencian que los problemas que se enumeran a continuación, en muchos casos, exceden a la industria farmacéutica.

Desde la perspectiva de la industria farmacéutica de innovación (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*), las cuestiones clave en Argentina que limitan la posibilidad de proteger invenciones son las siguientes:⁶¹

- **Criterios restrictivos de patentabilidad:** El Gobierno argentino modificó los criterios para otorgar patentes farmacéuticas en el 2012. Una resolución conjunta del entonces Ministerio de Salud, Ministerio de la Producción y el Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual (INPI) limitó significativamente el tipo de invenciones farmacéuticas en condiciones de ser patentadas, aun cuando esta era contraria a las obligaciones asumidas por Argentina en el ADPIC.⁶¹
- **Fallas en la regulación de protección de datos:** El art. 39.3 del Acuerdo sobre los ADPIC estipula que los Estados Miembros «deben garantizar la protección contra todo uso comercial desleal de los datos de prueba u otros no divulgados requeridos por la Autoridad Sanitaria para dar la autorización de comercialización de un producto farmacéutico que utiliza una nueva entidad química»⁶².

Un porcentaje pequeño de las líneas de investigación fue finalmente aprobado, motivo por el cual los Gobiernos protegen esos datos de su uso comercial desleal durante un período de tiempo. En el ADPIC se determinó la importancia de dicha protección como una manera de incentivar la innovación farmacéutica, pero, si bien Argentina fue uno de los firmantes, ha fallado en las obligaciones asumidas.⁶¹

- **Débil cumplimiento de las patentes:** Una herramienta crítica para evitar el impacto de la pérdida de la propiedad intelectual es lograr una orden judicial que impida la comercialización del producto «infractor» mientras dura el litigio, pero en Argentina no ha tenido el efecto deseado. Las compañías farmacéuticas han reportado que el proceso para obtener la deseada orden judicial es muy lento y burocrático, lo cual impide, en la práctica, el alivio que deberían proporcionar⁶¹.
- **Demoras en la obtención de patentes:** La capacidad para asegurar el otorgamiento de la patente en un razonable período de tiempo resulta crítica para atraer inversiones en el campo de la investigación en salud. Por el contrario, la demora en la obtención de la patente genera incertidumbre y aumenta el riesgo de la inversión.⁶¹ En el caso de Argentina, la demora promedio es de seis años y medio, sin que exista algún mecanismo de compensación por dicha demora.⁶³ Si bien existen estrategias que permitirían agilizar los tiempos para el otorgamiento de patentes, como la firma del Tratado de Cooperación de Patentes (PCT, por sus siglas en inglés), nunca se avanzó en su concreción a nivel legislativo. El DNU de enero de 2018 de Simplificación y Desburocratización de la Nación, ratificado por la Ley N.º 27444, ha acortado los plazos de tramitación de las patentes y ha dado facultades al INPI para cambiar criterios obsoletos de aplicación.⁶⁴ La digitalización de los procesos y su presentación en línea también apuntan a una agilización en los trámites de patentes.⁶⁵

Según CAEME, «la Argentina tiene los estándares más restrictivos de la región y de muchos países del mundo».⁶⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tobar F, Olaviaga S, Solano R. Complejidad y fragmentación: las mayores enfermedades del sistema sanitario argentino. Documento de Políticas Públicas/Análisis N.º 108 Buenos Aires: CIPPEC. 2012.
2. Perfil del Sistema de Servicios de Salud. República Argentina. Programa de Organización y Gestión de Sistemas y Servicios de Salud. Organización Panamericana de la Salud. 2001.
3. Tobar F, Olaviaga S, Solano R. Retos postergados y nuevos desafíos del sistema de salud argentino. Documento de Políticas Públicas/Análisis N.º 99, CIPPEC, Buenos Aires. 2011.
4. Cetrángolo O, Goldschmit A. Las obras sociales y otras instituciones de la seguridad social para la salud en Argentina. Origen y situación actual de un sistema altamente desigual. Fundación CECE. 2018.
5. Informe sectorial 11. Servicios de Salud. Área Técnica de CA.DI.ME y Centro de Investigación de la Fundación DPT. 2018.
6. Sanguinetti J. Cobertura, gasto, financiamiento y uso de los servicios de Salud en Argentina 2003-2014: principales tendencias. Informe de antecedentes encargado por la unidad de Salud, Nutrición y Población, Región de América Latina y el Caribe, Banco Mundial, Washington, DC. 2015.
7. Abuelafia E, Berslinski S. El funcionamiento del sistema de salud argentino en un contexto federal. Centro de estudios para el Desarrollo Internacional. Banco Mundial. Washington DC. 2002.
8. Acuña CH, Chudnovsky M. El sistema de salud en Argentina. Centro Cultural General San Martín. 2002.
9. Constitución de la Nación Argentina. Boletín Oficial de la República Argentina. 1994.
10. Maceira D. Cobertura de Enfermedades de Alto Costo, y el Accionar del Sistema Único de Reintegros en Argentina. Pautas para un análisis de equidad distributiva. CEDES Documentos de trabajo;143. 2018.
11. Martich EV. Acceso a contraceptivos: estratégias políticas e configuração institucional dos sistemas de saúde da Argentina e do Brasil. 2018, https://www.academia.edu/40289007/ACESSO_A_CONTRACEPTIVOS_estrat%C3%A9gias_pol%C3%ADticas_e_configura%C3%A7%C3%A3o_institucional_dos_sistemas_de_sa%C3%BAde_da_Argentina_e_do_Brasil.
12. Ley N.º 26682. Marco Regulatorio de Medicina Prepaga. Boletín Oficial de la República Argentina. 2011.
13. Sistema argentino de información jurídica (SAIJ). Administración Provincial del Seguro de Salud (APROSS) sobre amparo. Sentencia 26 de febrero de 2013. Cámara de apelaciones civil y comercial, Córdoba. Id SAIJ: FA13160010. Disponible en: http://www.saij.gov.ar/jurisprudencia/FA13160010-r_administracion_amparo-cordoba-2013.html
14. Ratifican que el PMO es un « piso prestacional » y no debe limitar la cobertura de los beneficiarios. AL DÍA | Argentina. [accedido 1 octubre 2019]. Disponible en: <https://aldiaargentina.microjuris.com/2015/11/30/ratifican-que-el-pmo-es-un-piso-prestacional-y-no-debe-limitar-la-cobertura-de-los-beneficiarios/>.
15. Expte. N.º 15.879. Autorización de cobertura y entrega de medicamento. Cumplimiento del programa médico obligatorio. 2008.
16. Vassallo CA. El mercado de medicamentos. Informe para la Comisión Nacional de Defensa de la Competencia. 2016.
17. Decreto 1490/1992 (con las modificaciones del Decreto N.º 1886/2014), en el que se crea la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Boletín Oficial de la República Argentina. 1992.
18. Decisión Administrativa 761/2019 en el que se modifica la estructura organizativa de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Sanitaria. Boletín Oficial de la República Argentina. 2019.
19. Ley N.º 16463. Normas sobre Contralor Técnico y Económica de los Medicamentos, Drogas y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana. Boletín Oficial de la República Argentina. 1964.
20. Decreto 150/1992 (con las modificaciones del Dec. N.º 968/1992, Dec. N.º 1890/1992, Dec. N.º 177/1993, Dec. N.º 1528/2004 y Res. Conj. N.º 452/2014 y N.º 1227/2014). Boletín Oficial de la República Argentina. 1992.
21. Ley N.º 25649 Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico. Boletín Oficial de la República Argentina. 2002.
22. Disposición 1930/95 en la que se fijan procedimientos comunes para las inspecciones realizadas por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y el Instituto Nacional de Alimentos (INAL). 1995.
23. Disposición 5219/97 en la que se establece una sistemática común para la realización de inspecciones en los establecimientos que desarrollan actividades relacionadas con los productos para la salud, incluyendo los productos farmacéuticos y farmoquímicos. Boletín Oficial de la República Argentina. 1997.
24. Disposición 2309/02 en el que se aprueba el documento « Buenas prácticas de fabricación y control de medicamentos ». Boletín Oficial de la República Argentina. 2002.
25. Disposición 3827/18 en la que se sustituye el Anexo IF-2018-15736371-APN-ANMAT#MS por el Anexo IF-2018-17200050-APN-ANMAT#MS. Boletín Oficial de la República Argentina. 2018.
26. Disposición 2069/2018 en la que se aprueba el documento « Buenas prácticas de distribución de medicamentos ». 2018.
27. Disposición ANMAT 7439/99. Instructivo para solicitud de habilitación de empresas distribuidoras/operadores logísticos de medicamentos. Boletín Oficial de la República Argentina. 2000.
28. Consulta sobre medicamentos. Argentina.gov.ar. [accedido 19 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.argentina.gov.ar/medicamentos/consulta-sobre-medicamentos>.
29. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica (ANMAT). Consulta de Establecimientos. [accedido 19 septiembre 2019]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/legajo_electronico/index.html.

30. Informes. Argentina.gob.ar. [accedido 19 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/medicamentos/informes>.
31. Disposición 5755/1996 (con las modificaciones de la Disp. ANMAT No 1646/1997) Norma de aplicación a la gestión de las tramitaciones de solicitudes de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales encuadradas en los artículos 3o, 4o y 5o del Decreto 150/92. Boletín Oficial de la República Argentina. 1997.
32. Disposición 7075/11 en la que se establecen los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico. Boletín Oficial de la República Argentina. 2011.
33. Disposición 7729/11 en la que se aprueban los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico cuya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tienen antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante esta Administración u otra Autoridad Sanitaria Reguladora. Boletín Oficial de la República Argentina. 2011.
34. Disposición 4622/12 en la que se establecen los requisitos para el otorgamiento de categoría de especial a las especialidades medicinales y/o medicamentos. Boletín Oficial de la República Argentina. 2012.
35. Disposición 4616/2019 en la que se aprueba el «Régimen de Accesibilidad de Excepción a Medicamentos». 2019.
36. Disposición 0828/17 en la que se establecen los laboratorios habilitados como importadores y/o elaboradores de especialidades medicinales podrán solicitar la autorización de Programas de Acceso Expandido (PAE) a medicamentos para grupos de pacientes que requieran tratamientos con medicamentos aún no comercializados en el país. 2017.
37. Eventos adversos (profesionales de la salud). Argentina.gob.ar. [accedido 19 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos>.
38. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología A.N.M.A.T. [accedido 23 septiembre 2019]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/ets/ets.asp>.
39. Resolución 310/2004 en la que se modifica la Resolución N.º 201/2002, mediante la cual se aprobó el Programa Médico Obligatorio de Emergencia (PMOE). Boletín Oficial de la República Argentina. 2004.
40. Lifschitz E, Martich E, Tobar S, Watman R. Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Lecciones aprendidas en países de Latinoamérica y Europa. Fundación Sanatorio Güemes. 2017.
41. Manual del usuario de solicitud de evaluación de tecnologías sanitarias. Superintendencia de Servicios de Salud. 2018.
42. Resolución 623/2018 en la que se crea la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Boletín Oficial de la República Argentina. 2018.
43. Tobar F, Bürging MT, Hamilton G, Lifschitz E, Yjilioff RD. Respuestas a las enfermedades catastróficas. Documento de Políticas Públicas/Análisis N.º 99, CIPPEC, Buenos Aires. 2014.
44. Inflación en medicamentos en junio de 2019 y cómo se fijan los precios en Argentina. farmascopionet. [accedido 19 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.farmascopionet.com/single-post/2019/07/15/Inflaci%C3%B3n-de-los-medicamentos-%C3%A9ltimos-datos-a-junio-de-2019>.
45. ANMAT. Disposición ANMAT No 3311/2001 (con la modificación de la Disposición ANMAT No 1277/2002). [accedido 3 marzo 2020]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_3311-2001.pdf.
46. Langinier C, Moschini G. The Economics of Patents: An Overview. CARD Working Papers. 2002.
47. Valverde, JL J. The globalization of medicines as a challenge for governments. Pharmaceuticals Policy and Law. 2016;18:19-29.
48. Adami S, Maarse H, Versluis E, Light DW. Policy making on data exclusivity in the European Union: from industrial interests to legal realities. J Health Polit Policy Law. 2009;34(6):979-1010, doi: 10.1215/03616878-2009-033.
49. Delgado Del Saz C. La patente de medicamentos de uso humano y fabricación industrial como instrumento de protección de la innovación: estudio del acuerdo sobre los ADPIC y la Declaración de Doha. [accedido 3 octubre 2019]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/51642/>.
50. Spinelli SL. Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos. Las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social. Revista de Bioética y Derecho. 2015;34:81-9.
51. EFPIA. From innovation to outcomes; medicines costs in context. Andrew Powrie-Smith presentation. 2016.
52. Ley N.º 24425. Aprobación del Acta Final en que se incorporan los resultados de la Ronda Uruguay de Negociaciones Comerciales Multilaterales. Sancionada: 1994. Promulgada 1994. Argentina
53. Salis E. Análisis de la ley de patentes Argentina. Uni. Alicante Propiedad Intelectual, Industrial y Tecnología Información (UAIPIT). 2001.
54. Segundos usos médicos. [accedido 19 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.marval.com/publicacion/segundos-usos-medicos-4891>.
55. Ley N.º 25859. Patentes de invención. Sancionada: Diciembre 4 de 2003. Promulgada: 2004.
56. Resolución Conjunta 118/2012, 546/2012 y 107/2012 en la que se aprueban las pautas para el examen de Patentabilidad de las solicitudes de Patentes sobre Invencciones Químico-Farmacéuticas. Boletín Oficial de la República Argentina. 2012.
57. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Special 301 Submission. 2019.
58. Resolución 283/2015 en la que se incorporan las modificaciones a las Directrices de Patentamiento aprobadas por Resolución INPI N.º P 243/03. Instituto Nacional de la Propiedad Industrial. Boletín Oficial de la República Argentina. 2015.
59. Ley N.º 24481. Ley de patentes de invención y modelos de utilidad. Decreto 260/96. [accedido 3 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.conicet.gov.ar/wp-content/uploads/Ley-N%C2%BA-24.481-Patentes-de-Inveni%C3%B3n-y-modelos-de-utilidad.pdf>.
60. Property Rights Alliance. International Property Rights Index Argentina. [accedido 28 enero 2020]. Disponible en: <http://internationalpropertyrightsindex.org/country/argentina>.
61. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Special 301 Submission. 2018.

-
62. OMC. Acuerdo de la Ronda de Uruguay propiedad intelectual (ADPIC). Normas relativas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual. [accedido 28 enero 2020]. Disponible en: https://www.wto.org/spanish/docs_s/legal_s/27-trips_04d_s.htm#article39_3.
-
63. Schultz M, Madigan K. The Long Wait for Innovation: The Global Patent Pendency Problem. Center for the Protection of Intellectual Property. 2016.
-
64. Ley N.º 27444. Simplificación y desburocratización para el desarrollo productivo de la Nación. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de Argentina. 2018.
-
65. Fink C. La observancia de los derechos de propiedad intelectual desde una perspectiva económica. Comité asesor sobre observancia. Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. 2009.
-
66. Caeme: «Argentina tiene los estándares más restrictivos de la región en patentes farmacéuticas». [accedido 19 septiembre 2019]. Disponible en: <http://www.telam.com.ar/notas/201609/164625-caeme-patentes-farmaceuticas.html>.
-

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los medicamentos pueden ser calificados como una de las mayores innovaciones de la historia, ya que han contribuido sustancialmente a mejorar la salud y el bienestar de la humanidad. Aunque cabe distinguir entre innovaciones más radicales y otras de impacto moderado, es, finalmente, el conjunto de todas ellas lo que ha permitido al ser humano vivir durante más años y en mejores condiciones de salud que nunca.

Cómo valorar estas innovaciones es un asunto que lleva décadas de debate y sobre lo que todavía no hay un consenso. Para los bienes de mercados no regulados, la tarea es relativamente sencilla, ya que la asociación entre precio y valor se da de forma natural, y, en general, es el comprador del bien su propio consumidor. Sin embargo, el farmacéutico es un sector altamente regulado y complejo. Existen fallas del mercado. Una parte de la oferta es innovación y otra parte son genéricos y biosimilares, que compiten en los precios cuando ha expirado la patente del producto de marca. Además, en este sector, existe información incompleta y asimétrica, con una elevada regulación técnica, aseguramiento y financiación por parte de los sistemas de salud que inciden en los precios y financian las prestaciones.¹ Por ello, es especialmente relevante determinar qué se entiende por el valor de las innovaciones farmacéuticas y, en este sentido, hay una creciente corriente de publicaciones y regulaciones.

El objetivo de este informe es, precisamente, tratar de arrojar luz sobre el valor que aportan los medicamentos desde una visión holística y social, que se contemple no solo el valor clínico que han aportado los fármacos a lo largo de la historia reciente, sino también otros elementos de valor social que no siempre son considerados, como pueden ser el efecto sobre la optimización de los recursos y la contribución de la industria farmacéutica al conjunto de la economía. La importancia de profundizar en estos conceptos radica en abordar la actual encrucijada entre conciliar el costo de la innovación, el acceso a los nuevos medicamentos y la sostenibilidad financiera del sistema,² para lo que será clave medir y recompensar adecuadamente la innovación.

El **primer capítulo del informe** trata sobre el concepto del *valor*, abordándolo desde las diversas ópticas posibles y contrastando las opiniones de distintos autores sobre esta materia. Se concluye que es importante ir más allá de los aportes clínicos en supervivencia, síntomas o progresión de la enfermedad, avanzando hacia un concepto más amplio de valor social del medicamento que englobaría también otros atributos, tales como la calidad de vida percibida por el paciente, la conveniencia del tratamiento, las interacciones con otros fármacos, la carga para los cuidadores, los potenciales ahorros en costos directos para el sistema sanitario o los potenciales ahorros en costos indirectos para el conjunto de la sociedad. Otros elementos relevantes para considerar serían la equidad, la gravedad de la enfermedad, el valor de reducir la incertidumbre de respuesta al tratamiento, el valor de evitar el miedo al contagio, el valor como aseguramiento financiero y de salud, la oportunidad de beneficiarse de otros tratamientos en el futuro o el efecto sobre innovaciones futuras. En Latinoamérica, las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias han avanzado en la creación de marcos de valor, aunque, en la práctica, los procesos de toma de decisiones sobre medicamentos siguen siendo poco transparentes y alejados de los enfoques basados en el valor.

El **segundo capítulo** ahonda en el **valor económico** que genera la industria productora de medicamentos innovadores en Argentina en cuanto a la generación de empleo de calidad, valor agregado, investigación, internacionalización y recaudación de impuestos, sin olvidar los efectos de arrastre del sector sobre el empleo y sobre la producción de otros sectores económicos. A partir de una encuesta realizada *ad hoc* para este proyecto a las empresas farmacéuticas de productos innovadores que forman parte de CAEME, se pone de manifiesto el elevado aporte de la industria farmacéutica, con inversiones en investigación clínica crecientes a lo largo del tiempo y que suponen la mayor partida de gasto privado en I+D de la economía argentina. Las empresas que conforman CAEME generan más de 11 300 puestos de trabajo, con una tendencia creciente en número de empleados, paridad de género y calificación. La falta de datos comprehensivos en series homogéneas en el tiempo dificulta tener una visión más global del impacto individual del sector farmacéutico innovador sobre el conjunto del sector y de la economía.

El **capítulo de resultados en salud** es el más extenso del informe. Allí se plasma una multitud de ejemplos diversos que ilustran cómo los medicamentos innovadores han contribuido a mejorar la salud y el bienestar poblacional. Algunos autores estiman que los fármacos han aumentado hasta en un 40 % la esperanza de vida de la población y han evitado hasta un 50 % de las muertes prematuras. En las últimas décadas, los nuevos medicamentos han cambiado radicalmente el curso de muchas enfermedades mortales, como el VIH/sida, ciertos tipos de cáncer o la hepatitis C. Por ejemplo, en los últimos 20 años, los antirretrovirales han evitado 9,5 millones de muertes en el mundo, y se espera que eviten otros 25,5 millones hasta 2030. En Argentina, se estima que el uso de medicamentos cardiovasculares ha reducido un 50 % las muertes por enfermedad coronaria en el período 1995-2010.

Pero los medicamentos no solo alargan la vida, sino que también pueden mejorar el bienestar y la calidad de vida de los pacientes, aliviando o previniendo el dolor, el deterioro funcional y la discapacidad, y permitiendo que puedan retomar sus actividades de la vida diaria, incluyendo el trabajo. En este sentido, los avances en medicamentos contra el cáncer no solo ofrecen mejores tasas de supervivencia, sino que brindan a los pacientes opciones que, en muchos casos, pueden ser más tolerables, lo que mejora su calidad de vida. En otras patologías, como el asma alérgica grave, los medicamentos pueden llegar a aumentar la calidad de vida en más de un 46 %. La mejora de la conveniencia de los tratamientos, con formas de administración más cómodas, también puede resultar un elemento de valor para muchos pacientes crónicos. Los resultados reportados o percibidos por los pacientes son, por lo tanto, un elemento para tener muy en cuenta a la hora de evaluar el valor de un fármaco.

A lo largo del **capítulo de ahorro de costos** de los medicamentos, se presentan distintos casos de patologías particulares de alta prevalencia, como la diabetes, el cáncer, la hepatitis C, las enfermedades coronarias, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoidea, el VIH y las enfermedades que las vacunas tratan, donde se visualiza el potencial *offset effect*, o efecto compensatorio, que pueden tener algunos fármacos sobre los costos netos del tratamiento. Esto se produce cuando la inversión en el fármaco genera mayores ahorros que dicha inversión sobre el resto de las partidas de costos directos sanitarios, gracias a las visitas médicas, hospitalizaciones o urgencias evitadas, y costos no sanitarios, como los cuidados personales. Los beneficios económicos de los fármacos también pueden trasladarse a los costos indirectos asociados (pérdidas de productividad laboral), provocados por la menor morbilidad y mortalidad prematura asociadas a enfermedades como la hepatitis A, la diabetes y el cáncer de mama, así como en el caso de pandemias regionales, como el chagas. En estos casos, las innovaciones en medicamentos podrían generar potenciales mejoras en la eficiencia desde la perspectiva de los financiadores sanitarios y de la sociedad en general.

En todo caso, aunque la importancia del valor social de los medicamentos innovadores ha quedado constataada a lo largo del informe, extraer todo ese valor social no será posible si los pacientes no logran acceder a los fármacos. El acceso a las prestaciones depende, en gran medida, de la organización y del alcance del sistema sanitario y farmacéutico. En este ámbito, Argentina cuenta con características propias diferenciales de otros países de su entorno que podrían tener un impacto en el acceso oportuno a las innovaciones farmacéuticas. Por ello, el **capítulo de aspectos regulatorios** hace énfasis en el funcionamiento y en las consecuencias del sistema de registro, acceso y protección de la propiedad intelectual de los medicamentos en Argentina.

El país presenta una fragmentación en tres niveles: de cobertura, dado que no toda la población tiene acceso a prestaciones y beneficios de salud similares; regulatoria, puesto que las capacidades de regulación están repartidas en las 24 jurisdicciones y en los diversos subsectores; y territorial, debido a las marcadas diferencias de desarrollo económico entre las diversas regiones de la nación. La segmentación y la fragmentación del sistema genera inequidades territoriales y de acceso de los pacientes. Por otro lado, las decisiones de financiación se realizan de manera poco fundamentada y, a menudo, obviando los criterios de eficiencia. A esto se une otro problema: la falta de una adecuada protección de los derechos de propiedad intelectual de las innovaciones. Las fallas en la regulación de las patentes en Argentina generan graves desincentivos para seguir invirtiendo en I+D en el futuro, lo que pone en riesgo el funcionamiento del sistema a largo plazo. A los restrictivos criterios de patentabilidad hay que añadir el débil cumplimiento de las patentes y la demora en su obtención.

RECOMENDACIONES

El proceso de elaboración de un nuevo medicamento es largo y costoso. A la extensa y arriesgada fase de investigación clínica, le siguen las etapas de regulación, comercialización y poscomercialización. Así, en la práctica, la duración efectiva de la patente en la mayor parte de los países desarrollados oscila entre 7 y 10 años. Sin embargo, Argentina tiene uno de los estándares más restrictivos de la región y de muchos países del mundo, lo que redundará en una situación desequilibrante para las empresas innovadoras. Para mejorar la situación, las decisiones de patentes **deberían ajustarse a las normativas, protegiendo de manera efectiva las innovaciones** con patentes que impidan su uso comercial desleal en los plazos de tiempo acordados. Para agilizar los trámites de solicitud y otorgamiento de patentes, se deberían aprovechar las nuevas tecnologías de la información y de la digitalización de los procesos.

Según la PAHO, entre las estrategias para promover y regular el acceso de la población a medicamentos de alto costo, se encuentran no solo la gestión de la propiedad intelectual orientada a la innovación y a la salud pública, sino también el desarrollo de políticas integradas que promuevan el acceso a la innovación, la evaluación de la innovación, la financiación selectiva del medicamento, las políticas de precios, la gestión de las compras públicas y la instrumentación del uso racional del medicamento.³

Al igual que en otros países latinoamericanos, uno de los mayores retos es avanzar hacia una asistencia sanitaria universal y sostenible de servicios de calidad.⁴ A pesar de los avances realizados en Argentina en este sentido, deben hacerse mayores esfuerzos para optimizar el presupuesto de sanidad reduciendo las inequidades en el acceso.⁵ Es necesario **establecer una agenda de desarrollo humano** para superar los condicionantes asociados a la pobreza y lograr mejores resultados en la implementación de los programas de salud pública. Para hacer posible una mejor prevención y control de las enfermedades crónicas no transmisibles, se deben potenciar los programas preventivos centrados en el control de los factores de riesgo, así como actualizar el conjunto de beneficios en salud, de acuerdo con la evidencia de impacto y de efectividad.⁶ Es importante asignar el presupuesto disponible a tecnologías que aporten el mejor y más equitativo valor posible a los pacientes sin negarles otras intervenciones importantes.⁷

Para alcanzar la sostenibilidad financiera, la **salud debe ser vista como un área estratégica**, cuyo crecimiento y eficiencia deben ser incentivados, evitando recortes independientes del valor de las prestaciones y fomentando la reevaluación continua de las prestaciones financiadas. Para lograr una asignación más eficiente de recursos en los países de América Latina, algunos organismos afirman que las estrategias más prometedoras pasan por los modelos innovadores de contratación y reembolso, la asistencia médica integrada, los subsidios de apoyo a la inversión, el fomento de investigación y de desarrollo en la región, la transferencia de tecnología y las alianzas privadas locales, y la reducción de las tasas de impuestos corporativo.⁵

Conviene no olvidar que los medicamentos son una parte del todo. El gran aumento de la esperanza de vida y de la supervivencia son, en parte, el resultado de la innovación farmacéutica, pero también del progreso económico, formativo y social que ha experimentado la población. Las mejoras en el diagnóstico, en la salud pública

y en la organización e involucramiento de los pacientes, son una pieza importante del progreso, que no puede ni debe imputarse únicamente a los nuevos fármacos. Igualmente, la innovación no solo se ha producido en los productos, sino también en los procesos, las organizaciones y la comercialización.⁸ Por otro lado, los medicamentos no constituyen solo una preocupación sanitaria, ya que, como bienes comerciales de producción industrial, también revisten un especial interés para el diseño de estrategias de crecimiento económico. La política industrial, la política científico-tecnológica y la política sanitaria constituyen los vértices de un triángulo que deben ser articulados en la formulación de las políticas farmacéuticas a nivel nacional y regional.³ Es preciso incluir, en la **agenda de políticas públicas, estrategias integradas** con interdependencia entre acceso, desarrollo industrial e innovación.

Los estudios aquí presentados refuerzan las consideraciones respecto al valor social de los medicamentos y, en consecuencia, la importancia de considerar, en las evaluaciones y en la toma de decisiones, no solo el precio del medicamento, sino también su impacto socioeconómico sobre el sistema y sobre la sociedad en su conjunto. Esto debe ser especialmente tenido en cuenta en medicamentos dirigidos a pacientes con enfermedades altamente discapacitantes, cuya elevada carga de la enfermedad conlleva un impacto social muy significativo. Las principales barreras para instaurar la evaluación económica en Latinoamérica incluyen la fragmentación del sistema sanitario; la falta de recursos, especialmente humanos, conocimiento y experiencia; la falta de registros de datos, y las débiles estructuras institucionales.⁷ En Argentina, sería deseable avanzar en la **creación de una agencia de evaluación de tecnologías sanitarias** que tome las decisiones de una manera transparente y que tenga en cuenta el verdadero valor aportado por las innovaciones, para generar las máximas sinergias y eficiencias en el sistema y la sociedad.

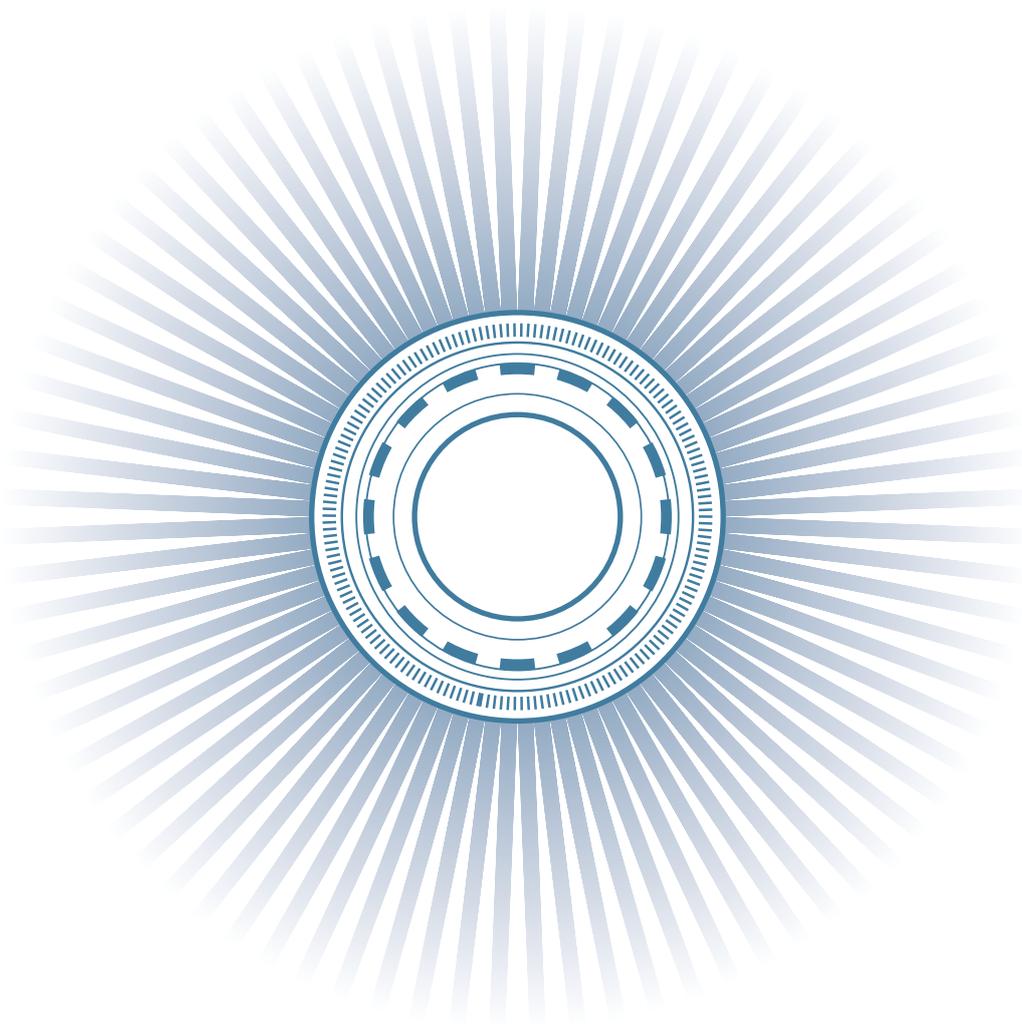
El análisis bibliográfico realizado también remarca la necesidad, en Argentina y en Latinoamérica en general, de contar con mayor cantidad y calidad de datos epidemiológicos, clínicos y económicos. Se debe profundizar en el detalle y seguimiento de las bases de datos, así como en la medición de los costos directos y, sobre todo, indirectos de la atención de las distintas enfermedades. Asimismo, se debe ahondar en investigaciones que consideren los costos de forma abarcativa y exhaustiva, ayudando así a enmarcar las nuevas innovaciones farmacéuticas en un plano más amplio que el generalmente considerado. En este sentido, sería recomendable **invertir en la generación de datos e información** para la toma de decisiones, para que estas se basen en evidencia científica que sea actualizada, homogénea e inequívoca. Contar con bases de datos adecuadas ayudará también a avanzar en el pago por resultados, vinculando la financiación de aquellas innovaciones asociadas a la incertidumbre económica o clínica con acuerdos de riesgo compartido.

Es **responsabilidad de los Gobiernos, financiadores, productores, médicos y también de los pacientes y sus respectivos representantes** la búsqueda de dichas eficiencias, logradas mayormente a través de la cooperación, la adecuada comunicación, la investigación, la normalización y la creación de instituciones modernas que las impulsen proactivamente. Estudios como el presente pueden ayudar a comunicar el valor de las innovaciones farmacéuticas y a generar conciencia de la necesidad de cambio y modernización del sistema de salud en su conjunto tanto en Argentina como en la región. Sin embargo, también se requerirá la capacidad de alcanzar acuerdos entre los diversos actores que permitan materializar el acceso equitativo a similares servicios con respecto de la protección financiera, oportunidad y calidad.

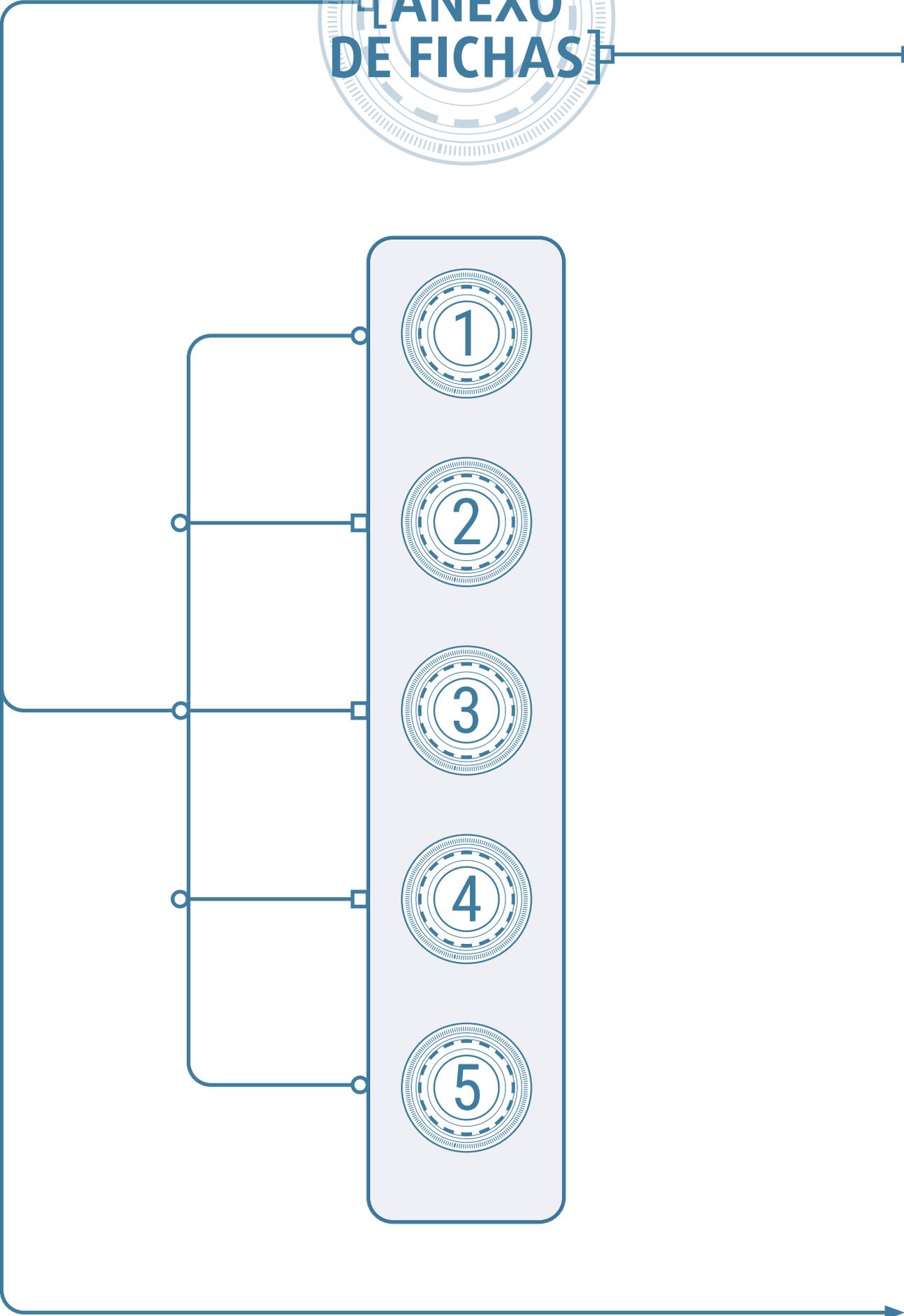
Los retos de futuro pasan por abordar, entre otros, el envejecimiento poblacional, la transición epidemiológica, la resistencia de las infecciones a los fármacos, la medicina personalizada y el aprovechamiento de las nuevas tecnologías, con potentes sistemas de información que manejen *big data* y datos de la vida real. Los nuevos desarrollos medicinales y las innovaciones potenciadas por la tecnología, que se encaminan hacia la medicina personalizada, hacen más necesario contar con instituciones sólidas y comprometidas con la salud y con el bienestar de la población, que cuenten con los mecanismos indicados para financiar las innovaciones actuales y el gran caudal de innovación que está por venir.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FUNCAS. Medicamentos, innovación tecnológica y economía. Papeles de Economía Española N.º 160. 2019.
2. Chahal, H, Kashfipour, F, Susko, M, Feachem, N, Boyle, C. Establishing a regulatory value chain model: An innovative approach to strengthening medicines regulatory systems in resource-constrained settings. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(5):299-305.
3. Valdes A, <https://www.facebook.com/pahowho>. PAHO/WHO | Access to High-Cost Medicines in the Americas. Pan American Health Organization / World Health Organization. [accedido 18 julio 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2149:2008-el-acceso-medicamentos-alto-costo-americas&Itemid=1178&lang=en.
4. OPS, OMS. Estrategia de cooperación de la OPS/OMS con Argentina 2017-2021. 2017.
5. IQVIA Institute. Unlocking the Economic Potential of the Health Sector in Latin America. 2018.
6. PAHO. Salud en las Américas. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. 2017.
7. Ruiz R, Strasser-Weippl K, Touya D, Vincent CH, Hernandez-Blanquise A, Louis JS, et al. Improving access to high-cost cancer drugs in Latin America: Much to be done. *Cancer*. 2017;123(8):1313-23, doi: 10.1002/cncr.30549.
8. OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development, Statistical Office of the European Communities. Oslo Manual: Guidelines for collecting and interpreting innovation data. Third Edition. 3rd ed. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development : Statistical Office of the European Communities. 2005.



[ANEXO DE FICHAS]



Classifications of Innovations Survey and Future Directions

Coccia M

Ceris-Cnr Working Paper No. 2, 2006

IR A
PÁGINA

15

OBJETIVO

- El propósito de este trabajo es reconocer las similitudes o las diferencias de las taxonomías de innovación presentes en los campos económicos para mostrar cómo la literatura económica utiliza diferentes nombres para indicar el mismo tipo de técnica, cambio e innovación, y el mismo nombre para diferentes tipos de innovación. La investigación presenta también nuevas direcciones sobre la clasificación de la innovación que intentan superar estos problemas.

MÉTODO

- País:** Italia
- Año de referencia:** 1930-2006
- Fuentes de datos:** Revisión de bibliografía
- Variables:** Clasificaciones, taxonomía, cambio tecnológico, producto, innovación, patrones, gestión de la tecnología, economía de la innovación

RESULTADOS

- La clasificación proporciona modelos para ordenar, etiquetar y articular el conocimiento sobre la diversidad de innovaciones. Sin embargo, las clasificaciones del cambio técnico y de la innovación, junto con su interpretación, siguen siendo uno de los problemas más difíciles de analizar para los investigadores, debido a las diversas variables involucradas y porque la innovación puede tener diferentes causas de origen.
- La abundancia de clasificaciones existentes deja en evidencia que los diferentes tipos de innovación son llamados por el mismo nombre y una misma innovación es clasificada de diferentes maneras. La ambigüedad de estas clasificaciones hace imposible comparar los diferentes estudios y las numerosas tipologías existentes en la economía de innovación, tecnometría, economía de cambios técnicos, gestión de la tecnología, etc., y ha obstaculizado el desarrollo del conocimiento en estos campos.
- A lo largo de la historia, los distintos autores han planteado clasificaciones muy diversas: en ocho categorías, en cinco categorías, en cuatro categorías, en tres categorías o en una categorización dicotómica.
- Los autores proponen un nuevo enfoque para clasificar la intensidad de la innovación tecnológica como forma de medir su impacto económico. Este nuevo enfoque "sísmico" (porque el objetivo es clasificar y cuantificar la innovación y el cambio técnico a través de una escala de evaluación similar a la utilizada en sismología por Mercalli, la cual evalúa la intensidad de los terremotos) sintetiza algunas de las taxonomías de innovación de la literatura en siete niveles de innovación.
- Las métricas de este enfoque cuantifican el impacto económico y social del cambio técnico en el tiempo y el espacio, a través de un indicador llamado *magnitud de cambio técnico*.

CONCLUSIONES

- Dado que la literatura económica utiliza diferentes clasificaciones y taxonomías de la innovación, los autores proponen, a partir de todas ellas, un nuevo tipo de clasificación en siete niveles para medir el grado de intensidad tecnológica en un tiempo y espacio determinados.



The Drivers of National Innovative Capacity: Implications for Spain and Latin America

Porter ME, Furman JL, Stern S

Harvard Business School Working Paper, 2000

IR A
PÁGINA

16

OBJETIVO

- Identificar cuáles son los impulsores de las diferencias observadas en la productividad en investigación y desarrollo (I+D), y los desafíos actuales para los países de América Latina, así como destacar las áreas emergentes de mayor fortaleza.

MÉTODO

- **País:** OCDE. Subanálisis para Latinoamérica
- **Año de referencia:** 1950-2000
- **Fuentes de datos:** Bases de datos del Banco Mundial, OCDE, World Economic Forum
- **Variables:** Número de nuevas patentes registradas por país, políticas relacionadas con la capacidad de innovación nacional, número de nuevas tecnologías adoptadas, infraestructura de innovación
- **Análisis:** El análisis se organiza en torno a un marco novedoso basado en el concepto de *capacidad innovadora nacional*. La capacidad innovadora nacional es la capacidad de un país, tanto política como económica, de producir y comercializar un flujo de tecnología innovadora a largo plazo. Depende, en parte, de la sofisticación tecnológica y la fuerza laboral en una economía dada y refleja las inversiones del Gobierno y del sector privado. Se modelizó la función de producción para innovaciones tecnológicas significativas desde el supuesto de que son producidas como una función de los factores determinantes de la capacidad nacional de innovación.

RESULTADOS

- El nivel de producción innovadora nacional está afectado por factores asociados con el nivel de sofisticación tecnológica de un país (PIB per cápita) y con el nivel general de recursos dedicados a la innovación. En general, diversos factores ayudan a explicar el nivel observado de productos con patentes internacionales. El análisis sugiere que ningún factor es suficiente para impulsar la capacidad innovadora nacional. Con estos resultados, es posible calcular un índice de capacidad innovadora nacional para una muestra de 17 economías de la OCDE desde 1973.
- La experiencia española presenta un registro mixto. España ha mantenido un bajo nivel de capacidad innovadora nacional. En parte, este registro refleja su aislamiento político y económico durante mucho tiempo. Sin embargo, en los últimos 20 años, ha experimentado un aumento sustancial en su capacidad innovadora nacional y ha registrado tasas de crecimiento más rápidas que el promedio de los países de la OCDE.
- Los países latinoamericanos tienen una probabilidad 50 veces menor que los países europeos de patentar una innovación mundial. Aunque varios países de América Latina están en proceso de mejorar su capacidad innovadora nacional, sigue habiendo una brecha importante entre la experiencia de esta región y la de otras regiones emergentes en todo el mundo. Los principales factores que explican esto son el limitado papel de las universidades en la investigación básica y las economías tradicionalmente cerradas. Argentina tiene el mayor nivel de capacidad innovadora nacional de Latinoamérica (índice de 2,5), aunque se sitúa significativamente por debajo del promedio de la OCDE (por ejemplo, España tiene un índice de entre 15 y 20).

CONCLUSIONES

- A pesar del rápido crecimiento económico en una parte de América Latina en los últimos 10 años, la región aún enfrenta desafíos sustanciales en el desarrollo de una capacidad innovadora acorde al de los principales países de la OCDE.



Factores determinantes de los procesos de innovación: Una mirada a la situación en Latinoamérica

Morales ME, Ortíz Riaga C, Arias Cante MA

Revista Escuela de Administración de Negocios, 2012

IR A
PÁGINA

16

OBJETIVO

- Revisar la literatura sobre los factores que inciden en los procesos de innovación en diferentes partes del mundo, con énfasis en América Latina.

MÉTODO

- **Países:** Japón, Suecia, Noruega, Finlandia, Francia, Italia, Holanda, Alemania, EE. UU., Canadá, Reino Unido, Australia y países latinoamericanos
- **Período de referencia:** 2012
- **Fuentes de datos:** Revisión de bibliografía
- **Análisis:** Revisar el concepto de *innovación* y su evolución, la intervención de los distintos agentes y su relación con los procesos de las organizaciones. Identificar los factores internos y externos que afectan los procesos de innovación, las divergencias entre países industrializados y las economías latinoamericanas. Exponer consideraciones y reflexiones.

RESULTADOS

- La innovación se concibe como la creación o la modificación de un producto y su introducción en el mercado. Su evolución pasó del empresario como agente innovador aislado a la gestión de la innovación y de los sistemas de innovación. Factores internos que impulsan la innovación a nivel de la empresa versus factores externos como variables del entorno de las organizaciones y que afectan el desarrollo de las capacidades internas.
- Los países desarrollados y en desarrollo presentan considerables divergencias en cuanto al comportamiento y al estado de los sistemas de innovación (como factores externos), que repercuten en las capacidades para innovar de las empresas.
- Características de las capacidades internas en las organizaciones latinoamericanas: productividad sesgada hacia productos de baja y media-baja tecnología; pocas redes de cooperación entre empresas; predominio de innovaciones vinculadas a aspectos administrativos y comerciales; nexos más débiles con las universidades y centros de investigación; la innovación y su implementación como un asunto interno y aislado de la empresa; bajas tasas de participación y formación de recursos humanos.
- Los países en desarrollo tienden hacia la adquisición y la adaptación de tecnologías externas, lo cual ha sido una estrategia válida que ha permitido acercarse a las experiencias de las organizaciones de países industrializados.

CONCLUSIONES

- A pesar de la década de retraso en la apropiación del concepto de *innovación*, los países en desarrollo están emprendiendo sus propios procesos de reconocimiento y formas de implementación.



Defining Innovation with Respect to New Medicines. A Systematic Review from a Payer Perspective

de Solà-Morales O, Cunningham D, Flume M, et al.

International Journal of Technology Assessment in Health Care 2018, 34(3):224-240

IR A
PÁGINA

18

19

OBJETIVO

- Investigar la definición de innovación en relación con los nuevos medicamentos y evaluar si se incorpora el costo que genera en la asistencia sanitaria.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos
- **Período de referencia:** 2010-mayo 2016
- **Fuentes de datos:** Bases de datos MEDLINE, Embase y EconLit
- **Variables:** Difusión de la innovación, evaluación, innovación farmacéutica, costos en salud
- **Análisis:** Revisión sistemática de artículos publicados entre enero de 2010 y mayo de 2016 que dispusieran de definiciones relevantes de *innovación*. Las definiciones se mapearon en un modelo de diez dimensiones relacionadas con la innovación.

RESULTADOS

- Se incluyeron 36 artículos en el análisis.
- Fueron descritas 25 definiciones de *innovación*.
- Considerando el grupo de diez dimensiones, tres fueron detectadas con mayor frecuencia: beneficio terapéutico, novedad terapéutica y disponibilidad de los tratamientos existentes.
- La innovación en medicamentos, en general, se acompaña de un incremento en el costo del gasto en el sistema de salud.
- Se encontró un acuerdo discreto respecto de cuáles son las características de los nuevos tratamientos que constituyen una innovación remarcable o valiosa. En general, se coincide en resaltar los beneficios terapéuticos.

CONCLUSIONES

- El alineamiento entre países, reguladores, pagadores y organismos de evaluación de tecnologías sanitarias podría ayudar a los fabricantes a definir políticas de investigación que fomenten la innovación, si bien las opiniones de cada agente sobre cómo recompensar cada aspecto de la innovación difieren entre sí.



Defining rewardable innovation in drug therapy

Aronson JK, Ferner RE, Hughes DA

Nat Rev Drug Discov 2012, 11: 253-254

IR A
PÁGINA

19

20

OBJETIVO

- Proponer una definición de innovación farmacéutica y una escala que pueda ser utilizada para evaluar en qué medida los creadores de un nuevo medicamento deben ser recompensados por la innovación desarrollada.

MÉTODO

- **País:** Reino Unido
- **Período de referencia:** 2012
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica
- **Variables:** Innovación y retribución, innovación en medicamentos y pago por innovación, costo de oportunidad de la innovación en medicamentos
- **Análisis:** proponer una definición de innovación para medicamentos, acompañado de un orden de rango de importancia de los diferentes tipos de innovación en tales productos.

RESULTADOS

- Según las anteriores definiciones de *innovación*, algunos aspectos para incluir son los siguientes: la novedad, que no viene necesariamente derivada de lo nuevo; la utilidad, con respecto a beneficios y a daños clínicos, y la forma (revolucionaria o evolucionaria) en la que aparece la innovación.
- En función de estos aspectos, un medicamento será reembolsable si puede definirse como “un producto que proporciona, a través de un cambio sustancial, algo novedoso con capacidad potencial o probada de proporcionar a los individuos o a la sociedad un tratamiento no disponible previamente o una mejora clínicamente significativa, con grandes beneficios en la salud y un balance beneficio-riesgo positivo a un costo aceptable”.
- El carácter innovador de un medicamento puede proceder de una o más de sus propiedades: estructura química, método de síntesis, tipo de medicamento, método de formulación y propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas, farmacogenéticas o terapéuticas.
- Estos diferentes tipos de capacidad innovadora se pueden clasificar por orden de importancia, constituyendo una definición extensiva de una innovación farmacéutica reembolsable o recompensable.
- El *reembolso* puede definirse como el pago de un precio que excede el valor de mercado. En un sistema sanitario público con recursos finitos, un medicamento será reembolsado si el valor *per se* de la innovación supera la pérdida neta resultante en la salud poblacional.
- Para recompensar una innovación, deben definirse los mecanismos de recompensa, como, por ejemplo, reducir los impuestos sobre los beneficios derivados de la invención patentada, las patentes basadas en el valor o el reembolso si cumplen criterios arbitrarios y estándares de costoefectividad basado en años de vida ajustados por calidad.

CONCLUSIONES

- Si la innovación farmacéutica debe ser recompensada es un juicio de valor social que debe tener en cuenta los costos de oportunidad de hacerlo. La aceptación de tales costos implica que la innovación debe definirse partir de qué es esta. El nivel de recompensa dependerá del grado de innovación y de la disposición a pagar.



The many faces of innovation

Mestre-Ferrandiz J, Mordoh A, Sussex J*Association of the British Pharmaceutical Industry, Office of Health Economics 2012*IR A
PÁGINA

20

21

OBJETIVO

- Ayudar a comprender la naturaleza de la innovación en la industria farmacéutica.

MÉTODO

- **País:** Gran Bretaña
- **Período de referencia:** 2012
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica en PubMed, EMBASE, Cochrane Reviews, PsycInfo
- **Análisis:** Como parte de un extenso informe de la Office of Health Economics, se analiza y se actualiza el contexto y las características de la innovación en general y de la innovación farmacéutica en particular, mostrando ejemplos concretos en distintas áreas. También se destacan las posibles ventajas de la competencia dinámica entre compañías del sector farmacéutico.

RESULTADOS

- En la literatura económica, la innovación, generalmente, se caracteriza como un proceso acumulativo de éxito. Por lo tanto, la innovación es un proceso de evolución, mayormente, en pasos incrementales en lugar de grandes saltos.
- La innovación farmacéutica tiene muchas dimensiones y no es, por tanto, dicotómica o de "negro o blanco". Entre los numerosos potenciales atributos se encuentran las ganancias en salud (tratar una nueva enfermedad o indicación, mejores resultados en salud, un tratamiento más rápido, mejor seguridad, interacción con otros fármacos, subpoblaciones tratadas), la conveniencia del paciente o sus cuidadores, y otras ganancias sociales, incluyendo ahorros de costos sanitarios y no sanitarios.
- La novedad por sí misma no implica innovación. Debe estar combinada con la disposición del consumidor a pagar por ella.
- En condiciones de mercado normales, el consumidor es el último árbitro del concepto de valor, ya que es tanto el consumidor final como el pagador. En cambio, en el mercado de medicamentos recetados, aunque el paciente puede influir en la decisión final, no suele ser el principal responsable sobre la decisión del medicamento que consumirá: el prescriptor toma el papel principal. Tampoco el paciente suele ser el pagador completo del medicamento consumido, ya que solo pagará una parte del precio (a través de copagos) o no pagará nada. El pagador principal suele ser un tercero, a través de servicios de salud financiados con impuestos, seguro social o seguro privado. Esto tiene implicaciones importantes con respecto a cómo cada innovación es definida y valorada por cada uno de los diferentes agentes, ya que a veces los diferentes agentes tendrán puntos de vista distintos.
- Entre las ventajas de la competencia empresarial dinámica, se encuentra la competencia en precios, la eficiencia y velocidad del gasto en I+D farmacéutico, y la correlación positiva entre los logros innovadores de una empresa y el éxito de los esfuerzos de sus rivales.

CONCLUSIONES

- La innovación farmacéutica tiene múltiples facetas que es necesario tener en cuenta, ya que la novedad por sí sola no implica innovación.



Making Outcome-Based Payment a Reality in the NHS

Cole A, Cubi-Molla P, Pollard J, Sim D, Sullivan R, et al.

Office of Health Economics, RAND Europe 2019

IR A
PÁGINA

21

22

OBJETIVO

- Aportar evidencia que apoye los criterios para evaluar el beneficio en la realidad de un nuevo medicamento oncológico, definir dichos criterios y desarrollar recomendaciones a la hora de establecer acuerdos de pago por resultados en función de ellos.

MÉTODO

- **País:** Inglaterra
- **Período de referencia:** 2018
- **Fuentes de datos:** Revisión de literatura (en Pubmed), entrevistas, encuesta
- **Variables:** Medidas de resultado, acuerdos de pago por resultado
- **Análisis:** Análisis cualitativo y cuantitativo, combinando la revisión de literatura con entrevistas a agentes del sistema y expertos. La revisión se centró en vincular los resultados logrados por los nuevos medicamentos con el precio o reembolso obtenido y en definir medidas de resultado del tratamiento, incluyendo los reportados por los pacientes. La revisión sirvió para diseñar 13 entrevistas cualitativas semiestructuradas a médicos, pagadores, académicos y representantes de la industria. Se realizaron dos reuniones con pacientes para entender su visión y su experiencia. Se lanzó una encuesta *online* a pacientes y profesionales para establecer un *ranking* sobre los diez tipos de resultados (n=164).

RESULTADOS

- Los distintos tipos de esquemas innovadores de financiación se agruparon en seis:
 - **Acuerdos de compartición de costos:** se realiza un descuento a los ciclos iniciales del tratamiento hasta que quede claro si el paciente está respondiendo al tratamiento. **Pago por resultados:** reembolso por parte del fabricante de la totalidad del pago cuando el paciente no responde al tratamiento. **Riesgo compartido:** reembolso por parte del fabricante de una proporción del costo del medicamento en pacientes no respondedores. **Pago por rendimiento:** el fabricante proveerá descuentos, devoluciones o ajustes de precio si el tratamiento falla en alcanzar los resultados acordados previamente con respecto al paciente individual. **Cobertura con desarrollo de evidencia:** inicialmente se accede a la droga con la condición de reunir mayor cantidad de evidencia a nivel poblacional. Luego el pagador decide, de manera binaria, si se continúa financiando el tratamiento o no. **Continuidad condicionada:** el pago queda supeditado al alcance de determinados resultados intermedios en pacientes individuales.
- Los elementos que conforman el valor de las medidas de resultado son los resultados clínicos, el proceso del tratamiento, los efectos adversos, la toxicidad, la función física, la función cognitiva, la función emocional y la función social.
- Los aspectos más adversos al abordar un acuerdo de pago por resultados son la objetividad de las medidas de resultado, su especificidad, el vínculo entre los resultados observados y el medicamento empleado, la simplicidad del acuerdo, el tiempo de medición de los resultados y ajuste de los precios, los datos, las limitaciones institucionales y la responsabilidad para hacer que el acuerdo funcione.

CONCLUSIONES

- El pago por resultados podría ser deseable para algunos medicamentos contra el cáncer, pero no para todos. Sería aplicable en aquellas situaciones donde haya incertidumbre sobre su beneficios y sea difícil establecer enfoques de pago más tradicionales.

The Value of Medicines: A Crucial but Vague Concept

Antoñanzas F, Terkola R, Postma M

Pharmacoeconomics 2016, 34:1227-1239

IR A
PÁGINA

22

OBJETIVO

- Analizar cómo se define el *valor*, qué definiciones se usan y cómo se incorporan en la toma de decisiones. Investigar las soluciones propuestas para que se considere todo el valor de los productos sanitarios en la toma de decisiones.

MÉTODO

- **Países:** Austria, Francia, Alemania, Hungría, España, Holanda, Reino Unido, Italia y Suecia
- **Período de referencia:** octubre 2014-marzo 2015
- **Fuentes de datos:** Revisión de bibliografía en Medline, EMBASE y fuentes de literatura gris, así como diferentes sitios web
- **Análisis:** Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda relacionados con el valor: valor + medida, valor + definición, valor + evaluación, financiación basada en el valor, asequibilidad, esquema de acceso al paciente, y variable clínica final + subrogada.

RESULTADOS

- Se encontraron 231 artículos relevantes para el valor en la atención médica; 58 de ellos abordaron las preguntas de investigación de esta revisión.
- No se identificaron artículos en la literatura publicada que brindaran una definición específica sobre el valor de la asistencia sanitaria; sin embargo, se pudo observar lo siguiente:
 - El valor puede descomponerse en beneficio adicional menos el costo adicional, incluido el costo de oportunidad y la incertidumbre de la evidencia asociada con el uso de nuevas tecnologías.
 - El valor son los resultados en salud alcanzados por los pacientes más la eficiencia de la prestación de servicios sumado a los costos.
 - El valor de una nueva tecnología de salud puede ser descrita por el conjunto de atributos del producto relacionados con su eficacia, seguridad, impacto en la calidad de vida y estado funcional, conveniencia de dosificación y precios, en comparación con el estándar actual de atención.
- Aunque se identificaron varias fuentes que discutieron el concepto de *valor* en la asistencia sanitaria, está claro que no hay una sola definición compartida de valor, sino que se trata de algo subjetivo y dependiente de los agentes, marco y tipo de tratamiento.
- En aquellos ámbitos en los cuales se realizan evaluaciones económicas, la medida integradora comúnmente utilizada para los productos sanitarios son los AVAC, que capturan los beneficios en cuanto a la calidad y la cantidad de vida.
- En la práctica, cuatro son los países analizados que han incorporado o considerado aspectos de la financiación basada en el valor en sus decisiones: Francia, Alemania, Suecia y el Reino Unido.

CONCLUSIONES

- El concepto de *valor* de un medicamento es muy subjetivo, pero es necesario acordar un entendimiento común de este entre las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y los organismos que fijan el precio y el reembolso.



De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación costo-efectividad incremental

Puig-Junoy J, Peiró S

Revista Española de Salud Pública 2009, 83(1): 59-70

IR A
PÁGINA

23

OBJETIVO

- Revisar algunos elementos del concepto de *utilidad terapéutica* de los medicamentos y su utilización en el marco de las decisiones relacionadas con la autorización y con el acceso al mercado sanitario de nuevos medicamentos.

MÉTODO

- **País:** España
- **Período de referencia:** 2009
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica
- **Variables:** Relación costo-efectividad incremental, eficacia, efectividad, eficiencia
- **Análisis:** Opinión de los autores en función de la revisión de literatura realizada.

RESULTADOS

- El valor de estas innovaciones puede ser cuantificado adoptando una perspectiva restringida (por ejemplo, del financiador, proveedor, paciente, etc.) o bien una perspectiva social amplia que reúna el impacto global sobre pacientes y sobre poblaciones en resultados y en consumo de recursos.
- La utilidad terapéutica se suele limitar a valorar la eficacia de los medicamentos a través de los resultados de ensayos clínicos con variables intermedias o finales convencionales (mortalidad, morbilidad), incluyendo los aspectos de seguridad y tolerabilidad. El valor social no puede limitarse a las medidas de eficacia y seguridad clásicas, sino que debe extenderse a todos los posibles efectos positivos sobre la salud y bienestar de los pacientes (calidad de vida, satisfacción con el tratamiento, comodidad y preferencias), así como a los posibles gastos individuales y sociales evitados (incluyendo la productividad laboral). Este es el concepto de *valor terapéutico añadido*.
- La lógica de la perspectiva social sobrepasa la de la utilidad terapéutica y la del valor terapéutico añadido para pivotar sobre la relación costo-efectividad incremental. El hecho de que un nuevo medicamento aporte mejoras adicionales respecto a sus predecesores no implica que social (o individualmente) estemos dispuestos a pagar cualquier precio y la decisión depende tanto de la importancia de las mejoras como del incremento de gasto que supongan.
- El principal criterio de financiación pública (accesibilidad) para los medicamentos innovadores protegidos por una patente debe ser que el nivel de esta financiación dependa de la eficacia relativa de la innovación y de la relación costo-efectividad. Estos criterios son la mejor expresión de la utilidad terapéutica y del grado de innovación de los nuevos medicamentos desde el punto de vista de la sociedad.
- En España, el marco regulatorio y la voluntad de los gestores sanitarios no han favorecido, hasta el momento, el desarrollo de una evaluación económica aplicada a la financiación pública de las prestaciones sanitarias. En distintos países de Europa, se consolidan iniciativas de empleo de la evaluación económica que son útiles para reducir la opacidad de la regulación farmacéutica.

CONCLUSIONES

- En España, parece conveniente revisar la clasificación y los criterios para establecer el grado de aportación relativa que supone un nuevo fármaco. Las decisiones de autorización y comercialización (seguridad, eficacia y calidad) deberían ser independientes de las de financiación pública (efectividad marginal relativa y relación costo/efectividad incremental).



Defining Elements of Value in Health Care - A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report

Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Phelps CE, et al.

Value in Health 2018, 21(2): 131-139

IR A
PÁGINA

23

24

OBJETIVO

- Ampliar la visión de lo que constituye el valor en la atención médica y estimular nuevas investigaciones que incorporen elementos adicionales de valor al análisis de la costoefectividad o de la costoutilidad.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos
- **Período de referencia:** 2018
- **Fuentes de datos:** Revisión de literatura y opiniones desde la ISPOR Special Task force (Expert Advisory Board and Stakeholder Advisory Panel)
- **Análisis:** Identifican y definen una serie de elementos discutidos en la literatura y que merecen atención por parte de los evaluadores y reguladores a la hora de evaluar el valor de las tecnologías sanitarias.

RESULTADOS

- Los potenciales elementos de valor más destacables son doce: AVAC, costos netos, productividad laboral, factores que mejoran la adherencia, equidad, gravedad de la enfermedad, el valor de reducir la incertidumbre de respuesta al tratamiento, el valor de evitar el miedo al contagio, el valor como aseguramiento financiero y de salud, el valor de la esperanza (nivel de certidumbre sobre la eficacia), la oportunidad de beneficiarse de otros tratamientos en el futuro (valor de una opción real) o el efecto sobre innovaciones futuras (*spillover*).
- Solo dos de estos elementos (AVAC y costos netos) se incluyen o se consideran convencionalmente en las evaluaciones de valor. Otros dos elementos (productividad y factores de mejora de la adherencia) son comúnmente incluidos, pero de manera inconstante. Los ocho elementos restantes serían atributos de valor más novedosos que vienen a ampliar la visión de lo que constituye el valor de la intervención desde una perspectiva social.
- Distintas autoridades regulatorias han mostrado interés en algunos de los elementos novedosos aquí propuestos, sugiriendo la necesidad de investigar de manera más sistemática la posible expansión del marco de evaluación económico. Por ejemplo, en Inglaterra, el NICE permite a su comité de evaluación tecnológica asignar un valor más alto a los AVAC ganados al final de la vida, entendidos estos como aquellos que se obtienen en personas con una esperanza de vida menor a 2 años. En Suecia, aunque no existe un umbral oficial de aceptabilidad de costoefectividad, el ente evaluador realiza ajustes en sus decisiones para tomar en cuenta otros criterios, como el de necesidad, relacionado con la gravedad de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- Si se consideraran otros aspectos a la hora de realizar estudios de costoefectividad de una nueva intervención sanitaria, se obtendría un análisis más completo. Se necesita más investigación sobre la mejor manera de medirlos e incluirlos en la toma de decisiones.



Measuring the Value of Prescription Drugs

Neumann PJ, Cohen JT

N Engl J Med 2015; 373:2595-2597IR A
PÁGINA

26

OBJETIVO

- Revisar los enfoques que están aplicando distintos organismos y sociedades médicas para evaluar el valor de los medicamentos.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos
- **Período de referencia:** 2015
- **Análisis:** Opinión de los autores a partir de las iniciativas que están emprendiendo distintas sociedades médicas para analizar numéricamente el valor de las intervenciones.

RESULTADOS

- Destacan las iniciativas puestas en marcha por la American College of Cardiology, la American Heart Association (ACC-AHA), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
- Cada una de estas organizaciones ha definido su propio marco de valor, teniendo en cuenta distintos atributos, tales como la magnitud del beneficio clínico, la probabilidad de aparición de efectos adversos, la calidad de los datos clínicos suministrados, la relación costo-efectividad incremental o el impacto presupuestario sobre el sistema.
- La aparición de estos marcos de valor es un paso positivo, pues puede animar a las empresas a centrarse más en los productos más valorados por la sociedad y estimular así la innovación.
- Se trata de iniciativas planteadas como soluciones desde el sector privado en respuesta a tres realidades de EE. UU.: costos crecientes de los medicamentos recetados, oposición política a otorgar a Medicare la autoridad para negociar los precios de los medicamentos y el hecho de que la mayoría de los estadounidenses tienen seguro de salud privado.
- Los marcos revelan numerosos desafíos analíticos. El valor es un objetivo difícil de alcanzar y no hay consenso sobre qué dimensiones deben ser tomadas en cuenta. Aunque algunos de estos enfoques están diseñados para incorporar las preferencias del usuario, la puntuación global o el precio recomendado resultante pueden ser incongruentes con dichas preferencias.
- Los marcos de valor planteados, o bien ignoran el impacto del medicamento en el presupuesto general, o bien lo manejan inadecuadamente.

CONCLUSIONES

- El análisis de costoefectividad es atractivo porque establece una escala común con la que comparar los distintos productos, pero no recoge el impacto presupuestario que supondría la incorporación de la tecnología en el sistema de salud. Es por ello por lo que son bienvenidos los marcos de valor emergentes que incorporan otras variables, aunque todavía deben ser perfeccionados.



Evaluación de tecnologías sanitarias para la toma de decisiones en Latinoamérica: principios de buenas prácticas

Pichon-Riviere A, Soto N, Augustovski FA, et al.

Rev Panam Salud Publica 2017;41: e138

IR A
PÁGINA

27

OBJETIVO

- Identificar los principios de buenas prácticas más relevantes, aplicables y prioritarios de la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias (ETESA) en Latinoamérica y las potenciales barreras para implementarlos en la región, y hacer recomendaciones para mejorarlas.

MÉTODO

- **Países:** Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, México, Perú y Uruguay
- **Período de referencia:** 2016
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica (MEDLINE, CRD, LILACS), buscadores genéricos de internet, sitios web de instituciones relevantes y consulta con expertos
- **Análisis:** En este trabajo se plasma el debate realizado en el Foro de Políticas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias celebrado en abril de 2016, que contó con la participación de 42 representantes de diez países latinoamericanos, que expusieron las principales motivaciones para impulsar el desarrollo de la ETESA y los principales desafíos que enfrentan.

RESULTADOS

- La heterogeneidad en los métodos utilizados en la toma de decisiones, las inequidades y la heterogeneidad en el acceso fueron los aspectos más mencionados en lo referente a la motivación para impulsar el desarrollo de ETESA y centralizar la toma de decisiones.
- Entre los desafíos identificados con más frecuencia, se destacan la falta de recursos suficientes o de capacidad técnica, la falta de divulgación y conocimiento del tema por parte de la sociedad en general, y la falta de legitimidad del proceso de toma de decisiones sobre la asignación de recursos sanitarios. Desde la perspectiva de la industria de medicamentos, se mencionó la dificultad que implica el hecho de que exista tanta diversidad en los procesos de ETESA, en las reglas de decisión, en los umbrales de costoefectividad y en los requisitos de información por parte de los países. Se consideró que los principales desafíos son incorporar la voz del paciente en el proceso de toma de decisiones y abogar por una mayor transparencia en los procesos de decisión.
- Cinco principios fueron identificados como prioritarios y con mayor potencial para ser profundizados en estos momentos: transparencia en los procesos de realización de ETESA y de comunicación de sus resultados, involucramiento de actores relevantes en el proceso de ETESA, existencia de mecanismos de apelación de las decisiones, existencia de mecanismos claros para el establecimiento de prioridades de los temas para evaluar por la ETESA y existencia de un vínculo claro entre las evaluaciones y la toma de decisiones.
- El principal reto identificado fue encontrar un equilibrio entre la aplicación de estos principios y los recursos disponibles para prevenir que las mejoras que se introduzcan atenten contra los tiempos de producción de informes y contra la adecuación a las necesidades de los decisores.

CONCLUSIONES

- A pesar de los grandes avances en la ETESA observados en la región en los últimos años, existen amplias oportunidades de mejora, sobre todo, en relación con la aplicación de la ETESA al proceso de toma de decisiones.



Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latinoamérica: desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios

Pichon-Riviere A, Garcia-Marti S, Oortwijn W, et al.

International Journal of Technology Assessment in Health Care 2019, 35:69-74

IR A
PÁGINA

27

OBJETIVO

- El objetivo del Foro de Políticas en Latinoamérica 2018 del Health Technology Assessment International fue explorar las experiencias internacionales y discutir la potencial aplicación de marcos de valor en la región.

MÉTODO

- Países:** Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, México, Panamá, Paraguay, Perú y Uruguay
- Período de referencia:** 2018
- Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica
- Análisis:** Este artículo parte de un documento base y de las presentaciones y discusiones mantenidas durante el Foro de Políticas en Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETESA) en Latinoamérica, que se realizó en Montevideo, Uruguay, los días 23 y 24 de abril de 2018. No es un documento de consenso formal y, por lo tanto, no debe ser interpretado, necesariamente, como representativo de las visiones de los participantes o de sus organizaciones. En el evento, se realizaron actividades de discusión a través de grupos de trabajo para (a) conversar la importancia del uso de marcos de valor en los procesos de toma de decisión, (b) identificar los principales criterios para incluir en los marcos de valor de la región, así como las barreras y facilitadores que podría haber para su implementación efectiva.

RESULTADOS

- Las presentaciones de los miembros sobre el estado de situación en la región mostraron que Latinoamérica ha realizado importantes avances en cuanto a una definición más explícita sobre los criterios que deben ser tenidos en cuenta al momento de tomar decisiones de cobertura dentro de los sistemas públicos de salud. En varios países (por ejemplo, Argentina, Brasil, Chile y México), los avances se han incluido en el cuerpo legislativo que regula el proceso de incorporación de tecnologías a los sistemas públicos de salud.
- Sin embargo, se ha avanzado menos en una definición más explícita sobre la forma en que estos criterios deben ser valorados, en la forma en que deben ser considerados durante el proceso de toma de decisión y, sobre todo, en el vínculo entre la evaluación y la toma de decisión.
- La utilización de marcos de valor fue considerada como una estrategia relevante. Un proceso de evaluación y de toma de decisión basado en marcos de valor más inclusivos y abarcativos podría mejorar la efectividad, la eficiencia, la sustentabilidad y la equidad; promover la transparencia y una evaluación más completa de las tecnologías, y mejorar la rendición de cuentas de las decisiones y la participación de actores.
- Se identificaron como criterios esenciales para incluir en los marcos de valor la carga y la gravedad de la enfermedad, la efectividad y la seguridad de la tecnología, la calidad de la evidencia, la costoefectividad y el impacto presupuestario.
- Los potenciales desafíos para su implementación identificados incluyeron la escasez de recursos humanos y las demoras en el proceso de evaluación que se podrían producir.

CONCLUSIONES

- El desarrollo de marcos de valor para informar la asignación de recursos en salud es una tendencia a nivel mundial. Los participantes del foro coincidieron en muchos de los beneficios potenciales de utilizar marcos de valor que fueran identificados a nivel global.



The Research-Based Pharmaceutical Industry as a Chance for the Business Location Germany

Nusser M, Tischendorf A

PhRMA, Fraunhofer Gessellschaft, ATKearney, 2007

IR A
PÁGINA

36

OBJETIVO

- Estimar en qué medida la industria farmacéutica basada en I+D fortalece el ámbito empresarial e innovador en Alemania.

MÉTODO

- **País:** Alemania
- **Año de referencia:** 2000-2003. Estimaciones a 2020
- **Fuentes de datos:** Oficina Estadística Oficial de Alemania, entrevistas a las empresas, revisión de literatura
- **Variables:** Empleo directo e indirecto, calificación, gasto en I+D y ventas de las 15 mayores multinacionales farmacéuticas que operan en Alemania
- **Análisis:** Modelo input-output ISI's Fraunhofer para los 71 sectores económicos.

RESULTADOS

- Las ventas de las empresas ubicadas en Alemania fueron de EUR 7300 millones en el 2003. El 40 % procedió de productos innovadores introducidos en el mercado en los 5 años anteriores.
- Las empresas dieron empleo directo a 18 300 personas en 2003. El empleo indirecto generado fue de 29 800 empleos (multiplicador de 1,63) y el inducido de 13 000 empleos (multiplicador de 0,71).
- Por cada EUR 1000 millones de demanda de productos *pharma*, el sector farmacéutico recibe EUR 38 millones de I+D nacional y EUR 134 millones de I+D extranjera. Por cada EUR 100 millones de gasto en I+D, se estima que se generan unos 1400 empleos (800 directos y 600 indirectos).
- La cuota de gasto en I+D mundial decreció en las tres últimas décadas. El potencial de creación de empleo, si se cerrase de forma permanente esta brecha, es de 17 500-24 000 empleos directos y de 12 500-17 000 empleos indirectos. A medio plazo (5 años), el potencial de creación se estima en 28 500 puestos.

CONCLUSIONES

- La pérdida de competitividad de la industria farmacéutica alemana frente a otras localizaciones mundiales ha supuesto la pérdida de ventas y de empleo, aunque podría recuperarse a mediano-largo plazo si se incrementara la inversión en I+D.



The Biopharmaceutical Sector's Impact on the U.S. Economy: Analysis at the National, State and Local Levels

Archstone Consulting, Burns L, Eckstut M, Chang A, Blair E, Apostolatos A

Report Archstone Consulting, 2009

IR A
PÁGINA

36

37

OBJETIVO

- Aportar nueva evidencia empírica sobre el impacto económico del sector biofarmacéutico en Estados Unidos a nivel estatal, regional, y local.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos. Nivel estatal, regional y para las 20 principales áreas metropolitanas del país
- **Periodo de referencia:** 1996-2006
- **Fuentes de datos:** U.S. Bureau of Economic Analysis, U.S. Census Bureau and Bureau of Labor Statistics, BLS Occupational Employment Statistics, Minnesota IMPLAN Group
- **Variables:** Nivel de empleo (directo, indirecto e inducido), salarios e impuestos, contribución (directa, indirecta e inducida) al PIB
- **Definición de sector biofarmacéutico:** Manufacturas relacionadas con el descubrimiento, desarrollo y fabricación de medicamentos de marca y genéricos. Engloba subsectores medicinales botánicos, medicamentos, sustancias *in vitro*, productos biológicos, investigación en ciencias de la vida e investigación biotecnológica.
- **Análisis:** Metodología de los efectos multiplicadores para considerar las relaciones intersectoriales entre regiones. Aplicación de factores de corrección por una posible sobrestimación de los efectos.

RESULTADOS

- El sector biofarmacéutico generó, en 2006, un total de 3 233 921 empleos en Estados Unidos, dos veces más que la cantidad generada en 1996 (1 602 698 empleos), lo que supone un crecimiento anual promedio del 7,3 %.
- La proporción de empleo indirecto e inducido se incrementó en el tiempo, pasando de 31,6 % directo, 25,4 % indirecto y 43 % inducido, en 1996, a unos *ratios* del 21 %, 31 % y 48 %, respectivamente. Efecto multiplicador del empleo de 2,2 en 1996 y de 3,7 en 2006.
- El salario promedio de los ocupados directos del sector fue de USD 88 929 en 2006, frente a USD 42 067, el promedio de la economía.
- Los trabajadores del sector aportan en impuestos tres veces más que los ocupados en el resto de los sectores: USD 21 858 en impuestos federales y USD 3271 en impuestos regionales.
- La contribución del sector biofarmacéutico al PIB fue de USD 294 600 millones en 2006, 1,98 veces más que en 1996. La contribución directa fue del 30 % (44 % en 1996), la indirecta del 31 % (23 % en 1996) y la inducida del 39 % (33 % en 1996). El efecto multiplicador de la producción fue de 1,29 en 1996 y de 2,33 en 2006.
- El gasto en I+D del sector fue de USD 56 100 millones en 2006, de los cuales USD 44 900 millones fueron para investigación realizada en Estados Unidos. El gasto en I+D fue de USD 65 381 por empleado, frente a los USD 7634 promedio del conjunto de manufacturas del país.

CONCLUSIONES

- El sector biofarmacéutico estadounidense representa una contribución muy relevante del crecimiento económico y del empleo del país.



The economic impact of the U.S. biopharmaceutical industry: national and state estimates

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, TEconomy Partners

Report PhRMA 2016

IR A
PÁGINA

36

OBJETIVO

- Estimar el tamaño y la estructura de la industria biofarmacéutica de Estados Unidos y sus efectos económicos directos, indirectos e inducidos sobre la economía.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos
- **Año de referencia:** 2014
- **Fuentes de datos:** U.S. Economic Census, U.S. Bureau of Labor Statistics
- **Variables:** Empleo generado por el sector; ingresos de los empleados; impacto económico directo, indirecto e inducido; valor agregado; producción
- **Análisis:** *input-output*. IMPLAN Impact Model Employment

RESULTADOS

- El empleo directo del sector fue de 854 000 puestos de trabajo, a los que hay que sumar otros 1 710 333 empleos indirectos y 1 882 213 empleos inducidos, lo que da un total de 4,47 millones de empleos en el país.
- La producción total atribuida al sector fue de USD 1 217 541 millones, un 3,8 % de la producción total del país en el 2014. La contribución directa fue de USD 558 000 millones, la indirecta de USD 364 000 millones y la inducida de USD 296 000 millones. El valor agregado producido de manera directa por el sector fue de USD 248 000 millones, a los que hay que añadir USD 184 000 millones indirectos y USD 162 000 inducidos.
- Los salarios y beneficios por empleado directo ascendieron a USD 123 107, más del doble de la compensación promedio del sector privado en el país, situada en USD 57 147. Esto da una idea de la elevada calidad del empleo generado. Además, el sector generó de manera global USD 58 277 millones en ingresos fiscales (USD 20 401 millones directos).
- El biofarmacéutico es uno de los sectores económicos que más invierte en I+D, con un 17,6 % del gasto en I+D empresarial total. Es uno de los sectores más intensivos en innovación, ya que dedica el 10,7 % de sus ventas netas a I+D, cuatro veces más que el promedio de la industria.

CONCLUSIONES

- El impacto del sector biofarmacéutico sobre la economía estadounidense es muy significativo y cuenta con importantes efectos tractoros.



The economic contribution of the pharmaceutical industry in Scotland

Association of the British Pharmaceutical Industry, Fraser of Allander Institute

2018 Update for ABPI Scotland

IR A
PÁGINA

36

OBJETIVO

- Estimar la contribución económica global de la actividad empresarial farmacéutica en Escocia, incluyendo sus efectos directos, indirectos e inducidos.

MÉTODO

- **País:** Escocia
- **Año de referencia:** 2018
- **Fuentes de datos:** Government's Annual Business Inquiry, Official Statistics, Scottish Enterprise
- **Variables:** Facturación, compras de bienes y servicios, valor agregado bruto y salarios brutos del sector farmacéutico, que incluye la actividad empresarial del sector farmacéutico, pero excluye otra actividad comercial como el desarrollo temprano de medicamentos.
- **Análisis:** Construcción de una base de datos bajo el método *bottom up*. Los efectos indirectos e inducidos se estimaron a partir de tablas *input-output*, considerando dos multiplicadores.

RESULTADOS

- La contribución total del sector farmacéutico fue de 17 450 empleos (tiempo completo equivalente), facturación de GBP 2530 millones y un valor agregado bruto de GBP 1740 millones.
- La contribución directa del sector fue del 30 % del empleo (5130 empleos), 48,6 % de la facturación (GBP 1230 millones) y 55,2 % del valor agregado (GBP 960 millones). La contribución indirecta fue de 12 320 empleos; GBP 1300 millones en facturación y GBP 780 millones en valor agregado bruto.
- Las exportaciones de productos farmacéuticos manufacturados contribuyen a la economía con GBP 462 millones.

CONCLUSIONES

- La contribución del sector farmacéutico a la economía escocesa continúa siendo muy significativa, con un efecto directo sobre la facturación de 49 % y un efecto indirecto e inducido de 51 %.



Estudio económico de la industria farmacéutica en España

**Del Llano J, Hidalgo A, Corugedo I, De Juan O,
Córcoles C, Cadarso MA**

Documento Fundación Gaspar Casal, 2004

IR A
PÁGINA

36

37

OBJETIVO

- Conocer la contribución directa e indirecta del sector farmacéutico a la economía española y evaluar los medicamentos con respecto a su contribución al bienestar.

MÉTODO

- **País:** España
- **Año de referencia:** 1995, para los efectos arrastre; 2000, para los datos más recientes
- **Fuentes de datos:** Encuestas industriales publicadas por el INE, informes sobre la industria química del Ministerio de Ciencia y Tecnología, tabla *input-output*
- **Variables:** Valor agregado, producción, empleo, gastos en I+D, número de empresas, comercio exterior, etc.
- **Análisis:** *Input-output* para calcular los multiplicadores y los efectos arrastre del sector. Al carecer de coeficientes técnicos para el sector farmacéutico, utilizan los de la tabla *input-output* de 1996 de la Comunidad de Madrid.

RESULTADOS

- El valor de la producción del sector farmacéutico representó EUR 2253 millones en el 2000, un 1,5 % del PIB español. El sector farmacéutico es el segundo con mayor gasto interno en I+D si excluimos el de servicios de I+D. La producción de fármacos fue mayoritariamente destinada a la demanda final (40,2 % a la Administración Pública; 22,7 % al consumo en hogares, y 18,8 % a exportaciones).
- El sector generó 162 185 puestos de trabajo: 40 000 directos, 31 952 indirectos y 90 233 inducidos. El sector generó una producción total de ESP 2323 millones: ESP 903 428 directos, ESP 460 202 indirectos y ESP 958 973 inducidos. El sector generó unas rentas por un valor de ESP 1178 millones, de los cuales ESP 428 millones eran directos.
- Multiplicador económico de la renta de 1,35: significa que producir fármacos por valor de ESP 1 millón genera salarios y beneficios en el conjunto de la economía por valor de ESP 1,35 millones. Multiplicador económico del empleo de 0,19: esa producción de ESP 1 millón generó 0,19 puestos de trabajo indirectos por cada puesto directo.

CONCLUSIONES

- El sector farmacéutico tiene un importante efecto arrastre sobre la generación de valor y de empleo en la economía española.



How many life-years have new drugs saved? A three-way fixed-effects analysis of 66 diseases in 27 countries, 2000-2013

Lichtenberg, FR

International Health 2019, 11(5):403-416

IR A
PÁGINA

57

58

OBJETIVO

- Evaluar econométricamente el papel que ha desempeñado el lanzamiento de nuevos medicamentos en la reducción del número de años de vida perdidos en 66 enfermedades y 27 países.

MÉTODO

- **Países:** 27 países de América, Europa y Asia (incluyendo Argentina)
- **Período de referencia:** 2000-2013
- **Fuentes de datos:** WHO's Global Health Estimates y United Nation Population Division, IQVIA's New Product Focus database, Theriaque, IQVIA MIDAS database
- **Variables:** Porcentaje de reducción de años de vida potencial perdidos (AVPP) en personas de 85, 70 y 55 años; porcentaje de reducción de mortalidad prematura
- **Análisis:** Modelos de efectos fijos bidireccionales para estimar la disminución de la tasa de mortalidad prematura estandarizada por país, edad por país, enfermedad y edad específica asociada a la antigüedad de los medicamentos.

RESULTADOS

- La mortalidad prematura (<85 años) por una enfermedad en un país está inversamente relacionada con la cantidad de medicamentos lanzados previamente para esa enfermedad. Si se controla por el número de fármacos comercializados previamente, las tasas de AVPP no estarán correlacionadas con el número de clases de medicamentos lanzados anteriormente.
- Se estima que el lanzamiento de una droga adicional entre 0 y 11 años antes de un determinado momento T, reduciría la tasa de AVPP antes de los 85 años en un 3 %, mientras que comercializar un medicamento adicional ≥ 12 años antes del momento T la reduciría en un 5,5 %. Para 70 años y 55 años, estas cifras serían de 3,6 %, 6,6 %, 4,3 % y 7,3 %, respectivamente.
- Se estima que los fármacos comercializados antes de 1981 salvaron, en el 2013, unos 82,6 millones de años de vida antes de los 70 años, y 44,9 millones de años antes de los 55 en 22 países.

CONCLUSIONES

- Si no se hubieran lanzado nuevos medicamentos después de 1981, en el 2013, los AVPP a los 85 años habrían sido 2,16 veces más altos de lo que realmente fueron. Los medicamentos lanzados después de 1981 fueron, en general, costoefectivos.



Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000-2009

Lichtenberg, FR

*Health policy and Technology 2014, 3(1): 36-58*IR A
PÁGINA

54

OBJETIVO

- Estimar el impacto de la innovación farmacéutica sobre la longevidad de la población de 30 países en el período 2000-2009.

MÉTODO

- **Países:** 30 países desarrollados y en desarrollo: Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Colombia, Egipto, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Indonesia, Italia, Japón, Malasia, México, Marruecos, Holanda, Filipinas, Polonia, Portugal, Corea, Singapur, Sudáfrica, España, Suecia, Tailandia, Turquía, Reino Unido y Estados Unidos
- **Período de referencia:** 2000-2009
- **Fuentes de datos:** Datos longitudinales a nivel nacional procedentes de bases de datos de IMS Health MIDAS, Banco Mundial, OECD
- **Variables:** Esperanza de vida, probabilidad de supervivencia. Tres medidas alternativas de innovación: productos lanzados después de 1990, productos lanzados después de 1980 y todos los productos.
- **Análisis:** Cambio en la esperanza de vida entre el 2000 y el 2009 en función de la edad, 89 000 medicamentos prescritos, un vector que incluye el PIB real per cápita, años medios de escolarización, tasa de empleo, tasa de urbanización, gasto sanitario real per cápita, tasa de inmunización infantil y factores de riesgo (prevalencia VIH e incidencia de tuberculosis) de los países considerados y un efecto fijo por país. Modelos de regresión para los efectos de la innovación farmacéutica sobre la esperanza de vida (al nacer y a las edades de 25, 45 y 65 años) y sobre la probabilidad de supervivencia.

RESULTADOS

- El efecto marginal del año de comercialización del fármaco sobre la esperanza de vida al nacer es de 0,121 y, sobre la esperanza de vida a los 65 años, de 0,076.
- Los medicamentos comercializados a partir de 1990 elevaron la esperanza de vida al nacer en el período 2000-2009 en 1,27 años, lo que supuso un 73 % del incremento total del período. El impacto de los medicamentos lanzados después de 1980 es similar (1,23), mientras que el del total de los medicamentos es mucho menor (0,59).
- La aportación de los medicamentos innovadores se amplía entre los mayores de 65 años: aportan 0,87 años de esperanza de vida, un 95 % del aumento total esperado.

CONCLUSIONES

- Las innovaciones farmacéuticas han contribuido a incrementar la esperanza de vida al nacer en un 73 % entre el 2000 y el 2009.



The Productivity of Pharmaceuticals in Improving Health: An Analysis of the OECD Health Data

Shaw JW, Horrace WC, Vogel RJ

WUST economics working paper archive, 2002: 1-42

IR A
PÁGINA

58

OBJETIVO

- Estimar el efecto del gasto farmacéutico sobre los niveles de salud (esperanza de vida a edades avanzadas) de los países de la OCDE.

MÉTODO

- **Países:** 29 países OCDE
- **Período de referencia:** 1997, para la esperanza de vida. Retardo de 13 años para el gasto farmacéutico y no farmacéutico (año 1985). Retardo de 7 y 17 años para los factores de estilos de vida.
- **Fuentes de datos:** OECD Health Database 2000
- **VARIABLES:** Esperanza de vida (a los 40, 60 y 65 años), en función del sexo, el gasto farmacéutico per cápita real (en paridad de poder adquisitivo), PIB per cápita y factores de estilo de vida (consumo de tabaco, alcohol, dieta).
- **Análisis:** Regresiones multivariantes con forma funcional *log* lineal. Los efectos marginales se calcularon como el número medio de días de esperanza de vida ganada en 1997 por cada dólar adicional gastado en 1985 en medicamentos y, de manera alternativa, como el número medio de años de vida ganados en 1997 por cada 1 % adicional de PIB gastado en 1985 en medicamentos.

RESULTADOS

- Ser hombre se asocia con una menor esperanza de vida que ser mujer (12,4 % menos).
- El consumo de tabaco, alcohol, mantequilla, frutas y vegetales tiene un efecto significativo en la esperanza de vida. Tras controlar por el consumo sanitario y la riqueza del país: -0,1019; -0,0336 (hombres); 0,0189; 0,0943, respectivamente.
- El PIB per cápita es un predictor significativo de la esperanza de vida a los 60 y 65 años. Los efectos marginales se incrementan con la edad: 0,03 a los 60 y 0,05 a los 65.
- El consumo farmacéutico per cápita se asocia con un efecto positivo sobre la esperanza de vida. Las elasticidades se incrementan con la edad (0,028 a los 60 años y 0,031 a los 65 años).
- El consumo de gasto no farmacéutico no parece tener un efecto estadísticamente significativo.

CONCLUSIONES

- Incrementos adicionales en el gasto farmacéutico per cápita pueden ayudar a incrementar la esperanza de vida de la población en edad avanzada.



Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial

Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al.

Lancet 2010, 376: 1164-74

IR A
PÁGINA

73

ÁMBITO

- **Leucemia linfocítica crónica**

OBJETIVO

- Investigar si la adición del anticuerpo monoclonal rituximab a la quimioterapia de primera línea con fludarabina y con ciclofosfamida mejora el resultado terapéutico de los pacientes con leucemia linfocítica crónica.

MÉTODO

- **País:** 11 países (190 centros)
- **Período de referencia:** 2004
- **Variables:** Primaria: supervivencia libre de progresión (SLP). Secundarias: supervivencia global, supervivencia libre de eventos, supervivencia libre de enfermedad, duración de la remisión, tiempo hasta nuevo tratamiento, tasas de remisión molecular completa y parcial, tasas de respuesta y tiempos de supervivencia en subgrupos biológicos, tasas de efectos adversos, impacto farmacoeconómico, y calidad de vida.
- **Análisis:** Estudio de fase 3, prospectivo, aleatorizado, abierto, sobre pacientes sin tratamiento previo (*naïve*), físicamente aptos (de 30 a 81 años) con leucemia linfocítica crónica CD20 positiva. Pacientes asignados aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir 6 ciclos de fludarabina intravenosa (25 mg/m² por día) y ciclofosfamida (250 mg/m² por día) durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento de 28 días con rituximab o sin esta.

RESULTADOS

- Se asignaron 408 pacientes al grupo fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (brazo de quimioinmunoterapia) y 409 al grupo fludarabina y ciclofosfamida (brazo de quimioterapia). Se analizaron todos los pacientes.
- Tras 3 años de aleatorización, el 65 % de los pacientes en el grupo de quimioinmunoterapia estaban libres de progresión en comparación con el 45 % en el grupo de quimioterapia (HR: 0,56 [IC95 %: 0,46-0,69], p<0,0001); y seguían vivos el 87 % y 83 %, respectivamente (HR: 0,67 [0,48-0,92]; p=0,01).
- La quimioinmunoterapia se asoció, con mayor frecuencia, con neutropenia de grado 3 y 4 (34 % vs. 21 %; p<0,0001) y leucocitopenia (24 % vs. 12 %; p<0,0001). No aumentaron otros efectos adversos. Hubo ocho muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de quimioinmunoterapia (2 %) vs. diez en el grupo control (3 %).

CONCLUSIONES

- La combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab aumentó sustancialmente la SLP y la supervivencia global en pacientes con leucemia linfocítica crónica. La elección de un tratamiento específico de primera línea podría cambiar el curso natural de la enfermedad.



Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, et al.

Lancet Oncol. 2019, 20: 31-42

IR A
PÁGINA

74

75

ÁMBITO

- **Linfoma de células B grandes refractario**

OBJETIVO

- Reportar los resultados de la actividad y la seguridad a largo plazo del estudio ZUMA-1, el ensayo pivotal de axicabtagene ciloleucel en 108 pacientes con linfoma refractario de células B grandes.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos e Israel
- **Período de referencia:** Mayo 2015-septiembre 2018
- **Fuentes de datos:** Pacientes del estudio ZUMA-1 a los que se les realizó el seguimiento a largo plazo
- **Variables:** Primarias: seguridad, proporción de pacientes con tasa objetiva de respuesta. Secundarias: supervivencia global, supervivencia libre de progresión (SLP), duración de la respuesta.
- **Análisis:** Ensayo de brazo único, multicéntrico, de pacientes adultos con linfoma de células B grandes confirmado histológicamente, incluido el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma de células B mediastínico primario y el linfoma folicular transformado, que habían recibido previamente un tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y una quimioterapia con antraciclina. Los pacientes recibieron una dosis de axicabtagene ciloleucel el día 0 después de acondicionarlos con quimioterapia con fludarabina intravenosa.

RESULTADOS

- Se incluyeron 119 pacientes. 108 recibieron axicabtagene. 101 evaluables por actividad en la fase 2 fueron seguidos durante una mediana de 27,1 meses.
- 84 pacientes (83 %) tuvieron una respuesta objetiva y 59 (58 %) una respuesta completa.
- La mediana de duración de la respuesta fue de 11,1 meses. La mediana de supervivencia global no se alcanzó (12,8-no estimable) y la de SLP fue de 5,9 meses (IC 95 %: 3,3-15,0).
- 52 (48 %) de los 108 pacientes evaluables por seguridad tuvieron eventos adversos graves de grado 3 o superior. El síndrome de liberación de citocinas ocurrió en el 11 % de los pacientes.

CONCLUSIONES

- El seguimiento a 2 años de ZUMA-1 sugiere que el axicabtagene ciloleucel puede inducir respuestas duraderas y una mediana de supervivencia global superior a los 2 años, con un perfil de seguridad manejable en pacientes con linfoma de células B grandes refractarios.



APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al.

N Engl J Med 2015, 372:724-734

IR A
PÁGINA

78

ÁMBITO

- **Cáncer de mama**

OBJETIVO

- Informar los resultados finales de supervivencia general previamente especificados de un esquema de tratamiento de primera línea con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, en comparación con el placebo, en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2.

MÉTODO

- **Países:** Estados Unidos, Corea del Sur, Rusia, Francia, España y Alemania
- **Período de referencia:** 2008-2014
- **Fuentes de datos:** Estudio CLEOPATRA
- **Variables:** Supervivencia global, supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador, muerte por cualquier causa, duración de la respuesta
- **Análisis:** Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de fase 3, en pacientes adultas con cáncer de mama HER2 positivo con recurrencia local, no resecable o metastásico que no habían recibido quimioterapia previa o terapia anti-HER2. Análisis por intención de tratar. Asignación aleatoria de terapia de primera línea con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, en comparación con placebo, trastuzumab y docetaxel. Análisis Kaplan-Meier.

RESULTADOS

- La mediana de supervivencia global fue de 56,5 meses (IC95 %: 49,3-no alcanzada) en el grupo con pertuzumab, en comparación con 40,8 meses (IC95 %: 35,8 - 48,3) en el grupo de control (una diferencia de 15,7 meses). La mediana de supervivencia libre de progresión evaluada por los investigadores mejoró en 6,3 meses en el grupo de pertuzumab (HR:0,68; IC95 %: 0,58-0,80). El pertuzumab extendió la mediana de duración de la respuesta en 7,7 meses.
- En el grupo de tratamiento se produjeron 168 muertes (41,8 %) frente a las 221 (54,5 %) del grupo de control. La mayoría de los eventos adversos ocurrieron durante la administración de docetaxel en los dos grupos y se mantuvo la seguridad cardíaca a largo plazo. Este análisis no se ajustó para el cruce al grupo pertuzumab y es, por lo tanto, conservador. Los resultados de los análisis de sensibilidad después del ajuste por el cruce fueron consistentes.

CONCLUSIONES

- Este estudio extiende los resultados de análisis anteriores y demuestra la eficacia más a largo plazo de la adición de pertuzumab a trastuzumab y a docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+.



Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial

IR A
PÁGINA

79

Fizazi K, Tran N, Fein L, et al.

Lancet Oncol. 2019, 20(5):686-700

ÁMBITO

- **Cáncer de próstata**

OBJETIVO

- Presentar los resultados de supervivencia y de seguridad a largo plazo de la abiraterona más la prednisona y de la terapia de privación de andrógenos en el cáncer de próstata sensible a la castración metastásico.

MÉTODO

- **Países:** 34 países de Europa, África, América del Sur, Canadá, México y Asia-Pacífico (235 centros)
- **Período de referencia:** Febrero 2013-octubre 2016
- **Fuentes de datos:** Resultados del estudio LATITUDE
- **Variables:** Supervivencia global; supervivencia libre de progresión; tiempo hasta la progresión del dolor, hasta un evento relacionado con el esqueleto, hasta la iniciación de la quimioterapia y hasta la progresión de antígeno prostático específico.
- **Análisis:** Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, fase 3, en pacientes adultos con cáncer de próstata sensible a la castración metastásico de riesgo elevado. Aleatorización (1:1) para recibir acetato de abiraterona (1000 mg) oral más prednisona (5 mg) oral y ADT (acetato de abiraterona + prednisona) o placebos coincidentes más ADT (grupo placebo); cada ciclo de tratamiento fue de 28 días.

RESULTADOS

- 1199 pacientes: 597 en el grupo de abiraterona más prednisona y 602 en grupo placebo. Tras el primer análisis intermedio, el estudio fue desenmascarado a los pacientes y a los investigadores, y los pacientes del grupo placebo pudieron recibir abiraterona y prednisona más ADT, según una enmienda del protocolo.
- La supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de abiraterona más prednisona (mediana 53,3 meses [IC95 %: 48,2–no alcanzada]) que en el grupo placebo (36,5 meses [IC95 %: 33,5–40,0]), con un HR de 0,66 (IC95 % 0,56–0,78; p <0,0001).
- El evento adverso grave más común relacionado con el tratamiento fue la hipopotasemia (cuatro [1 %] pacientes abiraterona + prednisona y ninguno en los otros grupos). Las muertes relacionadas con el tratamiento ocurrieron en tres pacientes (<1 %) en ambos grupos.

CONCLUSIONES

- La combinación de abiraterona y de prednisona con ADT se asoció con una supervivencia global significativamente más larga que el placebo más ADT en el subgrupo de pacientes con cáncer de próstata analizado y con un perfil de seguridad manejable.



Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis

Qu CY, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J, Xu LM

World J Gastroenterol 2015, 21: 5072-5080

IR A
PÁGINA

79

ÁMBITO

- **Cáncer colorrectal**

OBJETIVO

- Evaluar la eficacia y la seguridad del bevacizumab en el tratamiento del cáncer colorrectal

MÉTODO

- **País:** China
- **Período de referencia:** 2003-2013
- **Fuentes de datos:** Biblioteca Cochrane, PubMed, Infraestructura del Conocimiento Nacional de China y Wanfang
- **Variables:** Primaria: supervivencia global. Secundarias: supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta global, eventos adversos.
- **Análisis:** Revisión sistemática de ensayos clínicos publicados y metanálisis. Criterios de inclusión: cáncer colorrectal confirmado histológicamente por patología, 0-2 puntos según el estándar de puntaje del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); supervivencia esperada de más de tres meses; mayores de 18 años; función hematológica, hepática y renal adecuada. Medidas de intervención: Bevacizumab + quimioterapia versus placebo (o control en blanco) + quimioterapia. Evaluación de calidad de la literatura incluida con una escala de Jadad modificada (1-3 puntos, baja calidad; 4-7 puntos, alta calidad). Extracción y análisis de datos.

RESULTADOS

- Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, finalmente, se incluyeron diez estudios con 6977 casos, de los cuales nueve se consideraron de alta calidad (4-7 puntos) y uno de baja calidad (1-3 puntos).
- El metanálisis reveló la eficacia del bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal en cuanto a la supervivencia global (HR = 0,848; IC95 %: 0,747-0,963), supervivencia libre de progresión (HR = 0,617; IC95 %: 0,530-0,719) y tasa de respuesta global (OR = 1,627; IC95 %: 1,199-2,207).
- Con respecto a la seguridad, se observaron tasas más altas de eventos de grado ≥ 3 de hipertensión, proteinuria, hemorragia, trombosis y perforación gastrointestinal en el grupo de tratamiento con bevacizumab ($P < 0,05$); sin embargo, la incidencia de toxicidad grave fue muy baja.
- No se encontró sesgo de publicación en los 10 ensayos incluidos en el metanálisis.

CONCLUSIONES

- El bevacizumab combinado con quimioterapia es una opción segura y eficaz en pacientes con cáncer colorrectal.



APORTACIÓN DEL ARTÍCULO

Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al.

N Engl J Med 2019, 381:2020-2031

IR A
PÁGINA

80

ÁMBITO

- **Cáncer de pulmón**

OBJETIVO

- Evaluar el beneficio a largo plazo del nivolumab más el ipilimumab en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPNPC).

MÉTODO

- **Países:** Estados Unidos, Rumanía, Polonia, Corea del Sur, Francia, Italia, Grecia, Holanda, Chile, Alemania, Australia y España
- **Período de referencia:** 2015-2016
- **Fuentes de datos:** Estudio Jaque Mate 227
- **Variables:** Supervivencia global, porcentaje de efectos adversos graves (3 y 4)
- **Análisis:** Estudio abierto de fase 3 en pacientes con CPNPC en estadio IV o recurrente. Dos grupos: Nivel de expresión PD-L1 de ≥ 1 %: se le asignó, en una proporción 1:1:1, recibir nivolumab más ipilimumab, nivolumab solo o quimioterapia. Nivel de expresión de PD-L1 < 1 %: se le asignó aleatoriamente, en una proporción 1:1:1, recibir nivolumab más ipilimumab, nivolumab más quimioterapia o quimioterapia sola.

RESULTADOS

- Entre los pacientes con un nivel de expresión PD-L1 ≥ 1 %, la supervivencia global promedio fue de 17,1 meses con nivolumab más ipilimumab y 14,9 meses con quimioterapia ($P = 0,007$).
- Las tasas de supervivencia global a 2 años fueron de 40 % y 32,8 %, respectivamente.
- La mediana de duración de la respuesta fue de 23,2 meses con nivolumab más ipilimumab y 6,2 meses con quimioterapia.
- El beneficio general en la supervivencia también se observó en pacientes con un nivel de expresión PD-L1 < 1 %, con una mediana de duración de 17,2 meses con nivolumab más ipilimumab y 12,2 meses con quimioterapia.
- Entre todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico, la mediana de supervivencia global fue de 17,1 meses con nivolumab más ipilimumab y de 13,9 meses con quimioterapia.
- Se observó un mayor porcentaje de pacientes con efectos adversos graves relacionados con el tratamiento (grado 3-4) en el grupo de quimioterapia (36,0 %) que en aquellos que recibieron nivolumab más ipilimumab (32,8 %).

CONCLUSIONES

- La supervivencia global en los pacientes con CPNPC fue mayor entre quienes recibieron nivolumab más ipilimumab que entre aquellos tratados con quimioterapia, independientemente del nivel de expresión de PD-L1.



Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.

N Engl J Med 2011;364:2507-16

IR A
PÁGINA

81

ÁMBITO

- **Melanoma**

OBJETIVO

- Determinar si el vemurafenib mejora la tasa de supervivencia promedio o de supervivencia libre de progresión, en comparación con la dacarbazina en pacientes con melanoma metastásico con la mutación BRAF V600E.

MÉTODO

- **Países:** Estados Unidos, Europa oriental, Oceanía e Israel (104 centros en 12 países)
- **Período de referencia:** 2010
- **Fuentes de datos:** Ensayo clínico aleatorizado de fase 3 que compara el vemurafenib con la dacarbazina
- **Variables:** Supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta, duración de la respuesta y seguridad
- **Análisis:** Estudio aleatorizado de fase 3 en pacientes adultos con melanoma irresecable en estadio IIIC o IV; positivo para la mutación BRAF V600E; no tratados previamente; con expectativa de vida de 3 meses o más; funciones hematológica, hepática y renal adecuadas, y sin metástasis en el sistema nervioso central. 675 pacientes asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir vemurafenib (960 mg dos veces al día por vía oral) o dacarbazina (1000 mg/m² intravenosa cada 3 semanas).

RESULTADOS

- A los 6 meses, la supervivencia global fue del 84 % (IC95 %: 78-89 %) en el grupo de vemurafenib y 64 % (IC95 %: 56-73 %) en el grupo de dacarbazina. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,3 meses en el grupo de vemurafenib y de 1,6 meses en el grupo de dacarbazina.
- En el análisis interino de SG y en el análisis final de SLP, el vemurafenib se asoció con una reducción relativa del 63 % en el riesgo de muerte y del 74 % en el riesgo de muerte o progresión de la enfermedad en comparación con la dacarbazina ($p < 0,001$). Tras la revisión del análisis interino de seguridad, se recomendó el cruce de la dacarbazina al vemurafenib. Las tasas de respuesta fueron del 48 % para vemurafenib y del 5 % para dacarbazina.
- Los eventos adversos más comunes asociados con vemurafenib fueron las artralgias, la erupción cutánea, la fatiga, la alopecia, la queratoacantoma, la fotosensibilidad, náuseas y diarrea. El 38 % de los pacientes requirió modificación de la dosis vs. 16 % de los tratados con dacarbazina.

CONCLUSIONES

- El vemurafenib se asoció con una mejor supervivencia global y con una supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600E no tratados previamente.



Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma

Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al.

N Engl J Med 2017, 377:1345-1356

IR A
PÁGINA

81

ÁMBITO

- **Melanoma**

OBJETIVO

- Reportar datos de supervivencia global a 3 años de nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab como tratamiento de pacientes con melanoma avanzado.

MÉTODO

- **Países:** 21 países (137 centros)
- **Período de referencia:** 2013-2017
- **Fuentes de datos:** formulario de reporte de casos individuales del estudio
- **Variables:** Supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión, eventos adversos
- **Análisis:** Ensayo doble ciego de fase 3. Aleatorización según estado de mutación BRAF, estadio de metástasis y PD-L1. Tres ramas (1:1:1) de pacientes adultos con melanoma avanzado no tratados previamente: nivolumab (1 mg/kg) + ipilimumab; nivolumab (3 mg/kg) + placebo; ipilimumab + placebo.

RESULTADOS

- Se reclutaron 1296 pacientes y se seleccionaron 945 para la randomización (314 pacientes en el grupo nivolumab + ipilimumab, 316 con nivolumab y 315 con ipilimumab).
- Con 36 meses de seguimiento mínimo, no se alcanzó la mediana de SG en el grupo nivolumab + ipilimumab y fue de 37,6 meses en el grupo de nivolumab, frente a los 19,9 meses en el grupo de ipilimumab (HR nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab de 0,55 [P <0,001]; HR nivolumab vs. ipilimumab de 0,65 [P <0,001]). La tasa de SG a 3 años fue del 58 % con nivolumab + ipilimumab, 52 % con nivolumab y 34 % con ipilimumab.
- El perfil de seguridad no cambió desde el informe inicial. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 ocurrieron en el 59 % de los pacientes tratados con nivolumab + ipilimumab, en el 21 % del grupo nivolumab y en el 28 % del grupo ipilimumab.

CONCLUSIONES

- Entre los pacientes con melanoma avanzado previamente no tratados, el nivolumab en monoterapia o combinado con ipilimumab obtuvo mejores resultados de supervivencia global a 3 años que el ipilimumab en monoterapia.



Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis

Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, et al.

Lancet Glob Health 2016, 4: e453-63

IR A
PÁGINA

81

ÁMBITO

- **Virus del papiloma humano**

OBJETIVO

- Cuantificar la cobertura acumulada mundial de los programas de inmunización contra el virus del papiloma humano (VPH) financiados con fondos públicos hasta 2014 y el impacto potencial en futuros casos y muertes por cáncer de cuello uterino.

MÉTODO

- **País:** 80 países y territorios
- **Período de referencia:** Noviembre 2006-diciembre 2014
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica en PubMed, Scopus y los sitios web oficiales de los países.
- **Variabes:** Tasa acumulada de vacunación contra VPH, porcentaje de mujeres vacunadas contra VPH en cada país, n.º de países con políticas de vacunación obligatoria para VPH.
- **Análisis:** Revisión sistemática para identificar los programas de inmunización contra el VPH en todo el mundo y obtener tasas de cobertura de vacunación para cada edad. Para estimar la cobertura y el número de mujeres vacunadas, se convirtieron las tasas de cobertura recuperadas en tasas específicas de cohorte de nacimiento, con un algoritmo para imputar datos faltantes, aplicando las estimaciones de la población global y las proyecciones de cáncer cervical por país y por nivel de ingresos.

RESULTADOS

- Entre el 2006 y el 2014, 64 países y 12 territorios de ultramar implementaron programas de inmunización contra el VPH. La edad objetivo más frecuentemente seleccionada fue de 12 años en 57 programas, seguida de 11 (37 programas), 13 (29 programas), 9 (15 programas) y 14 años (14 programas).
- 118 millones de mujeres han sido objeto de algún programa durante este período. 47 millones de mujeres recibieron el ciclo completo, lo que representa una cobertura total de la población del 1,4 %, y 59 millones de mujeres recibieron al menos una dosis (cobertura del 1,7 %).
- En las regiones más desarrolladas, el 33,6 % de las mujeres de 10 a 20 años recibieron el curso completo, frente al 2,7 % en las regiones menos desarrolladas. El impacto de la vacuna será mayor en los países de ingresos medios-altos (178 192 casos evitados a los 75 años) que en los de ingresos altos (165 033 casos evitados), a pesar del menor número de mujeres vacunadas (13,3 millones frente a 32,2 millones).
- A pesar de la gran cantidad de mujeres vacunadas en todo el mundo entre 2006 y 2014, muchas aún no han tenido la oportunidad. Los programas se dirigen solo al 12 % de las adolescentes jóvenes en todo el mundo.

CONCLUSIONES

- La implementación rápida de la vacuna contra el VPH en países de ingresos bajos y medianos podría ser la única forma viable de reducir la presente desigualdad en la carga y en la prevención del cáncer cervical.



Access to high-cost drugs for advanced breast cancer in Latin America, particularly trastuzumab

Barrios CH, Reinert T, Werutsky G

Ecancermedalscience 2019, 13:898

IR A
PÁGINA

82

ÁMBITO

- **Cáncer de mama**

OBJETIVO

- Debatir los desafíos actuales y futuros en relación con el acceso (y la falta de este) a medicamentos de alto costo contra el cáncer en América Latina, con foco en las terapias anti-HER2.

MÉTODO

- **Países:** América Latina
- **Período de referencia:** 2006-2019
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica
- **Variables:** Accesibilidad a trastuzumab y a otros medicamentos para el cáncer de mama HER2 en Latinoamérica, tasa de mortalidad por cáncer de mama.
- **Análisis:** Revisión y análisis de la bibliografía respecto del uso de las terapias anti-HER2, con enfoque en su accesibilidad en América Latina.

RESULTADOS

- El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con muchos subtipos biológicos distintos. El 15-25 % se clasifican como HER2. La disponibilidad de estos medicamentos está lejos de ser universal. En Brasil y en México, más del 60 %-70 % de los casos se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, por lo que requieren un manejo de mayor complejidad y con menores posibilidades de curación.
- Los datos reales de supervivencia al cáncer de mama avanzado HER2+ en Brasil se ha estimado en 23 meses, mientras que es superior a 50 meses en Francia, donde el tratamiento está disponible para todos los pacientes con la indicación. En Brasil, el trastuzumab, generalmente, no está disponible en entornos públicos para el tratamiento de la enfermedad metastásica.
- De las 2008 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama HER2+ avanzado en el 2016, solo 808 estarían vivas en el 2018 si hubieran recibido quimioterapia en monoterapia (el tratamiento ofrecido por el sistema público de salud), mientras que la combinación de quimioterapia y terapia anti-HER2 implica 1408 mujeres vivas en el mismo período.
- Los retrasos en las aprobaciones de medicamentos han sido significativos y esto tiene un impacto en los resultados de las pacientes. Aproximadamente, el 50 % de las pacientes mayores de 65 años no reciben tratamiento neoadyuvante o adyuvante con trastuzumab en EE. UU., especialmente, aquellas con ingresos más bajos. Similares disparidades se observan también en los países latinoamericanos.

CONCLUSIONES

- El cáncer de mama es el tipo de tumor más frecuente y el que más muertes provoca en América Latina. En la región, existen importantes disparidades en el acceso a las terapias anti-HER2 para el cáncer de mama relacionadas con resultados clínicos inferiores. No hay una única solución generalizable para mejorar el acceso.



Análisis del descenso de muertes por enfermedad coronaria entre 1995 y 2010. estudio Impact_{chd} Argentina.

Vicens J, Perman G, Aliperti V, Masson W, et al.

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba 2019, 76(2): 92-100

IR A
PÁGINA

87

88

ÁMBITO

- **Enfermedad coronaria**

OBJETIVO

- Cuantificar la contribución de los factores de riesgo (FR) y de los tratamientos específicos en el descenso de las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria en Argentina en adultos mayores de 25 años, entre 1995 y el 2010.

MÉTODO

- País: Argentina
- Período de referencia: 1995-2010
- Fuentes de datos: Revisión bibliográfica (Medline, LILACS). Censo Argentino 1991 y 2010
- Variables: Número de muertes prevenidas o pospuestas (MPP), tasas de mortalidad, factores de riesgo coronario, porcentaje de pacientes que reciben prevención secundaria.
- Análisis: Se utilizó un modelo validado de mortalidad de enfermedad coronaria, llamado IMPACT CHD, que integra datos de efectividad, la utilización de tratamientos y cambios en los factores de riesgo entre 1995 y el 2010 en personas mayores de 25 años en Argentina. Estimación de muertes prematuras o pospuestas por factor de riesgo coronario a través del enfoque de riesgo atribuible poblacional y de regresiones aplicadas a los FR medidos como variables continuas. Análisis de sensibilidad probabilístico.

RESULTADOS

- Las tasas ajustadas de mortalidad por enfermedad coronaria descendieron un 29,8 % en el período analizado (8500 muertes prevenidas o pospuestas, MPP).
- Las mejoras en los tratamientos explicaron un 49,9 % de dicho descenso, mientras que el 32,9 % se debió a modificaciones en los factores de riesgo (presión arterial sistólica 34,6 %; colesterol total 12,8 %; tabaquismo 6,8 %) y el 17,2 % no pudo ser explicado por el modelo.
- Se encontró un exceso de muertes debido al aumento de diabetes (9,4 %), obesidad (6,9 %) y sedentarismo (5 %). Un 17,2 % de las MPP no fue explicado por el modelo.
- El análisis de sensibilidad probabilístico no modificó significativamente los resultados.

CONCLUSIONES

- Una de cada dos muertes prevenidas o pospuestas por enfermedad coronaria en Argentina entre 1995 y el 2010 se debió a los tratamientos, y un tercio a la mejora de los FR. El descenso de la presión arterial, del colesterol y del tabaquismo fue limitado por aumentos en la prevalencia de la obesidad, el sedentarismo y la diabetes.



How have diabetes costs and outcomes changed over time in the U.S.?

Kamal R, Kurani N, Ramirez M, Gonzales S

Peterson-KFF. Health System Tracker 2019

IR A
PÁGINA

89

90

ÁMBITO

■ **Diabetes**

OBJETIVO

■ Explorar las tendencias en resultados de salud, calidad de la atención y gasto en tratamiento de personas con diabetes y otros trastornos endócrinos en Estados Unidos.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos
- **Período de referencia:** 1980-2017
- **Fuentes de datos:** CDC, Estadísticas de salud de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, U.S. Diabetes Surveillance System, CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System, Express Scripts 2018 Drug Trend Report
- **Variables:** Prevalencia y mortalidad, asequibilidad, gasto en salud y resultados
- **Análisis:** Revisión de literatura sobre cuantificación acumulativa anual de variables de salud y económicas.

RESULTADOS

- Entre el 2010 y el 2016, en EE. UU., la tasa de mortalidad por diabetes dejó de disminuir y se mantuvo en torno a 24 muertes por cada 100 000 habitantes. Mientras tanto, en países de similar desarrollo económico, la mortalidad por diabetes disminuyó un 22 % promedio.
- 30,3 millones de personas en los EE. UU. (9,4 % de la población total) tiene diabetes; 7,2 millones de ellos, sin diagnosticar. La diabetes diagnosticada es más común entre las personas mayores de 65 años. Las personas afroamericanas e hispanas continúan teniendo las tasas más altas.
- Los adultos con diabetes tienen más probabilidades de informar que el costo es una barrera para tomar medicamentos según lo prescrito. Casi 1 de cada 4 (24,4 %) adultos con diabetes le pidió a su médico un medicamento de menor costo.
- Padeecer diabetes, frecuentemente, se asocia con tomar medicación. Los pacientes con ingresos bajos (<USD 50 000/año) tienen el doble de probabilidades de retrasar el tratamiento prescrito que aquellas de mayores ingresos. En 2016, el gasto en diabetes y otras enfermedades endocrinas representaba USD 159 000 millones, el 7 % del gasto total en enfermedades del país. El costo anual de tratar un caso con diabetes ha aumentado un 74 % entre el 2000 y el 2016, pasando de USD 1209 a USD 2106.
- Cuatro de cada diez adultos con diabetes diagnosticada reportan una salud deficiente, en comparación con el 13,9 % de los adultos sin diabetes. Entre 1993 y el 2015, la tasa de hospitalizaciones por hiperglucemias aumentó un 32 % y las debidas a cetoacidosis diabética, un 31 %. Por el contrario, las internaciones por hipoglucemias y enfermedad cardiovascular mejoraron un 45 % y 43 %, respectivamente.

CONCLUSIONES

- Estados Unidos ha experimentado una reducción en las complicaciones debidas a la diabetes y una mejora en el manejo de la enfermedad, pero las tasas de diagnóstico y el gasto relacionado con la diabetes continúan creciendo.

LABA/LAMA Fixed Dose Combination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Impact on Health-Related Quality of Life

Labor M, Braido F, Bikov A, Lahousse L, Rogliani P, et al.

Respiration 2018, 96:370-381

IR A
PÁGINA

93

ÁMBITO

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

OBJETIVO

- Revisar la evidencia disponible, actualmente, sobre el efecto del tratamiento de las combinaciones a dosis fijas (FDC, por sus siglas en inglés) de agonistas β_2 de larga duración (LABA) y agonistas muscarínicos de larga duración (LAMA) en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de pacientes con EPOC.

MÉTODO

- **País:** Multinacional
- **Período de referencia:** Hasta diciembre 2017
- **Fuentes de datos:** PubMed, Embase, Scopus and Google Scholar
- **Variables:** Tasa de respuesta a LABA o LAMA, comparación de cuestionarios de calidad de vida en pacientes EPOC tratados con LABA, LAMA o ambos
- **Análisis:** Revisión sistemática de literatura: ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre el impacto de los FDC LABA/LAMA versus placebo, LABA o LAMA o LABA / corticosteroides inhalados (ICS) en la CVRS de los pacientes con EPOC.

RESULTADOS

- Se incluyeron 28 ensayos (n=32 165 Pacientes con EPOC) que analizaban el impacto de las combinaciones fijas LABA / LAMA en la CVRS.
- 27 de 28 ensayos evaluaron la CVRS a través del *St George's Respiratory Questionnaire*.
- Las FDC de LABA/LAMA mejoraron significativamente la CVRS versus placebo en 9 de 11 ensayos, mientras que el cambio con las FDC LABA/LAMA fue significativamente mayor que LABA o LAMA en monoterapia en 11 de 24.
- En 5 de 6 ensayos con LABA/ICS como comparador, las FDC LABA/LAMA tuvieron un efecto similar y solo uno mostró una mejora significativa en la CVRS en comparación con FDC LABA/ICS.

CONCLUSIONES

- Las FDC LABA/LAMA pueden ser útiles para mejorar la CVRS de los pacientes con EPOC, si bien, debido a la heterogeneidad de los ensayos realizados, no se pueden sacar unas conclusiones sólidas.



Short and longterm real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018.

MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, et al.

Expert Review of Clinical Immunology 2019, 15: 553-569

IR A
PÁGINA

94

ÁMBITO

■ **Asma**

OBJETIVO

■ Revisar la evidencia en la vida real disponible sobre el efecto del omalizumab en el tratamiento del asma alérgica grave en adultos y adolescentes.

MÉTODO

- **Países:** 35 países (2 de Sudamérica)
- **Período de referencia:** 2008-2018
- **Fuentes de datos:** PubMed, Embase y Cochrane Library
- **Variables:** Evolución clínica: calidad de vida; efectos adversos.
- **Análisis:** Revisión sistemática de estudios publicados entre el 2008 y el 2018 sobre la efectividad, calidad de vida, uso de recursos y tolerabilidad en vida real de omalizumab.

RESULTADOS

- 42 de los 755 estudios encontrados en la revisión cumplieron los criterios de inclusión. El 45 % eran estudios retrospectivos.
- La función pulmonar objetiva (FEV) mejoró en promedio un 8,5 %-12,4 % en los tratamientos de entre 5 y 32 meses, y un promedio de 26 % si ≥ 36 meses. A los 12 meses, las exacerbaciones frente al año anterior al tratamiento disminuyeron en un 38,4 % promedio (60 % si >24 meses). Los síntomas diurnos y nocturnos disminuyeron, en promedio, un 40 % y un 60 %, respectivamente (41 % y 69 % si >24 meses).
- La calidad de vida aumentó significativamente: incremento promedio de 28,4 % a los 12 meses en la escala AQLQ.
- La tasa de eventos adversos de cualquier gravedad fue del 26,8 %; la de eventos adversos graves, del 12,6 %.
- Frente al año anterior, las visitas a urgencias disminuyeron en promedio un 80,6 % en el primer año de tratamiento y 90,6 % en el período de 23 a 32 meses. Las hospitalizaciones disminuyeron en una tasa promedio anualizada del 76,1 % en el primer año de tratamiento y del 81 % más allá de los 23 meses.

CONCLUSIONES

- Esta revisión corrobora la favorable efectividad a corto plazo del omalizumab en la vida real como tratamiento del asma alérgica grave y aporta evidencia robusta de su efectividad a largo plazo.



Advances in levodopa therapy for Parkinson disease Review of RYTARY (carbidopa and levodopa) clinical efficacy and safety

Dhall R, Kreitzman DL

Neurology 2016, 86(Suppl 1):S13-S24

IR A
PÁGINA

98

ÁMBITO

- **Enfermedad de Parkinson**

OBJETIVO

- Revisar la información que sustenta el uso de RYTARY (formulación oral que combina levodopa y carbidopa) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos
- **Período de referencia:** 2016
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica de los ensayos en fase 1, 2 y 3 de RYTARY.
- **Variables:** eficacia (tiempo *off*; calidad de vida) a corto y a largo plazo, y seguridad.
- **Análisis:** RYTARY es una formulación de levodopa y carbidopa que contiene componentes de liberación inmediata y de liberación prolongada, y ha demostrado que prolonga la duración de los beneficios en eficacia. Los niveles plasmáticos de LD se mantuvieron hasta 6 horas. Se comparan los resultados de eficacia y seguridad de RYTARY como tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

RESULTADOS

- Según lo indicado en los ensayos analizados, RYTARY podría ofrecer concentraciones más constantes de levodopa, que resulten en períodos *on* más largos sin un aumento en la incidencia de discinesias en comparación con los frecuentes períodos *on* y *off* del resto de formulaciones.
- Los efectos adversos más frecuentes observados con RYTARY fueron náuseas, mareos, discinesias, caídas, dolor de cabeza e insomnio, que solían ser dependientes de la dosis en grupos de dosis baja.
- Estos resultados clínicos demostraron que RYTARY produjo mejoras significativas en la discapacidad motora, así como en las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida en la enfermedad de Parkinson temprana versus el placebo. También presentó una reducción del tiempo *off* en comparación con otras formulaciones de levodopa.

CONCLUSIONES

- El tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede ser mejorado con RYTARY por su inicio rápido y por su acción prolongada, lo que evita las fluctuaciones motoras.



Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results

Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014, 85(11): 1190-1197

IR A
PÁGINA

99

100

ÁMBITO

- **Esclerosis múltiple**

OBJETIVO

- Evaluar la seguridad a largo plazo del natalizumab, su impacto en la tasa de recaída anualizada y la progresión del estado de discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR).

MÉTODO

- **Países:** Europa, Australia, Canadá y Argentina
- **Período de referencia:** Julio 2007-diciembre 2012
- **Fuentes de datos:** Formulario de recolección de datos individual del ensayo Tysabri.
- **Variables:** Porcentaje de efectos adversos con natalizumab, tasa de recaídas, Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- **Análisis:** Ensayo clínico observacional, abierto, multinacional, multicéntrico, prospectivo. Los pacientes recibieron 300 mg de natalizumab intravenoso cada 4 semanas. Los datos fueron recolectados en visitas clínicas regulares cada 6 meses. El resultado primario fue la seguridad a largo plazo (incidencia y tipo de eventos adversos graves). Los resultados secundarios fueron las medidas de actividad de la enfermedad (aparición de recaídas clínicas) y el cambio en la puntuación de EDSS.

RESULTADOS

- Este análisis preliminar incluyó 4821 pacientes, de los cuales 2496 tuvieron un seguimiento de, al menos, 2 años y 468 pacientes de, al menos, 4 años desde el inicio de tratamiento con natalizumab.
- Se informaron 18 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva luego de 11 a 44 infusiones de natalizumab.
- La tasa de recaída anualizada promedio disminuyó de 1,99 en los 12 meses anteriores al inicio del estudio a 0,31 durante la terapia con natalizumab ($p < 0,0001$) y permaneció baja a los 5 años.
- Se observaron menores tasas de recaída anualizadas en pacientes con natalizumab como primera terapia para la esclerosis, en pacientes con puntajes de EDSS basales más bajos y en pacientes con tasas de recaída prenatalizumab más bajas.
- Las puntuaciones medias de EDSS permanecieron sin cambios hasta los 5 años.

CONCLUSIONES

- Los datos preliminares del ensayo confirman el perfil de seguridad global, la baja tasa de recaídas y los estabilizados niveles de discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente tratados con natalizumab a largo plazo.



Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, et al.

N Engl J Med 2017, 376:221-234

IR A
PÁGINA

101

ÁMBITO

- **Esclerosis múltiple**

OBJETIVO

- Investigar la eficacia y seguridad del ocrelizumab en comparación con el interferón beta-1a subcutáneo, en pacientes con esclerosis múltiple recurrente.

MÉTODO

- **País:** Opera I: 32 países; Opera II: 24 países
- **Período de referencia:** 2011-2013
- **Fuentes de datos:** Formulario de recolección de datos Individual
- **Variables:** Tasa anualizada de recaída a 96 semanas, porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad confirmada a 12 semanas, porcentaje pacientes con efectos adversos, Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC).
- **Análisis:** Se realizaron dos ensayos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, doble simulación, control activo, en grupos paralelos, con adultos de entre 18 y 55 años y, al menos, dos recaídas clínicas documentadas en los 2 años anteriores. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir ocrelizumab 600 mg o interferón beta-1a 44 µg por vía subcutánea.

RESULTADOS

- OPERA I (n=821 pacientes); OPERA II (n=835 pacientes). En OPERA I, completaron el tratamiento de 96 semanas 366 (de 410) pacientes del grupo ocrelizumab y 340 (de 411) del grupo interferón beta-1a. En OPERA II, lo completaron 360 (de 417) y 320 (de 418) pacientes, respectivamente.
- La tasa de recaída anualizada fue menor con ocrelizumab que con interferón: OPERA I (0,16 vs. 0,29; tasa 46 % menor con ocrelizumab; $p < 0,001$) y OPERA II (0,16 vs. 0,29; tasa 47 % menor; $p < 0,001$).
- El porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas fue menor con ocrelizumab que con interferón (9,1 % vs. 13,6 %; HR 0,60; IC95 %: 0,45 - 0,81; $p < 0,001$), al igual que el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad a las 24 semanas (6,9 % vs. 10,5 %; HR 0,60; IC95 %: 0,43 - 0,84; $p = 0,003$).
- El cambio en MSFC favoreció de manera significativa al grupo de ocrelizumab en OPERA II (0,28 vs. 0,17; $p = 0,004$), pero no en OPERA I (0,21 vs. 0,17, $p = 0,33$).
- El promedio de lesiones fue de 0,02 en el grupo ocrelizumab vs. 0,29 en el comparador en OPERA I (94 % menos de lesiones con ocrelizumab, $p < 0,001$) y de 0,02 versus 0,42 en OPERA II (95 % menos de lesiones, $p < 0,001$).

CONCLUSIONES

- Entre los pacientes con esclerosis múltiple recurrente, el ocrelizumab se asoció con menores tasas de actividad y progresión de la enfermedad que el interferón beta-1a durante un período de 96 semanas.



Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy with Biological Medicines

Boyadzieva VV, Stoilov N, Stoilov RM, Tachkov K, et al.

Front. Pharmacol. 2018, 9:794

IR A
PÁGINA

106

ÁMBITO

- **Artritis reumatoidea**

OBJETIVO

- Analizar el costo y la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoidea (AR) tratados con medicamentos biológicos en Bulgaria.

MÉTODO

- **País:** Bulgaria
- **Período de referencia:** 2012-2016
- **Fuentes de datos:** Formulario de recolección de datos del estudio, cuestionarios de calidad de vida EQ-5D y Escala Visual Analógica (VAS), precios oficiales de los tratamientos del Consejo Nacional
- **Variables:** Costoefectividad incremental del tratamiento, mejora en calidad de vida
- **Análisis:** Estudio observacional en vida real de 124 pacientes adultos (89 % mujeres) tratados con medicamentos biológicos en el hospital universitario St. Ivan Riskli en Sofía. Seguimiento durante 1 año. Biológicos considerados: tocilizumab (n=30), cetrolizumab (n=16), golimumab (n=22), etanercept (n=20), adalimumab (n=20) y rituximab (n=16). Para evaluar la relación costo-efectividad del tratamiento, se usó un modelo de árbol de decisión con el *software* TreeAgePro que compara el costo de la farmacoterapia con los cambios en las puntuaciones de EQ-5D tras 1 año de tratamiento.

RESULTADOS

- Todos los biológicos produjeron mejoras sustanciales en la calidad de vida: los pacientes con tocilizumab pasaron de un EQ5D de 0,43 a 0,63 tras 1 año; cetrolizumab de 0,32 a 0,56; golimumab de 0,41 a 0,67; etanercept de 0,45 a 0,62; adalimumab de 0,43 a 0,57; rituximab de 0,46 a 0,66. La autoevaluación de los pacientes utilizando la VAS aumentó entre 44 y 76 puntos (de un máximo de 100 posibles).
- La relación costo-efectividad incremental (ICER, por su siglas en inglés) de los biológicos analizados osciló entre EUR 30 000 y EUR 66 000 por AVAC ganado. El rituximab resulta una opción más costoefectiva, seguido de etanercept, tocilizumab y adalimumab.

CONCLUSIONES

- Los medicamentos biológicos mejoran estadísticamente la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoidea, si bien la mayoría de ellos no resultan costoefectivos bajo un umbral de EUR 30 000 por AVAC ganado.



Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL)

Tsai T, Ho J, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen Y, et al.

Journal of Dermatological Science 2011, 63:154-163

IR A
PÁGINA

106

107

ÁMBITO

■ **Psoriasis**

OBJETIVO

■ Evaluar la eficacia y la seguridad del ustekinumab en pacientes taiwaneses y coreanos con psoriasis moderada a grave.

MÉTODO

- **Países:** Corea y Taiwán
- **Período de referencia:** diciembre 2008-marzo 2010
- **Fuentes de datos:** Formulario de recolección de datos individual del estudio
- **Variables:** Porcentaje pacientes con PASI 75 (mejora de, al menos, 75 % en el índice de gravedad del área de psoriasis PASI), porcentaje de pacientes con evaluación global del médico (PGA), cambios en el valor basal del Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- **Análisis:** Estudio prospectivo, multicéntrico (13 centros), doble ciego, placebo-control. Los pacientes asignados al azar (1:1) recibieron a) ustekinumab subcutáneo 45 mg en las semanas 0, 4 y 16 y una inyección de placebo en la semana 12 para mantener el estudio ciego; b) placebo en semanas 0 y 4, seguido de un cruce a ustekinumab 45 mg a semanas 12 y 16.

RESULTADOS

- En la semana 12, la proporción de pacientes que alcanzaron PASI 75 fue de 67,2 % en el grupo ustekinumab y 5,0 % en el grupo placebo ($p < 0,001$). PGA cero o mínimo se logró en un 70,5 % en el grupo ustekinumab y 8,3 % en placebo ($p < 0,001$), y la mediana de los cambios en el DLQI fue de 11 y 0, respectivamente ($p < 0,001$). En los pacientes tratados con ustekinumab, la eficacia se mantuvo hasta la semana 28.
- Similar perfil de efectos adversos en la semana 12 en ambos grupos: 65,6 % en ustekinumab y 70,0 % en placebo reportaron al menos un evento adverso. Hasta la semana 36, no se observó un aumento desproporcionado de eventos, con la excepción de la función hepática anormal, que se relacionó con el tratamiento concomitante con isoniacida (para la tuberculosis latente). Las reacciones en el sitio de inyección fueron raras y leves. No se reportaron muertes, neoplasias ni eventos cardiovasculares.

CONCLUSIONES

- El tratamiento con ustekinumab subcutáneo ofrece un perfil de beneficio-riesgo favorable para pacientes taiwaneses y coreanos con psoriasis moderada a grave.



Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials

Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A

CMAJ 2008, 178(3):296-305

IR A
PÁGINA

110

ÁMBITO

- **Depresión**

OBJETIVO

- Determinar la efectividad y la aceptabilidad de la paroxetina como tratamiento de la depresión mayor.

MÉTODO

- **Países:** Mundial
- **Período de referencia:** 1974-2006
- **Fuentes de datos:** EMBASE, MEDLINE, Cochrane Collaboration Depression, GlaxoSmithKline Clinical Trial Register, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register.
- **Variables:** Porcentaje de pacientes que abandonaron un estudio antes de tiempo por cualquier motivo; porcentaje de pacientes que tuvieron reducciones en la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton o en la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg.
- **Análisis:** Revisión sistemática de literatura de ensayos aleatorizados, publicados o no, que comparen la paroxetina con un placebo en adultos con depresión mayor.

RESULTADOS

- Se incluyeron 29 ensayos clínicos publicados y 11 no publicados, con un total de 3704 pacientes que recibieron paroxetina y 2687 que recibieron placebo.
- La paroxetina fue más efectiva que el placebo, con menos pacientes que no experimentaron una mejoría de al menos un 50 % en las medidas de depresión (riesgo relativo, RR, 0,83; IC99 %: 0,77-0,90).
- No hubo diferencias entre la paroxetina y el placebo en cuanto a la proporción de pacientes que abandonaron el estudio anticipadamente por cualquier motivo (RR 0,99, IC 99 %: 0,88-1,11).
- En el grupo de paroxetina, una mayor proporción de pacientes abandonaron sus respectivos estudios debido a efectos secundarios (RR 1,77; IC95 %: 1,44-2,18) o experimentaron tendencias suicidas (*odds ratio* 2,55; IC95 %: 1,17-5,54).

CONCLUSIONES

- La paroxetina mostró ser ligeramente superior al placebo en cuanto a la efectividad, sin encontrarse diferencias en interrupción del tratamiento.



Influence of type of treatment on the well-being of Spanish patients with schizophrenia and their caregivers

Bravo-Ortiz MF, Gutiérrez-Casares JR, et al.

International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2011, 15:286-295

IR A
PÁGINA

113

ÁMBITO

■ **Esquizofrenia**

OBJETIVO

■ Investigar la calidad de vida de pacientes españoles con esquizofrenia tratados con diferentes antipsicóticos de forma ambulatoria y la carga que supone para sus cuidadores.

MÉTODO

- **País:** España
- **Período de referencia:** 2010
- **Fuentes de datos:** Formulario de reporte de caso del estudio
- **Variables:** Calidad de vida (EuroQol-5D), carga sobre los cuidadores (Escala de Zarit), severidad (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) y Clinical Global Impression of Severity Schizophrenia Scale (CGI-S), satisfacción de los médicos, síntomas extrapiramidales, adherencia.
- **Análisis:** Estudio observacional de 1865 pacientes diagnosticados con esquizofrenia. Se realizó una visita inicial y otras de seguimiento a los 3 y a los 6 meses. Tratamientos analizados: antipsicóticos orales convencionales, antipsicóticos convencionales inyectables, antipsicóticos orales atípicos y risperidona inyectable de larga acción.

RESULTADOS

- La razón más frecuente para cambiar la estrategia terapéutica fue la falta de eficacia (39,2 %), seguido de la falta de adherencia (35,5 %) y la poca tolerabilidad (32 %). La tasa de adherencia en los 3 meses anteriores superaba el 80 % en el 89,3 % de los pacientes.
- Las actividades habituales (29,6 %) y la ansiedad/depresión (31,1 %) fueron los problemas más prevalentes del EQ-5D. Se observaron puntuaciones altas (5-7) en el 39,8 % de los pacientes tratados con risperidona frente al 23,9 % del grupo de antipsicóticos orales convencionales, 26,2 % de los inyectables convencionales, y el 29,9 % de los atípicos orales (OR 1,65; IC95 %: 1,27-2,43).
- La probabilidad de conformidad con el tratamiento de los cuidadores fue mayor para la risperidona que para el resto de los tratamientos (OR 0,51; IC95 %: 0,34-0,75).

CONCLUSIONES

- De entre los antipsicóticos analizados contra la esquizofrenia, la risperidona se asoció con los mejores resultados de calidad de vida y de carga para el cuidador.



The Impact of Medication on Health-Related Quality of Life in Patients with Generalized Anxiety Disorder

Wilson H, Mannix S, Oko-osi H, Revicki DA

Drugs 2015, 29:29-40

IR A
PÁGINA

115

ÁMBITO

- **Trastorno de ansiedad generalizada**

OBJETIVO

- Evaluar el impacto de los tratamientos farmacológicos para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) sobre la calidad de vida y sobre los resultados funcionales.

MÉTODO

- **País:** Mundial
- **Período de referencia:** 2004-2014
- **Fuentes de datos:** PubMed, EMBASE, Cochrane Reviews, PsycInfo
- **Variables:** Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS), Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q), Short Form 36 Health Survey (SF-36), EuroQol-5D (EQ-5D)
- **Análisis:** Revisión de literatura para identificar ensayos controlados aleatorizados que comparen tratamientos farmacológicos para el trastorno de ansiedad generalizada con una o más medidas de resultado reportados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés) que evalúen la CVRS, la discapacidad, la funcionalidad o la productividad laboral. La búsqueda incluyó artículos publicados entre 2004 y abril de 2014.

RESULTADOS

- Tras revisar 163 resúmenes, se incluyeron como relevantes 12 artículos correspondientes con 19 ensayos. Los fármacos analizados fueron la duloxetina, el escitalopram, la sertralina, la paroxetina, la quetiapina fumarato y la vortioxetina.
- Las medidas de PRO más utilizadas fueron Q-LES-Q (en 9 de los 19 ensayos), SDS (en 7 de los 19) y SF-36 (en 5 de los 19). Solo 2 ensayos incluyeron una medida de productividad laboral.
- La evidencia revisada confirma que los tratamientos farmacológicos mejoran la CVRS de los pacientes con TAG, medida a través de las distintas escalas, con una reducción significativa de los síntomas de la ansiedad, mejoras en la función social en el corto plazo y mayor prevención de recaídas.

CONCLUSIONES

- Los tratamientos que reducen los síntomas de la ansiedad también se asocian con mejoras en las escalas de PRO, la funcionalidad y la discapacidad.



Impact of Pharmaceutical Innovation in HIV/AIDS Treatment during the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Era in the US, 1987-2010

Lacey MJ, Hanna GJ, Miller JD, Foster TS, Russell MW

White Paper, Truven Health Analytics 2014

IR A
PÁGINA

118

ÁMBITO

- VIH/sida

OBJETIVO

- Estimar el beneficio económico neto que supusieron los antirretrovirales (ART) en el tratamiento del VIH/sida entre 1996 y 2010.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos
- **Período de referencia:** 1987-2010
- **Fuentes de datos:** Información de Morbilidad y Mortalidad del Gobierno de EE. UU., estudios epidemiológicos y farmacoeconómicos
- **Variables:** Morbilidad y mortalidad asociada a VIH/sida, costos directos (medicamentos, hospitalizaciones, visitas médicas) e indirectos (pérdidas de productividad laboral) asociados al tratamiento, años de vida potencial perdidos
- **Análisis:** Se realizó un ejercicio de simulación para comparar la situación real con la situación hipotética sin antirretrovirales con respecto a muertes evitadas, años de vida ganados y costos netos derivados. El costo anual promedio del tratamiento con ART se estimó en USD 10 203.

RESULTADOS

- Desde el comienzo de la era ART se han evitado 862 396 muertes prematuras, que han redundado en 27 685 660 años de vida ganados acumulados en el período 1996-2010.
- El valor acumulado por mayores salarios fue de USD 857 000 millones. Los costos de tratamiento del VIH (tanto relacionados, como no relacionados con los ART) fueron de USD 242 000 millones. El 52 % estaban relacionados con los ART. Por tanto, el beneficio económico neto de los ART durante el período 1996-2010 fue de USD 615 000 millones.

CONCLUSIONES

- El desarrollo de los antirretrovirales ha evitado, solo en EE. UU., más de 850 000 muertes prematuras, lo que generó un beneficio económico neto al sistema.



Twenty Years of Antiretroviral Therapy For People Living With HIV: Global Costs, Health Achievements, Economic Benefits

Forsythe SS, McGreevey W, Whiteside A, et al.

Health Affairs 2019, 38: 1163-1172

IR A
PÁGINA

122

123

ÁMBITO

- VIH/sida

OBJETIVO

- Cuantificar los beneficios y los costos sociales de las mejoras en la cobertura y en la efectividad del tratamiento del VIH (ART) desde su inicio en 1995 hasta 2030.

MÉTODO

- **País:** Mundial
- **Período de referencia:** 1995-2030
- **Fuentes de datos:** AIDS Impact Model, ONUSIDA, Global Health 2035
- **Variables:** Mortalidad, años de vida ganados, costos sanitarios
- **Análisis:** Modelización del impacto demográfico, económico y epidemiológico del tratamiento, comparando un escenario retrospectivo en el que el ART no estuvo disponible con el escenario real de 1995-2015 con la cobertura y efectividad. Evaluación del impacto de los cambios históricos en la efectividad del tratamiento en años de vida ganados. Evaluación del impacto de escenarios futuros (2016-2030), modelizando un acceso del 90 % a los ART.

RESULTADOS

- Entre 1995 y el 2015, los ART evitaron 7,9 millones de infecciones y 9,5 millones de muertes en todo el mundo. Si se alcanzaran los objetivos globales 90-90-90 de las Naciones Unidas, se evitarían 40,2 nuevas infecciones por VIH y 34,9 millones de muertes entre 1995 y 2030. Solo en 2030, en vez de 3,8 millones de nuevas infecciones, habría 1,3 millones.
- Un beneficio secundario de los ART es la reducción del número de niños doblemente huérfanos a causa del VIH. El tratamiento ha evitado 1,8 millones de casos en 2015. En ausencia de ART, en el 2030 se superarían los 4,9 millones de casos.
- Económicamente, el costo de tratamiento con los ART fue de USD 301 000 millones entre 1995 y el 2015, a lo que habría que sumarle otros USD 880 000 millones hasta el 2030 para alcanzar los objetivos 90-90-90. Por su parte, las muertes evitadas en 1995-2015 representan una ganancia económica de USD 1 050 000 millones y las proyecciones 2016-2030 (25,4 millones de muertes evitadas) suponen otros USD 2 970 000 millones. Globalmente, por cada USD 1 gastado en ART, se logran unos beneficios de USD 3,50.

CONCLUSIONES

- Los ART han evitado un número sustancial de contagios y de muertes hasta la fecha. Por eso, es un tratamiento costoefectivo. Seguir mejorando el acceso y el diagnóstico hasta 2030 resultaría en mayores ganancias relativas en salud y en eficiencia.



Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100 % cure?

Asselah T, Marcellin P, Schinazi RF

Liver International 2018, 38(1): 7-13

IR A
PÁGINA

125

ÁMBITO

- **Hepatitis C**

OBJETIVO

- Revisar los datos disponibles sobre agentes antivirales de acción directa (AAD) aprobados recientemente para tratar el virus de la hepatitis C (VHC) con una respuesta viral sostenida que casi alcanza el 100 %.

MÉTODO

- **País:** Mundial
- **Período de referencia:** 2014-julio 2017
- **Fuentes de datos:** Ensayos clínicos publicados
- **Variables:** Tasas de respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas, tiempo de tratamiento, efectos adversos
- **Análisis:** Revisión de literatura sobre ensayos clínicos aleatorizados de los AAD aprobados entre el 2013 y el 2017. Descripción no metanalítica de los estudios pivotaes de cada una de las combinaciones de AAD: sofosbuvir/velpatasvir; sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir; glecaprevir-pibrentasir; elbasvir/grazoprevir; terapia de rescate.

RESULTADOS

- La combinación de AAD da como resultado una alta respuesta viral sostenida del virus en suero indetectable 12 semanas después del final del tratamiento (RVS > 95 %) y un perfil de seguridad favorable.
- La eliminación del VHC requerirá una mejora en la detección, prevención, derivación a la atención y acceso al tratamiento.
- Los AAD resultan en altas tasas de curación y buen cumplimiento en las personas a las que se inyectan los fármacos.
- Las recomendaciones de tratamiento deben incluir un estilo de vida saludable (en caso de exceso de peso, dieta y actividad física).
- Los pacientes con cirrosis requerirán vigilancia (*screening* de carcinoma hepatocelular con ultrasonido cada 6 meses).

CONCLUSIONES

- Ha habido una revolución importante en el tratamiento de la infección por VHC, con la disponibilidad de distintos regímenes orales que combinan ADD de diferentes modos de acción, lo que ha dado como resultado un aumento en la RVS de casi el 100 %, con un perfil de seguridad favorable y buena tolerabilidad.



B.A.R.C.O.S. (Brazilian Argentine Hepatitis C Collaborative Observational Study): Effectiveness and clinical outcomes of HCV treatment with daclatasvir and sofosbuvir with or without ribavirin

Ridruejo E, Cheinquer H, Marciano S, et al.

J Viral Hepat. 2019, 26(10):1200-1209

IR A
PÁGINA

125

ÁMBITO

- **Hepatitis C**

OBJETIVO

- Evaluar la efectividad de sofosbuvir y daclatasvir ± ribavirina en la vida real en Argentina y en Brasil.

MÉTODO

- **Países:** Argentina y Brasil (4 hospitales universitarios)
- **Período de referencia:** 1 de enero de 2015-30 de setiembre 2018.
- **Fuentes de datos:** Formulario de recolección de datos completos (CRF) del estudio
- **Variables:** Porcentaje de respuesta viral negativa sostenida indetectable 12 semanas postratamiento, tasa de efectos adversos en pacientes tratados con sofosbuvir + daclatasvir en hepatitis crónica a virus C con ribavirina o sin esta
- **Análisis:** Estudio prospectivo multicéntrico en pacientes adultos con hepatitis C crónica con cirrosis o sin esta, sin tratamiento previo o tratados con inteferon con inhibidores de proteasas de primera generación sin estos, tratados con regímenes que incluyeran sofosbuvir + daclatasvir y con evaluación 12 semanas post tratamiento. Modelos de regresión logística.

RESULTADOS

- De 1517 pacientes que iniciaron tratamiento con SOF + DCV ± RBV, 906 completaron el seguimiento de 12 semanas y fueron incluidos en el análisis.
- La tasa global de respuesta viral sostenida (RVS) fue del 96,1 % (IC95 %: 94,6-97,2 %) y del 95 % (IC95 %: 92,8-96,6 %) entre los pacientes con cirrosis. La mediana de seguimiento en la cohorte general fue de 22,3 meses.
- Durante el seguimiento de 12 semanas, 2 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con el hígado y 2 por causas relacionadas con este. Durante el tratamiento, se notificó cualquier evento adverso en el 32,7 % de los pacientes. Los principales eventos adversos fueron los siguientes: erupción cutánea, prurito, astenia, artralgia, mialgia, náuseas, vómitos, diarrea, insomnio y otros: ninguno de ellos interrumpió el tratamiento. Los eventos adversos graves, principalmente, por descompensación hepática, provocaron la interrupción del tratamiento en 14 pacientes, 4 de los cuales lograron RVS.
- La reducción de la dosis de ribavirina se informó en 92 de 462 pacientes (20 %); ninguno de los pacientes interrumpió la ingesta del medicamento.

CONCLUSIONES

- El tratamiento con la combinación de sofosbuvir + daclatasvir es una intervención efectiva y segura en el contexto de la práctica clínica real de Latinoamérica.



Effectiveness and safety of original and generic sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: a real world study

Marciano S, Haddad L, Reggiardo MV, Peralta M, et al.

Journal of Medical Virology 2018, 90:951-958

IR A
PÁGINA

125

ÁMBITO

- **Hepatitis C**

OBJETIVO

- Evaluar la efectividad y la seguridad del sofosbuvir y del daclatasvir (de marca y genéricos) ± ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica en Argentina.

MÉTODO

- **País:** Argentina
- **Período de referencia:** 3 de marzo de 2016-15 junio 2016
- **Fuentes de datos:** Formulario de recolección de datos completos del estudio
- **Variables:** Porcentaje de respuesta viral negativa sostenida, tasa de efectos adversos, Child-Pugh y MELD en pacientes tratados con sofosbuvir original (Sovaldi®) vs. genérico (Probirase®) en pacientes con hepatitis C crónica
- **Análisis:** Estudio prospectivo multicéntrico en la vida real en pacientes adultos con hepatitis C crónica tratados con sofosbuvir + daclatasvir, sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina o sofosbuvir + ribavirina. Seguimiento durante 12 semanas después de finalizado el tratamiento. La aleatorización se realizó con todos los candidatos al tratamiento, sin tener en cuenta el centro de origen. El acceso al tratamiento se limitó a pacientes de alto riesgo: fibrosis avanzada (METAVIR F3 o cirrosis).

RESULTADOS

- Se incluyeron 321 pacientes provenientes de 15 centros, predominantemente, con genotipo 1 y mono infectados, con cirrosis compensada. 169 pacientes (53 %) iniciaron el tratamiento con ribavirina, sofosbuvir y daclatasvir por 12 o 24 semanas. El resto de los pacientes recibieron sofosbuvir, asociado con ribavirina o daclastavir por 12 o 24 semanas. 308 (96 %) pacientes completaron la duración del tratamiento planificado. Respecto a la marca de sofosbuvir administrada, 184 pacientes (58 %) recibieron Probirase® y 135 pacientes (el 42 % restante) utilizaron Sovaldi®.
- De los 321 pacientes, 303 (94 %) completaron el período de seguimiento y tuvieron respuesta virológica sostenida y completa, 11 (4 %) pacientes se perdieron durante el seguimiento y 7 (2 %) murieron antes de la evaluación de respuesta virológica. La respuesta viral sostenida global fue de 91 % [IC95 %: 84-95 %] entre los pacientes que recibieron Sovaldi® y de 89 % [IC95 %: 84-93 %] entre los que recibieron Probirase®.
- No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones Child Pugh y MELD al inicio del tratamiento y tras 12 semanas de seguimiento en pacientes con cirrosis compensada. En los pacientes con cirrosis no compensada, las diferencias no fueron clínicamente relevantes.
- El efecto adverso más común fue la anemia, reportado por el 17 % de los pacientes. Los efectos adversos graves fueron infrecuentes, alineados con estudios anteriores.

CONCLUSIONES

- En este estudio de la vida real con pacientes con el virus de la hepatitis difíciles de tratar, se observó una tasa de respuesta viral sostenida en torno al 90 %.

Malaria in the Americas: Trends from 1959 to 2011

Carter KH, Singh P, Mujica OJ, Escalada RP, Ade MP, Castellanos LG, Espinal MA

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2015, 92(2): 302-316

IR A
PÁGINA

128

ÁMBITO

- **Malaria**

OBJETIVO

- Analizar los países endémicos en malaria de América, identificar las tendencias temporales durante 5 décadas y detectar los años de cambio significativo en su evolución.

MÉTODO

- **Países:** 21 países de América
- **Período de referencia:** 1959-2011
- **Fuentes de datos:** Reporte Anual de Incidencia de Malaria a la Organización Panamericana de la Salud/OMS
- **Variables:** Índice anual de parásitos (API) o la cantidad de casos de malaria por cada 100 000 habitantes, la tasa de positividad (SPR) o el número de casos por cada 100 frotis de sangre examinados, la tasa de malaria (o número de casos específicos por 100 000 habitantes por año) de especies *Plasmodium falciparum* y *P. Vivax*
- **Análisis:** Se recopilaron los datos anuales de todos los países analizados. Se consideraron todas las monoinfecciones y las infecciones mixtas. Para el cálculo de API y las tasas específicas, se utilizó la población total del país de cada año. Metodología *jointpoint*.

RESULTADOS

- De los 21 países analizados, solo se encontró información completa para las 4 variables durante los 53 años en 14 países. En la mayoría de los países, las tendencias de API y SPR fueron similares durante la mayor parte de las décadas estudiadas, aunque variaron en su magnitud. Durante los años 60 y 70, la mayoría de los países tuvieron un aumento de API y SPR, y alcanzaron su máximo a principios de los 80. A partir de 1989, se observó una reversión en la tendencia, aunque no siempre acompañada por una reducción en SPR.
- Durante 1990-1999, esta tendencia decreciente se acentuó aún más y, al final de la década, 13 países mostraron reducciones en API y SPR. La malaria continuó disminuyendo y, a mediados del período 2000-2011, 12 y 16 países tuvieron descensos significativos en SPR y en API, respectivamente.
- En Argentina, la variación anual del API fue del 48 % en 1959-1962, -53 % en 1962-1965, 1,4 % en 1965-1996 y -19 % en 1996-2011, mientras que la variación anual del SPR fue del -27 % en 1959-1969, 20 % en 1969-1989 y del -2,7 % en 1989-2011.

CONCLUSIONES

- La malaria se disparó en los años 70 y 80 en América, comenzó a controlarse durante los 90 y en los 2000 se redujo su incidencia, gracias al mayor control farmacológico y a los esfuerzos de vigilancia.



The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality

Harris RC, Dodd PJ, White RG

BMC Medicine 2016, 14:138

IR A
PÁGINA

132

ÁMBITO

- **Tuberculosis**

OBJETIVO

- Estimar el impacto potencial de la falta de provisión de la vacuna BCG (Bacillus Calmette-Guérin) en la mortalidad global por tuberculosis en población pediátrica (<15 años).

MÉTODO

- **Países:** Mundial
- **Período de referencia:** 2010-2015
- **Fuentes de datos:** División de Población de las Naciones Unidas 2010-2015, estimaciones de nacimiento (Global BCG Atlas), UNICEF
- **Variables:** Porcentaje de cobertura de la vacuna BCG, mortalidad por tuberculosis
- **Análisis:** Se empleó un modelo matemático estático para estimar el número de muertes por tuberculosis pediátrica evitadas por los niveles habituales de cobertura de BCG y las posibles muertes adicionales por tuberculosis en los primeros 15 años de vida debido al déficit de suministro de BCG por 1 año del 6,3 % (como ocurrió en 2015) al 27,6 % (como se anticipó sin medidas de moderación en 2015), asumiendo que no hay campañas de actualización. Se calcularon déficits de provisión en el modelo de 6,3 %, 10 %, 20 % y 100 %.

RESULTADOS

- Se estima que mantener durante 1 año una cobertura de vacunación con BCG en un 90 % a nivel mundial evitaría 117 132 muertes por tuberculosis durante los primeros 15 años de vida de esa cohorte de pacientes vacunados. Por tanto, sin la vacuna BCG, la mortalidad anual por tuberculosis aumentaría de 80 000 a 197 100 personas.
- Un déficit de 16,5 millones de dosis (6,3 %), según lo informado al cierre de 2015 (84 % de cobertura global), se asociaría con un aumento de 7433 de muertes por tuberculosis en la población afectada en los primeros 15 años de vida. Medidas para reducir el déficit de vacunas del 27,6 % previsto al 6,3 % evitarían 24 914 muertes adicionales.

CONCLUSIONES

- La escasez de vacunas BCG podría aumentar considerablemente la mortalidad pediátrica por tuberculosis, lo que resalta la importancia de garantizar una fabricación segura y la continuidad del suministro global de BCG.



Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness

Trunz BB, Fine PEM, Dye C

Lancet 2006, 367: 1173-80

IR A
PÁGINA

132

ÁMBITO

- Tuberculosis

OBJETIVO

- Evaluar y comparar los costos y los efectos de la vacuna BCG como una intervención contra la tuberculosis infantil grave en diferentes regiones del mundo.

MÉTODO

- **Países:** 194 países y territorios
- **Período de referencia:** 2002
- **Fuentes de datos:** División de Población de la ONU
- **Variables:** Casos evitados, costos, costoefectividad
- **Análisis:** Se calculó el número de casos de meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar que han sido y serán prevenidos en los niños nacidos en 2002, a partir de la combinación de estimaciones del riesgo anual de infección tuberculosa, la proporción de infecciones que condujeron a alguna de esas enfermedades en niños no vacunados, el número de niños vacunados y la eficacia de la BCG. Para explorar el efecto de la BCG en diferentes partes del mundo, se agruparon los países en nueve regiones, sobre la base de análisis previos de la OMS sobre epidemiología y control de la tuberculosis. El riesgo anual de infección para todos los países fue calculado a partir de las estimaciones de la OMS sobre prevalencia de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva para el año 2002, multiplicado por la tasa de contactos per cápita para cada caso positivo.

RESULTADOS

- Se estimó que los 100,5 millones de vacunas BCG administradas a los 138,2 millones de niños nacidos en 2002 habrían evitado 29 729 casos de meningitis tuberculosa durante sus primeros 5 años de vida o un caso por cada 3435 vacunas (2771-4177). Asimismo, podrían haberse evitado 11 486 casos de tuberculosis miliar (7304-16 280) o un caso por cada 9314 vacunaciones (6172-13 729).
- La mayoría de los casos prevenidos serían en el Sudeste Asiático (46 %), África subsahariana (27 %) y la región del Pacífico occidental (15 %), regiones donde es necesario inocular a menos personas para prevenir 1 caso.
- El costo promedio por año de vida ajustado por discapacidad (DALY, por sus siglas en inglés) ganado sería de USD 300 por meningitis, USD 800 por enfermedad miliar y USD 206 por cualquier caso de TBC grave.

CONCLUSIONES

- La vacunación BCG es una intervención altamente costoefectiva contra la tuberculosis infantil grave. Debería ser tenido en cuenta en países de alta incidencia como una estrategia para sumar al tratamiento antibiótico específico de la tuberculosis activa.



Trypanocide Treatment of Women Infected with *Trypanosoma cruzi* and Its Effect on Preventing Congenital Chagas

Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, et al.

PLoS Negl Trop Dis 2014, 8(11): e3312

IR A
PÁGINA

133

134

ÁMBITO

- **Enfermedad de Chagas**

OBJETIVO

- Evaluar la eficacia de la terapia contra el *Trypanozoma cruzi* para prevenir la enfermedad de Chagas congénita y comparar la evolución clínica y serológica entre madres infectadas tratadas y no tratadas.

MÉTODO

- **Países:** Argentina
- **Período de referencia:** mayo 2012-mayo 2013
- **Fuentes de datos:** Registro de historias clínicas de diferentes centros que efectúan tratamiento de la enfermedad de Chagas en la República Argentina.
- **VARIABLES:** Tasa de infección congénita en mujeres tratadas, tasa de infección congénita en mujeres no tratadas, eficacia del tratamiento tripanocida, enfermedades congénitas y enfermedad de Chagas, porcentaje de mujeres desparasitadas y gasto en salud y en enfermedad de Chagas
- **Análisis:** Estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico en una cohorte de madres infectadas con *T. cruzi*, con tratamiento con tripanocida antes del embarazo y sin este. Sus hijos fueron estudiados para detectar infección congénita. Análisis comparativo de proporciones usando el test de Fisher. La probabilidad de seroconversión negativa de las madres durante el período de seguimiento se evaluó con tablas o curvas Kaplan-Meier.

RESULTADOS

- Se registraron 354 pares de madres biológicas infectadas crónicamente con niños, 132 eran mujeres tratadas y 222 eran mujeres no tratadas.
- Entre los niños nacidos de mujeres no tratadas, se detectaron 34 infectados con *T. cruzi* (15,3 %), cuyo único antecedente fue la infección materna. Entre los 132 niños de mujeres tratadas previamente, no se encontró infección con *T. cruzi* (0 %) ($p < 0,05$).
- Las mujeres se clasificaron en tres grupos. Grupo A: 25 tratadas antes de los 15 años; Grupo B: 46 tratadas a los 15 años o más; Grupo C: sin tratamiento, edad promedio de $29,2 \pm 6,2$ años al ingreso al estudio. Se realizó un seguimiento de $16,3 \pm 5,8$ años en el Grupo A, de $17,5 \pm 9,2$ años en el Grupo B y de $18,6 \pm 8,6$ años en el Grupo C.
- El tratamiento con tripanocida en las mujeres con infección crónica por Chagas fue eficaz para prevenir la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* a sus hijos. También tuvo un efecto protector sobre la evolución clínica de las mujeres y pudo demostrarse la desparasitación en muchas mujeres tratadas después de más de 10 años de seguimiento.

CONCLUSIONES

- El trabajo confirma el beneficio resultante de aplicar un tratamiento etiológico a los jóvenes con enfermedad de Chagas como forma de reducir o de prevenir nuevos casos.



Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America

Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, Reynales H et al.

N Engl J Med 2015, 372:113-123

IR A
PÁGINA

134

ÁMBITO

■ **Dengue**

OBJETIVO

■ Informar los primeros resultados del ensayo de eficacia de la vacuna tetravalente, atenuada, recombinante (CYD-TDV) contra el dengue en cinco países de América Latina donde la enfermedad es endémica.

MÉTODO

- **Países:** Colombia, Brasil, México, Puerto Rico y Honduras
- **Período de referencia:** junio 2011-marzo 2012
- **Fuentes de datos:** Registros de seguimiento de 22 centros en Colombia (9 centros), Brasil (5 centros), México (5 centros), Puerto Rico (2 centros) y Honduras (1 centro)
- **Variables:** Mortalidad, hospitalizaciones
- **Análisis:** Ensayo fase 3, aleatorizado, ciego, controlado con placebo que involucró a niños de entre 9 y 16 años. Se asignaron al azar a niños sanos con edades entre 9 y 16 años en una proporción de 2:1 para recibir tres inyecciones de vacuna tetravalente contra el dengue (CYD-TDV) recombinante, vivo, atenuado, o placebo en los meses 0, 6 y 12, en condiciones ciegas. Los niños fueron seguidos durante 25 meses. El resultado primario fue la eficacia de la vacuna contra el dengue sintomático confirmado virológicamente (VCD), independientemente de la gravedad de la enfermedad o del serotipo, ya que este ocurre más de 28 días después de la tercera inyección.

RESULTADOS

- Un total de 20 869 niños sanos recibieron vacuna o placebo. La eficacia de la vacuna CYD-TDV fue del 60,8 % contra el VCD sintomático al completar el programa de vacunación de tres dosis entre niños de entre 9 y 16 años (desenlace primario). Al inicio del estudio, el 79,4 % de un subgrupo de 1944 niños tenía inmunogenicidad seropositiva para uno o más serotipos de dengue.
- Hubo 176 casos de VCD (con 11 793 años/persona en riesgo) en el grupo de la vacuna y 221 casos de VCD (con 5809 años/persona en riesgo) en el grupo control para una eficacia de la vacuna del 60,8 % (IC95 %: 52,0-68,0 %).
- En la población que recibió al menos una inyección, la eficacia fue del 64,7 % (IC95 %: 58,7 - 69,8 %). Por subgrupos, la eficacia de la vacuna específica fue del 50,3 % para el serotipo 1, 42,3 % para el serotipo 2, 74,0 % para el serotipo 3 y 77,7 % para el serotipo 4. Entre los casos graves de VCD, la eficacia de la vacuna fue del 95,5 %. La eficacia de la vacuna para evitar la hospitalización por dengue fue del 80,3 %.
- El perfil de seguridad para la vacuna fue similar al del placebo, sin diferencias marcadas en las tasas de eventos adversos.

CONCLUSIONES

- La vacuna contra el dengue CYD-TDV fue eficaz contra VCD y VCD grave y condujo a menos internaciones por dengue VCD en los cinco países latinoamericanos en los cuales se llevó adelante el estudio.



Benefits and Costs of Newer Drugs: An Update

Lichtenberg FR

NBER Working Paper 2002, N.º8996

IR A
PÁGINA

156

178

OBJETIVO

- Actualizar y extender un estudio previo para evaluar la influencia en costos de sustituir drogas antiguas por nuevas drogas en la reducción del gasto médico global.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos
- **Período de referencia:** 1996-1998
- **Fuentes de datos:** Medical Expenditure Panel Survey
- **Variables:** Gasto sanitario (gasto en fármacos, hospitalizaciones, asistencia domiciliaria, visitas médicas, urgencias) asociado con cada enfermedad; edad del medicamento medida como el tiempo desde su comercialización por parte de la FDA
- **Análisis:** Se utilizó el mismo modelo de análisis que en el estudio publicado en 1996, un modelo econométrico para estimar cada una de las partidas de gasto sanitario asociado a la enfermedad I de la persona J en el año T a partir de la edad (años desde la aprobación por la FDA) del medicamento consumido, de un efecto fijo por año y enfermedad y de un efecto individual por paciente.

RESULTADOS

- Las estimaciones indican que, en la población general, una reducción en la edad de los medicamentos reduce el gasto no relacionado con las drogas 7,2 veces más que el gasto en drogas. Reducir la edad media de los medicamentos utilizados para tratar una afección de 15 a 5,5 años aumenta el gasto en medicamentos recetados en USD 18, pero reduce otros gastos médicos en USD 129, lo que produce una reducción neta de USD 111 en el gasto total en salud. La mayoría de los ahorros se deben a reducciones en el gasto hospitalario (USD 80) y en gastos de visitas al consultorio del médico (USD 24).
- En la población de Medicare también se produce este efecto de compensación, con un efecto de reducción del gasto más allá de los medicamentos 6 veces mayor al gasto en drogas cuando se produce una reducción en la edad promedio de los medicamentos. Alrededor de dos tercios de la reducción de costos no relacionados con medicamentos se debe a una reducción de gastos hospitalarios. El tercio restante se divide, aproximadamente, en partes iguales en gastos de atención médica domiciliaria y de visitas al consultorio.

CONCLUSIONES

- La inversión en nuevos medicamentos genera un efecto compensación sobre el gasto sanitario total gracias al efecto compensación producido.



The Value of Elderly Disease Prevention

Goldman DP, Cutler DM, Shang B, et al.

Forum Health Econ Policy 2006, 9(2):1

OBJETIVO

- Evaluar los potenciales beneficios de las intervenciones que podrían reducir o eliminar los principales factores de riesgo de la enfermedad y el gasto, como son la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes en los ancianos.

MÉTODO

- **País:** Estados Unidos
- **Período de referencia:** 2005-2030
- **Fuentes de datos:** Muestra representativa de aproximadamente 100 000 beneficiarios de la encuesta de Medicare (MCBS) 1992-2000
- **Análisis:** Se utilizó el modelo de simulación para el período 1992-2000. En función de la Encuesta MCBS, se realizó un seguimiento de la salud y del gasto que tendrían los 108 millones de beneficiarios de Medicare en el transcurso de su vida (después de los 65 años). A partir del 2005, se predijo el gasto en atención médica para esta cohorte en el modelo, simulando resultados funcionales y de salud en el año siguiente. Se modeló la mortalidad anual y el desarrollo de varias condiciones de salud. Se desarrollaron cuatro escenarios de prevención para la población de personas mayores basados en cuatro recomendaciones: dejar de fumar, control de la hipertensión, control de la diabetes y control de la obesidad.

RESULTADOS

- La obesidad se asoció fuertemente con un mayor riesgo de diabetes (aumento del 222 %), hipertensión (58 %), enfermedad pulmonar (46 %), artritis (48 %) y enfermedad cardíaca (35 %). Los programas para dejar de fumar dirigidos a los ancianos no eliminarán su comportamiento anterior y su riesgo para la salud concomitante; simplemente, cambiarán el estado actual.
- Desde el *statu quo*, el gasto total se incrementaría hasta los USD 691 100 millones en 2030. El control efectivo de la hipertensión reduciría el gasto sanitario en USD 890 000 millones en la cohorte analizada de pacientes, añadiendo 75 millones de DALY. Prevenir la diabetes redundaría en 90 millones de años de vida, pero a un costo de USD 246 000 millones, equivalentes a un costo de USD 2761 por DALY. Reducir la obesidad a los niveles de los años 80 tendría poco efecto en la mortalidad, pero un efecto elevado en la morbilidad, lo que generaría un ahorro en costos sanitarios de USD 1,2 billones. La cesación tabáquica evitaría 32 millones de DALY, pero los costos aumentarían en USD 293 000 millones, con un costo por DALY de USD 9045.

CONCLUSIONES

- Los resultados proporcionan información útil sobre cómo se pueden asignar mejor los recursos basados en la prevención. De las cuatro prácticas analizadas, la reducción de la obesidad en los ancianos es la que tendría mayor efecto sobre la eficiencia de los recursos sanitarios.



The impact of new drug launches on premature mortality, medical procedure utilization, and medical expenditure in Colombia, 2003-2015

Lichtenberg FR

NBER 2017

IR A
PÁGINA

157

178

OBJETIVO

- Estimar de manera econométrica el impacto de los nuevos lanzamientos de drogas en la mortalidad prematura, utilización de procedimientos médicos y gastos médicos en Colombia durante el período 2003-2015.

MÉTODO

- **País:** Colombia
- **Período de referencia:** 2003-2013
- **Fuentes de datos:** WHO Mortality database, United Nations World Population Prospects 2017, IMS Health, Theriaque, Sistema de Información de Precios de Medicamento, Sistema Integral de Información de la Protección Social
- **Variables:** Medicamentos aprobados para 39 patologías en 8 países latinoamericanos, mortalidad prematura (años potenciales de vida perdidos), gasto médico
- **Análisis:** Modelo econométrico con diseño de triples diferencias o de diferencias-en diferencias-en diferencias. Medición de la contribución de la innovación farmacéutica sobre el aumento de los años de vida potencial ganados en el período. Estimar el gasto en estos medicamentos en el 2013. Calcular la rentabilidad global (o costo por año de vida obtenido) de la innovación farmacéutica. Evaluar el efecto que tuvieron los nuevos lanzamientos de drogas en la utilización de procedimientos médicos.

RESULTADOS

- Un aumento del 10 % en la cantidad de drogas lanzadas resultó en una reducción del 3,9 % en el número de años de vida potencial perdidos antes de los 55 años en los tres años posteriores. Una década de innovación farmacéutica redujo en 142 318 los años de vida potencial perdidos antes de los 70 años por todas las causas naturales en 2013 en Colombia.
- Un análisis específico de la mortalidad por cáncer indicó que el número de años potenciales de vida perdidos antes de los 65, 60 y 55 años está inversamente relacionado con el número de medicamentos para tratarlo que se habían lanzado 3 a 4 años antes. El gasto en nuevos fármacos fue de USD 4734 por año de vida ganado antes de los 70 años.
- Un aumento del 10 % en la cantidad de medicamentos lanzados hasta la fecha se asocia con una reducción del 9 % en la cantidad de procedimientos médicos realizados 2 a 3 años después. Los nuevos medicamentos lanzados en Colombia durante 2006-2012 redujeron un 13,9 % el número de procedimientos médicos en 2015.

CONCLUSIONES

- Los nuevos medicamentos comercializados en Colombia fueron, en general, muy costoefectivos, incluso, aunque no redujeran otros costos médicos o aumentaran la productividad.



The impact of new drug launches on premature mortality and medical expenditure in Argentina, 2003-2013

Lichtenberg FR

Columbia University and National Bureau of Economic Research 2017

IR A
PÁGINA

157

178

OBJETIVO

- Medir la contribución de la innovación farmacéutica al aumento de la longevidad en Argentina durante el período 2003-2013, estimando el número de años de vida ganados en el 2013 a partir de drogas lanzadas previamente en Argentina.

MÉTODO

- **País:** Argentina
- **Período de referencia:** 2003-2013
- **Fuentes de datos:** WHO Mortality Database, United Nations World Population Prospects 2017, Theriaque, IMS Health MIDAS database
- **Variables:** Tasa de mortalidad prematura (número de años de vida potencial perdidos AVPP o YPLL, por sus siglas en inglés) antes de los 70, 65, 60 y 55 años; fármacos comercializados entre 1982 y el 2015
- **Análisis:** Diseño de diferencias-en diferencias-en diferencias para estimar el impacto que los nuevos lanzamientos de medicamentos tuvieron en la mortalidad prematura de 39 enfermedades durante el período 2003-2013. Este diseño permite controlar todos los determinantes de la disminución de la mortalidad que son invariables en todas las enfermedades dentro de un país y para todos los determinantes que son invariables en todos los países para una enfermedad. Subanálisis específico para la mortalidad prematura por cáncer.

RESULTADOS

- Un aumento del 10 % en el número de medicamentos lanzados en 2003-2013 resultaría en una reducción promedio del 3,9 % en el número de años de vida potencial perdidos antes de los 55 años en 2013 (y del 7,3 % antes de los 65 años). El análisis específico por cáncer indica que la cantidad de AVPP por esta patología antes de los 65, 60 y 55 años está inversamente relacionado con la cantidad de medicamentos para el tratamiento del cáncer que se habían lanzado 3-4 años antes. Los resultados no son estadísticamente significativos cuando se mide la mortalidad antes de los 70 años.
- En ausencia de una década de innovación farmacéutica, los AVPP antes de los 70 habrían sido un 7 % superiores al dato del 2013, lo que implica 131 203 años de vida potencial.
- Asumiendo que el gasto farmacéutico en Argentina fue de USD 6100 millones en 2013, que el 11,9 % del gasto fue en moléculas comercializadas después de 2002 y que las personas de menos de 70 años suponen el 83,9 % del gasto, se estima que el gasto de las personas de menos 70 en Argentina en fármacos nuevos es de USD 607 millones. Esto deriva en un gasto estimado en nuevos fármacos por año de vida ganado en menores de 70 años de USD 4625.

CONCLUSIONES

- Los nuevos medicamentos comercializados en Argentina fueron globalmente costoefectivos, incluso, aunque no hubieran reducido otros costos médicos o aumentado la productividad.



Choosing First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Based on Biomarker Ras Status: A Budget Impact Analysis From Brazilian Health Insurance System Perspective

Souza PV, Simões AC, Zanini FE

Value in Health 2016, 19:A718

IR A
PÁGINA

158

180

ÁMBITO

- **Cáncer colorrectal**

OBJETIVO

- Comparar el impacto presupuestario del tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con cetuximab o bevacizumab más FOLFIRI/FOLFOX (CT) o CT solo.

MÉTODO

- **Países:** Brasil
- **Período de referencia:** 2017-2021
- **Fuentes de datos:** National Cancer Institute, precios oficiales de costos de adquisición de los fármacos
- **Variables:** Costos medicamentos (FOLFIRI/FOLFOX, cetuximab, bevacizumab) en reales brasileños (BRL, precio oficial de la lista de medicamentos)
- **Análisis:** Modelo de impacto presupuestario realizado desde la perspectiva del pagador privado en un horizonte temporal de 5 años (2017-2021). El escenario base no consideró el test de RAS. Todos los pacientes recibieron bevacizumab + CT. El escenario alternativo consideró el test de RAS, según el cual los pacientes con RAS tipo salvaje fueron tratados con cetuximab + CT y los pacientes con RAS mutado (mut) recibieron CT solo.

RESULTADOS

- En 5 años, aproximadamente, 9000 pacientes serán diagnosticados con mCRC en Brasil. Si se administra bevacizumab + CT a todos los pacientes, independientemente de su estado de RAS, se gastarán más de BRL 2000 millones (unos BRL 412 millones por año).
- Si los pacientes fueran evaluados y el tratamiento combinado de cetuximab + CT se administrara solo al subconjunto RAS wt de pacientes, se gastarían aproximadamente BRL 1600 millones en 5 años (BRL 321 millones por año, en promedio).

CONCLUSIONES

- La selección de biomarcadores del subgrupo RAS wt permitiría una utilización más racional de los recursos, lo que generaría ahorros de hasta BRL 454 millones en 5 años.



Budget impact analysis of the adoption of new hypertension guidelines in Colombia

Guevara-Cuellar CA, Soto VE, Molina-Echeverry MI

Cost Eff Resour Alloc. 2018, 16:32

IR A
PÁGINA

159

181

ÁMBITO

- **Hipertensión arterial**

OBJETIVO

- Cuantificar el impacto presupuestario y los costos de tratamiento del diagnóstico de hipertensión arterial para el sistema de salud de Colombia, utilizando la nueva guía de práctica clínica.

MÉTODO

- **Países:** Colombia
- **Período de referencia:** 2018-2020
- **Fuentes de datos:** EMBASE, PUBMED, LILACS, IETS, Ministerio de Salud y Protección Social, SISPRO, Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia
- **Variables:** Costos del tratamiento de la hipertensión arterial, costo de los eventos cardiovasculares.
- **Análisis:** Análisis de impacto presupuestario a 3 años resultante de aplicar los nuevos puntos de corte de la hipertensión arterial de la guía (130/80 mm Hg vs. los previos de 140/90 mm Hg). En el escenario inicial, el número de pacientes con hipertensión arterial se calculó de acuerdo con los criterios de las guías anteriores. La prevalencia de hipertensión arterial bajo esos parámetros fue de 7,2 %; con las nuevas guías la prevalencia de hipertensión arterial ascendió a 10,94 %.

RESULTADOS

- Reducir los puntos de corte y los valores objetivos implicaría un aumento del 31 % en los costos de diagnóstico y tratamiento (USD 6,6 millones, aproximadamente, el 0,024 % del gasto en salud en 2014). Sin embargo, se reducirían en mayor medida los costos derivados de los episodios cardiovasculares producidos por la hipertensión arterial (en unos USD 115 millones).
- En términos netos, la adopción de las nuevas directrices de hipertensión arterial representaría una disminución cercana a los USD 108 millones anuales al sistema sanitario colombiano, equivalentes al 22 % de los costos anuales totales dedicados al manejo de la hipertensión arterial en Colombia. Esta reducción se debería, principalmente, al menor número de complicaciones cardiovasculares producidas: el costo anual en esta partida pasaría de USD 466 millones a USD 352 millones.
- El análisis probabilístico de sensibilidad sugiere que se producirían ahorros netos en el 84 % de las simulaciones realizadas, con ahorros entre USD 9,5 millones y USD 900 millones.

CONCLUSIONES

- La adopción de las nuevas directrices de hipertensión arterial representaría unos ahorros netos de USD 108 millones al sistema sanitario colombiano.



Análisis de costoefectividad de la trombólisis con alteplase en el accidente vascular cerebral

Araujo DA, Teich V, Benitez R, et al.

Arq. Bras. Cardiol. 2010, 95(1): 12-20

IR A
PÁGINA

160

179

ÁMBITO

- **Enfermedades cardiovasculares**

OBJETIVO

- Elaborar un análisis de costoefectividad de la trombólisis en el ACV (accidente cerebro vascular), hasta tres horas después del comienzo de los síntomas, comparando el tratamiento con alteplase versus un tratamiento conservador (placebo), desde la perspectiva del Sistema Único de Salud (SUS).

MÉTODO

- **País:** Brasil
- **Período de referencia:** 2008
- **Fuentes de datos:** National Institute of Neurological Disorders and Stroke
- **Variables:** Tasa de mortalidad, años de vida ajustados por la calidad (AVAC), costos directos (tratamiento, atención sanitaria, rehabilitación, seguimiento), costos indirectos (pérdida de productividad laboral por jubilación precoz)
- **Análisis:** Análisis de costoefectividad (costoutilidad), comparando los costos directos e indirectos involucrados en el tratamiento y seguimiento de pacientes con ACV y en el desenlace en salud en términos de AVAC. Modelo de Markov que simuló el tratamiento del ACV en la fase aguda y la transición entre los diferentes niveles de gravedad de las secuelas pos-ACV. En el análisis, se compararon las dos estrategias de tratamiento consideradas en el estudio NINDS: uso del alteplase y placebo. Después del tratamiento, los pacientes pasan a diferentes estados de salud en función del grado de la secuela producida como consecuencia del ACV. Se consideró una tasa de descuento de los costos y de los beneficios del 5 %. Se consideraron distintos horizontes de tiempo, variando de 1 a 30 años.

RESULTADOS

- En el primer año, la ganancia de QALY fue de 0,06 para ambos géneros, con un costo incremental de BRL 2558 para hombres y de BRL 2312 para mujeres. La razón de costo-efectividad incremental del tratamiento en ese período fue de BRL 40 539 / QALY (USD 28 956) para hombres y BRL 36 640 / QALY (USD 26 171) para mujeres.
- En el siguiente año, el RCEI sería de USD 18 765 por AVAC para los hombres y de USD 11 204 por AVAC para las mujeres. Si únicamente se tienen en cuenta los costos directos, los RCEI pasan a USD 78 951 por AVAC y USD 71 358 por AVAC, respectivamente.

CONCLUSIONES

- El uso del trombolítico alteplase en las primeras tres horas de evolución del ACV resulta una opción costoefectiva para el sistema único de salud brasileño.



The Cost-Effectiveness and Budget Impact of Introducing Indacaterol into the Colombian Health System

Ariza JG, Thuresson P, Machnicki G, Mungapen L, et al.

Value in Health Regional Issues 2012, 1(2): 165-171

IR A
PÁGINA

160

179

ÁMBITO

- EPOC

OBJETIVO

- Estimar la costoefectividad y el impacto presupuestario del indacaterol (una vez al día, agonista beta2 de acción prolongada) en comparación con 1) salmeterol / fluticasona, 2) formoterol / budesonida y 3) tiotropio para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

MÉTODO

- **País:** Colombia
- **Período de referencia:** 2012-2016
- **Fuentes de datos:** PREPOCOL, Departamento Administrativo Nacional de Estadística, Ministerio de protección social, programa de rehabilitación pulmonar del Hospital Universitario Teleton, GOLD strategy y panel de expertos
- **Variables:** Volumen espiratorio forzado (FEV), exacerbaciones, años de vida ganados, años de vida ajustados por calidad ganados, costos, costoefectividad, impacto presupuestario
- **Análisis:** Estudio de costoefectividad basado en un Modelo Markov con ciclos de 3 meses. Los estados de salud fueron divididos según la clasificación espirométrica GOLD. Perspectiva del financiador de atención médica contemplando los costos directos sanitarios. Tasa de descuento del 5 %. Modelo de impacto presupuestario para estimar el impacto de indacaterol en el sistema sanitario en un período de 3 a 5 años.

RESULTADOS

- El indacaterol fue una opción dominante (es decir, menos costosa y más efectiva) contra ambos esquemas (salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonida) por año de vida ajustado por calidad ganado, en un horizonte temporal de 5 años. El ahorro promedio de costos frente salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonida fue de USD 411 y USD 909 por paciente, respectivamente.
- En todos los análisis de sensibilidad probabilística, las simulaciones indicaron que el indacaterol era menos costoso que salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonida.
- En un análisis secundario frente a tiotropio, el indacaterol fue más efectivo y más costoso, con un *ratio* de costo-utilidad incremental de USD 2584 por año de vida ajustado por calidad ganado a los 5 años.
- Según el modelo de impacto presupuestario aplicado, la introducción de indacaterol en Colombia supondría un ahorro de costos sanitarios de USD 1,47 millones tras 3 años y de USD 2,48 millones tras 5 años.

CONCLUSIONES

- El reemplazo de salmeterol/fluticasona o formoterol/budesonida por el indacaterol generaría posibles ahorros de costos para el sistema de salud colombiano.



Hospitalization Costs for Heart Failure in People with Type 2 Diabetes: Cost-Effectiveness of its Prevention Measured by a Simulated Preventive Treatment

Caporale JE, Elgart J, Pfirter G, Martínez P, et al.

Value in Health 2011, 14: S20-S23

IR A
PÁGINA

161

179

ÁMBITO

- **Diabetes mellitus tipo 2**

OBJETIVO

- Estimar la costoconsecuencia de las intervenciones para prevenir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC) en personas con diabetes tipo 2.

MÉTODO

- **Países:** Argentina
- **Período de referencia:** marzo de 2004-abril de 2005
- **Fuentes de datos:** Registro de historias clínicas de internación de personas del Hospital Privado de Comunidad (HPC), Mar del Plata, Argentina.
- **Variables:** Costo de hospitalización, gastos de prevención secundaria, nivel de hemoglobina glicosilada, número de internaciones
- **Análisis:** Se analizó el costo simulado del control metabólico intensivo temprano en la prevención de eventos de hospitalización causados por episodios de insuficiencia cardíaca en personas con diabetes tipo 2. Se definió un evento de IC como prevenible cuando el paciente no tenía antecedentes de IC y un valor de HbA1c superior al 7 %; Los beneficios de la intervención se midieron como una reducción del riesgo de IC del 14 % por cada disminución del 1 % en HbA1c. Perspectiva del pagador (costos de atención ambulatoria, visitas médicas, pruebas de laboratorio y otras pruebas).

RESULTADOS

- La IC representó el 14 % de las hospitalizaciones de los 462 pacientes analizados, con una tasa de rehospitalización del 44 % por la misma causa.
- El 28 % de los eventos de IC eran prevenibles (4,48 sobre 16 eventos).
- Debido a que el costo total estimado por hospitalización por insuficiencia cardíaca fue de USD 437,31, la prevención lograda con el tratamiento simulado fue de USD 2326.
- El número necesario para prevenir un evento de IC bajo cualquiera de las alternativas propuestas para reducir la HbA1c sería 3,57 (IC95 %: 2,00-16,67).
- El costo de los tratamientos simulados fue de USD 13 615 (alternativa 1), USD 14 079 (alternativa 2) y USD 12 048 (alternativa 3), mientras que el costo real fue de USD 3297. Los costos adicionales de la estrategia oscilaron, por tanto, entre los USD 6424 y USD 8456.

CONCLUSIONES

- El control de la HbA1c en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 reduciría la cantidad de eventos de IC y podría ser económicamente beneficioso para los pagadores sanitarios.



Costos de atención médica de personas con diabetes anteriores y posteriores a su hospitalización en Argentina

Caporale JE, Calvo H, Gagliardino JJ

Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 2006, 20(6)

IR A
PÁGINA

161

162

179

ÁMBITO

- **Diabetes mellitus**

OBJETIVO

- Analizar los costos de atención ambulatoria de personas con diabetes hospitalizadas por causas relacionadas con esta enfermedad, anteriores o posteriores a la hospitalización, y compararlos con los de personas diabéticas que no fueron hospitalizadas durante el mismo período.

MÉTODO

- **Países:** Argentina
- **Período de referencia:** julio de 2000-julio de 2001
- **Fuentes de datos:** Base de datos de consumos de pacientes diabéticos de una empresa de medicina prepaga.
- **Variables:** Tasa de hospitalización, costos de hospitalización, costos de atención ambulatoria
- **Análisis:** Se determinaron los gastos de atención hospitalaria y ambulatoria de personas con diabetes afiliadas a una empresa argentina de medicina prepaga que habían sido hospitalizadas durante el período de estudio y se compararon con los de afiliados diabéticos que no habían sido hospitalizados durante el período. Para evaluar los costos, se empleó el método del costo de la enfermedad, utilizando como perspectiva de análisis la de la entidad financiadora de salud.

RESULTADOS

- Se identificaron 2760 personas con diabetes (2,4 % del total de afiliados a la empresa de medicina prepaga); de ellas, 1683 (59 %) trataban la diabetes y los factores de riesgo cardiovasculares asociados con medicación específica; la diabetes se asociaba con uno (41 %) o dos (24 %) factores de riesgo cardiovascular. De estas 1683 personas, 102 (6 %) fueron hospitalizadas por causas relacionadas con la diabetes durante el período estudiado; la frecuencia de hospitalización aumentó significativamente cuando la diabetes se asociaba con hipertensión arterial y dislipidemia. La enfermedad cardiovascular originó el 43,1 % de las hospitalizaciones, con un costo per cápita mayor que el registrado por otras causas (USD 1673 ± USD 296,8; $p < 0,05$).
- Los costos totales de la atención ambulatoria posteriores a la hospitalización fueron un 12 % mayores que los del período anterior a la hospitalización: USD 903,6 ± 108,6 frente a USD 797,6 ± 14,9 (diferencia no significativa). Los costos totales anuales per cápita de atención de las personas que fueron hospitalizadas resultaron mayores que los relativos a las que no fueron hospitalizadas: USD 2907,8 ± 262,5 frente a USD 473,4 ± 9,8, respectivamente ($p < 0,01$).

CONCLUSIONES

- El tratamiento intensivo de la hiperglucemia y de los factores de riesgo cardiovascular asociados puede prevenir hospitalizaciones, con un costo menor que el de la hospitalización y el de la atención ambulatoria durante el período poshospitalario.



Análisis de impacto presupuestal de la introducción de fingolimod en el tratamiento de esclerosis múltiple en Colombia

Rosselli D, Ariza JG, Acosta T, Rueda JD

Acta Neurol Colomb 2012, 28(1):4-10

IR A
PÁGINA

163

179

ÁMBITO

- **Esclerosis múltiple**

OBJETIVO

- Desarrollar un análisis de impacto presupuestario, para los años 2012 a 2016 de la introducción de fingolimod en el sistema de salud de Colombia.

MÉTODO

- **País:** Colombia
- **Período de referencia:** marzo 2012-marzo 2016
- **Fuentes de datos:** La información clínica y de prevalencia fueron obtenidas de la literatura; los costos fueron tomados de registros hospitalarios
- **Variables:** Impacto presupuestario, costo de fingolimod en tratamiento de esclerosis múltiple, prevalencia de la esclerosis múltiple
- **Análisis:** Modelo de impacto presupuestario para determinar el efecto que la introducción del fingolimod para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente tendría sobre los recursos del sistema de salud. Se usó como comparador el manejo estándar de la patología: interferón beta 1a, interferón beta 1b, acetato de glatirámico y natalizumab. Perspectiva del sistema de salud (costos de medicamentos, insumos, laboratorios, imágenes diagnósticas, electrodiagnóstico, fisioterapia y estancia hospitalaria). No se emplearon tasas de descuento. Simulación de Monte Carlo como parte del análisis de sensibilidad.

RESULTADOS

- El fingolimod se asoció con 91 recaídas evitadas en este período de cinco años. El costo promedio de una recaída fue de USD 2 398 910, con un rango entre USD 646 479 y USD 10 469 277.
- En el escenario sin fingolimod, los costos anuales totales netos en el período 2012-2016 fueron de EUR 8,17 millones, EUR 8,69 millones, EUR 9,11 millones, EUR 9,62 millones y EUR 10,13 millones, respectivamente. En el escenario con fingolimod, los costos anuales netos fueron de EUR 8,19 millones, EUR 8,74 millones, EUR 9,16 millones, EUR 9,71 millones y EUR 10,29 millones, respectivamente para cada uno de los años analizados. Por tanto, el impacto presupuestal por paciente por año (2012-2016) fue de EUR 20 000, EUR 50 000, EUR 50 000, EUR 90 000 y EUR 160 000, respectivamente.
- La simulación de Monte Carlo evidenció que con un intervalo de confianza del 90 % hay una alta probabilidad de que el costo sea igual en ambos escenarios.

CONCLUSIONES

- Bajo estos supuestos, la introducción de fingolimod en el sistema de salud colombiano no implicaría un impacto presupuestario significativo, pero sí supondría una reducción importante en el número de recaídas de esclerosis múltiple.



Análisis costo versus efectividad del etanercept, infliximab y adalimumab en pacientes con artritis reumatoide refractaria

Cubillos Mendoza LM, Pinto Álvarez J, et al.

<http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/13699>

IR A
PÁGINA

163

164

181

ÁMBITO

- **Artritis reumatoide**

OBJETIVO

- Evaluar y comparar el costo del tratamiento y la efectividad de tres anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab) para la artritis reumatoide en una empresa promotora de salud (EPS) en Colombia.

MÉTODO

- **País:** Colombia
- **Período de referencia:** enero 2016-enero 2017
- **Fuentes de datos:** Base de datos de la EPS
- **Variables:** Porcentaje de pacientes no respondedores, DAS28, *ratio* costo-efectividad incremental
- **Análisis:** Estudio retrospectivo y diseño no experimental. Se incluyeron pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con artritis reumatoidea que hubieran fracasado en el tratamiento con FAME e iniciaran tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab en monoterapia o combinados con los FAME. Análisis estadístico de los resultados. Se incluyeron los costos directos del tratamiento, excluyendo los costos por complicaciones.

RESULTADOS

- La población de pacientes de la EPS a enero de 2016 era de 3961 928 personas. La prevalencia de la AR correspondía al 0,4 % de la población de la EPS (17 438 personas). De la población en estudio con AR (17 438 pacientes), el 1,8 % (316 pacientes) estaba siendo tratados con etanercept, infliximab o adalimumab (40 %, 24 % y 36 %, respectivamente).
- De los 316 pacientes, el 4,1 % tuvo una evolución clínica interanual estable (23 % tratados con infliximab, 46 % con adalimumab y 31 % con etanercept). El 47,5 % tuvo una mejoría clínica (24 % con infliximab, 37 % con adalimumab y 39 % con etanercept). El adalimumab se asoció a una efectividad (DAS28) del 54 %, el etanercept del 50 % y el infliximab del 50,6 %.
- La razón de costo-efectividad incremental: por cada 1 % de efectividad en los pacientes tratados con el adalimumab, hay un ahorro de COP 41,5 millones comparado con el infliximab y de COP 41,5 millones comparado con el etanercept. Por cada 1 % de efectividad ganada con infliximab vs. etanercept, hay un ahorro de COP 61,5 millones.

CONCLUSIONES

- En pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada o grave con fallo previo en algún tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, el adalimumab puede ser la opción más costoefectiva para el sistema de seguridad social en Colombia.



Análisis de costo-beneficio: prevención del VIH/sida en migrantes en Centroamérica

Alarid-Escudero F, Sosa-Rubí SG, Fernández B, et al.

Salud Publica Mex. 2013, 55(0 1): S23-S30

IR A
PÁGINA

165

166

180

ÁMBITO

- VIH-sida

OBJETIVO

- Cuantificar los costos y beneficios de tres intervenciones de prevención del VIH en inmigrantes en América Central: asesoramiento y pruebas rápidas voluntarias (CPV), tratamiento de infecciones de transmisión sexual (TxITS) y distribución de condones.

MÉTODO

- **Países:** Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá y El Salvador
- **Período de referencia:** marzo 2007-marzo 2009
- **Fuentes de datos:** 11 estaciones de tránsito ubicadas en las fronteras de los cinco países donde se implementó el "Proyecto Mesoamericano de Atención Integral de ITS/VIH/SIDA para Poblaciones Móviles en Centroamérica".
- **Variables:** Ahorros en tratamientos con antirretrovirales por casos prevenidos (ahorros potenciales en gasto en TARV)
- **Análisis:** Identificación y cuantificación de costos. Cuantificación de beneficios. Cálculo de la relación costo-beneficio (en USD de 2007). Los valores mayores a un dólar indican que la intervención es costo-beneficiosa, es decir, que los beneficios son mayores que los costos.

RESULTADOS

- Se estimó que se previnieron 9, 21 y 8 casos de VIH cada 10 000 migrantes con el asesoramiento y pruebas voluntarias, el tratamiento para infecciones de transmisión sexual y la distribución de condones, respectivamente.
- En Panamá, la intervención más costo-beneficiosa es la distribución de condones (USD 131/dólar), mientras que la de menor beneficio en relación con su costo es CPV en Honduras (USD 0,2/dólar). El Salvador (USD 2/dólar) es el país con la mayor razón beneficio-costo en CPV, mientras que en Guatemala (USD 1,1/dólar) y en Nicaragua (USD 1/dólar) los beneficios económicos son prácticamente iguales a los costos.
- La razón beneficio-costo de la intervención TxITS se mantiene por encima de 1 bajo los criterios del análisis de sensibilidad; es decir, es una intervención costo-beneficiosa en todos los escenarios propuestos.

CONCLUSIONES

- Los programas de prevención del HIV en países centroamericanos no solo mejorarían la salud de los migrantes, sino que, potencialmente, representarían ahorros monetarios para la sociedad a largo plazo.



Hep C Calculator: an online tool for cost-effectiveness analysis of DAAs

Chhatwal J, Chen Q, Bethea E, Ladd MA, Mueller PP, et al.

The Lancet Gastroenterology & Hepatology 2018, 3(12):819IR A
PÁGINA

167

181

ÁMBITO

- Hepatitis C

OBJETIVO

- Determinar la relación costo-efectividad del tratamiento del virus de la Hepatitis C en Colombia.

MÉTODO

- **País:** Colombia
- **Período de referencia:** 2018
- **Fuentes de datos:** Strategic Information and Modelling Reference Group of WHO's Global Hepatitis Programme; Hep C Calculator.
- **Variables:** *Ratio* costo-efectividad incremental por QALY ganado y por DALY evitado.
- **Análisis:** Costoefectividad del tratamiento de la hepatitis C (antivirales de acción directa, AAD) utilizando la Calculadora de la Hepatitis C (*Hep C Calculator*) creada para tal efecto, en función de asunciones y población específica del país. Perspectiva del pagador (costo del tratamiento, costo de las pruebas diagnósticas, costo de manejar las distintas etapas de la enfermedad). Modelo matemático de cálculo que simula el curso de vida de una cohorte de pacientes con el virus de la hepatitis C, tratados y sin tratar con AAD.

RESULTADOS

- El tratamiento con AAD en Colombia aumentaría los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en 2,7 años por persona tratada.
- El costo del tratamiento con AAD durante 12 semanas se estima en USD 300.
- El gasto en asistencia sanitaria de por vida sería de USD 12 453 y USD 1376, en caso de no recibir tratamiento versus recibirlo con AAD, respectivamente, lo que resultaría en una reducción de USD 11 076 por persona tratada.
- La relación costo-efectividad incremental (ICER) del tratamiento con DAA es de USD -4042 por AVAC. Se trataría, por tanto, de una opción dominante frente a no tratar con AAD, al ser menos costoso a lo largo de la vida y más eficaz.
- El tratamiento con AAD evitaría 4564 muertes relacionadas con el hígado, 2431 casos de carcinoma hepatocelular y 3875 casos de cirrosis descompensada por cada 10 000 personas tratadas.

CONCLUSIONES

- Tratar con AAD a los pacientes con hepatitis C en Colombia sería una opción dominante sobre la alternativa de no tratarlos, al ahorrar costos sanitarios a lo largo de la vida del paciente y al generar un mayor número de QALY.



Análisis económico de la estrategia de vacunación contra la hepatitis A con dosis única en Argentina

Vizzotti C, Pippo T, Urueña A, Altuna J, et al.

Vaccine 2015, 33:255-S261

IR A PÁGINA

167

168

170

180

ÁMBITO

- **Hepatitis A**

OBJETIVO

- Estimar los costos preventivos, médicos y no médicos relacionados con la hepatitis A y compararlos con los números anteriores a la vacunación masiva y posteriores a esta en Argentina.

MÉTODO

- **País:** Argentina
- **Período de referencia:** 2000-2010
- **Fuentes de datos:** Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria
- **Variables:** Costos relacionados con la vacunación, costos no médicos (ausentismo escolar, pérdida de tiempo productivo por morbimortalidad, tiempo de vida productivo perdido por los cuidadores durante la hospitalización y el seguimiento).
- **Análisis:** Análisis retrospectivo para estimar los costos de tratamiento de los casos de hepatitis A y hepatitis no especificada notificados. Se estimaron los costos relacionados con la vacunación, la hepatitis fulminante, el trasplante hepático y la muerte. Se compararon los costos durante dos períodos: 2000-2004, donde la vacunación se practicaba solo como parte de una estrategia limitada al control de los brotes epidémicos; 2006-2010, cuando se introdujo la vacunación universal de los lactantes. Perspectiva de la sociedad y perspectiva del sistema de atención de salud. Análisis de sensibilidad.

RESULTADOS

- El total de casos de hepatitis A y hepatitis no especificada disminuyó de 157 871, en el período 2000-2004, a 17 784, en el período 2006-2010.
- Los costos médicos y no médicos disminuyeron de USD 11 811 600 y USD 30 118 222 a USD 1 252 694 y USD 4 995 895 en estos períodos, respectivamente. Los costos de vacunación aumentaron de USD 6 506 711 a USD 40 912 132. Los costos preventivos totales, tanto médicos como no médicos, disminuyeron de USD 48 436 534 a USD 47 160 721, lo cual equivale a un ahorro del 2,6 % en el total de los costos entre los dos períodos. Los costos no médicos fueron el mayor componente de los costos totales del 2000 al 2004 y representaron el 62,2 %. En contraste, durante el período 2006-2010, la prevención de la hepatitis A mediante vacunación representó 86,8 % de los costos totales y los costos no médicos correspondieron solo al 10,6 %.
- Cuando se consideró la perspectiva del sistema de atención de salud o se excluyeron los casos de hepatitis no especificada, los costos totales del 2006 al 2010 fueron un 130,2 % y 30,8 % mayores que en el período anterior, respectivamente.

CONCLUSIONES

- La estrategia de dosis única, que es más sencilla y menos costosa que el esquema estándar de dos dosis, puede ser una buena opción en las futuras políticas de vacunación de otros países donde la hepatitis A es endémica.



Asthma Control and Cost in Latin America

Gold LS, Montealegre F, Allen-Ramey FC, Jardim J, Sansores R, Sullivan SD

Value in Health Regional Issues 2014, 5:25-28

IR A
PÁGINA

168

170

180

ÁMBITO

- Asma

OBJETIVO

- Investigar si el asma parcialmente controlado y no controlado en 5 países latinoamericanos se asocia con un aumento en los costos respecto a los pacientes bien controlados.

MÉTODO

- **Países:** Argentina, Brasil, México, Puerto Rico y Venezuela
- **Período de referencia:** 2011
- **Fuentes de datos:** Encuesta *Latin America Asthma Insights and Management (LA AIM)*.
- **Variables:** Síntomas, costos, admisiones hospitalarias, visitas médicas y a urgencias
- **Análisis:** Encuesta a pacientes de 12 años o más. 53 preguntas diseñadas para evaluar la carga del asma y las creencias sobre el uso apropiado de medicamentos para el control del asma. Además, se consultaron variables demográficas, como sexo, edad, nivel educativo y diagnóstico de alergias nasales. Los pacientes se caracterizaron según las guías de GINA.

RESULTADOS

- Se incluyeron en el análisis 2168 pacientes con asma. El 93 % eran parcialmente controlados o no controlados. La mayor proporción se encontraba en Brasil (9,3 %) y México (9,0 %); solo el 3 % de los pacientes en Venezuela tenían el asma bien controlada.
- En todos los países, los hombres tenían más probabilidades que las mujeres de tener el asma bien controlada, pero la diferencia fue estadísticamente significativa solo en Argentina, Brasil y Puerto Rico. En todos los países, una mayor educación se asoció con mayores proporciones de asma bien controlada, pero esta relación fue estadísticamente significativa solo para los encuestados de Brasil.
- En todos los países, los pacientes no controlados tenían una frecuencia estadísticamente significativa de mayor uso de medicamentos para el asma (esteroides orales, inhaladores para alivio / rescate rápido y medicamentos de mantenimiento a largo plazo), así como de visitas a la sala de emergencias y a los proveedores de atención médica, que los pacientes con asma bien controlado. Los costos fueron generalmente más altos en Argentina y en Puerto Rico. Los costos de las hospitalizaciones también aumentaron al disminuir el nivel de control del asma (de forma estadísticamente significativa). Las mayores diferencias absolutas en el costo se observaron por ausentismo escolar o laboral y por hospitalizaciones.

CONCLUSIONES

- El asma parcialmente controlada o no controlada se asoció con un mayor consumo de recursos sanitarios y, por ende, mayores costos sanitarios en Latinoamérica.



National Registry of Hypertension. Epidemiological Characteristics of Hypertension in Argentina. The RENATA 2 study

Delucchi, A, Majul, C, Vicario, A, Cerezo, et al.

Argentine Journal of Cardiology 2017, 85(4), 354-360

IR A
PÁGINA

169

181

ÁMBITO

- **Hipertensión arterial**

OBJETIVO

- Evaluar la prevalencia, el conocimiento, el tratamiento y el control de la hipertensión arterial en la Argentina.

MÉTODO

- **País:** Argentina (25 ciudades de 18 provincias)
- **Período de referencia:** agosto 2015-marzo 2016
- **Fuentes de datos:** Encuestas completadas por personas que concurrían a las oficinas del Registro Nacional para obtener su documento nacional de identidad.
- **Variables:** Prevalencia, medicamentos consumidos, adherencia, control de la enfermedad
- **Análisis:** Estudio de corte transversal que incluyó individuos adultos, que revelaron datos sobre medicamentos, factores de riesgo, hábitos de fumar, nivel de educación y acceso al sistema de salud. Los participantes fueron encuestados con 4 preguntas centradas en evaluar el cumplimiento del tratamiento antihipertensivo en los últimos 6 meses. Control de la presión arterial con presurómetros automáticos validados.

RESULTADOS

- Se encuestó a 5931 personas: 2647 hombres (44,6 %) y 3284 mujeres (55,4 %). La edad promedio era de 43±17 años. La prevalencia de hipertensión arterial en la población general fue 36,3 % (IC95 %: 35,1-37,6 %). Era mayor en hombres, 43,7 % (IC95 %: 41,8-45,6 %), que en mujeres, 30,4 % (IC95 %: 28,8-31,9 %). La prevalencia aumentó con la edad en ambos sexos. Era de 12,2 % en personas menores de 35 años y 77,4 % en personas ≥ de 65 años. En la población de hipertensos, el 38,8 % desconocía su condición.
- Analizando los pacientes hipertensos que recibían tratamiento con medicación, el 74,3 % tomaba un medicamento; 21,4 % dos drogas, y 1,3 % tres drogas o más. Los medicamentos utilizados con mayor frecuencia eran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (42,5 %), bloqueantes de receptores de angiotensina II (35,6 %), betabloqueantes (20,1 %), bloqueantes de los canales de calcio (12,7 %) y diuréticos (11,4 %).
- Solo el 43,6 % de las personas que recibían medicación antihipertensiva tenían su presión arterial controlada. Las personas que utilizaban una terapia de combinación de dosis fija, tuvieron un mejor de control tensional que aquellos que tomaban una terapia combinada sin un régimen de dosis fija (52,5 % vs. 39,1 %; p = 0,025). El 50 % de los pacientes tomaban su medicación en forma adecuada (adherencia) y en ellos el control de las cifras tensionales fue significativamente mayor que en los no adherentes (46,9 % vs. 40,01 %).

CONCLUSIONES

- La prevalencia de hipertensión arterial en la Argentina es de 36,3 %. La elevada proporción de pacientes que no saben que son hipertensos sugiere la necesidad de mejorar los métodos de detección de la hipertensión arterial.



Estimación del costo asociado a la pérdida de productividad por mortalidad atribuible a la diabetes en Argentina

Elgart J, Caporale JE, Pfirter G, Gonzalez L, Siri F, et al.

Value in Health 2009, 12(7): A505

IR A
PÁGINA

171

182

ÁMBITO

- **Diabetes mellitus**

OBJETIVO

- Estimar la pérdida de productividad por mortalidad atribuible a la diabetes en Argentina, por provincia y rango etario (15-79 años) para el año 2005.

MÉTODO

- **País:** Argentina
- **Período de referencia:** 2005
- **Fuentes de datos:** Ministerio de Salud de la Nación
- **Variables:** Costo, mortalidad, pérdida de productividad por mortalidad, diabetes
- **Análisis:** Ajustar el número de muertes por diabetes informadas por el Ministerio de Salud de la Nación. Estimar las muertes por infarto agudo de miocardio (IAM) y por accidente cerebrovascular (ACV) atribuibles a la diabetes. Estimar el valor estadístico de una vida (VEV) por región y rango etario utilizando el método del Capital Humano. Asignar valores monetarios al total de muertes atribuibles a la diabetes por provincia y rango etario.

RESULTADOS

- Se estiman en 20 248 las muertes atribuibles a la diabetes en Argentina.
- El valor monetario promedio perdido por muerte prematura es de ARS 24 262.
- La pérdida de productividad por muerte prematura atribuible a la diabetes en Argentina supera los ARS 491 millones.
- El mayor costo se registró en Buenos Aires (ARS 267 millones), seguido por la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ARS 44 millones), Santa Fe (ARS 35 millones) y Córdoba (ARS 33 millones).
- Ajustando por población, Santa Cruz registra el mayor costo individual (ARS 30,5), luego de Buenos Aires (ARS 28,4), San Luis (ARS 24) y Tierra del Fuego (ARS 21,7).

CONCLUSIONES

- En Argentina, la pérdida de productividad por mortalidad atribuida a la diabetes genera un alto costo, con importantes diferencias regionales. Las muertes son mayoritariamente causadas por complicaciones cardiovasculares (IAM y ACV). Estas estimaciones son conservadoras debido al subregistro de diabetes como causa subyacente de muerte.



The economic value of identifying and treating Chagas disease patients earlier and the impact on *Trypanosoma cruzi* transmission

Bartsch SM, Avelis CM, Asti L, Hertenstein DL, et al.

PLoS Negl Trop Dis 2018, 12(11): 1-22

IR A
PÁGINA

174

183

ÁMBITO

- **Enfermedad de Chagas**

OBJETIVO

- Analizar el valor económico del tratamiento precoz incluido en la prevención de la enfermedad de Chagas.

MÉTODO

- **País:** México (Yucatán)
- **Período de referencia:** 2016 (se simuló un escenario de 50 años)
- **Fuentes de datos:** Reported Chagas Disease Surveillance Data in Mexico. Public Health Rep. 2016 Mexico's National Health and Nutrition survey. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
- **Variables:** Costo, ahorro en costos, *ratio* costo-efectividad, *ratio* costo-beneficio (valor presente neto), DALY (años de vida potencialmente perdidos por discapacidad)
- **Análisis:** Expansión del modelo existente de transmisión de la enfermedad de Chagas para incluir identificación y tratamiento de pacientes. Desarrollo de un modelo económico que traslade el número de casos identificados y tratados, y el número de nuevos casos crónicos de enfermedad generados en el modelo en resultados económicos y de salud. Modelo de Markov.

RESULTADOS

- En ausencia de tratamiento temprano, el modelo predice 50 casos agudos y 22 casos crónicos nuevos en 50 años, con una prevalencia del 1,8 %. Cada caso crónico representa un costo total a lo largo de su vida de USD 44 955 desde la perspectiva del pagador y de USD 444 483 para la sociedad. Esto representaría USD 1,8 millones a la sociedad asumiendo que hay casos no diagnosticados y USD 2,6 millones si se diagnostica y trata al 100 % de los pacientes.
- La identificación y el tratamiento de pacientes en estado agudo evitaron 0,5-5,4 casos agudos, 0,6-5,5 casos crónicos y 0,6-10,8 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Se evitarían, así, gastos sociales de hasta USD 2,1 millones (costo de caso crónico no diagnosticado y 100 % de tratamiento temprano anualmente) o USD 1,7 millones (100 % crónico diagnosticado y tratado y 100 % de tratamiento temprano anualmente). El costo por caso es de entre USD 694 y USD 7419 para el pagador y de entre USD 6976 y USD 79 950 desde la perspectiva social.
- El tratamiento en la etapa indeterminada evitó 2,2-4,9 casos agudos, 6,1-12,8 casos crónicos, y 11,7-31,1 AVAD, por lo que se ahorraron entre USD 7666 y USD 21 938 desde la perspectiva del pagador y entre USD 90 530-USD 243 068 desde la perspectiva social.

CONCLUSIONES

- Tratar los casos de chagas en las etapas precoces de la enfermedad (agudo o indeterminado) reduce la transmisión y proporciona beneficios económicos y en la salud, aun identificando y tratando solo al 5 % de los casos anualmente.



Complejidad y fragmentación: las mayores enfermedades del sistema sanitario argentino

Tobar F, Olaviaga S, Solano R*Documento de Políticas Públicas CIPPEC 2012, N.º 108. Agosto 2012*IR A
PÁGINA

188

OBJETIVO

- Analizar el impacto que tienen la complejidad y la fragmentación –aspectos característicos del sistema sanitario argentino– sobre el desempeño del sistema de salud.

MÉTODO

- **País:** Argentina
- **Período de referencia:** 2012
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, Censo Nacional de Población y Vivienda, Encuesta Nacional de Utilización y Gasto en Servicios de Salud, Ministerio de Salud de la Nación
- **Análisis:** Se examina la organización y la cobertura en el sistema de salud argentino, su financiamiento y, en especial, los flujos financieros al interior de cada subsistema y entre estos en el 2010.

RESULTADOS

- El funcionamiento del sistema sanitario argentino es complejo. La oferta del sistema se compone de 3 subsistemas: público (financiado por impuestos), obras sociales (financiado por aportes y contribuciones salariales) y sistema privado (gasto de las familias). Un sistema no es complejo por la cantidad de agentes que involucra, sino por la diversidad de interacciones y como resultado de los intercambios entre elementos.
- De las interacciones detectadas entre los subsistemas, merecen especial atención tres modalidades de subsidio cruzado: el del subsector público a las obras sociales y a las empresas de medicina prepaga cada vez que uno de sus beneficiarios es atendido en servicios públicos de salud; el que ocurre cuando hay beneficiarios del sistema del seguro social que recurren a obras sociales como plataforma para acceder a la cobertura de empresas de medicina prepaga, y el que se registra cuando hay casos de doble cobertura.
- Un sistema integrado es aquel que identifica a un responsable único o, al menos, principal, por los cuidados de salud de un ciudadano. Mientras haya personas que recurran a un servicio (o a un financiador) para algunas prestaciones y a uno diferente para otras, no habrá integración, lo que sin duda merma la eficiencia del sistema. La multiplicidad de agentes no implica necesariamente fragmentación, pero, cuando hay muchos responsables sin un esquema explícito y coordinado de división del trabajo, las responsabilidades se disuelven.
- En el sector público, la provincia más rica tiene un presupuesto per cápita siete veces mayor al de la más pobre. En las obras sociales nacionales, la diferencia se reduce a 3,6 veces. En las obras sociales provinciales, a 2,6, y, entre las prepagas, a dos.

CONCLUSIONES

- La complejidad y la fragmentación del sistema sanitario argentino afectan a la producción de salud al restringir su eficiencia sistémica y generan inequidad en el acceso, la financiación y los resultados de salud, y un pobre desempeño en cuanto a la relación entre los recursos asignados y la salud lograda.



Retos postergados y nuevos desafíos del sistema de salud argentino

Tobar F, Olaviaga S, Solano R*Documento de Políticas Públicas 2011, N.º 99*IR A
PÁGINA

188

189

OBJETIVO

- Identificar y exponer recomendaciones de política pública para las tres tendencias históricas que obstaculizan el logro de respuestas adecuadas a las necesidades sanitarias de la población argentina.

MÉTODO

- **País:** Argentina
- **Período de referencia:** 2011
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica, Censo Nacional de Población y Vivienda 2010, Organización Mundial de la Salud, Banco Mundial
- **Variables:** Porcentaje de cobertura según subsector del sistema de salud, gasto per cápita, brechas en la financiación
- **Análisis:** Evaluar la fragmentación institucional, analizar inequidades en la cobertura y en la financiación de la salud, revisar cambios en el perfil epidemiológico de la población argentina.

RESULTADOS

- La gran fragmentación institucional dificulta la visibilidad de la principal agencia responsable de la salud y genera una duplicación de esfuerzos y prestaciones.
- El gasto per cápita de quienes cuentan con seguros de salud duplica al de quienes solo pueden acceder a los servicios públicos. En el interior de ambos grupos también se registran fuertes brechas en la financiación. Esto resulta más marcado para el sector público. Dichos hallazgos ponen de manifiesto las inequidades del sistema de salud argentino.
- Aparecen cambios en el perfil epidemiológico de la población argentina. El análisis de su evolución muestra la creciente importancia de las enfermedades no transmisibles asociadas a la vejez y a hábitos de vida poco saludables, como principal causa de enfermedad y mortalidad en el país.
- Se identifican una serie de problemáticas que requieren de la implementación de políticas públicas: subutilización de intervenciones de la salud costoefectivas con gran impacto, existen respuestas desiguales frente a los mismos problemas de salud, se registran grandes inequidades en la financiación de la salud entre subsistemas y regiones, se observan grandes diferencias en la utilización de los bienes y servicios de salud y se enfrentan mayores desafíos en la construcción de respuestas a las ENT que frente a aquellas enfermedades y episodios agudos.
- Otros países que presentan similar ingreso per cápita e invierten un porcentaje menor de su ingreso nacional en este rubro obtienen mejores resultados sanitarios.

CONCLUSIONES

- Pese a las respuestas incipientes del Gobierno, deben reforzarse las líneas de acción necesarias en el sistema de salud argentino para resolver las inequidades y enfrentar las enfermedades no transmisibles.



Las obras sociales y otras instituciones de la seguridad social para la salud en Argentina. Origen y situación actual de un sistema altamente desigual

Cetrángolo O, Goldschmit A

Centro de Estudios para el Cambio Estructural 2018

IR A
PÁGINA

189

191

OBJETIVO

- Brindar una evaluación sobre la organización y funcionamiento del Sistema de Seguridad Social en Salud en Argentina.

MÉTODO

- **País:** Argentina
- **Período de referencia:** 2018
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica
- **Variables:** Fragmentación, segmentación, cobertura de salud, recursos en salud
- **Análisis:** Análisis de la organización, cobertura y financiamiento del Sistema de Seguridad Social Argentino. Se revisan las características centrales de su funcionamiento y los vínculos con el sector privado y público.

RESULTADOS

- Un elevado porcentaje de la población no tiene acceso a ningún tipo de seguro y logra cobertura gratuita a través de la provisión pública. El resultado es un sistema sumamente ineficiente e inequitativo en la asignación de los recursos.
- En cuanto a los recursos, existe una importante disparidad en el nivel de ingresos de las distintas instituciones que conforman el sistema para financiar las prestaciones de salud, cuyos valores dependen de los diferentes niveles salariales, de los porcentajes de alícuotas aplicadas, del financiamiento no contributivo proveniente de rentas generales del Gobierno nacional o provinciales y, en menor medida, de la diferente composición del grupo familiar.
- En el subsector de obras sociales nacionales, los escasos mecanismos solidarios disponibles (como el Fondo Solidario de Redistribución) no tienen efectos importantes para eliminar las diferencias de capacidades financieras entre las diferentes instituciones y las pocas instancias igualadoras han perdido importancia, a pesar de las modificaciones que se experimentaron en su operatoria en los últimos años.
- Los datos censales dan cuenta de grandes disparidades territoriales en el nivel de cobertura formal de la seguridad social. En algunos casos, la cobertura depende, mayormente, del empleo público a cargo de los institutos provinciales; en otros, del empleo privado formal, mientras que, en otras situaciones, debido a la mayor edad de la población, tiene un papel más preponderante el PAMI.
- Existe una elevada concentración de la cobertura al interior de la Seguridad Social en un grupo reducido de financiadores. Tomando el sistema de seguridad social en su conjunto, las tres instituciones con mayor cobertura (PAMI, IOMA y OSECAC) concentran la tercera parte de la seguridad social, cerca de 9 millones de afiliados.

CONCLUSIONES

- La seguridad social es parte de un sistema de salud sumamente fragmentado al que, a su vez, contribuye con su propia segmentación interna. El sistema de salud asegura cierta cobertura a la totalidad de la población, pero se enfrenta a enormes desafíos en términos de equidad, eficiencia, calidad de los servicios y transparencia.



Cobertura de enfermedades de alto costo y el accionar del Sistema Único de Reintegros en Argentina. Pautas para un análisis de equidad distributiva

Maceira D

Documentos de Trabajo CEDES 2018, 143

IR A
PÁGINA

190

192

203

OBJETIVO

- Sintetizar los diferentes enfoques acerca de cómo brindar cobertura a enfermedades de alto costo, resumir los aportes locales en cuanto a las propuestas y normativas, y analizar la información pública sobre el uso de los recursos del Sistema Único de Reintegros dentro del sistema de salud argentino.

MÉTODO

- **País:** Argentina
- **Período de referencia:** 2015-2018
- **Fuentes de datos:** World Development Indicators-World Bank, CIA World Factbook, Sistema Único de Reintegros, Superintendencia de Servicios de la Salud y AFIP, Dirección General de Estadísticas y Censos de la Ciudad de Buenos Aires
- **Análisis:** Evaluar los diferentes enfoques acerca de cobertura a enfermedades de alto costo; analizar los aportes locales en términos de propuestas y normativas asociadas, analizar la información sobre el uso de los recursos del Sistema Único de Reintegro (SUR) y comparar internacionalmente este mecanismo de reasignación de recursos.

RESULTADOS

- La comparación internacional de este mecanismo de reasignación de recursos muestra una gran fortaleza en cuanto a la cobertura promovida, tanto de las patologías incorporadas como de los procedimientos de diagnóstico y de los tratamientos garantizados en la Argentina.
- La amplitud en la cobertura del PMO no ha logrado ser superada por la mayoría de los países, tanto dentro como fuera de la región. Según la normativa vigente, el SUR es una institución amplia en términos de objetivos de cobertura, en perspectiva con otros esquemas de cuidado y tratamiento de enfermedades de alto costo en naciones latinoamericanas.
- Los resultados hallados dan reconocimiento a los logros alcanzados en la dirección de una creciente cobertura, la absorción de riesgos financieros y una tendencia a la homogeneidad en la transferencia de fondos a instituciones de seguridad social con diferentes capacidades de financiamiento.
- La información disponible limita el estudio en detalle por líneas de cuidado.

CONCLUSIONES

- La reasignación de recursos propuesta por el sistema SUR es una fortaleza del sistema de salud argentino en relación con la medicación de alto costo. Es importante diseñar una agenda de trabajo que profundice la búsqueda de mayores eficiencias mediante el uso de costos decrecientes a escala, los mecanismos de compra y contratación y el refinamiento de los mecanismos de eficiencia distributiva del conjunto de instituciones.



Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Lecciones aprendidas en países de Latinoamérica y Europa

Lifschitz E, Martich E, Tobar S, Watman R

Fundación Sanatorio Güemes, 2017

IR A
PÁGINA

202

203

OBJETIVO

- Analizar las características de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en países seleccionados de Latinoamérica y de Europa.

MÉTODO

- **Países:** Brasil, Colombia, México, Alemania, España, Francia, Inglaterra y Suecia
- **Período de referencia:** 2017
- **Fuentes de datos:** Revisión bibliográfica
- **Análisis:** Evaluar las características de los sistemas de salud de los países analizados. Describir el impacto económico de las tecnologías sanitarias. Reconocer los motivos que justifican la realización de evaluaciones económicas. Identificar las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en cada uno de los países seleccionados. Identificar el carácter vinculante, o no, de las decisiones de las agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias disponibles en los países seleccionados. Describir el funcionamiento operativo de cada una de ellas. Describir fuentes de financiamiento en cada una de las agencias. Identificar oportunidades para una Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Argentina.

RESULTADOS

- La evaluación de tecnologías sanitarias es una herramienta técnica cuyo objetivo es determinar de forma explícita la incorporación y el uso racional de los medicamentos, dispositivos médicos, *test* diagnósticos y toda herramienta que se utilice para diagnosticar, tratar o rehabilitar a los pacientes.
- El fin último de la ETS es dar soporte a la toma de decisiones, en tres niveles. El nivel macro, para la autoridad sanitaria, que facilita procesos de regulación, autorización y registro, y orienta los criterios de idoneidad de la cobertura por parte del sistema de salud. El nivel meso, que ayuda a los aseguradores y directivos a definir las prestaciones y cartera de servicios, y a la industria, que verifica resultados y consecuencias de sus productos. Finalmente, el nivel micro, para los profesionales que asisten a los pacientes, estableciendo condiciones para el uso adecuado de la tecnología; y para los pacientes, proporcionándoles fundamentos para la elección de alternativas basadas en sus preferencias.
- Las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias tienen diferentes papeles en cada país y siguen distintos procesos para la toma de decisiones. Sus evaluaciones pueden ser vinculantes para el sistema de salud (por ejemplo, Inglaterra) o no vinculantes (como en España), lo cual determina un impacto diferente sobre la equidad en salud.

CONCLUSIONES

- Las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son una de las mejores prácticas en el sector salud, dirigidas a aumentar la eficiencia de la toma de decisiones.



Realizado por:

weber



Con la colaboración de:

