



LA IMPORTANCIA DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS DE LOS MEDICAMENTOS: EL CASO DEL METOPROLOL

RELEVANCE OF ECONOMICAL EVALUATION OF MEDICATIONS: THE METOPROLOL CASE

Patricio López-Jaramillo, MD., PhD., FACP.^(1, 2); Paul A. Camacho, MD.⁽¹⁾

En la práctica clínica, el desarrollo de nuevas tecnologías en salud ha significado enfrentarse a nuevos retos, dado que los sistemas de salud no cuentan con los recursos necesarios para el cubrimiento de medicamentos y procedimientos recientes (1). Con recursos limitados, cualquier gasto que se realice en nuevos medicamentos o procedimientos debe tener suficiente evidencia de beneficio que justifique su incorporación al sistema (2). Hasta el año 2011, el Plan Obligatorio de Salud de Colombia contaba con 6.503 tecnologías en salud (651 medicamentos y 5.832 procedimientos) definidos en el Acuerdo 008 de 2009 de la Comisión Regulatoria en Salud (CRES) (3), algunas de las cuales se encuentran en fase de declinación u obsolescencia (4, 5).

De otro lado, los estudios de evaluación económica de medicamentos y procedimientos desempeñan un papel importante en la planificación de los sistemas de salud, ya que proporcionan información útil para la toma de decisiones sobre el uso de tecnologías en salud que permiten mejorar la práctica clínica y obtener los mejores resultados a un costo sostenible (6). Como se indicó, en Colombia existen medicamentos del Plan Obligatorio en Salud (POS) del Sistema General de Seguridad en Salud (SGSS) que se encuentran en fase de declinación u obsolescencia, por lo cual es necesaria la evaluación de nuevas opciones bien para su inclusión o para la exclusión de los antiguos, analizando costos y consecuencias que permitan recomendar las mejores alternativas en un contexto de recursos limitados (7).

En lo que respecta a insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), un problema mundial que sigue siendo una causa cada vez más importante de morbilidad y mortalidad en países con moderados y bajos ingresos económicos (8, 9), la incidencia aproximada es de 2% en la población general (10, 11). Por su parte, la mortalidad por enfermedad cardiovascular secundaria a falla cardiaca y sus comorbilidades se encuentra íntimamente relacionada con el nivel de desarrollo y el estado socioeconómico de cada país (12). La hipertensión arterial sistémica (HAS) puede afectar 20% de la población adulta y en individuos mayores de cincuenta años aumenta al 50%, es además, la primera causa de morbilidad y de motivo de consulta dentro de las enfermedades del sistema circulatorio (13, 14).

En consonancia con lo anterior, el uso de betabloqueadores para el tratamiento de la ICC mostró ser beneficioso en el control de parámetros clínicos y hemodinámicos (15, 16), pues mejora la función cardiaca y disminuyen la mortalidad por cualquier causa y el riesgo de hospitalización, en 30% a 35% y en 25% a 30%, respectivamente (17, 18). Estos medicamentos producen un efecto de "upregulation" que aumenta la cantidad de receptores membranales, lo cual se traduce en un mejoramiento de cronotropismo e inotropismo cardíaco (19). Además, el uso de betabloqueadores reduce algunos factores proinflamatorios, citoquinas y factores vasoconstrictores (20, 21) y contribuye con la normalización de los genes miocárdicos relacionados con la contractibilidad y la hipertrofia (22), controlando el daño miocárdico en la insuficiencia cardiaca. El bisoprolol y el metoprolol ejercen su efecto en los receptores beta 1 y el carvedilol actúa sobre los receptores beta 2 y alfa 1.

(1) Fundación Oftalmológica de Santander–FOSCAL, Floridablanca–Santander, Colombia.

(2) Instituto de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Santander – UDES, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Patricio López-Jaramillo, correo electrónico: jplopezj@gmail.com.

Recibido: 13/08/2012. Aceptado: 15/08/2012.

El metoprolol es un antagonista beta 1 selectivo disponible como tartrato y succinato (de liberación prolongada). La dosis única de tartrato no garantiza un efecto beta bloqueante durante 24 horas por su vida media corta y en el estudio MDC no se demostró una disminución de la mortalidad o de la morbilidad (23). Entretanto, y aunque se cuestionó este estudio por el tiempo de seguimiento muy corto (24), el US Carvedilol Heart Failure Study Group mostró una disminución significativa de la mortalidad de 64% en una población con fracción de eyección menor de 35% en clase funcional II – III, así como una reducción en la tasa de hospitalización del 27%, y mejoramiento de la clase funcional y de la fracción de eyección. En el estudio CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) se ratificó el impacto beneficioso de los betabloqueadores en pacientes con ICC clase II–III, al demostrar una reducción de mortalidad y muerte súbita de 35% y 42%, respectivamente (26). El estudio MERIT-HF utilizó metoprolol de liberación prolongada a dosis de 12,5 mg hasta 200 g/día en pacientes con clase funcional II-III, y mostró disminución de la mortalidad por todas las causas, muerte súbita y muerte por progresión de la enfermedad en 34%, 41% y 49%, en su orden. La dosis promedio de metoprolol succinato fue 159 mg equivalente a 119 mg de metoprolol tartrato, si bien 64% de los pacientes llegaron a una dosis de 200 mg/día (27, 28). El estudio COPERNICUS en pacientes con clase funcional IV severa y fracción de eyección menor al 25%, demostró una reducción en la mortalidad global del 35% y del 42% en la mortalidad en pacientes hospitalizados con fracción de eyección menor del 20 (29). Al cotejar los resultados de los estudios CAPRICORN y MERIT-HF se evidenció una mejor tendencia de la respuesta del metoprolol de liberación prolongada en comparación con carvedilol en pacientes post-infarto (30, 31). El estudio COMET comparó carvedilol y metoprolol con una dosis máxima de 50 mg y 100 mg respectivamente, observándose un mejoramiento de la sobrevida del 17% con carvedilol en comparación con metoprolol, lo cual confirma que el efecto combinado sobre los receptores beta 1, beta 2 y alfa 1 es superior al bloqueante beta 1 convencional selectivo (32).

En este número de la Revista Colombiana de Cardiología se publica el artículo de Romero y colaboradores sobre el análisis de costo-efectividad del uso de metoprolol succinato en el tratamiento de la hipertensión arterial y la falla cardíaca en Colombia, basado en un estudio que tiene un enfoque económico desde la perspectiva del tercer pagador. La efectividad se determinó por la medición de los desenlaces de muertes evitadas y el total de hospitalizaciones evitadas. Los autores concluyen que no es recomendable el uso del metoprolol tartrato en el manejo de falla cardíaca e hipertensión arterial ya que el metoprolol succinato es la opción menos costosa y más efectiva para evitar hospitalizaciones (33). El costo total del brazo tratado con metoprolol succinato fue menor comparado con los brazos de metoprolol tartrato y carvedilol. Los autores de este editorial consideramos que antes de tener conclusiones definitivas, en el análisis se debe comparar un brazo de metoprolol succinato a 150 mg/día similar al brazo de metoprolol tartrato y un brazo del metoprolol succinato a 200 mg/día como se hizo en el estudio MERIT-HF, ya que para lograr la dosis de metoprolol succinato necesaria para producir un efecto equivalente a tartrato debe ser 33% mayor que la dosis de metoprolol tartrato. En el estudio de Romero y colaboradores, la dosis media utilizada de metoprolol succinato fue 100 mg/día, menor a la del estudio MERIT-HF. Por otro lado, el estudio COMET evaluó cabeza a cabeza el metoprolol tartrato con carvedilol, evidenciándose desenlaces más favorables con este último (3). Sin duda, el uso de betabloqueadores en pacientes con ICC e hipertensión tiene suficiente evidencia positiva sobre el impacto beneficioso en las tasas de mortalidad por todas las causas y en morbilidad en general.

Como se comentó al inicio de este editorial, la inclusión o el cambio de un medicamento puede ser una carga adicional a considerar de frente a la limitación de recursos del sistema de salud. Adicionalmente, se requieren estudios que indiquen cuáles son los niveles de adherencia de los médicos a las recomendaciones de las guías de atención a pacientes con ICC, ya que, como se demostró recientemente en Colombia, existe una muy baja utilización de medicamentos probadamente útiles en pacientes en prevención cardiovascular secundaria (34).

En conclusión, el trabajo de Romero y colaboradores es una aproximación importante en el campo de las evaluaciones económicas en salud, las cuales son necesarias para depurar aquellas tecnologías en salud que están en fase de declinación u obsolescencia del POS del SGSS. Recomendamos a los autores que en un próximo artículo, incluyan en sus evaluaciones el impacto presupuestario que tendría el cambio o la inclusión de un nuevo betabloqueante en la guía terapéutica del POS, pues estamos convencidos de que las evaluaciones de tecnologías en salud deben ser una herramienta eficiente que contribuya a la toma de decisiones por parte de los responsables de las políticas públicas de salud de Colombia.

Bibliografía

1. Fuchs VR. The future of health economics. *J Health Econ* 2000; 19: 141-57.
2. Pole JD. Programmes, priorities, and budgets. *Br J Prev Soc Med* 1974; 28: 191-195.
3. Comisión de Regulación en Salud. Ministerio de Protección en Salud. Metodología para la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud del Sistema General de Seguridad en Salud. Informe Técnico. Junio 2011, Bogotá, DC.
4. Banta HD, Behney CJ, Willems JS. *Toward Rational Technology in Medicine*. New York: Springer Publ. Co.; 1981.
5. Banta HD, Thacker SB. The case for reassessment of Health Care Technology: Once is not enough. *JAMA* 1990; 264: 235-240.
6. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. *Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria*. 2ª Edición. Madrid: Editorial Díaz de Santos, 2001.
7. Drummond M, Brandt A, Luce B, Rovira J. Standardizing Methodologies for economic evaluation in health care. *Int J Technol Assess Health Care* 1993; 9: 26-36.
8. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the "epidemic of heart failure": a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 472-9.
9. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries; a review of the literature. *Int J Cardiol* 2001; 80: 213-9.
10. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
11. Murray-Thomas T, Cowie MR. Epidemiology and clinical aspects of congestive heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4: 131-6.
12. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*. 1971; XLIX: 509-38.
13. Wilson PW. An epidemiologic perspective of systemic hypertension, ischemic heart disease and heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 3J-8J.
14. Hanes DS, Weir MR, Sowers JR. Gender considerations in hypertension pathophysiology and treatment. *Am J Med* 1996; 101 (suppl 3 A): 10S-21S.
15. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
16. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; 1: 1374-6.
17. Cosin Aguilar J, Hernández Martínez. Ensayos clínicos en Insuficiencia Cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54 (Supl 1): 22-31.
18. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH. Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1116-43.
19. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205.
20. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 2000; 101: 2103.
21. Lu Y, Li L, Zhao X, Huang W, Wen W. Beta blocker metoprolol protects against contractile dysfunction in rats after coronary microembolization by regulating expression of myocardial inflammatory cytokines. *Life Sci*. 2011; 88 (23-24): 1009-15.
22. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002; 346: 1357.
23. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342 (8885): 1441-6.
24. Packer M, Bristow M, Cohn J et al. for the US carvedilol heart failure study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
26. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
27. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
28. Jost A, Rauch B, Hochadel M, et al. Beta-blocker treatment of chronic systolic heart failure improves prognosis even in patients meeting one or more exclusion criteria of the MERIT-HF study. *Eur Heart J* 2005; 26: 2689-97.
29. Packer M, Coats A, Fowler M, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 334: 1651-8.
30. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
31. Jánosi A, Ghali JK, Herlitz J, Czuriga I, Klibaner M, Wikstrand J, Hjalmarson A. On behalf of the MERIT-HF Study Group Budapest and Debrecen, Hungary, Shreveport, La, Göteborg and Mölndal, Sweden, and Wayne, Pa. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2003; 146: 721-728.
32. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. for the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
33. Romero M, Arango CH. Análisis de costo efectividad del uso de metoprolol succinato en el tratamiento de la hipertensión arterial y la falla cardiaca en Colombia. *Rev Colom Cardiol* 2012; 19 (4): 160-168.
34. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. On behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378: 1231-43.