

MONOGRAFIA: CURSO ANUAL DE AUDITORIA MEDICA DEL HOSPITAL ALEMAN

# *TERAPIAS BIOLÓGICAS, CONCEPTOS GENERALES Y PARTICIPACION EN EL ESQUEMA DE COSTOS GLOBAL DE MEDICAMENTOS*

AUTORES: DRA. LORENA CAMPOS  
DRA. MARA CARROZZO  
DRA. MARIANA DELL ACQUA  
DRA. MARIELA MENDIETA  
DRA. PAOLA MILANESE  
DRA. ADRIANA VIERA



## **INDICE**

1. Introducción: Págs. 3-4
2. Definición y Clasificación: Págs. 5-9
3. Aplicaciones en Reumatología y Oncología: Págs. 10-18
4. Análisis de Costos: Págs. 19-29
5. Conclusión. Pág.30
6. Bibliografía. Págs.31-32

## **INTRODUCCION:**

El desarrollo y continuo avance en inmunología, genética y biología molecular han permitido implementar nuevas alternativas de tratamiento en enfermedades que tradicionalmente contaban con pocas opciones terapéuticas.

Las terapias biológicas utilizan al sistema inmune del organismo ya sea directa o indirectamente reparando, estimulando y mejorando la respuesta inmune.

Las ventajas de estos nuevos fármacos son:

- ❖ Permiten detener, controlar o suprimir los procesos que permitan el avance de determinadas patologías.
- ❖ Refuerzan el poder destructor del sistema inmune y impiden la diseminación de las células neoplásicas y precancerosas.
- ❖ Modifican el curso de la enfermedad y permiten obtener un mayor sinergismo con las terapias convencionales.

Como desventaja podemos mencionar el hecho de que comparten una característica de relevante importancia que es su elevado costo, lo que obliga a evaluar críticamente los resultados en relación a los recursos disponibles en las organizaciones de salud de nuestro país.

En Sistemas de Salud de países desarrollados, como el NHS de Gran Bretaña, su uso se encuentra estrictamente normatizado por Guías de Práctica Clínica, realizadas utilizando estudios de Medicina Basada en la Evidencia.

La explosión de ensayos clínicos y el fácil acceso a la información bibliográfica a través de Internet, han modificado profundamente las bases en que se fundamenta (o debería) la toma de decisiones en Medicina. A poco de reflexionar sobre cuáles son los criterios que utilizamos para decidir un tratamiento u otro, vemos que, históricamente, las convicciones tienen mezcla de heredadas, de historia médica y de preferencias individuales.

Durante años la práctica de la medicina se ha apoyado en supuestos, entre los que la experiencia médica individual, la autoridad que ésta le otorga y el conocimiento de la fisiopatología resultaban suficientes para llevar a adelante la misma. Frente a esto aparece, como un gran cambio en el paradigma, la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), que pretende fundamentar las conductas médicas en la información proveniente de la investigación.

El problema central de la Economía de la Salud es asignar recursos finitos, y esto suele ser ajeno a la forma clínica de pensar. Esta se ocupa de las necesidades de un solo paciente, sin pensar en el consumo de los recursos o en el uso alternativo de los recursos para otros pacientes. Las metodologías de análisis suponen un decisor con perspectiva poblacional y fuera de la relación médico paciente.

La utilización de estas drogas en nuestro país, tomando recomendaciones efectuadas en países desarrollados, hace que su incidencia en el esquema de costos supere, en la mayoría de los casos, los recursos disponibles de organizaciones de la Seguridad Social, como Obras Sociales y Prepagos, influyendo en el acceso de los pacientes al tratamiento. Cuando la cobertura debe realizarse desde el Sistema Público, las restricciones en la accesibilidad son aún mayores.

La capacitación continua y actualización de los profesionales médicos, tanto del área asistencial, que son los que deben efectuar las indicaciones de tratamiento, como de Auditoría Médica, que son los encargados de evaluar la aprobación y provisión de los mismos, es el pilar fundamental para mantener el delicado equilibrio entre lo que el paciente necesita para su beneficio y la disponibilidad de recursos de las instituciones.

En esta presentación se desarrollarán los conceptos fundamentales de estos modificadores de las respuestas biológicas, sus áreas de empleo en medicina, sus limitaciones y efectos adversos, y un análisis de costos tomando como ejemplo una Obra Social Nacional de nuestro país. Es la intención de los autores brindar un panorama general acerca del tema, que pueda ser utilizado como documento de consulta por los profesionales que se desempeñan en el área de Auditoría Médica.

## **DEFINICION**

Las Terapias Biológicas son drogas que se utilizan para estimular o restaurar la capacidad del sistema inmunitario para hacer frente a enfermedades tales como el cáncer, patologías autoinmunes como la Artritis Reumatoidea y Psoriasis, infecciones, etc.

Asimismo, algunas de ellas, pueden ser utilizadas para contrarrestar los efectos secundarios producidos por tratamientos para el cáncer u otras enfermedades.

## **CLASIFICACION**

Pueden ser clasificadas en 6 grandes grupos, según su origen:

1. Anticuerpos Monoclonales.
2. Interleukinas.
3. Interferones.
4. Factores Estimulantes de Colonias.
5. Vacunas.
6. Terapias Génicas.

### **Anticuerpos Monoclonales**

Son anticuerpos homogéneos producidos por una célula híbrida, producto de la fusión de un clon de linfocitos B, de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral.

Son anticuerpos idénticos porque son producidos por un solo tipo de célula del sistema inmune, es decir, todos los clones proceden de una sola célula madre.

Es posible producir Anticuerpos Monoclonales que se unan específicamente con cualquier molécula con carácter antigénico. Este fenómeno es de gran utilidad en bioquímica, biología molecular y medicina.

Cada vez son mas los anticuerpos monoclonales con utilidad terapéutica en enfermedades como el cáncer, enfermedades autoinmunes, fenómenos de rechazo de transplantes de órganos, etc.

**Tabla N° 1-** Anticuerpos Monoclonales mas usados en la actualidad. Generalidades.

<b>Anticuerpo Monoclonal</b>	<b>Antígeno</b>	<b>Mecanismo de Acción</b>	<b>Indicaciones</b>
Muromomab	CD3	Inmunosupresor	Tto. del rechazo agudo en transplantes
Rituximab	CD20, ADCC, CDC	Produce Apoptosis	Linfoma no Hodgkin PTI
Daclizumab	CD25	Inhibe la activación de Linfocitos T mediada por CD25	Prevención del rechazo en Transplante renal
Trastuzumab	Her 2 neu	Inhibe la proliferación de células tumorales mediada por Her 2 neu y ADCC	Cáncer de mama metastático
Palivizumab	VSR	Inmunoterapia pasiva	Profilaxis de enfermedad por VSR
Infliximab	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio de TNF-alfa	Enf. De Crohn, AR, Espondilitis Anquilosante
Alemtuzumab	CD52	ADCC, CDC	LLC
Ibritumomab	CD20	Radioterapia, ADCC, CDC, Apoptosis	Linfoma No Hodgkin
Adalimumab	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio de TNF-alfa	Enfermedad de Crohn, AR, Espondilitis Anquilosante
Efalizumab	CD11a	Inhibe la adhesión de Linfocitos T al endotelio y su activación	Psoriasis
Cetuximab	EGFR	Bloquea la unión de EGF a su receptor en células tumorales y su proliferación, ADCC, CDC	Cáncer Colorrectal
Bevacizumab	VEGF	Inhibe el efecto proangiogénico del VEGF	Cáncer Colorrectal

## **Interleukinas**

Son proteínas solubles de bajo peso molecular que ejecutan múltiples funciones vinculadas al crecimiento celular, inmunidad, diferenciación tisular, inflamación, etc.. Además de las células del sistema inmune son producidas diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación intracelular ante una invasión microbiana. También son útiles para iniciar la respuesta inflamatoria y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmunitaria específica.

Se conocen en la actualidad no menos de 33 interleukinas, las cuales difieren entre si tanto desde el punto de vista químico como biológico. Mientras algunas de ellas( L-4, 10, 11) presentan efectos favorables, otras(L-1, 6 y 8) pueden ser deletéreas para el organismo.

## **Interferones**

El Interferón es una proteína producida naturalmente por el sistema inmunitario de la mayoría de los animales como respuesta a agentes externos, tales como virus y células cancerígenas.

En los seres humanos hay tres tipos principales de Interferón:

1. El primer tipo está compuesto por 14 diferentes isoformas del Interferón Alfa, y otras individuales del beta, omega, epsilon y kappa.
2. El segundo es el Interferón gamma.
3. Recientemente se ha descubierto una tercera clase el Interferón lambda.

Acciones básicas:

- ❖ Impide la replicación en células infectadas que aún no han sido destruidas por la acción vírica.
- ❖ Activa linfocitos específicos, denominados NK(del inglés "natural killer") capaces de reconocer células infectadas por el virus y eliminarlas.

Hasta 1980 su producción era muy costosa pero a partir de allí se logro abaratarlo mediante un proceso que consiste en la introducción de genes de Interferón en bacterias utilizando tecnología de recombinación de ADN, permitiendo el cultivo masivo y purificado de las emisiones bacterianas.

En la actualidad existen varios tipos de Interferón aprobados para su uso en humanos. Es utilizado para el tratamiento de las siguientes patologías:

- ❖ Conjuntamente con quimio y radioterapia para tratamiento del cáncer.
- ❖ Hepatitis B y C.
- ❖ Esclerosis Múltiple.
- ❖ Shock Séptico.

## **Factores Estimulantes de Colonias**

Los Factores Estimulantes de Colonias(CSF) estimulan las células madre de la médula ósea para que se dividan y se conviertan en leucocitos, plaquetas y glóbulos rojos. La médula ósea es crítica para el sistema inmune del cuerpo, ya que es la fuente de donde provienen todas las células sanguíneas.

Los fármacos para el tratamiento del cáncer y otras patologías pueden dañar esta capacidad productora de la médula, por lo que los pacientes que los reciben tienen

mayor riesgo de contraer infecciones, de desarrollar anemia o sangrados. La estimulación del sistema inmune con estos CSF beneficia en gran manera a estos pacientes, utilizándolos tanto para prevenir como para tratar los efectos mencionados, permitiendo además la utilización de dosis mayores de fármacos sin aumentar el riesgo de infección o la necesidad de transfusión de productos sanguíneos, al combinarlos con los esquemas de quimioterapia mas agresivos.

Los mas utilizados son:

- ❖ El G-CSF ( Filgastrim) y el GM-CSF (Sargramostim), que pueden aumentar el N° de leucocitos, reduciendo el riesgo de infecciones, y estimular la producción de células madre como preparación para trasplantes de médula ósea.
- ❖ La Eritropoyetina (Epoiten) puede aumentar el N° de glóbulos rojos y reducir la necesidad de transfusiones.
- ❖ La Interleukina-11 (Oprelvekin) ayuda al organismo a producir plaquetas y reduce la necesidad de transfusiones.

### **Vacunas antitumorales**

La idea de obtener una vacuna contra el cáncer es tan antigua como la propia inmunología, y se basa en el concepto de inmunovigilancia o vigilancia inmunológica propuesto por Burnet. Esta teoría sugería la existencia de una proporción relativamente grande de células que continuamente se están transformando en células tumorales, expresando nuevos antígenos que permitirían al sistema inmunitario reconocerlas como extrañas y eliminarlas. No obstante, la interacción tumor-individuo es bastante más compleja. Actualmente se han realizado más de un centenar de ensayos clínicos valorando la efectividad de los diferentes tipos de vacunas para el tratamiento del cáncer. Estos estudios muestran ocasionalmente regresiones objetivas de la masa tumoral en pacientes con enfermedad avanzada o estabilizada durante períodos prolongados de tiempo. Sin embargo, muy pocos estudios consiguen incrementos significativos en la supervivencia alcanzada.

Los pobres resultados obtenidos hasta ahora vienen determinados, fundamentalmente, por la dificultad en aislar antígenos tumorales específicos que puedan ser reconocidos como extraños y con la suficiente capacidad para estimular el sistema inmunitario.

Por ello, las actuales líneas de investigación se orientan a conseguir la estimulación o potenciación de la respuesta inmune.

La inmunoterapia suele utilizarse como tratamiento complementario en fases de remisión o cuando aparece un tumor difícilmente eliminable por otros procedimientos. Puede hacerse bajo diferentes enfoques terapéuticos: a- la inmunoterapia adoptiva, consistente en la transferencia de inmunocompetencia entre individuos; b- la inmunoterapia pasiva, mediante la administración de anticuerpos monoclonales; y c- la inmunoterapia activa, donde se intenta la estimulación de los componentes del sistema inmunitario responsables de la respuesta antitumoral y donde quedaría englobada la administración de las vacunas (inmunización activa específica) y de los interferones, interleukina-2 y BCG (inmunización activa inespecífica).

Así pues, las vacunas pueden clasificarse, en función del método adoptado para incrementar la capacidad de respuesta inmunitaria por el antígeno tumoral, en:

- ❖ **Vacunas víricas.** Los tumores humanos de etiología viral representan aproximadamente el 10-15% de todos los tumores que se desarrollan. En algunos casos la asociación virus-cáncer es directa, como sucede con el virus de la hepatitis B y el posterior desarrollo del carcinoma hepatocelular. No obstante, en otros casos actúan como cofactores en el proceso de inducción



tumoral, siendo, por tanto, la relación de tipo indirecto. Por ejemplo, la infestación por HIV y la aparición del sarcoma de Kaposi se ve favorecida por el estado de inmunosupresión asociado al HIV, que permite la reactivación de una infección latente por citomegalovirus y la posterior progresión de las células tumorales.

Así pues, las vacunas víricas se basan en la administración de los antígenos víricos, responsables de los cuadros virales, provocando la respuesta del sistema inmunitario, de tal forma que la prevención del cuadro viral se halla igualmente asociada a la prevención del proceso tumoral..

- ❖ **Vacunas víricas infectadas con células tumorales.** Otra forma de incrementar la inmunogeneidad tumoral consiste en la administración de homogeneizados de células tumorales infectadas con virus no líticos. De este modo los linfocitos T específicos son capaces de reconocer los complejos virus-célula tumoral, activando mecanismos inmunológicos característicos de los procesos infecciosos
- ❖ **Vacunas obtenidas mediante alteraciones genéticas.** Se basan en el uso de líneas celulares, cancerosas o normales, en las cuales se ha transferido un determinado gen. Esto se puede conseguir mediante la utilización de vectores, como son los virus, en los que se les ha introducido el gen correspondiente, o mediante transferencia directa del ADN. Posteriormente, las líneas celulares «alteradas» son inactivadas, generalmente mediante radiación gamma, e inyectadas solas o junto con derivados autólogos de células cancerosas del propio paciente.

### **Terapias Génicas**

Actualmente se están desarrollando diferentes estrategias en la lucha contra el cáncer basadas en la terapia génica con el fin de conseguir vacunas o tratamientos antitumorales más eficaces.

El principal inconveniente, desde el punto de vista inmunológico, de los tumores humanos es su escasa capacidad inmunogénica.

Durante los últimos años se han conseguido avances importantes en el conocimiento de las alteraciones genéticas existentes en las células tumorales. La mejor comprensión tanto del sistema inmune como de las alteraciones genéticas de las células tumorales facilitarán el desarrollo de nuevas vacunas antitumorales. Por otra parte, la identificación de los genes que codifican algunos de los antígenos de las células tumorales abre un amplio campo de investigación para la obtención de vacunas.

## **APLICACIONES EN REUMATOLOGIA:**

Las Terapias Biológicas aprobadas para su uso en Reumatología pueden ser agrupadas en cinco grupos, de acuerdo a su mecanismo de acción, a saber:

- ❖ 1. ANTAGONISTAS DELTNF alfa:
  - Etanercept.
  - Infliximab.
  - Adalimumab.
- ❖ 2. AGONISTA DEL IL-1 R: Anakinra.
- ❖ 3. DEPLECION DE LINFOCITOS B: Rituximab.
- ❖ 4. MODULACION DE LA COESTIMULACION DE LINFOCITOS T: Abatacept.
- ❖ 5. ANTAGONISTAS DE IL-6 R: Tolicizumab.

El tratamiento de las enfermedades reumáticas y autoinmunes ha sufrido un drástico cambio en los últimos 10 años.

El desarrollo de los anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes de fusión dirigidas contra moléculas implicadas en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias ha producido un cambio real en el tratamiento de estas patologías.

Este tipo de nuevos fármacos ha demostrado que combinados con la terapéutica tradicional, producen mejoría del proceso inflamatorio y disminución del progreso de la enfermedad.

Los fármacos biológicos han demostrado una mayor eficacia y una menor reactivación de las enfermedades reumatológicas.

## **INDICACIONES CLINICAS:**

- ❖ Espondilitis anquilosante.
- ❖ Artritis reumatoidea.
- ❖ Artritis psoriasica.
- ❖ Artritis idiopática juvenil.
- ❖ Enfermedad inflamatoria intestinal. (Colitis Ulcerosa, Enf. de Crohn)

## **Criterios de exclusión antes del inicio de una Terapia Biológica:**

1. Infecciones activas o recurrentes.
2. Pacientes con alto riesgo de infección: Ulceras crónicas en miembros inferiores, artritis séptica en los doce meses previos, cateterismo vesical permanente.
3. Embarazo y lactancia.
4. TBC activa o latente.
5. Esclerosis Múltiple.
6. Patología oncológica.
7. ICC en clase funcional 3 o 4.

## **Monitoreo del Seguimiento Inicial:**

- PPD y Rx de Tórax.
- Laboratorio Completo: hemograma, función renal, eritrosedimentación, proteína C reactiva.
- Niveles de inmunoglobulinas.
- Serología de Hepatitis B.
- Evaluación global del paciente: Considerar factores de riesgo y posibles contraindicaciones.

Los elementos clínicos para efectuar la evaluación y el seguimiento son:

- Dolor.
- Movilidad.
- Número de articulaciones afectadas.

Los agentes biológicos están indicados cuando hay falta de respuesta al tratamiento convencional durante un período de tres a seis meses o en pacientes que han presentado intolerancia a los fármacos de uso habitual.

Los anticuerpos monoclonales han demostrado eficacia clínica, funcional y radiológica con un buen perfil de seguridad.

Los fármacos más usados en el campo de la reumatología y enfermedades autoinmunes son los anticuerpos anti TNF( Factor de necrosis tumoral), entre los cuales podemos destacar:

### 1. **Infliximab( Remicade):**

Se ha demostrado que reduce los signos y síntomas en pacientes con enfermedad activa, permite mejorar la función física y el grado de incapacidad y también reduce la progresión del daño articular.

Se utiliza en una dosis de 3 mg. / kg / dosis cada 8 semanas y se administra usualmente por vía endovenosa a pasar en una a dos horas. Su costo aproximado es de \$ 5.700.

### 2. **Etanercept( Enbrel):**

Actúa bloqueando el proceso inflamatorio articular siendo de gran utilidad en la AR como monodroga o bien combinado con el Metrotrexate.

Se administra a una dosis de 25 mg. 2 veces por semana por vía subcutánea.

Los agentes anti TNF están indicados en cuadros de mayor actividad sin mejoría clínica, después un tratamiento adecuado con Metrotrexate, Leflunomida o Sulfasalazina.

Se ha demostrado que son efectivos en pacientes vírgenes de tratamiento con Metrotrexate aunque se ha comprobado que su asociación con el mismo presenta una mayor efectividad( Evidencia A) y su efecto se mantiene durante 2-4 años. Están contraindicados en el embarazo, lactancia, en pacientes con estados precancerosos o antecedente de cáncer tratados y en TBC latente.

La selección de la droga deberá basarse en criterios prácticos relacionados con la administración, disponibilidad y preferencia por parte del paciente.

Hay un número limitado de estudios que sugieren que los pacientes que no responden o responden parcialmente a una terapia anti TNF se benefician al cambiarse a un agente alternativo( Evidencia B). Su costo aproximado es de \$ 6.500.

### 3. **Adalimumab( Humira):**

Es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano y se ha demostrado en estudios de fase 3, una reducción del deterioro articular, una mayor duración de los efectos paliativos, y un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se administra a una dosis de 40 mg. cada 15 días por vía subcutánea. Su costo aproximado es de \$ 5.720.

También han demostrado su eficacia en reumatología los siguientes agentes biológicos:

a. **Rituximab( Mabthera):**

Es un anticuerpo monoclonal anti CD20, presentando una vida media larga de 19-22 días luego de la segunda infusión endovenosa. Presenta indicación en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a los anti TNF. Presenta una mayor efectividad si se asocia con Metrotrexate y se administra en dos infusiones endovenosas mensuales a dosis de 1 gr. / día los días 1 y 15 del mes. Costo aproximado \$ 14.000 para el tratamiento mensual.

b. **Abatacept (Orencia):**

Inhibe la activación completa de las células T, modulando selectivamente la coestimulación vía CD 80/86 mediante la vía del CD 28. Está aprobado para usarse como monoterapia o bien combinado con Metrotrexate en patologías activas o refractarias. No está recomendado su uso con antagonistas del TNF. Presenta una respuesta clínica a las 16 semanas de inicio de la terapia, con una mejoría adicional hasta un año después y se ha demostrado que enlentece la progresión radiológica. El costo es de aproximadamente \$ 2.250 por frasco y se utilizan 2 frascos promedio mensual.

**Reinicio y Retiro de la Terapia Biológica:**

Se considera que la terapia biológica no es eficaz si después de 12 semanas no se encuentra una mejoría igual o mayor al 50% de acuerdo a los parámetros de seguimiento.

En el caso de una cirugía programada la terapia biológica debe reiniciarse una vez cicatrizada la herida operatoria, en ausencia de infección y con un intervalo mínimo de 2 semanas.

A pesar de su elevado costo las terapias biológicas han demostrado un buen índice costo- beneficio ya que su uso produce una reducción de los costos directos, reduciendo la utilización de prótesis y el número de los ingresos hospitalarios, en cuanto a la reducción de los costos indirectos se sabe que con estos nuevos tratamientos se reduce drásticamente el número de días de trabajo perdidos en la actividad laboral y por lo tanto el impacto y las consecuencias de la discapacidad.

Se estima que 1 de cada 3 pacientes no responden adecuadamente a las terapias biológicas actualmente disponibles.

Estos fármacos deben ser administrados a pacientes debidamente seleccionados y este aspecto cobra gran importancia porque dado su alto costo hace que el uso generalizado sea imposible para cualquier sistema de salud.

## APLICACIONES EN ONCOLOGIA

Se efectuará a continuación una breve descripción de las drogas biológicas utilizadas en la actualidad para el tratamiento de patologías oncológicas, resaltando su origen, mecanismo de acción, indicaciones, posología, efectos adversos mas frecuentes, presentación y costo.

### RITUXIMAB (MABTHERA)

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó RITUXIMAB como terapia de mantenimiento para pacientes con Linfoma No Hodgkin Folicular recurrente o refractario al tratamiento. Rituximab ha demostrado clínicamente su efectividad reduciendo casi a la mitad (48%) el riesgo de muerte por este tipo de linfoma, en comparación con el estándar de observación. Un millón de personas en el mundo padece Linfoma No Hodgkin, en un 45% de los casos indolente. Se trata de un cáncer que se desarrolla lentamente pero afecta con gravedad el sistema linfático. Anualmente se diagnostican en el mundo aproximadamente 360 mil nuevos casos.

El RITUXIMAB es un anticuerpo monoclonal, el primero en su clase, que se fija selectivamente a al antígeno CD20, una proteína particular que se encuentra en la superficie de las células B normales y tumorales. La droga actúa reclutando las defensas naturales del cuerpo para atacar y matar a las células B marcadas. Las células madre de la médula ósea (progenitoras de las B), en carencia del antígeno CD20, permiten que células B sanas se regeneren después del tratamiento y vuelvan a los niveles normales en los meses sucesivos.

Sus indicaciones son:

- ❖ Linfoma folicular estadio III - IV quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída tras quimioterapia.
- ❖ En combinación con quimioterapia CVP en el tratamiento de pacientes con Linfoma Folicular estadio III-IV que no hayan sido previamente tratados.
- ❖ En combinación con quimioterapia CHOP en el tratamiento de pacientes con Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

La dosis habitual es de 375 mg./ m<sup>2</sup> con cada ciclo de quimioterapia.

Sus efectos adversos mas frecuentes suelen ser la pancitopenia y la aparición de infecciones de diferente grado de severidad.

Se presenta en ampollas por 100 y 500 mg. y su costo es de aproximadamente \$14.000 para el tratamiento mensual.

### TRASTUZUMAB:

El cáncer de mama es el cáncer mas común en la mujer, el 30 % de las pacientes presenta expresión del protooncogen HER 2 /neu. Esto predice la respuesta a

quimioterapia siendo mas sensible a Doxorubicina y a la adición de TRASTUZUMAB monoclonal humanizado.

El oncogen HER 2 / neu codifica un receptor con un rol en el crecimiento y diferenciación probablemente en la angiogénesis. El TRASTUZUMAB es un anticuerpo monoclonal antiproteína H por el cual se inhibe el crecimiento celular y disminuye el potencial maligno .

Las indicaciones son:

- ❖ Tumores metastáticos que sobreexpresan HER 2 neu.
- ❖ Como monoterapia de segunda línea.
- ❖ Como terapia coadyuvante en primera línea de estadio temprano de tumores de mama.
- ❖ Como terapia prequirúrgica neoadyuvante

La dosis habitual es de 4 mg. / kg. De peso para la inducción, y luego 2 mg. / kg. De mantenimiento semanales.

El efecto adverso mas frecuente lo constituye la disfunción cardíaca que se expresa en un 20 % si se asocia a Doxorubicina.

Se presenta en frasco ampolla de 440 mg., y su costo es aproximadamente \$ 15.000 mensuales.

#### Conclusiones:

En el cáncer de mama metastático como monoterapia el TRASTUZUMAB presentó diferencias significativas con otros esquemas. La asociación con otros fármacos ha demostrado menor tasa de mortalidad al año en pacientes con mal pronóstico.

En el cáncer de mama en estadio temprano con riesgo de progresión o compromiso ganglionar se observaron beneficios.

Queda por dilucidar el tiempo óptimo de tratamiento.

## ERLOTINIB

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte en el mundo en ambos sexos. El cáncer en su variedad de "no células pequeñas" representa el 80 % del total llegando generalmente al diagnóstico en estadio localmente avanzado (estadio 3 ) o con MTS (estadio 4 ).La radioterapia tiene resultados pobres en la mayoría de los casos.

El ERLOTINIB es una anilinoquinazolina sintética que se administra por vía oral. Es un inhibidor de la enzima tirosinquinasa humana. Fue aprobado por la FDA en el año 2004 para su uso en el cáncer de pulmón no células pequeñas en estadios avanzados.

Las indicaciones son:

- ❖ Cáncer de pulmón en su variedad "no células pequeñas" avanzado, donde los regímenes convencionales han fracasado.
- ❖ Tambien se ha constatado efectividad en el cáncer de páncreas.

La dosis habitual es de 150 mg./ dia en cáncer de pulmón, y 100 mg./ dia en cáncer de páncreas. Se presenta en envases de 30 comprimidos y su costo es de aproximadamente \$ 13.000 para el tratamiento mensual.

#### Conclusiones:

El ERLOTINIB ha demostrado aumentar la sobrevida en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado en los cuales la quimioterapia ha fallado. Los pacientes

no fumadores y con mas de un 10 % de células con expresión del EGFR serían los mejores candidatos .

No ha demostrado efectividad en primera línea de tratamiento.

### CETUXIMAB:

El cáncer colorrectal es el segundo cáncer en orden de prevalencia en el mundo, con un total de 40 casos cada 100000 habitantes.

La terapéutica habitual se realiza con 5 fluouracilo –ácido folínico, aumentando la sobrevida de 6 a 11 meses. Otras terapéuticas incluyen al oxiplatino, que ha demostrado efectividad duplicando la respuesta del folínico y aumentando la sobrevida hasta mas de 20 meses.

El CETUXIMAB es un anticuerpo monoclonal selectivo del receptor del factor de crecimiento HER1/EGFR .

El EGFR es una proteína de transmembrana involucrada en el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. Está presente en el epitelio normal. El CETUXIMAB sería un inhibidor de dicho receptor.

Las indicaciones son:

- ❖ Combinación con irinotecan en pacientes con cáncer de colon avanzado resistente al tratamiento.
- ❖ Como monoterapia en los pacientes que no toleran irinotecan.

La dosis habitual es de 400 mg. / m<sup>2</sup> la primera semana y luego 250 mg. de mantenimiento.

Se presenta en ampollas de 100 mg. con un costo aproximado de \$ 32.000 para el tratamiento mensual.

### Conclusiones:

Sin quimioterapia la sobrevida es de seis meses con otras terapéuticas como con 5Flu, Irinotecan y Oxiplatino, la sobrevida se extiende a 21 meses aunque el costo se triplica en estos pacientes, y con el agregado de Cetuximab parecería que aumentaría a 36 meses, con el altísimo costo antes mencionado.

Por lo tanto el tratamiento en el cáncer de colon avanzado sigue siendo paliativo, sin que las nuevas terapéuticas aumenten la tasa de curación.

### SUNITINIB:

EL SUNITINIB se utiliza en el cáncer de células claras renales. Este tumor se origina en la corteza renal y conforma el 85 % de todos los tumores renales. Es mas frecuente en varones y se diagnostica cerca de los 60 años. Los casos con metástasis tienen poca respuesta ya que presentan resistencia a la quimioterapia.

La sobrevida habitual es de doce meses y solo siete para los que presentan anemia. Aunque las citoquinas constituían el tratamiento de elección, en la actualidad han surgido nuevas alternativas como el SUNITINIB.

Es un inhibidor selectivo y potente de ciertas tirosin –quinasas como los receptores de crecimiento endotelial y los factores de crecimiento derivados de las plaquetas , lo que sugiere que el SUNITINIB presenta una actividad antitumoral por efecto antiangiogénico.

Tal como hemos mencionado, las indicaciones son:

- ❖ Cáncer de células claras renales avanzado, basándose en las tasas de respuesta parcial y duración del tratamiento, sin beneficio clínico establecido.

Los efectos adversos mas frecuentes consisten en fatiga, diarrea, y trastornos cardíacos con reducción de la fracción de eyección.

La dosis es de 50 mg. / día y se administra por vía oral.

Se presenta en cápsulas de 50 mg., en envases por 28, con un costo aproximado de \$ 16.665 para el tratamiento mensual.

#### Conclusiones:

Existen aún pocos estudios con SUNITINIB. Algunos han sugerido que sería de utilidad en primera o segunda línea de tratamiento en el caso de células claras avanzado y en recurrencia de aquellos que son irreseables. No hay evidencia aún de beneficios en relación a la sobrevida, ni de reducción de los síntomas de la enfermedad.

#### ALEMTUZUMAB :

Su uso ha sido aprobado en la leucemia linfocítica crónica (LLC) perteneciente a la serie B. La edad promedio de aparición de la enfermedad es alrededor de los 64 años. La mayoría se diagnostica en una etapa temprana.

La sociedad Argentina de Hematología propuso comenzar el tratamiento en pacientes con adenomegalias, síntomas medulares, esplenomegalia tumoral, citopenias inmunes refractarias, siendo este un tratamiento no curativo. La primera línea de tratamiento son los agentes alquilantes o en combinación con corticoides. En pacientes jóvenes se propone el trasplante de médula ósea alogénico. En quienes falla esta línea los análogos de las purinas constituyen otra opción.

El ALEMTUZUMAB es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra una glicoproteína que sobreexpresa en pacientes con LLC de células B. Es una terapia de rescate en quienes falló la aproximación con agentes alquilantes y fludarabina.

Los efectos adversos mas frecuentes son la aparición de citopenias y enfermedades oportunistas lo que obliga a dar profilaxis contra citomegalovirus.

Se administra en dosis progresiva de 3 mg. el primer día, 10 mg. el segundo y 30 mg. el tercero. Luego 30 mg diarios día por medio por doce semanas.

El costo es de aproximadamente \$82.000 para el tratamiento mensual y se presenta en envases de tres ampollas por 30 mg.

#### Conclusiones:

EL ALEMTUZUMAB se ha planteado para pacientes con LLC en quienes ha fallado la primera y segunda línea de tratamiento.

Se trata de una terapéutica de altísimo costo en Argentina. Se necesitan estudio controlados para determinar tiempo de sobrevida y efectividad.

#### BORTEZOMIB:

El Mieloma Múltiple es una neoplasia que se caracteriza por presentar paraproteínas en orina y plasmocitosis mayor del 10% en médula ósea. La sobrevida a 5 años es de 19 a 25 %. Las opciones terapéuticas incluyen regímenes combinados de vincristina,



dexametasona, melfalan, ciclofosfamida y prednisona a altas dosis. La quimioterapia a altas dosis seguida de autotrasplante de células madre es el tratamiento de elección. Se estima que muchos pacientes tendrán una recaída durante la enfermedad en el término de 6 a 9 meses.

El BORTEZOMIB es un inhibidor reversible del proteosoma 26S, que cataliza la ruptura de proteínas involucradas en la división celular, el crecimiento, regulación de la adhesión celular y apoptosis. Su uso fue aprobado por la FDA en el 2003.

Las indicaciones son:

- ❖ Tercera línea de tratamiento en pacientes con Mieloma Múltiple recidivante.
- ❖ Pacientes con recaída que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Los efectos adversos más frecuentes reportados fueron síntomas gastrointestinales, fatiga, trombocitopenia y síntomas sensoriales.

La dosis es de 1.3 mg por diez días, en los días 1, 4, 8, y 11, con un intervalo de descanso de nueve días. Se pueden usar hasta ocho ciclos.

Se presenta en forma de viales de 3.5 mg. en envase por un vial, con un costo aproximado de \$ 29.000 mensuales.

#### Conclusiones:

El BORTEZOMIB ha demostrado aumentar el tiempo de progresión de la enfermedad y la tasa de supervivencia tanto en segunda como en tercera línea, no habiendo por el momento evidencia para su utilización en primera línea de tratamiento.

El alto costo de este medicamento obliga a evaluar los resultados en relación a los recursos disponibles.

#### IMATINIB / DASATINIB:

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un desorden mieloproliferativo, representa cerca del 20% de las leucemias en adultos y ocurre con una frecuencia cercana a 1 en 100.000.

Las terapias disponibles en la actualidad consisten en:

-Transplante de médula ósea : se utiliza sobre todo en pacientes jóvenes con donante relacionado, la tasa a largo plazo libre de enfermedad para estos pacientes en fase crónica es del 60% .

-Agentes orales inhibidores de la tirosinkinasa de primera y segunda generación (Imatinib, Dasatinib) .

La vasta mayoría de las LMC responden a IMATINIB, sobre todo los pacientes que expresan el BCR-ABL, una tirosinkinasa que es el blanco de Imatinib. Menos favorable es el resultado en pacientes con estadios avanzados.

Con su uso la respuesta es del 84%.

-Otros agentes menos utilizados son hidroxiurea , interferón alfa con y sin citarabina, busulfán, decitabina e inmunoterapia. Su uso se ha restringido a pacientes que son intolerantes o refractarios a tratamiento con antitirosinkinasa.

Se postula el uso de inhibidores de segunda generación DASATINIB Y NILOTINIB en aquellos que no responden a IMATINIB.

El DASATINIB es un inhibidor dual de las kinasas SRC Y ABL .Logra inhibir mutantes BCR-ABL asociados a mayor resistencia.

Se describe mielosupresión como efecto adverso común, derrames pleurales en hasta un 21 % de los pacientes y alteraciones cardíacas con prolongación del intervalo QT.

La dosis habitual es de 400 a 600 mg. / día para el IMATINIB, y en el caso del DASATINIB de 70 mg. en dos tomas diarias, se presenta en envases de 30 comprimidos con un costo aproximado de 14.330 pesos mensuales.

Conclusión:

La FDA aprobó el DASATINIB en 2006 para el tratamiento de LMC acelerada o en fase blástica linfocítica o mielocítica con resistencia o intolerancia a Imatinib.

La mayoría de las instituciones científicas consideran el uso de DASATINIB en segunda línea. Parece haber una tasa significativa de recaídas en pacientes con crisis blástica o en fase acelerada que responden exitosamente a DASATINIB. Es apropiado considerar el trasplante en estos pacientes y evaluar considerablemente costos y estadío.

Podemos citar además otras drogas utilizadas en oncología, a saber:

- ❖ SORAFENIB: utilizado en CCR y carcinoma renal avanzado. Costo aproximado de \$ 18.900 mensual.
- ❖ IBRITUMOMAB/TUITEXAN: indicado en LNH en recaída refractario a Rituximab. Costo aproximado de \$ 112.000 en una única aplicación.
- ❖ TEMOZOLAMIDA: indicado en Glioblastoma Multiforme y Glioma Maligno. Costo aproximado mensual de \$ 9.100.
- ❖ BEVACIZUMAB. Se usa para CCR de primera línea o asociado a quimioterapia c/ Fluorouracilo. Su costo es de aproximadamente \$ 18.000 mensuales.

## ANALISIS DE COSTOS

### MARCO CONCEPTUAL

En la última década del siglo XX el gasto farmacéutico en los países occidentales , con sistemas públicos de salud que financian, en diversas modalidades, el consumo farmacéutico de sus ciudadanos, ha crecido a una tasa superior al gasto sanitario público, y en algunos casos muy por encima también de la tasa de crecimiento del PBI. Así la participación del gasto farmacéutico en el gasto sanitario público ha crecido hasta alcanzar un valor por encima del 20 %.

La industria farmacéutica es la mas rentable en la actualidad. Diez empresas farmacéuticas figuran entre las 500 empresas mas ricas de EEUU. Sus tasas medias de ganancias son de las mas elevadas de la industria, por encima del 18,5 %(las de la banca comercial no superan el 16 %). La media del resto de las industrias se sitúa en un 3,3 % , y esta situación se viene repitiendo en los últimos 20 años.

Por otro lado en la evolución de la Atención de la Salud en el mundo, podemos observar diversos énfasis en los últimos años. En los 70s se insistía en hacer las cosas mas baratas, o sea se relacionaba todo con la **EFICIENCIA**. Hacia los 80s aparece el concepto de hacer las cosas mejor, o sea **CALIDAD**. La fórmula de síntesis era realizar las cosas mejor al precio mas adecuado.. En los 90s el énfasis se desplazó hacia determinar lo apropiado de la Atención Médica, es decir realizar aquellas cosas que son correctas para los pacientes, aparece el concepto de **EFFECTIVIDAD CLINICA**. Como vemos el elemento común ha consistido siempre en saber que es lo correcto, o sea en obtener evidencia.

El objetivo de toda institución o entidad que maneje recursos en el área de salud debería ser gestionar los mismos en forma eficiente, apoyando las decisiones en niveles de evidencia , para el beneficio de la población a su cargo.

### COSTOS EN SALUD

Podemos definir **COSTO** como un recurso consumido que podría haber sido usado para otros fines . El consumo de recursos es función de dos grandes series de factores:

- Factores dependientes del paciente (edad, sexo, tipo y severidad de la enfermedad, incapacidad, mortalidad).
- Factores dependientes de la intervención (prevención, terapéutica, rehabilitación)

Existen varias dificultades para el análisis de costos en Salud. El primer punto, de gran relevancia para nuestro país, es que para cualquier tipo análisis económico, el costo debe estar registrado y debe ser extraíble. El no-registro de costos es el obstáculo de mayor significación en Argentina, dado que la morbilidad y el costo no han sido registrados durante décadas.

En este marco conceptual se inserta el hecho de que en las últimas décadas se asiste a un proceso de desarrollo a nivel mundial del número y complejidad de los procedimientos de diagnóstico y terapéutica, de la demanda de la población por servicios de salud y de la superespecialización de los recursos humanos del sector salud.

Este proceso se acompaña del advenimiento de una corriente crítica con respecto a la organización del sector y sus prestaciones. En este sentido se ubica gran parte de la investigación biomédica y de salud pública más reciente.

El nivel de análisis puede situarse desde el impacto específico de una técnica en las células del cuerpo humano, hasta el impacto generado por el cambio en las políticas de salud con respecto al uso de los servicios de salud.

El incremento registrado en los costos se señala como el principal determinante que habría estimulado el interés en los países industrializados en la investigación con respecto a la eficacia y la calidad de los servicios de salud. Según la Oficina de Evaluación Tecnológica del Congreso de Estados Unidos (OTA) se define la tecnología de la salud como “los medicamentos, dispositivos médicos y quirúrgicos utilizados en la atención médica y los sistemas organizacionales y de soporte al interior de los cuales se provee dicha atención”.

Si bien existen variaciones con respecto a la amplitud del concepto de tecnología en salud, el concepto más aceptado implica un importante grado de especialización del personal de salud involucrado en este tipo de prestaciones, así como una utilización intensiva de equipamiento.

La evaluación de tecnologías en salud se caracteriza por constituir un vínculo o “puente” entre la ciencia y las políticas de salud. Se distingue de este modo del resto de la investigación en salud por su orientación política.

Mientras que los investigadores del área de la salud persiguen como objetivo primario un incremento en el conocimiento, los evaluadores de tecnologías de salud desean producir información útil para la toma de decisiones políticas, como la cobertura de los seguros de salud, la asignación de recursos, etcétera.

El desarrollo de la evaluación de tecnologías abarca diferentes niveles según Battista :

- ❖ nivel de políticas de salud (macro): orienta en las directivas a adoptar en lo que respecta a la asignación de recursos, regulación y sistemas de reembolso,
- ❖ nivel institucional (meso): facilita el gerenciamiento de las instituciones,
- ❖ nivel clínico (micro): colabora en la toma de decisiones clínicas a través de la difusión de guías clínicas

Se sintetizan a continuación los elementos más utilizados actualmente en Evaluación de Tecnologías de Salud:

La **seguridad** es la medida o evaluación del daño inducido por la aplicación de la tecnología en cuestión. El efecto esperado por el uso de la tecnología debería superar en forma evidente el riesgo potencial de su aplicación. Este componente es fundamental debido a que todas las tecnologías, especialmente las terapéuticas, suponen algún riesgo vital del sujeto al que se le aplican.

La **eficacia** mide la probabilidad de que un individuo, en una población definida, se beneficie de la aplicación de una tecnología médica en la resolución de un problema de salud determinado bajo condiciones ideales de actuación.

En tanto la **efectividad** es la probabilidad de que individuos de una población definida obtengan un beneficio de la aplicación de una tecnología médica en un problema determinado en condiciones normales o prácticas de uso.

El concepto de efectividad, diferenciado del de eficacia, explica la dificultad de hacer afirmaciones definitivas acerca del beneficio real para la salud de una tecnología, aunque haya estado en uso por muchos años . El impacto organizativo, ético y social adquiere relevancia creciente ante la convicción de que no todo lo técnicamente posible es sanitariamente útil y éticamente aceptable. En lo ético, el análisis abarca desde la polémica sobre la introducción de innovaciones tales como la fecundación “in vitro” hasta la discusión sobre la asignación de recursos en el sector salud asegurando la cobertura de determinados procedimientos para determinada población.

El análisis económico incluye al menos cuatro herramientas clásicas de evaluación:

La **minimización de costos** parte del supuesto de que las alternativas diagnósticas o terapéuticas evaluadas tienen exactamente el mismo efecto.

El **análisis costo-beneficio** se distingue porque tanto el numerador como el denominador del ratio se expresan en términos monetarios, lo que permite la comparación de programas con diferentes unidades de medida de efectividad. En salud se observa un uso creciente sobre todo por la extensión de la técnica de valoración contingente (disponibilidad a pagar por la obtención de un resultado favorable en el estado de salud).

En el **análisis de costo-efectividad** se mide el efecto en unidades naturales de efectividad (morbilidad, mortalidad, casos tratados, etcétera).

Los **estudios de costo-utilidad** presentan la ventaja de incorporar el concepto de calidad de vida en la medición del efecto. Relaciona las diferencias entre costos y años de vida ganados ajustados por utilidad, producidas por dos o más intervenciones.

## APLICACIÓN EN AUDITORIA MEDICA

Siguiendo las definiciones clásicas de Auditoría Médica podemos decir que es la evaluación de la calidad de la atención de la salud, la misma debe ser llevada a cabo por profesionales mediante distintos instrumentos o vías de abordaje.

Los elementos centrales del proceso evaluativo son: el modelo observado y el modelo esperado, este último también denominado norma. La comparación entre ambos constituye el procedimiento habitual utilizado por el auditor.

Cuando hablamos de **norma** se hace necesario precisar el concepto de **Calidad**. Podríamos decir que “es el máximo y óptimo nivel alcanzable de la Atención de la Salud, utilizando la tecnología disponible, evitando iatrogenias y teniendo en cuenta la opinión de los pacientes”. A esto podemos agregar el concepto de **Calidad Total**, que incluye una adecuada relación entre costos y beneficios.

La buena calidad de atención requiere:

- ❖ Ciencia: poseer el mejor conocimiento posible.
- ❖ Técnica: utilizar correctamente los elementos disponibles.
- ❖ Arte: saber aplicar la ciencia y la técnica, en función de las necesidades del paciente.

Podemos concluir, luego de este repaso conceptual que hemos realizado, que la tarea del Médico Auditor se apoya fundamentalmente en sus conocimientos acerca de cada uno de los temas que debe evaluar, por lo que la capacitación y actualización permanente son los pilares de un buen desempeño.

Con la intención de brindar un marco adaptado a nuestro país, es que citamos como ejemplo un Estudio de evolución del gasto en medicamentos de alto costo efectuado en una Obra Social Nacional.

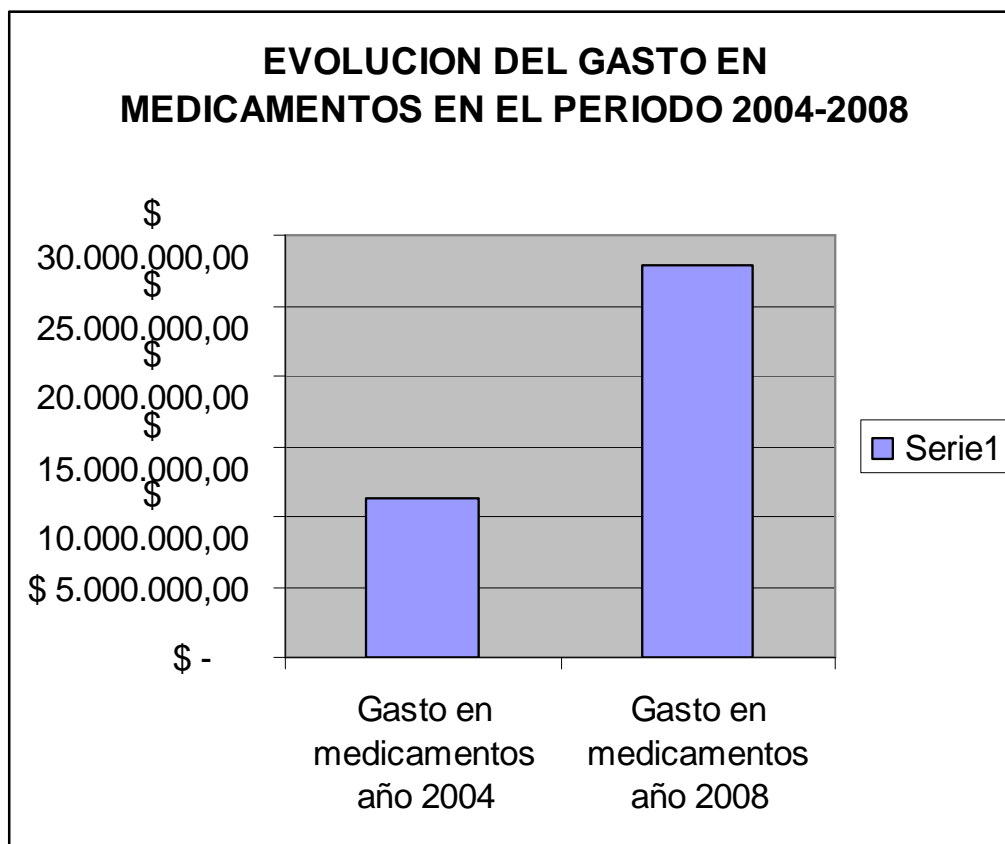
El mismo efectúa una comparación del gasto en medicamentos entre los años 2004 y 2008, discriminado por patologías, poniendo énfasis en lo referente a Oncología, Artritis Reumatoidea y Patologías Autoinmunes, dado que son las que han influido, tal como evidencia el presente trabajo, en mayor medida, en el incremento del citado gasto.

## ANALISIS COMPARATIVO DEL GASTO GLOBAL EN MEDICAMENTOS, PERIODO 2004-2008

En el análisis que se describe a continuación podemos apreciar el incremento del gasto global en medicamentos entre el año 2004 y 2008(**Gráfico N° 1**). El mismo se produce por 3 factores principales:

- ❖ Aumento del valor nominal de los medicamentos, que llega al 70 % en algunos casos, con un promedio del 52 % en la totalidad de los medicamentos incluidos en el estudio.
- ❖ Aumento del número de afiliados de la Obra Social, aunque sólo de un 17 %.
- ❖ Aumento del consumo de drogas de origen biológico, de elevado costo y con una incidencia de gran relevancia, según podremos apreciar en los gráficos subsiguientes.

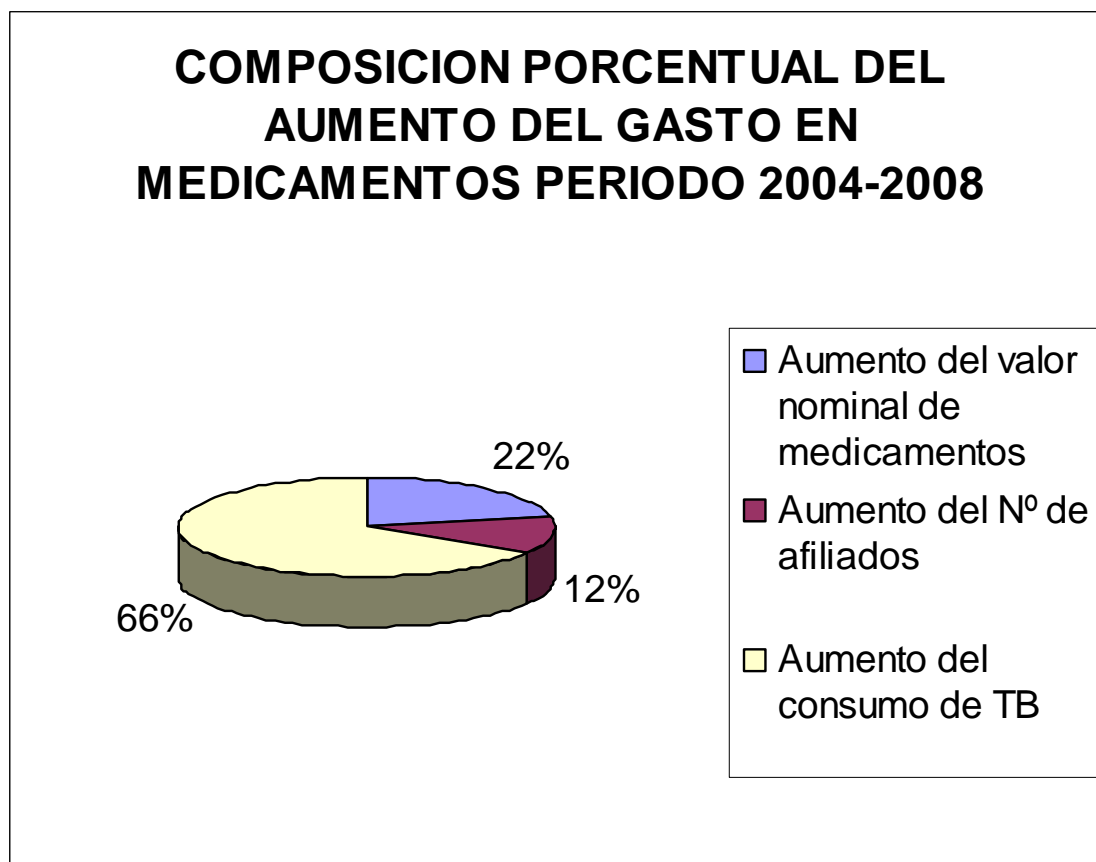
**Gráfico N°1:** Evolución del gasto en medicamentos en el período 2004-2008.



**Fuente:** Estadísticas Departamento de Auditoría Médica Central de la Obra Social del Personal de la Sanidad Argentina.

Si observamos el incremento global del gasto entre los dos períodos analizados, podemos apreciar que el mismo se ubica en valores cercanos al 160 %, razón por la cual no podemos responsabilizar exclusivamente al aumento de valor en el costo de los medicamentos. La participación del aumento del valor nominal de los medicamentos en el gasto global es del 22 %, mientras que lo atribuible al aumento del N° de afiliados apenas llega al 17 %, quedando para la inclusión de pacientes tratados con Terapias Biológicas el 66 % del total, tal como podemos apreciar en el **Gráfico N°2**.

**Gráfico N° 2:** Composición del aumento del gasto en medicamentos período 2004-2008.



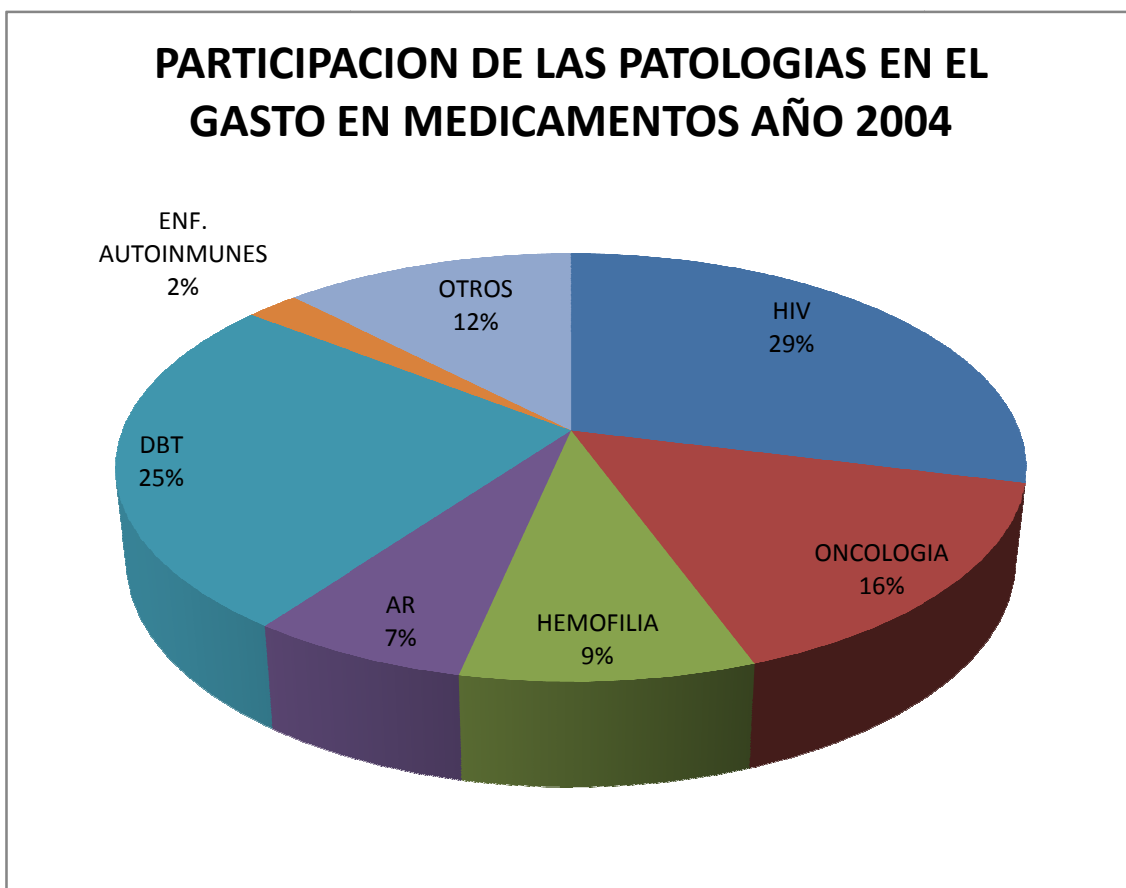
**Fuente:** Estadísticas Departamento de Auditoría Médica Central de la Obra Social del Personal de la Sanidad Argentina. Última actualización octubre 2008.

Es a partir de esta observación que se hace evidente el impacto del advenimiento de las Terapias Biológicas sobre el gasto en este sector.

Tal como fue explicitado anteriormente, estas drogas se utilizan principalmente para el tratamiento de patologías tales como la Artritis Reumatoidea (AR), Enfermedades Oncológicas y en menor medida Enfermedades Autoinmunes.

La distribución del gasto según patologías en el año 2004 puede observarse en el **Gráfico N° 3**, en el mismo se pone de manifiesto que la participación de los tratamientos para HIV y Diabetes conformaba el 55 % del gasto total. Las drogas oncológicas, si bien representaban una porción importante, no alcanzaban a las anteriormente citadas. También podemos apreciar que la participación de AR y Enfermedades Autoinmunes era despreciable, en relación al total.

**Gráfico N°3:** Participación de las patologías en el gasto global en medicamentos en el año 2004.



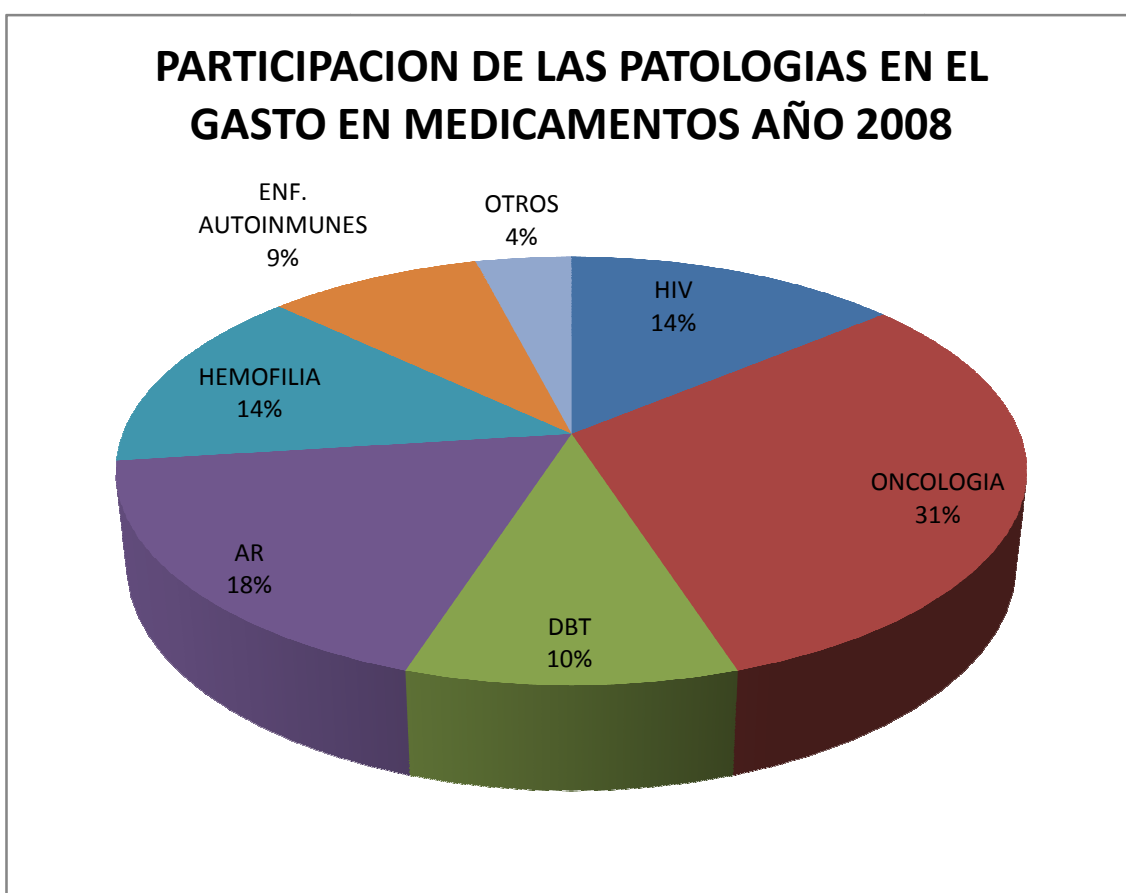
**Fuente:** Estadísticas Departamento de Auditoría Médica Central de la Obra Social del Personal de la Sanidad Argentina; año 2004.

Todo lo antedicho se revierte ante la aparición de los nuevos tratamientos con Terapias Biológicas, que comienzan a aumentar a fines del año 2004, manteniendo una tendencia en alza que no se detendrá a lo largo de los últimos 4 años, llegando a los valores expresados en el **Gráfico N° 4**. En el mismo podemos observar una redistribución del gasto, con una clara preponderancia del grupo formado por las patologías oncológicas y la Artritis Reumatoidea, al que se asocian con un considerable aumento las Enfermedades Autoinmunes.



El aumento observado en medicamentos antihemofílicos se debe también a la aparición en el mercado del Factor VIIa recombinante, para el tratamiento de los pacientes con Inhibidores de Factor VIII.

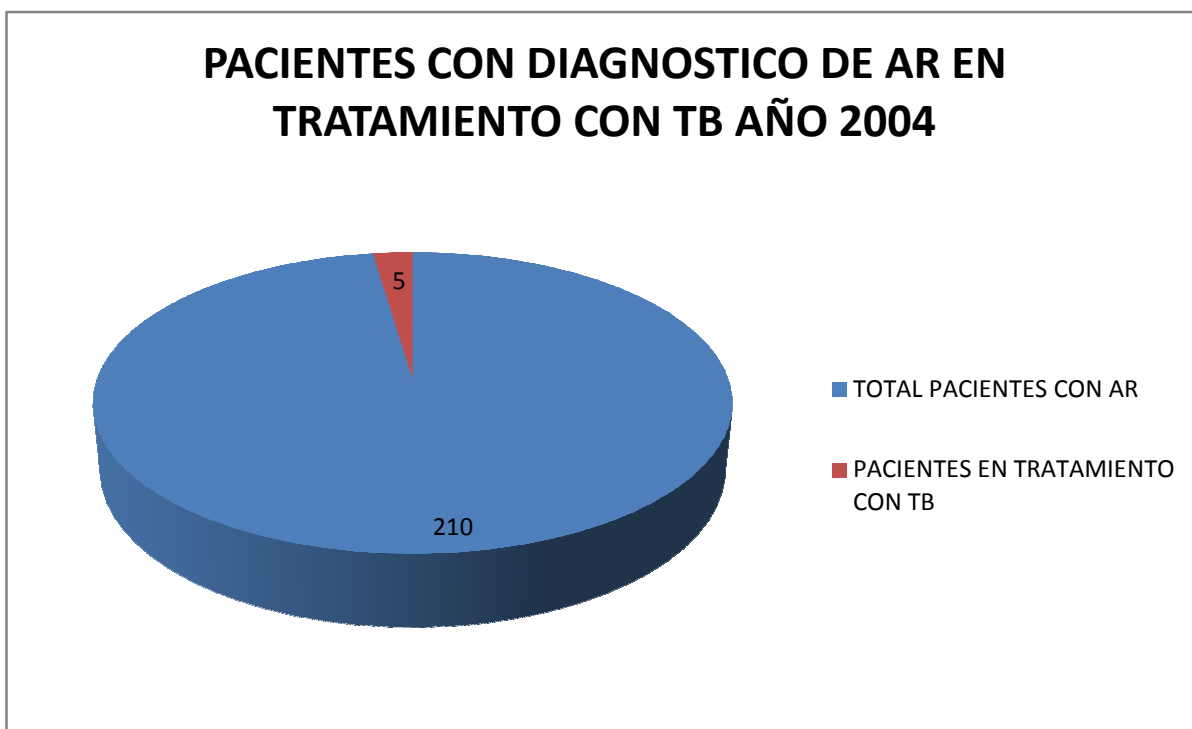
**Gráfico N°4:** Participación de las patologías en el gasto global en medicamentos en el año 2008.



**Fuente:** Estadísticas Departamento de Auditoría Médica Central de la Obra Social del Personal de la Sanidad Argentina. Última actualización octubre 2008.

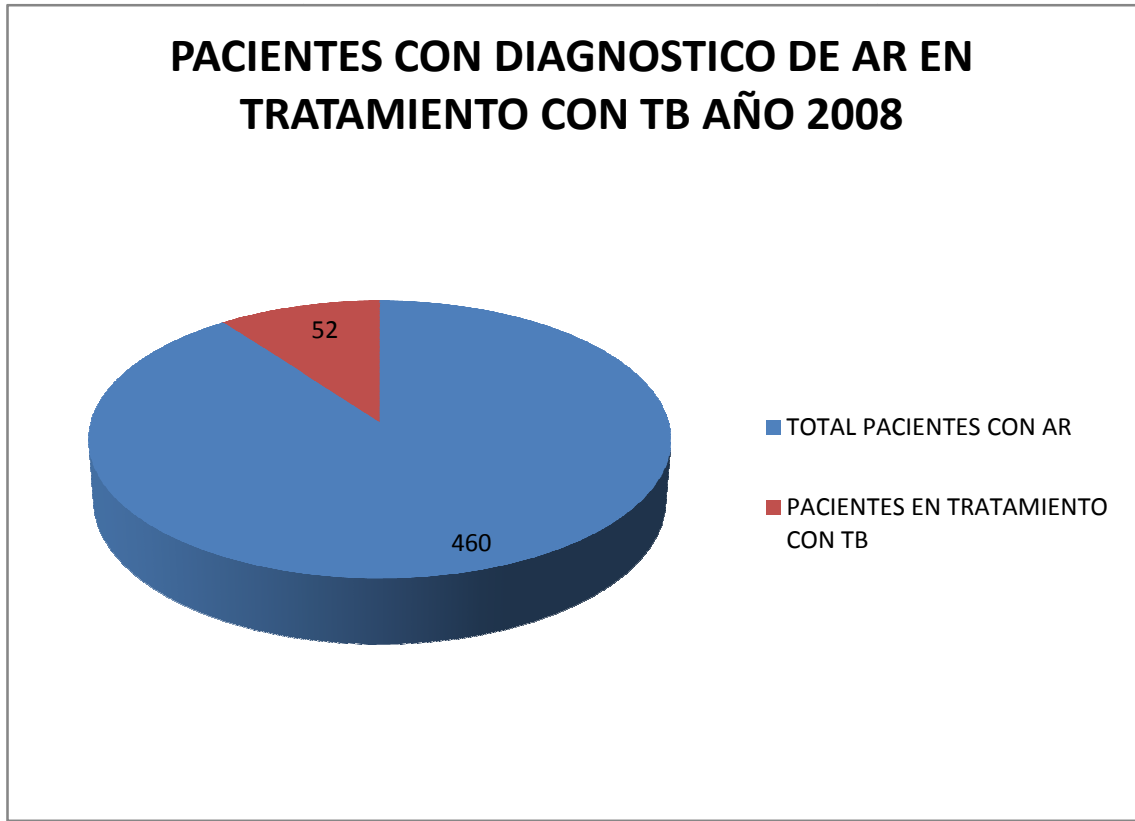
En relación a la incidencia de casos tratados con Terapias Biológicas en Artritis Reumatoidea, según se puede apreciar en el **Gráfico N°5**, la misma era despreciable en el año 2004, para pasar a tener un lugar de importancia en el 2008(**Gráfico N°6**).

**Gráfico N°5:** Pacientes con diagnóstico de AR en tratamiento con Terapias Biológicas en el año 2004.



**Fuente:** Estadísticas Departamento de Auditoría Médica Central de la Obra Social del Personal de la Sanidad Argentina. Padrón de Afiliados con diagnóstico de Artritis Reumatoridea y afines; año 2004.

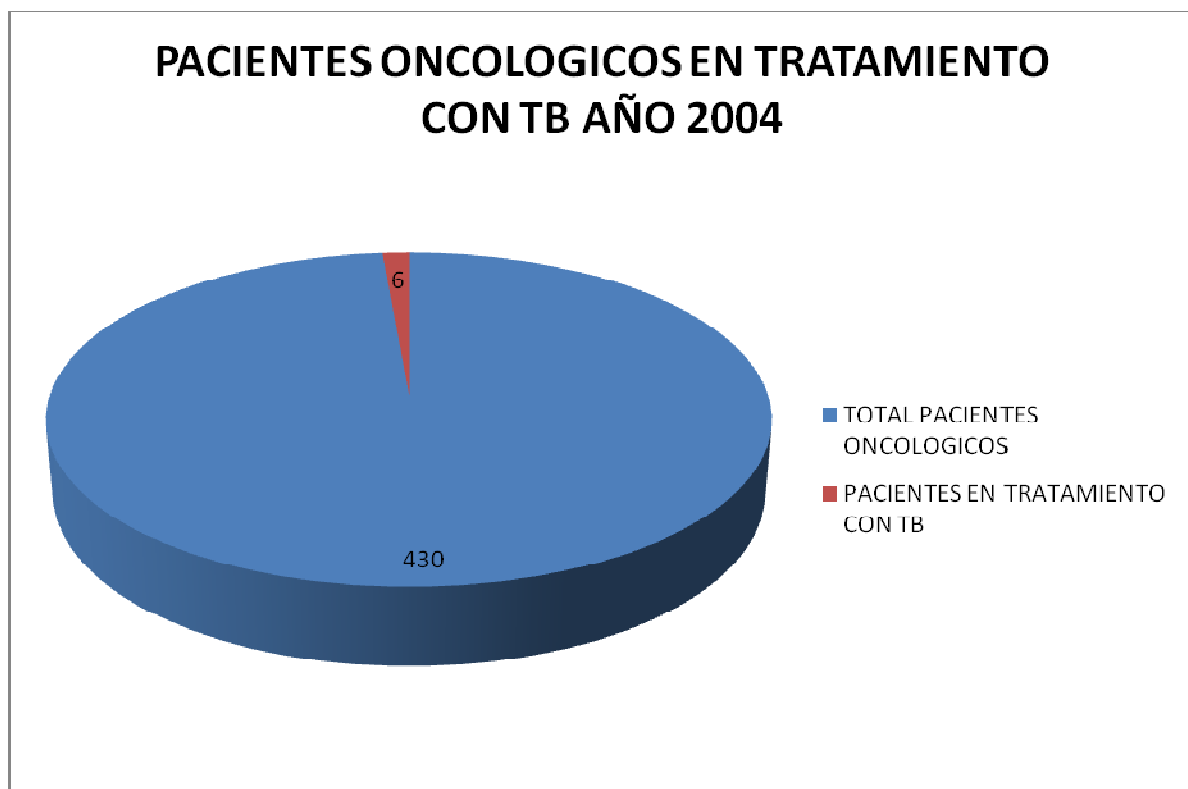
**Gráfico N° 6:** Pacientes con diagnóstico de AR en tratamiento con Terapias Biológicas en el año 2008.



**Fuente:** Estadísticas Departamento de Auditoría Médica central de la Obra Social del Personal de la Sanidad Argentina. Padrón de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoidea y afines (última actualización octubre 2008)

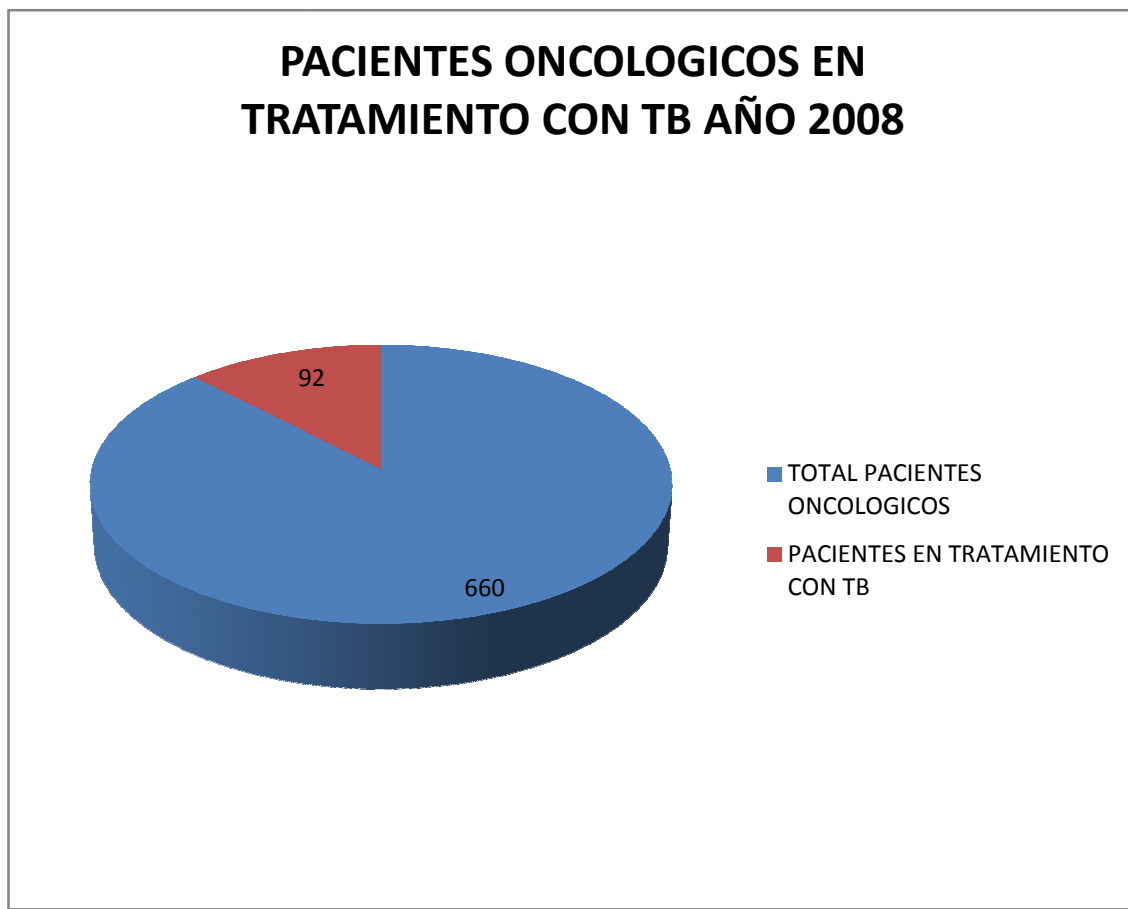
El mismo escenario se observa en lo referente a la utilización de Terapias Biológicas para el tratamiento de las patologías oncológicas, según podemos apreciar en los **Gráficos N°7 y 8**.

**Gráfico N° 7:** Pacientes en tratamiento oncológico con Terapias Biológicas en el año 2004



**Fuente:** Estadísticas Departamento de Auditoría Médica Central de la Obra Social del Personal de la Sanidad Argentina. Padrón de pacientes oncológicos en tratamiento; año 2004.

**Gráfico N° 8:** Pacientes oncológicos en tratamiento con Terapias Biológicas en el año 2008.



**Fuente:** Estadísticas Departamento de Auditoría Médica Central de la Obra Social del Personal de la Sanidad Argentina. Padrón de pacientes oncológicos en tratamiento (última actualización octubre 2008)

## **CONCLUSION**

Las Terapias Biológicas han representado un importante avance en el campo de la medicina, siendo una alternativa a la terapéutica convencional en patologías de cierta gravedad y especialmente en pacientes con compromiso en su status clínico y su calidad de vida.

Actúan en la mayoría de los casos en forma sinérgica con los tratamientos disponibles para cada patología y presentan como limitaciones:

- ❖ Efectos secundarios sistémicos.
- ❖ Riesgo de reactivación de infecciones latentes.
- ❖ Contraindicación de uso en pacientes con ciertas patologías de base.
- ❖ Requerimiento de dosis repetidas para mantener el efecto deseado.
- ❖ Elevado costo.

En muchos casos el nivel de evidencia no ha llegado aún a niveles óptimos como para garantizar la seguridad y eficacia de las drogas en cuestión.

Todo lo antedicho implica que su indicación debe ser efectuada en pacientes debidamente seleccionados por un equipo multidisciplinario, con el objetivo de ser una alternativa para evitar el progreso de la enfermedad o aumentar la sobrevida en el caso de patologías oncológicas.

Ha quedado demostrado, por los resultados del Análisis de Costos presentado a modo de ejemplo, que el incremento del gasto en medicamentos se debe, en mayor medida a la aparición en el mercado de esta nueva serie de Terapias Biológicas, y a su utilización, en algunos casos, sin ajustarse estrictamente a las Guías de Práctica Clínica o recomendaciones internacionales disponibles.

Tal como hemos expresado anteriormente, la única manera de evaluar la pertinencia de la utilización de estas drogas, es a través de procesos de Evaluación de Tecnologías Médicas (ETM) Parece haber un consenso general acerca del hecho de que algún tipo de ETM es necesaria o al menos inevitable. Dicho consenso refleja la aceptación, por una parte, de que una ETM ofrece la posibilidad de mejorar la calidad de la atención sanitaria evitando riesgos innecesarios a la población, mientras al mismo tiempo puede mejorar el proceso de asignación y distribución de recursos. Por contra, su ausencia da lugar a la adopción, la difusión y la utilización de tecnologías antes de que se hayan establecido su seguridad, eficacia, efectividad o eficiencia.

El rol del Médico Auditor en este proceso es fundamental, ya que debe estar debidamente capacitado al momento de decidir acerca de la pertinencia de la provisión de un determinado tratamiento a un paciente. Creemos que sin los elementos científicos necesarios, tanto sea a nivel personal como a través de la posibilidad de efectuar las interconsultas necesarias con servicios especializados, se corre el gran riesgo de no poder cumplir con la tarea fundamental de la Auditoría Médica, que es tratar de hacer efectivo el concepto teórico de **Calidad Total**, que expresa que:

“La Calidad Total es el máximo y óptimo nivel alcanzable de la Atención de la Salud, utilizando la tecnología disponible, evitando iatrogenias y teniendo en cuenta la opinión de los pacientes, manteniendo una adecuada relación entre costos y beneficios”.

Remarcamos finalmente un concepto que debe tenerse en cuenta ante la situación de toma de decisiones en el nivel de Auditoría Médica:

**El objetivo de toda institución o entidad que maneje recursos en el área de salud debería ser gestionar los mismos en forma eficiente, apoyando las decisiones en niveles de evidencia , para el beneficio de la población a su cargo.**

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Jorge T. Insúa. MD. MSc.: Evidencia, Economía, Clínica y Resultados de la Atención Médica. Revista de Economía de la Salud. Publicación del grupo MSD Argentina en Economía de la Salud y Medicina Basada en la Evidencia. 2002.
- 2) Vicente Enrique Mazzáfero y col.: Medicina y Salud Pública. Editorial Eudeba, 1999.
- 3) Dawson M, Moore M. Inmunidad frente a los tumores. En: Roitt M, Brostoff J, Male D. Inmunología. Barcelona: Salvat; 1991. p. 18.1-18.17.
- 4) Schirmacher V. Tumor vaccine design: concepts, mechanisms and efficacy testing. Int Arch Allerg Immunol 1995;108:340-4.
- 5) Biologic therapies: using the immune system to treat cancer. National Cancer Institute
- 6) DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 307-333.
- 7) Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): 4.- ECCO-14 (European Cancer Conference, Barcelona 2007)  
Actualizaciones en Terapias Biológicas para el cáncer.
- 8) Dr. Miguel Gutiérrez. MD. Uso adecuado de Terapias Biológicas en Artritis Reumatoidea. Sociedad Chilena de Reumatología. 2005.
- 9) María E. Suárez-Almazar MD; Phd; Professor of Medicine, University of Texas. Terapias Biológicas y Cáncer- 2006.
- 10) National Cancer Institute. Clinical Practice Guidance 2006.
- 11) Arthritis & Rheumatism ; vol 56, 2007; 2886-2904.
- 12) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Bevacizumab en el tratamiento de los pacientes con cáncer colorectal avanzado. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 147. Buenos Aires, Argentina. Julio de 2008.
- 13) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Bortezomib en el tratamiento del Mieloma Múltiple. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N° 144. Buenos Aires, Argentina. Junio 2008.
- 14) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Efectividad del Dasatinib en Leucemia Mieloide Crónica. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N° 104. Buenos Aires, Argentina. Julio 2007.
- 15) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Cetuximab en el tratamiento del Cáncer Colorrectal avanzado. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N° 143. Buenos Aires, Argentina. Junio 2008.
- 16) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Bortezomib en el tratamiento del Linfoma de células del manto. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N° 73. Buenos Aires, Argentina. Marzo 2006.
- 17) Erlotinib en el tratamiento del Cáncer de Pulmón avanzado / Erlotinib for the Management of advanced lung cancer. Autores: Augustovski, Federico; Pichon Riviere, Andrés; Alcaraz, Andrea; Bardach, Ariel; Ferrante, Daniel; García Martí, Sebastián; Glujovsky, Demián; López, Analía; Regueiro, Alejandro. Buenos Aires, Argentina. 2008.
- 18) Utilidad del Bevacizumab en pacientes con Cáncer de Cólon / Usefulness of Bevacizumab in colon cancer patients. Autores: Pichon Riviere, Andrés; Augustovski, Federico; Ferrante, Daniel; García Martí, Sebastián; Glujovsky, Demián; Regueiro, Alejandro. Buenos Aires, Argentina. 2008.
- 19) Alemtuzumab para Leucemia Linfocítica Crónica de células B / Alemtuzumab for B-cell Lymphocytic Leukemia. Autores: Augustovski, Federico; Pichon Riviere, Andrés; Alcaraz, Andrea; Bardach, Ariel; García Martí, Sebastián; Glujovsky, Demián; López, Analía; Regueiro, Alejandro. IECS, Buenos Aires, Argentina. 2008.

- 20) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Trastuzumab para el tratamiento del Cáncer de mama. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N° 113. Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2007.
- 21) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Sunitinib para el tratamiento del Cáncer de células renales. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N° 146. Buenos Aires, Argentina. Junio 2008.
- 22) Brain cancer – Temozolamide. Temozolamide for the treatment of recurrent malignant glioma (brain cancer). NICE, Technology appraisal; april 2006; Reference TA23.
- 23) Breast cancer(advanced & metastatic) – Bevacizumab (terminated appraisal). Bevacizumab for the first -line treatment of metastatic breast cancer. NICE Tchnology appraisal; junio 2008. Reference TA147.
- 24) Breast cancer- Trastuzumab. Trastuzumab for the treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. NICE. Technology appraisal; august 2006.
- 25) Leukaemia (chronic myeloid) – Imatinib. NICE. Technological appraisal; October 2003.
- 26) Follicular Lymphoma – Rituximab. Rituximab for the treatment of follicular lymphoma. NICE. Technological appraisal; September 2006.