

Análisis de coste-efectividad del genotipado de CYP3A4/CYP3A5 en pacientes polimedicados

Marcos Vadillo E¹, García Berrocal B¹, Sánchez Martín A², Isidoro García M¹

¹Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

²Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Dirección para correspondencia: elemarcos@hotmail.com



Almudena Sánchez Martín, María Isidoro García, Belén García Berrocal y Elena Marcos Vadillo

Resumen

Objetivo: Realizar un estudio coste/efectividad del análisis farmacogenético y la realización del genotipado de dos genes implicados en el metabolismo de fármacos en pacientes polimedicados.

Métodos: Se parte de una muestra de 35 pacientes polimedicados en los que se realiza el genotipado de CYP3A4 y CYP3A5 mediante discriminación alélica por PCR en tiempo real. Posteriormente, se analiza la situación de estas vías de metabolización enzimática en cada paciente. Se definen las dos estrategias a comparar, y se realiza un análisis coste-efectividad de ambas. Estrategia 1, no realizar un análisis personalizado a los pacientes ingresados polimedicados, estrategia 2, realizar el análisis farmacogenético adaptado a cada paciente.

Resultados: La estrategia 1 supone un coste de 218,88 euros por paciente, derivado del aumento de la estancia hospitalaria en 3,5 días por complicaciones asociadas a la polifarmacia. Por otra parte, la estrategia 2, realizar un análisis personalizado, supone un coste de 143,77 euros por paciente. Esta disminución se debe a que la incidencia del efecto adverso es claramente inferior. Al realizar el estudio coste-efectividad, concluimos que la instauración del análisis personalizado en los pacientes polimedcados podría suponer un ahorro de 586,79 euros por paciente sin efectos adversos.

Conclusiones: El aumento de la estancia hospitalaria debido a reacciones adversas a fármacos, podría verse reducido de una forma importante si se adoptara la medida de realizar un estudio personalizado de los genes CYP3A4 y CYP3A5 en los pacientes polimedcados con tratamientos metabolizados por estas vías. El análisis del compromiso de estas vías metabólicas podría suponer un ahorro económico muy significativo, así como la optimización de los recursos y el aumento de la seguridad del paciente.

Palabras clave: Polimedcación; Genotipado; CYP3A4; CYP3A5; Evaluación económica.

Cost-effectiveness analysis of the of CYP3A4/CYP3A5 genotyping in polymedicated patients

Abstract

Objective: To perform a cost/effectiveness study of the pharmacogenetic analysis and the genotyping of two genes involved in drug metabolism in polymedicated patients.

Methods: CYP3A4 and CYP3A5 genes were analyzed by real-time PCR in a sample of 35 patients with polypharmacy. Subsequently, the status of these enzymatic pathways for each patient were analyzed. The cost-effectiveness of two different strategies was compared. Strategy 1, do not make a custom analysis to patients admitted with polypharmacy and strategy 2, perform a pharmacogenetic personalize study.

Results: The strategy 1 represents a cost of € 218.88 per patient, derived from the increase of hospital stay by 3.5 days due to complications associated with polypharmacy. Furthermore, strategy 2 represents a cost of € 143.77 per patient. This decrease is due to the incidence of adverse effects is clearly inferior. In order to make a cost-effectiveness study, we found out that the establishment of the personalized analysis in patients with polypharmacy might save 586.79 euros per patient without adverse effects.

Conclusions: The increased hospital stay due to adverse drug reactions could be reduced in a significant way if the extent of making a personalized study through the genotyping of CYP3A4 and CYP3A5 genes was adopted. Analysis of commitment of these pathways could lead to significant cost savings, as well as optimization of resources and increased patient safety.

Keywords: Polypharmacy; Genotyping; CYP3A4; CYP3A5; Economic evaluation.

Introducción y antecedentes

La demanda de asistencia sanitaria por causas relacionadas con efectos adversos a los medicamentos está en aumento en los países desarrollados, siendo responsable de una elevada morbimortalidad y de un incremento importante del coste sanitario. Debido al aumento de la esperanza de vida, existe una tendencia al envejecimiento progresivo de la población actual, que se combina con el aumento de pacientes que sufren pluripatología, comorbilidades y cronicidad, necesitando la prescripción de varios medicamentos de forma simultánea. Aproximadamente un 17% de la población está por encima de los 65 años, y representa el 70% del gasto farmacéutico¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define polimedicación o polifarmacia al uso concomitante de tres o más fármacos durante un periodo de tiempo igual o superior a seis meses, aunque esta cifra no está consensuada por completo, siendo lo más frecuente que se considere polimedicación a partir de cinco fármacos utilizados de forma simultánea.

Actualmente, la polimedicación es considerada como un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad, siendo una de las seis primeras causas de muerte entre pacientes hospitalizados en EE. UU. Además, se asocia con un aumento del número de visitas a los servicios de urgencias, una mayor demanda de pruebas diagnósticas y una prolongación de la estancia media de hospitalización, con el consiguiente incremento del gasto sanitario global².

Se distinguen tres situaciones distintas de polimedicación. En primer lugar, la *polimedicación adecuada* que es aquella en la que todos los fármacos prescritos tienen una indicación clínica

fundamentada. Por otro lado, puede darse una situación de *polimedicación inadecuada*, en aquellos casos en los que se toman más medicamentos de los necesarios desde el punto de vista terapéutico. En tercer lugar, existen situaciones en las que el paciente no toma realmente todos los fármacos registrados en su historial, definiéndose entonces como *pseudopolimedicación*.

Los problemas relacionados con los medicamentos se incrementan exponencialmente con cada medicamento que se adiciona, e incluyen todos aquellos relacionados con la farmacoterapia que provocan el fracaso del objetivo terapéutico marcado o la aparición de efectos no deseados. Existe una amplia variación en la estimación de la incidencia de los efectos adversos asociados a la polimedicación, aunque se cree que alrededor del 50% son evitables³.

En la población española, aproximadamente la mitad de los mayores de 65 años tienen prescritos al menos cinco fármacos, y alrededor del 18% utilizan diez fármacos o más. Se estima que solo en Castilla y León existen 175 000 pacientes polimedificados⁴, un 7% del total de la población de la comunidad.

Por todo esto, cada vez con más frecuencia, se recurre a la Medicina Individualizada como sustitución de la aplicación sistemática de las directrices de las guías clínicas, evitando así posibles efectos de sobremedicación, y aumentando la seguridad del paciente. La farmacogenética es la herramienta que permite estudiar el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos mejorando la adecuación de la terapia a las características individuales del paciente⁵.

En este sentido, se ha identificado a la familia del citocromo CYP450 como un complejo enzimático principal del metabolismo oxidativo de fase I de la mayor parte de los fármacos, que cuenta con más 50 enzimas descritas, siendo las más relevantes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5⁶. De entre todas ellas, CYP3A4 y CYP3A5 son las formas de CYP450 más abundantes, diferenciándose en el lugar de expresión. Mientras que CYP3A4 es el citocromo principal del hígado, CYP3A5 se expresa fundamentalmente en tejidos extrahepáticos. CYP3A4 es el responsable del metabolismo oxidativo del 50% de los fármacosb incluyendo fármacos antirretrovirales, inmunosupresores, antiagregantes plaquetarios, antidepresivos, antineoplásicos, antihipertensivos, hipolipemiantes, antimicóticos y anticonvulsivantes⁷. Ambas enzimas comparten sustratos y posiblemente metabolicen las mismas reacciones, pese a que CYP3A5 no se expresa más que en un tercio de los individuos caucásicos.

El análisis de polimorfismos causantes de cambios en la actividad o en los niveles de expresión de las enzimas metabolizadoras de fármacos es una de las bases de la farmacogenética, y por extensión, de la medicina personalizada. Se han descrito numerosos polimorfismos genéticos que afectan a la funcionalidad de las enzimas del Citocromo CYP450⁸, los cuales constituyen una de las principales causas de efec-

tos adversos o fracaso terapéutico para muchos fármacos. Continuamente están apareciendo nuevos polimorfismos en estos genes que se encuentran implicados en la metabolización farmacológica.

Estos polimorfismos dividen a la población en distintos subgrupos de individuos denominados metabolizadores lentos, intermedios, rápidos o ultrarrápidos, dependiendo de su capacidad para llevar a cabo las reacciones metabólicas⁹.

Las variaciones polimórficas en las enzimas del grupo CYP3A producen las mayores diferencias interindividuales en las que radica la variabilidad de la respuesta farmacológica. Entre los polimorfismos que modifican en gran medida la síntesis de estas enzimas y afectan a la hidroxilación de diferentes fármacos, se encuentra la presencia de un cambio en CYP3A4 de adenina por guanina en la posición -392 del promotor, CYP3A4*1B (rs2740574), y el cambio en CYP3A5 de adenina por guanina en la posición 6986, CYP3A5*3 (rs776746)¹⁰.

La frecuencia del alelo mutado del polimorfismo CYP3A4*1B es baja en la población caucásica, encontrándose en el 5,4% de los individuos. Esta frecuencia tan baja hace difícil estudiar el efecto de polimorfismo sobre la expresión de CYP3A4, por lo que existe controversia en este sentido. Se ha descrito que este

Tabla 1. Tipos de metabolizadores. Adaptado de Cuadros M et al.⁹

Tipo de metabolizador	Consecuencias en la administración de fármacos activos
Lento	Aumento de concentraciones plasmáticas. Aumento de reacciones adversas
Intermedio	En menor medida, las mismas consecuencias que el metabolizador lento
Normal o rápido	Respuesta esperada a dosis estándar
Ultrarrápido	No alcanzan las concentraciones terapéuticas por incremento del metabolismo

polimorfismo modifica la expresión de la enzima alterando la afinidad de unión de varios factores de transcripción. Se ha demostrado que los portadores heterocigotos del polimorfismo CYP3A4*1B tienen un mayor aclaramiento de ciertos fármacos antitumorales como el docetaxel y la ciclofosfamida que los sujetos no portadores¹¹.

Por el contrario, el polimorfismo CYP3A5*3 es el más frecuente entre los caucásicos, con una frecuencia del 91-95%. En este caso, el polimorfismo produce un transcrito con un codón de terminación más temprano, que genera una proteína truncada no funcional¹². En consecuencia, en la mayor parte de la población caucásica, la metabolización de los distintos fármacos por la vía enzimática de CYP3A5 no será efectiva. Así, se ha observado un menor aclaramiento de fármacos que se utilizan para el tratamiento de la epilepsia, el trastorno bipolar o el cáncer y se metabolizan por esta vía.

El avance del laboratorio clínico en técnicas que permitan identificar las variaciones polimórficas de los complejos enzimáticos implicados en el metabolismo farmacológico se hace indispensable en el desarrollo de la farmacogenética y la farmacogenómica. Este tipo de estudio personalizado, aunque sigue siendo limitado, seguramente se convierta en un pilar básico a la hora de enfrentarse a una situación de polimedicación, tanto en el ámbito de pacientes hospitalizados como en atención primaria. Así, aumentará de forma notable la eficacia en la prescripción médica, y se evitarán numerosos eventos adversos provocados por la medicación, que producen una elevada morbilidad y mortalidad en los pacientes polimedificados. Por lo que se podrá administrar la dosis correcta, del medicamento adecuado, en el paciente indicado, de forma personalizada.

Hipótesis de trabajo

Nuestra hipótesis de trabajo es que la aplicación de la medicina personalizada, incluyendo en este caso el estudio farmacogenético de CYP3A4 y CYP3A5, en los pacientes polimedificados puede suponer una mejora de la efectividad de los tratamientos con una disminución de los efectos adversos.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio de coste-efectividad de la determinación del genotipado de CYP3A4 y CYP3A5, y del análisis farmacogenético, en un grupo de pacientes polimedificados que han tenido algún tipo de complicación derivada de esta polifarmacia.

Otro de los objetivos es comparar dos estrategias distintas para abordar una situación de polimedicación. La primera estrategia es no genotipar a los pacientes antes de instaurar un nuevo tratamiento, y añadir la medicación sin tener en cuenta el análisis farmacogenético. Por otro lado, la segunda estrategia consiste en aplicar el análisis farmacogenético y la medicina personalizada para la modificación de la pauta terapéutica.

Material y métodos

Individuos

Para la realización de este estudio se parte de un total de 35 individuos que cumplen los tres criterios de inclusión siguientes:

- Pacientes remitidos a la Sección de Farmacogenética del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

- Reciben tratamiento con polimedición.
- Presentan importantes efectos adversos durante el tratamiento.

Se realiza un análisis en profundidad sobre la medicación suministrada y las vías metabólicas afectadas para proceder posteriormente al genotipado.

Genotipado

A partir de una muestra de sangre total, se realiza la extracción de DNA mediante el sistema Magnapure Compact (Roche Diagnostics). Posteriormente se realiza un análisis de PCR en tiempo real empleando sondas FRET, en un equipo LightCycler (LC) 480 (Roche Diagnostics) utilizando los primers y sondas adecuados para las discriminaciones alélicas.

Análisis

Con los datos genotípicos obtenidos de cada paciente, se estudia en profundidad la situación de las rutas enzimáticas CYP3A4 y CYP3A5 para cada caso individual, de acuerdo con los fármacos que se le estén suministrando en el momento de la consulta, para identificar el grado de compromiso de

las vías en el contexto particular de cada paciente.

Por último, se realiza el análisis económico a través de un estudio coste-efectividad según el cociente:

$$\frac{\text{Coste/efectividad}}{\text{Efectividad}} = \frac{\text{Coste estrategia 2} - \text{Coste estrategia 1}}{\text{Efectividad estrategia 2} - \text{Efectividad estrategia 1}}$$

En este caso, en lugar de cuantificar la efectividad de las dos estrategias por años de vida ajustados por calidad (AVAC), se cuantifican como el número de eventos adversos evitados.

El estudio que se presenta tiene las siguientes características:

- El análisis de evaluación económica se realiza desde la **perspectiva** de los prestadores de los servicios de salud, es decir, de las instituciones hospitalarias y las autoridades sanitarias regionales.
- El ámbito de aplicación es el conjunto de pacientes hospitalizados polimedificados, sin diferenciar grupos de edad, sexo, servicio hospitalario o enfermedad de base.
- El modelo utilizado se basa en **dos alternativas**. La alternativa 1 consistiría en no realizar el análisis farma-

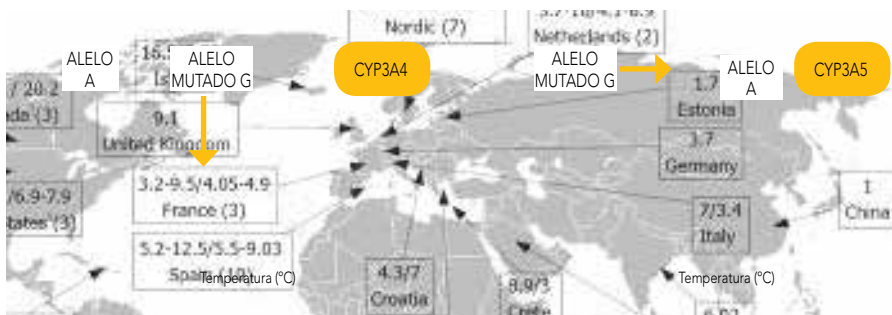


Figura 1. Discriminación alélica de CYP3A4 y CYP3A5 en LightCycler480 (Roche Diagnostics)

cogenético en pacientes polimedica- dos ingresados antes de añadir un nuevo tratamiento; es decir, se- ría “no hacer nada”. La alternativa 2 consistiría en hacer lo contrario, ya que sí se evaluaría la acción de realizar un estudio farmacogenéti- co antes de la inclusión de un nue- vo fármaco a la terapia de un pa- ciente ingresado.

- El **método analítico** elegido es el análisis de coste-efectividad.

Resultados del estudio coste-efectividad del análisis farmacogenético en pacientes polimedica- dos

Características de la muestra

Partimos de una muestra de 35 pacien- tes polimedica- dos, mayoritariamente procedentes de los Servicios de Psiquia- tría, Farmacia y Dermatología.

Tras el análisis genotípico de estos pa- cientes obtenemos las frecuencias alé- licas y genotípicas que se muestran en

la tabla 2, todas ellas cumpliendo el equilibrio Hardy-Weinberg ($P > 0,05$). Para CYP3A4, el 97% de los casos es- tudiados presentan un genotipo ho- mocigoto A/A, que se corresponde con el fenotipo “metabolizador nor- mal o rápido”. El resto, un 3%, presen- tan el genotipo heterocigoto A/G que se corresponde con el fenotipo “me- tabolizador ultrarrápido”. No se han encontrado pacientes homocigotos mutados para CYP3A4*1B c.-392A>G.

En el caso de CYP3A5, el genotipo que se presenta con mayor frecuencia, 83%, corresponde con el fenotipo “no respondedor” G/G. Un 7% muestran un genotipo heterocigoto G/A, y sola- mente un 10% son homocigotos A/A para CYP3A5*3 c.6986A>G.

Análisis de interacción farmacológica

La OMS define como reacción adversa a medicamentos (RAM) todo efecto perju- dicial o indeseado que ocurre tras la ad- ministración de un fármaco normalmen- te utilizado para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento. Aquí se engloba cual- quier efecto distinto al terapéutico.

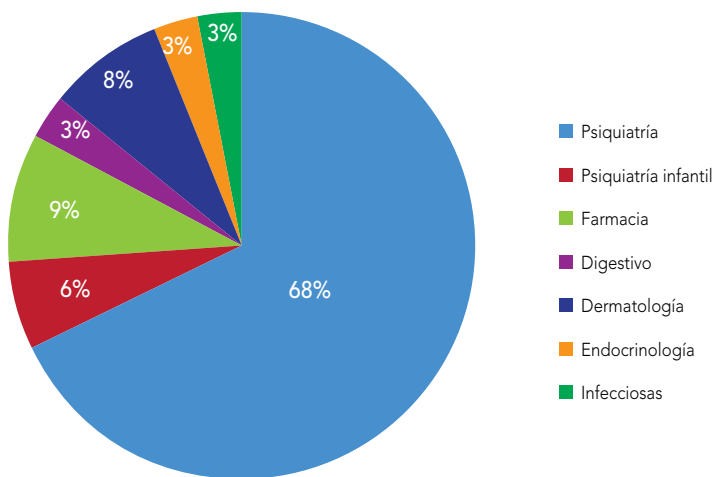


Figura 2. Gráfico de procedencia de los pacientes estudiados

Tabla 2. Frecuencias alélicas y genotípicas de la muestra a estudio

Frecuencias alélicas y genotípicas en pacientes polimedicados					
	Frecuencias alélicas		Frecuencias genotípicas		
	A	G	A/A	A/G	G/G
CYP3A4*1B (rs 2740574)	0,98	0,002	0,97	0,03	0
CYP3A5*3 (rs 776746)	0,12	0,88	0,1	0,07	0,83

Como se ha explicado anteriormente, para el análisis de las causas de estos efectos adversos, se ha realizado para cada paciente una revisión de las rutas enzimáticas del citocromo CYP450 implicadas en el metabolismo de los fármacos que se le estaban suministrando en el momento de la solicitud de estudio farmacogenético.

Se ha considerado que aquellos pacientes en los que se detecta el compromiso de las vías de metabolización presentan un riesgo de no asimilación correcta del fármaco dando lugar a un posible fracaso terapéutico y aparición de efectos adversos.

De este análisis se obtienen los siguientes resultados:

- El 75% de los pacientes que presentan incompatibilidades farmacológicas debido a utilizar las mismas vías metabólicas para la eliminación de los fármacos prescritos pertenecen al servicio de Psiquiatría.
- El 80% de los casos estudiados en el servicio de Genética Molecular y Farmacogenética del hospital ya presentaban las rutas enzimáticas de metabolización de fármacos comprometidas en el momento del estudio.
- De los 35 pacientes estudiados, 25 presentaban compromiso de la vía de metabolización a través de CYP3A4.

- Existen tres pacientes que, aunque únicamente están tratados con un fármaco metabolizado por CYP3A4, están en tratamiento con otros fármacos metabolizados por CYP3A5 para el que tienen un genotipo no respondedor (G/G).

Estudio de coste-efectividad del genotipado de CYP3A4/CYP3A5 en pacientes polimedicados

Debido a la diversidad de las pautas terapéuticas seguidas en cada caso estudiado, y de los efectos adversos producidos, se hace muy difícil unificar los costes derivados de los efectos adversos producidos por la medicación. Además, lo ideal es realizar el estudio farmacogenético antes de la implantación de un nuevo medicamento en aquellos pacientes que ya tienen prescrito algún tratamiento para poder estudiar cuál es la mejor opción terapéutica a fin de evitar efectos adversos. Sin embargo, como hemos dicho antes, el 80% de los pacientes que se han estudiado ya tenían las vías metabólicas comprometidas, haciendo aún más complejo su análisis.

Por esta razón, para realizar el análisis económico, se han tomado como referencia los datos aportados por varias publicaciones sobre la incidencia, consecuencias y costes derivados de los efectos adversos relacionados con la medicación.

Para el estudio de la eficiencia del genotipado de CYP3A4 y CYP3A5 en pa-

cientes polimedificados y el estudio farmacogenético, se realizará un análisis coste-efectividad calculando el aumento en los costes derivados del genotipado, y relacionándolo con el aumento de efectos sobre la salud. Definimos el proceso que vamos a analizar, las dos estrategias de abordaje planteadas, y los efectos adversos de cada estrategia:

- Objeto de estudio: realizar un análisis del proceso "efecto adverso relacionado con la medicación en pacientes polimedificados".
- Estrategia 1: no aplicar el estudio personalizado del paciente. El efecto adverso de esta estrategia es el aumento de la estancia hospitalaria.
- Estrategia 2: realizar el abordaje personalizado, incluyendo el estudio farmacogenético antes de la instauración del tratamiento. El efecto adverso de esta estrategia también es el aumento de la estancia hospitalaria.

Ambas estrategias tienen el mismo efecto adverso, pero se diferencian en la incidencia en la que este se produce. Por tanto, se cuantificará la efectividad de cada una de ellas como el **porcentaje de pacientes sin efectos adversos provocados por medicamentos**.

Los datos publicados en un metaanálisis llevado a cabo conjuntamente por el Hospital San Cecilio y la Universidad de Granada en 2007, en el que se revisaban 11 publicaciones de estudios epidemiológicos en España sobre la detección de los efectos adversos relacionados con la medicación en pacientes hospitalizados y de urgencias, muestran una incidencia total de estas que resultó ser del 13%. Sin embargo, en una publicación posterior de 2008, en la que cuantifica el número de efec-

tos adversos únicamente en pacientes hospitalizados, el porcentaje se eleva hasta el 14,7%¹³. En un metaanálisis reciente del año 2012 en el que se incluyen 22 estudios europeos, asiáticos y americanos, se eleva este porcentaje hasta el 16%¹⁴.

La estancia media hospitalaria en los hospitales de Castilla y León es de 7,43 días. Revisando la literatura médica, varios estudios estiman que cada evento adverso a un medicamento supone un aumento de la estancia hospitalaria de entre 2 y 4 días. Para este estudio, asumimos un incremento medio de los días de hospitalización de **3,5 días por paciente**¹⁵.

Se ha considerado como coste medio de una estancia hospitalaria el publicado en el Decreto 78/2008, de 13 de noviembre, por el que se aprueban los precios públicos por actos asistenciales y servicios sanitarios prestados por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León a pacientes no beneficiarios de la Seguridad Social o cuando existan terceros obligados al pago. Según este decreto, el precio de hospitalización por día de estancia y cama ocupada en el Complejo Asistencial de Salamanca, de acuerdo con la clasificación de los hospitales por tramos, asciende a **391 euros**.

Por otra parte, según lo publicado la *Memoria* de 2010 de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, elaborada por la Junta de Castilla y León y el SACYL, en ese año se produjeron **32.915 ingresos** en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Con estos datos, podemos cuantificar el coste de las dos alternativas que nos planteamos (ver tabla 3).

Estrategia 1: sin análisis personalizado (sin AP). En esta estrategia, el coste inicial se asume nulo, puesto que no

llevamos a cabo ninguna acción ante una situación de paciente polimedica- do ingresado en el hospital. Como he- mos explicado anteriormente, el efec- to adverso que vamos a considerar en cada una de las estrategias es el au- mento en los días de hospitalización. El coste del efecto adverso "día extra de hospitalización" es de 391 euros, pero como se estima que una reacción adversa a medicamentos aumenta la estancia en 3,5 días, el coste total del aumento de los días de estancia hos- pitalaria es $391 \times 3,5 = 1368$ euros. Considerando que la incidencia de los efectos adversos es del 16% (según la literatura médica), el coste de la estra- tegia 1 por paciente sería:

$$\text{Coste "sin AP"} = 0 + 1368 \times 0,16 = 218,88 \text{ euros/paciente.}$$

Estrategia 2: análisis personalizado (AP). El coste final de la realización del genotipado de CYP3A4 y de CYP3A5 es de 100 euros por paciente. El efecto adverso es el mismo que en el caso anterior, el aumento de la estancia hospitalaria, por lo que el coste es el mismo, $391 \times 3,5 = 1368$ euros. En análisis de nuestra muestra de 35 pacien- tes polimedcados, se había compro- bado que el 80% de los pacientes hospitalizados por efectos adversos a medicación ya tenían las vías de meta- bolización comprometidas al realizar el estudio. Se deduce que si se hubie- se realizado el estudio personalizado antes de la prescripción farmacológi- ca, se podría haber previsto esta situa- ción y se hubiesen evitado los efectos

adversos desarrollados. Si se conoce a *priori* el estado de las rutas enzimáti- cas que metabolizan los fármacos prescritos y los que se quieren incor- porar a la pauta terapéutica, se pue- den evitar efectos adversos derivados de una metabolización inadecuada de estos. Sin embargo, no podemos ex- plicar el 20% de los ingresos restante puesto que no se encontraron incom- patibilidades en este estudio farmaco- genético, sin que podamos excluir otras causas de eventos adversos aso- ciados a la medicación. Por este moti- vo, calculamos una incidencia de efec- tos adversos en esta segunda estrategia del 3,2% (el 20% de la inci- dencia total del 16%). Con estos datos, el coste total de la estrategia 2 sería:

$$\text{Coste "AP"} = 100 + (1368 \times 0,032) = 143,77 \text{ euros/paciente.}$$

Antes de hacer la relación coste-efec- tividad de las dos opciones, ya poded- mos observar que la alternativa 1 está fuertemente dominada por la alterna- tiva 2, ya que tiene un coste mayor con una incidencia de efecto adverso tam- bién mayor.

Como ya se ha explicado, a la hora de realizar la comparación entre las dos estrategias planteadas, se va a consi- derar la efectividad de cada una de ellas como el número de efectos ad- versos a medicamentos que son evita- dos. Por tanto, la efectividad de cada estrategia es el porcentaje de pacien- tes que no van a tener el efecto adver- so. Así, se calcula la efectividad como:

Tabla 3. Estudio de costes de las estrategias planteadas en el estudio

Estrategia	Coste de la estrategia	Coste del efecto adverso	Incidencia del efecto adverso	Coste estrategia/paciente
1. Sin análisis personalizado	0 €	1368 €	0,16	218,88
2. Con análisis personalizado	100 €	1368 €	0,032	143,77

Efectividad = $\frac{\text{Total pacientes} - \text{Pacientes con efectos adversos}}{\text{Total pacientes}}$

Efectividad = 100% - % pacientes con efectos adversos.

Efectividad estrategia 1 = $100 - 16 = 84\%$ de pacientes libres de efecto adverso.

Efectividad estrategia 2 = $100 - 3,2 = 96,8\%$ de pacientes libres de efecto adverso.

De forma gráfica, quedaría un árbol de decisión como el que se muestra en la figura 3.

Si realizamos el coeficiente coste-efectividad según la ecuación:

$$\frac{\text{Coste/efectividad}}{\text{efectividad}} = \frac{\text{Coste estrategia 2} - \text{Coste estrategia 1}}{\text{Efectividad estrategia 2} - \text{Efectividad estrategia 1}}$$

Obtenemos el siguiente resultado:

$$\frac{\text{Coste/efectividad}}{\text{efectividad}} = \frac{143,77 - 218,88}{0,968 - 0,84}$$

Coste/efectividad = -586,79 euros/efecto adverso evitado.

Es decir, con la instauración de la práctica de realizar el estudio farmacogenético a los pacientes polimedados antes de la instauración de un nuevo tratamiento, se conseguiría un **ahorro de 586,79 euros por paciente libre de efecto adverso**.

Si extrapolamos estos datos al total de ingresos que se producen en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, de los 32 915 que se produjeron en 2010 se podrían haber beneficiado con esta estrategia 4213 personas. Esto supondría que se podría obtener un ahorro 2,47 millones de euros al año.

Elementos de discusión

Premisas del análisis

Para el desarrollo de este trabajo se han tomado las siguientes **premisas** en el diseño del modelo económico:

- Ante la imposibilidad de obtener datos concretos de nuestro hospital, se asume que la **incidencia** de efectos adversos relacionados con la medicación en el Complejo

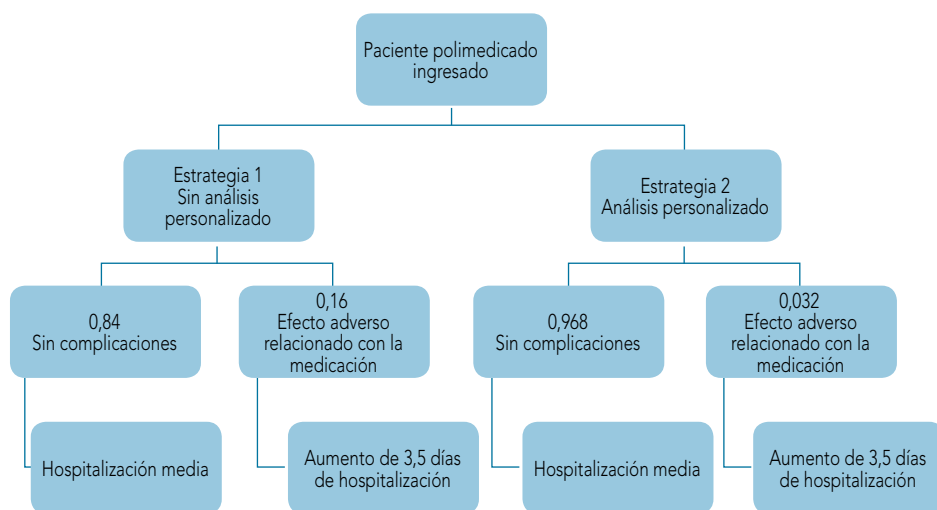


Figura 3. Algoritmo de decisión

Asistencial de Salamanca es la misma que se describe para el global de la población en diversas publicaciones.

- Se asume que todos los días de hospitalización cuestan lo mismo, pero probablemente no sea así.
- Se toma el precio de cada día de hospitalización de los datos publicados en 2008. Seguramente este precio esté por debajo del actual.
- Se extrapolan los datos de número de ingresos recogidos en la memoria regional de 2010 al año actual.

Limitaciones del estudio

A la hora de valorar cualquier estudio económico, es necesario tener en cuenta las limitaciones que se plantean en su desarrollo, y que en este caso se indican a continuación:

- Existen contradicciones en la literatura sobre cuál es la incidencia real de los efectos adversos a medicamentos en los pacientes hospitalizados, probablemente por falta de homogeneidad en los grupos estudiados y en lo que se considera efecto adverso.
- En muchas ocasiones, los efectos adversos que se van produciendo se van tratando con otros fármacos, que pueden enmascarar la incidencia real. Por esto, muy posiblemente se haya infraestimado la dimensión del problema.
- En el estudio realizado únicamente se ha tenido en cuenta un coste directo de la reacción adversa a fármacos. Para que el estudio fuese completo y reflejase con mayor fidelidad el coste, tendrían que cuantificarse otros costes de los efectos adversos asociados a poli-

medicación. Por ejemplo, entre los pacientes analizados, se describen efectos adversos como insuficiencia renal (GRD 316), con un coste de alrededor de 3974 euros, alteraciones dermatológicas (GRD 284) con un coste de unos 1959 euros, o trastornos hepáticos (GRD 206), con un coste de alrededor de 2400 euros. Además, se tendrían que tener en cuenta otros gastos como son los gastos de desplazamiento a hospital, gastos derivados de un mayor número de pruebas de laboratorio solicitadas, aumento de la necesidad de cuidados, producción disminuida por la morbimortalidad, costes que suponen una pérdida del bienestar del individuo y una disminución de la calidad de vida.

- Tampoco se ha tenido en cuenta que, en los pacientes polimedicados, se ha comprobado que a medida que se van añadiendo fármacos y que se producen efectos adversos, la adherencia al tratamiento disminuye. Esto se traduce en un aumento de los costes sanitarios por ineficacia de los tratamientos, empeoramiento de la enfermedad y aumento de la mortalidad.
- No se tiene en cuenta el tiempo del facultativo para el análisis personalizado, que conlleva una importante dedicación.
- Solo se tiene en cuenta los polimorfismos de CYP3A4 y CYP3A5, y solo se ha incluido en el análisis estas dos vías metabólicas en el estudio farmacogenético. Hay más enzimas que pueden estar implicadas y pueden ser causantes de más interacciones medicamentosas.
- Sería interesante realizar un estudio de costes diferenciando de la población global a los mayores de

65 años, donde la incidencia de polimedicación y de los efectos adversos asociados a fármacos es mayor.

Conclusiones

- La polimedicación genera un elevado índice de efectos adversos que suponen un problema de salud pública.
- Los efectos adversos relacionados con la medicación provocan un aumento en la duración de la estancia hospitalaria, lo que a su vez supone un aumento del gasto sanitario.
- La instauración de un protocolo de actuación ante situaciones de ingresos de pacientes polimedicados basado en un análisis personalizado podría beneficiar a un importante número de pacientes con efectos adversos relacionados con la medicación.
- El genotipado de las enzimas metabolizadoras del citocromo P450, junto con el análisis del compromiso de estas rutas de los pacientes polimedicados podría suponer un ahorro de 586 euros por cada aumento de la estancia hospitalaria evitado.
- La medicina personalizada permite optimizar los recursos disponibles a la vez que aumenta de forma importante la seguridad del paciente.

Agradecimientos

Quisiéramos agradecer a los miembros del Salamanca Pharmacogenomics Multidisciplinary Group y especialmente a Pilar Carrero y Amador Crego.

Bibliografía

1. Blasco Patiño F, Martínez López de Letona J, Villares P, Jiménez AI. El paciente anciano polimedicado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005;29:152-62.
2. Gavilán Moral E, Villafaina-Barroso A. Polimedicación y Salud: estrategias para la adecuación terapéutica. Barcelona: Reprodisenny/Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedicación y Salud; 2011.
3. Aranaz-Andres JM, Aibar-Rejon C, Vitaller-Burillo J, Requena-Puche J, Terol-García E, Kelley E, et al. Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: results of the Spanish National Study of Adverse Events (ENEAS). *Int J Qual Health Care*. 2009;21:408-14.
4. Sanidad y farmacéuticos de Castilla y León presentan un programa pionero para mejorar la salud de los pacientes polimedicados. En: *Salud Castilla y León [en línea]* [actualizado el 06/03/2013, consultado el 03/02/2015]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/noticias-1/sanidad-farmacuticos-castilla-leon-presentan-programa-pion>
5. Sánchez A, Iglesias A, García-Berrocal B, Cabrera S, Cordero M, Calvo M, et al. Impact of pharmacogenetics and therapeutic monitoring of efavirenz in improving the quality and cost of antiretroviral treatment. *Pharmacogenomics*. 2014;15:997-1006.
6. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007; 76:391-6.

7. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.* 2005; 352:2211-21.
8. Gaedigk A, Riffel A, García-Berrocal B, García-Solaesa V, Dávila I, Isidoro-García M. Characterization of a complex CYP2D6 genotype that caused an AmpliChip CYP450 Testno-call in the clinical setting. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:799-807.
9. Cuadros M, Villegas R. Genotipado de pacientes psiquiátricos mediante micromatrices de oligonucleótidos. *Psiqu Biol.* 2008;15:7-10.
10. Wang D, Sadee W. The making of a CYP3A biomarker panel for guiding drug therapy. *J Pers Med.* 2012;2: 175-91.
11. Petros WP, Hopkins PJ, Spruill S, Broadwater G, Vredenburgh JJ, Colvin OM, et al. Associations between drug metabolism genotype, chemotherapy pharmacokinetics, and overall survival in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23: 6117-25.
12. Zochowska D, Wyzgal J, Paczek L. Impact of CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms on the pharmacokinetics of cyclosporine and sirolimus in renal transplant recipients. *Ann Transplant.* 2012;17: 36-44.
13. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009;4:e4439.
14. Miguel A, Azevedo LF, Araujo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:1139-54.
15. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra.* 2002:1-15.