



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vhri

Costo Utilidad de Colágena Polivinil-Pirrolidona en el Tratamiento de Osteoartritis de Rodilla en México

Ximena Burbano-Levy, MD^{1,2,*}, Diana Cardona, QF, PhD³, Elsa Palacios, Act¹, Israel Rico Alba, MD, PhD¹, León Zapata, QF¹

¹Guía Mark, S.A de C.V. México D.F, México; ²Zilonis Health, Inc. Boca Ratón, FL, USA; ³Línea de Investigación en Epidemiología y Economía de la Salud, Grupo Promoción y Prevención Farmacéutica, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

ABSTRACT

Objective: To assess the cost-utility of collagen-polyvinyl pyrrolidone (collagen-PVP), a new drug developed and manufactured in Mexico, compared to non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of patients with knee osteoarthritis (OA) in Mexico. **Methods:** A probabilistic Markov model with a lifetime horizon was designed to evaluate the costs and outcomes (QALYs) of collagen-PVP compared to NSAIDs in patients with OA. Data from randomized clinical trials conducted in México were obtained as input for probabilities. Utility values were elicited from international publications and costs information and service utilization was obtained from official publications of the Instituto Mexicano de Seguro Social - IMSS. Cost per quality-adjusted life-years was calculated by using the Mexican Healthcare payer perspective. A discount rate of 5% for both cost and outcomes was used. Sensitivity analyzes were performed with variations in the

parameters of gender, age, and price of collagen-PVP. **Results:** Patients treated with collagen-PVP showed a gain of 6.62 QALYs compared with 5.36 in patients with NSAIDs. The cost-utility ratio was higher in the NSAID group (MEX\$ 170,010.76/QALY) compared to collagen-PVP (MEX \$ 130,953.63/QALY). The incremental cost-utility ratio was MEX \$ 35,194.16. **Conclusions:** This is the first economic evaluation of a new medication developed in Mexico and conducted partially with local data. The results of this study allow concluding that collagen-PVP is deemed as the dominant alternative compared with NSAIDs in the treatment of knee osteoarthritis.

Keywords: cost-effectiveness, cost-utility, collagen, osteoarthritis.

Copyright © 2014, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Published by Elsevier Inc.

Introducción

Osteoartritis (OA) es la enfermedad reumática más prevalente en el mundo. De acuerdo con los datos presentados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2003, la OA afectaba clínicamente a 9.6% de los hombres y 18% de las mujeres en el mundo [1,2]. En un estudio de prevalencia en Yucatán, el 5.8% de la población encuestada fue diagnosticada con esta patología [3]. Posteriormente, una de las más recientes revisiones bibliográficas de las características epidemiológicas de la enfermedad en México, publicada en el 2011, señala una prevalencia del 2% en los menores de 45 años, 30% entre los 45 y 65 años y del 68% en los mayores de 65 años [4]. Sin embargo, a partir de los datos de la pirámide poblacional del año 2000, la OMS estimó para México, un número aproximado de 8 millones de habitantes con OA [1]. Las proyecciones de la OMS, sugieren un incremento mayor en la prevalencia de la OA dado el aumento en la esperanza de vida y factores de riesgo asociados a la enfermedad tales como la obesidad y sedentarismo [5]. Este hecho toma mayor importancia cuando en México y en general en los países en desarrollo el acceso a tratamientos como artroplastia y reemplazo de rodilla es restringido.

De otra parte, aunque únicamente el 15% de los pacientes diagnosticados con osteoartritis de rodilla (OAR) requieren tratamiento [6], la revisión por parte de la OMS en el 2003 señala de manera importante la carga económica de la enfermedad, en particular por costos indirectos, relacionados con pérdida de productividad, incapacidad permanente, uso crónico de servicios de salud (incluyendo servicios de fisioterapia), medicamentos y costos asociados al tratamiento quirúrgico [7]. A estos factores se adicionan los riesgos asociados al uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y a la exposición a cirugías de una población con mayor probabilidad de enfermedades crónicas, tales como obesidad, diabetes e hipertensión, lo que incrementa los riesgos para el paciente y los costos del sistema. En 1996, Lozano y cols [8], estimaron que la OA era la novena causa de años de vida perdidos por muerte prematura y años vividos con discapacidad en mujeres mayores de 60 años. Además, las personas mayores de 60 años perdieron en promedio 48 días laborales por todas las causas de discapacidad, y de estas el 12% era debido a osteoartritis y artritis.

La artrosis representa un daño articular persistente que condiciona la pérdida de la adecuada función articular. En este

Conflicts of interest: The authors have indicated that they have no conflicts of interest with regard to the content of this article.

* Correspondencia: Ximena Burbano-Levy. MD. Zilonis Health, Inc. Telefono: +1-561-8436767.

E-mail: ximena.levy@zilonis.org

2212-1099/\$36.00 – see front matter Copyright © 2014, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

Published by Elsevier Inc.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2014.06.006>

fenómeno, la degradación articular juega un papel predominante; sin embargo, otros fenómenos como la degradación del hueso subcondral o la adecuada producción de líquido sinovial representan el punto inicial de la patogenia. En las fases finales de este proceso se presenta la destrucción acelerada de la matriz por enzimas procedentes de los condrocitos y células sinoviales, lo cual acompañado de alteraciones en el sistema de reparación del cartílago, desencadena el deterioro de la articulación. Así pues, en el deterioro de la articulación participan mecanismos tanto enzimáticos como inflamatorios del tejido sinovial que tornan crónica la patología.

En los últimos años se ha utilizado colágena polivinilpirrolidona (colágena-PVP), producto de desarrollo Mexicano, para el tratamiento de enfermedades fibrosantes, por sus efectos en la regulación de la Interleucina (IL- β), Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF), PDGF, moléculas de adhesión VCAM-1 y ELAM-1 [9-14]. Hasta la fecha sus aplicaciones en el proceso de cicatrización de tejidos, incluido el óseo y la modulación en enfermedades como la artritis reumatoide ha significado importantes beneficios terapéuticos y un uso eficiente de los recursos con generación de ahorros en la atención de estos pacientes [15].

Recientemente Furuzawa y cols, 2012 [16] publicaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego del uso de colágena-PVP en el tratamiento de pacientes con OA después de un lavado artroscópico. En el estudio clínico se aplicaron 6 dosis intra-articulares de 2 mL de colágena-PVP durante 3 meses, con un seguimiento de 3 meses posteriores a la aplicación. La efectividad fue medida por la reducción en la intensidad del dolor en la escala visual análoga (VAS) e incremento en los puntajes de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) y Lequesne. Así mismo se evaluaron los resultados de estudios paraclínicos y los parámetros clínicos de inflamación. Los resultados muestran una reducción del 2.9 (SD 0.6) y 3.1 (SD 0.6) a los 3 y 6 meses en la escala de VAS, respectivamente, siendo estadísticamente significativa la diferencia al contrastarla contra los resultados obtenidos en el grupo placebo. En cuanto al índice de Lequesne existió una reducción del puntaje en el 43 y 51% en las dos mediciones efectuadas y una reducción del WOMAC de 28% y 46% a los 3 y 6 meses. Por otra parte y de igual interés, se reportó un 83% de reducción en el consumo de AINEs.

Adicional a los datos acerca del beneficio clínico, la generación de información relacionada con las consecuencias económicas del uso de colágena-PVP en OAR es necesaria, dado el reto que tienen los sistemas de salud para asignar adecuadamente los recursos financieros de los cuales disponen. El objetivo de este estudio fue estimar la relación costo-utilidad de colágeno-PVP en pacientes con OAR, a nivel de la institución pública para atención en salud más representativa de México.

Métodos

La elección de la técnica a utilizar para el análisis económico, se fundamentó en el efecto a largo plazo y la disminución de la progresión de la enfermedad con el uso de colágena-PVP en pacientes con OAR. Para tal efecto, y parcialmente con base en los estudios de Soto y cols [17] y Furuzawa y cols [9,16] se diseñó un modelo de Markov para evaluar los costos y resultados (años de vida ajustados por calidad - QALYs) del tratamiento con colágena-PVP (1.5 ml/semana x 6 semanas) comparado con AINEs (Diclofenaco Sódico 250 mg/día) en pacientes con diagnóstico de OAR. Datos de otras publicaciones fueron utilizados para desarrollar la simulación del comportamiento de los costos y efectividad del tratamiento [18-22]. El modelo fue desarrollado en MS Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, U.S.A.).

Selección del comparador

La selección del comparador, se basó en las recomendaciones de tratamiento de las guías del IMSS y la Secretaría de Salud de México [23-26]. Estas guías clínicas recomiendan el uso de paracetamol como primera línea de elección [23,24,27,28] y el uso de visco-suplementación en casos donde el tratamiento farmacológico no ha sido exitoso o está contraindicado [23,24,27]. La segunda línea de tratamiento la conforman los AINEs, recomendados cuando los efectos de paracetamol no son satisfactorios y hay presencia de derrame sinovial [23,24,27,28]. En el presente modelo, el AINEs de elección es naproxeno 250 mg/día, medicamento disponible en el cuadro básico del IMSS. De otra parte, actualmente el uso de COX-2, está indicado en el tratamiento de OA, pero su manejo ha sido altamente controversial. Las guías clínicas indican que existe evidencia de que el uso a largo plazo de los inhibidores de la COX-2 se asocian a infarto agudo al miocardio e infarto cerebral, por ende se recomiendan como tratamiento de segunda línea, por periodos cortos y con vigilancia periódica. Adicionalmente estos medicamentos están contraindicados en pacientes que utilizan de forma concomitante anticoagulantes orales [28]. Por lo anteriormente descrito, este último grupo de medicamentos no se utilizó como comparador en el presente estudio. Finalmente, el uso de corticoesteroides orales para el tratamiento de OA, está descartado en la Guía de práctica clínica del IMSS [28] y la comparación con corticoides intra-articulares no fue considerada, porque de acuerdo a la Colaboración Cochrane, su efecto en OA no ha sido comprobado en periodos mayores a 4 semanas [29].

Estructura del Modelo

El modelo de Markov, representa los estados de transición en los cuales puede incurrir la población estudiada. Los pacientes con diagnóstico de OAR ingresan al modelo de Markov en el estado denominado pacientes con diagnóstico de OA > de 50 años. En cada ciclo de Markov (1 año de duración) los pacientes pueden desarrollar síntomas y ser asignados a una de las dos opciones terapéuticas planteadas por el modelo (colágena-PVP o AINEs). En el curso natural de la enfermedad, la sintomatología puede incrementar hasta requerir tratamiento quirúrgico con artroscopia y/o reemplazo articular. Los pacientes recibiendo tratamiento médico pueden desarrollar síntomas concomitantes, relacionados con úlcera gastrointestinal, sangrado, anemia secundaria y muerte. Así mismo, aquellos sujetos sometidos a procedimientos quirúrgicos pueden presentar remisión o persistencia de los síntomas (falla de cirugía) que puede resultar en incapacidad permanente. La Figura 1 describe el diagrama de transiciones entre los estados descritos. Los estados absorbentes, en los cuales los pacientes no experimentan ninguna transición a otro estado, están reflejados en la misma gráfica. La transición a un estado previo también es posible, por ejemplo en los pacientes que evolucionan satisfactoriamente con remisión de su sintomatología.

Como fuente de datos para la comparación con AINEs, se tomaron estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de colágena polivinilpirrolidona o AINEs contra placebo [18]. En estos estudios se ha reportado que colágena polivinilpirrolidona aplicado intra-articularmente evidenció una disminución del dolor en un 55%. Por el contrario estudios con AINEs revelan que 12% de los pacientes presenta mejoría clínica, por la alta prevalencia de efectos secundarios y consecuente baja adherencia al medicamento [31]. La probabilidad de permanecer sintomático en el grupo de colágena-PVP de acuerdo al estudio de Furuzawa y cols es de 11% [16].

En cuanto a efectos secundarios es ampliamente estudiado el efecto en la mucosa gastrointestinal de los AINEs con complicaciones severas tales como sangrado y perforación de úlceras

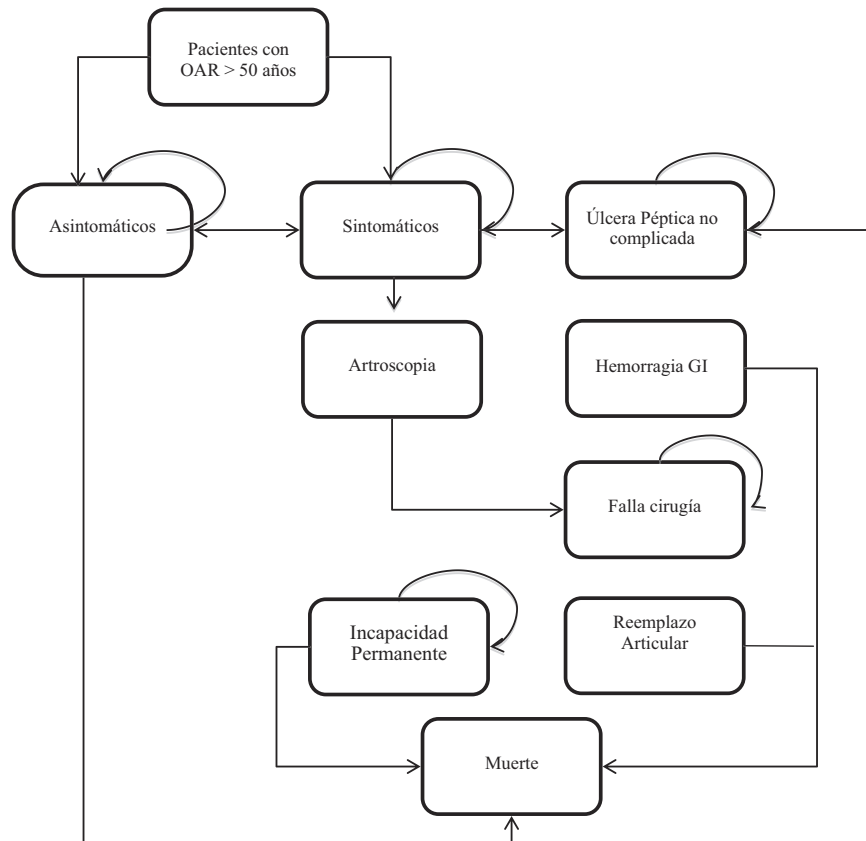


Fig. 1 – Modelo de Markov – Estados de Transición. OAR, osteo artrosis de rodilla.

gastroduodenales. Estudios poblacionales han mostrado incidencia de eventos secundarios gastrointestinales hasta del 39% [20]. El estudio de colágena-PVP de Furuzawa y col. en México demostró una disminución significativa en el consumo de AINEs en los pacientes que recibieron tratamiento con colágena-PVP. Sin embargo, 17% de los pacientes en colágena-PVP continuaron el uso de AINEs [16]. De importancia para el modelo económico, es la presencia de complicaciones debidas a sangrado gastrointestinal descritas en diversos metanálisis y revisiones de la literatura en un rango de 10 a 30% de prevalencia [21]. El modelo calcula con base en el riesgo relativo una probabilidad de 20% de síntomas gastrointestinales en pacientes en colágena-PVP y de 39% en los pacientes con AINEs. La presencia de sangrado gastrointestinal es de 15% con AINEs y asume la misma probabilidad para los pacientes en colágena-PVP [21]. El grado de incapacidad fue calculado con base en los datos de estudio de Montoya y colaboradores para colágena -PVP y Pacheco, 2002 para AINEs [7,18]. Los datos de probabilidades dependientes de los medicamentos evaluados utilizados en el modelo se encuentran en la Tabla 1.

Otros valores que fueron considerados en el modelo, se obtuvieron de estudios clínicos multicéntricos, que refieren el curso natural de la enfermedad o información relacionada con los tratamientos quirúrgicos posteriores a tratamiento clínico o reemplazo articular en OA de rodilla (Tabla 2).

Medidas de Efectividad

Múltiples estudios a nivel mundial han evaluado la calidad de vida, utilidades y QALYs en OA, generando datos válidos y replicables. Los valores de utilidades incorporados en el modelo para el cálculo de QALYs y sus fuentes de origen se encuentran en la Tabla 3.

Costos y utilización de servicios

Con el fin de emplear datos nacionales, la fuente de costos y utilización de servicios fue el listado de grupos relacionados de diagnóstico (GRD) publicados por la Dirección de Prestaciones Médicas, División de Economía de la Salud del IMSS [31-35], el Diario Oficial 2012 [36] y la información publicada a través del portal de internet del IMSS [37].

El modelo de Markov, asocia el costo de cada estado de transición a la probabilidad de presentación del evento. El costo para el estado "incapacidad permanente" se obtuvo de la publicación de Brosseau y cols [38], en la que se recomienda que el tratamiento por incapacidad causada por OA debe consistir en 24 sesiones de terapia en 10 semanas. Igualmente, se asoció el uso de paracetamol por ser el medicamento de menor costo así como el protector gástrico (omeprazol) de forma permanente, en dosis de 20 mg/día. Los GRDs y costos utilizados en el modelo se resumen en la Tabla 4.

El costo final por grupo es calculado en la simulación, y se adiciona el costo acumulado por cada ciclo para obtener el costo total del grupo analizado. En la Tabla 5 se describe el costo de tratamiento con CPVP durante tres meses.

Horizonte temporal

Considerando el efecto a largo plazo de la OA, la progresión de la enfermedad y la incapacidad que se genera con el transcurso del tiempo, el modelo evalúa el comportamiento de la población de estudio durante el tiempo de sobrevivencia de los 2000 pacientes incorporados en la simulación. El horizonte temporal del modelo es de 34 años, con ciclos de un año de duración, que es el tiempo de sobrevivencia de los pacientes que ingresaron en la evaluación. Las tasas de mortalidad por grupo de edad y género

Tabla 1 – Probabilidades dependientes del agente terapéutico.

Evento	CPVP		AINEs	
	Probabilidad	Referencia	Probabilidad	Referencia
Disminución Dolor	0.55	18	0.12	[30]
Síntomas Gastrointestinales	0.20	Cálculo del modelo	0.39	[20]
Perforación y sangrado gastrointestinal	0.15	Asume igual probabilidad de AINEs	0.15	[21]
Cirugía Artroscópica	0.08	19	0.14	[39]
Sintomáticos con Discapacidad Permanente	0.11	18	0.01	No descrito en la literatura. Supuesto del modelo
Discapacidad Permanente por tiempo de sobrevida	0.33	18	0.76	[7]

AINEs, antiinflamatorios no esteroideos.; CPVP, colágena polivinilpirrolidona.

son tomadas en cuenta cuando se cuantifica la mortalidad por ciclo.

Tasa de Descuento

La tasa de descuento utilizada en el presente análisis fue de 5% tanto para los costos como para los valores de utilidad. El costo de medicamentos fue ajustado por inflación basado en los Índices de Precio del sector salud del año 2012.

Análisis de Sensibilidad

El modelo probabilístico toma en cuenta los efectos de la incertidumbre en cada iteración de la simulación. El efecto de la incertidumbre incluido en el modelo está en el rango de más o menos 1 Desviación Standard (DS) por encima de los valores obtenidos de la literatura.

El efecto de la aleatorización se aplicó a los valores de utilidades (QALYs) dando así la oportunidad de calcular el costo utilidad con diferentes rangos de estos valores y evaluar la confiabilidad del resultado del análisis. En el modelo de Markov, se condujo el análisis de sensibilidad probabilístico usando simulación de Montecarlo, en el cual los parámetros variaron de acuerdo a la distribución de los QALYs. El proceso incluyó la repetición de 1000 ensayos. La distribución escogida para el análisis fue una distribución Beta por la característica de los parámetros incluidos en el modelo (escala de 0 a 1).

Adicionalmente se realizaron análisis de sensibilidad con variaciones en los parámetros de género, edad, y precio de colágena-PVP, *Figura 2*. Con el fin de incluir en el análisis, el efecto de la incertidumbre generada por la variación de los valores de la utilidades (QALYs), el modelo se desarrolló como un modelo probabilístico. Bajo esta técnica el resultado final (RCUI) se calcula cada vez con base en valores aleatorios de

utilidades, con el fin de corroborar la robustez del modelo, y poder concluir que a pesar de las variaciones en estos valores el resultado conserva el efecto de dominancia, independientemente de los valores de utilidad.

Resultados

Con base en los estimados de prevalencia de OAR en México, se simuló una cohorte hipotética de 2000 pacientes. La edad promedio de la cohorte fue de 67 años y la distribución por género fue similar.

Costos

En el grupo en tratamiento médico con colágena-PVP, el costo por el tiempo de sobrevida de la corte por el tratamiento de OA de rodilla fue MEX \$ 866,913.03 cuando se aplicó la tasa de descuento del 5%. En el grupo de AINEs, el costo del tratamiento alcanzó una cifra de MEX \$ 911, 257.67 con una diferencia de MEX \$ 44,344.64 a favor de colágena-PVP.

Costo-Utilidad

La medición de QALYs ganados en cada grupo fue analizada por el tiempo simulado en el estudio. Los pacientes recibiendo tratamiento con colágena-PVP presentaron una ganancia de 6.62 QALYs comparados con 5.36 en los pacientes con AINEs. La relación costo utilidad (RCU) fue mayor en el grupo de AINEs (MEX \$170,010.76/QALY) cuando se compara con el RCU de colágena - PVP (MEX \$130,953.63). La razón costo utilidad incremental (RCUI) representa la cantidad adicional o los ahorros que se generan con una u otra alternativa. Esta razón sugiere que con el tratamiento con AINEs, el costo para obtener un QALY adicional es de MEX \$ 35,194.16 (*Tabla 6*).

Tabla 2 – Probabilidades de otros eventos no relacionados con el medicamento de escogencia.

Evento	Probabilidad	Referencia
Muerte por Sangrado Gastrointestinal	0.10	[22]
Falla Cirugía - Discapacidad Permanente	0.44	[29]
Falla Cirugía - Persistencia Síntomas	0.14	[40]
Reemplazo articular	0.01	[41]
Éxito Artroscopia	0.09	[19]
Reemplazo Total de Rodilla. RTR	0.09	[42]

Tabla 3 – Utilidades (QALYs).

Estadío	Utilidad	Fuente
Sintomáticos	0.51	[43,44]
Asintomáticos	0.86	[43,44]
Úlceras Péptica no complicada	0.38	[21]
Hemorragia Gastrointestinal (GI)	0.31	[21]
Artroscopia	0.72	[45]
Falla Cirugía	0.75	[45]
Reemplazo articular	0.75	[46]
Incapacidad Permanente	0.56	[47]
Muerte	0.00	[44]

Tabla 4 – Costos de acuerdo a los GRD.

GRD*			
	Código	Número	Costo (2012)
Úlcera péptica no complicada debida a Esofagitis, gastroenteritis y alteraciones misceláneas digestivas sin CCM.	M392 [48]	1	\$17,779.00
Artroscopia	Q489 [49]	1	\$46,695.00
Reemplazo articular (GRD: Revisión de cadera o reemplazo de rodilla sin CC/CCM)	Q466 [50]	1	\$271,645.00
Hemorragia GI con CCM	M377 [51]	1	\$44,051.00
Muerte debida a Úlcera Péptica complicada	M380 [52]	1	\$89,265.00
Incapacidad Permanente			\$102,011.60
MEDICAMENTOS			
	Clave IMSS	Presentación	Costo unitario 2012
Paracetamol	01000001040201	Tableta 500 mg.	\$9.00
Naproxeno	01000034070102	250gr	\$38.70
Omeprazol	01000051820001	40 mg	\$116.00
Ranitidina	01000012330001	150 mg	\$2.44

GRD, grupos relacionados de diagnóstico.

* Fuente: Dirección de Prestaciones Médicas. División de Economía de la Salud

Análisis de sensibilidad sobre parámetros con incertidumbre

El modelo por sus características probabilísticas, utiliza rangos en los valores de utilidades que varían aleatoriamente en cada iteración. El valor de RCUI no se ve alterado con los cambios en los valores de las utilidades (1 DS) lo que demuestra la consistencia de los datos. Otros parámetros que se incluyeron en los análisis de sensibilidad, fueron: edad, género y precio de colágena-PVP. La Figura 2 evidencia los cambios en las variables que representan incertidumbre, con un impacto reflejado en incremento en los ahorros generado por colágena-PVP. Adicionalmente se condujo un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) con 1000 iteraciones, para estimar el impacto simultáneo de todos los parámetros del modelo. La Figura 3, representa los resultados del ASP, en donde el costo incremental se relaciona con las utilidades (QALYs) incrementales. De acuerdo a esta figura, una vez se incluyen todos los parámetros de incertidumbre en el modelo, la respuesta de costo-utilidad de colágena-PVP en comparación con AINEs, persiste como costo-efectiva (pre-dominancia de los valores en el cuadrante Noreste).

Resultados de análisis vs. El PIB mexicano

Los resultados finales del modelo se expresan como índice de costo-utilidad: costo incremental por QALYs (años de vida ganados ajustados por calidad). El umbral de referencia establecido

por el Consejo General de Salubridad (CSG) para México define que el costo-efectividad incremental para un insumo debe estar por debajo de 1 PIB per cápita/QALY para permitir que el mismo sea aceptado para su cobertura en las instituciones de salud. La Organización Mundial de la Salud (2011) establece que para la región a la que pertenece México (Américas B) el PIB per cápita es de \$9,489 dólares americanos (USD), por lo que, una estrategia costo-efectiva es aquella cuyo valor se encuentra por debajo de MEX \$ 130,485.67 (1 PIB). El referente de 1 PIB/cápita es utilizado como guía para determinar el costo-efectividad cuando medidas de disponibilidad a pagar no se encuentran disponibles para una determinada patología en un sistema de salud, como sucede en México. Según el análisis presentado en este informe, colágena-PVP es una alternativa costo ahorradora en el tratamiento de OA de rodilla en México (MEX \$ 35,194.16/QALY).

Discusión

Este es el primer estudio económico diseñado para evaluar una nueva alternativa terapéutica desarrollada en México para el tratamiento de OA. La evaluación económica sugiere que colágena - PVP (225 mg IA) es un tratamiento de OA clínica y económicamente superior a los AINEs (naproxeno 250 mg) y paracetamol medidos por costos y QALYs ganados. Este medicamento

Tabla 5 – Costo tratamiento durante tres meses. [16,37,53].

CPVP			
Costo Medicamentos	Número	Costo	Tratamiento 3 meses
CPVP, ampolla de 1.5 mm	6	\$635.00	\$3,810.00
Ultrasonido*†	6	\$266.00	\$1,596.00
Terapia Física‡	12†	\$789.00	\$9,468.00
			\$14,874.00

CPVP, colágena polivinilpirrolidona.

* La aplicación interarticular de CPVP debe guiarse por ultrasonido.

† Diario oficial 2012 [36]

‡ Guía Clínica del IMSS, 2009 [53,54]

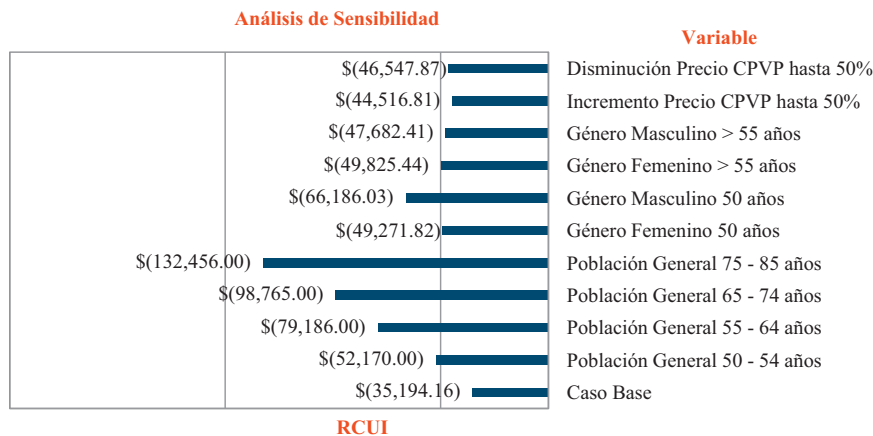


Fig. 2 – Análisis de Sensibilidad – Diagrama de tornado para la RCUI. CPVP, colágena polivinilpirrolidona; RCUI, costo utilidad incremental.

demostró su dominancia en el análisis de costo-utilidad, por periodos de un año y por el tiempo de sobrevida de la cohorte hipotética de 2000 pacientes (34 años). El costo del tratamiento con colágena – PVP, podría percibirse como mayor, dado el precio del medicamento, así como el procedimiento requerido para su aplicación. Sin embargo, en adición a los costos de los medicamentos, el grupo de AINEs presenta un costo adicional por el tratamiento y manejo de síntomas gastrointestinales, así como por progresión de la enfermedad que puede requerir reemplazo articular en hasta 9% de la población afectada [42]. Estas diferencias explican los ahorros generados por colágena-PVP, al evitar las complicaciones GI gracias a la disminución del consumo de AINEs y baja progresión de la enfermedad debida a la potencial regeneración del cartílago articular entre otras [9,16,18].

Para la presente evaluación económica se diseñó un modelo de Markov probabilístico. Con esta aproximación la comparación de la eficacia y seguridad de los medicamentos fue integrada con el análisis de costo-utilidad en un solo contexto. La ventaja de este enfoque es que permite incluir las probabilidades clínicas y sus desenlaces en términos monetarios y de calidad de vida. El modelo probabilístico de otra parte, permite tener en cuenta el efecto de la incertidumbre.

Los datos de seguridad de AINEs y colágena – PVP fueron obtenidos de estudios clínicos controlados en OA y los riesgos de complicaciones gastrointestinales de AINEs fueron exhaustivamente extraídos de estudios clínicos multicéntricos controlados [20-22].

La información de QALYs, de otra parte, es difícil de transferir de un país a otro. Sin embargo ante la ausencia de datos locales, se ha aceptado el uso de cifras internacionales [55]. De manera ventajosa para la presente evaluación, múltiples estudios alrededor del mundo han considerado la efectividad y los QALYs en OA, debido tal vez a los altos índices de morbilidad y el impacto de esta enfermedad en la calidad de vida. Los datos obtenidos

para el modelo se incorporaron en el mismo, con base en su consistencia a lo largo de múltiples publicaciones. Nuevamente el carácter probabilístico del modelo permite obtener resultados con variaciones en los rangos de los valores de utilidades, que le dan mayor fortaleza al resultado final de la evaluación, al no limitarse al análisis de datos estáticos.

En relación con los costos, la obtención de información de las publicaciones oficiales del IMSS permite tener un resultado basado en datos locales, reales y específicos. Los costos de las complicaciones GI asociadas al uso de AINEs, se obtuvieron de los GRD del IMSS, CDM : 06 - Enfermedades y trastornos del aparato digestivo, Tipo M: 377 [34] y 380 [31]. Los tratamientos artroscópicos para el manejo de OA son múltiples y pueden incluir lavado de la articulación, desbridamiento del menisco, extracción de líquido sinovial, extracción de fragmentos de cartílago articular. El modelo agrupa estos procedimientos en el GRD del IMSS, CDM: 08 - Enfermedades y trastornos del sistema musculoesquelético y tejido conectivo, Tipo Q: 489 [33] y 466 [32], para cálculos de los costos.

Las limitaciones del estudio han sido claramente detectadas. Al igual que en la mayoría de los estudios económicos, los datos no pueden ser generalizados a otras jurisdicciones por las variaciones en los costos tanto de los tratamientos agudos como de los costos de las consecuencias a largo plazo. Adicionalmente, la ausencia de datos específicos en probabilidades de discapacidad permanente causada por OA para la población mexicana puede considerarse una limitación importante. Con el fin de evitar sesgos causados por los datos extraídos de la literatura, se han utilizado en el modelo de colágena-PVP los valores altos de los rangos reportados en la literatura. En el modelo de AINEs se utilizaron los valores centrales de discapacidad permanente reportados.

La metodología y la búsqueda exhaustiva de evidencia para el análisis económico, permiten afirmar que el presente estudio

Tabla 6 – Resultados análisis costo-utilidad.

Alternativa	Costo Esperado	Costo Incremental	Efectividad (QALYs)	Utilidad/ Efectividad Incr.	RCU	RCUI
CPVP	\$866,913.03		6.62	1.26	\$130,953.63	\$(35,194.16)
AINEs	\$911,257.67	\$44,344	5.36		\$170,010.76	

AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; RCUI, costo utilidad incremental.

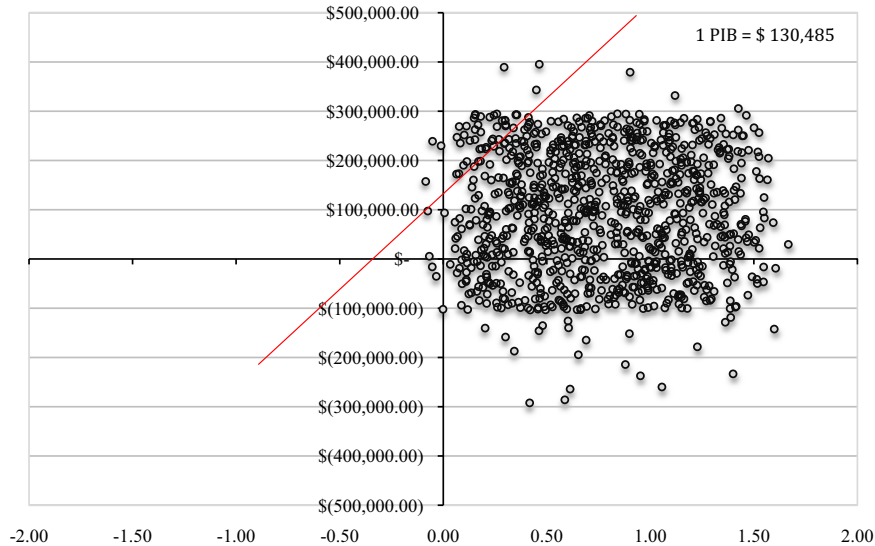


Fig. 3 – RCUI: Análisis de Sensibilidad Probabilístico. RCUI, costo utilidad incremental.

arroja suficiente información válida y reproducible que hace posible la generalización de los resultados en el ámbito del Instituto Mexicano de Seguridad Social y del Sistema de Salud de México en general.

Conclusiones

En el contexto Mexicano, colágena-PVP evidencia un RCUI claramente dominante. En los países en desarrollo el valor equivalente a 1 PIB se considera el límite para determinar el costo efectividad de las tecnologías sanitarias. Colágena-PVP, se presenta como un alternativa costo efectiva en el tratamiento de OA comparada con el tratamiento estándar recomendado en las guías clínicas nacionales. Se requieren futuros estudios para realizar la comparación con otras opciones terapéuticas tales como ácido hialurónico y otros agentes utilizados para viscosuplementación.

Fuentes de Financiamiento: Trabajo financiado por Aspid, S.A. de C.V, México. Los conceptos expresados en este artículo son propios de los autores sin compromiso legal con Aspid.

REFERENCIAS

- [1] Brooks P. Inflammation as an important feature of osteoarthritis. *Bulletin of the World Health Organization*. [Online] 2003. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/81/9/PHC.pdf>. [Accessed November 6, 2013].
- [2] Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:646–56.
- [3] Álvarez J, Nuño B, Alcocer J. Enfermedades reumáticas y discapacidad laboral en población adulta rural. *Rev Med IMSS* 2005;43:287–92.
- [4] Bori G. Principales enfermedades reumáticas en México: aspectos epidemiológicos e impacto socioeconómico. *Rev Mex Reumatol* 2000;15:183–201.
- [5] Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for non-steroidal anti-inflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:378–85.
- [6] Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2000;27:1513–7.
- [7] Pacheco D, Radrigán F. "REUMA" *Reumatología para médicos de Atención Primaria, Soc. Chil. de Reumatología y Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología*, Noviembre 2002.
- [8] Lozano-Ascencio R, Frenk-Mora J, González-Block MA. El peso de la enfermedad en adultos mayores, México 1994. *Salud Pública Mex* 1996;38:419–29.
- [9] Furuzawa J, Rojas E, Valverde M, et al. Cellular and humoral responses to collagen-polyvinylpyrrolidone administered during short and long periods in humans. *Can J Physiol & Pharmacol* 2003;81:1029–35.
- [10] Furuzawa-Carballeda J, Alcocer-Varela J, Diaz de León L. Collagen-PVP decreases collagen turnover in synovial tissue cultures from rheumatoid arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1999;878:598–602.
- [11] Krötzsch-Gómez FE, Furuzawa-Carballeda J, Reyes-Márquez R, et al. Cytokine expression is downregulated by collagen-polyvinylpyrrolidone in hypertrophic scars. *J Invest Dermatol* 1998;111:828–34.
- [12] Colín A, Salgado R, Zamira A, et al. Inducción del tejido de granulación por pasta de Lassar vs colágena-polivinilpirrolidona en úlceras por insuficiencia venosa. *Cir Plast* 2004;14:5–13.
- [13] Furuzawa CCZ, García ARL, Furuzawa CJ. Estudio piloto sobre la eficacia del uso de la colágena-polivinilpirrolidona (cig-PVP) en la regeneración ósea en cirugía endodóncica. *Rev Odont Mex* 2005;9:191–6.
- [14] Ruiz-Eng R, Montiel A, De la Rosa-Pérez R, et al. Colágeno-polivinilpirrolidona, nueva opción para tratar secuelas de la mastectomía radical en mujeres con cáncer mamario. Informe preliminar. *Cir Cir* 2010;78:310–4.
- [15] Mendieta H. Reducción de costos de atención médica con el empleo de colágena-polivinilpirrolidona. *Rev Espec Medico-Quirúrgicas* 2002;7:32–4.
- [16] Furuzawa J, Lima G, Llorente L, et al. Polymerized-type I collagens downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:342854.
- [17] Soto H, Córdoba R, Pizarro M, et al. Cost-utility analysis of chondroitin sulphate in the Mexican treatment of osteoarthritis (OA) of knee in Mexican patients. *Value Health* 2011;14:A129.
- [18] Montoya CA. Evolución clínica de los pacientes con gonartrosis tratados mediante la aplicación de colágeno polivinilpirrolidona intraarticular. *Orthotips* 2012;8:96–102.
- [19] Magaña MC, Ontiveros E, Ramírez A. Uso del colágeno polimerizado tipo I en el tratamiento no quirúrgico de la gonartrosis, experiencia en el IMSS. *Orthotips* 2012;8:103–10.
- [20] Rubio-Terrés C. Evaluación económica del uso de condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis. Datos del estudio VECTRA. *Rev Reumatol Clin* 2010;6:187–95.
- [21] Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002. Technology report no. 23. Available from: http://cathd.ca/media/pdf/109_cox2_tr_e.pdf. [Accessed January 20, 2013].
- [22] Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, Gralnek IM. The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. *Ann Intern Med* 2003;138:795–806.
- [23] Secretaría de Salud. México. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis de rodilla. Evidencias y Recomendaciones. IMSS-079-08. 2008. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

- descargas/gpc/CatalogoMaestro/079_GPC_Osteoartritisrodilla/OSTEORTROSIS_ER_CENETEC.pdf. [Accessed August 12, 2012].
- [24] Secretaría de Salud. México. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis de rodilla. Guía de Referencia Rápida. IMSS-079-08. 2008. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/079_GPC_Osteoartritisrodilla/OSTEORTROSIS_R_CENETEC.pdf. [Accessed August 12, 2012].
- [25] Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica. Tratamiento alternativo en pacientes con osteoartritis de rodilla grado I-II. Guía de Referencia Rápida /GRR_IMSS_329_10. [Online] 2009. [Cited: Ago 2, 2012.]. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/329_IMSS_10_Osteoartritis_Rodilla_Grado_I_II/GRR_IMSS_329_10.pdf. [Accessed August 13, 2012].
- [26] Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica. Tratamiento alternativo en pacientes con osteoartritis de rodilla grado I-II. Evidencias y Recomendaciones /EyR_IMSS_329_10. [Online] 2009. [Cited: Ago 2, 2012.]. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/329_IMSS_10_Osteoartritis_Rodilla_Grado_I_II/EyR_IMSS_329_10.pdf. [Accessed July 2, 2014].
- [27] IMSS. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento osteoartritis de rodilla. GER.IMSS-079-08. 2008. Available from: http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/GER_OsteoartritisdeRodilla.pdf. [Accessed August 12, 2013].
- [28] IMSS. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento osteoartritis de rodilla. GRR.IMSS-079-08. 2008. IMSS. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento osteoartritis de rodilla. GER.IMSS-079-08.
- [29] Bellamy N, Campbell J, Welch V, et al. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub2.
- [30] Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J* 2012;6:6-20.
- [31] IMSS. CDM : 06 - Enfermedades y trastornos del aparato digestivo, Tipo M: 380. Úlcera péptica complicada con CCM. [Online] [Cited: Ago 2, 2012.]. Available from: http://www.imss.gob.mx/profesionales/grd/GRD_380.pdf. [Accessed August 12, 2013].
- [32] IMSS, CDM : 08 - Enfermedades y trastornos del sistema musculoesquelético y tejido conectivo, Tipo Q: 466. Revisión de cadera o reemplazo de rodilla sin CC/CCM. [Online] [Cited: Ago 27, 2012.].
- [33] IMSS, CDM : 08 - Enfermedades y trastornos del sistema musculoesquelético y tejido conectivo, Tipo Q: 489. Procedimientos de rodilla sin diagnóstico principal de infecciones sin CC/CCM. [Online] [Cited: Ago 27, 2012.]. Available from: http://www.imss.gob.mx/profesionales/grd/GRD_489.pdf. [Accessed November 15, 2012].
- [34] IMSS. CDM : 06 - Enfermedades y trastornos del aparato digestivo, Tipo M: 377. Hemorragia gastrointestinal con CCM. [Online] http://www.imss.gob.mx/profesionales/grd/GRD_377.pdf. [Accessed August 12, 2013].
- [35] IMSS. CDM : 06 - Enfermedades y trastornos del aparato digestivo, Tipo M: 392. Esofagitis, gastroenteritis y alteraciones misceláneas digestivas sin CCM. [Online] [Cited: Ago 27, 2012.]. Available from: http://www.imss.gob.mx/profesionales/grd/GRD_392.pdf. [Accessed August 23, 2012].
- [36] IMSS. Diario Oficial. ACUERDO ACDO.SA3.HCT.280312/78.P.DF, dictado por el H. Consejo Técnico. 9 de mayo de 2012. [Online] 2012. [Cited: Dic 1, 2012.].
- [37] IMSS. IMSS compro. [Online] 2012. [Cited: Jul 1, 2012.]. Available from: <http://compras.imss.gob.mx/>. [Accessed September 2, 2013].
- [38] Brosseau, L, et al. "Intensity of Exercise for the Treatment of Osteoarthritis." Cochrane Database System Review 2 (2003): CD004259. National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine. 21 Nov. 2008 <PMID: 12804510>. [Online].
- [39] Quintana JM, Arostegui I, Escobar A, et al. Prevalence of knee and hip osteoarthritis and the appropriateness of joint replacement in an older population. *Arch Intern Med* 2008 28;168:1576-84.
- [40] Beswick AD, Wyldie V, Goberman-Hill R, et al. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open* 2012 Feb 22;2:e000435.
- [41] Leskinen J, Eskelinen A, Huhtala H, et al. The incidence of knee arthroplasty for primary osteoarthritis grows rapidly among baby boomers: a population-based study in Finland. *Arthritis Rheum* 2012;64:423-8.
- [42] Wai EK, Kreder HJ, Williams JI. Arthroscopic débridement of the knee for osteoarthritis in patients fifty years of age or older: utilization and outcomes in the Province of Ontario. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A:17-22.
- [43] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:981e1000.
- [44] Tso P, Walker K, Mahomed N, et al. Comparison of lifetime incremental cost: utility ratios of surgery relative to failed medical management for the treatment of hip, knee and spine osteoarthritis modelled using 2-year postsurgical values. *Can J Surg* 2012;55:181-90.
- [45] Lubowitz JH, Appleby D. Cost-effectiveness analysis of the most common orthopaedic surgery procedures: knee arthroscopy and knee anterior cruciate. *Arthroscopy* 2011;27:1317-22.
- [46] Dakin H, Gray A, Fitzpatrick R, et al. Rationing of total knee replacement: a cost-effectiveness analysis on a large trial data set. *BMJ Open* 2012;2:e000332.
- [47] Norman-Taylor FH, Palmer CR, Villar RN. Quality-of-life improvement compared after hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:74-7.
- [48] IMSS. CDM : 06 - Enfermedades y trastornos del aparato digestivo, Tipo M: 392. Esofagitis, gastroenteritis y alteraciones misceláneas digestivas sin CCM. [Online] 2008. [Cited: Ago 27, 2012.]. Available from: http://www.imss.gob.mx/profesionales/grd/GRD_392.pdf. September 2, 2013.
- [49] IMSS, CDM : 08 - Enfermedades y trastornos del sistema musculoesquelético y tejido conectivo, Tipo Q: 489. Procedimientos de rodilla sin diagnóstico principal de infecciones sin CC/CCM. [Online] 2008. [Cited: Ago 27, 2012.]. Available from: http://www.imss.gob.mx/profesionales/grd/GRD_489.pdf. [Accessed September 2, 2013].
- [50] IMSS, CDM : 08 - Enfermedades y trastornos del sistema musculoesquelético y tejido conectivo, Tipo Q: 466. Revisión de cadera o reemplazo de rodilla sin CC/CCM. [Online] 2008. [Cited: Ago 27, 2012.].
- [51] IMSS. CDM : 06 - Enfermedades y trastornos del aparato digestivo, Tipo M: 377. Hemorragia gastrointestinal con CCM. [Online] 2008. [Cited: 1 2012, Dic.]. Available from: http://www.imss.gob.mx/profesionales/grd/GRD_377.pdf. [Accessed August 12, 2013].
- [52] IMSS. CDM : 06 - Enfermedades y trastornos del aparato digestivo, Tipo M: 380. Úlcera péptica complicada con CCM. [Online] 2008. [Cited: Ago 2, 2012.]. Available from: http://www.imss.gob.mx/profesionales/grd/GRD_380.pdf. [Accessed September 2, 2013].
- [53] IMSS. Guía de práctica clínica. Tratamiento alternativo en pacientes con osteoartritis de rodilla grado I-II. Referencia Rápida /GRR_IMSS_329_10. [Online] Oct 2009. [Cited: Jul 30, 2012.]. Available from: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/329GRR.pdf>. [Accessed September 2, 2013].
- [54] IMSS. Guía de práctica clínica. Tratamiento alternativo en pacientes con osteoartritis de rodilla grado I-II. Evidencias y Recomendaciones /EyR_IMSS_329_10. Oct 2009. Available from: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/329GER.pdf>. [Accessed September 2, 2013].
- [55] National Institute for Health and Care Excellence. Incorporating health economics in guidelines and assessing resource impact. Mar 2005. Available from: http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/GDM_Chapter8_0305.pdf. [Accessed September 2, 2013].