

**Universidad de Granada**  
**Facultad de Farmacia**  
**Departamento de Farmacología**

*“Prescripción de antiulcerosos en Granada en el periodo  
2000-2005 y efecto de la autorización de especialidades  
farmacéuticas genéricas, de los precios de referencia y de los precios  
máximos en los medicamentos”*



**Tesis doctoral**

**María José Ferrer Martín**

**Granada, 2007**



**“Prescripción de antiulcerosos en Granada en el periodo 2000-2005 y efecto de la autorización de especialidades farmacéuticas genéricas, de los precios de referencia y de los precios máximos de medicamentos”**

**INTRODUCCIÓN**

1. Úlcera Péptica
  - 1.1. Concepto
  - 1.2. Principios generales
  - 1.3. Epidemiología en la úlcera péptica
  - 1.4. Bases fisiopatológicas de la úlcera péptica
    - 1.4.1. Úlcera inducida por *Helicobacter pylori*
    - 1.4.2. Úlcera inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
    - 1.4.3. Úlcera inducida por el estrés
2. Tratamiento de la úlcera péptica
  - 2.1. Evolución en el tratamiento de la úlcera péptica
  - 2.2. Tratamiento no farmacológico
  - 2.3. Tratamiento quirúrgico
  - 2.4. Tratamiento farmacológico
    - 2.4.1. Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (Anti-H<sub>2</sub>)
    - 2.4.2. Inhibidores de la bomba de protones (IBP)
    - 2.4.3. Antiácidos
    - 2.4.4. Protectores de la mucosa gástrica
  - 2.5. Esquemas terapéuticos
    - 2.5.1. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*
    - 2.5.2. Tratamiento profiláctico de la úlcera asociada a AINE
    - 2.5.3. Tratamiento de la úlcera asociada a AINE
3. Evolución del consumo de antiulcerosos en España y Andalucía
  - 3.1. Grupos Terapéuticos de mayor consumo en España y Andalucía
  - 3.2. Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud
  - 3.3. Consumo de antiulcerosos en el Sistema Nacional de Salud
  - 3.4. Consumo de antiulcerosos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía

4. Medidas adoptadas por las Administraciones Sanitarias
  - 4.1. Medicamentos genéricos
  - 4.2. Precios de Referencia
  - 4.3. Contrato-Programa Servicio Andaluz de Salud. Promoción del Uso Racional del Medicamento. Indicadores:
    - 4.3.1. Promoción de la prescripción por principio activo
    - 4.3.2. Promoción de la no-prescripción de medicamentos calificados de Valor Intrínseco No Elevado (VINE)
    - 4.3.3. Promoción de la no-prescripción de novedad terapéutica de las que no exista suficiente experiencia clínica o no aporten ninguna ventaja a las ya existentes

## ***JUSTIFICACION***

## ***OBJETIVOS***

## ***MÉTODO***

1. Diseño
2. Ámbito y periodo de estudio
3. Poblaciones de estudio
4. Fuentes de información
5. Variables de estudio
6. Variables dependientes
7. Análisis de datos

## ***RESULTADOS***

1. Evolución del consumo del grupo terapéutico fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico utilizados
  - 1.1. Evolución anual del grupo terapéutico A02B
    - 1.1.1. Consumo anual del grupo terapéutico A02B expresado en Dosis Definidas Día
    - 1.1.2. Consumo anual del grupo terapéutico A02B expresado en Dosis Habitante Día
  - 1.2. Evolución anual de los subgrupos terapéuticos: A02BA, A02BC Y A02BX
  - 1.3. Evolución anual de los principios activos antiulcerosos
2. Gasto ocasionado por el grupo terapéutico fármacos para la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico
  - 2.1. Evolución anual del gasto del grupo terapéutico A02B
    - 2.1.1. Consumo anual del grupo terapéutico A02B en número de envases

- 2.1.2. Gasto anual ocasionado expresado en incrementos o reducciones porcentuales respecto al año anterior
- 2.2. Evolución anual del gasto del subgrupo terapéutico A02BC
- 2.3. Evolución anual del gasto de los principios activos inhibidores de la bomba de protones
3. Efecto de las medidas administrativas en la contención del gasto en medicamentos antiulcerosos y en el uso de genéricos
  - 3.1. Medidas de contención del gasto en medicamentos
  - 3.2. Especialidades farmacéuticas genéricas
  - 3.3. Ahorro potencial con los genéricos
4. Tendencias de uso para cada principio activo antiulceroso y su modificación, en función de la comercialización de nuevos principios activos y/o nuevas presentaciones
  - 4.1. Comercialización de nuevos principios activos antiulcerosos
  - 4.2. Comercialización de nuevas presentaciones
5. Tendencias de uso por tipo de asistencia (primaria y especializada) para cada principio activo antiulceroso
6. Identificar el uso de fármacos antiulcerosos de valor intrínseco no elevado (VINE) y cuál es su impacto sobre el gasto en medicamentos total ocasionado
7. Identificar el uso de principios activos que son novedades terapéuticas y cuál es su impacto sobre el gasto en medicamentos total ocasionado
  - 7.1. Evolución en la prescripción de novedades terapéuticas calificadas como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja”
  - 7.2. Ahorro potencial por años si se hubiese dispensado solo omeprazol

## **DISCUSIÓN**

1. Discusión de la metodología
2. Discusión de los resultados
  - 2.1. Evolución del consumo, en DHD, de los medicamentos antiulcerosos
  - 2.2. Evolución del gasto y del número de envases de los medicamentos antiulcerosos
  - 2.3. Efecto de las medidas administrativas y el uso de genéricos
  - 2.4. Influencia de la comercialización de nuevos principios activos y/o nuevas presentaciones

2.5. Tendencias de uso por tipo de asistencia: primaria y especializada

2.6. Uso de fármacos antiulcerosos de valor intrínseco no elevado (VINE) y “novedades terapéuticas”

***CONCLUSIONES***

***BIBLIOGRAFÍA***

***SIGLAS***

***FIGURAS – GRÁFICAS - TABLAS***

## 1.- Úlcera Péptica

### 1.1.- CONCEPTO

El concepto de úlcera péptica presupone la existencia de una lesión de carácter erosivo en la pared interna de la mucosa gástrica (**úlcera gástrica**) o de la primera porción del intestino delgado (**úlcera duodenal**). Úlcera gástrica y duodenal presentan, por tanto, un mismo tipo de lesión<sup>1</sup>.

### 1.2.- PRINCIPIOS GENERALES

La base fisiopatológica de la úlcera péptica es la secreción anormal de ácido clorhídrico y pepsina en combinación con anomalías en las defensas de la mucosa gástrica o duodenal<sup>1</sup>.

El estómago contiene más de 1.000 millones de células parietales, produciendo ácido clorhídrico, HCl, a una concentración de 150 ml/l, y consiguiendo alcanzar un pH 0,8<sup>2</sup>. Secreta aproximadamente 2,5 litros de jugo gástrico al día, siendo las principales **secreciones exocrinas**:

1. **Pepsinógenos**, procedentes de las células pépticas o principales.
2. **Ácido clorhídrico y factor intrínseco**, que es una glucoproteína secretada por el estómago, fundamental para la absorción de vitamina B<sub>12</sub>, a partir de las células parietales.
3. **Moco** producido por células secretoras situadas entre las células de la superficie a lo largo de la mucosa gástrica.
4. Iones de **bicarbonato** que quedan atrapados en el moco, creando un gradiente de pH desde 1-2 en la luz a 6-7 en la superficie mucosa.

El moco y el bicarbonato forman una capa firme y gelatinosa que protege la mucosa del jugo gástrico. Las prostaglandinas E<sub>2</sub> e I<sub>2</sub>, producidas localmente, inhiben la secreción ácida estimulando la secreción de moco y bicarbonato.

La regulación de la secreción ácida por parte de las células parietales está mediada por una solución isotónica de HCl con un pH inferior a 1, y una concentración de iones de hidrógeno H<sup>+</sup> más de un millón de veces superior a la del plasma<sup>2-3</sup>. Como se observa en la Figura 1.1:

- El  $\text{Cl}^-$  se transporta activamente hacia los canalículos celulares que comunican con la luz de las glándulas gástricas y, por lo tanto, con la luz del estómago.
- El  $\text{K}^+$  acompaña al  $\text{Cl}^-$  y, a continuación, se intercambia por  $\text{H}^+$  del interior de la célula mediante la enzima ATPasa  $\text{K}^+/\text{H}^+$ .
- El  $\text{H}_2\text{CO}_3$  formado a partir de  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  se disocia en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica cuyos productos son  $\text{H}^+$  y  $\text{HCO}_3^-$ . El  $\text{HCO}_3^-$  se intercambia a través de la membrana basal por  $\text{Cl}^-$  (ión cloro)<sup>2</sup>.

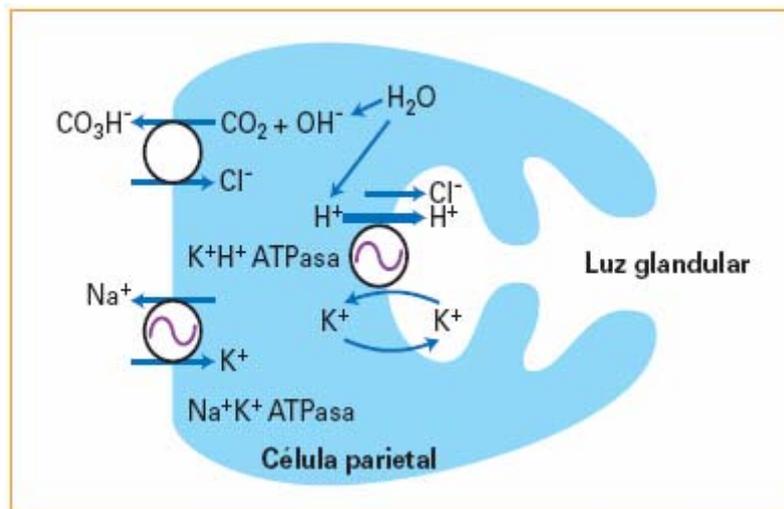


Figura 1.1: Mecanismo de producción de la secreción ácida en la célula parietal (Cortijo J. Morcillo EJ. Úlcera péptica y otros trastornos gastroesofágicos. En: Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2004: 1-28)

Esta secreción ácida es controlada por un conjunto de **mediadores endógenos** capaces de activar o frenar a la célula parietal como se observa en la figura 1.2. Entre ellos destacan como agentes secretagogos: gastrina, acetilcolina e histamina<sup>2-4</sup>.

1. La **gastrina** es una hormona peptídica producida por las células endocrinas de la mucosa del antro gástrico y duodenal, y es liberada en el torrente circulatorio (actuación hormonal o endocrina). Estimula la secreción de ácido por las células parietales. También aumenta indirectamente la secreción de pepsinógeno y estimula el flujo sanguíneo y la motilidad gástrica.

El control de la liberación de gastrina incluye, tanto a transmisores neuronales como a mediadores sanguíneos, así como a los efectos directos del contenido gástrico, es decir, aminoácidos y péptidos pequeños que actúan directamente sobre las células secretoras de gastrina.

La secreción de gastrina se inhibe cuando el pH del contenido gástrico disminuye a 2,5 o menos.

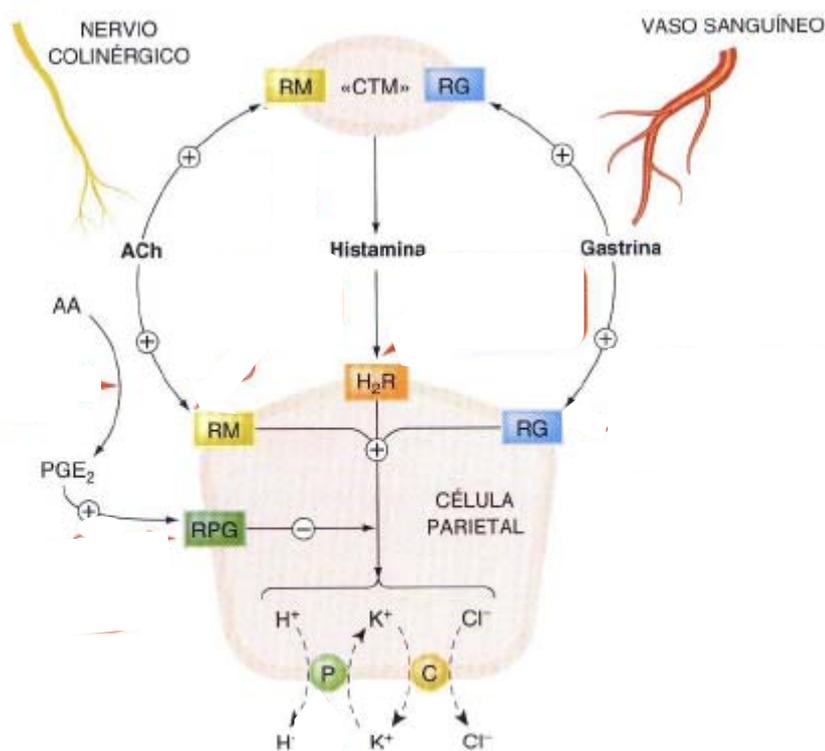


Figura 1.2: Esquema que muestra la regulación de la secreción ácida y la acción de los secretagogos sobre la célula parietal gástrica secretora de ácido. (AA, ácido araquidónico; ACh, acetilcolina; C, portador para  $K^+$  y  $Cl^-$ ; CTM, célula de tipo mastocítico, célula secretora de histamina;  $H_2R$ , receptor histamínico  $H_2$ ; Hist, histamina; P, bomba de protones ( $H^+/K^+$ -ATPasa); RG, receptor de gastrina; RM, receptor muscarínico; RPG, receptor de prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ )) (Rang HP, Dale M, Ritter JM, Moore PK. Farmacología 5ª ed. Madrid: Elsevier. 2005: 394-401)

2. La **acetilcolina** es un neurotransmisor liberado por las terminales nerviosas vagales (actuación neurocrina). Estimula los receptores muscarínicos específicos de la superficie de las células parietales y de la superficie de las células que contienen histamina.
3. La **histamina** es una hormona local almacenada por los mastocitos y liberada al fluido intersticial (actuación paracrina o local) <sup>2</sup>. Estimula las células parietales mediante los receptores histamínicos  $H_2$ . Estas células responden a cantidades muy inferiores a la concentración umbral que actúa sobre los receptores  $H_2$  de los vasos sanguíneos.

Además, existe una liberación basal de histamina constante que aumenta por estímulo de la gastrina y la acetilcolina<sup>3</sup>.

El papel de las **prostaglandinas** en la defensa de la mucosa gástrica consiste, por un lado, en estimular la secreción de moco gástrico y por otro, en la liberación de iones bicarbonato en la mucosa gástrica y duodenal. También participan en el mantenimiento del

flujo sanguíneo en la mucosa gástrica por su acción vasodilatadora, en la integridad de la barrera de la mucosa del estómago y en el mecanismo de la renovación de células epiteliales en respuesta a la lesión de la mucosa<sup>5</sup>.

### 1.3.- EPIDEMIOLOGIA DE LA ÚLCERA PÉPTICA

El desarrollo de la enfermedad ulcerosa péptica depende de un desequilibrio entre factores agresivos: ácido, pepsina, tabaco, alcohol, ácidos biliares, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), *Helicobacter pylori*; y factores defensivos: bicarbonato, moco, flujo sanguíneo, prostaglandinas, regeneración celular, crecimiento celular. En la úlcera duodenal predomina la acción de los factores agresivos, mientras que en la úlcera gástrica fracasarían los factores defensivos<sup>5-6</sup>.

Se estima que la úlcera duodenal ocurre entre un 6 y un 15% de la población en algún momento de su vida. La incidencia de úlcera duodenal no ha dejado de disminuir desde 1960 hasta 1980 y desde entonces permanece estable. Las muertes, la necesidad de cirugía y las visitas al médico por este motivo han disminuido en un 50% en los últimos 30 años. La razón de la reducción en la frecuencia de úlcera duodenal está relacionada con la disminución en la frecuencia de *Helicobacter pylori*, bacteria causante de la mayoría de las úlceras. Antes del descubrimiento de la bacteria era característico de la úlcera duodenal frecuentes recurrencias después de la terapia inicial. La erradicación del *H. pylori* ha reducido enormemente estos grados de recurrencias<sup>4,7</sup>.

La úlcera gástrica tiende a aparecer más tarde en la vida que las lesiones duodenales, con un pico de incidencia alrededor de los sesenta años de edad. Más de la mitad de las úlceras gástricas aparecen en hombres y son menos comunes que las úlceras duodenales, tal vez debido a la alta probabilidad de que la úlcera gástrica empiece de una forma silente y se haga presente solo después del desarrollo de complicaciones. Por el contrario, las autopsias sugieren una incidencia similar de úlcera duodenal y gástrica<sup>4</sup>.

La prevalencia de *Helicobacter pylori* varía alrededor del mundo y depende en gran medida de la forma de vida en esa región. En zonas en vías de desarrollo, el 80% de la población está infectada antes de los 20 años de edad, mientras que en países desarrollados es del 30% en individuos de unos 60 años y alrededor del 10% de los individuos menores de 30 años, por lo que el grado de infección con *H. pylori* en países industrializados ha disminuido sustancialmente en las décadas recientes. Las tasas de infección por la bacteria se incrementan

en circunstancias de bajo nivel económico, con bajas condiciones sanitarias y falta de higiene. La transmisión de *H. pylori* parece ser directa, de persona a persona; se han propuesto como vías de transmisión, la vía oral-oral o la vía oral-fecal<sup>4,5,8</sup>.

#### Patofisiología:

La infección con *H. pylori* está siempre asociada con gastritis activa crónica, pero solo del 10 a un 15% de los individuos desarrollan úlcera péptica. Las bases para esta diferencia son desconocidas. Estudios iniciales sugieren que más del 90% de todas las úlceras duodenales fueron asociadas con *H. pylori*, pero la bacteria está presente en solo 30 al 60% de los individuos con úlcera gástrica y 70% de pacientes con úlcera duodenal. La patofisiología de úlceras no asociadas con *H. pylori* o administración de AINE no está clara todavía<sup>4</sup>.

Se estima que entre el 15 y el 40% de los pacientes que toman antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de forma crónica, experimentan dispepsia. Sin embargo, estos síntomas frecuentes no son predictores fiables de las complicaciones gastrointestinales. De hecho, el 50-60% de los pacientes que desarrollan una úlcera o complicación grave no presenta síntomas o signos de alerta previos<sup>9-11</sup>. Tampoco está clara la relación entre las lesiones endoscópicas, que ocurren hasta en el 40% de los usuarios de AINE, y las complicaciones graves, que son mucho menos frecuentes, con una incidencia anual aproximada del 1,5%<sup>11-12</sup>. Lo que si parece estar claro es que la frecuencia de aparición de la úlcera gástrica en pacientes consumidores de AINE de forma crónica es el doble que la úlcera duodenal<sup>9-10</sup>.

### **1.4.- BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ÚLCERA PÉPTICA**

Las tres formas más comunes de úlcera péptica son: úlcera péptica asociada a la infección por *Helicobacter pylori*, úlcera péptica causada por AINE y úlcera por estrés<sup>13-14</sup>.

#### **1.4.1.- Úlcera inducida por *Helicobacter pylori***

El *H. pylori*, figura 1.3, es un bacilo espiral flagelado Gram (-), productor de ureasa, exclusivo de la especie humana, que se adquiere principalmente en la infancia y que se encuentra en el estómago de cerca del 95-100% de los pacientes con úlcera duodenal y del 60-80% de los paciente con úlcera gástrica<sup>15-16</sup>.

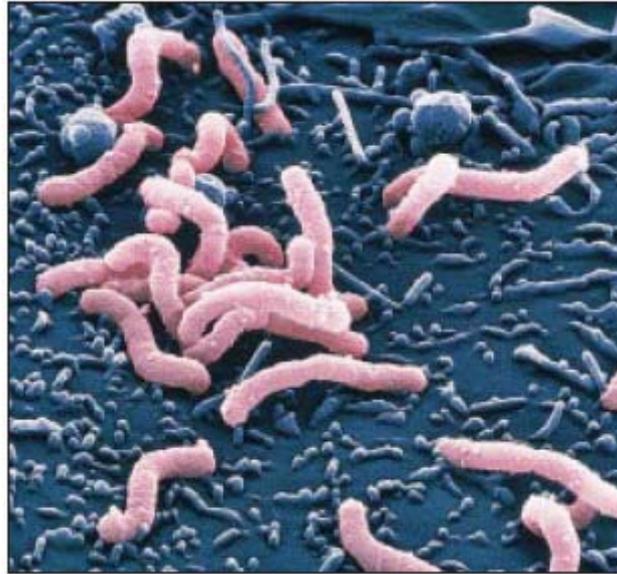


Figura 1.3: Imagen obtenida por micrografía de electrones del *Helicobacter pylori* en la célula gástrica

La bacteria expresa diversos factores que contribuyen a su capacidad para colonizar las mucosas y lesionarlas: catalasa, lipasa, adhesinas, factor activador plaquetario, gen *cag* que codifica proteínas inmunógenas citotóxicas y una exotoxina, la citotoxina vacuolizante (Vac A), cuya presencia o ausencia podría relacionarse con la gravedad de la enfermedad<sup>5</sup>.

Los mecanismos mediante los cuales *H. pylori* causa la lesión de la mucosa no están aclarados del todo. Se han propuesto varias teorías, de las cuales, la que tiene más adeptos se puede explicar observando la figura 1.4.

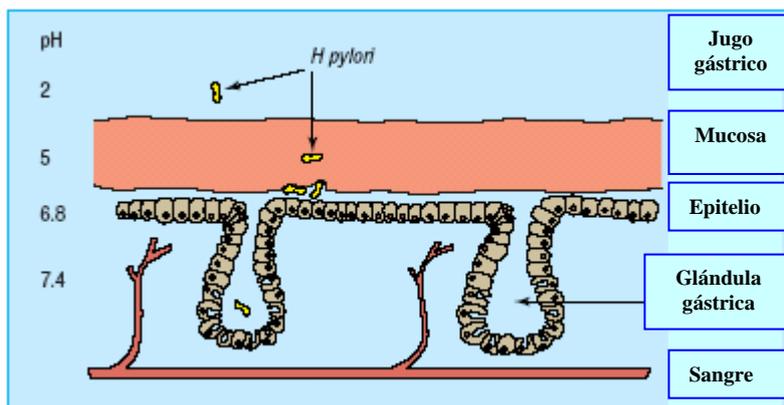


Figura 1.4: Microanatomía de la mucosa gástrica indicando los distintos gradientes de pH (Harris A, Misiewicz JJ. Management of *Helicobacter pylori* infection. BMJ. 2001; 323: 1047-50)

1. El *H. pylori* tiene la capacidad de adherirse a la superficie del epitelio celular gástrico lo que le permite quedar situado por debajo de la capa de moco. La ureasa producida por el microorganismo cataliza la transformación de urea en amoníaco. El amoníaco, al mismo

tiempo que permite al microorganismo sobrevivir en el entorno ácido del estómago, puede erosionar la barrera mucosa y producir una lesión epitelial.

2. Las enzimas mucolíticas (p. ej., proteasas, lipasas bacterianas) parecen estar involucradas en la degradación de la capa mucosa, haciendo al epitelio más susceptible al daño ácido.
3. Por último, las citocinas producidas en respuesta a la inflamación pueden representar un papel importante en el daño de la mucosa y la ulcerogénesis subsiguiente<sup>6</sup>.

Actualmente, se ha comprobado que los niveles de somatostatina a nivel de la mucosa gástrica de los pacientes infectados por *H. pylori* son más bajos que en pacientes no infectados. Esta sustancia hormonal, secretada por las células D de los islotes pancreáticos, tiene un papel inhibitor sobre la secreción de gastrina, por lo que se piensa que el descenso de esta hormona altera el control normal de la síntesis y/o liberación de gastrina, con la consiguiente hipergastrinemia que origina un aumento de células parietales y un aumento de la secreción ácida<sup>4,6</sup>.

#### **1.4.2.- Úlcera inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**

Las propiedades fisicoquímicas y el mecanismo de acción de estos fármacos, están directamente implicados en la patogenia de las lesiones gastrointestinales, al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas tienen un efecto citoprotector de la mucosa gástrica ya que aumentan, la secreción de moco, la secreción de bicarbonato, el flujo sanguíneo y la restauración epitelial. Por tanto, su inhibición altera los mecanismos de protección y permite que los ácidos biliares, la pepsina y el ácido clorhídrico ataquen a la mucosa<sup>6</sup>.

Las alteraciones gastrointestinales producidas por los AINE aparecen como consecuencia de dos mecanismos toxicológicos básicos:

1. uno local o tópico, dependiente del pH y del pKa del medicamento;
2. y otro sistémico, mediado por la inhibición de la *ciclooxigenasa* (COX), con la consiguiente reducción de la síntesis de prostaglandinas.

Asimismo, hay un efecto mediado por la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular. Endoscópicamente, las lesiones producidas por los AINE incluyen hemorragias subepiteliales, erosiones y úlceras.

Existe un fenómeno de adaptación de la mucosa gástrica que tiende a desarrollar con el tiempo cierta protección a la agresión inducida por los AINE. De ahí, que la lesión de la

mucosa sea más evidente en los primeros días o semanas de la administración del medicamento<sup>12</sup>.

#### Factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones originadas por AINE

De todos los factores de riesgo considerados para sufrir complicaciones, los más importantes y sobre los que existe consenso se encuentran resumidos en la tabla 1.1<sup>11,17,18</sup>.

De todos ellos, los más importantes son la existencia de una enfermedad ulcerosa o de complicación hemorrágica.

La edad es otro factor importante por el número de personas a las que afecta, pareciendo incrementarse el riesgo de manera especial a partir de los 60 años<sup>9</sup>.

El riesgo es dosis dependiente para todos los AINE, y la mayor gastrolesividad de algunos fármacos, por ejemplo piroxicam, ketorolaco<sup>3,11,12</sup>, podría ser en parte debida a que su formulación hace que las dosis que se tomen sean siempre próximas a la dosis máxima recomendada. No existe, dosis segura, pues incluso, dosis de ácido acetilsalicílico de 75 mg/día se asocian a un incremento de riesgo de hemorragia.

En pacientes en tratamiento con anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia por úlcera péptica. En cuanto a los corticosteroides la evidencia es contradictoria y actualmente se desconoce si su uso constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones ulcerosas o si aumenta el riesgo inducido por los AINE<sup>19</sup>.

En relación a enfermedad concomitante grave, la información científica muestra que las únicas comorbilidades que parecen influir sobre el riesgo de sufrir complicaciones ulcerosas son la artritis reumatoide y la enfermedad cardiovascular. Otras fuentes citan como posibles factores de riesgo la insuficiencia renal y hepática y la diabetes<sup>18</sup>.

1. Historia previa ulcerosa
2. Historia de hemorragia digestiva previa
3. Edad > 60 años
4. Dosis altas de AINE
5. Utilización concomitante de 2 AINE, incluida dosis bajas de aspirina
6. Utilización conjunta de corticosteroides
7. Utilización concomitante de anticoagulantes
8. Enfermedad concomitante grave

Tabla 1.1: Factores de riesgo aceptados para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales (Lanas A., Bajador E. Gastropatía por AINE. En: Ponce J. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 2ª ed. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología. 2006: 121-27)

En qué medida la presencia de infección por *Helicobacter pylori* aumenta el riesgo de padecer úlceras asociadas al tratamiento con AINE resulta un tema controvertido, aunque podría existir un efecto aditivo entre ambos factores<sup>19</sup>. Lo que parece estar claro es que ambos factores, infección por *H. pylori* y la administración de AINE, son factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones y que la eliminación de uno de los dos no elimina el riesgo intrínseco asociado al otro factor<sup>11,17</sup>.

### Prevención de lesiones asociadas a AINE

Existe acuerdo generalizado en que la profilaxis se debe indicar sólo en el paciente con factores de riesgo descritos en la tabla 1.1, ya que sólo en esta población la prevención es coste-efectiva, sabiendo además que el riesgo es acumulativo, es decir, la coexistencia de factores de riesgo aumenta el riesgo de padecer una complicación.

Ante la prescripción de un AINE existen una serie de normas generales que ayudan a reducir los problemas y que se resumen en la tabla 1.2<sup>9,11,17,19</sup>.

- Revisar indicación
- Revisar la existencia de factores de riesgo. En caso positivo, realizar prevención
- Utilizar dosis mínima eficaz
- Emplear fármacos en prevención que hayan demostrado eficacia frente a úlcera gástrica y duodenal
- Evitar asociación con anticoagulantes y dosis de corticosteroides equivalentes a > 10 mg de prednisona
- Utilizar el AINE menos tóxico si es factible, entre los AINE clásicos: ibuprofeno, diclofenaco...
- Los COXIB son una alternativa en seguridad gastrointestinal

Tabla 1.2: Consejos para reducir la toxicidad de AINE. (Lanas A., Bajador E. Gastropatía por AINE. En: Ponce J. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 2ª ed. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología. 2006: 121-27)

En principio, se contemplan dos estrategias principales para minimizar el riesgo de complicaciones gastrointestinales asociadas a la administración de AINE; por un lado, el uso preferente de COXIB; y, por otro, la utilización de tratamiento gastroprotector (inhibidores de la bomba de protones o misoprostol, un análogo de las prostaglandinas)<sup>19</sup>.

### 1.- Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2)

El posible atractivo del perfil terapéutico de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) también llamados **COXIB**, se sitúa preferentemente en el capítulo de la toxicidad. Estos fármacos han sido asociados con una incidencia significativamente menor de efectos adversos gastrointestinales graves del tipo de hemorragia o perforación digestiva superior y úlcera gastroduodenal, en relación a los AINE convencionales. Por el contrario, en lo que se refiere a los síntomas de tipo dispéptico, la incidencia acumulada es muy similar a la de los AINE clásicos.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que los COXIB no suponen una garantía estricta de ausencia de ulcerogenicidad y tampoco debe olvidarse que no son ninguna alternativa necesariamente segura para los pacientes con úlcera péptica activa<sup>17</sup>. De hecho, aunque los COXIB parecen no afectar a la producción de prostaglandinas, en especial PGE, en la mucosa digestiva intacta, no parece ocurrir lo mismo en áreas ulcerosas. Es más, tanto COX-1 como COX-2 parecen contribuir igualmente a la producción de PGE en el proceso de curación de las lesiones inducidas experimentalmente en la mucosa gástrica<sup>12</sup>.

En estudios recientes, ha quedado clara la menor toxicidad a nivel gastrointestinal de los fármacos COX-2, aunque el análisis de los datos recogidos en los estudios publicados hasta la fecha, también ha proporcionado resultados acerca de efectos cardíacos con una disminución de la cardioprotección<sup>20</sup>. En relación a estos efectos adversos, en octubre de 2004 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a solicitud del laboratorio titular, y en coordinación con el resto de agencias de la Unión Europea, ha procedido a suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas VIOXX<sup>®</sup> y CEOXX<sup>®</sup>, cuyo principio activo era rofecoxib. Esta decisión ha venido precipitada por los resultados del estudio APPROVe, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado frente a placebo y doble-ciego, cuyo objetivo era valorar el efecto del tratamiento con rofecoxib durante tres años sobre la recurrencia de pólipos neoplásicos en el intestino grueso en pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal. El estudio comenzó en el año 2000 y había reclutado a 2.600 pacientes que recibían 25 mg de rofecoxib o placebo. Los datos obtenidos revelaron un aumento de 3 episodios trombóticos, accidentes cardiovasculares graves (especialmente infarto agudo de miocardio e ictus) por cada 400 pacientes-año de tratamiento<sup>21</sup>.

## 2.- Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Actualmente, está establecido que omeprazol, y por extensión los IBP, ejercen un efecto gastroprotector en pacientes de riesgo en tratamiento con AINE, de eficacia superior a los antagonistas H<sub>2</sub> o similar a misoprostol, pero con mejor perfil de seguridad y presentando una pauta de dosificación que favorece el cumplimiento<sup>22</sup>.

Son prácticamente inexistentes los estudios comparativos con omeprazol frente a otros IBP (lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) en la prevención de gastrolesividad por AINE. Por ello, la mayoría de los autores consideran que todos los IBP son de igual eficacia en esta indicación, y aunque se ha sugerido que lansoprazol y rabeprazol, podrían producir una inhibición ácida más rápida durante las primeras 24 horas con relación a pantoprazol u omeprazol, no ha podido demostrarse que este hecho suponga ninguna ventaja clínica significativa<sup>19</sup>.

### **1.4.3.- Úlcera inducida por el estrés**

Este tipo de úlcera se suele dar en pacientes politraumatizados, en grandes quemados, enfermos con hipertensión endocraneal, también después de una cirugía muy mutilante y en general, en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con motivo de enfermedades muy graves<sup>4,6</sup>.

Estas lesiones, son a menudo múltiples y más frecuentes en la porción de estómago secretora de ácido. Se dan en torno al 80 o 90% de los pacientes con lesiones y quemaduras masivas. El hallazgo clínico más frecuente es la hemorragia digestiva indolora. Los principales factores de riesgo de hemorragia son la necesidad de ventilación mecánica y la presencia de coagulopatía. La mejor forma de establecer el diagnóstico es mediante endoscopia digestiva alta.

El tratamiento de este tipo de úlceras es fundamentalmente preventivo. Consiste en la administración de antiácidos líquidos cada hora o con la frecuencia necesaria para mantener un pH gástrico como mínimo de 3,5, la administración intravenosa de un antagonista del receptor H<sub>2</sub> en embolada o en infusión continua, o ambas medidas a la vez<sup>4</sup>.

## 2. Tratamiento de la Úlcera Péptica

### 2.1.- EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

A comienzos del siglo pasado se utilizaba el llamado *paradigma del ácido* en la aproximación al tratamiento de la úlcera péptica, a raíz de que el cirujano alemán Kart Schwartz planteó el aforismo “sin ácido no hay úlcera”<sup>7</sup>. Los pacientes con úlcera péptica sufrían con frecuencia síntomas recurrentes, incluyendo dolor y la enfermedad se convertía en una enfermedad crónica. El tratamiento de este mal, como se observa en el esquema de la tabla 2.1 sobre la evolución en el tratamiento de la úlcera péptica, consistía en largos periodos de reposo en cama, imposición de una dieta blanda, tratamiento con antiácidos y/o fármacos anticolinérgicos e, incluso, intervención quirúrgica<sup>23</sup>.

Muchos de los regímenes con antiácidos eran difíciles de seguir y las elevadas dosis necesarias, particularmente cuando eran administrados con una dieta láctea, se asociaba a numerosos efectos adversos, incluido el “síndrome de leche y alcalinos” (hipercalcemia, alcalosis y elevación de la creatinina sérica). A su vez, el tratamiento con fármacos anticolinérgicos, parcialmente efectivo, presentaba los problemas característicos derivados de la acción farmacológica sistémica de este tipo de fármacos (sequedad de boca, visión borrosa, palpitaciones, cefalea, confusión mental...)

Evolución en el tratamiento de la úlcera péptica			
Antes años 60	Años 70-80	Años 80-2000	Siglo XXI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Largos periodos de reposo en cama.</li> <li>• Dieta blanda</li> <li>• Fármacos antiácidos y/o anticolinérgicos</li> <li>• Cirugía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alivio sintomático</li> <li>• Empleo de antiácidos: mezclas Al(OH)<sub>3</sub> y Mg(OH)<sub>2</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.</li> <li>• Introducción de los antagonistas H<sub>2</sub></li> <li>• Citoprotectores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gran empleo de antagonistas H<sub>2</sub>.</li> <li>• Introducción de IBP.</li> <li>• Compuestos de bismuto.</li> <li>• Erradicación de <i>H. pylori</i>: combinación con antibióticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Vacunas contra <i>H. pylori</i>?</li> <li>• ¿Empleo de nuevas combinaciones de fármacos?</li> <li>• ¿Empleo de nuevos fármacos?</li> </ul>

Tabla 2.1: Evolución en el tratamiento de la úlcera péptica. IBP = inhibidores de la bomba de protones. (Martín L. Álvarez J. Iruín A. Fernández M. Evolución en el tratamiento de la úlcera péptica. Ciencia Tecnología Pharmaceutica 2001; 11 (4): 185-93)

La introducción, a mediados de los años setenta, de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, anti-H<sub>2</sub>, en concreto de cimetidina, constituyó un gran avance en el tratamiento farmacológico de la úlcera péptica<sup>3,23</sup>. Desde su introducción, se ha eliminado la necesidad de una intervención quirúrgica no complicada y se han reducido considerablemente el dolor y el

malestar asociado a la enfermedad. Tras este fármaco, se comercializaron otros con el mismo mecanismo de acción, como ranitidina en 1982, famotidina en 1987 y nizatidina en 1989, entre otros, consistente en disminuir la producción de ácido clorhídrico mediante el bloqueo selectivo de los receptores para la histamina H<sub>2</sub> de las células parietales gástricas<sup>23</sup>.

Algo más tarde, en la década de los años 90, se introdujeron los medicamentos inhibidores de la bomba de protones, IBP, que constituyen el elemento principal del mecanismo secretor de ácido en el estómago<sup>7</sup>. Los IBP actúan en el último eslabón en la producción de HCl, bloqueando la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa<sup>23</sup>.

Estos principios activos, según la clasificación internacional Anatómica-Terapéutica-Química, ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), pertenecen al grupo terapéutico A02B: *Fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*. Todos estos fármacos y la fecha con la puesta en el mercado farmacéutico español se muestran en la tabla 2.2, donde además se indica la marca comercial innovadora con la que el laboratorio investigador registró el medicamento. Todos los principios activos antiulcerosos siguen dados de alta, excepto ebrotidina, que se dio de baja a los dos años de estar comercializada, de 1996 a 1998, por reacciones adversas hepáticas graves<sup>24</sup>.

Subgrupo terapéutico	Marca innovadora	Fecha de alta	Laboratorio investigador
<b>A02BA: Antagonistas H<sub>2</sub></b>			
Cimetidina	Tagamet <sup>®</sup>	1977	Glaxo (SKB)
Ranitidina	Zantac <sup>®</sup>	1982	Glaxo
Famotidina	Tamin <sup>®</sup>	1987	MSD
Nizatidina	Distaxid <sup>®</sup>	1989	Lilly
Roxatidina	Roxiwas <sup>®</sup>	1996	Chiesis-Wasserman
Ebrotidina (Baja en 1998 por reacciones adversas hepáticas graves)	Ebrocit <sup>®</sup>	1996	Robert
Ranitidina bismuto citrato	Pylorid <sup>®</sup>	1997	Glaxo
<b>A02BB: Prostaglandinas</b>			
Misoprostol	Cytotec <sup>®</sup>	1989	Pharmacia (Pfizer)
<b>A02BC: Inhibidores de la bomba de protones</b>			
Omeprazol	Losec <sup>®</sup>	1989	Astra
Lansoprazol	Opiren <sup>®</sup>	1993	Tadeca
Pantoprazol	Ulcotenal <sup>®</sup>	1995	Byk
Rabeprazol	Pariet <sup>®</sup>	1999	Janssen
Esomeprazol	Nexium <sup>®</sup>	2000	AstraZeneca
<b>A02BX: Protectores gástricos</b>			
Acexamato de Zinc	Copinal <sup>®</sup>	1988	Viñas
Sucralfato	Urbal <sup>®</sup>	1984	Merck Farma
Dosmalfato	Diotul <sup>®</sup>	2000	Faes
Bismuto, subcitrato	Gastrodenol <sup>®</sup>	1990	Yamanouchi

Tabla 2.2: Principios activos antiulcerosos, marca innovadora, fecha de alta y laboratorio investigador. (Departamento Técnico. Base de Datos de Medicamentos. BOT tradicional. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Diciembre 2006)

Otro hito importante en la evolución en el tratamiento de la úlcera péptica fue el descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* en los años ochenta que revolucionó los conceptos etiopatogénicos y terapéuticos de la úlcera péptica. En 1983, los científicos Marshall y Warren publicaron en la revista *The Lancet*, resultados de observaciones en relación con unas bacterias presentes en el tejido gástrico<sup>25-26</sup>. Este descubrimiento sorprendió a muchos investigadores, entre otras causas, porque se pensaba que las bacterias eran destruidas en el medio ácido del estómago y, por tanto, no podían sobrevivir allí. Desde entonces, se pasó a considerar por primera vez la úlcera péptica como una enfermedad infecciosa, ya que el *H. pylori* juega un papel determinante, si bien no exclusivo, en su aparición. La curación de la enfermedad entró en una nueva era, la de los medicamentos antibióticos combinados con medicamentos antisecretores<sup>27</sup>. Esta revelación les ha llevado a conseguir el Premio Nobel 2005 en Medicina y la Asamblea Nobel resumía la aportación de Marshall y Warren a la ciencia médica: “*Extraordinario e inesperado descubrimiento que la inflamación del estómago (gastritis), así como la úlcera de estómago o duodeno (enfermedad ulcerosa péptica), son el resultado de una infección del estómago causada por la bacteria Helicobacter pylori*”<sup>28</sup>.

La inhibición de la secreción gástrica mediante procedimientos quirúrgicos ha sido casi completamente reemplazada por la erradicación de la bacteria y la reducción de la secreción gástrica mediante el uso de medicamentos combinados<sup>7</sup>.

Una de la estrategias utilizadas para mejorar el cumplimiento terapéutico, y por tanto mejorar las tasas de erradicación, consiste en utilizar preparados farmacéuticos en los que se incluyan todos los principios activos indicados para la erradicación del *H. pylori*. Ya, en Estados Unidos está autorizado un medicamento, *Prevpac*<sup>®</sup> que contiene el tratamiento completo con un inhibidor de la bomba de protones, lansoprazol y dos antibióticos: amoxicilina y claritromicina; y otro medicamento *Helicide*<sup>®</sup>, que incluye en una sola cápsula óxido de bismuto, metronidazol y tetraciclina<sup>29</sup>.

En relación a terapias futuras, hay varias líneas de investigación abiertas que se centran en determinar nuevos principios activos que proporcionen una elevada tasa de erradicación como son: nuevas fluoroquinolonas, cefalosporinas, monobactamas, e incluso la utilización de probióticos, *Lactobacillus* o *bifidobacterias*, debido a la producción de sustancias antimicrobianas (biocinas) que podrían prevenir las infecciones de bacterias patógenas<sup>5</sup>.

Las vacunas contra *H. pylori* son una de las terapias futuras más prometedoras para prevenir o tratar la infección. Algunas investigaciones se centran en la descripción del código genético del citado microorganismo, de forma que sus anticuerpos permitan el diseño de una vacuna. También se está investigando para que la vacuna se pueda administrar a través de algún producto alimenticio similar a un yogur, que sea capaz de impedir el desarrollo del bacilo<sup>30</sup>.

## **2.2.- TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO**

En un principio, el hecho de que la sintomatología de la úlcera (dolor) mejorara tras la ingestión de alimentos, y la observación de que las proteínas tamponaban el ácido gástrico con mayor eficacia que los hidratos de carbono o las grasas, hizo que se establecieran unas pautas dietéticas para los pacientes con dos premisas fundamentales en la alimentación; primero comidas frecuentes y segundo de poca cantidad; frecuentes, para favorecer el continuo tamponamiento del ácido gástrico, y de poca cantidad, para evitar la distensión gástrica, que era conocido que estimulaba la secreción de ácido y pepsina. Así, las dietas, llamadas “dieta blanda”, se basaban, fundamentalmente, en leche, huevos, pollo y pescado y con alimentos triturados para evitar la estimulación mecánica de la mucosa y por tanto de la herida<sup>31,32</sup>.

Hoy en día, la dieta en la úlcera péptica es diferente; se aconsejan pocas comidas al día para disminuir el número de estímulos diarios de las secreciones de ácido, y se desaconseja la ingestión de grandes cantidades de leche y derivados y otros alimentos proteicos ya que, aunque con un efecto tampón transitorio, los productos de la digestión gástrica son potentes estimuladores de la secreción ácida y de la pepsina en el estómago. Se aconsejan dietas bien balanceadas que aporten suficientes cantidades de energía y nutrientes<sup>3,33</sup>.

## **2.3.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

La cirugía ha pasado a ser un tratamiento excepcional, reducido a los casos de complicaciones como hemorragias, obstrucciones y perforaciones. En algunos casos es precisa la intervención endoscópica, por ejemplo, para detener la hemorragia activa o para evitar la recidiva del sangrado, aunque en la mayoría de los pacientes la hemorragia de la úlcera péptica se resuelve espontáneamente<sup>4</sup>.

El tratamiento farmacológico, por tanto, ha contribuido notablemente en la reducción del tratamiento quirúrgico. Esto hace que el impacto humano y económico de la úlcera péptica también haya disminuido de manera radical<sup>7</sup>.

## 2.4.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de las lesiones agudas de las mucosas tiene un enfoque farmacológico común centrado en el ácido clorhídrico. Consiste en reducir la agresividad del medio elevando el pH por encima de 3, valor denominado “pH crítico”, ya que por encima de él no actúa la pepsina. No obstante, sólo la terapia combinada con antibióticos afronta un problema etiológico directo al erradicar al *H. pylori* y así, lograr la curación de la úlcera péptica relacionada con el microorganismo.

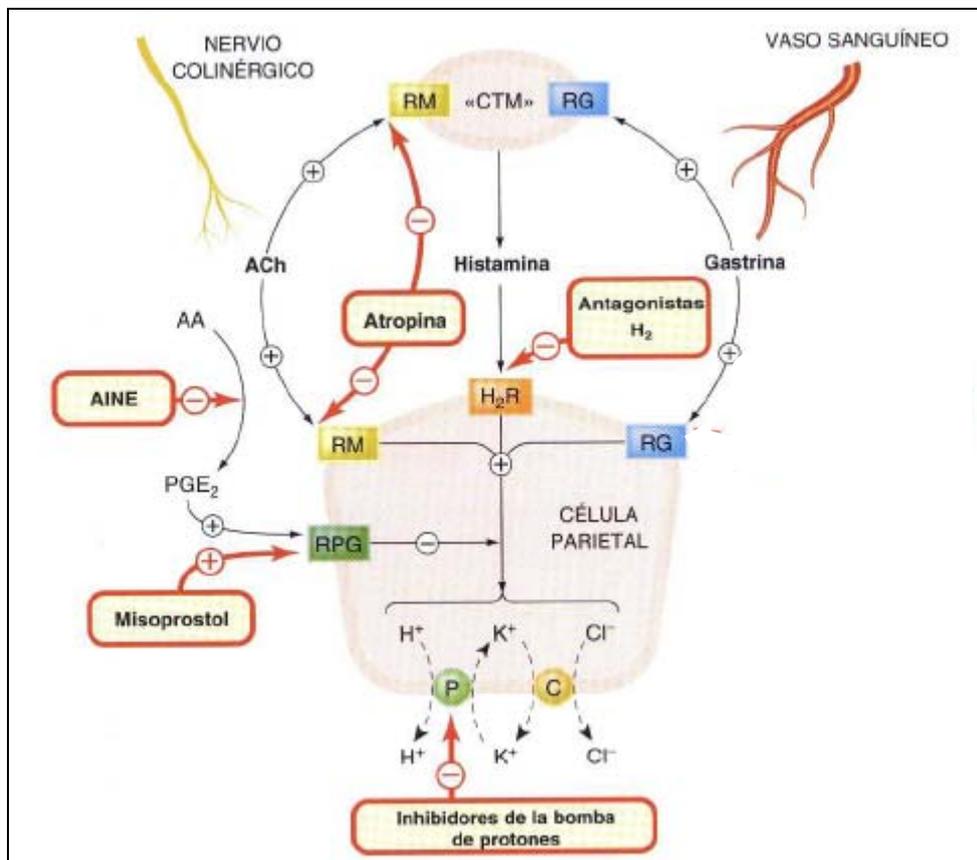


Figura 2.1: Esquema que muestra los lugares de acción de los fármacos que influyen en la secreción ácida. (AA, ácido araquidónico; ACh, acetilcolina; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; C, portador para K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>; CTM, célula de tipo mastocítico, célula secretora de histamina; H<sub>2</sub>R, receptor histamínico H<sub>2</sub>; Hist, histamina; P, bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa); RG, receptor de gastrina; RM, receptor muscarínico; RPG, receptor de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)) (Rang HP, Dale M, Ritter JM, Moore PK. Farmacología 5ª ed. Madrid: Elsevier. 2005: 394-401)

En función de los mecanismos de acción de los antiulcerosos que se representan en la figura 2.1, el tratamiento farmacológico se puede clasificar como:

1. Inhibidores de la secreción ácida
  - 1.1. Antagonistas de los receptores  $H_2$  ó antihistamínicos  $H_2$  ó anti- $H_2$ .
  - 1.2. Inhibidores de la bomba de protones, IBP
2. Neutralizantes de la secreción ácida: antiácidos
3. Protectores de la mucosa
  - 3.1. Sales de bismuto coloidal
  - 3.2. Sucralfato, dosmalfato
  - 3.3. Análogos de las prostaglandinas
  - 3.4. Acexamato de zinc

#### **2.4.1.- Antagonistas de los receptores $H_2$ (Anti- $H_2$ )**

Dentro de este grupo destacan, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y roxatidina que inhiben la secreción ácida por bloqueo selectivo de los receptores  $H_2$  de la histamina <sup>16</sup>.

En la figura 2.1 se advierte como los antagonistas de los receptores  $H_2$  compiten con la histamina de forma específica y reversible a nivel del recetor  $H_2$ . Como la histamina ejerce un efecto sinérgico sobre los restantes secretagogos, estos medicamentos también influyen sobre la producción de HCl desencadenada por la acetilcolina y la gastrina, con lo que muestran un efecto inhibitorio amplio. Por eso, reducen la secreción ácida basal y la inducida por estímulos fisiológicos como los alimentos, la distensión gástrica...

Ninguno de los antagonistas  $H_2$  afecta a la concentración de pepsina en la secreción gástrica pero, al reducir el volumen total de jugo gástrico, la secreción absoluta de pepsinógeno está disminuida y su activación reducida por el aumento del pH intraluminal.

El principio activo cimetidina, es el agente de menor potencia inhibitoria, siendo famotidina la más potente, mientras que ranitidina, roxatidina y nizatidina ocupan un lugar intermedio. Desde un punto de vista terapéutico, esta diferencia no implica divergencias en el grado de disminución de la producción ácida, limitándose a condicionar variaciones en las dosis de cada producto necesarias para conseguir un mismo nivel de reducción<sup>6,9</sup>.

Las características farmacológicas como: indicaciones, posología, efectos secundarios e interacciones de estos fármacos quedan recogidas en la tabla 2.3.

ANTI-H <sub>2</sub> : PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS				
Fármaco	Indicación	Posología oral	Efectos secundarios	Interacciones
<b>Cimetidina</b>	Úlcera duodenal o gástrica activa	400 mg/12h 800 mg/d	<b>Gastrointest.</b> Diarrea Estreñimiento Náuseas Sequedad boca Anorexia  <b>SNC:</b> Confusión Dolor cabeza Mareo Somnolencia Cansancio  <b>Dermatológ.</b> Rash  <b>Raramente</b> Ginecomastia Impotencia	Sobre todo para cimetidina porque es el que más se une al Cit P450 aumentando los niveles plasmáticos de:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenitoína</li> <li>• Nifedipino</li> <li>• Teofilina</li> <li>• Warfarina</li> <li>• Benzodiazepinas</li> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Propranolol</li> <li>• Quinidina</li> <li>• Antidepresivos tricíclicos</li> <li>• Verapamilo</li> </ul>
	Úlcera duodenal o gástrica de mantenimiento	400mg/d		
	Síndrome de Zollinger-Ellison.	2g/día		
<b>Ranitidina</b>	Úlcera duodenal o gástrica activa	150 mg/12h 300 mg/d		
	Úlcera duodenal o gástrica de mantenimiento	150 mg/d		
	Síndrome de Zollinger-Ellison.	150 mg/8 h máx 6g/día		
<b>Famotidina</b>	Úlcera duodenal o gástrica activa	20 mg/12h 40 mg/d		
	Úlcera duodenal o gástrica de mantenimiento	20 mg/d		
	Síndrome de Zollinger-Ellison.	20 mg/6 h Máx 800 mg/día		
<b>Nizatidina</b>	Úlcera duodenal o gástrica activa	150 mg/12h 300 mg/d		
	Úlcera duodenal o gástrica de mantenimiento	150 mg/d		
<b>Roxatidina</b>	Úlcera duodenal o gástrica activa	75 mg/12 h 150 mg/d		
	Úlcera duodenal o gástrica de mantenimiento	75 mg/d		

Tabla 2.3: Propiedades farmacológicas más importantes de los antagonistas H<sub>2</sub>. mg/d = miligramos por día. En los anti-H<sub>2</sub> se prefiere la dosis única por la noche; SNC = Sistema Nervioso Central<sup>6,34</sup>.

### Características farmacocinéticas.

En conjunto, su absorción es buena por vía oral, y los niveles plasmáticos máximos se obtienen 1-3 horas después. Se unen poco a proteínas plasmáticas (25%) y la semivida de eliminación es muy similar a todos ellos, entre 1,5 a 4 horas. Atraviesan bien las diversas barreras orgánicas y se eliminan por metabolización hepática y excreción renal.

El aclaramiento renal de cualquiera de estos medicamentos es 2 ó 3 veces superior al de la creatinina, lo que indica que junto a la filtración glomerular coexiste una importante secreción tubular. Aspecto importante a tener en cuenta en pacientes con insuficiencia renal para un ajuste de dosis.

### Reacciones adversas e interacciones

Generalmente, los efectos adversos son poco frecuentes y reversibles con la suspensión del tratamiento. Pueden producirse diarreas, náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal, flatulencia.

Pueden producir alteraciones en el sistema nervioso central como con todos los antihistamínicos y probablemente reflejan el paso de la barrera hematoencefálica y su interacción con receptores histaminérgicos cerebrales.

En tratamientos prolongados, con altas dosis de cimetidina, se ha descrito la aparición de una acción antiandrogénica caracterizada por ginecomastia, hiperprolactinemia, alteraciones en la libido e impotencia. Cimetidina disminuye la unión de la dihidrotestosterona al receptor androgénico e inhibe el metabolismo del estradiol, lo que incrementa los niveles séricos de estradiol en el hombre.

El principio activo que más efectos adversos e interacciones produce es cimetidina. El resto de los anti-H<sub>2</sub> tienen menos efectos adversos, por ejemplo, no producen confusión en ancianos, y no interactúan con otros fármacos, sobre todo en los de rango terapéutico pequeño como warfarina, teofilina, fenitoína, por inhibición del sistema enzimático dependiente del citocromo P450, implicado en el metabolismo hepático<sup>2,34</sup>.

Los inhibidores de la secreción ácida podrían disminuir la absorción de medicamentos que necesitan un pH ácido para absorberse. A la hora de su eliminación estos fármacos también podrían competir con otros que utilicen los mismos mecanismos de secreción tubular renal<sup>2</sup>.

No hay diferencias significativas entre los distintos anti-H<sub>2</sub>, si bien tienen menos efectos adversos y presentan menos interacciones famotidina y ranitidina que cimetidina. Roxatidina, uno de los últimos medicamentos comercializados de este grupo, posee la misma eficacia y perfil de seguridad que el resto de los anti-H<sub>2</sub> más utilizados, si bien su experiencia clínica es mucho más limitada<sup>2,34,35</sup>, por lo que este fármaco no parece ofrecer ninguna ventaja sobre los ya disponibles.

#### **2.4.2.- Inhibidores de la bomba de protones (IBP)**

Astra y Hassle, a principios de los años setenta, en Goteborg (Suiza) sintetizaron una serie de compuestos, en principio agentes antivirales, que resultaron ser efectivos contra la

secreción ácida. Así, el timoprazol, capaz de inhibir la secreción ácida con independencia del estímulo, proporcionó la estructura base para el desarrollo de los IBP, de forma que entre 1978 y 1979 se sintetizó omeprazol<sup>23</sup>.

Es un grupo de fármacos investigados y desarrollados, hasta el momento, para el control de la acidez gástrica. Actúan sobre la enzima  $H^+/K^+$  ATPasa, eslabón final y obligado del proceso de secreción ácida gástrica, por lo que la acción de estos fármacos es independiente del estímulo desencadenante de la producción ácida<sup>3,6,23</sup>.

Se disponen de varios inhibidores de la bomba de protones para uso clínico y en España están comercializados: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y últimamente el s-enantiómero o isómero óptico de omeprazol, esomeprazol.

#### Mecanismo de acción:

Este grupo de fármacos tiene dos características esenciales:

1. Poseen un grupo protonable a pKa próximo a 4
2. Requieren activación catalizada en medio ácido

Los IBP entran a las células parietales desde la sangre y, debido a su naturaleza básica débil, todos tienen valor de pKa próximo a 4 (a excepción de rabeprazol que tiene un pKa de 5), se acumulan selectivamente en los canalículos con  $pH > 4$ , valor en el que las células parietales están secretando ácido<sup>2,3,23,34,36</sup>. Ahí, se activan por un proceso catalizado por protones que da por resultado la formación de una sulfonamida tiofílica. Este compuesto iónico activado reacciona mediante enlace covalente con el grupo sulfhidrilo de las cisteínas de la bomba de protones y origina el denominado complejo inhibitorio como se observa en la **figura 2.1** de la **página**<sup>3,36</sup>.

En teoría, estas uniones pueden ser rotas por agentes reductores, pero en las condiciones biológicas de la célula parietal resultan prácticamente permanentes y, por lo tanto, esta inhibición de la enzima se puede considerar como un proceso de naturaleza irreversible y no competitiva que, una vez producido, no necesita para mantenerse de una concentración plasmática sostenida de principio activo<sup>3</sup>. La única forma que tiene la célula parietal de recuperar su actividad secretora es la síntesis de nuevas moléculas de la enzima, lo que supone un gran período de tiempo, de 24 a 40 horas, motivo por el cual, la duración de los efectos de los IBP puede durar hasta 72 horas<sup>9</sup>.

Algunas características farmacológicas del grupo como son: indicaciones, posología, efectos secundarios e interacciones quedan recogidas en la tabla 2.4.

IBP: PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS				
Fármaco	Indicación	Posología oral	Efectos secundarios	Interacciones
<b>Omeprazol</b>	Tratamiento UD activa	20 mg/d	Gastralgias Cefalea Náuseas Diarreas Flatulencia Dispepsia Dolor abdominal Mareos Vómitos Astenia Elevación transaminasas	Aumenta los niveles plasmáticos de: • Diazepam • Anticoagulantes • Fenitoína • Carbamazepina • Digoxina • Ciclosporina • Macrólidos Disminuye los niveles plasmáticos de: • Cianocobalamina • Ketoconazol
	Mantenimiento UD			
	Tratamiento UG activa	40 mg/d		
	Mantenimiento UG	20-40 mg/d		
	Profilaxis UP asociada a AINE	20 mg/d		
	Tratamiento UP asociada a AINE			
<b>Lansoprazol</b>	Tratamiento UD activa	15 mg/d	Diarrea Estreñimiento Cefalea Erupciones exantemáticas	Aumenta el efecto de: • Diazepam • Teofilina • Fenitoína • Estrógenos Los antiácidos hacen disminuir el efecto de lansoprazol
	Mantenimiento UD			
	Tratamiento UG activa	30 mg/d		
	Mantenimiento UG	15-30 mg/d		
	Profilaxis UP asociada a AINE	30 mg/d		
	Tratamiento UP asociada a AINE			
<b>Rabeprazol</b>	Tratamiento UD activa	20 mg/d	Cefalea Diarrea Náuseas Rinitis Dolor abdominal Astenia Flatulencia	Aumento el efecto de: • Warfarina • Fenitoína • Teofilina • Ciclosporina • Diazepam
	Mantenimiento UD			
	Tratamiento UG activa	30 mg/d		
	Mantenimiento UG	15-30 mg/d		
<b>Pantoprazol</b>	Tratamiento UD activa	40 mg/d	<b>Digestivas:</b> Náuseas, diarrea, dolor abdominal, flatulencia <b>Neurológicas:</b> Cefalea, vértigo, depresión <b>Dermatológicas:</b> Erupciones cutáneas, prurito, fiebre <b>Otras:</b> Edemas, visión borrosa	Disminuye los niveles plasmáticos de: • Cianocobalamina • Ketoconazol
	Mantenimiento UD	20 mg/d		
	Tratamiento UG activa	40 mg/d		
	Mantenimiento UG			
	Profilaxis UP asociada a AINE	20 mg/d		
	Tratamiento UP asociada a AINE	40 mg/d		
<b>Esomeprazol</b>	Tratamiento UP activa	20 mg/12 h	Cefaleas Diarrea Náuseas Flatulencias Dolor abdominal Estreñimiento Xerostomía	Disminuye los niveles plasmáticos de: • Ketoconazol • Itraconazol Aumenta el efecto de: • Diazepam • Citalopram • Clomipramina • Fenitoína
	Mantenimiento UP			
	Profilaxis UP asociada a AINE	20 mg/d		
	Tratamiento UP asociada a AINE			

Tabla 2.4: Actividades farmacológicas más importantes de los IBP. UD = Úlcera Duodenal, UG = Úlcera Gástrica, UP = Úlcera Péptica, mg/d = miligramo por día<sup>6,34,37</sup>

### Características farmacocinéticas

Todos los IBP se degradan con rapidez en medio ácido, por lo que se protege el principio activo para su administración oral mediante gránulos con capa entérica, que sólo se disuelve a un pH alcalino, lo cual evita la inactivación de los fármacos por la acidez de esófago y estómago. Se presentan por ejemplo:

- Omeprazol y lansoprazol encapsulados en gelatina.
- Pantoprazol y rabeprazol en tabletas con cubierta entérica.
- Esomeprazol que se comercializa en presentación de minigránulos MUPS (*Multiunit Pellet System*) que además de la vía oral, puede administrarse a los pacientes a través de una sonda nasogástrica<sup>6,36</sup>.

Los IBP se absorben bien por vía oral, administrados antes de las comidas y preferiblemente por la mañana, excepto pantoprazol, en cuyo caso no influye la presencia de alimentos en el estómago. Se absorben y de la sangre pasan a las células parietales y, a continuación, a los canalículos<sup>3</sup>. La biodisponibilidad de estos productos administrados por vía oral puede aumentar con la dosificación repetida, y al séptimo día se sitúa en valores cercanos al 60%. La razón de este incremento no está clara, aunque se ha sugerido que al inhibirse la secreción ácida tras las primeras dosis, disminuiría la degradación a este nivel de dosis sucesivas.

Tienen un volumen de distribución escaso en el ser humano y más de un 90% se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Se metabolizan rápidamente en el hígado por el sistema citocromo P450. Aproximadamente un 80% de la dosis administrada se elimina por la orina, y el 20% restante, por la bilis<sup>2,3,36</sup>.

Esos fármacos suprimen la secreción gástrica durante largos periodos de tiempo. El efecto es proporcional a la dosis y desde la primera dosis se obtiene reducción de la acidez (50-80%). Dado que no todas las células parietales son funcionales al mismo tiempo, es necesario administrar varias dosis de fármacos para producir reducciones máximas. Con una dosis diaria, la inhibición estable (70% de las bombas) requiere de dos a cinco días. Dado que la unión de los metabolitos activos de los fármacos a la bomba es irreversible, la inhibición de la producción de ácido durará de 24 a 40 horas o más, hasta que se sintetice una nueva enzima<sup>9,36</sup>.

Otros efectos mostrados son: modificación de la microflora gástrica, aumento de los niveles de gastrina en tratamientos prolongados y actividad antimicrobiana frente a *Helicobacter pylori*<sup>36</sup>.

#### Reacciones adversas e interacciones:

En general, son fármacos bien tolerados. Se han descrito diarreas, náuseas, dolor abdominal, cólico, entumecimiento de las extremidades, vértigo y cefaleas de poca intensidad. En los últimos años, se han notificado casos de nefritis intersticial en pacientes en tratamiento con IBP, por lo que se recomienda revisar la función renal<sup>38,39</sup>.

Ya que, en el metabolismo hepático de los IBP interviene el sistema enzimático citocromo P450, pueden darse interacciones con otras sustancias que utilicen la misma vía de degradación, como por ejemplo, diazepam, fenitoína o warfarina. Pantoprazol, a diferencia del resto de los IBP, presenta una menor incidencia de interacciones a nivel del citocromo P450, lo que permitiría su asociación con los medicamentos que utilizan esta misma vía. Hasta ahora, se ha descrito la ausencia de interacciones de pantoprazol con antipirina, diazepam, digoxina, contraceptivos orales, fenazona, fenitoína, nifedipino y teofilina<sup>40-41</sup>.

#### Eficacia de los IBP

Lansoprazol no parece presentar ventajas adicionales sobre omeprazol, del que se dispone de una amplia experiencia clínica. Pantoprazol se considera de eficacia similar o ligeramente superior a omeprazol y parece ser más estable en medio ácido y presentar un potencial inferior de interacciones que sus antecesores. (4,18) De eficacia similar a omeprazol son también rabeprazol y esomeprazol, aunque se dispone de menor experiencia clínica que con omeprazol<sup>42-43</sup>.

Considerando que entre los distintos IBP no hay diferencias de eficacia ni de seguridad de relevancia clínica, el uso rutinario de un IBP distinto a omeprazol no está justificado. Actualmente, omeprazol es el IBP disponible más barato, como se observa en la tabla 2.5 y de mayor experiencia de uso, incluyendo el uso a largo plazo<sup>44-60</sup>.

IBP	Dosis estándar	Coste/día
Omeprazol	20 mg	0,33 €†
Lansoprazol	30 mg	1-1,14 €‡
Pantoprazol	40 mg	1,46-1,61 €
Rabeprazol	20 mg	1,50-1,65 €
Esomeprazol	20 mg	1,28-1,95 €

Tabla 2.5: Coste/día de los IBP calculados según el número de unidades, comprimidos o cápsulas, que contenga cada envase. † Coste/DDD calculado según el precio de referencia (Precio de referencia desde 2004 para omeprazol 20 mg 28 cápsulas es 9,27 €); ‡ Coste/DDD medio de las presentaciones genéricas de 30 mg (CEVIME. Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. 2006; 14 (4): 17)

Estos fármacos se han mostrado más eficaces que los antihistamínicos H<sub>2</sub> en el tratamiento de enfermedades como la esofagitis por reflujo y la úlcera péptica. Si se comparan con los anti-H<sub>2</sub>, los IBP han demostrado ser más eficaces y, sobre todo, más rápidos en aliviar los síntomas y cicatrizar las úlceras duodenales y gástricas que los anti-H<sub>2</sub><sup>45</sup>. La diferencia es especialmente importante en las primeras cuatro semanas. En general, los IBP son más efectivos que los anti-H<sub>2</sub>, aunque esta superioridad inicial desaparece después de 8 semanas de tratamiento (4,18), no obstante, algunos estudios relativos al reflujo gastroesofágico indican que hacia las 8 semanas, mientras los IBP curarían entre 82-95%, los anti-H<sub>2</sub> solo podrían curar entre 25-58%<sup>46</sup>.

### 2.4.3.- Antiácidos

Son compuestos que reaccionan con el HCl gástrico, neutralizando la acidez gástrica y elevando el pH del estómago. Aumentan el volumen del jugo gástrico secretado e, indirectamente, disminuyen la actividad de la pepsina. Se suelen distinguir dos tipos:

1. Sistémicos: La parte catiónica de la molécula sufre absorción, por lo que puede producirse alcalosis sistémica. Acción rápida pero poco duradera, con posible efecto rebote.
2. No sistémicos: Al reaccionar con el ácido clorhídrico, la parte catiónica forma una sal que no se absorbe. Acción más lenta y sostenida, por lo general sin efecto rebote<sup>9</sup>.

Son fármacos útiles, sobre todo para conseguir un alivio rápido de la sintomatología y como tratamiento de apoyo para controlar los síntomas de los pacientes ulcerosos, mientras se realiza el proceso diagnóstico o durante los primeros días del tratamiento con un fármaco antisecreto.

En la tabla 2.6 se recoge la clasificación de los antiácidos más importantes con sus características diferenciales más significativas:

ANTIÁCIDOS: CLASIFICACIÓN Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS					
Tipos		Efecto	Efectos Secundarios		
Absorbibles o sistémicos	Bicarbonato sódico	Efecto rápido Duración corta	Sobrecarga Na Efecto rebote	Distensión gástrica	Sed, edemas, alcalosis metabólica.
	Derivados Aluminio	Efecto lento Duración larga	Astringente. Estreñimiento	Impide absorción fosfatos. Hipercalcemias	Osteomalacia Osteoporosis
No absorbibles	Derivados Calcio	Efecto lento Duración prolongada	Efecto rebote	Hipercalcemias Nefrocalcinosis	Alcalosis metabólica Estreñimiento
	Hidróxido Magnesio	Muy rápido. Poco rebote	Catártico Duración corta	Diarrea Hipermagnesemia	
	Magaldrato	Complejo hidroximagnesio aluminio con efecto sostenido	Hipofosfatemia y osteoporosis		
	Almagato	Dihidroximagnesio aluminio. Rápido y prolongado	Interacciones con otros fármacos	Diarreas o estreñimiento	
	Almasilato	Rápido y duradero	Interacciones con otros fármacos por ej. protector mucosa		

Tabla 2.6: Clasificación y propiedades farmacológicas más importantes de los antiácidos (Cortijo J. Morcillo EJ. Úlcera péptica y otros trastornos gastroesofágicos. En: Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2004: 1-28)

### Efectos secundarios en utilización prolongada

Los antiácidos absorbibles, como bicarbonato sódico, pueden causar un efecto rebote, con hipersecreción continua de HCl, como consecuencia de que cuando el pH gástrico sube por encima del fisiológico (>4) se induce la liberación de gastrina en la región antro pilórica, produciéndose un aumento en la secreción de HCL<sup>36</sup>.

Bicarbonato sódico y carbonato cálcico, también, pueden producir alcalosis sistémica (posible afectación renal), elevación de creatinina sérica y retención de fluidos. El abuso de antiácidos cálcicos puede provocar hipercalcemia y cálculos renales. El "síndrome de leche y alcalinos" puede aparecer tras la ingesta crónica de preparados que contienen calcio o bicarbonato. Cuando se ingieren antiácidos con alto contenido en sodio junto con grandes cantidades de calcio, bien sea como antiácido o en forma de leche puede haber una sobrecarga sódica, con los problemas que esto conlleva en el aparato cardiovascular.

En pacientes con insuficiencia renal pueden producirse intoxicaciones debidas al magnesio y al aluminio. Las sales de aluminio (salvo los fosfatos) pueden ocasionar depleción de fosfatos, ocasionando un síndrome similar a la osteomalacia.

### Interacciones

Una clasificación de las interacciones de los antiácidos, con los fármacos que las ocasionan y el efecto esperado se representa en la tabla 2.7.

Los antiácidos, especialmente los no absorbibles, son capaces de interferir con la absorción digestiva de un buen número de medicamentos. En general, se trata de interacciones poco significativas desde el punto de vista clínico, ya que raramente se traducen en una reducción superior al 20% en la cantidad de fármaco absorbida. De todas formas, se debe evitar administrar antiácidos con aquellos fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico. Además, como todos los fármacos que alteran el pH, también pueden disminuir la absorción de vitamina B<sub>12</sub> y de hierro y aumentar la incidencia de infecciones<sup>5</sup>.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS DE LOS ANTIÁCIDOS		
Antiácido	Fármaco afectado	Efecto
<b>Todos</b>	Ketoconazol, AINE, digoxina, betabloqueantes,	Disminuye la absorción por aumento del pH
<b>Bicarbonato sódico</b>	Tetraciclinas, quinolonas, sales de hierro, carbonato de litio, salicilatos,	Disminuye la absorción por formación de complejos.
	Anfetaminas, efedrina, quinidina, eritromicina.	Disminuye eliminación por alcalinizar la orina.
<b>Compuestos Mg y Al</b>	Isoniazida	Disminuye la absorción por retrasar vaciamiento gástrico.
<b>Geles hidróxido Al</b>	Anticonceptivos orales.	Disminuye la absorción del anticonceptivo.

Tabla 2.7: Interacciones farmacocinéticas de los antiácidos. (Cortijo J. Morcillo EJ. Úlcera péptica y otros trastornos gastroesofágicos. En: Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2004: 1-28)

Se recomiendan las siguientes normas prácticas de utilización de antiácidos:

1. Mejor 1 ó 3 horas después de las comidas.
2. Debe administrarse una dosis por la noche para contrarrestar la hipersecreción nocturna de ácido que aparece como consecuencia del ritmo circadiano de la histamina.
3. Mejor administrar el preparado en forma líquida o bien en comprimidos masticables para que la superficie de contacto sea mayor.
4. Separar la administración de antiácidos con otros medicamentos al menos dos horas para evitar interacciones medicamentosas como consecuencia de la alteración del pH (el aumento del pH conlleva a una menor disolución de los fármacos, un aumento del pH urinario...)<sup>6</sup>.

#### **2.4.4.- Protectores de la mucosa gástrica**

Estos fármacos favorecen la cicatrización sin inhibir la secreción ácida. Protegen la mucosa aumentando sus defensas.

##### **2.4.4.1.- Sales de bismuto**

Pertenecen a este grupo subcitrato de bismuto y subnitrito de bismuto, entre otras sales. Parece que tienen un efecto citoprotector porque, cubren la base de la úlcera, absorben la pepsina, aumentan la síntesis de prostaglandinas locales y estimulan la secreción de bicarbonato. Además de estos efectos, tienen acciones sobre el *Helicobacter pylori*, inhibiendo su adherencia a la mucosa y a sus enzimas proteolíticas.

Se administran por vía oral, produciéndose una pequeña absorción, que es eliminada por vía renal<sup>36</sup>.

Se utilizan en la cuádruple terapia para el tratamiento erradicador del *H. pylori*, administrándose, por ejemplo, el subcitrato de bismuto a una dosis de 120 mg cuatro veces al día<sup>6</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes son la aparición de náuseas y vómitos, y la tinción de negro de la lengua y las heces<sup>36</sup>.

##### **2.4.4.2.- Sucralfato.**

Es un complejo de hidróxido de aluminio y sacarosa sulfatada. En presencia de ácido, libera aluminio, quedando un gel que se adhiere selectivamente a la úlcera formando una pasta protegiéndola de nuevos ataques. Además, esta pasta actúa absorbiendo pepsina y sales biliares disminuyendo la acción dañina sobre la mucosa. También favorece la liberación de prostaglandinas, el recambio celular, y la secreción de moco y bicarbonato.

Se administra por vía oral, permaneciendo tiempo en el estómago; aproximadamente, el 30% todavía está presente en el estómago 3 horas después de su administración. Una cantidad pequeña se absorbe hacia la circulación sistémica, y del 1 al 2% de fármaco aparece en orina.

Como efectos indeseados, destaca el estreñimiento (0-15%) y con menor frecuencia: sequedad de boca, náuseas, vómitos, cefalea y erupciones.

Tiene interacciones a nivel de la absorción con varios fármacos: fluoroquinolonas, teofilina, tetraciclinas, digoxina y amitriptilina. La administración concomitante de antiácidos reduce su eficacia<sup>36</sup>.

#### **2.4.4.3.- Dosmalfato**

Dosmalfato es un nuevo agente citoprotector gástrico comercializado para la prevención y tratamiento de las lesiones gastroduodenales inducidas por tratamientos crónicos con AINE. Los mecanismos de acción de dosmalfato (al igual que los de sucralfato) son locales, no sistémicos, desarrollados directamente sobre la mucosa gastroduodenal y sin efectos antisecretores. Por una parte, el dosmalfato recubre la mucosa formando una película protectora; por otra, forma un complejo con la pepsina disminuyendo su acción lesiva; y también aumenta significativamente la concentración de PGE<sub>2</sub> en el jugo gástrico. Los estudios llevados a cabo con dosmalfato revelan una absorción prácticamente nula tras su administración oral.

La posología recomendada es de 1,5 g/ 12 horas.

Es bien tolerado y los efectos adversos observados afectan principalmente al sistema gastrointestinal como son, náuseas, vómitos y diarrea<sup>47-48</sup>.

#### **2.4.4.4.- Análogos de las prostaglandinas (PG)**

La prostaglandinas E y la prostaglandina I son citoprotectoras. Un déficit en su producción puede contribuir a la formación de la úlcera. El **misoprostol** es un análogo estable de la PGE. Inhibe la liberación de ácido que se produce tanto en condiciones basales, como inducidas por histamina, gastrina, alimentos, fármacos ulcerogénicos como los AINE y alcohol o cafeína, por una acción directa sobre la célula parietal como se muestra en la figura 2.1 de la página 23.

Además de sus efectos antisecretores, el misoprostol ejerce un efecto protector de la mucosa gástrica al incrementar la producción de moco y bicarbonato<sup>36,47</sup>.

La posología es:

- Úlcera duodenal y úlcera gástrica: 200 mcg cuatro veces al día, durante las comidas y al acostarse, o bien 400 mcg/12 horas, durante 4-8 semanas. En el tratamiento de la úlcera duodenal se ha asociado a antiácidos de aluminio, para alivio del dolor.

- Profilaxis de úlcera gastroduodenal por AINE: 200 mcg/6-12 horas. En pacientes que no toleran estas dosis por la aparición de reacciones adversas, se han administrado 100 mcg/6 horas, aunque parece que resultan menos eficaces.

Se aconseja, para la correcta administración y que la incidencia de diarrea producida por misoprostol puede ser minimizada, que el fármaco se administre durante las comidas y al acostarse, evitando la administración concomitante de laxantes (ej: antiácidos conteniendo magnesio)<sup>47</sup>.

Sus efectos indeseables son diarrea y calambres abdominales También puede producir contracciones uterinas<sup>36</sup>.

#### **2.4.4.5.- Acexamato de zinc**

Ejerce unos efectos antiulcerosos y citoprotectores de la mucosa gástrica por un doble mecanismo de acción:

- Disminución de la liberación de histamina de los mastocitos de la mucosa gástrica, debido a sus efectos estabilizantes de membrana. Esto da lugar a una disminución de la liberación de HCl gástrico, y probablemente de pepsinógeno.
- Aumento de los mecanismos citoprotectores. El acexamato de zinc parece estimular la producción de PGE<sub>2</sub>, que mejora el flujo sanguíneo de la mucosa y estimula la producción de moco<sup>32</sup>.

La posología para adultos por vía oral es en:

- Úlcera péptica: 300 mg/8 horas.
- Prevención de las lesiones gastrointestinales inducidas por AINE: 300 mg/24 horas.

Los efectos adversos de acexamato de zinc son, en general, leves y transitorios. El perfil de seguridad de este fármaco es similar al del resto de antiulcerosos protectores de la mucosa gástrica, aunque los efectos adversos aparecen con menos frecuencia. Los más característicos son náuseas y vómitos, fundamentalmente cuando se administra en ayunas. Se recomienda administrar el acexamato de zinc junto con las comidas para reducir las reacciones adversas. En caso de una única dosis diaria, se aconseja administrarla con la cena<sup>9,36</sup>.

## 2.5.- ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

### 2.5.1.- Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*

Desde el descubrimiento de *H. pylori* se han ido realizando diversas reuniones de expertos en la materia, con la intención de unificar criterios en relación a los métodos diagnósticos a emplear, las indicaciones y el tipo de tratamiento a utilizar para erradicar esta infección<sup>48</sup>. Con estos objetivos, en 1999, se organizó la I Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*<sup>49</sup> en la que se aceptaron, por un lado, una serie de indicaciones de erradicación de la infección y por otro lado, también se aceptó expresamente, la “no indicación” de erradicación de *H. pylori*, que se recogen en la tabla 2.8. Aunque, a juicio del Dr. Barry J. Marshall, uno de los descubridores de la bacteria y Premio Nobel de Medicina 2005, sería necesario realizar cribados a toda la población para detectar la presencia de la bacteria, y tratar a todos los portadores para su erradicación, mediante una combinación de antiulcerosos y antibiótico<sup>30,50</sup>.

<p><b>Indicaciones para la erradicación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Úlcera péptica (gástrica o duodenal) complicada o no, durante el episodio agudo</li> <li>• Pacientes con antecedentes demostrados de úlcera péptica (gástrica o duodenal)</li> <li>• Linfoma gástrico tipo MALT en estadios precoces</li> <li>• Pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico con estómago residual</li> </ul>
<p><b>“No indicación” de erradicación :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aquellas personas asintomáticas aunque estén infectadas por la bacteria</li> <li>• Las enfermedades extradigestivas que se han tratado de relacionar con esta infección</li> <li>• La dispepsia funcional no ulcerosa</li> </ul>

Tabla 2.8: Indicaciones del tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*. (Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sáinz R. y col. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. Med Clin 2000; 114: 185-95

Actualmente, hay tres grupos de fármacos, que se clasifican en la tabla 2.9, que se utilizan combinando los de unos grupos con otros de la misma tabla dando resultados realmente eficaces en la erradicación de *H. pylori*.

FÁRMACOS EFICACES EN LA ERRADICACIÓN DE <i>H. PYLORI</i>
<b>Inhibidores de la bomba de protones:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Omeprazol</li><li>• Lansoprazol</li><li>• Pantoprazol</li></ul>
<b>Compuestos de bismuto:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Subsalicilato de bismuto</li><li>• Ranitidina citrato de bismuto</li></ul>
<b>Antibióticos:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Amoxicilina</li><li>• Macrólidos: claritromicina</li><li>• Nitroimidazoles: metronidazol, tinidazol</li><li>• Tetraciclina</li></ul>

Tabla 2.9: Grupos de fármacos eficaces en la erradicación de *H. pylori*

La Conferencia Española de Consenso, que recoge las directrices de los diferentes grupos de estudio, recomienda que los tratamientos:

- Sean simples,
- Permitan un buen cumplimiento terapéutico,
- Posean pocos efectos adversos (<5%),
- Proporcionen una tasa de efectividad superior al 80%, y
- Sean de bajo coste<sup>15,48</sup>.

Estas condiciones sólo las cumplen en la actualidad tres tipos de combinaciones: por un lado, las denominadas pautas triples, basadas en la combinación de dos antibióticos con un compuesto de bismuto (*terapia triple clásica*) o la terapia de dos antibióticos con un IBP; y por otro lado, las pautas cuádruples, consistentes en la asociación de un IBP con la triple clásica.

Las pautas duales combinando un IBP con un antibiótico, muy populares hasta hace muy poco, hoy día están abandonadas, por su baja efectividad erradicadora.

### **Pautas triples**

En España la combinación más recomendada es la de un IBP junto a los antibióticos: amoxicilina y claritromicina, que está considerada como la pauta de primera línea.

Una nueva variante de pauta triple, es la que sustituye el IBP por ranitidina-citrato de bismuto. Esta obtiene una menor supresión ácida gástrica pero asocia el efecto antimicrobiano

del bismuto a los antibióticos. Con esta pauta puede prevenirse la inducción de resistencias bacterianas cuando los tratamientos fracasan.

La tasa de curación en nuestro medio con estas pautas está alrededor del 85%<sup>48,51</sup>.

Con cualquiera de estas dos pautas, la duración del tratamiento es 7 días.

### **Pautas cuádruples**

En esta pauta se combina un IBP con un compuesto de bismuto más dos antibióticos: tetraciclina y metronidazol, siendo la duración de la misma entre 7 y 14 días. Los antibióticos pueden ser sustituidos por amoxicilina y claritromicina respectivamente.

Con estas pautas se logran tasas de curación muy elevadas (superiores al 90%).

Los principales factores que influyen en el éxito de estos tratamientos son: la duración del tratamiento, las resistencias antimicrobianas y el cumplimiento farmacoterapéutico.

1. La duración del tratamiento: la mayoría de estudios concluyen que son suficientes 7 días de tratamiento, aunque en dispepsia funcional se aconseja prolongar la pauta hasta 10-14 días. El coste efectividad del tratamiento de 7 días es mayor.
2. Resistencias antimicrobianas: En España son muy frecuentes para el metronidazol, presentándolas un 25% de la población. Son menores para la claritromicina (alrededor de un 10%) y excepcionales para amoxicilina y tetraciclinas. Las resistencias se inducen frecuentemente después del fracaso terapéutico, por lo que es importante que los regímenes iniciales no comprometan futuras posibilidades terapéuticas<sup>51</sup>.
3. Cumplimiento: Es fundamental concienciar al paciente sobre la importancia del tratamiento, informarle sobre la posibilidad de efectos adversos e instruirlo sobre como se debe administrar el mismo. De esta forma se evitarán posibles fallos en la erradicación<sup>48,52</sup>.

### **Elección de la pauta erradicadora de *H. pylori***

En la II Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*<sup>51</sup> organizada en noviembre de 2004, se acordó evaluar el tratamiento más adecuado de la infección por *H. pylori* y dictar la secuencia para la elección de la pauta erradicadora (tabla 2.10).

<b>SECUENCIA EN LA ELECCIÓN DE LA PAUTA ERRADICADORA DE LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> (Según Conferencia Española de Consenso)</b>
<p><b>A) Pautas de primera elección</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. IBP / 12 h Amoxicilina 1 g / 12 h Claritromicina 500 mg / 12 h</li> <li>2. RCB 400 mg / 12 h Amoxicilina 1 g / 12 h Claritromicina 500 mg / 12 h</li> </ol> <p>En caso de alergia a penicilinas, la amoxicilina será sustituida por metronidazol 500 mg / 12 h</p> <p>La duración de todos estos tratamientos es de 7 días.</p>
<p><b>B) Tratamiento de “rescate” (en España)</b></p> <p>IBP / 12 h SBC 120 mg / 6 h Tetraciclina 500 mg / 6 h Metronidazol 500 mg / 8 h</p> <p>La duración de este tratamiento es de 7 días.</p>

Tabla 2.10: Secuencia en la elección de la pauta erradicadora de la infección por *H. pylori*. IBP = Inhibidor bomba protones; RCB = Ranitidina-citrato de bismuto; SBC = Subcitrato bismuto coloidal (Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés R. y col. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. Med Clin 2005; 125: 301-16)

- La elección de la pauta a emplear inicialmente, viene determinada por la prevalencia en las resistencias antimicrobianas a metronidazol y claritromicina.
- Las pautas de primera elección que se recomienda utilizar en España son un IBP (a la dosis habitual cada 12h) junto con amoxicilina (1g/12h) y claritromicina (500mg/12h), o ranitidina citrato de bismuto (400mg/12h) asociada a estos antibióticos. En pacientes con alergia a penicilinas, la amoxicilina deberá sustituirse por el metronidazol, en cuyo caso probablemente se deba emplear ranitidina citrato de bismuto en lugar de un IBP al demostrarse más eficaz.
- Puede utilizarse indistintamente cualquiera de los IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o esomeprazol) dentro de las terapias triples con dos antibióticos, pues todos ellos parecen ser igual de eficaces.
- Ante el fracaso de la combinación de la triple terapia, se emplea una cuádruple terapia con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol como tratamiento de rescate; la sustitución del IBP y del compuesto de bismuto de la cuádruple terapia por ranitidina citrato de bismuto constituye una alternativa igualmente válida<sup>51,53-55</sup>.

### 2.5.2.- Tratamiento profiláctico de la úlcera asociada a AINE

Entre las diferentes opciones farmacológicas de carácter profiláctico para reducir el riesgo de úlcera gastroduodenal entre los usuarios crónicos de AINE, se han propuesto las siguientes:

- **Análogos de prostaglandinas**, como **misoprostol**. Han demostrado ser eficaces, a dosis de 200mcg/6h u 8h, en esta indicación. También en la prevención o reducción de la incidencia de otras complicaciones gastrointestinales graves <sup>9</sup> pero es mal tolerado (alta incidencia de diarrea) <sup>11</sup>.
- **Inhibidores de la bomba de protones** (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o esomeprazol), cuya eficacia en la prevención de las úlceras gastroduodenales ha sido claramente demostrada.
- **Agentes de barrera**, como **dosmalfato** que ha demostrado ser al menos tan eficaz como el misoprostol y mejor tolerado que éste en la prevención y tratamiento de úlceras inducidas por AINE<sup>9,53-54</sup>.

Se ha intentado buscar el papel que tiene la erradicación de *H. pylori* en la prevención de la gastropatía por AINE. Si bien, algunos aspectos de la interacción entre *H. pylori* y úlcera por AINE siguen siendo controvertidos, las evidencias actuales indican que hay sinergia entre ambos; cuando concurren la infección por *H. pylori* y el uso de AINE, se aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal en 6,13 veces<sup>14</sup>. Aunque hay discrepancias en los resultados de algunos estudios, las recomendaciones actuales van en la siguiente línea:

- Cuando se va a iniciar un tratamiento a largo plazo con AINE o aspirina a dosis bajas en pacientes con historia de úlcera péptica (complicada o no) que no han sido tratados para erradicar *H. pylori* se recomienda realizar el test de *H. pylori* y, en caso positivo, erradicarlo.
- En pacientes sin historia de úlcera, de momento no está indicado realizar el test de *H. pylori* (no hay estudios).
- En pacientes con antecedentes de úlcera o sus complicaciones, la erradicación de la infección por *H. pylori* no elimina la necesidad de gastroprotección<sup>11,17,56-58</sup>.

La estrategia de profilaxis de lesiones gastroduodenales por AINE recomendada por la Asociación Española de Gastroenterología se expresa en la figura 2.2 y depende de la presencia o no en los pacientes de factores de riesgo recogidos en la tabla 1.1 de la página 14:

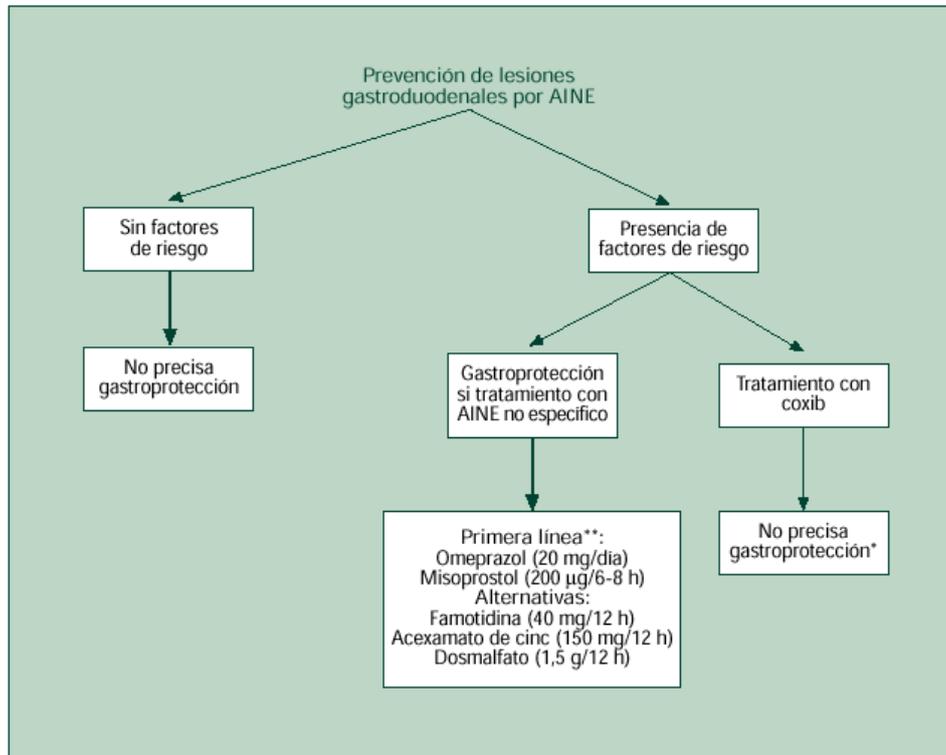


Figura 2.2 Prevención de lesiones gastroduodenales por AINE. \*No establecida de manera clara la seguridad en caso de úlcera previa. \*\*La erradicación de *Helicobacter pylori* no reduce la necesidad de terapia de prevención. (Lanas A. Gastroenteropatía por AINE. En: Ponce J, Gomollón F, de Argila C, Minués M, Miño G. Tratamiento de la enfermedad gastroenterológica. Barcelona: Doyma SL. En URL: <http://www.aegastro.es/> consultado en diciembre 2006)

### 2.5.3.- Tratamiento de la úlcera asociada a AINE

El tratamiento de las úlceras gastroduodenales inducidas por AINE pasa necesariamente por una reducción de la dosis del AINE empleado o incluso la suspensión del tratamiento. En el caso de que esto último no fuera posible, la forma más eficaz de tratamiento que existe hasta el momento, consiste en el empleo de un IBP a dosis estándar, con el que se obtienen los mejores porcentajes de cicatrización. Esta afirmación es especialmente importante en el caso de úlcera gástrica.

En situaciones de úlcera refractaria la mejor terapia es la eliminación del AINE, también se pueden intentar dosis más altas de omeprazol o la combinación de omeprazol y misoprostol<sup>9,17,59</sup>.

### 3.- Evolución del Consumo de Antiulcerosos en España y Andalucía

#### 3.1.- GRUPOS TERAPÉUTICOS DE MAYOR CONSUMO EN ESPAÑA Y ANDALUCÍA

En la revista *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, que edita el Ministerio de Sanidad y Consumo se publica, desde el año 1994, un informe dedicado a “Los 40 grupos terapéuticos con mayor consumo a través de receta en el Sistema Nacional de Salud”.

En esta lista, desde el año 1994 hasta 2002 inclusive, el grupo terapéutico de los **antiulcerosos** ha ocupado el **primer lugar de la lista** de los más consumidos a nivel nacional, seguido de hipolipemiantes y de antihipertensivos. A partir del año 2003 el grupo terapéutico hipolipemiantes, ha sido el que ha ocupado el primer lugar, situándose en segunda posición el grupo de antiulcerosos<sup>61-73</sup>.

En el Sistema Sanitario Público de Andalucía, respecto a los grupos terapéuticos de medicamentos consumidos, se dispone de datos desde el año 1998. En estos datos, los antiulcerosos se han situado en segunda posición, detrás de los antihipertensivos hasta el año 2004. A partir de este año, pasó a tercera posición superado también por los medicamentos contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias<sup>74-80</sup>.

#### 3.2.- PRINCIPIOS ACTIVOS DE MAYOR CONSUMO EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Desde el año 1995, el Ministerio de Sanidad y Consumo también ha publicado una lista con los 35 principios activos (contenidos en medicamentos que son monofármacos) de mayor consumo a nivel nacional ordenados por importe total. Se han recogido en la tabla 3.1 los principios activos antiulcerosos que han salido en esta lista desde que se publica. Omeprazol, si se compara en millones de euros, ha ocupado el primer puesto en una década, hasta el año 2004 en el que ha pasado a segunda posición solo superado por atorvastatina. Si los datos son en número de envases consumidos el segundo también lo ha ocupado omeprazol, solo superado por paracetamol<sup>72</sup>.

AÑOS	Puesto que ocupan los antiulcerosos en la LISTA de los 35 PRINCIPIOS ACTIVOS de MAYOR CONSUMO				
	OMEPRAZOL	RANITIDINA	PANTOPRAZOL	LANSOPRAZOL	FAMOTIDINA
1995	1°	2°	-	-	32°
1996	1°	2°	-	-	30°
1997	1°	2°	-	-	32°
1998	1°	2°	-	-	-
1999	1°	2°	>35°	>35°	-
2000	1°	3°	27°	29°	-
2001	1°	8°	21°	22°	-
2002	1°	16°	14°	19°	-
2003	1°	29°	11°	16°	-
2004	2°	-	9°	14°	-
2005	2°	-	8°	15°	-

Tabla 3.1: Lugar que ocupan los principios activos antiulcerosos en la lista de los 35 principios activos más consumidos a nivel nacional<sup>61-73</sup>.

En la tabla 3.1 también se advierte como los anti-H<sub>2</sub> son desplazados por los IBP. Famotidina, en 1998 desaparece de la lista y ranitidina, de ocupar el segundo puesto durante 5 años, de 1994 a 1999, pasa a desaparecer en el año 2004. Respecto a los IBP han ido subiendo posiciones en la prescripción de estos fármacos, llegando en el año 2005 a estar tres IBP en la lista de los más consumidos; omeprazol ocupa el segundo lugar, pantoprazol el octavo y lansoprazol el decimoquinto.

Cabe destacar que aunque pantoprazol, en 2005, ocupa el octavo puesto en el gasto extrahospitalario de medicamentos, su consumo en número de envases es muy inferior al de omeprazol: 4.294.705 envases vs. 26.530.354 envases. Es decir, se consume al menos 6 veces más envases de omeprazol que de pantoprazol, pero ello no llega a duplicar el gasto (2,45% del gasto total para omeprazol y 1,56% del gasto total para pantoprazol), ya que omeprazol forma parte del sistema de precios de referencia para el control del gasto en medicamentos<sup>73</sup>.

Esta situación está favorecida por los nuevos conceptos patogénicos sobre la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. De hecho, al ser incuestionable la infección por *H. pylori* en la patogenia y en la recidiva de la úlcera péptica, uno de los tratamientos erradicadores más empleados actualmente es la combinación de omeprazol y dos antibióticos<sup>51</sup>.

### 3.3.-CONSUMO DE ANTIULCEROSOS EN ESPAÑA

Se ha querido profundizar en el estudio del consumo de este grupo terapéutico antiulceroso, ya que ha estado ocupando la primera posición en cuanto a gasto se refiere, tanto como grupo en su totalidad, como por principios activos. Para ello, se utiliza la información suministrada por la revista *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* desde 1994, fecha en la que aparecieron los primeros informes relativos al tema en cuestión.

La información sobre el consumo de medicamentos que se recoge en la tabla 3.2, la facilita el Sistema Nacional de Salud (SNS) y abarca todos aquellos medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS que pueden ser prescritos con la correspondiente receta oficial del SNS y dispensados por las oficinas de farmacia con cargo al mismo. Por tanto, en estos datos de la tabla se excluyen los medicamentos calificados de Uso Hospitalario, ya que, aunque son financiados por el SNS, no se dispensan en oficinas de farmacia. También se excluyen los medicamentos publicitarios por ser de precio libre y los envases clínicos que son aquellos formatos de número de unidades notoriamente superior a los autorizados para su venta al público y que se autorizan específicamente para su uso en hospitales<sup>61</sup>.

#### CONSUMO DE ANTIULCEROSOS EN ESPAÑA

SUBGR TERAP	AÑOS	GASTO (millones €)	Δ del gasto en % de un año respecto al anterior	ENVASES (miles de unidades)	PRECIO MEDIO/ ENVASE (en €)	Gasto TOTAL de la FACTURACIÓN de MEDICAMENTOS (millones €)	% GASTO ANTIULCEROSOS respecto al TOTAL
<b>A02B</b>	1994	<b>298,82</b>		<b>16.483</b>	<b>18,13</b>	3.958,37	<b>7,55</b>
		<b>161,36</b>		<b>11.073</b>	<b>14,57</b>		<b>4,07</b>
		<b>137,46</b>		<b>5.410</b>	<b>25,41</b>		<b>3,33</b>
<b>A02BA</b>	1995	<b>349,17</b>	<b>16,85</b>	<b>18.531</b>	<b>18,84</b>	4.451,24	<b>7,84</b>
		<b>172,66</b>	<b>7,00</b>	<b>11.748</b>	<b>14,70</b>		<b>3,88</b>
<b>A02BC</b>	1996	<b>176,51</b>	<b>28,41</b>	<b>6.783</b>	<b>26,02</b>	4.815,73	<b>3,96</b>
		<b>403,56</b>	<b>15,58</b>	<b>20.765</b>	<b>19,43</b>		<b>8,38</b>
	1997	<b>182,28</b>	<b>5,57</b>	<b>12.431</b>	<b>14,66</b>	5.065,93	<b>3,79</b>
		<b>221,28</b>	<b>25,36</b>	<b>8.334</b>	<b>26,55</b>		<b>4,59</b>
		<b>417,57</b>	<b>3,47</b>	<b>21.802</b>	<b>19,15</b>		<b>8,24</b>
1998	<b>173,88</b>	<b>-4,61</b>	<b>12.699</b>	<b>13,69</b>	5.570,94	<b>3,43</b>	
	<b>243,68</b>	<b>10,12</b>	<b>9.103</b>	<b>26,77</b>		<b>4,81</b>	
1999	<b>461,80</b>	<b>10,59</b>	<b>22.000</b>	<b>20,99</b>	5.637,96	<b>8,29</b>	
	<b>175,30</b>	<b>0,82</b>	<b>11.936</b>	<b>14,69</b>		<b>3,15</b>	
		<b>286,50</b>	<b>17,57</b>	<b>10.064</b>	<b>28,47</b>	<b>5,14</b>	
		<b>510,36</b>	<b>10,52</b>	<b>22.500</b>	<b>22,68</b>		<b>7,59</b>
		<b>172,19</b>	<b>-1,78</b>	<b>10.403</b>	<b>16,55</b>		<b>2,56</b>
		<b>338,17</b>	<b>18,04</b>	<b>12.097</b>	<b>27,95</b>		<b>5,03</b>

SUBGR TERAP	AÑOS	GASTO (millones €)	Δ del gasto en % de un año respecto al anterior	ENVASES (miles de unidades)	PRECIO MEDIO/ ENVASE (en €)	Gasto TOTAL de la FACTURACIÓN de MEDICAMENTOS (millones €)	% GASTO ANTIULCEROSOS respecto al TOTAL
	2000	551,28	8,02	24.758	22,27	6.094,88	7,54
		155,68	-9,59	9.863	17,50		2,13
		395,60	16,98	14.895	26,56		5,41
	2001	572,64	3,87	27.026	21,19	6.745,30	7,15
		123,12	-20,91	8.897	15,72		1,54
		449,52	13,63	18.159	24,75		5,62
2002	573,59	0,17	29.793	19,25	7.662,25	6,63	
	100,81	-18,12	7.830	15,13		1,17	
	472,78	5,17	21.962	21,53		5,47	
2003	627,49	9,40	33.661	18,64	8.697,76	6,71	
	80,87	-19,78	6.662	8,20		0,87	
	546,82	15,66	26.999	20,25		5,85	
2004	572,14	(*)	39.206	14,59	9.245,57	6,19	
	51,10	-36,81	5.890	8,68		0,55	
	515,87	-5,66	32.930	15,67		5,22	
2005	596,31	4,23	41.204	14,47	10.218,92	5,84	
	39,20	-23,29	4.681	8,37		0,38	
	552,89	7,18	36.224	15,26		5,41	

Tabla 3.2: Datos del grupo A02B y de los subgrupos A02BA y A02BC relativos al: gasto (millones euros); incremento (en %) del gasto de un año respecto al anterior; número de envases consumidos (miles unidades); precio medio por envase y porcentaje de gasto de antiulcerosos relacionado con el total de medicamentos facturados al SNS.

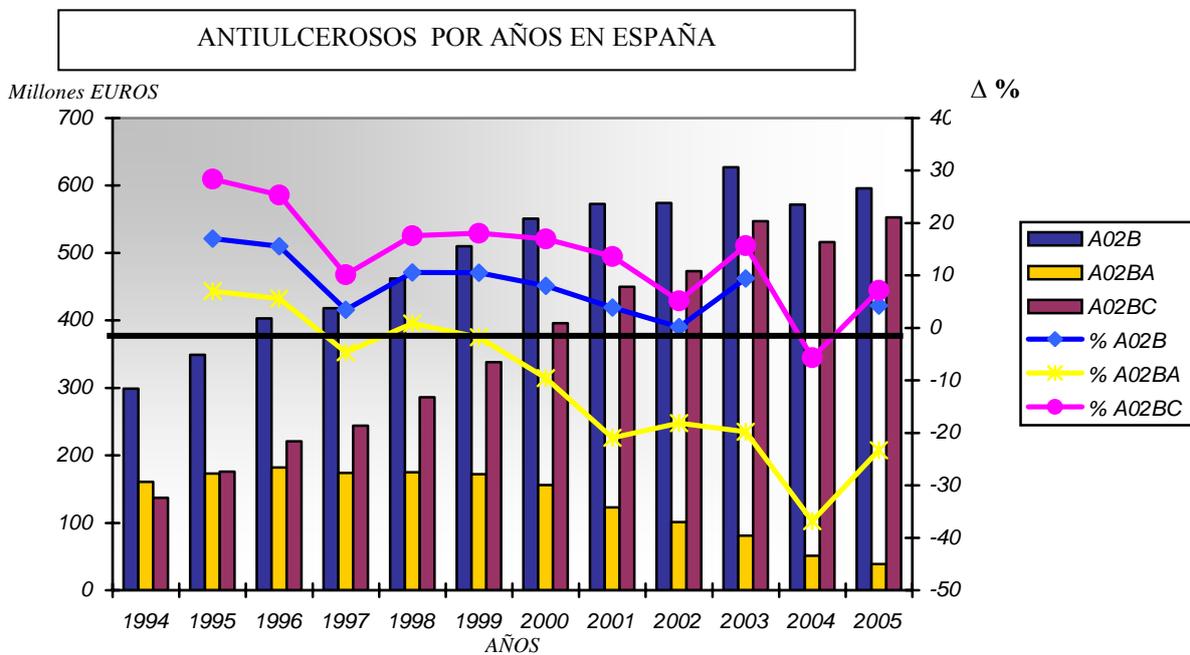
A02B: Grupo terapéutico antiulceroso; A02BA: Antagonistas H<sub>2</sub>; A02BC: Inhibidores de la bomba de protones. (\*) Puesta en marcha de la nueva clasificación ATC y no coinciden exactamente los subgrupos del año 2003 con los del año 2004<sup>61-73</sup>

En el año 2004, el aumento de porcentajes en el gasto respecto a 2003, como se ha realizado en años anteriores de los subgrupos terapéuticos, no se ha podido realizar, debido a la puesta en marcha en 2004 de la nueva clasificación ATC que, al no corresponderse exactamente con la clasificación anatómica vigente hasta diciembre de 2003 se hace imposible realizar este cálculo; por esta causa no se pueden hacer comparaciones entre los consumos de los dos años. Así, por ejemplo, el subgrupo terapéutico *Inhibidores de la bomba de protones* pasó de estar clasificado como A02B3A en 2003, según la Clasificación Anatómica de Medicamentos, a A02BC en 2004, según la Clasificación Internacional ATC<sup>81-82</sup>. A partir de esta fecha, los datos se refieren al subgrupo terapéutico A02BC que es el más consumido.

De los datos relativos al gasto, reflejados en la tabla 3.2, se desprende como ha ido aumentando el consumo de antiulcerosos, A02B, a lo largo de estos 11 años. De 1994 a 2005 ha habido un incremento **total** del **99%**. Es decir, de 298,92 millones de euros en 1994 a más

de 596 millones de euros en 2005, el doble de gasto. Esto representó un 7,55% del total del consumo a través de receta médica oficial del SNS en 1994 y del 5,84% en 2005.

Para observar mejor el comportamiento de los subgrupos terapéuticos a lo largo de estos años se han representado los valores del gasto en un gráfico combinado, de columnas y líneas, en dos ejes. En el eje principal, se trazan las columnas con los valores en millones de euros de cada subgrupo terapéutico y en el eje secundario, las líneas con los valores de los incrementos interanuales en porcentajes de los tres grupos terapéuticos: A02B, A02BA y A02BC. Así, se pone de manifiesto claramente como ha ido disminuyendo el consumo de anti-H<sub>2</sub> (-50%), y ha ido aumentando el consumo de IBP (304%), quizá motivado por la importancia que en el tratamiento erradicador del *H. pylori* han tomado los IBP<sup>69-70</sup>.



Gráfica 3.1: Gasto (millones euros) e incrementos interanuales (en %) de los subgrupos de los antiulcerosos en España

En relación al número de envases facturados del subgrupo A02B, ha ido aumentando año tras año. Desde 1994 con casi 16 millones y medio de unidades, hasta 2005 con más de 41 millones de unidades, supone un aumento **total** en envases consumidos del **150%**, más del doble, en estos 12 años.

Durante el periodo que va desde 1994 hasta 2005, también ha aumentado el número de envases del subgrupo A02BC, inhibidores de la bomba de protones, en un **570%**, **se ha multiplicado por más de 6 el consumo de IBP**. Por el contrario, si los datos de envases son del subgrupo A02BA, antagonistas H<sub>2</sub>, hay un descenso de un **-58%**.

### 3.4.- CONSUMO DE ANTIULCEROSOS EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA

De la Memoria de actividades anual que publica el Servicio Andaluz de Salud desde 1997, se ha obtenido la información relativa al consumo de antiulcerosos que se representa en la tabla 3.3. No hay datos del consumo relacionados con los subgrupos antagonistas H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones.

En la CCAA de Andalucía, en recetas oficiales del SAS, el consumo total del grupo terapéutico A02B representó, un 8,87% del total de recetas facturadas al SAS en 1997 y en un 6,76% en 2005<sup>75,80</sup>.

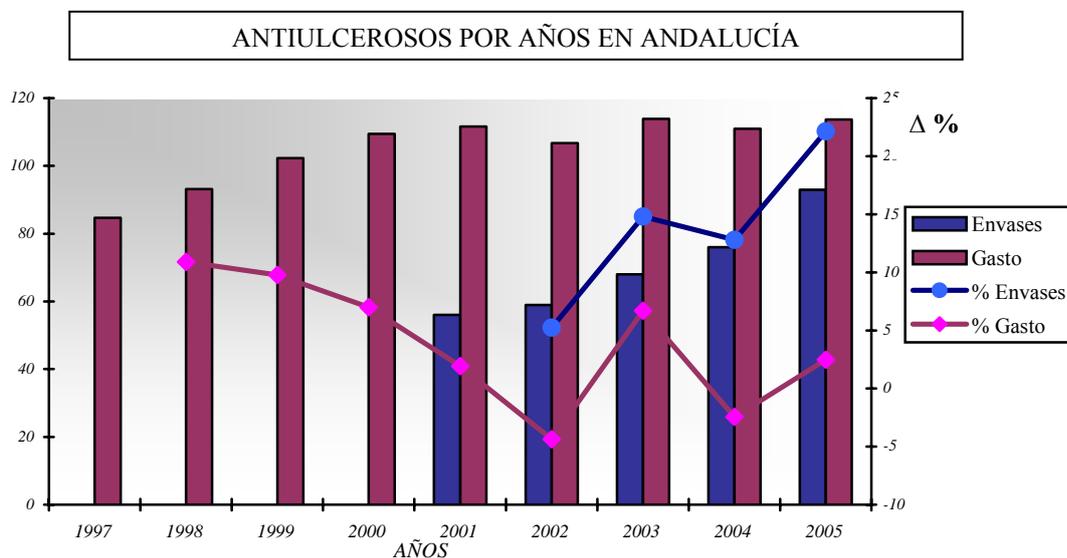
#### CONSUMO DE ANTIULCEROSOS EN ANDALUCÍA

AÑOS	GASTO (millones €)	Δ del gasto en % de un año respecto al anterior	ENVASES (miles)	Δ de envases en % de un año respecto al anterior	GASTO TOTAL de la FACTURACIÓN de MEDICAMENTOS al SAS (millones €)	% GASTO ANTIULCEROSOS respecto al TOTAL
1995					834,08	
1996					916,49	
1997	84,72				954,70	8,87
1998	93,19	10,91			1.047,12	8,90
1999	102,31	9,79			1.129,82	9,06
2000	109,47	7,00			1.208,58	9,06
2001	111,58	1,93	5.612		1.291,70	8,64
2002	106,75	-4,36	5.907	5,26	1.399,00	7,63
2003	113,89	6,71	6.782	14,80	1.542,00	7,39
2004	110,95	-2,45	7.651	12,81	1.637,00	6,78
2005	113,69	2,47	9.346	22,15	1.681,97	6,76

Tabla 3.3: Datos del grupo terapéutico A02B relativos al: gasto en millones de euros; incremento (en %) del gasto de un año respecto al anterior; número de envases consumidos en miles de unidades; incremento (en %) del número de envases de un año respecto al anterior y porcentaje de gasto de antiulcerosos relacionado con el total de medicamentos<sup>74-80</sup>.

De la tabla 3.3 también se desprende el incremento en el gasto de los antiulcerosos en todos los años, con un aumento **total** desde 1997 hasta 2005 del **34%**. Solo en el año 2002 (106,75 millones de euros) disminuyó su consumo respecto a 2001 (111,58 millones de euros) en -4,36% y en 2004 (110,95 millones de euros) respecto a 2003 (113,89 millones de euros) un -2,45%.

Al igual que en apartado anterior relativo al SNS, también aquí, se representan los valores del gasto (millones de euros) y de los envases (miles de unidades) de los antiulcerosos en el eje principal (columnas) y los incrementos interanuales (líneas) en el eje secundario de un gráfico combinado para facilitar el estudio del desarrollo del consumo en Andalucía.



Gráfica 3.2: Datos relativos a gasto, envases e incrementos interanuales (en %) del gasto y de envases de los antiulcerosos en Andalucía

En relación al número de envases facturados solo se dispone de información desde 2001 hasta 2005 y hay un aumento **total** en envases consumidos del **66%**. Como se representa en la gráfica 3.2 los datos de los incrementos interanuales de los envases son todos positivos, siendo el más alto en 2005 con un 22,15% facturándose este año al SAS más de 9 millones de envases.

Este incremento en el gasto en medicamentos en las diferentes administraciones sanitarias, ha facilitado que se promuevan distintas políticas de contención del mismo a través de programas de uso racional de medicamentos. Estas medidas son distintas si se dictan a nivel nacional y autonómico, pero las dos van encaminadas a la utilización de los medicamentos más eficaces, seguros y eficientes, a la prescripción por principio activo y a la adecuación de las prescripciones de los facultativos a medicamentos de elección por parte de distintas sociedades científicas<sup>81-83</sup>.

#### 4.- Medidas Adoptadas por las Administraciones Sanitarias

La utilización racional de los medicamentos en la práctica médica es uno de los objetivos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud, OMS, y un compromiso asumido por todas las administraciones sanitarias. Para la consecución de este objetivo resulta conveniente, el desarrollo de instrumentos de medida que puedan evaluar las iniciativas que se desarrollen en este campo<sup>84</sup>.

El uso racional del medicamento fue definido por la OMS en su Conferencia de Expertos, de 1985, en Nairobi (Kenia), como *“la prescripción de un medicamento seguro, eficaz, apropiado a la situación clínica del paciente, correctamente dispensado y administrado a la dosis y durante el tiempo adecuado y al menor coste posible para él y la propia comunidad”*. Conseguir una utilización racional de los medicamentos es un objetivo de la OMS y ha sido incorporado al ordenamiento jurídico español por medio de *la Ley 14/1986 General de Sanidad, la Ley 25/1990 del Medicamento* y como no, *la Ley 26/2006, de garantías y uso racional de medicamentos*, que recogen el compromiso de las administraciones sanitarias de adoptar las medidas necesarias para llevar a cabo la utilización racional de los medicamentos<sup>85</sup>.

La preocupación del Gobierno por contener el gasto surgió ya en la década de los años sesenta y principios de los setenta, a consecuencia de la amplia cobertura que se empezó a ofrecer a la salud de los ciudadanos y del progresivo aumento de la esperanza de vida y del envejecimiento de la población<sup>86</sup>.

En la tabla 4.1 se resumen las medidas aplicadas en España de forma cronológica, que afectan directamente a la farmacia y a los médicos prescriptores, entre otras partes implicadas, con objeto de reducir la factura pública en medicamentos.

Fecha	Disposición	Partes implicadas	Efectos
2/8/1990	Circular 19/90	Sistema Sanitario Público de Andalucía	Actividades de promoción de Uso racional de Medicamentos en Atención Primaria
22/1/1993	RD 83/1993	Oficina Farmacia Distribución Industria	I Lista de medicamentos excluidos de la financiación de SNS.
30/12/1996	Ley 13/96	Oficina Farmacia Distribución Industria	Definición y sustitución de EFG
7/2/1997	RD 164/97 RD 165/97	Oficina Farmacia Distribución	Reducción de márgenes de OF (2%) y distribución mayorista (1%). Siglas NM (nuevo Margen) en los cartones
30/12/1997	Ley 66/97	Oficina Farmacia Distribución Industria	Aparición del concepto de Precios de Referencia y sustitución de medicamentos sometidos a precios de referencia.

Fecha	Disposición	Partes implicadas	Efectos
24/7/1998	RD 1663/98	Oficina Farmacia Distribución Industria	II Lista de medicamentos excluidos de la financiación de SS
16/4/1999	RDL 6/99	Oficina Farmacia Distribución	Reducción del margen de los almacenes mayoristas. Pasó del 11% al 9,6%. Siglas MR (Margen Reducido) en el cartonaje.
18/6/1999	RD 1035/99	Oficina Farmacia Distribución Industria	Se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos.
31/7/1999	RDL 12/99	Oficina Farmacia Distribución Industria	Rebaja del 6% de todas las especialidades de precio industrial máximo superior a 350 ptas. Reducción de precio al de referencia de las especialidades no bioequivalentes utilizadas para el cálculo del precio de referencia.
23/6/2000	RDL 5/00	Oficina Farmacia Distribución	Nuevo margen para las especialidades de PVL superior a 13.035 ptas Posibilidad de aplicar descuentos en las EFP de hasta un 10% del precio fijado en el envase
1/1/2000	Contrato Programa 2000	Sistema Sanitario Público de Andalucía	Establece las actividades a realizar por cada uno de los hospitales y distritos sanitarios de Andalucía
13/7/2000	Orden	Oficina Farmacia Distribución Industria	Se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades y se aprueban los precios de referencia.
1/1/2001	Contrato Programa 2001-2004	Sistema Sanitario Público de Andalucía	Establece las actividades a realizar por cada uno de los hospitales y distritos sanitarios de Andalucía
11/5/2001	Resolución del Ministerio de Sanidad	Oficina Farmacia Distribución Industria	Bajada de una media del 15% de los precios de 5 principios activos: atenolol, ciprofloxacino, enalapril, famotidina y omeprazol.
1/6/2001	Acuerdo SAS -CACOF	Oficina Farmacia	Se regula el sistema de precios máximos en la prescripción por principio activo en la CCAA de Andalucía
27/12/2001	Orden	Oficina Farmacia Distribución Industria	Se determinan nuevos conjuntos homogéneos de y se aprueban sus precios de referencia. Se revisan los PR de la Orden de 13 julio 2000
23/10/2003	Orden SCO 2958/2003	Oficina Farmacia Distribución Industria	Se determinan nuevos conjuntos y se aprueban sus precios de referencia con nueva redacción según Ley Cohesión y Calidad del SNS (28 de mayo de 2003)
5/5/2004	Orden SCO 1344/2004	Oficina Farmacia Distribución Industria	Se determinan nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban sus precios de referencia
1/3/2004	RD 2402/2004	Oficina Farmacia Distribución	Reducción de PVL de medicamentos en 4,2% en 2005 y 2% en 2006 y también en la distribución mayorista. Reducción márgenes genéricos
1/1/2005	Contrato Programa 2005-2008	Sistema Sanitario Público de Andalucía	Establece las actividades a realizar por cada uno de los hospitales y distritos sanitarios de Andalucía

Tabla 4.1: Medidas aplicadas en España con objeto de reducir la factura pública en medicamentos.

EFG=Especialidad Farmacéutica Genérica; EFP = Especialidad Farmacéutica Publicitaria; OF = Oficina de farmacia; OM = Orden Ministerial; PR = Precios de Referencia; PVL= Precio Venta Laboratorio; RD = Real Decreto; RDL = Real Decreto Ley; SNS = Sistema Nacional de Salud; SS = Seguridad Social <sup>86-102</sup>

También en Andalucía, desde comienzos de los años 90, se vienen desarrollando actuaciones dirigidas a promover entre los profesionales y los usuarios una mejor utilización de los medicamentos. Esta estrategia, denominada uso racional del medicamento, se basa principalmente en facilitar a los facultativos formación e información objetiva sobre la

correcta utilización de los medicamentos y sobre los perfiles farmacoterapéuticos de las prescripciones que realizan<sup>80</sup>.

Uno de los principales instrumentos para conseguir una mejor utilización de medicamentos con el menor gasto posible ha sido los Contrato–Programa con hospitales y distritos de atención primaria, en los que se han incluido objetivos concretos sobre el uso racional de medicamentos. Entre esos objetivos destaca, por su impacto a nivel nacional y por la implicación de los profesionales sanitarios, tanto médicos como farmacéuticos del Sistema Sanitario Público de Andalucía, el impulso de la prescripción por principio activo que se aplica sobre todos los medicamentos comercializados<sup>79</sup>.

La implantación de los medicamentos genéricos y los precios de referencia, constituyen las dos medidas estructurales más relevantes puestas en marcha por la administración sanitaria en España en los últimos años para controlar el gasto en medicamentos; al igual que la prescripción por principio activo para la CCAA de Andalucía y en las que se ven implicados todos los agentes de la cadena del medicamento: industria farmacéutica, médicos, farmacéuticos de atención primaria, farmacéuticos de oficina de farmacia y pacientes<sup>103</sup>.

#### **4.1.- MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

La *Ley 25/1990 del medicamento, de 20 de diciembre* modificada por sucesivas Leyes de acompañamiento de Medidas fiscales, administrativas y del orden social y ahora la *Ley 26/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos* han establecido los fundamentos para la adecuada incorporación al mercado de los medicamentos genéricos y para la consiguiente implantación de un sistema de precios de referencia por el que se rige la financiación, a fondos estatales afectos a la sanidad, de las presentaciones de especialidades farmacéuticas bioequivalentes con el objetivo último de controlar el gasto en medicamentos garantizando simultáneamente la calidad, seguridad y eficacia de los mismos<sup>104-105</sup>.

Los genéricos suponen un ahorro importante sobre los medicamentos originales de marca. Es un beneficio directo para el ciudadano al pagar menos por el fármaco y contribuyen a racionalizar el gasto público en medicamentos, sin que por ello baje la calidad, la seguridad y la eficacia del genérico<sup>106-107</sup>.

Basándose en criterios de propiedad o titularidad ejercida por los fabricantes sobre los principios activos, los medicamentos comercializados pueden agruparse en cuatro grandes categorías: originales, licencias, copias y genéricos<sup>106-111</sup>:

1. Originales y licencias: Los medicamentos originales corresponden a los medicamentos innovadores, cuyos fabricantes han desarrollado un proceso de investigación y desarrollo para garantizar su eficacia, calidad y seguridad en su utilización clínica, bajo unas condiciones de dosificación y forma farmacéutica concreta. Estos medicamentos estarán protegidos por patente durante cierto tiempo y por regla general serán los que servirán de referente para la futura elaboración de genéricos. No obstante, la fabricación de este medicamento también puede realizarse cediendo la licencia a otro laboratorio con el fin de expandir la presencia del producto y ampliar así el mercado.
2. Copias: Son medicamentos que aparecen en el mercado una vez que ha concluido la patente sobre el producto. Sus fabricantes no han desarrollado investigación propia sobre el principio activo, y por tanto basan los datos requeridos de calidad, seguridad y eficacia, en la bibliografía disponible.
3. Medicamentos genéricos: El capítulo I de la *Ley 29/2006, de 26 de julio*, define en su artículo 8 al medicamento genérico como *todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica*, (hasta aquí igual que las "copias"), y *cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad*<sup>105-111</sup>.

La denominación de los medicamentos genéricos está constituida por la Denominación Oficial Española (DOE) del o de los principios activos o, si estos no tuviesen DOE, por la denominación común o científica, acompañada del nombre o marca del titular o fabricante. Los medicamentos genéricos se identifican por llevar las siglas EFG (que inicialmente, correspondían a Especialidad Farmacéutica Genérica y ahora, según la *Ley 29/2006* a Equivalente Farmacéutico Genérico) en el envase y en el etiquetado, por ejemplo, *Omeprazol Stada EFG*<sup>105</sup>.

Los genéricos son medicamentos de **seguridad, eficacia y calidad demostrada**, elaborados a partir de sustancias bien conocidas y que además, tienen menor precio que los que le sirven de referencia.

La finalidad primordial que tienen los genéricos es disponer de medicamentos eficaces y de amplio uso a coste bajo, dado que:

- No hay investigación preclínica ni clínica, tan sólo desarrollo farmacéutico en el mejor de los casos. Por consiguiente, no es precisa la elevada inversión necesaria para las fases de investigación y desarrollo implicada en demostrar la **seguridad** y **eficacia** clínicas del medicamento, al asumirse que éstas son las mismas que las del medicamento de referencia.
- El proceso administrativo de registro legal se hace más simple y rápido, y notablemente menos costoso. Según la Dirección General de Farmacia, los genéricos se podrían mover en una banda de precios del 20 al 30 por ciento inferior al producto original.
- Siempre se exige la documentación de **calidad**, incluso aunque el fabricante del genérico sea el mismo que el de la especialidad de referencia. El incumplimiento de este criterio es un motivo de dictamen negativo, ya que la calidad es un requisito absolutamente indispensable<sup>112-116</sup>.

Además de la calidad, es necesario y obligado demostrar y garantizar que su seguridad y eficacia no se han modificado, y que por lo tanto, la sustitución de un producto de marca por el genérico no supone ningún riesgo para el paciente. Esto es lo que se denomina **bioequivalencia**. La **bioequivalencia** implica la igualdad de efectos biológicos de dos medicamentos, hasta el punto de poder ser intercambiados sin merma o modificación significativa de sus efectos terapéuticos y adversos.

La bioequivalencia debe demostrarse mediante los correspondientes ensayos clínicos. Sin embargo, internacionalmente se acepta el principio científico de que "*a igualdad de concentración plasmática de un mismo principio activo, los efectos farmacológicos también son iguales*"<sup>31</sup>.

Basándose en el razonamiento anterior, en la práctica la forma más común de establecer la bioequivalencia entre dos formulaciones distintas de un mismo principio activo, es comparar las concentraciones séricas obtenidas tras la administración de éste a un número suficiente de personas. La comprobación práctica de bioequivalencia está, por tanto, enfocada hacia la determinación de la **biodisponibilidad** relativa, junto con otros parámetros farmacocinéticos, de los medicamentos comparados.

Por **biodisponibilidad** se entiende "*la cantidad y la velocidad con que un principio activo pasa de la forma farmacéutica en la que está formulado a la circulación sanguínea general*".

La absorción de un medicamento depende de varios factores (características físico-químicas del propio principio activo y de los excipientes, proceso de fabricación) y por ello, en el desarrollo de un medicamento genérico, a pesar de que se trata del mismo principio activo, la misma dosis y la misma forma farmacéutica, dichos factores pueden determinar una biodisponibilidad distinta a la del producto de referencia. La consecuencia inmediata sería que la sustitución del producto de referencia (de marca) por el genérico podría alterar la eficacia y/o seguridad del fármaco.

La relación entre bioequivalencia e idéntica biodisponibilidad no es, en cualquier caso, biunívoca e implica las siguientes relaciones de causalidad:

1. Dos presentaciones farmacéuticas de un mismo principio activo que presenten la misma biodisponibilidad **son bioequivalentes**, ya que producen el mismo perfil farmacocinético.
2. Dos presentaciones farmacéuticas **bioequivalentes** no tienen por qué ser necesariamente igualmente biodisponibles. De hecho, en teoría es posible obtener los mismos efectos farmacológicos y toxicológicos con dos formulaciones diferentes de un mismo principio activo, con vías diferentes de administración de ese mismo principio activo y hasta con dos principios activos diferentes.

Por lo tanto, el estudio comparativo de las curvas correspondientes a dos medicamentos con la misma composición, a través de parámetros farmacocinéticos tales como; área bajo la curva, concentración máxima plasmática y tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima, permitirá valorar si las concentraciones del fármaco a lo largo del tiempo son iguales y de ahí se puede extrapolar que los efectos también lo serán. En definitiva, si la conclusión de un estudio de este tipo es que el genérico y el producto de referencia son bioequivalentes, significa que son productos intercambiables.

Para el caso del área bajo la curva se acepta que dos productos son bioequivalentes cuando **todo el intervalo** se encuentra incluido **entre los límites del 80-120%**. Para el resto de parámetros cinéticos pueden aceptarse rangos más amplios<sup>87,117,120</sup>.

### Tipos de prescripción de medicamentos.

Hasta la entrada en vigor de la *Ley 26/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos*, la prescripción en receta médica por parte de los médicos en España estaba regulada por los artículos 89 y 90 de la *Ley 25/1990 del medicamento, de 20 de diciembre*. Estos artículos daban las instrucciones para la dispensación según se prescribiera en receta por principio activo (DOE), por genérico o por marca comercial.

1. Prescripción DOE: En la que sólo se indica en la receta un principio activo, bajo la forma de una denominación oficial española (DOE), seguida de la dosis y forma farmacéutica correspondiente. Por ejemplo, *omeprazol 20 mg 28 cápsulas*. En este caso, el farmacéutico dispensará si la hubiere, una bajo esa denominación a su criterio profesional, por tanto, no puede hablarse de sustitución, sino más bien de elección del medicamento por parte del farmacéutico.
2. Prescripción de genéricos: Es prácticamente idéntica a la prescripción DOE, salvo por el hecho de que tras la denominación del principio activo correspondiente deben indicarse las siglas EFG (correspondientes a *Equivalente Farmacéutico Genérico*). La finalidad de esta forma de prescripción es asegurarse que la especialidad dispensada por el farmacéutico sea necesariamente un medicamento genérico (siempre que exista en el mercado farmacéutico español). Siguiendo con el ejemplo anterior, *omeprazol EFG 20 mg 28 cápsulas*. Una variante que completa la prescripción es la inclusión del nombre del laboratorio fabricante. *Omeprazol Ratiopharm 20 mg 28 cápsulas*
3. Prescripción de marcas: Consiste en prescribir una especialidad con nombre "de fantasía" o comercial. Utilizando el ejemplo anterior (con igual composición), la correspondiente prescripción podría ser *Emeproton<sup>®</sup> 20 mg 28 cápsulas*.

Dentro de la política de la administración de promoción de la dispensación de genéricos se publica en el año 2000 el *Real Decreto Ley 5/2000, de Medidas Urgentes de Contención del Gasto Farmacéutico Público y de Racionalización del Uso de los Medicamentos*, que incide muy directamente en la órbita farmacéutica de la distribución y la dispensación y entre otros aspectos, en este Real Decreto-Ley se incrementaba el margen profesional del farmacéutico dispensador en los medicamentos genéricos pasando del 27,9% al 33%<sup>91-118</sup>. Este margen más alto en los genéricos ha estado durante 5 años en vigor, ya ha quedado igualado al resto de los medicamentos (a 27,9%), desde el 1 de marzo de 2005,

según el *Real Decreto 2402/2004, de 30 de diciembre, por el que se desarrolla el artículo 104 de La Ley 25/1990 de 20 de diciembre, del medicamento*, para las revisiones coyunturales de precios de especialidades farmacéuticas y se adoptan medidas adicionales para la contención del gasto farmacéutico<sup>119</sup>.

#### **4.2.- PRECIOS DE REFERENCIA**

En 1999, se promulga el *Real Decreto 1035/1999, de 18 de junio, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad* con el objetivo principal del control en el gasto en medicamentos.

En este Real Decreto se regula el sistema de precios de referencia de las presentaciones de especialidades farmacéuticas que se incluyan en los conjuntos homogéneos que se determinen por el Ministro de Sanidad y Consumo y que se prescriban y dispensen a través de receta médica oficial al usuario que tenga derecho a ello. También se establece un precio de referencia para cada conjunto homogéneo, siendo ésta, la cuantía máxima que se financiará con cargo a fondos estatales afectos a la Sanidad de las prestaciones de especialidades farmacéuticas en él incluidas<sup>90</sup>.

La *Orden Ministerial de 13 de julio de 2000*, desarrolló este Real Decreto con instrucciones expresas en la sustitución de recetas que vinieran prescritas con un medicamento que superara el precio de referencia, ya que el farmacéutico debería sustituirlo por un genérico de precio igual o inferior al de referencia. Esto obligó a muchos laboratorios a bajar los precios de sus medicamentos para igualarlos al precio de referencia y así evitar su sustitución<sup>92</sup>.

Si se utiliza como ejemplo el medicamento *Parizac<sup>®</sup> 20 mg 14 cápsulas* (omeprazol), tenía un PVP en el año 2000 de 27,66 €. Se estableció en el año 2001 el precio referencia de 24,89 € por tanto, el PVP de *Parizac<sup>®</sup> 20 mg 14 cápsulas* disminuyó a 24,89 € para igualarse al precio de referencia y evitar su sustitución.

Aún así, el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, en base a lo dispuesto en el *Real Decreto 271/1990, sobre la reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano*, acordó con los laboratorios fabricantes de medicamentos, una reducción del 15% en

los precios de cinco principios activos incluidos en la *Orden Ministerial de 13 de julio de 2000 de precios de referencia*: atenolol, ciprofloxacino, enalapril, famotidina y omeprazol<sup>92,121</sup>. Esta reducción estuvo motivada para cumplir el objetivo principal de esta orden, que era garantizar el acceso a este grupo de medicamentos, EFG, a un precio como mínimo un 25 por ciento inferior a la marca de referencia. En este caso, y debido a las bajadas de precios experimentadas por los medicamentos de marca de los cinco principios activos, este margen no se estaba cumpliendo.

Esta medida, que entró en vigor el 18 de julio de 2001, y que afectó a unos 150 medicamentos originales y genéricos financiados, no alteró el precio de referencia y únicamente se bajó el precio de estos productos<sup>121,131-132</sup>. Continuando con el ejemplo de *Parizac*<sup>®</sup> 20 mg 14 cápsulas, pasó de 24,89 € a 21,16 €

Para el año 2002 se volvió a revisar el valor del precio de referencia en la *Orden SCO/3215/2002, de 4 de diciembre, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia*. Los valores de los precios de referencia volvieron a bajar (55) y así, siguiendo con el caso de *Parizac*<sup>®</sup> 20 mg 14 cápsulas, en 2001 tenía un valor de 21,16 € y pasa a 15,43 € en 2002, ya que el precio de referencia se fijó en 15,44 € en esta nueva orden. El precio del medicamento bajó, para volver a igualarse al precio de referencia y evitar así su sustitución.

En el año 2003 se promulga la *Orden Ministerial SCO 2958/2003* por la que se desarrolla el artículo 94.6 de la *Ley 25/1990, del Medicamento*. La redacción de dicho artículo fue modificada, posteriormente, por la *Disposición Adicional Tercera de la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud* (28 de mayo de 2003). (8,44) en la que se desarrollan tanto modificaciones respecto a la anterior Orden del año 2000 como distintas materias:

1. Modifica la configuración del Sistema de Precios de Referencia, siendo en esta Orden el valor resultante de la media aritmética de los tres costes/tratamiento/día, calculados según la dosis diaria definida, de las presentaciones de especialidades farmacéuticas agrupadas en el conjunto por cada vía de administración.

2. Otra modificación fundamental implica que cuando se prescriba una especialidad farmacéutica con un precio superior al de referencia, el farmacéutico deberá dispensar la EFG de menor precio reflejado en el Anexo III de esta Orden.

Por ejemplo, el medicamento *Losec*<sup>®</sup> 20 mg 14 cápsulas (omeprazol), con un precio venta público de 22,99 € Tiene un precio de referencia de 4,63 € como el precio del medicamento es mayor que el de referencia, debe sustituirse por un genérico de precio 4,55 € o menor, que es el precio fijado en el *Anexo III de la Orden 2958/2003*.

3. La última modificación importante es el cambio en la participación del paciente en el pago de las especialidades farmacéuticas: en el caso de que el médico prescriba una especialidad de precio superior al de referencia y existe un genérico comercializado, deberá pagar el precio total de la misma (y no la diferencia entre el precio de la especialidad y el precio de referencia como ocurría hasta ahora) y estas recetas no serán facturables con cargo al Sistema Nacional de Salud<sup>104,122</sup>.

Todas estas modificaciones legales van a suponer que la mayoría de las especialidades afectadas por los sistemas de precios de referencia vuelvan a bajar los precios hasta el precio de referencia o incluso por debajo del mismo, ya que al mantenerse por encima, en la práctica, supondría estar excluido de la financiación o sustitución obligatoria por parte del farmacéutico. Siguiendo con *Parizac*<sup>®</sup> 20 mg 14 cápsulas (omeprazol) de 15,43 € del año 2002, volvió a bajar a 4,63 € para igualarse al precio de referencia que se fijó en 4,63 € y así, evitar su sustitución.

En la *Orden SCO/3997/2006, de 28 de diciembre, por la que se determinan los conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia y por la que se regulan determinados aspectos para la aplicación de lo dispuesto por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, establece como se desarrolla el nuevo valor del precio de referencia, y las sustituciones de los medicamentos que los superen modificándolo otra vez e indicando que el farmacéutico deberá sustituirlo por el de menor precio e idéntica composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, forma farmacéutica, vía de administración, dosificación y presentación que el medicamento prescrito y, en caso de igualdad de precio, por el medicamento genérico<sup>105,123</sup>.

### **4.3.- CONTRATO-PROGRAMA DEL SERVICIO ANDALUZ DE SALUD. PROMOCIÓN DEL USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO**

La *Ley 2/1998 de 15 de junio de Salud, de Andalucía*, consolida y refuerza la existencia del Sistema Sanitario Público, a la vez que pone las bases reguladoras para una ordenación sanitaria eficaz, dejando establecidos los principios que caracterizan a un sistema sanitario público al servicio de las necesidades de todos los andaluces.

El Servicio Andaluz de Salud, como Organismo Autónomo de la Junta de Andalucía adscrito a la Consejería de Salud, tiene entre sus funciones la de gestionar los centros y servicios sanitarios que operan bajo su dependencia en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Andalucía.

El Contrato Programa es el instrumento del que se dota a la Dirección-Gerencia del Servicio Andaluz de Salud para establecer las actividades a realizar por cada uno de los hospitales y distritos sanitarios de Andalucía y las contraprestaciones a recibir de aquella, así como el marco y dinámica de sus relaciones.

Entre las líneas de actuación de los Contrato Programa destaca la “Promoción del Uso Racional del Medicamento” que se basa en una metodología de dirección por objetivos, donde se ponen en marcha todas las medidas necesarias tendentes a conseguir la utilización de los medicamentos más eficaces y eficientes.

Dentro de los objetivos para la Promoción del Uso Racional del Medicamento destacan los siguientes indicadores:

- Continuar impulsando la prescripción por principio activo como medida de racionalización del consumo farmacéutico.
- Promover la no-prescripción, a través de receta oficial, de medicamentos calificados de valor intrínseco no elevado (VINE).
- Promover la no-prescripción de novedades terapéuticas calificadas como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja frente las ya existentes”<sup>124-130</sup>.

#### **4.3.1.- Promoción de la prescripción por principio activo**

En Andalucía, durante 2001 se desarrollaron actuaciones para promover el Uso Racional del Medicamento que han reforzado aún más la estrategia del mismo, como es el Acuerdo entre el Servicio Andaluz de Salud (SAS) y el Consejo Andaluz de Colegios

Oficiales de Farmacéuticos, firmado el 6 de junio de ese año, por el que se acuerdan precios máximos cuando el médico prescriba sin indicar una especialidad farmacéutica o marca comercial concreta, es decir, cuando el médico prescriba por principio activo<sup>77</sup>.

El precio máximo que paga el SAS se fija eligiendo, de las distintas especialidades, los dos medicamentos más baratos y de los dos fármacos escogidos, el más caro es el que marca el precio a abonar<sup>86,103</sup>. Las revisiones de los precios son semestrales<sup>99</sup>.

Si el farmacéutico dispensa una especialidad farmacéutica de precio mayor al establecido, el beneficiario, y el SAS, sólo abonarán la cantidad que le corresponda tomando como base el precio máximo.

En la tabla 4.2 se han incluido ejemplos de dos prescripciones de principios activos antiulcerosos, para ilustrar como han ido variando los valores de los precios máximos desde que entraron en vigor hasta la actualidad:

MES/AÑO	PRINCIPIOS ACTIVOS	
	Omeprazol 20 mg 14 cápsulas	Omeprazol 20 mg 28 cápsulas
	PRECIO MÁXIMO (€)	
Enero 2002	5,23	10,21
Julio 2002	5,00	10,17
Enero 2003	5,00	10,17
Julio 2003	4,50	10,17
Enero 2004	4,55	8,84
Julio 2004	4,55	8,84
Enero 2005	4,55	8,84
Julio 2005	3,93	7,31
Enero 2006	3,72	6,68
Julio 2006	3,17	5,95
Enero 2007	3,12	5,46

Tabla 4.2: Precios máximos para omeprazol 20 mg 14 cápsulas y omeprazol 20 mg 28 cápsulas. Andalucía (enero 2002- enero 2007)

Para promover esta prescripción de medicamentos por principio activo se han realizado varias actividades desde la administración, como son:

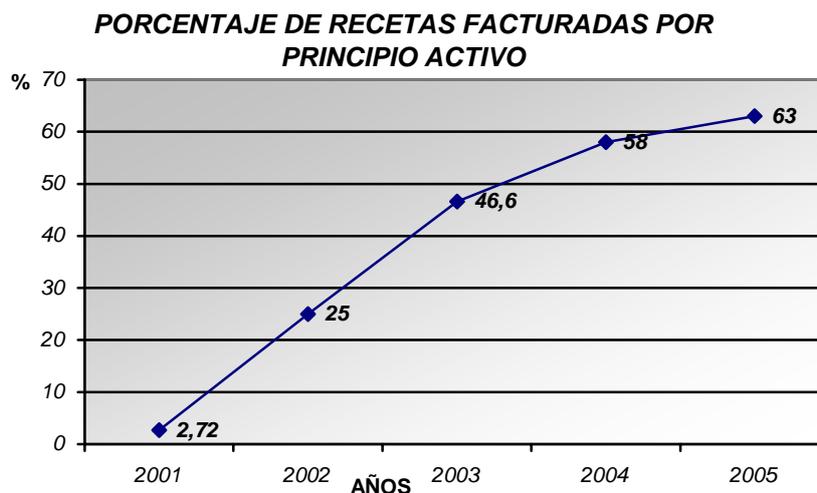
- La modificación del módulo de prescripción de la aplicación informática para facilitar a los facultativos este tipo de prescripción.

- Elaboración, edición y distribución a los facultativos de un catálogo con el listado de las marcas farmacéuticas más consumidas en la comunidad andaluza con su composición en principios activos.
- Campaña informativa a los usuarios sobre aquellas cuestiones que puedan preocuparle del sistema de prescripción y dispensación por principio activo, con la finalidad de reforzar su confianza en los profesionales médicos y farmacéuticos. Para ello se distribuyeron dípticos y carteles a todos los centros asistenciales del SAS (a través de los distritos de atención primaria y hospitales), a todas las oficinas de farmacia (a través de sus respectivos Colegios Oficiales) y a las asociaciones de consumidores<sup>78</sup>.



Entre **las ventajas de la prescripción por principio activo**, además de la económica, destaca la fácil identificación del medicamento por parte del médico y del paciente, pues se trata de un solo nombre frente a la variedad de marcas que existen en el mercado. También disminuye la presión promocional de la industria farmacéutica, lo que favorece la mejor utilización de los medicamentos<sup>80</sup>.

Como se observa en la gráfica 4.1 los resultados han sido ciertamente positivos. Si a finales del año 2001, la prescripción mediante receta por principio activo tan solo representaba el 2,72% del total, a final de año 2002 han supuesto el 25%, con un crecimiento constante mes a mes<sup>78</sup>. También aumentó durante el año 2003 consiguiendo al final del mismo un 46,6%<sup>79</sup>. En 2004 se ha consolidado en Andalucía la prescripción por principio activo, alcanzando un 58% de las recetas prescritas<sup>80</sup> y en 2005 llegó al 63% las recetas facturadas al Servicio Andaluz de Salud, en las que los médicos prescriben por principio activo.



**Grafica** 4.1: Incremento en el porcentaje de las recetas facturadas por principio activo al Servicio Andaluz de Salud desde su implantación en el año 2001

#### 4.3.2.- Promoción de la no-prescripción de medicamentos calificados como de Valor Intrínseco No Elevado

Entre las actividades importantes de los programas de uso racional de medicamentos se encuentra la selección y utilización de los medicamentos según criterios de eficacia y seguridad. A pesar de los grandes avances científicos para descubrir y desarrollar nuevas moléculas con actividad farmacológica y los pasos dados por la administración sanitaria para asegurar y regular la calidad y seguridad de los medicamentos, todavía existen disponibles en la oferta, fármacos que no tienen la misma **utilidad terapéutica**. Frente a medicamentos indispensables o esenciales, existen otros de discutida eficacia y escasa aportación clínica al curso de la enfermedad o de sus síntomas<sup>85,133-135</sup>.

La medida de la calidad de prescripción a través de la valoración de los medicamentos consumidos fue introducida por primera vez en España por Laporte y colaboradores, que en 1983 analizaron el valor intrínseco y el potencial de uso de las especialidades consumidas en España en el período 1970-1980. Esta iniciativa ha sido posteriormente secundada por numerosos profesionales y se basa en clasificar las especialidades farmacéuticas en función de su **valor intrínseco** y grado esperado de uso, midiendo los porcentajes de prescripción correspondientes a cada categoría<sup>82,136</sup>.

Varios grupos de trabajo, han clasificado a los medicamentos en dos niveles principales: fármacos de Valor Intrínseco Elevado (VIE) y fármacos de Valor Intrínseco No Elevado (VINE). Algunos autores denominan a los fármacos VIE como Utilidad Terapéutica Alta, UTA, y a los VINE como Utilidad Terapéutica Baja, UTB<sup>84,135</sup>. La prescripción, dispensación y el consumo de los fármacos VINE se considera de no calidad o de baja calidad.

De este modo, se definen como **VINE** aquellos medicamentos en que concurre alguna de las siguientes circunstancias:

- No se encuentra probada su utilidad terapéutica a través de estudios clínicos realizados en condiciones adecuadas.
- Insuficiente relación beneficio-riesgo.
- Asociaciones no recomendadas, considerando como tales aquellas en que la combinación de dos o más fármacos no aporta ninguna ventaja frente a la administración de los medicamentos por separado o bien aquellas que lleven incorporado algún medicamento de baja utilidad terapéutica<sup>135</sup>.

Por lo general, es posible encontrar una alternativa terapéutica en todos los casos de medicamentos VINE; ésta puede ser el tratamiento no farmacológico por medio de medidas higiénico-sanitarias, el uso del monofármaco cuando se tratan de asociaciones o la utilización de un fármaco de eficacia y seguridad probada.

En el caso de los fármacos VINE se considera que su nivel de utilización debería tender al mínimo, pudiendo establecerse valores máximos tolerables, en función de diversas circunstancias.

Con estas condiciones, un indicador basado en la medida del porcentaje de prescripción de medicamentos VINE, global o por grupos de fármacos, resulta apropiado para medir la calidad de prescripción desde la perspectiva del medicamento<sup>124-130</sup>. Aunque esta medida, no explica si existe una correcta indicación o si éste se está utilizando de forma adecuada<sup>82,83,136</sup>.

En el Sistema Sanitario Público de Andalucía, desde el primer Contrato-Programa, en el año 2000, ya se valoraba que, tanto los distritos como los hospitales, promovieran la no utilización, por parte de los facultativos, de los medicamentos calificados como VINE. A fin de que los facultativos pudieran mejorar dicho indicador se les suministraba los listados de los medicamentos calificados como VINE prescritos por ellos.

Este indicador desaparece en el Contrato-Programa 2005-2008 y se incluye en su lugar, que *“el distrito o el hospital promoverán la adecuación de las prescripciones de sus facultativos a los medicamentos seleccionados como de elección en los indicadores elaborados con la colaboración del Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional del Medicamento del SAS y tanto el distrito como el hospital facilitarán a los facultativos información sobre la evolución de dichos indicadores”*. No obstante, durante el periodo de estudio de este trabajo todavía estaba en vigor el indicador VINE.

En relación a los antiulcerosos, siempre han sido un indicador a tener en cuenta en los distintos Contrato-Programa. Así, desde el año 2000 este grupo terapéutico A02B, no debía superar el 12% del importe correspondiente del distrito. En la adenda 2003 al Contrato-Programa 2001-2004 también se sigue impulsando entre sus facultativos de los distritos y de los hospitales, la elección de omeprazol 20 mg frente al resto de los IBP. En el último Contrato-Programa 2005-2008, el indicador es el porcentaje de prescripción en dosis diarias definidas (DDD) de omeprazol, ranitidina, famotidina y misoprostol al total de antiulcerosos.

En la tabla 4.3 se han agrupado los principios activos antiulcerosos por el subgrupo terapéutico al que pertenecen<sup>137</sup>. Se ha incluido, además de su valor intrínseco, las dosis diarias definidas (DDD) de cada fármaco para su indicación principal. Se puede comprobar, que todos los medicamentos antiulcerosos están calificados como VIE, excepto ranitidina citrato de bismuto que es un medicamento VINE y esomeprazol que está todavía en estudio por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional del Medicamento del SAS<sup>59,84,137</sup>.

<b>A02</b>	<b>AGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE ALTERACIONES CAUSADAS POR ÁCIDOS</b>	<b>DOSIS DIARIAS DEFINIDAS</b>	<b>Valor intrínseco</b>
A02A	ANTIÁCIDOS		
A02B	AGENTES CONTRA LA ÚLCERA PÉPTICA Y EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE/GORD)		
<b>A02BA</b>	<b><i>Antagonistas del receptor H<sub>2</sub></i></b>		
A02BA01	Cimetidina	800 mg	VIE
A02BA02	Ranitidina	300 mg	VIE
A02BA03	Famotidina	40 mg	VIE
A02BA04	Nizatidina	300 mg	VIE
A02BA06	Roxatidina	150 mg	VIE
A02BA07	Ranitidina citrato de bismuto	800 mg	VINE
<b>A02BB</b>	<b><i>Prostaglandinas</i></b>		
A02BB01	Misoprostol	800 mg	VIE
<b>A02BC</b>	<b><i>Inhibidores de la bomba de protones</i></b>		
A02BC01	Omeprazol	20 mg	VIE
A02BC02	Pantoprazol	40 mg	VIE
A02BC03	Lansoprazol	30 mg	VIE
A02BC04	Rabeprazol	20 mg	VIE
A02BC05	Esomeprazol	20 mg	En estudio
<b>A02BX</b>	<b><i>Otros agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico</i></b>		
A02BX02	Sucralfato	4 g	VIE
A02BX05	Subcitrato de bismuto	480 mg	VIE
A02BX91(*)	Acexamato de zinc	300 mg (**)	No evaluado
A02BX92(*)	Dosmalfato	1.500 mg (**)	No evaluado

Tabla 4.3: Principios activos antiulcerosos agrupados por subgrupos terapéuticos con las Dosis Diarias Definidas y el Valor Intrínseco de cada uno de ellos (tomada de 3,7,14 y 15 de consumo) VIE = Valor Intrínseco Elevado, VINE = Valor Intrínseco No Elevado; (\*) Clasificación provisional del Ministerio de Sanidad y Consumo (\*\*) DDD no establecida, se corresponde con la posología

#### **4.3.3.- Promoción de la no-prescripción de novedades terapéuticas calificadas como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes”**

El Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME) creado en 1982, e integrado en la Escuela Andaluza de Salud Pública, tiene como objetivo principal, promover el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía, mediante la difusión de información sobre medicamentos de manera objetiva, científica e independiente y sin ánimo de lucro. Además de ser centro de referencia en documentación e información de medicamentos, también apoya a comités y grupos de trabajo y contribuye a la formación continuada de los profesionales sanitarios. Entre sus actividades, CADIME, edita la **Ficha de Novedad Terapéutica**, que informa sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud<sup>138</sup>.

En todos los Contrato-Programa se utiliza como indicador en la promoción del uso racional del medicamento, que el distrito o el hospital promuevan la no-prescripción de novedades terapéuticas calificadas como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes”. Para ello, facilitan a los facultativos, información sobre la evolución del indicador por dicho concepto y los listados de estos medicamentos. Asimismo, difunden entre los facultativos la información que avala estas calificaciones, en especial la Ficha de Novedades Terapéuticas y los informes al respecto, elaborados por CADIME con la colaboración del Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional del Medicamento del SAS<sup>124-130</sup>.

CADIME, en esta Ficha de Novedad Terapéutica, establece una clasificación de los medicamentos según distintas categorías, con unos pictogramas que representa a cada nivel. Esta clasificación ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

-  **Mejora terapéutica importante:** La novedad representa una mejora evidente, en eficacia y/o seguridad, para una situación clínica que ya disponía de tratamiento.
-  **Aporta algo:** La novedad aporta alguna mejora relacionada con su pauta de administración, frente a otros medicamentos ya disponibles.
-  **Utilidad eventual:** La novedad aporta alguna mejora modesta pero real, que puede ser útil en alguna situación clínica eventual.
-  **Insuficiente Experiencia Clínica:** La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia clínica insuficiente, que no permite establecer conclusiones significativas.
-  **No aporta nada nuevo:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles para la situación clínica en que se propone su uso<sup>138</sup>.

En relación con los antiulcerosos, desde que CADIME empezó a clasificar los medicamentos en la Ficha de Novedad Terapéutica en 1994, solo han sido asignados los

principios activos dados de alta a partir de ese año, que son los que se relacionan a continuación, con el resumen elaborado por CADIME para cada uno de ellos. No obstante, la evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

**a.- Antiulcerosos calificados como “Insuficiente experiencia clínica”**



- Pantoprazol:

En los ensayos clínicos realizados, pantoprazol se ha mostrado comparable a omeprazol en cuanto a eficacia y seguridad en las indicaciones propuestas; si bien, parece presentar un potencial inferior de interacciones relacionadas con el citocromo P450. La experiencia clínica con pantoprazol se limita a estudios a corto plazo, insuficientes para establecer de forma definitiva su papel en terapéutica; mientras que otros antiulcerosos como ranitidina y omeprazol son mucho mejor conocidos en la práctica clínica<sup>40</sup>.

**b.- Antiulcerosos calificados como “No aporta nada nuevo”**



- Lansoprazol:

Parece que lansoprazol en las indicaciones aprobadas, no ofrece ninguna ventaja frente al omeprazol en cuanto a eficacia, tolerabilidad y coste. En general, los inhibidores de la bomba de protones son más eficaces que los antagonistas H<sub>2</sub> para el tratamiento de la esofagitis por reflujo y úlcera duodenal. En el tratamiento de la úlcera gástrica ofrecen una eficacia terapéutica similar, aunque la terapia durante 8 semanas con antagonistas H<sub>2</sub> es más barata que con inhibidores de la bomba de protones<sup>139</sup>.

- Rabeprazol:

La experiencia clínica disponible a partir de los resultados de los ensayos clínicos comparativos demuestra que rabeprazol posee un perfil muy similar a omeprazol en cuanto a eficacia y seguridad; siendo significativamente superior a este en su capacidad para aliviar el dolor de algunos pacientes. Si bien, dado el bajo número de pacientes tratados y la duración limitada del tratamiento, hacen que estos resultados no puedan traducirse como una ventaja clínica frente a omeprazol, fármaco que cuenta con mayor experiencia de uso. Adicionalmente, el coste del tratamiento con omeprazol es considerablemente más barato<sup>140</sup>.

- Esomeprazol

Según los estudios realizados, esomeprazol a dosis de 40 mg presenta una eficacia superior a omeprazol a dosis de 20 mg y semejante a la de lansoprazol 30 mg; si bien, a igualdad de dosis, esomeprazol presenta una eficacia equivalente a omeprazol, por lo que no parece ofrecer ninguna ventaja significativa con respecto a la mezcla racémica (omeprazol). Para algunos autores, la comercialización de esomeprazol se incluye dentro de una estrategia comercial de reemplazo de omeprazol, cuando finaliza su patente <sup>141</sup>.

- Roxatidina:

En los estudios clínicos roxatidina ha mostrado una eficacia similar a ranitidina y cimetidina en el tratamiento de las úlceras gástrica y duodenal; si bien, la experiencia clínica con este nuevo antagonista H<sub>2</sub> es relativamente escasa, lo cual no permite comparar su perfil global de efectos adversos -en concreto los de baja incidencia- frente al de otros antagonistas H<sub>2</sub> mejor conocidos, aunque parece que ocurren con más frecuencia con roxatidina que con ranitidina <sup>142</sup>. Tampoco se ha comparado su eficacia frente a los inhibidores de la bomba de protones como omeprazol. Por lo que, por el momento, no parece ofrecer ninguna ventaja significativa frente a otros antiulcerosos cuyo papel en terapéutica está bien establecido <sup>143</sup>.

## **Justificación**

Hace 20 años la Organización Mundial de la Salud estableció en el documento “Salud para Todos en el año 2000” los objetivos de salud a alcanzar y las estrategias que deberían seguir los estados miembros para conseguirlos. Entre estas, destaca el desarrollo de programas encaminados a que “los ciudadanos gocen de un nivel de salud que les permita llevar una vida social y económicamente productiva”<sup>144</sup>. Reflejo de la voluntad de distintas administraciones, tanto nacionales como autonómicas, de asumir estos objetivos han sido, la puesta en marcha de políticas de promoción de la salud para reducir los riesgos del entorno y fomentar los estilos de vida saludables así como la oferta de unos servicios sanitarios de calidad y accesibles a todos los ciudadanos<sup>61-80</sup>.

Es de sobra conocido el creciente interés de la sociedad por la calidad y la eficiencia en todos los aspectos. Esta preocupación también ha ocurrido en el sector sanitario y en esta tarea se ven implicados un gran número de profesionales (médicos, farmacéuticos, personal de enfermería, gestores), la administración sanitaria y los distintos organismos colegiales. Uno de los problemas fundamentales del sistema sanitario es el aumento del gasto. Las causas de este aumento se relacionan con el envejecimiento de la población, el nuevo patrón de morbilidad con predominio de patologías crónicas, la incorporación de nuevas tecnologías (responsables de un 80% del aumento) y el uso inadecuado de estos recursos.

El gasto en medicamentos supone un 22% del gasto total en España y todos los años aumenta entre un 7%-15% respecto al año anterior. Ante esta situación, el objetivo de todos los profesionales implicados en la sanidad es común: promover el uso racional del medicamento<sup>104-105</sup>.

El mercado de especialidades farmacéuticas o de medicamentos es un mercado dinámico en el que se producen constantes movimientos como consecuencia, por una parte, de los nuevos registros de medicamentos fruto de la investigación científica y, por otra, de las anulaciones y modificaciones, que por distintas causas se producen en determinadas especialidades. Esto da lugar a una cierta renovación del mercado y a una evolución del gasto sanitario público en España que se muestra claramente en el incremento del gasto anual que se destina en medicamentos<sup>61-73,94-98</sup>.

Son varios los factores que favorecen el incremento del gasto en medicamentos, entre los que destacan el aumento en el número de recetas, la aparición en el mercado de nuevos medicamentos más caros, el aumento de la población protegida y el incremento de esperanza

de vida con el consiguiente aumento de personas mayores de 65 años que, por un lado son los principales consumidores de medicamentos y por otro, al ser pensionistas están exentos de aportación en receta del Sistema Nacional de Salud.

Una gran parte de la terapéutica en atención primaria está basada en la prescripción de medicamentos, con el consiguiente impacto sanitario y económico. Por ello, la evaluación de la prescripción farmacológica en este ámbito se considera una actividad esencial para la mejora de la calidad y la consecución de una práctica clínica basada en la evidencia científica. El empleo de estudios de utilización de medicamentos con indicadores de calidad de prescripción resulta una herramienta imprescindible para dicha evaluación<sup>84</sup>.

Desde la administración se utilizan parámetros para la evaluación estadística del consumo de medicamentos, como es el sistema internacional de clasificación de medicamentos ATC y las Dosis Diarias Definidas. El objetivo del sistema ATC/DDD es servir como herramienta para la investigación de la utilización de medicamentos. Se procura mantener códigos estables de la clasificación ATC para permitir que las tendencias de consumo sean estudiadas sin la complicación de cambios frecuentes en el sistema. Por tanto, no son sólo esenciales para comparar el gasto en medicamentos, sino también para hacer un seguimiento de la evolución del mercado farmacéutico y de los patrones terapéuticos a lo largo del tiempo<sup>136-137,145-149</sup>. El uso de las DDD permite comparar los datos de consumo de medicamentos entre regiones dentro de un mismo país, o entre países, a lo largo del tiempo, independientemente de las diferencias de precios o de sistemas monetarios, así como las divergencias que puedan existir en la disponibilidad de los fármacos, es decir, esta medida salva las dificultades de comparación entre envases que contiene diferentes cantidades del principio activo<sup>147-148</sup>.

Estos estudios de consumo de medicamentos describen las cantidades y el gasto de los medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud. Son útiles como sistemas de alerta, para detectar desviaciones de consumo, para comparar zonas de salud o médicos y para aproximar la calidad del medicamento prescrito con datos agregados. En la práctica, para realizar estos estudios, también se suelen utilizar conjuntos de indicadores indirectos como son: porcentaje de medicamentos de valor intrínseco no elevado, de medicamentos genéricos, de prescripciones monofármaco, de fármacos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del área...<sup>136-137,147-150</sup>.

Fruto de los estudios de utilización de medicamentos, han sido adoptadas diversas medidas por la administración sanitaria, tanto nacional como autonómica, para promocionar el uso racional del medicamento, a través de un control específico sobre el gasto en medicamentos. A nivel nacional, fomentando la prescripción de medicamentos genéricos y regulando los precios a través del *Real Decreto de precios de referencia*, entre otras medidas<sup>90</sup>. A nivel autonómico, destaca Andalucía, por ser precursora en España con el acuerdo de colaboración entre el Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y el Servicio Andaluz de Salud, para impulsar la prescripción por principio activo<sup>99</sup>, además de la utilización de indicadores de estudio en los Contrato-Programa con distritos de atención primaria y hospitales<sup>124-130</sup>.

El Ministerio de Sanidad y Consumo publica todos los años, en la revista *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, un informe relacionado con el control del gasto en medicamentos titulado “Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud” y el Servicio Andaluz de Salud también, en su memoria anual de actividades desarrolladas por la misma, publica datos relacionados con los grupos terapéuticos más consumidos en Andalucía, en el capítulo dedicado a “Perfil terapéutico de la prescripción”. En los últimos 12 años, en estas dos publicaciones, ha ocupado las primeras posiciones de grupos terapéuticos de mayor consumo, el grupo terapéutico **A02B: Fármacos para la Úlcera Péptica y el Reflujo Gastroesofágico**, o lo que es lo mismo, fármacos antiulcerosos, siendo además, el principio activo de mayor consumo, omeprazol<sup>61-73</sup>.

Desde la comercialización de cimetidina en 1970, los fármacos antiulcerosos se han convertido en uno de los grupos de medicamentos de mayor utilidad en la terapéutica<sup>151</sup>. En el ranking de los diez grandes avances tecnológicos de las últimas décadas, según una encuesta en 2001 a médicos americanos, están los nuevos hipotensores que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, las estatinas, los nuevos antidepresivos y los inhibidores de la bomba de protones<sup>152</sup>.

La aparición de nuevos principios activos en este grupo de medicamentos antiulcerosos, de similares perfiles de eficacia y seguridad y distinto coste, junto a la importancia del descubrimiento de *Helicobacter pylori* en la etiología de la enfermedad ulcerosa, ha conducido a algunos profesionales a realizar evaluaciones clínicas y económicas de los mismos tanto en atención primaria y como hospitalaria, sobre todo en la década de los años 90<sup>150-161</sup>.

## *Justificación*

Desde el año 2000 son muy pocos los trabajos publicados a nivel nacional sobre el consumo de antiulcerosos, por lo que se ha considerado interesante la realización de un estudio de utilización de medicamentos antiulcerosos en la provincia de Granada, para estudiar indicadores tales como; medicamentos genéricos, precios de referencia, precios máximos, medicamentos de valor intrínseco elevado y/o novedad terapéutica importante, para conseguir una terapia clínicamente apropiada y establecer recomendaciones de contención de costes en distintos ámbitos, tanto hospitalarios como en atención primaria, sin menoscabo de la libre prescripción<sup>151-160</sup>.

## Objetivos

### **Objetivo general**

Analizar la evolución del uso de los distintos principios activos utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005, así como el gasto ocasionado por los mismos y el posible efecto que hayan podido introducir medidas nacionales y políticas andaluzas.

### **Objetivos específicos:**

- 1) *Conocer la evolución del uso del grupo terapéutico de los medicamentos antiulcerosos utilizados, en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005.*
- 2) *Estimar el gasto en medicamentos ocasionado por el grupo y subgrupos terapéuticos y cada principio activo antiulceroso y su evolución en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005.*
- 3) *Analizar el efecto de las medidas por parte de la administración, en la contención del gasto en medicamentos antiulcerosos, y en el uso de genéricos, en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005.*
- 4) *Analizar las tendencias de uso para cada principio activo antiulceroso y su modificación, en función de la comercialización de nuevos principios activos y/o nuevas presentaciones en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005.*
- 5) *Analizar las tendencias de uso por tipo de asistencia (primaria y especializada) para cada principio activo antiulceroso utilizado en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005.*
- 6) *Identificar el uso de principios activos antiulcerosos de valor intrínseco no elevado y cuál es su impacto sobre el gasto en medicamentos total ocasionado, en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005.*
- 7) *Identificar el uso de principios activos antiulcerosos calificados como novedades terapéuticas no recomendables y cuál es su impacto sobre el gasto en medicamentos total ocasionado en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005.*

## Método

### 1.- Diseño

Estudio ecológico de series temporales.

### 2.- Ámbito y periodo de estudio

El estudio se ha realizado en la provincia de Granada, en el periodo que abarca desde enero del año 2000 hasta diciembre del año 2005, ambos inclusive.

### 3.- Poblaciones de estudio

El consumo y gasto ocasionado por el grupo terapéutico A02B: *Fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*, es el objeto de estudio principal de este trabajo. La información necesaria en cuanto a estas variables y su evolución durante el periodo de estudio se ha obtenido a partir de la base de datos FARMA y las recetas facturadas en la provincia de Granada.

Se han excluido del estudio:

1. Los medicamentos calificados de Uso Hospitalario, ya que, aunque son financiados por el Sistema Sanitario, no se dispensan en oficinas de farmacia.
2. Las especialidades publicitarias por ser de precio libre.
3. Los envases clínicos, que son aquellos formatos de número de unidades notoriamente superior a los autorizados para su venta al público y que se autorizan específicamente para su uso en hospitales.
4. Las especialidades con carbenoxolona, que aunque pertenecen a este grupo terapéutico no están autorizadas con esta indicación.
5. Las especialidades con ebrotidina, ya que solo estuvo comercializada durante el año 2000 y se retiró por reacciones adversas hepáticas graves.

### 4.- Fuentes de información

La facturación de las recetas médicas del Servicio Andaluz de Salud se efectúa contra un listado informatizado, el NOMENCLÁTOR, que contiene la relación de los productos que forman parte de la prestación farmacéutica, alrededor de 14.000 productos financiables.

Contiene los datos relativos a la identificación de los mismos y cuya actualización efectúa mensualmente la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Con los datos del Nomenclátor junto con los obtenidos de la facturación resultante, el Servicio Andaluz de Salud crea una base de datos llamada FARMA. Para la explotación de la información contenida en la misma se utiliza una aplicación informática denominada MICROSTRATEGY. Este sistema de información facilita el consumo de medicamentos aportando el número de envases facturados, las Dosis Diarias Definidas y el gasto a PVP de cada medicamento comercializado.

## **5.- Variables de estudio**

1. Principios activos. Se extraen los datos globales de consumo de medicamentos de los siguientes subgrupos terapéuticos y de los principios activos que a ellos pertenecen:
  - **A02BA:** Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>: famotidina, ranitidina, cimetidina, ranitidina citrato bismuto, roxatidina y nizatidina.
  - **A02BB:** Prostaglandinas: misoprostol. Con objeto de reducir el número de tablas y gráficos y dada la poca importancia relativa que tiene el misoprostol en comparación con el resto de principios activos del grupo a la hora de realizar este trabajo se ha incorporado como parte del subgrupo **Otros**.
  - **A02BC:** Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol.
  - **A02BX: Otros** fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico: sucralfato, dosmalfato, bismuto citrato y acexamato de zinc. Como se ha comentado a este subgrupo se incorpora el principio activo misoprostol.
2. Año de entrada en vigor de las medidas administrativas para la contención del gasto en medicamentos antiulcerosos, tanto nacionales como autonómicas y la influencia de estas medidas sobre el gasto en medicamentos antiulcerosos. Las medidas estudiadas han sido:
  - Medicamentos genéricos
  - Precios de referencia
  - Contratos-Programa del Servicio Andaluz de Salud
3. Año de incorporación al mercado farmacéutico de cada principio activo antiulceroso y la influencia sobre los demás principios activos antiulcerosos comercializados. El año en el que aparece de alta un nuevo antiulceroso se ha obtenido de la referencia bibliográfica,

*Base de datos del medicamento BOT tradicional.* Base de datos elaborada por el Departamento técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos a partir de los datos facilitados por el Nomenclátor del Ministerio de Sanidad y Consumo.

4. Año de incorporación al mercado farmacéutico de nuevas presentaciones en cada principio activo antiulceroso y la influencia sobre las demás presentaciones de ese principio activo antiulceroso comercializado. El año en el que se da de alta una nueva presentación, también se ha obtenido de la base de datos, *BOT tradicional*.
5. Tipo de asistencia desde donde se realiza la prescripción: Atención Primaria o Especializada. Las especialidades farmacéuticas que se prescriben en otros centros distintos a los anteriores, como son delegaciones de la Junta de Andalucía, jubilados, áreas de gestión, algunas residencias de ancianos y empresas que dependen de los médicos del trabajo, se han incluido en el apartado *Otros*:
  - Medicina de empresa y residencias de tercera edad, aportan datos de recetas de médicos particulares autorizados por la administración para prescribir a grandes empresas (por ejemplo entidades bancarias, Puleva, Corte Inglés) en el primer caso y a residencias de tercera edad dependientes de la Diputación de Granada en el segundo caso.
  - Delegación, jubilados y gestión, aportan datos de recetas prescritas por médicos que pertenecen a la Delegación de Salud o están jubilados o pertenecen a Distritos Sanitarios y son para uso propio o de sus familiares.
6. Indicador valor intrínseco no elevado, VINE, de los principios activos antiulcerosos y el impacto sobre el gasto total en medicamentos antiulcerosos ocasionado. En los Contratos Programa del Servicio Andaluz de Salud el porcentaje de VINE se utiliza como indicador en la promoción del uso racional del medicamento. El objetivo último es promover la no-prescripción de fármacos calificados como de “valor intrínseco no elevado” directamente por parte del distrito o el hospital. La información sobre la calificación VINE de cada principio activo antiulceroso se ha obtenido de la *Guía Farmacoterapéutica* elaborada por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional del Medicamento del Servicio Andaluz de Salud.
7. Indicador “novedades terapéuticas” de los principios activos antiulcerosos y el impacto sobre el gasto total en medicamentos antiulcerosos ocasionado. En todos los Contrato-Programa del Servicio Andaluz de Salud, se utiliza como indicador en la promoción del

uso racional del medicamento, que el distrito o el hospital promuevan la no-prescripción de novedades terapéuticas calificadas como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes”. La calificación de cada principio activo antiulceroso se ha obtenido de la *Ficha de Novedad Terapéutica* editada por el Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos, CADIME.

## 6.- Variables dependientes

Para cada año, subgrupo terapéutico y principio activo antiulceroso se ha obtenido la siguiente información:

- *Gasto* de cada medicamento comercializado (en euros) por año.
- *Envases facturados* (en unidades) por año.
- *Precio medio por envase* (en euros) de cada principio activo antiulceroso por año, utilizando la siguiente fórmula

$$\text{Precio medio} = \frac{\text{Consumo anual de cada medicamento a PVP}_{\text{IVA}}}{\text{Envases facturados anual de ese medicamento}}$$

- El número de *Dosis Diarias Definidas*, DDD, consumidas al año.

La DDD es la dosis media diaria habitual de un medicamento cuando se utiliza para su indicación principal en adultos. Esta medida, tabla 1, es establecida para cada fármaco, por el Consejo Nórdico de Medicina (The Nordic Council on Medicines, WHO Regional Office, Copenhagen), según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante y por la experiencia acumulada con cada producto.

<b>DOSIS DIARIAS DEFINIDAS - DDD</b>	
<b>A02B: AGENTES CONTRA LA ÚLCERA PÉPTICA Y EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE/GORD)</b>	
<b>A02BA: Antagonistas del receptor H<sub>2</sub></b>	
Cimetidina	800 mg
Ranitidina	300 mg
Famotidina	40 mg
Nizatidina	300 mg
Roxatidina	150 mg
Ranitidina citrato de bismuto	800 mg
<b>A02BC: Inhibidores de la bomba de protones</b>	
Omeprazol	20 mg
Pantoprazol	40 mg
Lansoprazol	30 mg

<b>DOSIS DIARIAS DEFINIDAS - DDD</b>	
<b>A02B: AGENTES CONTRA LA ÚLCERA PÉPTICA Y EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE/GORD)</b>	
Rabeprazol	20 mg
Esomeprazol	20 mg
<b>A02BX: Otros</b>	
Misoprostol	800 mg
Sucralfato	4 g
Subcittrato de bismuto	480 mg
Acexamato de zinc	300 mg (**)
Dosmalfato	1.500 mg (**)

Tabla 1: Dosis Diarias Definidas para cada principio activo antiulceroso establecida por The Nordic Council on Medicines. (\*\*) DDD no establecida, se corresponde con la posología

Para el cálculo del número de DDD consumidas al año se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Nº de DDD consumidas al año} = \frac{\text{Número de envases vendidos en un año (mg ó g)}}{\text{DDD (en mg ó g)}}$$

- *Dosis Habitante Definidas.* El número de DDD prescritas por cada 1.000 habitantes /día, DHD, refleja la fracción de la población que podría recibir un tratamiento con un fármaco determinado cada día. Para el cálculo del número de DDD por 1.000 habitantes por día, DHD, se utiliza la fórmula siguiente.

$$\text{DHD} = \frac{\text{Número de DDD al año}}{\text{Número de habitantes} \times 365} \times 1.000$$

Para conocer el número de habitantes se han utilizado los datos de la población de la provincia de Granada. Estos datos se han obtenido a partir del censo demográfico del Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es](http://www.ine.es)) desde el año 2000 hasta el año 2005. En la tabla adjunta se muestran los denominadores utilizados para su cálculo.

<b>AÑOS</b>	<b>Habitantes de la provincia de Granada</b>
2000	809.004
2001	812.637
2002	818.959
2003	828.107
2004	841.687
2005	860.898

Tabla 2. Censo de los habitantes provincia de Granada (2000-2005)

- Los *incrementos porcentuales* de un año respecto al anterior de:
  - Gasto
  - Envases
  - DDD
  - DHD
- *Ahorro potencial*. Para su estimación se ha trabajado con dos supuestos diferentes: 1) Bajo el supuesto que todos los fármacos prescritos correspondiesen con especialidades genéricas; y 2) Sólo se hubiese dispensado omeprazol. Así:
  - Si solo se prescriben genéricos, se obtiene
    - 1º. calculando el número de envases de los medicamentos consumidos por marca cada año, por el precio medio de los genéricos para ese año.
    - 2º. Restando el resultado anterior, al consumo real de los medicamentos prescritos por marca para cada año.
  - Si solo se hubiese dispensado omeprazol cada año, en vez de los demás inhibidores de la bomba de protones, se obtiene
    - 1º. Multiplicando el número de envases dispensados reales de cada principio activo inhibidor de la bomba de protones, por el precio medio del omeprazol en cada año.
    - 2º. Restando el resultado anterior, al consumo real de ese principio activo inhibidor de la bomba de protones para cada año.

## 7.- Análisis de datos

Se utiliza la hoja de cálculo *Microsoft® Office Excel 2003* para calcular las fórmulas y los incrementos interanuales de todas las variables y *Word® Office Excel 2003* para la representación de gráficos. Como ya se señaló en el apartado de fuentes de información, la base de datos FARMA facilita información sobre el consumo de medicamentos por años y en concreto, el número de envases facturados, las Dosis Diarias Definidas y el gasto a PVP de cada medicamento comercializado. El primer paso fue clasificar la información por subgrupos terapéuticos y por cada principio activo comercializado. El segundo paso, clasificar los principios activos por marcas de fantasía y por genéricos, por presentaciones comercializadas y por tipo de asistencia. Por último, para cada uno de ellos se calcularon las variables descritas anteriormente en el apartado “Variables dependientes” (DDD, DHD, envases...). Estas variables pueden clasificarse en dos grandes bloques:

1. Variables que miden el consumo de fármacos del grupo terapéutico A02B por la población; y
2. Variables que miden el gasto económico ocasionado por las prescripciones.

Para cada una de estas variables existen datos anuales para el periodo 2000 – 2005, ambos años inclusive. Los datos de consumo y gasto considerados para los diferentes principios activos en su conjunto y para cada uno de ellos en particular ordenados cronológicamente constituyen lo que se denomina, en un sentido amplio, *series temporales*. El objetivo principal de las series temporales es predecir el próximo valor de la variable considerada cuando esta no se comporta de forma determinista. Por esta razón se ha aplicado la metodología propia del análisis de series temporales. Estas series implican el manejo de dos variables, por una parte nuestra serie de datos ordenada cronológicamente y, por otra, los intervalos o periodos de tiempo durante los cuales se han realizado las observaciones.

Se han considerado las siguientes series temporales:

1. Consumo anual del grupo terapéutico A02B expresado en Dosis Definidas Día
2. Consumo anual del grupo terapéutico A02B expresado en Dosis Habitante Día
3. Consumo anual del grupo terapéutico A02B en número de envases
4. Gasto anual ocasionado expresado en incrementos o reducciones porcentuales respecto al año anterior.

Para cada una de las series consideradas se han seguido los siguientes pasos:

- 1º Representación gráfica de la evolución de la variable a lo largo del tiempo.
- 2º Se ha determinado si la secuencia de valores es completamente aleatoria o si, por el contrario, se puede encontrar algún patrón a lo largo del tiempo. Para ello se han considerado tres partes: tendencia, variación estacional y otras fluctuaciones irregulares.
  - a. *Tendencia*. Indica el cambio a largo plazo de la media de la serie. Esta tendencia puede corresponder a distintos perfiles: lineal, exponencial, parabólico, logístico... Dado el escaso número de datos, sólo seis años, para la mayoría de los modelos la tendencia fue lineal.
  - b. *Estacionalidad*. Corresponde a fluctuaciones periódicas de la variable en periodos relativamente cortos de tiempo. Para su análisis se ha utilizado la *función de autocorrelación* que mide la correlación entre los valores separados durante un tiempo  $K$ . La función de autocorrelación es de gran importancia para estudiar la

estacionalidad de la serie, ya que si ésta existe, los valores separados entre sí por intervalos iguales al periodo estacional deben estar correlacionados de alguna forma. Es decir, el coeficiente de autocorrelación para un periodo estacional debe ser significativamente distinto de 0. Debido al escaso número de datos y a su carácter anual se ha intentado identificar la estacionalidad de forma sistemática, aunque sin resultado.

- c. *Fluctuaciones irregulares.* Trata de identificar valores residuales que pueden ser o no totalmente aleatorios. La clave está en considerar si esos valores residuales y su secuencia puede considerarse o no como aleatoria pura. En general, esta componente no responde a ningún patrón de comportamiento, siendo el resultado de factores fortuitos o aleatorios que inciden de forma aislada y no permanente en una serie.

Según lo expuesto la serie temporal puede expresarse como resultado de sus diferentes componentes:

$$y_t = T_t \text{ (Tendencia)} + VE_t \text{ (Estacionalidad)} + R_t \text{ (Variaciones accidentales)}$$

No obstante, también se admite un esquema multiplicativo.

Para el análisis de las series temporales se han utilizado Modelos Simples para todas las series de consumo y modelos ARIMA para el gasto ocasionado. En el caso de los modelos ARIMA lo primero que se hace es convertir la serie en una serie *estacionaria*, es decir, una serie en la que la media, ni la varianza, ni las autocorrelaciones dependen del tiempo. Para ello se calcula la función de autocorrelación simple y parcial y se compara con una serie de modelos con el fin de seleccionar el modelo que más se adecue a la forma de las funciones de autocorrelación que hemos obtenido con nuestros datos. Una vez elegida la forma del modelo se estiman los coeficientes del mismo y finalmente se procede a efectuar un análisis de los residuos (diferencia entre el valor observado y el estimado por el modelo) con el fin de comprobar el ajuste del mismo. El paso final será deshacer las transformaciones realizadas para convertir la serie en estacionaria.

En el modelo, cada valor tomado por la variable en un momento dado, se expresa como una relación lineal en función de:

1. Valores recientes de la variable;
2. Ruidos en valores recientes de la variable;
3. Valores remotos de la variable;
4. Ruidos en valores remotos de la variable.

El esquema general del modelo es el siguiente:

$$X_t = a_1X_{t-1} + a_2X_{t-2} + \dots + a_pX_{t-p} + Z_t + b_1Z_{t-1} + \dots + b_qZ_{t-q}$$

El modelo está constituido por  $p$  términos AR (proceso autoregresivo) y  $q$  términos MA (proceso de medias móviles). La parte AR modela la influencia de los valores anteriores de la serie y la parte MA la influencia del ruido de los valores anteriores. El término  $Z_t$  corresponde con el ruido esperado en el mismo momento  $t$ .

Una vez construidos los modelos se ha estimado el valor predicho por los mismos para los años 2006, 2007 y 2008. La predicción realizada para el año 2006 se ha comparado directamente con los datos de dicho año comprobando de esta forma la utilidad del modelo.

Para el análisis de datos se han utilizado los programas estadísticos *Microsoft® Office Excel 2003* y *SPSS 14.0* para Windows.

## Objetivo 1º

*Conocer la evolución del consumo del grupo terapéutico de los medicamentos antiulcerosos utilizados, en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005*

Para analizar la evolución del consumo del grupo terapéutico, *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico* en la provincia de Granada, en el periodo 2000-2005, se han utilizado como variables de medida las Dosis Diarias Definidas (DDD) y las DDD por cada 1.000 habitantes/día (DHD).

El cálculo de DHD se ha realizado con las cifras de población facilitadas por el INE, tabla 2 de *Método* (página 87), de ahí ya se puede observar que la provincia de Granada, en estos seis años de estudio, solo ha incrementado su población en un 6%.

Para facilitar su exposición se seguirá el siguiente orden:

- 1º. Evolución anual del número de DDD prescritas y DHD, del grupo terapéutico A02B: *Fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*, así como su incremento porcentual respecto al año previo.
- 2º. Evolución anual de los subgrupos terapéuticos
  - A02BA: *Antagonistas del receptor H<sub>2</sub>*
  - A02BC: *Inhibidores de la bomba de protones*
  - A02BX: *Otros*
- 3º. Evolución anual de los principios activos antiulcerosos.

### **1.1.- EVOLUCIÓN ANUAL DEL GRUPO TERAPÉUTICO A02B**

Los datos obtenidos de DDD y DHD anuales del grupo terapéutico A02B completo se recogen en la tabla 1.1 y en la gráfica 1.1.

Se observa, que el conjunto total de medicamentos antiulcerosos que pertenecen al grupo terapéutico A02B ha aumentado en los últimos años, pasando de un número de dosis diarias definidas prescritas de más de 11 millones a más de 26 millones y medio. Lo que supone, en un periodo de solo seis años, un incremento total de un **134%**.

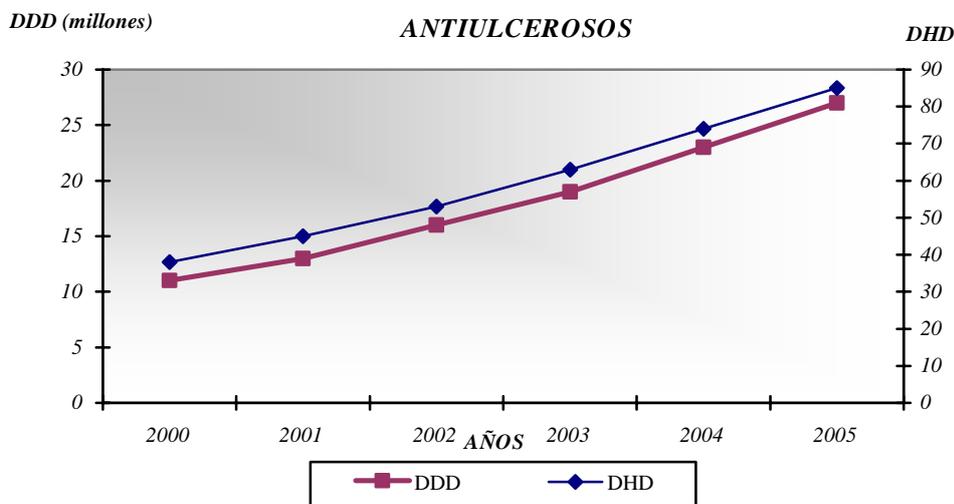
Este incremento es independiente del tamaño de la población granadina. Así, el número de DHD se ha visto incrementado en un 120% durante este periodo. A partir de estos

## Objetivo 1 – Consumo Antiulcerosos

datos se deduce que en el año 2000, aproximadamente un 3,8% de la población de Granada, cada día utilizaba un antiulceroso, superando el 8,4% (72.315 personas al día) en el año 2005.

AÑOS	Nº de DDD prescritas	$\Delta$ % desde el año 2000 hasta 2005	DHD	$\Delta$ % desde el año 2000 hasta 2005
2000	11.383.779	134%	38,55	120%
2001	13.415.283		45,23	
2002	15.799.409		52,85	
2003	18.918.427		62,59	
2004	22.616.792		73,62	
2005	26.635.991		84,77	

Tabla 1.1: Evolución anual de DDD, de DHD y el incremento total del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

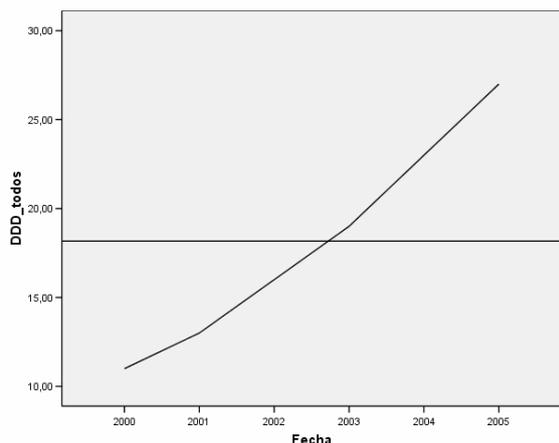


Gráfica 1.1: Evolución anual de DDD y de DHD del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

En la gráfica 1.1 se recogen el número de DDD y DHD para el total del grupo terapéutico. Para facilitar su comprensión, en el eje de ordenadas izquierdo se han representado las DDD en millones y en el derecho las DHD. Sí se observa que el incremento de ambos indicadores es paralelo y constante a lo largo del tiempo. El incremento observado para las DHD habla a favor de un incremento real en el consumo de estos fármacos, con independencia de modificaciones en el aumento del tamaño poblacional.

### 1.1.1.- Consumo anual del grupo terapéutico A02B expresado en Dosis Diarias Definidas

En la construcción de un modelo, gráfica 1.2, se observa una tendencia creciente en el consumo de *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*. La tendencia es prácticamente lineal, coincidiendo la media de las estimaciones para los diferentes años con el valor obtenido para la mitad del periodo considerado (2000-2005). A priori, no se observa posibilidad de estacionalidad.



Gráfica 1.2: Línea de tendencia de las DDD del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

Ajuste del modelo	
Estadístico de ajuste	Media
R-cuadrado estacionaria	-18,286
R-cuadrado	0,708
RMSE	3,266
MAPE	13,689
MaxAPE	18,750
MAE	2,667
MaxAE	4,000
BIC normalizado	2,678

Tabla 1.2: Ajuste del modelo para DDD

Se ha considerado un modelo simple. La bondad de ajuste del modelo se puede considerar como excelente y ninguno de los valores obtenidos se puede considerar como atípico, tabla 1.2. Ante esta situación el valor de la DDD se puede modelizar como ( $y = a+b.x$ ).

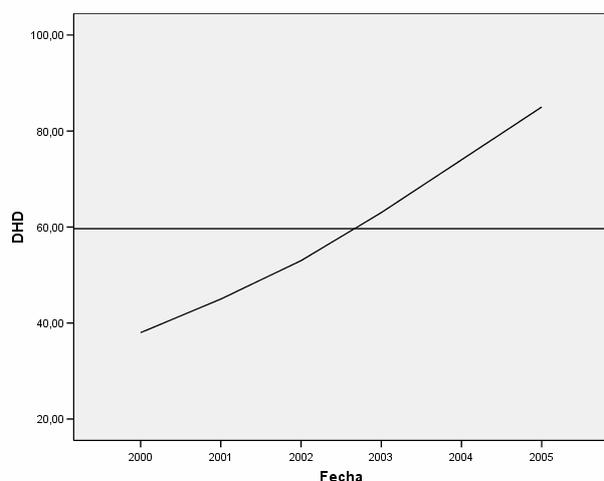
$$y = -6.647,05 + 3,229 \cdot \text{año} \quad (p < 0,001 \text{ para los coeficientes de la ecuación})$$

AÑO 2005	Valor mínimo serie	Valor mínimo pronosticado	Valor máximo serie	Valor máximo pronosticado
DDD	11.383.779	10.095.200	26.635.991	26.238.100

Así, a partir de los datos disponibles para el año 2006 se estima una DDD de 30.326.000, valor próximo a 30.804.857 que es el valor real para ese año. Si tuviese el mismo comportamiento se estima que para el año 2007 se alcance un valor de 32.695.240 DDD y para el año 2008 este valor llegue cerca de los 36 millones de DDD.

### 1.1.2.- Consumo anual del grupo terapéutico A02B expresado en Dosis por 1.000 Habitantes Día

El comportamiento de las DHD por año es semejante al observado para las DDD, gráfica 1.3, observándose una clara tendencia creciente en el consumo de antiulcerosos. La tendencia es prácticamente lineal, coincidiendo, como ocurre con la DDD, la media de las estimaciones para los diferentes años con el valor obtenido par ala mitad del periodo considerado (2000-2005). Para el consumo de antiulcerosos expresado en DHD por año tampoco se observa posibilidad de estacionalidad.



Gráfica 1.3: Línea de tendencia de las DHD del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

Ajuste del modelo	
Estadístico de ajuste	Media
R-cuadrado estacionaria	-33,471
R-cuadrado	0,713
RMSE	9,540
MAPE	12,388
MaxAPE	15,873
MAE	7,833
MaxAE	11,000
BIC normalizado	4,810

Tabla 1.3: Ajuste del modelo para DHD

El empleo de un modelo simple es la mejor forma de modelizar la DHD. La bondad de ajuste del modelo se puede considerar como excelente y ninguno de los valores obtenidos se puede suponer como atípico, tabla 1.3. Ante esta situación el valor de la DHD se puede modelizar como  $(y = a+b.x)$

$y = -18.935,5 + 9,486 \cdot \text{año}$  ( $p < 0,001$  para los coeficientes de la ecuación)

Valor mínimo serie (año 2000)	Valor mínimo pronosticado	Valor máximo serie (año 2005)	Valor máximo pronosticado
38,55	35,95	84,77	83,38

Así, a partir de los datos disponibles para el año 2006 se estima una DHD de 93,4, valor próximo al 96,32 valor real para ese año. Hay que considerar que en la ecuación no se han introducido posibles variaciones de la población. Si tuviese el mismo comportamiento se estima que para el año 2007 se alcance un valor de 102,35 DHD y para el año 2008 este valor llegue cerca de los 36 DHD.

### **1.2.- EVOLUCIÓN ANUAL DE LOS SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS A02BA, A02BC Y A02BX**

Se representan en la tabla 1.4 los datos de los tres subgrupos terapéuticos en que se divide el total de antiulcerosos: Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (A02BA), Inhibidores de la bomba de protones (A02BC) y Otros (A02BX). En ella se percibe que, el peso de los distintos subgrupos es muy desigual. De los dos subgrupos A02BA (Antagonistas H<sub>2</sub>) y A02BX (Otros), solo hay que anotar el descenso paulatino anual que soportan.

De los datos de los tres subgrupos terapéuticos se desprende la gran importancia que adquiere la utilización del subgrupo de inhibidores de la bomba de protones con un incremento en los 6 años en DDD de un 236%. Incremento que también se hace patente en las cifras obtenidas de las DHD. Así, se observa como en el año 2000 un 2,5% de la población de la provincia de Granada utilizaba al día un inhibidor de la bomba de protones y en el año 2005 esta cifra alcanza casi el 8% (68.011 personas al día), lo que representa un incremento del 215% desde el año 2000 hasta el año 2005.

El incremento de consumo de los IBP ha compensado con creces el descenso de otros dos subgrupos terapéuticos. De hecho, los IBP han pasado de suponer el 65% del consumo en el año 2000 al 93% en el año 2005.

AÑOS	Nº de DDD prescritas	Δ % desde el año 2000 hasta 2005	DHD	Δ % desde el año 2000 hasta 2005
<b>A02BA : Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub></b>				
2000	3.669.239	-55%	12,43	-58%
2001	3.174.891		10,70	
2002	2.752.289		9,21	
2003	2.362.081		7,81	
2004	1.939.563		6,31	

AÑOS	Nº de DDD prescritas	Δ % desde el año 2000 hasta 2005	DHD	Δ % desde el año 2000 hasta 2005
2005	1.650.861		5,25	
<b>A02BC: Inhibidores de la bomba de protones</b>				
2000	7.408.954	236%	25,09	215%
2001	9.986.200		33,67	
2002	12.814.256		42,87	
2003	16.374.764		54,17	
2004	20.530.257		66,83	
2005	24.872.814		79,16	
<b>A02BX: OTROS</b>				
2000	278.926	-68%	0,94	-69%
2001	230.946		0,78	
2002	188.826		0,63	
2003	159.063		0,53	
2004	116.663		0,38	
2005	89.835		0,29	

Tabla 1.4: Evolución anual, del número DDD, del número DHD y el incremento total de los subgrupos terapéuticos A02BA, A02BC y A02BX (2000-2005)

Por razones de claridad, el estudio de este punto se centrará, fundamentalmente, en el subgrupo A02BC, inhibidores de la bomba de protones, por ser el único que ha aumentado.

### 1.3.- EVOLUCIÓN ANUAL DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIULCEROSOS

Si se desglosa aún más el grupo haciendo el estudio por principios activo, tabla 1.5, tabla 1.6 y tabla 1.7, se demuestra que todos los principios activos de los subgrupos terapéuticos A02BA y A02BX, descienden en el total de los años de estudio. El único principio activo que sufre un incremento es bismuto subcitrato, aunque en el total de uso del resto de los antiulcerosos no tiene valor alguno.

Por el contrario, el peso de los principios activos del subgrupo terapéutico A02BC, IBP, en el conjunto total tiene gran importancia. Todos sufren fuertes incrementos en el número de DDD, destacando rabeprazol y esomeprazol, quizá porque aparecen en el mercado farmacéutico durante estos 6 años de estudio. Ahora bien, el consumo de estos dos fármacos es mínimo en comparación con lansoprazol y pantoprazol y sobre todo, con omeprazol. El principio activo omeprazol, lo podríamos definir como el fármaco clave del grupo, en tanto que de constituir el 52% de consumo en 2000 respecto al total de fármacos del grupo ha pasado a representar el 79% del total.

En relación a los valores de las DHD destaca omeprazol que pasa del 20,07 a 67,04, es decir, en el año 2000 un 2% de los habitantes de la provincia utilizaban omeprazol al día y en el año 2005 es un 6,7% de la población (57.680 personas al día) los que lo utilizan.

Pantoprazol y lansoprazol tienen valores similares, de un 0,2% a aproximadamente un 0,5% de los habitantes de Granada y cifras todavía inferiores alcanzan rabeprazol y esomeprazol, aunque todos los IBP aumentan año tras año.

<b>A02BA : Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub></b>				
<b>AÑOS</b>	<b>Nº de DDD prescritas</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>	<b>DHD</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>
<b>FAMOTIDINA</b>				
2000	1.253.413	-63%	4,24	-65%
2001	1.021.183		3,44	
2002	875.438		2,93	
2003	714.942		2,37	
2004	562.500		1,83	
2005	461.704		1,47	
<b>RANITIDINA</b>				
2000	2.316.964	-50%	7,85	-53%
2001	2.091.580		7,05	
2002	1.828.689		6,12	
2003	1.612.228		5,33	
2004	1.349.856		4,39	
2005	1.168.643		3,72	
<b>CIMETIDINA</b>				
2000	54.982	-69%	0,19	-71%
2001	38.662		0,13	
2002	33.530		0,11	
2003	26.853		0,09	
2004	21.533		0,07	
2005	17.014		0,05	
<b>RANITIDINA CITRATO BISMUTO</b>				
2000	1.148	-73%	0,0039	-75%
2001	1.036		0,0035	
2002	742		0,0025	
2003	322		0,0011	
2004	364		0,0012	
2005	308		0,0010	
<b>ROXATIDINA</b>				
2000	40.722	-93%	0,14	-93%
2001	21.482		0,07	
2002	13.370		0,04	
2003	7.376		0,02	
2004	5.110		0,02	
2005	2.982		0,01	
<b>NIZATIDINA</b>				
2000	2.010	-89%	0,0068	-90,%
2001	920		0,0031	
2002	520		0,0017	
2003	360		0,0012	
2004	200		0,0007	
2005	210		0,0007	

Tabla 1.5: Evolución anual del número de DDD, del número DHD y el incremento total de los principios activos del subgrupo terapéutico A02BA (2000-2005)

Objetivo 1 – Consumo Antiulcerosos

<b>A02BC : Inhibidores bomba de protones</b>				
<b>AÑOS</b>	<b>N° de DDD prescritas</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>	<b>DHD</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>
<b>OMEPRAZOL</b>				
2000	5.926.914	255%	20,07	234%
2001	7.951.426		26,81	
2002	10.012.044		33,49	
2003	12.950.658		42,85	
2004	16.979.543		55,27	
2005	21.066.752		67,04	
<b>PANTOPRAZOL</b>				
2000	731.262	136%	2,48	121%
2001	986.230		3,32	
2002	1.329.650		4,45	
2003	1.597.918		5,29	
2004	1.665.482		5,42	
2005	1.722.980		5,48	
<b>LANSOPRAZOL</b>				
2000	714.546	89%	2,42	78%
2001	925.988		3,12	
2002	1.188.082		3,97	
2003	1.343.496		4,44	
2004	1.318.520		4,29	
2005	1.350.426		4,30	
<b>RABEPRAZOL</b>				
2000	36.232	1.273%	0,12	1.190%
2001	122.556		0,41	
2002	276.290		0,92	
2003	381.654		1,26	
2004	441.308		1,44	
2005	497.364		1,58	
<b>ESOMEPRAZOL</b>				
2000	-	2.773%	-	2.707%
2001	-		-	
2002	8.190		0,03	
2003	101.038		0,34	
2004	125.404		0,42	
2005	235.292		0,78	

Tabla 1.6: Evolución anual del número de DDD, del número de DHD y el incremento total de los principios activos del subgrupo terapéutico A02BC (2000-2005)

<b>A02BX : OTROS</b>				
<b>AÑOS</b>	<b>N° de DDD prescritas</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>	<b>DHD</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>
<b>MISOPROSTOL</b>				
2000	13.550	-80%	0,05	-82%
2001	9.890		0,03	
2002	5.440		0,02	
2003	4.590		0,02	
2004	3.510		0,01	
2005	2.660		0,01	
<b>ACEXAMATO de ZINC</b>				
2000	117.190	-82%	0,40	-83%
2001	89.080		0,30	

<b>A02BX : OTROS</b>				
<b>AÑOS</b>	<b>Nº de DDD prescritas</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>	<b>DHD</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>
2002	75.650		0,25	
2003	59.030		0,20	
2004	35.840		0,12	
2005	21.150		0,07	
<b>SUCRALFATO</b>				
2000	130.226	-49%	0,44	-53%
2001	108.301		0,37	
2002	100.088		0,33	
2003	89.375		0,30	
2004	76.438		0,25	
2005	65.325		0,21	
<b>BISMUTO SUBCITRATO</b>				
2000	425	65%	0,0014	55%
2001	350		0,0012	
2002	388		0,0013	
2003	638		0,0021	
2004	875		0,0028	
2005	700		0,0022	
<b>DOSMALFATO</b>				
2000	17.535	-69%	0,0594	-70%
2001	23.325		0,0786	
2002	7.260		0,0243	
2003	5.430		0,0180	
2004	-		-	
2005	-		-	

Tabla 1.7: Evolución anual del número de DDD, del número de DHD y el incremento total de los principios activos del subgrupo terapéutico A02BX (2000-2005)

Según lo expuesto hasta ahora, si se considerase el tamaño de la población de la provincia de Granada en el año 2005, que según fuentes del INE cifran en 860.898 personas, resulta que 72.315 personas al día están utilizando un antiulceroso (8,4% de la población), de ellas, 68.011 personas al día utiliza un IBP, es decir un 94% de las personas que consumen un antiulceroso utiliza un IBP y de estas 57.680 personas es el omeprazol el principio activo que utiliza cada día o lo que es lo mismo de los 5 principios activos autorizados como IBP el omeprazol lo utiliza el 85% de las personas que consumen un IBP.

Por tanto, el consumo del grupo terapéutico, *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*, ha sufrido un incremento constante en los últimos años. El máximo incremento se ha producido para el subgrupo terapéutico inhibidores de la bomba de protones, con un incremento total del 215%. Y de estos principios activos el máximo consumo es por omeprazol.

## **Objetivo 2º**

***Estimar el gasto ocasionado por el grupo fármacos para la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico, en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005***

Para facilitar la exposición de este objetivo, se expondrá primero la evolución anual del grupo terapéutico A02B en su conjunto, para pasar posteriormente, al subgrupo IBP (que sin duda es el responsable fundamental en el aumento de DDD y DHD, como ha quedado demostrado en el objetivo anterior) y por último los principios activos de este subgrupo. Se seguirá el siguiente orden:

- 1º. Evolución anual del gasto del grupo terapéutico A02B: *Fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*
- 2º. Evolución anual del gasto del subgrupo terapéutico A02BC: *Inhibidores de la bomba de protones*
- 3º. Evolución anual del gasto de los principios activos inhibidores de la bomba de protones.

### **2.1.- EVOLUCIÓN ANUAL DEL GASTO DEL GRUPO TERAPÉUTICO A02B**

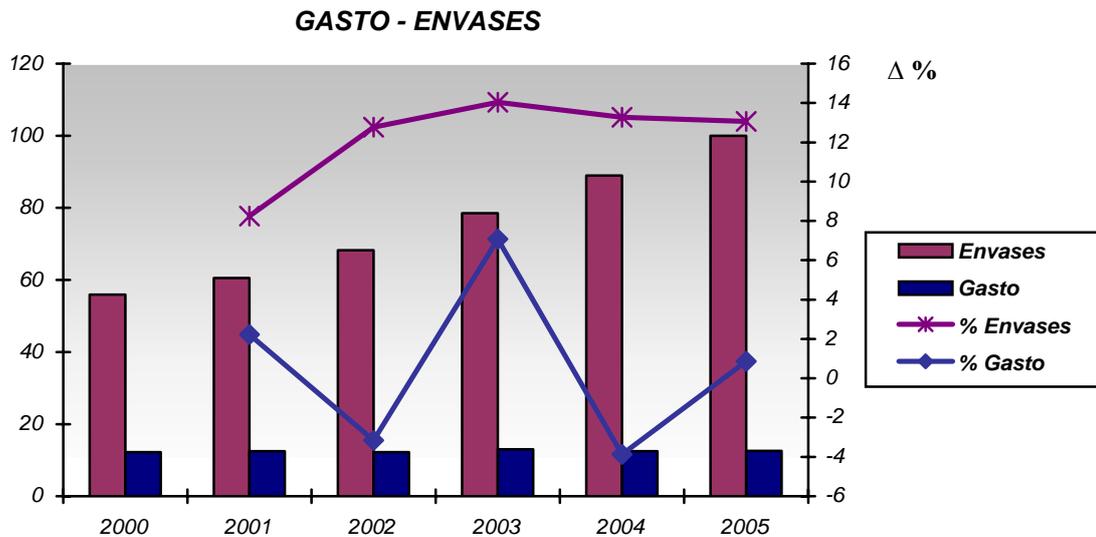
Según la tabla 2.1 y la gráfica 2.1, en el número de envases, cada año hay un incremento interanual positivo y constante con una media del 12%, es decir, ha ido aumentando el número de envases facturados año tras año, pasando los valores desde los 559 mil envases en el año 2000 hasta más del millón en 2005, lo que supone un incremento total de 80%. Esta línea ascendente no coincide con los datos relativos al gasto, ya que para esta variable hay dos bajadas fuertes en el año 2002 y en 2004. En el año 2002 respecto a 2001 desciende el gasto en euros en un -3,16% (de 12.523.957 a 12.128.156 €), a pesar de un aumento del 12,77% en el número de envases consumidos. Lo mismo ocurre en el año 2004 respecto a 2003

Es decir, mientras que el número de envases consumidos en antiulcerosos se ha incrementado en un 80%, el gasto ocasionado por ellos solo lo ha hecho en un 3%.

Objetivo 2 – Gasto Antiulcerosos

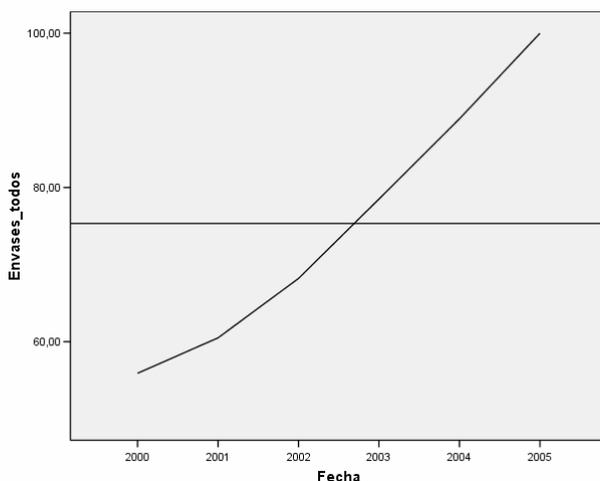
AÑOS	GASTO (€)	Δ % de un año respecto al anterior	Δ % desde el año 2000 hasta 2005	ENVASES	Δ % de un año respecto al anterior	Δ % desde el año 2000 hasta 2005
2000	12.251.171		3%	559.197		80%
2001	12.523.957	2,23%		605.256	8,24%	
2002	12.128.156	-3,16%		682.542	12,77%	
2003	12.986.733	7,08%		785.216	15,04%	
2004	12.484.734	-3,87%		889.445	13,27%	
2005	12.593.948	0,87%		1.005.712	13,07%	

Tabla 2.1: Evolución anual del gasto en euros, del número de envases facturados, del incremento en % de ambos de un año respecto al anterior y del incremento total, del grupo terapéutico A02B. Granada (2000-2005)



Gráfica 2.1: Evolución anual del gasto en millones de euros, del número de envases facturados en miles de unidades, del incremento interanual del grupo terapéutico A02B. Granada (2000-2005)

2.1.1.- Consumo anual del grupo terapéutico A02B expresado en envases



Gráfica 2.2. Línea de tendencia de los envases del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

En la gráfica 2.2 se representa una serie con tendencia ascendente sin indicios de variaciones estacionales. Resultado semejante al obtenido para las variables DDD y DHD,

como se indicaba en la gráfica 1.2 y gráfica 1.3 respectivamente, en el primer objetivo. Esto resulta lógico si se considera que se corresponde a diferentes formas de medir el mismo fenómeno.

Ajuste del modelo	
Estadístico de ajuste	Media
R-cuadrado estacionaria	-13,437
R-cuadrado	0,712
RMSE	9,142
MAPE	9,136
MaxAPE	13,121
MAE	7,350
MaxAE	11,100
BIC normalizado	4,724

Tabla 2.2: Ajuste del modelo para envases

El empleo de un modelo simple es la mejor forma de modelizar el número de envases de fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico utilizados. La bondad de ajuste del modelo se puede considerar como excelente y ninguno de los valores obtenidos se puede suponer como atípico, tabla 2.2. Ante esta situación el valor de los envases se puede modelizar como

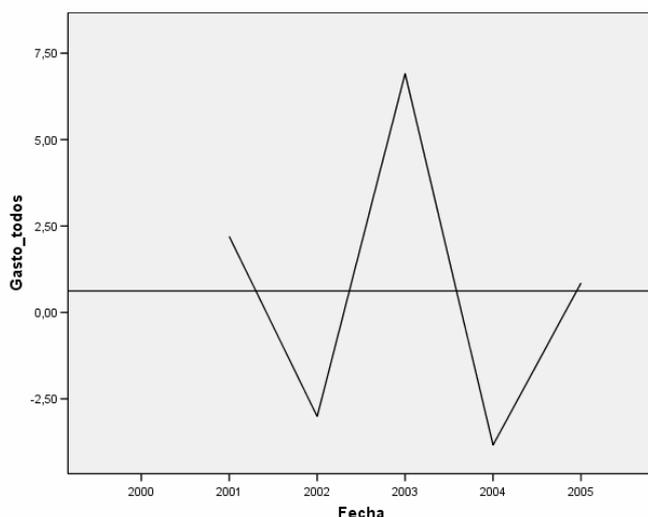
$$y = -18004,4 + 9,029 \times \text{año} \quad (p < 0,001 \text{ para los coeficientes de la ecuación})$$

Valor mínimo serie (año 2000)	Valor mínimo pronosticado	Valor máximo serie (año 2005)	Valor máximo pronosticado
559.197	527.619	1.005.712	979.048

Así, a partir de los datos disponibles para el año 2006 se estima un consumo de envases de 1.077.740 valor próximo al 1.040.717 valor real para ese año. Hay que considerar que en la ecuación no se han introducido posibles variaciones de la población. Si tuviese el mismo comportamiento para los siguientes años, se estima que para el año 2007 se alcance un valor de 1.159.619 envases facturados y para el año 2008 este valor llegue cerca de los 125 millones de envases.

### 2.1.2.- Gasto anual ocasionado expresado en incrementos o reducciones porcentuales respecto al año anterior

A diferencia de las líneas de tendencia anteriores, DDD, DHD y envases, que se han obtenido con cifras globales, para esta gráfica se va a utilizar datos porcentuales para poder demostrar con mayor claridad los resultados obtenidos



Gráfica 2.3. Línea de tendencia del gasto del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

El comportamiento del gasto en euros y su incremento respecto a los años anteriores es completamente diferente al comportamiento de aquellas variables que miden el consumo directo de antiulcerosos por la población. En la gráfica 2.3 a priori, no se observa una tendencia clara, aunque sí existen dos inflexiones que corresponden precisamente con medidas introducidas para el control de precios. Inflexiones de las que el sistema parece recuperarse rápidamente.

Ajuste del modelo	
Estadístico de ajuste	Media
R-cuadrado estacionaria	0,604
R-cuadrado	0,604
RMSE	2,732
MAPE	112,037
MaxAPE	359,233
MAE	1,890
MaxAE	3,652
BIC normalizado	2,608

Tabla 2.3: Ajuste del modelo para gasto en euros

Para modelizar el gasto hay que recurrir a modelos ARIMA (1,0,0). El ajuste del modelo obtenido continúa siendo bueno, aunque es inferior a los obtenidos para variables de consumo de medicamentos, tabla 2.3. La razón está en la introducción de variables irregulares que introducen modificaciones claras en el gasto ocasionado, por lo que las predicciones realizadas no son del todo válidas, en tanto que estarán en función de las modificaciones en los precios que se realicen. No obstante, siguiendo las tendencias anteriores parece que aunque el crecimiento es positivo se observan periodos de alternancia en el crecimiento, de tal forma que durante 2007 el crecimiento será muy superior al esperado en 2008, tabla 2.4. Parece que hay una situación de acción-reacción.

AÑOS	Previsión	IC 95%
2006	0,25	-7,33; 7,84
2007	0,72	-8,89; 10,33
2008	0,36	-10,30; 11,01

Tabla 2.4: Previsión anual del porcentaje de crecimiento del gasto del GT A02B

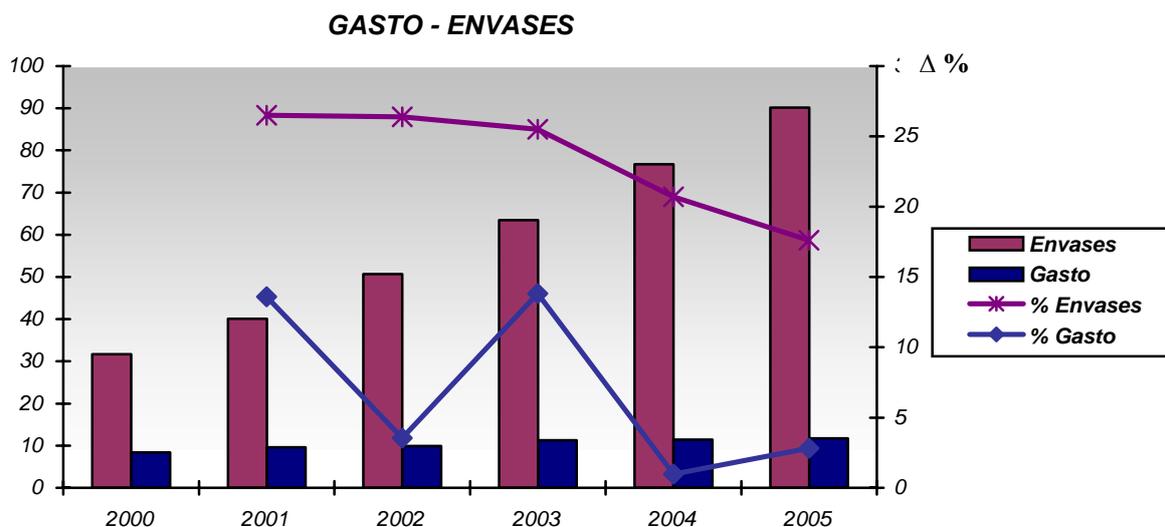
## 2.2.- EVOLUCIÓN ANUAL DEL GASTO DEL SUBGRUPO TERAPÉUTICO A02BC

En la tabla 2.5 se muestra por un lado, el porcentaje del gasto del subgrupo de IBP en relación al grupo terapéutico completo (A02B) y por otro lado, el porcentaje de envases facturados de este subgrupo en relación al total de antiulcerosos.

AÑOS	A02BC mill €	% de A02BC respecto a A02B	Δ % de un año respecto al anterior	Δ % desde el año 2000 hasta 2005
<b>Gasto en millones de euros</b>				
2000	8.426.095	68,70%		39%
2001	9.587.474	76,40%	13,64%	
2002	9.917.687	81,58%	3,55%	
2003	11.293.314	86,85%	13,81%	
2004	11.396.129	91,20%	0,97%	
2005	11.723.377	92,94%	2,81%	
<b>Envases en miles de unidades</b>				
2000	316.585	56,01%		184%
2001	401.037	65,63%	26,50%	
2002	507.094	73,48%	26,43%	
2003	634.876	80,28%	25,25%	
2004	766.672	85,60%	20,79%	
2005	902.423	89,13%	17,60%	

Tabla 2.5: Evolución anual del gasto en millones de euros, del número de envases facturados en miles de unidades, del porcentaje del subgrupo respecto al grupo terapéutico total, del incremento interanual y del incremento total de los IBP. Granada (2000-2005)

En relación al gasto de los IBP respecto al total de los antiulcerosos consumidos en la provincia de Granada por años, se observa que desde el año 2000 aumenta el importe en millones de euros y en número de envases. Concretamente, en el año 2000 de todos los antiulcerosos consumidos el 69% del gasto y casi el 56% de los envases se corresponden a este subgrupo y en el año 2005 el 93% del gasto en antiulcerosos corresponde a IBP y en envases un 89%, es decir, prácticamente todo el gasto en euros en antiulcerosos corresponde a los IBP.



Gráfica 2.4: Evolución anual del gasto en millones de euros, del número de envases facturados en miles de unidades, del incremento interanual del subgrupo de los IBP. Granada (2000-2005)

Estos datos, además de suponer un incremento total en estos seis años del 39% para el gasto y del 184% para los envases, es suficiente motivo para centrar el estudio en los principios activos que pertenecen a este subgrupo. Así, se observa que la gráfica 2.4 para los IBP es semejante a la gráfica 2.1 obtenida para el total del grupo. Es decir, el comportamiento del grupo puede ser perfectamente explicado a partir de los IBP solos.

### **2.3.- EVOLUCIÓN ANUAL DEL GASTO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES**

De la tabla 2.6 donde se representan los datos de cada principio activo antiulceroso se deduce que el principio activo más utilizado tanto en número de unidades como en el importe de las unidades vendidas es omeprazol. En el número de envases consumidos se observa claramente como van aumentando un año respecto al anterior, desde 240 mil envases usados en el año 2000 a 726 mil envases en 2005 ( $\Delta$  total del 202%). Este aumento no se acompaña de un incremento semejante del gasto. Con los datos de gasto en euros, solo hay un incremento total del 0,5%, con un fuerte descenso en el año 2002 respecto a 2001, con cerca de 1 millón de euros de diferencia ( $\Delta$  -15,11%).

Para lansoprazol, tanto los valores de los incrementos interanuales del gasto, como los del número de envases, han ido aumentando hasta el año 2004 donde aparecen valores negativos. No obstante, el incremento total en estos seis años para las dos variables, gasto y envases, es aproximadamente de un 60%.

Pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol tienen un fuerte ascenso en los primeros años de estudio, tanto en el importe como en el número de envases, estabilizándose a partir del año 2004, aunque siempre con resultados positivos en el incremento interanual de los mismos.

AÑOS	OMEPRAZOL	PANTOPRAZOL	LANSOPRAZOL	RABEPRAZOL	ESOMEPRAZOL
<b>Gasto</b>					
2000	5.911.660	1.248.982	1.207.547	57.907	-
2001	6.142.760	1.690.070	1.559.704	194.940	-
2002	5.214.367	2.270.645	1.981.027	441.445	10.203
2003	5.599.664	2.728.882	2.225.865	615.100	123.802
2004	5.484.995	2.840.123	2.170.561	713.742	186.709
2005	5.940.212	2.801.012	1.889.194	768.130	324.825
<b>Gasto: incremento interanual</b>					
2001/00	3,91%	35,32%	27,72%	236,64%	-
2002/01	-15,11%	34,35%	22,82%	126,45%	-
2003/02	7,39%	20,18%	10,01%	39,34%	1113,35%
2004/03	-2,05%	4,08%	-3,71%	16,04%	50,81%
2005/04	8,30%	-1,38%	-0,51%	7,62%	73,97%
<b>Gasto: incremento total desde 2000 hasta 2005</b>					
<b>2000/05</b>	<b>0,5%</b>	<b>124%</b>	<b>56%</b>	<b>1.226%</b>	<b>3.084%</b>
<b>Envases</b>					
2000	240.140	37.062	37.938	1.445	-
2001	297.418	50.480	48.455	4.684	-
2002	369.502	66.912	59.511	10.748	421
2003	468.421	80.420	65.471	15.547	5.017
2004	595.352	83.308	63.040	18.316	6.656
2005	725.856	85.183	62.718	20.536	8.130
<b>Envases: incremento interanual</b>					
2001/00	23,85%	36,20%	29,16%	224,15%	-
2002/01	24,24%	32,55%	27,01%	129,46%	-
2003/02	26,77%	20,19%	12,36%	44,65%	1091,69%
2004/03	27,10%	3,59%	-2,48%	17,81%	32,67%
2005/04	21,92%	2,25%	-12,96%	12,12%	22,15%
<b>Envases: incremento total desde 2000 hasta 2005</b>					
<b>2000/05</b>	<b>202%</b>	<b>130%</b>	<b>65%</b>	<b>1.321%</b>	<b>1.831%</b>

Tabla 2.6: Evolución anual del gasto en euros, del número de envases en miles de unidades facturados, del incremento en porcentaje de ambos de un año respecto al anterior de los principios activos IBP. Granada (2000-2005)

Si se comparan los datos de omeprazol respecto al total de los IBP se comprueba que, mientras que en el año 2000 el responsable del gasto era omeprazol con un 70%, se gastaron 8.426.095€ en IBP y 5.911.660€ correspondían a omeprazol, en el año 2005 se reparte el gasto a partes iguales entre omeprazol y el *resto de los IBP* juntos con un 50%. Esto pasa con

el gasto y no ocurre con el número de envases, ya que de todos los IBP utilizados en el año 2000, un 76% son de omeprazol, es decir de 316.585 envases de IBP 240.140 envases utilizados son de omeprazol, para el año 2005 el 80% de los envases de IBP son envases de omeprazol.

Se puede concluir este apartando de los principios activos inhibidores de la bomba de protones comentando que:

- Hay un aumento en el número de envases con un incremento prácticamente constante de un año respecto al año anterior. Este aumento está muy por encima del incremento en el gasto.
- Cuando se analiza por principio activo se comprueba que este incremento se debe sobre todo, al consumo de omeprazol.
- Si se compara el valor del incremento total desde 2000 hasta 2005, del gasto con el de los envases, de cada principio activo, son valores más o menos homogéneos, es decir, si se consumen más envases se gasta más. Por el contrario, esto no se corresponde con omeprazol que aumenta solo el 0,5% en el gasto en euros y 202% en el número de envases; se consumen muchos más envases en estos años y el gasto ha aumentado muy poco. Tal vez podría ser debido a las medidas de control del gasto por las distintas administraciones sanitarias como se estudiará en los siguientes objetivos.

### **Objetivo 3°**

*Analizar el efecto de las medidas por parte de la administración en la contención del gasto en medicamentos antiulcerosos, y en el uso de genéricos, en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005*

Como reflejan los resultados comentados hasta ahora (tabla 2.1), el gasto total del grupo terapéutico A02B: *Fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*, a través de receta médica oficial del SAS, en la provincia de Granada, ha ido variando desde 12.251.171€ en el año 2000 a 12.593.948€ en 2005, lo que representa un incremento total del 3%. En el número de envases utilizados se incrementa en un 80% en los seis años de estudio, desde 559.197 envases a 1.005.712 envases.

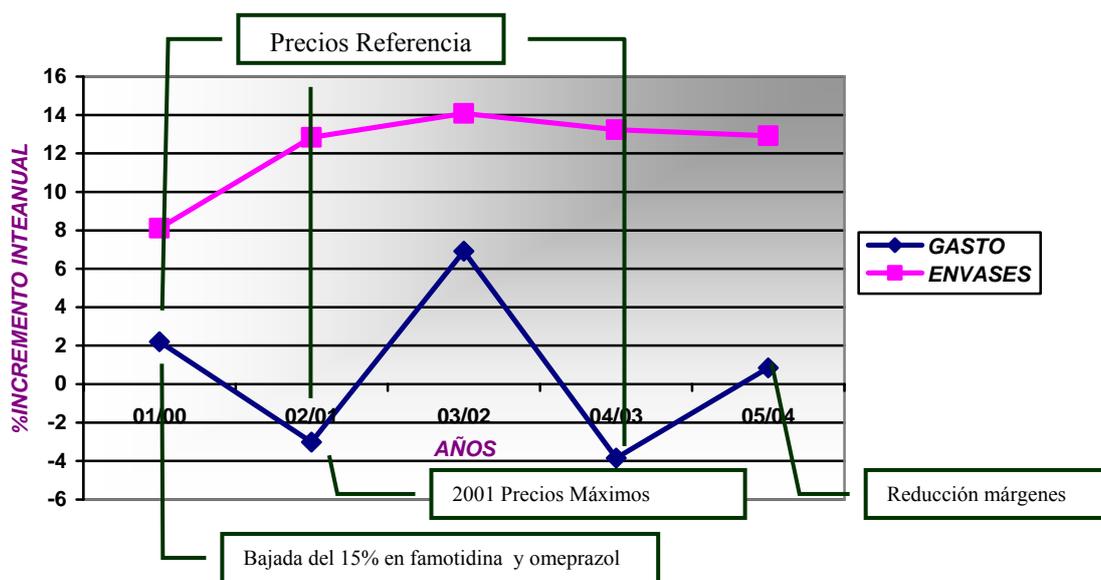
Para comprobar, el motivo por el cual existe esa diferencia entre los incrementos totales del gasto y de los envases, un 3% y un 80% respectivamente, sería interesante analizar:

Por una parte, el efecto de las distintas políticas de contención del gasto por la administración sanitaria.

Y por otra parte, el uso de genéricos desde que aparecen en el mercado farmacéutico. Así como el ahorro potencial que hubiera supuesto si solo se hubiesen facturado Especialidades Farmacéuticas Genéricas (ahora denominados Equivalentes Farmacéuticos Genéricos).

#### **3.1.- MEDIDAS DE CONTENCIÓN DEL GASTO EN MEDICAMENTOS**

De la gráfica 2.1 se desprende que, aunque el número de envases de antiulcerosos aumenta año tras año, el gasto ocasionado por ellos no lo hace en la misma forma. Hay un importante descenso en el año 2002 respecto al año 2001 (-3,16%) y en el año 2004 respecto a 2003 (-3,87%). Estas oscilaciones en los valores del gasto junto con las medidas aprobadas por las distintas administraciones sanitarias quedan recogidas en la gráfica 3.1.



Gráfica 3.1: Incremento interanual (en %) del gasto y de los envases del grupo terapéutico A02B, y la fecha de entrada en vigor de las medidas aprobadas por la administración para la contención del gasto en medicamentos. Granada (2000-2005)

En la gráfica anterior se observa que las dos bajadas coinciden con medidas adoptadas por las distintas administraciones sanitarias. En concreto:

- En el año 2000 se aprueba la *Orden Ministerial de 13 de julio* que desarrolla el primer *Real Decreto de precios de referencia*, que al entrar en vigor en diciembre de 2000 se hace notar sobre todo a partir del año 2001, donde hay una bajada del precio de los medicamentos afectados, entre ellos famotidina, ranitidina y omeprazol.
- En junio de 2001, se aprueba una Resolución del Ministerio de Sanidad con una bajada de una media del 15% de los precios de 5 principios activos, donde se encuentran famotidina y omeprazol, ya que la disminución que se esperaba con los precios de referencia no se estaba consiguiendo.
- Además, hay que tener en cuenta que en Andalucía a partir del 1 de junio de 2001 se regula el sistema de precios máximos en la prescripción por principio activo, donde se hacen revisiones semestrales de los valores de los precios máximos. Afecta a todos los principios activos antiulcerosos de los tres subgrupos terapéuticos.
- Para el año 2002, se volvió a revisar el valor del precio de referencia en la *Orden SCO/3215/2002, de 4 de diciembre*, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia. Los valores de los precios de referencia volvieron

a bajar y por consiguiente también disminuyó considerablemente los precios de los principios activos antiulcerosos afectados por esta normativa como son famotidina, ranitidina y omeprazol.

- El 1 de enero de 2004 entró en vigor otra medida adoptada por la administración nacional, concretamente la *Orden SCO/2958/2003 por la que se determinan nuevos conjuntos y se aprueban sus precios de referencia* donde vuelve a descender el precio de los medicamentos afectados por los precios de referencia, entre ellos famotidina, ranitidina y omeprazol, de ahí el descenso del -3,87% solo en el gasto, ya que los envases siguen aumentando. Es decir, a partir de la entrada en vigor de los precios de referencia hay un resultado de crecimiento negativo en el año de su puesta en marcha.

Por tanto, los dos descensos observados en el año 2002 respecto a 2001 y 2004 respecto a 2001 se pueden explicar sólo en base a medidas de gestión sobre el control de precios.

En el supuesto de que todas estas medidas no se hubieran aprobado en estos seis años, y se utiliza el valor del incremento total del 80% en los envases consumidos para calcular lo que se hubiera gastado, se obtendría el siguiente resultado:

$$12.251.171 \times 80 = 22.052.107$$

Es decir, en el año 2000 se gastaron 12.251.171€ en medicamentos antiulcerosos que multiplicado por el 80% de incremento resulta un valor de 22.052.107€ que se hubiera gastado en el año 2005, cuando en realidad se gastó 12.593.948€.

Lo que ha supuesto un **AHORRO de 9.800.936€** en la provincia de Granada en estos **seis años** (más de un millón y medio de ahorro anual), y sólo para el grupo terapéutico de medicamentos antiulcerosos.

### **3.2.- ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS GENÉRICAS**

Al ser el subgrupo terapéutico A02BC, inhibidores de la bomba de protones, el que más importancia tiene sobre el gasto de este grupo, se centra el estudio en los dos principios activos que poseen medicamentos genéricos entre sus presentaciones: omeprazol y lansoprazol.

### Objetivo 3 – Medidas Control Gasto

En la tabla 3.1 se representan los valores globales de los dos principios, omeprazol y lansoprazol, para que sirvan de referencia en los cálculos de las demás tablas de este apartado, referentes a la prescripción de recetas por marca o por genérico.

AÑOS	GASTO (€)	Δ % de un año respecto al anterior	ENVASES	Δ % de un año respecto al anterior	PRECIO MEDIO POR ENVASE (€)	Δ % de un año respecto al anterior
<b>OMEPRAZOL</b>						
2000	5.911.660		240.140		24,62	
2001	6.142.760	3,91%	297.418	23,85%	20,65	-16,10%
2002	5.214.367	-15,11%	369.502	24,24%	14,11	-31,67%
2003	5.599.664	7,39%	468.421	26,77%	11,95	-15,29%
2004	5.484.995	-2,05%	595.352	27,10%	9,21	-22,93%
2005	5.940.212	8,30%	725.856	21,92%	8,18	-11,17%
<b>LANSOPRAZOL</b>						
2000	1.207.547		37.938		31,84	
2001	1.559.704	29,16%	48.455	27,72%	32,19	1,11%
2002	1.981.027	27,01%	59.511	22,82%	33,29	3,40%
2003	2.225.865	12,36%	65.471	10,01%	34,00	2,14%
2004	2.170.561	-2,48%	63.040	-3,71%	34,44	1,29%
2005	1.889.194	-12,96%	62.718	-0,51%	30,12	-12,54%

Tabla 3.1: Evolución anual del gasto en euros, del número de envases facturados, del precio medio por envase en euros y del incremento interanual de los mismos, de los principios activos omeprazol y lansoprazol. Granada (2000-2005)

#### 3.2.1. OMEPRAZOL

Si se utilizan los datos totales del principio activo omeprazol, representados en la tabla 3.1, y se dividen en medicamentos facturados por marca y en medicamentos facturados por genéricos (EFG) se obtiene el siguiente resultado recogido en la tabla 3.2:

AÑOS	GASTO (€)	Δ % de un año respecto al anterior	% respecto al total de medicamentos con OMEPRAZOL	ENVASES	Δ % de un año respecto al anterior	% respecto al total de medicamentos con OMEPRAZOL
<b>OMEPRAZOL MARCAS</b>				<b>OMEPRAZOL MARCAS</b>		
2000	5.728.034		96,89%	233.888		97,40%
2001	5.225.218	-8,78%	85,06%	250.802	7,23%	84,33%
2002	3.738.512	-28,45%	71,70%	238.130	-5,05%	64,45%
2003	2.785.187	-25,50%	49,74%	191.172	-19,72%	40,81%
2004	1.444.196	-48,15%	26,33%	145.028	-24,14%	24,36%
2005	1.069.763	-25,93%	18,01%	117.444	-19,02%	16,18%
<b>Omeprazol marcas: Incremento total desde 2000 hasta 2005</b>						
2000/05	<b>-81%</b>			<b>-50%</b>		
<b>OMEPRAZOL EFG</b>				<b>OMEPRAZOL EFG</b>		
2000	183.626		3,11%	6.252		2,60%
2001	917.543	399,68%	14,94%	46.616	645,62%	15,67%
2002	1.475.855	60,85%	28,30%	131.372	181,82%	35,55%
2003	2.814.477	90,70%	50,26%	277.249	111,04%	59,19%
2004	4.040.799	43,57%	73,67%	450.324	62,43%	75,64%
2005	4.870.450	20,53%	81,99%	608.412	35,11%	83,82%
<b>Omeprazol EFG Incremento total desde 2000 hasta 2005</b>						

2000/05	<b>2.552%</b>	<b>9.631%</b>
---------	---------------	---------------

Tabla 3.2: Evolución anual, del gasto en euros, del número de envases, del incremento (en %) del gasto y de los envases de un año respecto al anterior, y del incremento total, tanto de las marcas como de los genéricos, que contienen omeprazol. Granada (2000-2005)

De la tabla 3.2 se desprende que en el periodo estudiado, en el caso de las **marcas** que contienen **omeprazol** los resultados de los incrementos interanuales son negativos tanto para el número de envases (color amarillo) como en el gasto ocasionado por ellos (color verde).

En las columnas del porcentaje de marcas consumidas **respecto al total** de medicamentos con omeprazol, el gasto pasa de un 96,89% a un 18%, obteniéndose unos resultados similares en envases.

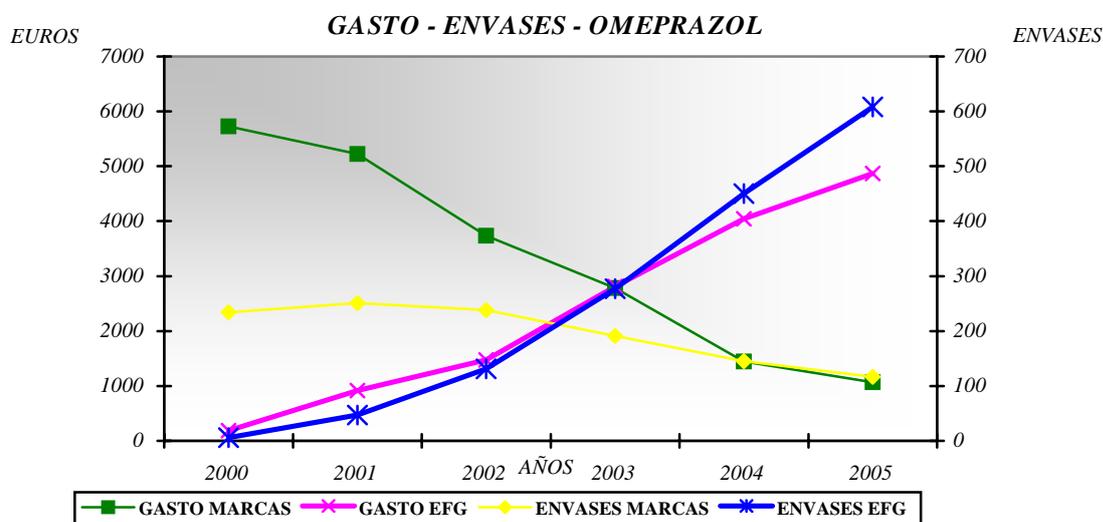
Por el contrario, en las **EFG** cuyo principio activo es omeprazol, va aumentando de un año respecto al anterior tanto el gasto en euros (color violeta) como el número de envases consumidos (color azul), con un 2.552% y un 9.631%, respectivamente.

Quizá lo más llamativo es que el incremento interanual en el número de envases pasa de un 600% en el primer año de estudio, que es cuando van apareciendo los primeros genéricos, a un 30% en el último año, cuando ya se ha estabilizado el número de presentaciones genéricas.

En cuanto al porcentaje de genéricos consumidos **respecto al total** de especialidades con omeprazol aumentan tanto en número de envases como en euros desde un 3% en el año 2000 hasta más del 80% en 2005.

Estos comentarios quedan perfectamente reflejados en la gráfica 3.2. Se pone de manifiesto, como en estos años han ido disminuyendo tanto el gasto de marcas para aumentar el de EFG como el número de envases.

Es importante destacar en las marcas, que se debería esperar, al igual que con los datos de EFG, dos líneas superponibles, pero no es así, ya que la inclinación de la línea del gasto de las marcas (color verde) es mucho más acusada que la línea del número de envases de las marcas (color amarillo). Esto es debido al control del precio de los medicamentos, por parte de la administración, que se hace notar sobre todo en las marcas. Hay que recordar que en los genéricos al ser más baratos no se percibe tanto las distintas bajadas de precio.



Gráfica 3.2: Gasto y envases de marcas y de genéricos, del principio activo omeprazol. Granada (2000-2005)

### 3.2.2.- LANSOPRAZOL

Según la tabla 3.1, para el principio activo lansoprazol, a lo largo de estos seis años ha sufrido un incremento total del 56% en el gasto (de 1.207.547 € a 1.889.194 €) y un 65% de incremento para los envases consumidos (de 37.938 a 62.718 unidades).

De esta tabla 3.1 también se desprende la importancia que adquieren los genéricos. Lansoprazol no está afectado por precios de referencia, pero su precio medio por envase disminuye en 2005 respecto a 2004 en un -12,54% (de 34,44 € a 30,12 €), y esto es debido a la entrada en el mercado farmacéutico de medicamentos que son EFG que tienen precios muy por debajo de las marcas innovadoras.

Si se utilizan estos datos totales del principio activo lansoprazol, representados en dicha tabla 3.1, y se distribuyen en medicamentos facturados por marca y en medicamentos facturados por genéricos (EFG) se obtiene el siguiente resultado que se recoge en la tabla 3.3:

AÑOS	GASTO (€)	Δ % de un año respecto al anterior	% respecto al total de especialidades con LANSOPRAZOL	ENVASES	Δ % de un año respecto al anterior	% respecto al total de especialidades con LANSOPRAZOL
	<b>LANSOPRAZOL MARCAS</b>			<b>LANSOPRAZOL MARCAS</b>		
2000	1.207.547			37.938		
2001	1.559.704	29,16%		48.455	27,72%	
2002	1.981.027	27,01%		59.511	22,82%	
2003	2.225.865	12,36%		65.471	10,01%	
2004	2.160.468	-2,94%	99,54%	62.651	-4,31%	99,38%

AÑOS	GASTO (€)	Δ % de un año respecto al anterior	% respecto al total de especialidades con LANSOPRAZOL	ENVASES	Δ % de un año respecto al anterior	% respecto al total de especialidades con LANSOPRAZOL
2005	1.459.107	-32,46%	77,23%	44.176	-29,49%	70,44%
<b>Lansoprazol marcas: Incremento total desde 2000 hasta 2005</b>						
2000/05	<b>21%</b>			<b>16%</b>		
	<b>LANSOPRAZOL EFG</b>			<b>LANSOPRAZOL EFG</b>		
2000	0			0		
2001	0			0		
2002	0			0		
2003	0			0		
2004	10.092		0,46%	389		0,62%
2005	430.088	4161,54%	22,77%	18.542	4666,58%	29,56%
<b>Lansoprazol EFG: Incremento total desde 2000 hasta 2005</b>						
2000/05	<b>4.362%</b>			<b>4.667%</b>		

Tabla 3.3: Evolución anual, del gasto en euros, del número de envases, del incremento interanual (en %) del gasto y de los envases, y del incremento total, tanto de las marcas como de los genéricos, que contienen lansoprazol. Granada (2000-2005)

En el caso de **lansoprazol** se puede comprobar en la tabla 3.3 el efecto que tiene la comercialización de **genéricos**. Se dispara su consumo en 2004, en más de un 4.000% respecto al año 2005 (color violeta), cifra que también se alcanza con el número de envases (4.667%). Es decir, de no haber EFG, a pasar a facturar más de 18 mil envases con un total de 430 mil euros en un solo año.

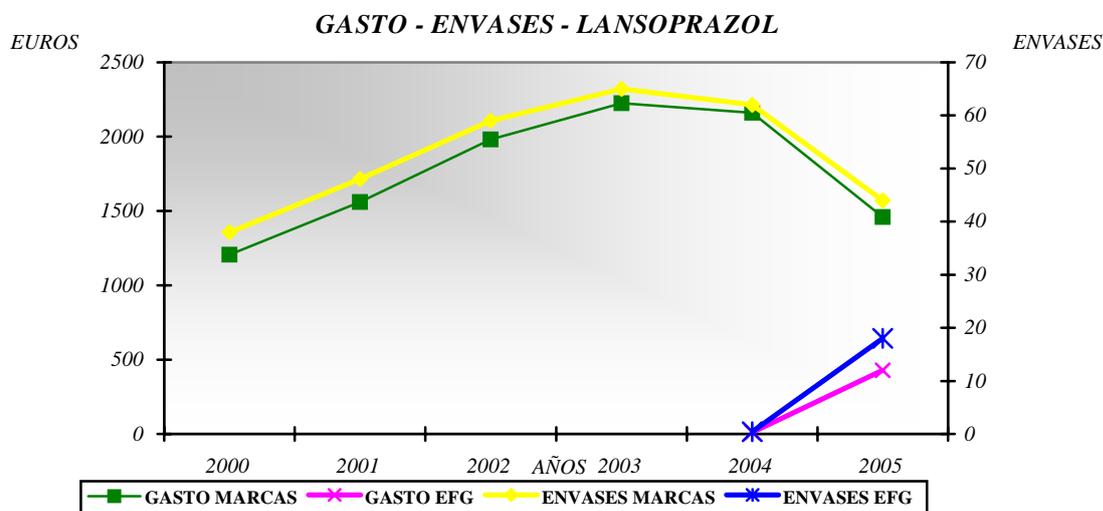
El gasto ocasionado por las **marcas** que contiene lansoprazol también ha aumentado en un 21% (color verde) y en envases (color amarillo) en un 16% desde 2000 hasta 2005.

Al aparecer medicamentos genéricos con lansoprazol como principio activo en el año 2004, el porcentaje de marcas **respecto al total** de medicamentos comercializados con esta sustancia disminuye en el gasto en un 23% aproximadamente, que es el valor que aumenta el gasto de EFG. En los envases respecto al total es casi un 30% lo que disminuye en marcas, para aumentarlo en EFG.

Estos comentarios realizados sobre lansoprazol quedan reflejados en la gráfica 3.3. Va aumentando el gasto de las marcas (color verde), hasta que hacen su aparición las EFG que entonces empiezan a disminuir tanto los envases (color amarillo) como el gasto ocasionado por ellos (color verde).

En esta gráfica 3.3 de lansoprazol, a diferencia de la gráfica 3.2 de omeprazol sí se podría superponer una línea sobre otra, ya que este principio activo no está afectado todavía por los precios de referencia y no se controla el precio con medidas administrativas. No

obstante, en las dos gráficas sí se refleja como se desvía el gasto tras la puesta en el mercado de genéricos una vez que ha expirado la patente de la marca innovadora.



Gráfica 3.3: Gasto y envases de marcas y de genéricos, del principio activo lansoprazol, Granada (2000-2005)

### 3.3.- AHORRO POTENCIAL CON LOS GENÉRICOS

De estos dos principios activos, omeprazol y lansoprazol se puede calcular, a través del precio medio por envase, el ahorro potencial que ocurriría si solo se prescriben medicamentos genéricos y ningún medicamento por marca.

AÑOS	OMEPRAZOL			
	PRECIO MEDIO POR ENVASE (€)		ENVASES MARCAS x precio medio de EFG =	AHORRO POTENCIAL
	MARCAS	EFG		
2000	24,49	29,37	6.869.469	-1.141.435
2001	20,83	19,68	4.936.537	288.681
2002	15,70	11,23	2.675.192	1.063.320
2003	14,57	10,15	1.940.671	844.516
2004	9,96	8,97	1.301.350	142.846
2005	9,11	8,01	940.161	129.602

Tabla 3.4: Evolución anual del precio medio por envase en euros de las marcas y de los genéricos y del ahorro potencial por años si solo se hubiera prescrito genéricos con omeprazol. Granada (2000-2005)

En la tabla 3.4 se observa como para **omeprazol**, en el año 2000, el precio medio por envase de los genéricos es cuatro puntos mayor que el precio de las marcas, de ahí que el ahorro potencial salga negativo. A partir de ese año en todos los demás se conseguirían ahorros si se prescriben genéricos.

En los años 2004 y 2005, el precio medio por envase de las especialidades de marca están solo un punto por encima del precio medio de las especialidades genéricas, debido a la

entrada en vigor de la *Orden SCO 2958/2003 por la que se determinan nuevos conjuntos y se aprueban sus precios de referencia* que obligó a la bajada de precios de todos los medicamentos, como se ha visto en la primera parte de este objetivo, por lo que no supondría un gran ahorro en el total del gasto de este grupo terapéutico si solo se hubieran prescrito genéricos.

Esta diferencia en el valor de los precios medios por envase llegó a ser más acusada en los años 2002 y 2003, hasta cuatro puntos por encima el precio medio en medicamentos de marca que en genéricos. El ahorro hubiera sido importante en la provincia de Granada si en estos años sólo se hubiesen prescrito EFG en vez de marcas, más de un millón de euros en 2002 y cerca de 850 mil euros en 2003.

Para lansoprazol, según los datos obtenidos de la tabla 3.5, si en el año 2005 se hubiesen dispensado únicamente EFG, en lugar de marcas, se habría ahorrado 434.430 € solo en la provincia de Granada.

Este importante ahorro se debe a que el precio medio por envase de las especialidades de marca, 33,03€, está 10 puntos por encima que el de las especialidades genéricas, 23,20 €. Datos que sirven para completar los comentarios realizados sobre la importancia que adquiere la autorización de medicamentos genéricos en el punto anterior de este mismo objetivo.

AÑOS	LANSOPRAZOL			AHORRO POTENCIAL
	PRECIO MEDIO POR ENVASE (€)		ENVASES MARCAS x precio medio de EFG =	
	MARCAS	EFG		
2005	33,03	23,201	1.024.677	434.430

Tabla 3.5: Precio medio por envase en euros de marcas y de genéricos y ahorro potencial si solo se hubiera prescrito genéricos con lansoprazol. Granada, 2005

Se podría concluir este objetivo comentando que:

- Las distintas medidas administrativas, nacionales o autonómicas, sobre política de control de precios de los medicamentos solo son efectivas a corto plazo, por lo que se deberían actualizar con cierta periodicidad.
- La puesta en el mercado farmacéutico de genéricos consigue reducir el precio medio de los envases de los medicamentos del grupo al que pertenecen con el consiguiente ahorro en el gasto total.

**Objetivo 4º**

*Analizar las tendencias de uso para cada principio activo antiulceroso y su modificación, en función de la comercialización de nuevos principios activos y/o nuevas presentaciones en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005*

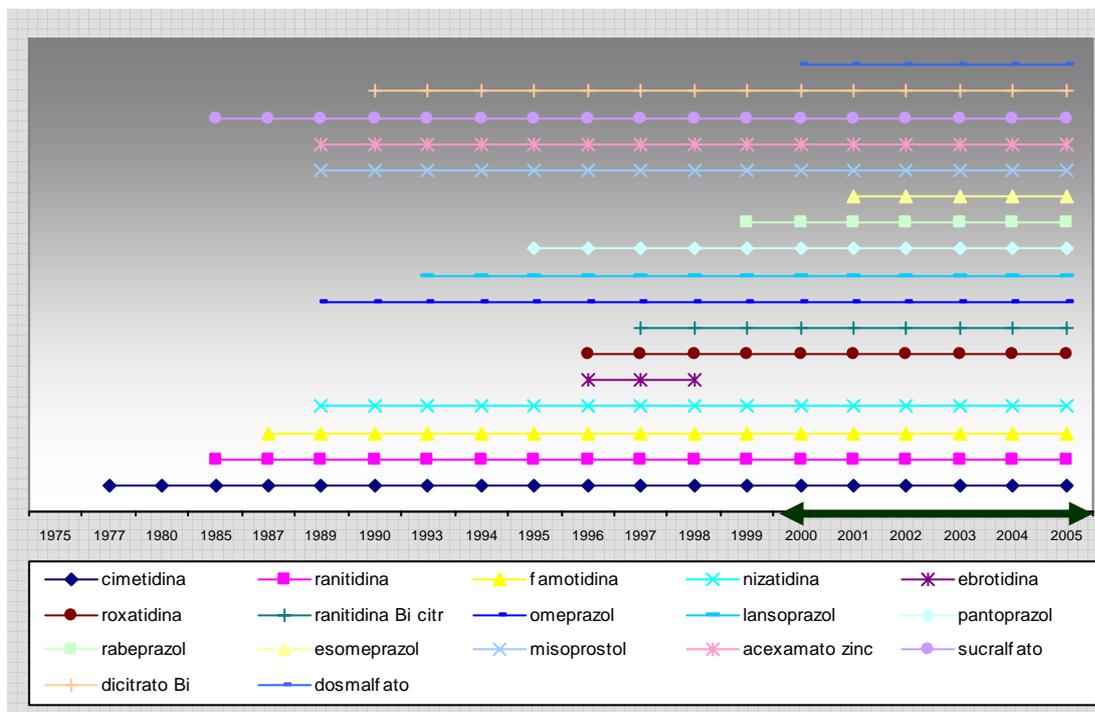
Para el estudio de este objetivo se va a aplicar el valor de las Dosis Diarias Definidas por cada 1.000 habitantes/día (DHD) en el análisis de las tendencias de uso para cada principio activo antiulceroso, con el fin de comprobar si ha sufrido desviación en el uso de los mismos la incorporación en el mercado farmacéutico de:

1. Nuevos principios activos antiulcerosos
2. Nuevas presentaciones de los medicamentos antiulcerosos

**4.1.- COMERCIALIZACIÓN DE NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIULCEROSOS**

Según la gráfica 4.1, obtenida de la tabla donde se recogía la fecha de alta de los principios activos antiulcerosos (página 20), se observa como en el periodo de tiempo de este estudio, marcado con una flecha en la gráfica, solo se han dado de alta dos principios activos antiulcerosos: esomeprazol y dosmalfato.

**FECHAS DE ALTA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIULCEROSOS**



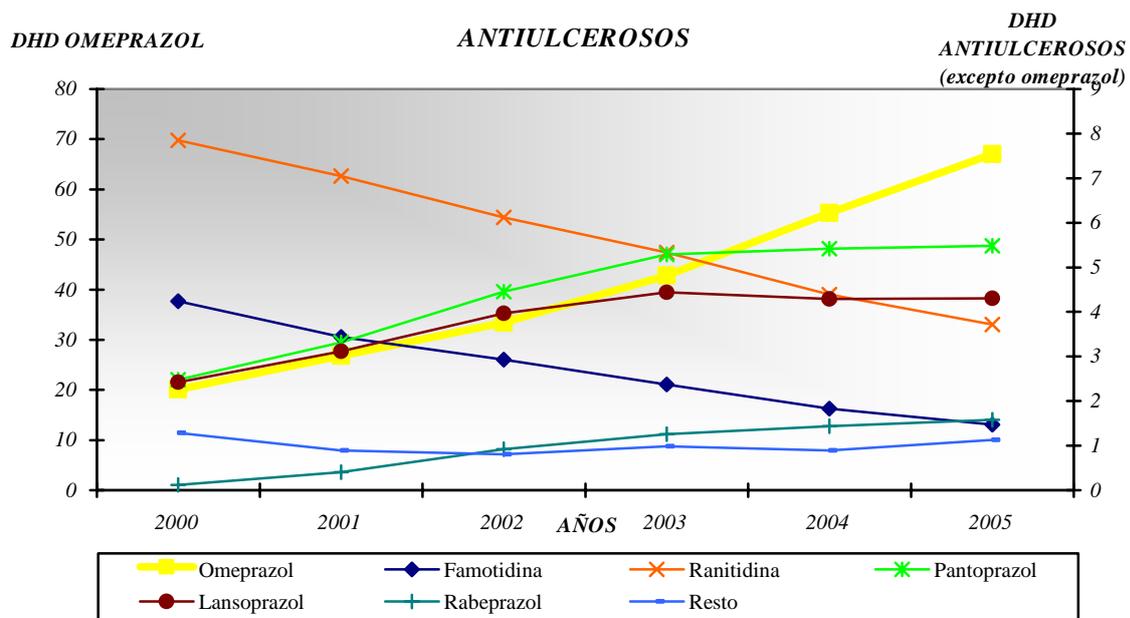
Gráfica 4.1: Fechas de alta de los principios activos antiulcerosos y permanencia en el tiempo

Estos dos fármacos ya han sido motivo de estudio en el objetivo 1 obteniendo los siguientes resultados:

- Para esomeprazol (tabla 1.4) se ha visto que aunque desde el año 2002 hasta 2005 ha aumentado la DHD en un 2.707%, apenas alcanza al 0,078% de la población que lo utiliza. Solo es un 0,92% del consumo de esomeprazol en el total del grupo *Fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*.
- Para dosmalfato (tabla 1.5) se demostró que en estos seis años ha disminuido la DHD en un -70% e incluso que en los años 2004 y 2005 no se ha facturado ningún medicamento que contenía este principio activo.

Parece que, no ha influido de forma importante la comercialización de nuevos principios activos en la desviación del consumo en el grueso del grupo terapéutico.

En la gráfica 4.2 se representan las DHD de los principios activos inhibidores de la bomba de protones y famotidina y ranitidina de los antagonistas H<sub>2</sub>. Los demás antiulcerosos se han agrupado en una única categoría a la que se denomina “Resto”. Esta agrupación se ha hecho solo por el carácter marginal que representan frente a los más significativos del grupo. Dado que las DHD para omeprazol son mucho mayores que para todos los demás antiulcerosos se han utilizado dos ejes: el izquierdo para omeprazol y el derecho para todos los demás, con unidades diferentes, lo que debería tenerse en cuenta en la lectura de la gráfica.



Gráfica 4.2: Evolución anual de DHD de los antiulcerosos. Granada (2000-2005)

En todos estos años, en la provincia de Granada, el principio activo más utilizado con diferencia, es omeprazol (color amarillo). Aunque se comercialicen nuevos fármacos, no parece que influya de forma importante en la prescripción de omeprazol que sigue su ritmo ascendente.

Por otra parte, en esta gráfica 4.2 se hace visible como con la aparición de los IBP, va disminuyendo el consumo de ranitidina (color naranja) y famotidina (color azul), para aumentar considerablemente el consumo de pantoprazol (color verde), lansoprazol (color granate) y rabeprazol (color verdeazulado) hasta el año 2003, momento a partir del cual su consumo se mantiene constante. Precisamente, en la adenda 2003 al Contrato-Programa 2001-2004, se impulsa, por parte de la administración sanitaria, la elección de omeprazol 20 mg frente al resto de los IBP. Criterio que se incluye en los objetivos de los distintos contratos y con repercusiones económicas sobre los facultativos de los distritos y de los hospitales.

#### ***4.2.- COMERCIALIZACIÓN DE NUEVAS PRESENTACIONES***

De los IBP, los únicos principios activos que han ido incorporando nuevas presentaciones a lo largo de estos seis años, en el mercado farmacéutico, han sido omeprazol y lansoprazol, por lo que se va a investigar si, esta nueva comercialización, ha influido en el desvío de la prescripción de unas presentaciones a otras.

##### ***4.2.1.- OMEPRAZOL***

El principio activo, omeprazol, está comercializado en las siguientes presentaciones:

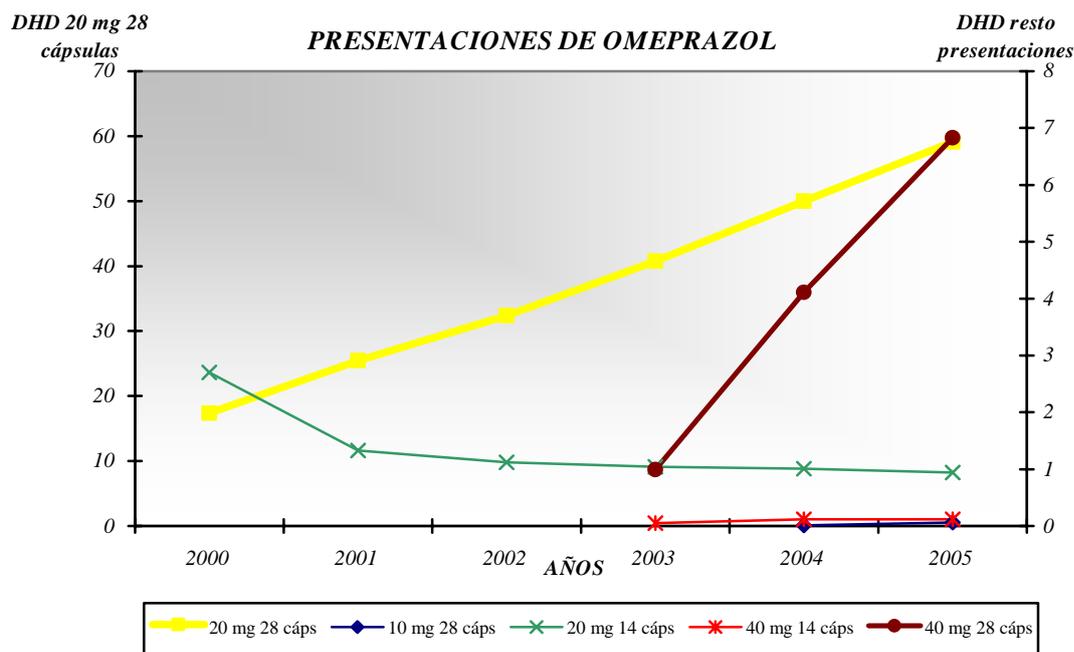
- Omeprazol 10 mg 28 cápsulas (alta en el mercado farmacéutico en 2004)
- Omeprazol 20 mg 14 cápsulas (alta en 1989)
- Omeprazol 20 mg 28 cápsulas (alta en 1989)
- Omeprazol 40 mg 14 cápsulas (alta en 2003)
- Omeprazol 40 mg 28 cápsulas (alta en 2003)

En la tabla 4.1 se muestran los datos relativos a las DHD para cada presentación que existe comercializada

<b>OMEPRAZOL - DHD</b>					
<b>AÑOS</b>	<b>10mg 28caps</b>	<b>20mg 14caps</b>	<b>20mg 28caps</b>	<b>40mg 14caps</b>	<b>40mg 28caps</b>
2000		2,70	17,37		
2001		1,33	25,54		
2002		1,12	32,38		
2003		1,04	40,76	0,05	0,99
2004	0,01	1,01	50,01	0,12	4,11
2005	0,06	0,94	59,09	0,12	6,83
<b>Δ % total</b>	<b>312%</b>	<b>-55%</b>	<b>240%</b>	<b>140%</b>	<b>590%</b>

Tabla 4.1: Evolución anual de DHD y el incremento total de las presentaciones con omeprazol. Granada (2000-2005)

Las DHD más altas recogidas en la tabla corresponden a la presentación de omeprazol 20 mg 28 cápsulas. Para poder estudiar las líneas de tendencia de todas las presentaciones se ha representado un gráfico combinado con líneas en dos ejes. En un eje solo hay datos de las DHD de omeprazol 20 mg 28 cápsulas y en el otro eje están recogidos los datos de las demás presentaciones.



Gráfica 4.3: Evolución anual de DHD de las presentaciones con omeprazol. Granada (2000-2005)

Así, según la tabla 4.1 y la gráfica 4.3 queda patente que son las presentaciones de mayor número de cápsulas las que más se consumen. La presentación con **omeprazol 20 mg 28 cápsulas** es con diferencia la que más consumo ha supuesto en la provincia de Granada y mantiene su incrementos de una forma más o menos constante a lo largo de los seis años de estudio con un ascenso anual medio del 23%.

Además, en el año 2003, aparecen en el mercado farmacéutico las presentaciones de 40 mg, que se incrementan en su consumo, en un 140% las de 14 cápsulas y en un 590% las de 28 cápsulas. Se esperaría que este aumento se viera reflejado en una disminución del consumo de otras presentaciones de omeprazol, lo cual no ha ocurrido. Parece que son pacientes nuevos los que utilizan estas dosis. Según la tabla 4.1, un 0,7% de la población o lo que es lo mismo casi unos 6.000 pacientes al día en Granada estarían siendo tratados con dosis de 40 mg. Las indicaciones aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos para la dosis de 40 mg son: problemas de esofagitis por reflujo gastroesofágico severa o con mala respuesta terapéutica en la curación de la úlcera péptica.

#### 4.2.2.- LANSOPRAZOL

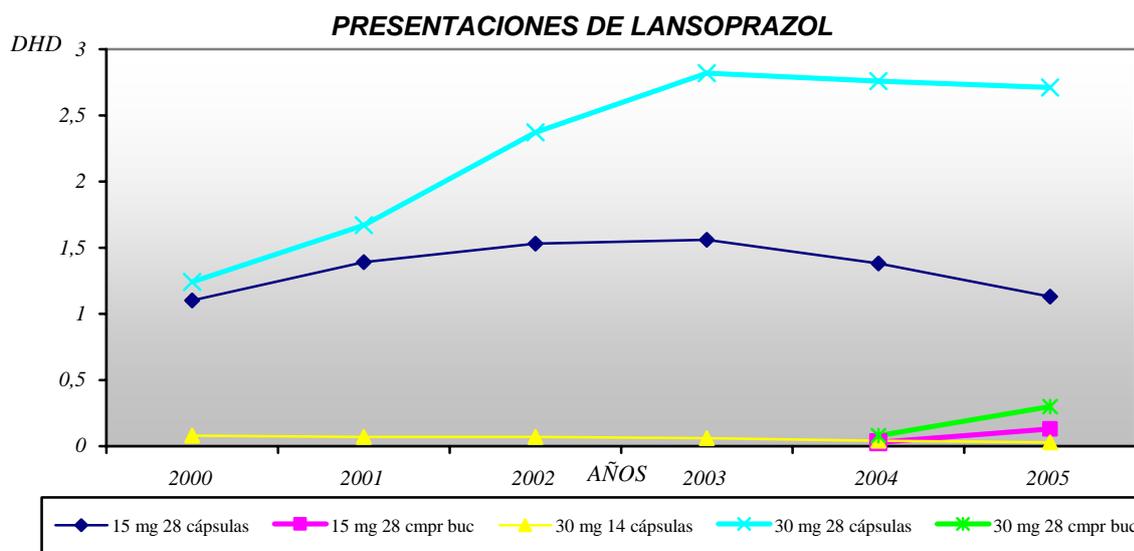
El principio activo, lansoprazol, está comercializado en las siguientes presentaciones:

- Lansoprazol 15 mg 28 cápsulas (alta en el mercado farmacéutico en 1993)
- Lansoprazol 15 mg 28 comprimidos bucodispersables (alta en 2004)
- Lansoprazol 30 mg 14 cápsulas (alta en 1993)
- Lansoprazol 30 mg 28 cápsulas (alta en 1993)
- Lansoprazol 30 mg 28 comprimidos bucodispersables (alta en 2004)

Los datos referentes a la DHD de lansoprazol, se distribuyen en las distintas presentaciones que han ido apareciendo a lo largo de estos años y se recogen en la tabla 4.2.

<b>LANSOPRAZOL - DHD</b>					
<b>AÑOS</b>	<b>15mg 28caps</b>	<b>15mg 28cmpr buc</b>	<b>30mg 14caps</b>	<b>30mg 28caps</b>	<b>30mg 28compr buc</b>
2000	1,10		0,08	1,24	
2001	1,39		0,07	1,67	
2002	1,53		0,07	2,37	
2003	1,56		0,06	2,82	
2004	1,38	0,03	0,04	2,76	0,08
2005	1,13	0,13	0,03	2,71	0,30
<b>Δ % total</b>	<b>3%</b>	<b>311%</b>	<b>-63%</b>	<b>119%</b>	<b>271%</b>

Tabla 4.2: Evolución anual de DHD y el incremento total de las presentaciones con lansoprazol. Granada (2000-2005)



Gráfica 4.4: Evolución anual de DHD de las presentaciones con lansoprazol. Granada (2000-2005)

Al igual que con omeprazol las presentaciones más consumidas en Granada son las mayor número de cápsulas, de 15 mg 28 cápsulas y la de 30 mg 28 cápsulas.

En el año 2004, al mismo tiempo que aparecen los primeros genéricos en estas presentaciones, también aparecen los comprimidos bucodispersables (Flas<sup>®</sup>) más cómodos de administrar, y se observa como el consumo de **30 mg 28 cápsulas** en 2005, aunque crece respecto a 2000 en un 119%, decrece en un -2% respecto a 2004 y en la presentación de **15 mg 28 cápsulas** se reduce en este año en un -19%. Las presentaciones bucodispersables ascienden en un año cerca del 300%.

Con este principio activo, ocurre lo lógico, y es que al aparecer una nueva presentación, que además no está sometida a ninguna medida de contención del gasto, se dispare su consumo, en detrimento de otras presentaciones.

Según lo expuesto se podría concluir que:

- Solo se dan de alta dos nuevos principios activos a lo largo de estos años: esomeprazol y dosmalfato, que no influyen en la desviación del consumo del principal antiulceroso que es omeprazol.
- Sí se observa como la aparición de nuevos inhibidores de la bomba de protones han influido en el descenso del consumo de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>.
- Las presentaciones más utilizadas son las de mayor número de unidades por envase.
- Al contrario que lo ocurrido con omeprazol, para lansoprazol la aparición de una presentación más cómoda de utilizar ha disparado su consumo en detrimento de otras presentaciones con el mismo principio activo.

**Objetivo 5º**

*Analizar las tendencias de uso por tipo de asistencia (primaria y especializada) para cada principio activo antiulceroso utilizado en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005*

Se continúa en la misma línea en la investigación de este objetivo que se ha seguido con los anteriores, es decir, se mantiene con el estudio del subgrupo terapéutico A02BC, inhibidores de la bomba de protones, ya que ha quedado suficientemente demostrado que es este subgrupo el que soporta el consumo del grupo terapéutico entero.

Para este objetivo, se va a estudiar el valor DHD en las variables relacionadas al tipo de asistencia desde donde se realiza dicha prescripción: asistencia primaria o asistencia especializada. También, hay especialidades que se prescriben en otros centros distintos a los anteriores, que se engloban en el grupo *RESTO*, como son: Delegación, jubilados, residencias tercera edad, gestión y medicina de empresa. Todos estos datos quedan recogidos en la tabla 5.1 y se representan en las gráficas 5.1 y 5.2, siguientes.

Según los datos de la tabla 5.1, todos los principios activos de este subgrupo mantienen incrementos en estos seis años de estudio. Los porcentajes más acusados son los de rabeprazol y esomeprazol al ser fármacos que se dan de alta en estos años.

El siguiente fármaco que tiene un fuerte incremento es omeprazol, aunque es, con diferencia, el que más se consume muy por encima del resto. Hay un incremento total en estos seis años del 240% en atención primaria. En el año 2000 casi un 2% de la población que recibe asistencia primaria consumía al día un medicamento con omeprazol y en el año 2005 la cifra llega hasta un 6,4% de la población. Si bien, el incremento total en asistencia especializada también es importante (137%), solo llega en el año 2005 a un 0,2% de la población. Es decir, por cada individuo que recibe un medicamento con omeprazol en atención especializada, hay 32 que lo reciben de atención primaria.

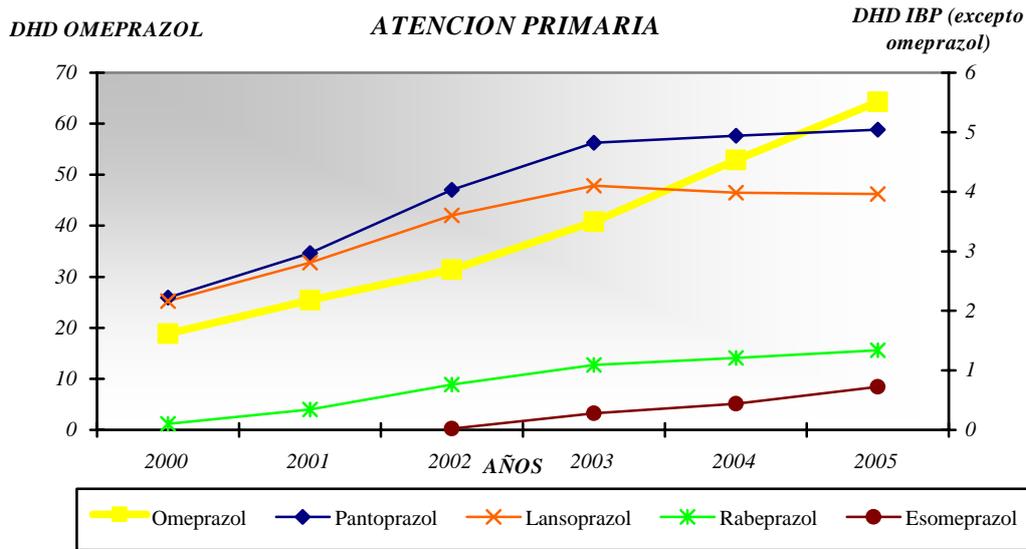
Objetivo 5 – Tipo de Asistencia

<b>DHD</b>						
<b>AÑOS</b>	<b>ASISTENCIA PRIMARIA</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>	<b>ASISTENCIA ESPECIALIZADA</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>	<b>RESTO</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>
<b>OMEPRAZOL</b>						
2000	18,88	240%	1,03	137%	0,18	91%
2001	25,39		1,22		0,23	
2002	31,89		1,35		0,18	
2003	40,79		1,75		0,21	
2004	52,88		2,05		0,25	
2005	64,23		2,44		0,35	
<b>PANTOPRAZOL</b>						
2000	2,22	127%	0,21	56%	0,03	361%
2001	2,97		0,27		0,04	
2002	4,03		0,32		0,10	
2003	4,82		0,34		0,12	
2004	4,94		0,35		0,13	
2005	5,04		0,32		0,12	
<b>LANSOPRAZOL</b>						
2000	2,16	84%	0,23	29%	0,0341	16%
2001	2,81		0,28		0,0292	
2002	3,60		0,34		0,0290	
2003	4,10		0,31		0,0285	
2004	3,98		0,27		0,0316	
2005	3,96		0,29		0,0396	
<b>RABEPRAZOL</b>						
2000	0,10	1.264%	0,02	738%	0,0024	2.316%
2001	0,34		0,06		0,0135	
2002	0,76		0,14		0,0203	
2003	1,09		0,15		0,0195	
2004	1,21		0,17		0,0513	
2005	1,34		0,19		0,0584	
<b>ESOMEPRAZOL</b>						
2000		3.885%		938%		7.520%
2001						
2002	0,02		0,01		0,0003	
2003	0,28		0,05		0,0047	
2004	0,44		0,06		0,0136	
2005	0,72		0,09		0,0214	

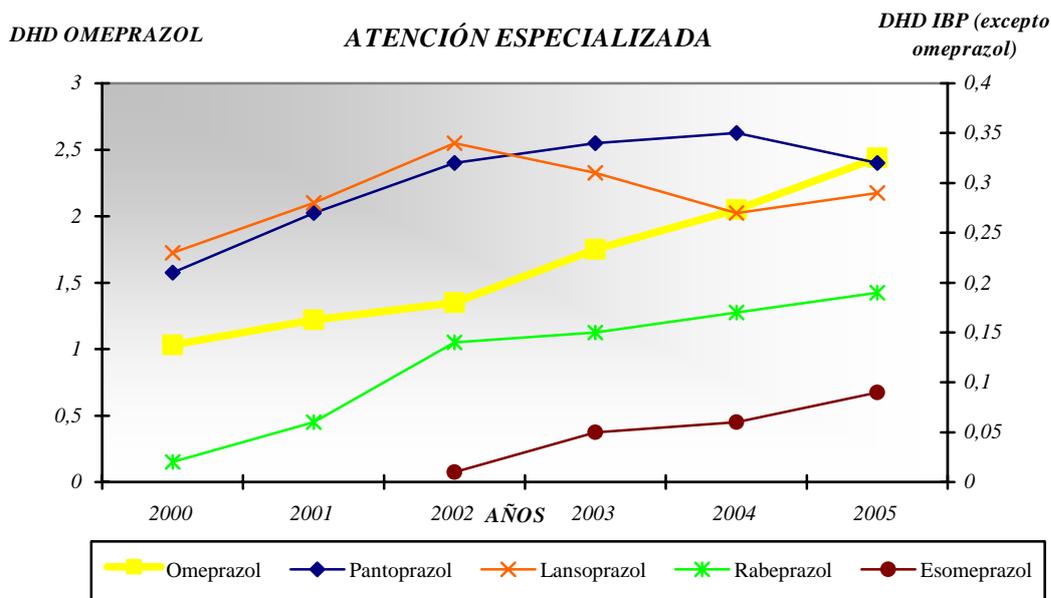
Tabla 5.1: Evolución anual de DHD y el incremento total de los principios activos del subgrupo terapéutico A02BC, para cada tipo de asistencia. Granada (2000-2005)

También se observa en esta tabla 5.1 que los incrementos totales de cada principio activo son mayores en atención primaria que en atención especializada. Es decir, son más prescriptores los médicos de la asistencia primaria, ya que los porcentajes están relacionados con ellos mismos. Esto se puede traducir comentando que por cada médico de la especializada que prescribe un medicamento con: esomeprazol, hay cuatro de la primaria; con rabeprazol o con pantoprazol, hay dos médicos de la primaria y si es con lansoprazol son tres los médicos de atención primaria que prescriben este principio activo.

Los datos de la tabla 5.1 se representan para cada tipo de asistencia en un gráfico combinado con líneas en dos ejes para facilitar su comprensión, ya que es tanta la diferencia del consumo de omeprazol en relación a los demás del subgrupo que sería inapreciable observar la variación en cada uno de ellos. Por tanto, en un eje solo hay datos de las DHD de omeprazol y en el otro eje están recogidos los valores de las DHD de los demás inhibidores de la bomba de protones.



Gráfica 5.1: Evolución anual de DHD de los principios activos del subgrupo terapéutico A02BC en atención primaria. Granada (2000-2005)



Gráfica 5.2: Evolución anual de DHD de los principios activos del subgrupo terapéutico A02BC en atención especializada. Granada (2000-2005)

En las representaciones gráficas anteriores, también se observa perfectamente como todos los principios activos del grupo aumentan en su consumo cada año, pero con algunas variaciones. Para omeprazol no influye la aparición de nuevos principios activos antiulcerosos en el mercado farmacéutico, ni en atención primaria ni en especializada, con un incremento medio anual del 25% en primaria y 20% en especializada. Por el contrario, pantoprazol y lansoprazol si sufren una disminución en los últimos años del estudio, aunque más con lansoprazol y más en asistencia especializada.

Como se ha visto anteriormente, esto podría estar motivado por varias causas entre las que destacan:

- La incorporación en el mercado farmacéutico de rabeprazol y esomeprazol y que sean los médicos especialistas los que prefieren las novedades terapéuticas o
- La adenda 2003 al Contrato-Programa 2001-2004, ya que la administración sanitaria impulsa, entre sus facultativos de los distritos (atención primaria) y de los hospitales (atención especializada), la elección de omeprazol 20 mg frente al resto de los IBP.

Para averiguar cuál puede ser el motivo se realiza una nueva tabla 5.2, en la que se compara para cada tipo de asistencia el principio activo omeprazol con el resto de los IBP. Se observa que disminuyen mucho más en su consumo el resto de los IBP en asistencia especializada que en primaria, solo hay que comparar los incrementos interanuales de las columnas donde aparecen los datos de las DHD del resto de los IBP y son resultados más bajos en la asistencia especializada.

AÑOS	OMEPRAZOL				RESTO IBP			
	A. PRIMARIA		A. ESPECIALIZADA		A. PRIMARIA		A. ESPECIALIZADA	
	DHD	Δ % interanual	DHD	Δ % interanual	DHD	Δ % interanual	DHD	Δ % interanual
2000	18,88		1,03		4,48		0,46	
2001	25,39	34,48%	1,22	18,45%	6,12	36,61%	0,61	32,61%
2002	31,89	25,60%	1,35	10,66%	8,41	37,42%	0,81	32,79%
2003	40,79	27,91%	1,75	29,63%	10,29	22,35%	0,85	4,94%
2004	52,88	29,64%	2,05	17,14%	10,57	2,72%	0,85	0,00%
2005	64,23	21,46%	2,44	19,02%	11,06	4,64%	0,89	4,71%

Tabla 5.2: Evolución anual de DHD y el incremento interanual (en %) de omeprazol frente al resto de IBP, para cada tipo de asistencia. Granada (2000-2005)

En conclusión, frente a lo que cabría esperar, parece que atención primaria es la responsable principal del consumo de fármacos antiulcerosos en la población granadina.

### Objetivo 6º

*Identificar el uso de principios activos antiulcerosos de valor intrínseco no elevado (VINE) y cuál es su impacto sobre el gasto en medicamentos total ocasionado, en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005*

En la tabla del apartado *Promoción de la no-prescripción de medicamentos calificados como de Valor Intrínseco No Elevado (VINE)*, de la *Introducción*, viene recogido, que todos los principios activos antiulcerosos han sido clasificados como Valor Intrínseco Elevado o Utilidad Terapéutica Alta, por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional del Medicamento del SAS, excepto **ranitidina citrato de bismuto**, que es el único fármaco que se ha considerado Valor Intrínseco No Elevado o Utilidad Terapéutica Baja. Por lo que el estudio de este objetivo se centra en este principio activo.

En el *Tratamiento erradicador del Helicobacter pylori*, (página 38) ha quedado expresado que en España, la combinación más recomendada como pauta erradicadora y de primera línea en la infección por *H. pylori* es la de un IBP junto a los antibióticos, amoxicilina y claritromicina. Aunque, una nueva variante de esta pauta triple, es la que sustituye el IBP por **ranitidina citrato de bismuto**. Esta pauta obtiene una menor supresión ácida gástrica pero asocia el efecto antimicrobiano del bismuto a los antibióticos.

Esto lleva a pensar que el consumo de ranitidina citrato bismuto, aunque esté clasificado como VINE, debe de haber aumentado en estos seis años, quizá no tanto como los IBP, ya que no es de primera elección, pero sí un cierto incremento por ser el único fármaco que es alternativa a los IBP en la terapia erradicadora.

Sin embargo, como recogen los datos de la tabla 6.1 donde se representan los datos de las DDD y la DHD, se demuestra todo lo contrario. El impacto sobre el gasto farmacéutico total ocasionado ha sido prácticamente nulo. Además, ha ido disminuyendo su consumo a lo largo de los años de estudio. Parece que se cumple uno de los objetivos que marcan los Contrato-Programa de la administración sanitaria, relacionado con la no prescripción por parte de los facultativos de fármacos calificados como VINE.

<b>RANITIDINA CITRATO BISMUTO</b>				
<b>AÑOS</b>	<b>Nº de DDD prescritas</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>	<b>DHD</b>	<b>Δ % desde el año 2000 hasta 2005</b>
2000	1.148	-73%	0,0039	-75%
2001	1.036		0,0035	
2002	742		0,0025	
2003	322		0,0011	
2004	364		0,0012	
2005	308		0,0010	

Tabla 6.1: Evolución anual de DDD, DHD y el incremento total de ranitidina citrato bismuto. Granada (2000-2005)

En conclusión, ranitidina citrato bismuto no es un principio activo antiulceroso a destacar, en cuanto a consumo se refiere, en la provincia de Granada, a pesar de ser un fármaco indispensable en el tratamiento alternativo recogido en las *Recomendaciones para el tratamiento erradicador de H. pylori de la II Conferencia Española de Consenso*.

### Objetivo 7º

*Identificar el uso de principios activos antiulcerosos calificados como novedades terapéuticas no recomendables y cuál es su impacto sobre el gasto en medicamentos total ocasionado en la provincia de Granada, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005*

Ha quedado recogido en el *Capítulo 5* de la *Introducción*, que en los Contrato-Programa del SAS, se utiliza como indicador en la promoción del uso racional del medicamento, además de la no-prescripción de medicamentos VINE, como se ha visto en el objetivo anterior, que el distrito o el hospital promuevan la no-prescripción de novedades terapéuticas calificadas como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes”. Para ello, facilitan a los facultativos, información sobre la evolución del indicador por dicho concepto y los listados de estos medicamentos.

Desde 1994, CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos) elabora las fichas de novedad terapéutica de periodicidad bimestral que informa sobre nuevos principios activos, o nuevas indicaciones, de los medicamentos comercializados en España.

Todos los principios activos del subgrupo terapéutico inhibidores de la bomba de protones, excepto omeprazol, han sido evaluados por CADIME y calificados como:

1. **No aportan nada nuevo:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles para la situación clínica en que se propone su uso: **lansoprazol, rabeprazol y esomeprazol.**
2. **Insuficiente experiencia clínica:** La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia clínica insuficiente que no permite establecer conclusiones significativas: **pantoprazol.**

Estos argumentos motivan que el estudio del objetivo 7 se divida en dos apartados principales:

1. Comprobar si ha influido el control de la administración en el indicador de la promoción de la no-prescripción de novedades terapéuticas calificadas como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes”.

2. Calcular el ahorro potencial, en euros y por años, si se hubiese prescrito solo omeprazol y no se hubiesen dispensado novedades terapéuticas calificadas como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes”

### **7.1.- EVOLUCIÓN EN LA PRESCRIPCIÓN DE NOVEDADES TERAPÉUTICAS CALIFICADAS COMO DE “INSUFICIENTE EXPERIENCIA CLÍNICA” O “NO APORTA NINGUNA VENTAJA”**

Para el estudio de este apartado del objetivo 7, se analizan los resultados obtenidos en la evolución de la utilización del subgrupo terapéutico inhibidores de la bomba de protones, en el objetivo 1. Concretamente, se tiene en cuenta la tabla 1.6 (página 102) con los datos de la evolución anual, desde el año 2000 hasta 2005, del número de Dosis Diarias Definidas (DDD), del número de DDD por cada 1.000 habitantes/día (DHD) y el incremento total en estos años de los principios activos del subgrupo terapéutico A02BC.

Según se muestra en la tabla 1.6 para todos los IBP hay un incremento desde el año 2000 hasta el año 2005 bastante importante. Destacan esomeprazol (2.707%) y rabeprazol (1.190%) ya que aparecen en el mercado en estos años de estudio. Les siguen omeprazol (234%), pantoprazol (121%) y lansoprazol (78%).

Para poder individualizar a cada principio activo motivo del estudio por años, de la tabla 1.6 se calculan los incrementos interanuales de DHD, obteniendo los datos de la nueva tabla 7.1.

<i>DHD: incremento interanual</i>					
<b>AÑOS</b>	<b>OMEPRAZOL</b>	<b>PANTOPRAZOL</b>	<b>LANSOPRAZOL</b>	<b>RABEPRAZOL</b>	<b>ESOMEPRAZOL</b>
2001/00	33,56%	34,26%	29,01%	236,74%	
2002/01	24,94%	33,78%	27,31%	123,70%	
2003/02	27,92%	18,85%	11,83%	36,61%	1128,16%
2004/03	28,99%	2,55%	-3,44%	13,76%	23,16%
2005/04	21,30%	1,14%	0,13%	10,19%	85,55%

Tabla 7.1: Evolución de los incrementos interanuales en DHD de los inhibidores de la bomba de protones. Granada (2000-2005)

#### **7.1.1.- NO APORTAN NINGUNA VENTAJA**

Lansoprazol y rabeprazol, a pesar de estar calificados como “no aporta nada nuevo” su aumento en estos años es alto, 78% y 1.190%, respectivamente (tabla 1.6).

No obstante, según la tabla 7.1, se observa una disminución en su utilización en el crecimiento interanual a partir del año 2004, incluso con algún valor negativo para

lansoprazol. Así, el incremento interanual del año 2004 respecto a 2003 fue de un -3,4% para lansoprazol y de un 13,8% para rabeprazol (el año anterior el incremento fue del 36,6%).

Esomeprazol, no lleva más de 3 años en el mercado y su incremento en el consumo es constante. Así, el aumento del año 2004 respecto a 2003 fue de un 23% y en 2005 respecto a 2004 se alcanzó un 85,5%.

### **7.1.2.- INSUFICIENTE EXPERIENCIA CLÍNICA**

Pantoprazol, está calificado por CADIME como una sustancia con insuficiente experiencia clínica, pero su evolución es sostenida en el tiempo, incluso tiene un incremento total en estos seis años de un 121% (tabla 1.6).

En relación al consumo, también se observa en este principio activo como, aunque sigue aumentando su crecimiento, a partir del año 2004 lo hace de una forma más pausada. Solo hay un incremento del 2,5% en 2004 respecto a 2003 y del 1,14% en el año siguiente (tabla 7.1).

Estos valores llevan a pensar que estas variaciones podrían estar motivadas por varias causas, ya estudiadas en objetivos anteriores, entre las que destacan:

1. La aparición en el mercado de nuevos IBP, ya que por ejemplo lansoprazol disminuye y aumenta esomeprazol.
2. El especial control de la prescripción que se lleva a cabo desde los distritos sobre el cumplimiento de este indicador en la promoción del uso racional de los medicamentos de los Contrato-Programa. A lo largo del año 2003 se incluye una adenda al Contrato-Programa 2001-2004, en la que los hospitales y distritos de atención primaria impulsarán entre sus facultativos la elección de omeprazol 20 mg frente al resto de IBP como se ha visto en objetivos anteriores.

Tal vez sea más por el segundo motivo, ya que aunque aparezcan nuevos fármacos en el subgrupo, si se suman todas las DHD y se comparan con las DHD de omeprazol se observa que llevan un crecimiento paralelo. Esto cambia en el año 2004, en el que omeprazol sigue aumentando con la misma regularidad (28,99%) y el resto del grupo aunque sigue subiendo su prescripción, el ritmo ha aflojado bastante en relación a años anteriores (2,12%) como se observa en la tabla 7.2.

AÑOS	OMEPRAZOL			RESTO IBP		
	DHD	Δ % interanual	Δ % desde el año 2000 hasta 2005	DHD	Δ % interanual	Δ % desde el año 2000 hasta 2005
2000	20,07		234%	5,02		142%
2001	26,81	33,56%		6,86	36,65%	
2002	33,49	24,94%		9,37	36,59%	
2003	42,85	27,92%		11,33	20,92%	
2004	55,27	28,99%		11,57	2,12%	
2005	67,04	21,30%		12,14	4,93%	

Tabla 7.2: Evolución anual de DHD, del incremento interanual y el incremento total de omeprazol y del resto de los IBP. Granada (2000-2005)

Si se hubiera desviado la prescripción a principios activos IBP nuevos se habría notado una disminución del consumo de omeprazol y los incrementos interanuales del resto de IBP serían más altos.

## 7.2.- AHORRO POTENCIAL POR AÑOS SI SE HUBIESE DISPENSADO SOLO OMEPRAZOL

Para el estudio de este apartado se utilizan datos del objetivo 2, en el cual se valoraba el gasto ocasionado por los antiulcerosos y su evolución en los seis años de estudio. Se utiliza, concretamente, la tabla 2.5 que contiene los datos de la evolución anual, desde el año 2000 hasta 2005, del gasto en euros, del número de envases en miles de unidades facturadas y del incremento en porcentaje de un año respecto al anterior, de los principios activos inhibidores de la bomba de protones.

De estos principios activos se puede calcular, a través del precio medio en euros por envase, tabla 7.3, el ahorro potencial que ocurriría si solo se prescriben medicamentos con omeprazol y ningún medicamento IBP calificado como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes”.

Lo que a simple vista se aprecia en la tabla 7.3 es que los tratamientos con omeprazol son mucho más baratos que con el resto de IBP. Por ejemplo, en el año 2005, desde el punto de vista económico, el tratamiento más alto es con esomeprazol que es casi 32€ más caro que con omeprazol. En todos los años anteriores, el precio medio por envase más elevado correspondía al principio activo rabeprazol.

<b>PRECIO MEDIO EN EUROS POR ENVASE POR AÑOS</b>					
<b>AÑOS</b>	<b>OMEPRAZOL</b>	<b>LANSOPRAZOL</b>	<b>PANTOPRAZOL</b>	<b>RABEPRAZOL</b>	<b>ESOMEPRAZOL</b>
2000	24,62€	31,83€	33,70€	40,07€	
2001	20,65€	32,19€	33,48€	41,62€	
2002	14,11€	33,29€	33,93€	41,07€	24,24€
2003	11,95€	34,00€	33,93€	39,56€	24,68€
2004	9,21€	34,43€	34,09€	38,97€	28,05€
2005	8,18€	30,12€	32,88€	37,40€	39,95€

Tabla 7.3: Precio medio en euros por envase por años, de cada principio activo inhibidores de la bomba de protones. Granada (2000-2005)

Siguiendo con el desarrollo de este apartado, si solo se hubiese dispensado omeprazol, en lugar de dispensar el resto de los principios activos del subgrupo, obtenemos los valores de la tabla 7.4:

En la primera columna de cada fármaco se representa el valor obtenido multiplicando el número de envases dispensados reales de cada principio activo por el precio medio en ese año del omeprazol y en la segunda columna, AHORRO POTENCIAL, es el resultado obtenido de la diferencia entre el consumo real de ese principio activo en cada año y el importe de la primera columna.

La última columna AHORRO POTENCIAL TOTAL es el resultado de la suma de todos los datos de las columnas AHORRO de cada principio activo. Al ser cada año el precio del envase del omeprazol más barato y más caro el resto de los IBP, se obtienen valores muy altos de ahorro potencial a lo largo de los años. Así pasa de un ahorro en el año 2000 de 632.547€ si solo se hubiese dispensado omeprazol, a haber ahorrado en el año 2005, 4.338.184€ solo en la provincia de Granada y solo en este subgrupo terapéutico.

<b>AHORRO POTENCIAL EN EUROS POR AÑOS</b>									
<b>AÑOS</b>	<b>OMEPRAZOL, EN LUGAR DE:</b>								
	<b>LANSOPRAZOL</b>		<b>PANTOPRAZOL</b>		<b>RABEPRAZOL</b>		<b>ESOMEPRAZOL</b>		<b>AHORRO POTENCIAL TOTAL</b>
		<b>AHORRO</b>		<b>AHORRO</b>		<b>AHORRO</b>		<b>AHORRO</b>	
2000	933.941	273.606	912.376	336.606	35.572	22.335			<b>632.547</b>
2001	1.000.771	558.933	1.042.595	647.475	96.742	98.198			<b>1.304.606</b>
2002	839.812	1.141.215	944.254	1.326.391	151.674	289.771	5.941	4.262	<b>2.761.639</b>
2003	782.663	1.443.202	961.368	1.767.514	185.854	429.246	59.975	63.827	<b>3.703.789</b>
2004	580.789	1.589.772	767.519	2.072.604	168.746	544.996	61.322	125.387	<b>4.332.759</b>
2005	513.267	1.375.927	697.115	2.103.897	168.061	600.069	66.534	258.291	<b>4.338.184</b>

Tabla 7.4: Ahorro potencial en euros por años, si solo se hubiese dispensado omeprazol en lugar de dispensar IBP calificados como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes”. Granada (2000-2005)

En la tabla 7.5 se representa para cada año y para la provincia de Granada, el consumo real que ha habido del grupo terapéutico, *Fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*, A02B, el ahorro potencial en los IBP, y el porcentaje que supone este ahorro del subgrupo para el total de los antiulcerosos.

Así, por ejemplo, supondría un porcentaje de ahorro potencial para todo el grupo terapéutico, que llegaría hasta el valor más alto con un 34,70% del total de los antiulcerosos consumidos en el año 2004. Es decir, de cada 100€ gastados en antiulcerosos se habrían ahorrado casi 35€ de haber prescrito solo omeprazol. Dinero, que las administraciones sanitarias podrían dedicar a otras partidas presupuestarias relacionadas con la salud.

AÑOS	CONSUMO REAL	AHORRO POTENCIAL	% AHORRO
2000	12.251.171	632.547	5,16%
2001	12.523.957	1.304.606	10,42%
2002	12.128.156	2.761.639	22,77%
2003	12.986.733	3.703.789	28,52%
2004	12.484.734	4.332.759	34,70%
2005	12.593.948	4.338.184	34,45%

Tabla 7.5: Porcentaje de ahorro potencial en el grupo terapéutico antiulcerosos por años. Granada (2000-2005)

Según lo expuesto en este objetivo, se podría concluir que en Granada:

- Por una parte, hay una tendencia a una disminución en la prescripción de medicamentos calificados como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes” desde el año 2003-2004. Por el contrario, el consumo de omeprazol sigue con un incremento constante.
- Por otra parte, si solo se hubiese facturado omeprazol en lugar de otros medicamentos IBP, se podría alcanzar más de un 34% de ahorro para todo el grupo terapéutico, *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*.

## Discusión

### 1.- Discusión de la Metodología

### 2.- Discusión de los Resultados

#### 2.1.- EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE LOS MEDICAMENTOS ANTIULCEROSOS

El consumo del grupo terapéutico A02B, *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*, estudiado en dosis diarias por 1.000 habitantes (DHD), ha mostrado un aumento constante en los últimos años, alcanzando un incremento total del 120%. Así, para el año 2000 eran 38 las dosis al día por cada 1.000 habitantes las que se consumían en la provincia de Granada y en el año 2005 alcanza las 85 DHD. De este grupo corresponde el máximo incremento para el subgrupo terapéutico A02BC, *inhibidores de la bomba de protones*, con un incremento total del 215%, en detrimento del subgrupo A02BA, *antagonistas H<sub>2</sub>*, que disminuye en un -58%. De los principios activos IBP el principal responsable del aumento del consumo es omeprazol, con un incremento del 234%, pasando de 20 DHD a 67 DHD. Los demás principios activos del subgrupo: pantoprazol con un incremento del 121% (de 2,5 a 5,5 DHD), lansoprazol del 78% (de 2,4 a 4,3 DHD), rabeprazol del 1.190% (de 0,1 a 1,6 DHD) y esomeprazol del 2.707% (de 0,03 a 0,8 DHD) también tienen fuertes subidas en su consumo.

En relación a los medicamentos del grupo A02B, *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*, se han publicado diversos artículos que constatan el continuo incremento de su consumo en España<sup>162-165</sup>. Estos estudios, básicamente realizados a partir de datos de facturación de las recetas del Sistema Nacional de Salud, indican un aumento tanto de las dosis empleadas como del gasto generado<sup>163,164</sup>. En un estudio publicado por Carvajal y colaboradores en el año 1999, con el objetivo principal de comprobar si la terapia de erradicación de *H. pylori* había logrado disminuir el consumo de fármacos antiulcerosos, mostraba que el consumo de antiulcerosos en toda España dispensados al SNS, se multiplicó por cuatro en diez años, pasando de 5 DHD en el año 1988 a 19 en el año 1997<sup>162</sup>. Comparando estos datos con los datos de la provincia de Granada, se ha pasado de 38 DHD en el año 2000 a 85 DHD en el año 2005, es decir, se ha multiplicado el consumo en más del doble en los seis años que dura el estudio.

Hay que tener en cuenta que en los años del estudio de Carvajal no se habían promulgado todavía medidas concretas de control de precios de medicamentos con políticas específicas en el uso racional del medicamento. Este hecho es uno de los motivos por el cual

se realiza este trabajo en un ámbito provincial, ya que como se ha comentado, el objetivo general del mismo es el estudio del efecto que hayan podido introducir, tanto medidas nacionales como medidas andaluzas, en el gasto ocasionado por los antiulcerosos. Por lo pronto, se puede deducir que también en los años siguientes al estudio de Carvajal este incremento continúa. En el entorno de la provincia de Granada, a partir del año 2000 y hasta 2005 incluido, el consumo de medicamentos antiulcerosos aumenta en más del doble. En el año 2000, aproximadamente un 3,8% de la población de Granada (30.842 personas), utilizaba cada día la dosis diaria definida de un antiulceroso, llegando a superar el 8,4% (72.315 personas al día) en el año 2005, lo que representa un incremento del 120% en estos seis años.

Estos resultados se han realizado con recetas facturadas al Servicio Andaluz de Salud y la información facilitada no incluye las prescripciones realizadas para los beneficiarios de las mutuas ISFAS (Instituto Social de las Fuerzas Armadas) y MUFACE (Mutualidad de Funcionarios Civiles del Estado). No obstante, las recetas facturadas a estas dos entidades juntas no alcanzan ni el 7% anual para la provincia de Granada. Tampoco se tienen en cuenta los datos sobre la venta directa o sin receta médica (automedicación). Los resultados ofrecidos en este trabajo responden a la facturación efectuada, pero no al consumo realizado por los pacientes. Se debe de considerar que estos pacientes han podido incurrido en errores de dosificación o no han cumplido la pauta del tratamiento en su totalidad, dado que en muchas ocasiones se deja de tomar la medicación al mejorar los síntomas (incumplimiento).

Que hay grandes diferencias en la utilización de los distintos subgrupos terapéuticos seleccionados se manifiesta claramente en la evolución del número de DHD obtenidas en los resultados. Así, para los inhibidores de la bomba de protones, hay un incremento en DHD del 215% y para el resto de los antiulcerosos estos resultados son negativos, con -58% para los antagonistas H<sub>2</sub> y un -69% para el subgrupo Otros. Los antagonistas H<sub>2</sub> son desplazados por los IBP. Los IBP son fármacos que se han introducido con fuerza en el panorama medicamentoso, y cada año representan mayor cuota del total de la prescripción de antiulcerosos. Estos resultados concuerdan con los que se han encontrado publicados por otros autores y realizados en España en la década de los años 90, sobre todo en el aspecto relacionado con el incremento de los IBP<sup>162,164</sup>.

Se observa con todos estos datos, como los antiulcerosos han experimentado un crecimiento importante en los últimos años, en contra de lo esperado, si se considera que la implantación de la terapia de erradicación de *H. pylori* debería haber reducido el número de

tratamientos crónicos con antiulcerosos. El aumento de la utilización de antiulcerosos es un hecho constatado también en otros estudios<sup>162,165-174</sup>, por lo cual se han planteado dudas razonables sobre su utilización racional, y habría que preguntarse ¿su uso es correcto? Se han postulado varios motivos que pueden indicar a qué se debe este incremento en el consumo de este grupo que se van a ir analizando para poder orientar estrategias de racionalización<sup>175</sup>. Estos motivos se pueden agrupar, principalmente, en dos:

1. Cuantitativos: Incremento poblacional
2. Cualitativos: Nuevas evidencias y/o nuevas indicaciones

1. Incremento poblacional

El incremento en el consumo de IBP podría estar motivado por un aumento de la población. Efectivamente, la población española ha aumentado de 40.499.791 habitantes en el año 2000, a 44.108.530 habitantes a 31 de diciembre de 2005, lo que supone un incremento del 8,91%. Para la provincia de Granada, el aumento ha sido de 51.894 habitantes desde el año 2000 hasta el año 2005, lo que supone un incremento del 6%. Cuando se trabaja con DHD con el fin de eliminar el efecto del tamaño de la población, se observa, como se ha comentado anteriormente, que ha aumentado el consumo de antiulcerosos en un 215%. Este valor no se corresponde con el incremento en el número de habitantes, que tan sólo es del 6% en estos seis años de estudio.

2. Nuevas evidencias y/o nuevas indicaciones

Descartando que el aumento en el consumo sea debido a un aumento de la población, algunos expertos opinan que los incrementos interanuales en el consumo de estos fármacos antiulcerosos se podrían deber a que se introducen nuevas evidencias y/o nuevas indicaciones.

La industria intenta salvar sus dividendos extendiendo el uso de viejos medicamentos a nuevas indicaciones y bajar el umbral mínimo de enfermedad para iniciar los tratamientos<sup>176</sup>. Este parece el principal motivo por el que se justifica el aumento del consumo de antiulcerosos y dentro de ellos, del subgrupo IBP. Esta situación se ve favorecida por:

- a) los nuevos conceptos patogénicos de la enfermedad ulcerosa,
- b) la gastroprotección por AINE,
- c) la sobreutilización de los antiulcerosos y

- d) las ventajas que ofrecen unos principios activos frente a otros.
- a) **Por los nuevos conceptos patogénicos sobre la enfermedad ulcerosa gastroduodenal.** Al ser incuestionable la infección por *H. pylori* en la patogenia y en la recidiva de la úlcera péptica, uno de los tratamientos erradicadores más empleados actualmente es la combinación de omeprazol y dos antibióticos. Además, de que por otros estudios también se ha demostrado que las dosis estándar de antagonistas H<sub>2</sub> son mucho menos efectivas que las dosis estándar de los IBP<sup>177</sup>, lo que explicaría, en parte, el incremento del consumo de los fármacos IBP.
- b) **Por nuevas indicaciones autorizadas por la administración** como es la prevención y tratamiento de la gastropatía por AINE. En algunos estudios se muestra una relación potencial entre el consumo de AINE y el consumo de antiulcerosos. Podría decirse que el uso injustificado de estos fármacos en la prevención de la gastropatía por AINE es muy elevado<sup>168-171</sup>. Esto podría explicar el hecho, aparentemente contradictorio, del aumento de esta prescripción en antiulcerosos en Granada, a pesar de la introducción de la terapia erradicadora de *H. pylori*<sup>17,162,168,169,172</sup>.

En relación a los AINE, una nueva indicación aprobada para los IBP desde 1998, es tratamiento agudo de la úlcera gástrica inducida por AINE o prevención de la misma en pacientes de alto riesgo, que precisen seguir un tratamiento continuado con AINE durante el proceso de curación de la úlcera, aunque según algunos autores se utiliza simplemente al prescribir cualquier AINE, sin ningún otro factor de riesgo asociado<sup>47,172,179</sup>.

Desde el año 2000 hasta el año 2005, a nivel nacional, el grupo terapéutico M01A: *Antiinflamatorios no esteroideos solos*, ha aumentado en el número de envases utilizados en un 31%<sup>180</sup> y el incremento en el número de envases de IBP utilizados en España ha sido de un 143% y para la provincia de Granada de un 184%. Este valor del 31% en AINE no explicaría el gran incremento de los antiulcerosos pero ayudaría, junto con los demás motivos que se están tratando en esta discusión, a aclarar el aumento alcanzado.

Por otro lado, entre las indicaciones autorizadas en España para los antagonistas H<sub>2</sub> no se encuentra la profilaxis de lesiones gastrointestinales inducidas por AINE<sup>170</sup>, lo que podría seguir sumando causas que explicarían estas diferencias encontradas en

el consumo de cada subgrupo terapéutico en este estudio. Estas diferencias se confirman si se comparan con resultados de otros trabajos donde existen evidencias de que los antagonistas H<sub>2</sub>, en particular famotidina y ranitidina, pueden reducir la frecuencia de las úlceras duodenales, pero no de las gástricas, que son las más habituales entre las inducidas por AINE. Tampoco se conoce que eviten las complicaciones más preocupantes que se asocian al uso de AINE, caso de hemorragias gastrointestinales o perforaciones, a diferencia de lo que ocurre, por ejemplo con los IBP o con misoprostol, que si presentan este perfil. En cuanto a misoprostol, se admite desde 1998, que los IBP sean una alternativa aceptable a este principio activo<sup>170</sup>.

Si se continúa con los datos del número de envases utilizados, tanto los medicamentos antagonistas H<sub>2</sub> como el principio activo misoprostol han disminuido en estos años un -58% y un -81%, respectivamente. Cifras que también se podrían sumar a las del incremento del número de envases de AINE (31%) para poder explicar el incremento en el consumo de IBP.

- c) **Sobreutilización** de este subgrupo terapéutico. Uno de los factores barajados con mayor peso es la sobreutilización de este grupo farmacológico, utilizándose en indicaciones no admitida, entre las que cabría destacar la dispepsia funcional<sup>181</sup>.

La prevalencia de dispepsia se sitúa en los países desarrollados entre el 25-50% de la población. Esta disparidad en los datos refleja básicamente diferencias de criterio en la clasificación de dispepsia, por ejemplo, en muchos estudios se incluye a la enfermedad por reflujo gastroesofágico como dispepsia y correspondería a un 10-15% de estos pacientes.

De este gran volumen de pacientes, no más del 25% presentan una dispepsia ulcerosa, mayoritariamente relacionada con la infección de *H. pylori*. La evidencia disponible indica que la terapia erradicadora de esta bacteria no tan sólo cura sino que reduce las recidivas del 60% al 3-5%, aproximadamente. Pero, también encontramos que en más del 60% de los pacientes dispépticos no se puede objetivar ninguna causa orgánica que justifique sus síntomas y son clasificados como pacientes con dispepsia funcional y que acaban siendo consumidores crónicos de antiulcerosos cada vez más potentes<sup>175</sup>.

Este consumo tan elevado conduce a la sospecha de que no tan solo se está tratando la enfermedad por reflujo gastroesofágico con IBP, como debería ser, sino

que también se utilizan estos medicamentos para paliar los síntomas de pirosis ocasional que podrían ser tratadas con éxito con antiácidos simples, tipo almagato<sup>175</sup>. Y aún más, si según alguna publicación donde se estudiaba el uso de fármacos para el tratamiento de la pirosis, el número con un control adecuado de la misma era mucho mayor con omeprazol que con otros tratamientos<sup>177</sup>.

Al estudiarse este fenómeno se observó que los médicos atribuían el rápido, y aparentemente injustificado, incremento en la prescripción de IBP a las demandas de los pacientes, y se comprobó que, en efecto, el aumento en la prescripción fue, en su mayor parte, iniciado por los pacientes influenciados por el medio o los contactos sociales. Una vez iniciado el tratamiento, los pacientes experimentaron una mayor efectividad por parte de estos fármacos que por otros que habían probado previamente y expresaron su preocupación sobre dejar de tomar IBP o cambiar a otro fármaco<sup>23</sup>.

Los productos que se emplean para combatir la acidez gástrica o pirosis ocasional constituyen un mercado enorme, aunque con evolución negativa por la influencia de estos nuevos enfoques terapéuticos. Así, en los datos encontrados relacionados al mercado de antiácidos, desde el año 1999 hasta el año 2004, también seis años, ha disminuido su consumo en número de envases en un -30%<sup>182,183</sup>. Más valores negativos, que se sumarían a los anteriormente vistos.

- d) **Ventajas farmacológicas** También, otra causa de que todos los antagonistas H<sub>2</sub> disminuyan su consumo durante el periodo considerado, podría deberse a la mejor relación beneficio-riesgo o a las mejoras de tipo farmacocinético que ofrecen otros medicamentos del mismo grupo, caso de IBP. Lo mismo ocurre con el principio activo misoprostol. Las causas que se han apuntado como limitantes de la prescripción y del empleo de misoprostol, a parte de los efectos secundarios, que son más frecuentes que para el resto de los subgrupos, es su incómoda pauta de administración, cuatro veces al día, y su contraindicación absoluta en el embarazo por ser abortivo. Es razonable pensar, por tanto, que las ventajas farmacológicas pudieran explicar una parte del aumento del consumo experimentado por los IBP<sup>162,165</sup>.

El diseño de estudios como el presente, meramente cuantitativos, no permite afirmar si estas causas estudiadas son el motivo del fuerte incremento de la prescripción de IBP. Para conocer la realidad de la utilización de los medicamentos, son sin duda necesarios estudios de indicación-prescripción<sup>171</sup>.

Como conclusión destaca que el incremento del grupo terapéutico *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico* tiene un gran impacto en el gasto de medicamentos, sobre todo a consta de los IBP. El principal resultado de este estudio es la observación de que los nuevos enfoques en el tratamiento de la úlcera péptica no han reducido el consumo de fármacos antiulcerosos. La explicación del incremento de su consumo, de una manera muy general, podría venir justificado por lo que se ha llamado “fiebre erradicadora de *H. pylori*” debido a la asociación de esta bacteria con patologías cardiovasculares muy distintas y más graves que las digestivas con que se había asociado inicialmente<sup>162</sup>, añadido a una mayor medicalización de problemas digestivos menores. También, hay que sumar algunos hechos ya comentados, como es la cronificación del tratamiento en muchos de los casos, junto con una mala indicación de los antiulcerosos ante determinados procesos como puede ser el abuso de AINE y el lugar prioritario que ocupan los IBP por el desplazamiento que sufren los antagonistas H<sub>2</sub>, como se tratará más adelante.

## **2.2.- EVOLUCIÓN DEL GASTO Y DEL NÚMERO DE ENVASES DE LOS MEDICAMENTOS ANTIULCEROSOS**

En la provincia de Granada, desde el año 2000 hasta el año 2005, en relación al gasto y al número de envases utilizados de los medicamentos antiulcerosos destaca que, hay un aumento total del 80% en el número de envases que está muy por encima del incremento en el gasto que sólo lo hace en un 3%. Que de todos los medicamentos antiulcerosos, el subgrupo más importante es el de IBP que tiene un incremento en el número de envases utilizados de un 184% con un gasto en euros de un 39%. También destaca que cuando se analiza por principio activo se comprueba que este incremento se debe sobre todo, al consumo de omeprazol. Con todos los IBP, excepto con omeprazol, si se compara el valor del incremento total del gasto con el valor de los envases, son cifras similares, es decir, si se consumen más envases se gasta más. Por el contrario, esto no se corresponde con omeprazol que aumenta solo el 0,5% en el gasto en euros y 202% en el número de envases; se consumen muchos envases en estos años y el gasto ha aumentado muy poco. Estos datos podrían ser debido a las medidas de control del gasto dictadas por las distintas administraciones sanitarias como se analizará en la discusión de los siguientes objetivos.

De una manera muy general, si se recuperan los datos de la evolución anual del grupo terapéutico A02B, *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*, que se han recogido, por un lado, en el *Consumo de Antiulcerosos en España y en Andalucía*, y por otro

lado, de los resultados obtenidos en el objetivo 2 en la provincia de Granada, se desprende que el número de envases utilizados a nivel nacional y provincial ha aumentado casi el doble en los 6 años de este estudio y se multiplica por 1,5 a nivel autonómico. Entrando en detalles de comparación del gasto en antiulcerosos tanto a nivel nacional, como autonómico o provincial se obtienen los siguientes resultados:

### Nacional

En España, el gasto generado por los medicamentos antiulcerosos ha ido variando desde cerca de 299 millones de euros en 1994, a más de 596 millones de euros en 2005, lo que representó un incremento total del 110%, más del doble en 12 años. En cuanto al número de envases en estos 12 años ha aumentado en un incremento total 150%, de 16,5 millones a más de 41 millones de unidades. Además, la importancia de este grupo terapéutico queda patente en la lista de los grupos terapéuticos con mayor consumo (en importe total) a través de receta para el Sistema Nacional de Salud ya que, desde el año 1994 hasta el año 2002 inclusive, el grupo terapéutico A02B ha ocupado el primer lugar en la lista, pasando a la segunda posición desde 2003, solo superado por los hipolipemiantes<sup>63-73</sup>. Este paso a segunda posición debe de estar motivado por las distintas políticas de control de precios, como se verá más adelante, ya que si se ordenan los grupos terapéuticos por número de envases en lugar de ordenarlos por gasto, en el año 2005 se consumieron casi 9 millones de envases más de IBP que de hipolipemiantes<sup>73</sup>.

### Autonómico

En el perfil farmacoterapéutico global de Andalucía desde el año 1997, expresado en consumo, se recoge que el gasto generado por este grupo terapéutico ha pasado, de unos 85 millones de euros en 1997 a casi 114 millones de euros en 2005, con un incremento total del 34%. En cuanto al número de envases de antiulcerosos consumidos en la comunidad autónoma se observa un incremento de un 70% desde el año 2000 hasta 2005, pasando de más de 5 millones y medio, a más de 9 millones de unidades consumidas. De igual forma que a nivel nacional, toma importancia el consumo de estos medicamentos, ya que se ha situado, según el año, en segunda o tercera posición, por orden de gasto, en la lista de los subgrupos terapéuticos más consumidos en Andalucía<sup>74-80</sup>.

Ahora es el momento de comparar los datos obtenidos en este trabajo de la provincia de Granada con los nacionales y autonómicos. Así, en Granada el gasto generado por los medicamentos antiulcerosos ha pasado de 12,25 millones de euros en el año 2000 a 12,60

millones de euros en 2005, lo que supone un incremento total del 3%, aunque en 2003 alcanzó el máximo de 13 millones de euros. En relación al número de envases consumidos de 560 mil en 2000 a llegar a estar por encima del millón de unidades en 2005 con un incremento total del 80%.

Al comparar periodos de tiempo similares, de 2000 a 2005, en cuanto al número de envases, mientras que en todo el territorio nacional hay un aumento en envases consumidos del 66%, en Andalucía es del 70% y en Granada es del 80%. Estos valores no se corresponden con el gasto ocasionado, aunque si que es cierto que hubo un incremento positivo en los tres valores nacionales, autonómicos y provinciales con un 8%, 4% y 3% respectivamente. Otra vez salen a relucir cifras de gasto mucho menores que las de los envases utilizados, debido a las distintas medidas de control de precios como pueden ser: promoción de genéricos, fijación de precios de referencia, prescripción por principio activo, utilización de indicadores de calidad... utilizados en la promoción del uso racional de medicamentos.

La importancia del subgrupo terapéutico A02BC, *inhibidores de la bomba de protones*, se refleja al comparar los datos sobre el consumo de este subgrupo a nivel nacional con los resultados obtenidos en la evolución anual del gasto para este mismo subgrupo en la provincia de Granada. Así, durante el periodo que va desde 2000 hasta 2005, el incremento en el gasto ocasionado por el subgrupo ronda el 40% tanto a nivel nacional como provincial. Si los datos son del número de envases consumidos también ha aumentado en más del doble, concretamente en un 143% en España y en un 184% en Granada.

Por el contrario, si los datos son del subgrupo A02BA, *antagonistas H<sub>2</sub>*, hay un descenso considerable y que es similar a nivel nacional como provincial. En las cifras del gasto el descenso alcanza un -75% y en envases consumidos un -53%.

Estos datos son suficiente motivo para centrar el estudio del consumo de los antiulcerosos en el subgrupo terapéutico de los inhibidores de la bomba de protones y en los principios activos que pertenecen a este subgrupo.

Que la utilización de antiulcerosos aumenta es una realidad, aunque en los últimos años se ha producido en el mundo una notable inflexión respecto a las tendencias farmacéuticas dominantes en los ochenta y noventa<sup>162,164,168</sup>. En esos años, las tendencias se caracterizaban por el desarrollo y comercialización de múltiples medicamentos innovadores que la sociedad recibía como soluciones idóneas para sus requerimientos crecientes en salud y calidad de vida, de forma que los crecimientos interanuales del gasto en medicamentos eran

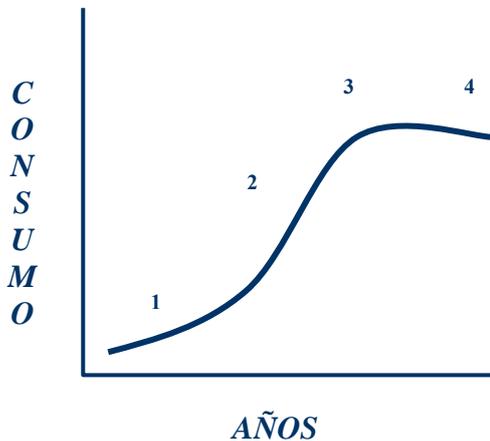
muy altos; superiores, incluso, a los vistos en este trabajo que se ha realizado a partir del año 2000. Los crecimientos en el consumo de antiulcerosos pasaron de multiplicarse por cuatro, como quedó recogido en el artículo, anteriormente mencionado, de Carvajal y colaboradores, realizado del año 1988 a 1997 en España<sup>162</sup>, a aumentar más del doble a nivel nacional y provincial y a no alcanzarlo a nivel autonómico como se ha recogido en los datos de este trabajo.

Se ha comentado anteriormente que la industria farmacéutica busca, además de nuevas moléculas más caras, nuevas indicaciones para salvar sus intereses.

1. Nuevos medicamentos más caros. En el subgrupo IBP se introducen nuevos medicamentos más caros que aumentan mucho el gasto. Como afecta la incorporación de nuevos medicamentos en el consumo de los antiulcerosos se discutirá en objetivos siguientes. Lo que si es cierto es que parece existir una tendencia entre los médicos a infravalorar los precios de los medicamentos. En una encuesta de ámbito nacional se preguntaba a los médicos el precio de ciertos medicamentos, observándose que un 38,1% eran subestimaciones<sup>167</sup>. Este estudio realizado en Granada, al igual que otros publicados<sup>166</sup> es de utilidad para identificar principios activos que pueden generar un mayor ahorro potencial, de manera que la actividad informativa y formativa sobre los prescriptores pueda centrarse en ellos. No se ha de sobrevalorar el aspecto económico de la prescripción. Se debe tener presente que el ahorro en sí no lleva necesariamente a la eficiencia, por lo que se deben diferenciar bien las mejoras en eficiencia de las intervenciones en recorte de gastos. Prescribir menos no implica necesariamente prescribir mejor; una reducción del número de recetas o del precio medio por receta no implica una mejora en la calidad de la prescripción<sup>176</sup>.
2. Nuevas indicaciones. Ya se ha comentado en la discusión del objetivo primero como se han ido incorporando nuevas indicaciones para el grupo de los IBP. Las primeras indicaciones con las que se autorizó omeprazol en el año 1989 fueron *tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison*, y hasta el día de hoy se han ido incorporando por orden cronológico: *tratamiento y prevención de esofagitis por reflujo gastroesofágico, tratamiento de úlcera gástrica o duodenal asociadas a H. pylori y tratamiento profiláctico de la úlcera duodenal o gástrica inducida por AINE*<sup>179</sup>.

La industria farmacéutica para promocionar nuevos medicamentos y/o nuevas indicaciones de los fármacos necesita un proceso de difusión que pertenece a las etapas que,

según algunos autores, forman parte de la vida de un medicamento. La vida de un medicamento suele tener cuatro etapas que se pueden representar en una curva como la de la gráfica 2.1:



Gráfica 2.1: Etapas en la vida de un medicamento (González López-Valcárcel B. El valor del medicamento. En: I Foro sobre Innovaciones en Gestión Clínica y Sanitaria. El Escorial: Fundación Lilly. 2004)

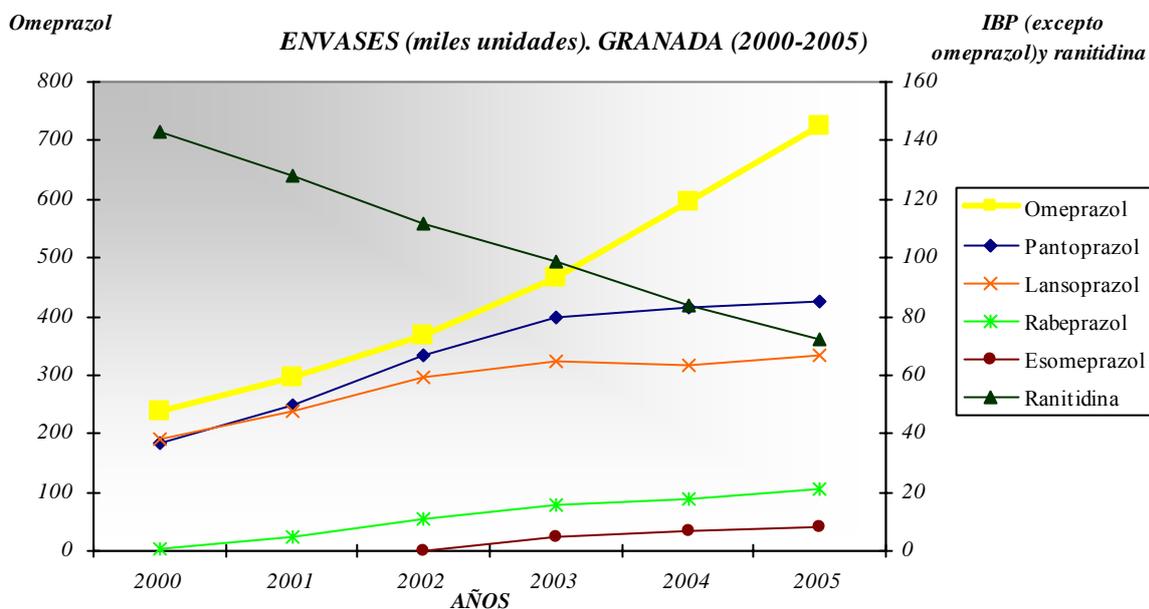
1. *Desarrollo* del fármaco.
2. *Difusión*: se produce por contagio dentro de la profesión, que es incluso más potente que la literatura médica.
3. *Dominación*. Los principios activos aparecen en guías, en pautas rígidas. En este momento se extienden a otras indicaciones que no estaban aprobadas cuando fueron comercializados.
4. *Desilusión*. Aparece cuando se incluye un tratamiento alternativo que sustituye al que se había establecido como estándar<sup>176</sup>.

Esta evolución queda patente al representar los datos del número de envases para cada uno de los principios activos del subgrupo de los IBP en Granada (gráfica 2.2) y los datos del número de envases de algunos principios activos antiulcerosos obtenidos de los informes publicados en la revista *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* desde 1995 sobre el consumo de medicamentos (gráfica 2.2). Se escogen los valores del número de envases, ya que el importe total en euros está sujeto a medidas de contención del gasto y saldría una gráfica con bajadas y subidas.

Estos datos se representan mediante un gráfico combinado con líneas en dos ejes para facilitar su comprensión, ya que es tanta la diferencia del consumo de omeprazol en relación a

los demás principios activos antiulcerosos que sería inapreciable observar la variación en cada uno de ellos. Por tanto, en un eje solo hay datos del número de envases de omeprazol y en el otro eje están recogidos los valores del número de envases de los demás antiulcerosos.

Hay que tener en cuenta que para la representación de la gráfica 2.2 solo se disponen de los valores desde 2000 hasta 2005, muy pocos puntos para poder representar la vida de un medicamento. Aún así, si se observa como los principios activos, lansoprazol y pantoprazol, al llevar más tiempo en el mercado, podrían estar en la etapa de *dominación* y, rabeprazol y esomeprazol, al ser más novedosos podrían estar todavía en la etapa de *difusión*. Omeprazol, a pesar de estar en el mercado más de 16 años, sigue estando en la etapa de *difusión*, y ranitidina en una etapa claramente de *desilusión*.

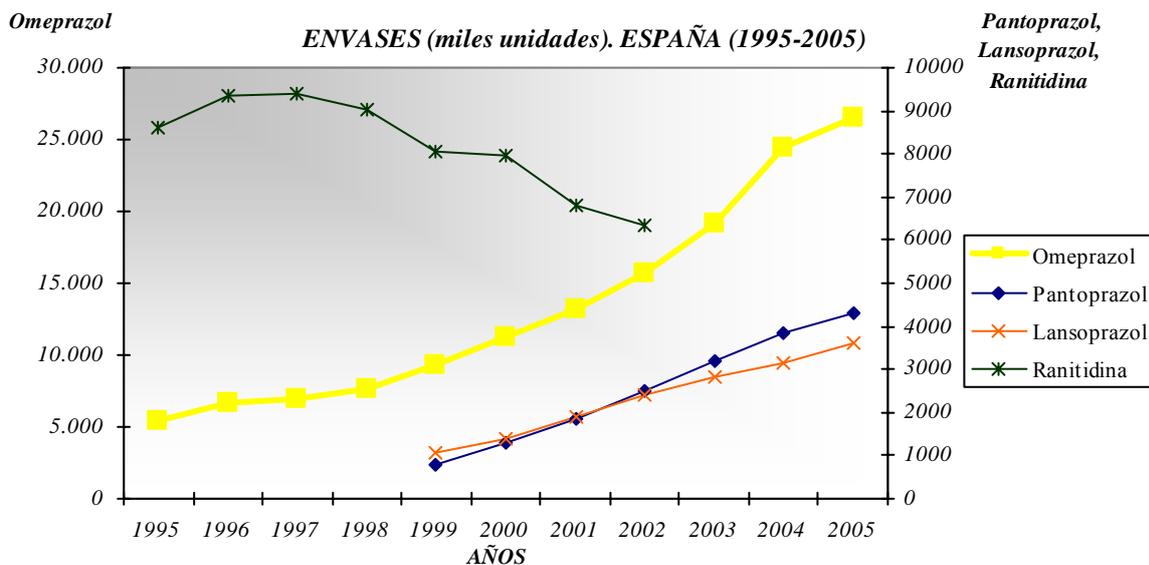


Gráfica 2.2: Número de envases consumidos (en miles de unidades) de ranitidina y de los IBP. Granada (2000-2005)

Comparando estos resultados con los datos a nivel nacional encontrados en la lista de los 35 principios activos más consumidos del Sistema Nacional de Salud, se puede representar gráficamente el número de envases consumidos. Solo se hace la comparación con ranitidina, omeprazol, lansoprazol y pantoprazol, ya que son los únicos datos obtenidos a nivel nacional en la bibliografía consultada. Para esta gráfica 2.3 si se han encontrado valores desde 1995, por lo que es más fácil estudiar las etapas en la vida de un medicamento (tabla 2.1).

SISTEMA NACIONAL DE SALUD				
Envases totales en miles de unidades				
AÑOS	RANITIDINA	OMEPRAZOL	LANSOPRAZOL	PANTOPRAZOL
1995	8.627	5.392	-	-
1996	9.343	6.641	-	-
1997	9.395	6.993	-	-
1998	9.043	7.618	-	-
1999	8.046	9.249	1.080	805
2000	7.967	11.216	1.383	1.305
2001	6.827	13.199	1.891	1.836
2002	6.349	15.720	2.385	2.480
2003	Desaparece de la lista	19.114	2.837	3.179
2004	“	24.429	3.162	3.824
2005	“	26.530	3.588	4.295

Tabla 2.1: Número de envases consumidos (en miles de unidades) de ranitidina, lansoprazol, pantoprazol y omeprazol. España (2000-2005)<sup>63-73</sup>



Gráfica 2.3: Número de envases consumidos (miles de unidades) de omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y ranitidina. España (1995-2005)

Quizá, si se hubiera dispuesto de datos de ranitidina desde 1982, año en que fue comercializada, hubiese salido la curva perfecta con las 4 etapas de la vida de un medicamento, ya que en la gráfica anterior se aprecia claramente como pasó por 3 de las 4 etapas: *difusión*, *dominación* y *desilusión*. Omeprazol, coincide con los resultados de la provincia de Granada, en que todavía está en la etapa de *difusión* y lansoprazol y pantoprazol

a nivel nacional parece que todavía están en la etapa de *difusión*, mientras que en Granada, gráfica 2.2, se ha visto que estarían entrando en la etapa de *dominación*.

El principio activo omeprazol estaría todavía en la etapa de *difusión* ya que cumple todos los motivos vistos hasta ahora que podrían indicar un aumento en su consumo:

- es el medicamento antiulceroso de elección como tratamiento erradicador de *H. pylori*,
- se han introducido nuevas indicaciones últimamente como por ejemplo para la prevención y tratamiento de la gastropatía por AINE,
- sufre una sobreutilización ya que se usa también con otros fines como paliar síntomas de pirosis ocasional, dispepsia...
- presenta ventajas farmacológicas frente a misoprostol o antagonistas H<sub>2</sub>
- y además es el principio activo calificado como indicador de calidad por parte de la administración sanitaria andaluza en los Contrato-Programa, con el objetivo de potenciar la prescripción del mismo frente a sus equivalentes terapéuticos. Tal vez sea este el motivo principal por lo que omeprazol sigue en la etapa de *difusión* y los otros IBP hayan entrado en la etapa de *dominación* como se discutirá en los siguientes objetivos.

Se puede concluir destacando que el número de envases de *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesfágico* aumenta por encima del gasto ocasionado por ellos. También que estos incrementos se deben fundamentalmente a los IBP y de estos principios activos aunque el causante del mayor consumo es omeprazol, los culpables del incremento en el gasto son el resto de los IBP, al ser tratamientos más caros. Omeprazol es el único principio activo del grupo que desde el año 2002 tiene establecidos precios de referencia hasta el año 2007, que se incorpora a los conjuntos con precios de referencia también lansoprazol. Por este control de precios, junto con otros que se verán mas adelante, por parte de la administración sanitaria, los incrementos del gasto están por debajo de los incrementos del número de envases utilizados.

### **2.3.- EFECTO DE LAS MEDIDAS ADMINISTRATIVAS Y EL USO DE GENÉRICOS**

Para comprobar el motivo por el cual existe esa diferencia entre los incrementos totales del gasto en euros y de los envases utilizados de los medicamentos antiulcerosos, un 3% y un 80% respectivamente, se ha analizado por una parte, el efecto de las distintas

políticas de contención del gasto por la administración sanitaria, y por otra parte, el uso de genéricos desde que aparecen en el mercado farmacéutico.

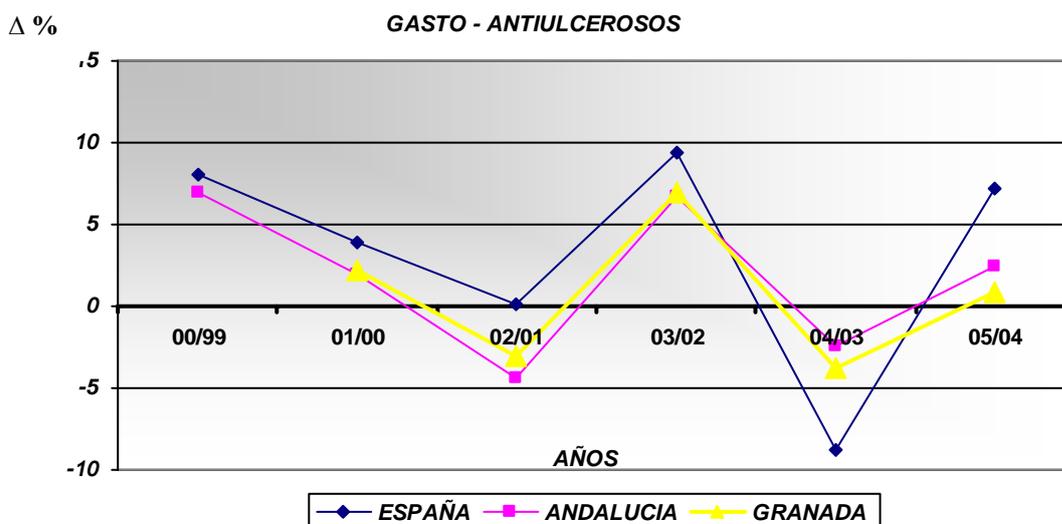
Para la provincia de Granada, las distintas medidas administrativas, tanto nacionales como autonómicas, sobre política de control de precios de los medicamentos se han dejado notar con fluctuaciones de subidas y bajadas prácticamente cada año en los medicamentos antiulcerosos. Es decir, parece que solo son efectivas a corto plazo, por lo que se deben actualizar con cierta frecuencia. En relación a los incrementos en el gasto de un año respecto al año anterior: en el año 2001 aumenta en 2,23%, en 2002 disminuye un -3,15%, vuelve a subir en 2003 con un 7,08%, para volver a descender en 2004 con un -3,87% y en el último año estudiado, 2005 aumenta 0,87%.

En el supuesto de que no se hubieran aprobado en estos seis años ninguna política de control de precios, tal vez el incremento del gasto hubiera sido también del 80%, en lugar del 3% conseguido. Se podría calcular el ahorro que han supuesto estas medidas utilizando el valor del 80% en lugar del 3%. Así, se ha conseguido un ahorro total de 9.800.936€ en la provincia de Granada (más de un millón y medio de ahorro anual), y sólo para el grupo terapéutico de medicamentos antiulcerosos.

También, la puesta en el mercado farmacéutico de Especialidades Farmacéuticas Genéricas (ahora denominadas Equivalentes Farmacéuticos Genéricos) consigue reducir el precio medio de los envases de los medicamentos del grupo al que pertenecen, con el consiguiente ahorro en el gasto total. El ahorro hubiera sido importante en la provincia de Granada si en estos años sólo se hubiesen facturado EFG en vez de marcas. Para omeprazol en el año 2000 se habría conseguido el valor más alto de ahorro con más de un millón de euros y en el año 2003 el ahorro se acercaría a 850 mil euros. Para lansoprazol, en el año 2005, cuando aparecen los genéricos, se habría conseguido ahorrar más de 434 mil euros.

### **2.3.1.- Medidas administrativas del control de precios de los medicamentos antiulcerosos**

De los resultados recogidos se desglosa, que hay dos descensos importantes en la línea del incremento interanual del gasto en antiulcerosos en la provincia de Granada. Estos descensos están situados en el año 2002 respecto a 2001 (-3,16%) y en 2004 respecto a 2003 (-3,87%). Coinciden con los años en los que también hay descensos interanuales del consumo de antiulcerosos a nivel nacional y autonómico, como muestra la gráfica 2.4



Gráfica 2.4: Incrementos interanuales del gasto del grupo terapéutico A02B en España, Andalucía y Granada (2000-2005)

Desde el año 2000 hasta el año 2005, los años en los que han ocurrido estas bajadas se corresponden con las siguientes medidas de contención del gasto adoptadas por las distintas administraciones sanitarias:

- El primer descenso se observa en el año 2002 respecto a 2001. Hay un descenso interanual del gasto del -4,36% a nivel autonómico y del -3,16% a nivel provincial y a nivel nacional aunque hay un incremento, solo es del 0,17%. Estos datos se corresponden con las siguientes políticas en el control del gasto:
  - la Orden SCO/3215/2002, de 4 de diciembre, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia y
  - la Resolución del Ministerio de Sanidad y Consumo de 11 de mayo de 2001 sobre bajada de una media del 15% de los precios de 5 principios activos: atenolol, ciprofloxacino, enalapril, famotidina y omeprazol, entre los que se encuentran dos principios activos antiulcerosos<sup>121</sup>.
  - En el año 2001 en Andalucía, entra en vigor el Acuerdo para la prescripción por principio activo fijando un valor de precio máximo para cada sustancia. Se deja notar sobre todo a partir de 2002<sup>99</sup>, lo que explicaría, en cierta medida, la diferencia entre el dato nacional (0,17%) y los datos andaluces (-4,36% y -3,16%).
- La segunda caída en el gasto recogida en la gráfica 2.4 corresponde al año 2004 respecto al año 2003 y coincide con la entrada en vigor, en enero de 2004 de la Orden

*SCO/2958/2003 sobre nuevos conjuntos y se aprueban sus precios de referencia con nueva redacción según la Ley de Cohesión y Calidad del SNS.* Hay un descenso interanual en el gasto del: -8,83% en España, -2,45% en Andalucía y -3,87% en Granada.

Desde 2000 hasta 2005, se han sucedido una serie de actuaciones que han conseguido controlar el gasto a través de recetas en unos límites desconocidos. Si se utilizan los datos del consumo nacional, autonómico y provincial en este periodo de tiempo, se observa como en 2005 el gasto en antiulcerosos es similar al gasto en antiulcerosos en el año 2000 ó 2001. En España en el año 2000 se gasta 551 millones de euros y en 2005 son 553 los millones de euros consumidos en antiulcerosos; en Andalucía, son 114 millones de euros los que se consumen tanto en 2001 como en 2005; y en Granada ocurre lo mismo pero con 12,5 millones de euros consumidos en antiulcerosos.

Esta moderación tiene causas sucesivas, que van desde la aplicación de los precios de referencia, como se ha comprobado en los párrafos anteriores, hasta la rebaja de precios industriales propuesta por decreto en el año 2004<sup>119</sup>, pasando por políticas de gestión de las comunidades autónomas, como por ejemplo las de Andalucía, con la implantación de los precios máximos y la prescripción generalizada por principio activo<sup>184</sup>.

La entrada en vigor del *RD 2402/2004* de rebaja en el margen del precio de los medicamentos, con una rebaja del 4,2% en 2005 y del 2% en 2006, inició una tendencia a la moderación en el gasto público en medicamentos que ha reducido al crecimiento de la factura nacional desde el 11,02% en el que se situaba en abril de 2004 hasta 5,86% con el que se ha cerrado 2006<sup>185,186</sup>.

Andalucía, sigue siendo la comunidad autónoma con un menor crecimiento en el gasto en medicamentos en los últimos años, de forma que la media interanual andaluza en 2006 se sitúa en el 5,44% mientras que la media nacional es del 5,86%. Estos resultados parece que son fruto de las iniciativas impulsadas para fomentar el uso racional del medicamento, como queda recogido en los distintos textos de los Contrato-Programa, y de la implicación de los profesionales sanitarios para conseguir una mejor utilización de los fármacos<sup>187</sup>. Entre estas iniciativas destaca, por la importancia que adquiere el colectivo farmacéutico desde el año 2001, el sistema de precios máximos (llamados precios menores desde marzo de 2007), en la prescripción por principio activo. A finales de ese año, solo el 2,72% de las prescripciones mediante receta se realizaba por principio activo, pasando en 2005 a un 63% de las recetas prescritas<sup>80</sup> y alcanzando el 70% en el año 2006<sup>188</sup>. La prescripción por principio activo, en el

fondo es economicista: no importa que se dispense un medicamento de marca o un genérico, lo importante es que lo que se dispense sea lo más barato. Cabe argumentar que con esta estrategia se consigue un doble valor, por un lado el económico, como se está demostrando y por otro lado educativo, al acostumbrarse los pacientes, poco a poco, a hablar por principio activo<sup>189</sup>.

Al comparar los incrementos interanuales del grupo terapéutico A02B, obtenidos en Granada, Andalucía y España se comprueba como esta medida autonómica está siendo efectiva (gráfica 2.4). Desde el año 1999 hasta el año 2005, el incremento interanual es menor en Andalucía y Granada, que a nivel nacional. En el año 2004 si es mayor el descenso en el SNS en relación a los demás, ya que alcanza la cifra del -8,83%, frente al -2,45% del SAS y -3,87% en Granada, pero podría ser porque en este año, el cálculo de los incrementos interanuales de los subgrupos terapéuticos respecto a 2003, como se había realizado en años anteriores por parte del SNS, no se puede tener en cuenta exactamente, debido a la puesta en marcha en 2004 de la nueva clasificación ATC que no se correspondería exactamente con la clasificación anatómica vigente hasta diciembre de 2003. El subgrupo terapéutico *inhibidores de la bomba de protones*, según la Clasificación Anatómica de Medicamentos pasó de estar clasificado como A02B3A en 2003, a A02BC en 2004, según la Clasificación Internacional ATC<sup>81-82</sup>.

En cuanto al número de envases consumidos, todos los incrementos interanuales son positivos, es decir cada año se consumen más antiulcerosos. Los incrementos en la provincia de Granada crecen a un ritmo más continuo que en el resto de España y de Andalucía, con un incremento que ronda el 13% cada año.

Según datos presentados en el Foro de Farmacéuticos Españoles, organizado en el año 2005, la primera orden de precios de referencia produjo una caída de los precios del mercado de genéricos del -33%, la más acusada. A ésta le sigue la provocada por la *Orden 2958/2003*, de un -23%<sup>190</sup>. Estas caídas sirven para explicar los datos del principio activo omeprazol, que en España experimentó en el año 2004, año en el que todas sus presentaciones entran a formar parte del sistema de precios de referencia, un descenso del -25% en el gasto con respecto a 2003 (de 293,62 a 220,05 millones €), con un aumento en el número de envases del 27,8%. En el año 2005 se incrementa el gasto en sólo un 1,21% llegando a alcanzar casi los 223 millones de euros, con un incremento en el número de envases facturados del 8,62% (26 millones y medio de unidades)<sup>79</sup>. En Granada, según los resultados de la evolución anual del

gasto en euros, de los principios activos IBP, el descenso en 2004 en el gasto no fue tan acusado como en el nacional con sólo un -2,05%, pero el aumento en los envases sí que coincide, 27,1%. En el año 2005, el gasto se incrementa en 8,30% y los envases en 21%, muy por encima de los datos en España; se consume más y por tanto, se gasta más.

No obstante, el gasto en medicamentos en recetas aumenta pese a todas las medidas adoptadas: precios de referencia, prescripción por genéricos, prescripción por principio activo... quizá sea, como han comentado algunos expertos, a que el impacto de estas medidas queda absorbido en valores relativos, transcurrido uno o dos años de su entrada en vigor<sup>184,191-193</sup>. Esta reflexión queda demostrada en la gráfica 2.4 del gasto y en las distintas leyes, órdenes y decretos de la administración sanitaria que suelen aparecer publicados con periodicidad anual; primero se intenta controlar el gasto con variaciones de precios de referencia y en vista de los resultados, para evitar un nuevo repunte del gasto, se disminuyen los márgenes de la industria, distribución y oficinas de farmacias<sup>184,194</sup>. Los primeros precios de referencia entraron en el mercado farmacéutico español en 1997 con la *Ley de Acompañamiento de los Presupuestos* y en 2000 se pusieron en funcionamiento para mejorar la situación del gasto público en medicamentos cuyo crecimiento era una noticia recurrente<sup>194</sup>, y a pesar de esto, se volvió a redactar en la *Ley de Cohesión y Calidad* en 2003 y darle forma con la *Ley de garantías y uso racional de los medicamentos* en 2006<sup>195</sup>. Es decir, la política de precios de referencia no ha logrado contener el gasto, ya que si bien en un momento inicial consigue una reducción considerable, esta se va mitigando hasta compensarse totalmente volviendo a su senda de crecimiento<sup>193</sup>.

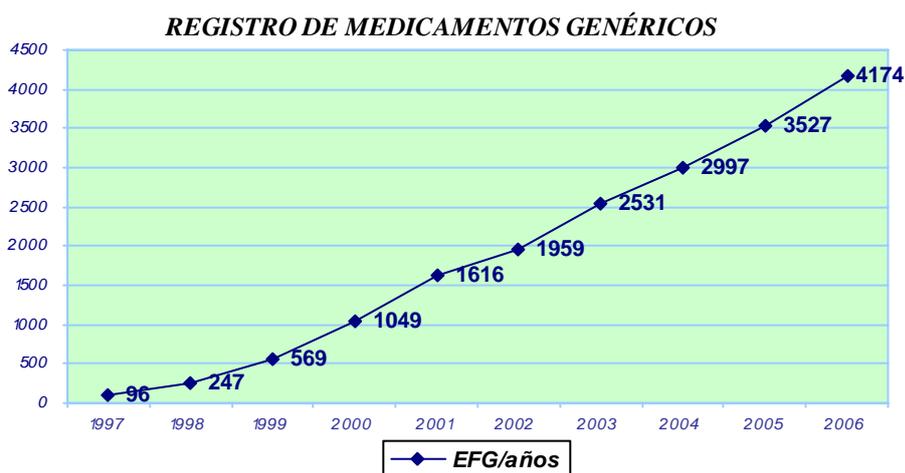
### **2.3.2.- Utilización de medicamentos genéricos antiulcerosos**

Como se ha visto a lo largo de la discusión de este objetivo, una de las medidas para el control del gasto ha sido la autorización de especialidades farmacéuticas genéricas una vez que ha caducado la patente del medicamento innovador y que tienen una puesta en el mercado con un precio muy por debajo del precio del medicamento original. La promoción de EFG tiene como objetivo aumentar la competencia en precios en el mercado farmacéutico<sup>164,195,196</sup>.

El consumo de medicamentos genéricos en España ha sido históricamente muy pequeño. Ha ido creciendo en los últimos años gracias a las campañas de las administraciones sanitarias. A pesar de esto, los datos de 2004 nos sitúan en los últimos lugares de la Unión Europea de 15 países<sup>189,197</sup>. En 2002, la participación de las EFG en volumen en países como el Reino Unido o Alemania superaba el 30%, cuando en España se mantenía en torno al

6%<sup>194,198</sup> y, aunque ya en 2006 la pequeña cuota de mercado que alcanzan los genéricos rompió la barrera del 10% alcanzando el 14,5%<sup>199</sup>, es una cifra bastante lejana al resto de países europeos<sup>197,200</sup>. En España, a pesar de esta cuota de mercado, el número de laboratorios fabricantes y comercializadores de EFG (más de 70), así como el gran número de presentaciones de EFG (más de 4.000) y las consecutivas bajadas de precios provocadas por las órdenes de precios de referencia (un 25% de media en la *Orden 2958/2003*) están generando una gran competencia y complejidad en el mercado. Todo esto afecta a las oficinas de farmacia que pueden ver muy complicada la gestión para dar una correcta atención a los pacientes y usuarios. Es por ello, que el farmacéutico como experto del medicamento, tiene que adoptar una participación más activa en lo que se refiere a la selección de medicamentos<sup>201</sup>.

Desde que en 1997 comenzasen a comercializarse los medicamentos genéricos en España, el registro de los mismos se ha incrementado cada año. De las 96 EFG registradas durante 1997 se ha pasado en diciembre de 2006 a 4.174 genéricos, de un total de 15.387 medicamentos. De ellos, 2.950 corresponden a los dispensados en las oficinas de farmacia, 814 son envases clínicos y 410 son de uso hospitalario. El ritmo de crecimiento de los registros durante estos 10 años ha sido continuo, como queda recogido en la gráfica 2.5<sup>87,200</sup>. En el periodo de tiempo comprendido en este trabajo, 2000-2005, el incremento total de genéricos comercializados ha sido de un 234%.



Gráfica 2.5: registro de EFG por años <sup>87,200</sup>

Actualmente, en el grupo terapéutico A02B de medicamentos antiulcerosos, hay dieciséis principios activos comercializados. Hasta el año 2007, sólo eran cuatro los que tenían genéricos en el mercado farmacéutico:

- A02BA: famotidina y ranitidina
- A02BC: lansoprazol y omeprazol

En el año 2007, fuera del tiempo de estudio de este trabajo, se han comercializado también genéricos de pantoprazol.

Cada uno de los cuatro antiulcerosos motivo de estudio, reúnen nada menos que 62 formatos de media con EFG comercializadas.

Para los principios activos del subgrupo IBP que contienen genéricos entre sus presentaciones, como son omeprazol y lansoprazol, hay un desplazamiento del consumo de los medicamentos de marca por las EFG.

También, en los datos de la evolución anual del gasto y de los envases de los medicamentos, tanto de marcas como de genéricos que contienen omeprazol se demuestra claramente, que se está consiguiendo el deseado control del gasto: cuando entra en vigor el *Real Decreto de precios de referencia* hay un desplazamiento del consumo de medicamentos de marca por los genéricos. En el caso de omeprazol, en el año 2004 respecto a 2003 hay un mayor descenso en los datos de incrementos interanuales tanto del gasto (-48%) como del número de envases consumidos (-24%) de las marcas con este principio activo, aunque el descenso no es tan acusado en el número de envases que en el gasto ocasionado por ellos.

Fomentar la competencia de precios en el mercado de medicamentos es una medida eficiente de contención de costes a corto plazo. Desde el punto de vista de las autoridades sanitarias, el sistema de precios de referencia está funcionando bastante bien, pues además de proporcionar un ahorro hace descender, hasta casi igualarlos el precio, tanto de los medicamentos de marca como de los genéricos. Hecho que se manifiesta en este trabajo en las cifras de la evolución anual del precio medio por envase de las marcas y de los genéricos con omeprazol donde el precio medio de los genéricos con omeprazol en el año 2005 llega a 8,01€ y el de de las marcas a 9,11€. Esta información se reafirma con un análisis presentado en el Foro de Farmacéuticos Españoles organizado en el año 2005, donde comunicaba que el precio medio de las EFG ha experimentado desde el año 2000 un descenso del -54%<sup>190</sup>. En estos resultados, mencionados anteriormente, el precio medio de los genéricos con omeprazol ha disminuido en un -73%, de 29,37€ a 8,01€, en el mismo periodo de tiempo. El precio medio de los medicamentos de marca con omeprazol también han disminuido un -63%, de 24,49€ a 9,11€. Esta circunstancia es, precisamente, la que hace que el mercado de genéricos se

estabilice o se pare, ya que no hay ninguna razón económica para dejar de prescribir y dispensar marcas<sup>193,196</sup>.

Con estos resultados de la evolución anual del precio medio por envase de las marcas y de los genéricos, tanto de omeprazol como de lansoprazol se coincide con otros estudios<sup>178,200</sup>, que gracias a la aparición de los genéricos y a la disminución del precio medio del envase se conseguiría un importante ahorro potencial por años, si solo se hubiesen prescrito genéricos de omeprazol y genéricos de lansoprazol. Para ilustrar este comentario, sirve el ejemplo de lansoprazol, ya que si sólo se hubiesen dispensado EFG de lansoprazol en el año 2005, en la provincia de Granada se habría ahorrado cerca de medio millón de euros. O si solo hubiese sido omeprazol EFG en el año 2002, cuando se alcanzó el valor más alto, se habría ahorrado el sistema sanitario público granadino más del millón de euros.

Según AESEG, Asociación de Fabricantes de Sustancias y Especialidades Farmacéuticas Genéricas, lo conveniente sería establecer un tope para la rebaja de las marcas, que sería el precio de referencia, y que los genéricos fuesen un 10% más baratos. Los ahorros en el gasto en medicamentos se producen tanto por el incremento de cuota de mercado de los genéricos como por la reducción de precios de las marcas hasta el precio de referencia<sup>193,194</sup>. Si se permite que baje el precio de la marca al nivel del genérico se produce una rebaja coyuntural del gasto, como ha quedado demostrado en las tablas de precio medio por envase, pero posteriormente se trasladaría la prescripción a moléculas nuevas<sup>194</sup>. La comercialización de nuevos principios activos o nuevas formas farmacéuticas ya viene siendo advertido por distintos observadores, gracias a experiencias anteriores, en base a que si el nuevo sistema de precios de referencia no viene articulado de un plan integral de medidas de contención, habría de provocar una reacción comercial de los laboratorios para compensar en lo posible los perjuicios que les origina tal sistema<sup>197</sup>. Es lo que se ha denominado “*efecto rebote*” y se razonará más extensamente en la discusión de los objetivos siguientes<sup>202</sup>.

Pero la estrategia de implantación de una medida de este tipo pasa por asegurar la equivalencia en seguridad y efectividad entre los diferentes medicamentos disponibles en el mercado y que esté garantizada por la Agencia Española de Medicamentos<sup>166,198</sup>. Los medicamentos pueden ser equivalentes farmacéuticos, es decir, compartir el mismo principio activo, dosis o forma, pero pueden no ser equivalentes terapéuticos. En Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration) ha puesto en marcha estudios de bioequivalencia, que no se han promovido en España, y que muestran que dos medicamentos equivalentes

farmacéuticos pueden no ser equivalentes terapéuticos<sup>203,204</sup>. La FDA ha clasificado todos los genéricos en dos categorías A o B. Los genéricos aprobados por la FDA bajo la categoría A son bioequivalentes a los productos de marca. Los genéricos de clase B también pueden ser bioequivalentes, pero no se ha demostrado que lo sean<sup>204</sup>. Se debe proporcionar el medicamento al menor coste posible pero con la mayor calidad, seguridad y eficacia<sup>203</sup>.

Algunos gestores proponen que, ya que la aplicación de precios de referencia no tiene un efecto positivo a largo plazo y solo tiene un efecto positivo puntual sobre el mercado farmacéutico español, se favorezca la extensión de medicamentos genéricos por varios caminos<sup>197</sup>:

1. Fomentando los incentivos a los médicos en la prescripción de genéricos,
2. Incrementando la formación e información a los pacientes y
3. Promoviendo incentivos y la libertad de sustitución para los farmacéuticos<sup>189</sup>.

1. Incentivos a la prescripción de genéricos

Es necesario para la administración cambiar la percepción del genérico dentro del colectivo médico, y eliminar la desconfianza en la credibilidad en cuanto a su calidad y su equivalencia terapéutica mediante el desarrollo de estrategias de formación, educación e información sobre las garantías que estos medicamentos ofrecen. Las medidas adoptadas por la administración sanitaria deben ser complementadas con otras orientadas a fomentar la demanda de genéricos por parte de prescriptores y pacientes<sup>194</sup>.

La lealtad de marca de los médicos es un factor importante para explicar su comportamiento prescriptor al elegir entre productos bioequivalentes. La elección de un producto entre un grupo de medicamentos bioequivalentes depende de las preferencias del médico, de la medida en la que el médico internaliza la utilidad de ese medicamento en el paciente y de los beneficios que el médico percibe de la industria farmacéutica. Desde este punto de vista, la explicación de los resultados obtenidos en este trabajo coinciden con otros en que no se detecta lealtad de marca, ya que en estos datos anteriores se ha demostrado que se aumenta considerablemente la prescripción de EFG, a pesar de que la industria invierte grandes cantidades en fomentar la lealtad. Una explicación podría ser que los beneficios que perciben los médicos de las empresas son menos importantes que su percepción del beneficio terapéutico del fármaco<sup>191</sup>. En este estudio realizado en la provincia de Granada, el número de envases de genéricos de los principios activos que

tienen algún registro EFG ha ido creciendo en estos años, sobre todo a partir de 2004 que fue la entrada en vigor de la nueva orden de precios de referencia.

Se debe convencer o estimular al médico para que prescriba lo más barato, así como al paciente para que elija el medicamento más barato entre los ofrecidos, que es la aplicación del Convenio en Andalucía sobre la prescripción por principio activo desde el año 2001<sup>99</sup> y el nuevo enfoque de la *Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos*<sup>105</sup>. Estos controles sobre los facultativos y los incentivos para ellos generaría el consumo de unos recursos humanos y económicos añadidos, que aunque en este trabajo no se han tenido en cuenta, si que darían pie a otro estudio.

En cuanto a la prescripción por principio activo existe la creencia, desde el colectivo médico, que favorece el incumplimiento<sup>205</sup>. En la presentación de un informe técnico elaborado por el Instituto de Estudios Médicos Científicos (INESME) se cuestiona la prescripción por principio activo por la confusión que genera a los pacientes el hecho de que al prescribir por principio activo, reciben cada vez un envase y formato distinto, situación que facilita, según este informe, el incumplimiento del tratamiento<sup>203</sup>.

Los razonamientos que ofrecen grupos médicos, en relación a la adhesión de los pacientes a los tratamientos para oponerse a esta nueva política son poco convincentes, ya que la posibilidad de que la adhesión a la recomendación médica fuese porque el enfermo reciba un medicamento más barato en vez del medicamento original de marca, más caro, es mínima y estudios realizados sobre el tema han mostrado que la sustitución no afecta a la adhesión de una forma significativa<sup>194,206</sup>. También desde el colectivo farmacéutico andaluz, concretamente desde el Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, se cree que los inconvenientes de la prescripción por principio activo son escasos frente a sus ventajas económicas, clínicas y asistenciales. Por ello, pide medidas para minimizar los riesgos para la adherencia de los tratamientos, como la introducción de criterios de bioapariencia similar en medicamentos que tengan el mismo principio activo y la extensión de sistemas personalizados de dosificación y dispensación. Desde la profesión farmacéutica la prescripción por principio activo es racional, ya que el farmacéutico no puede soportar tantas presentaciones comercializadas de medicamentos sean de marca o de genéricos<sup>207</sup>.

2. Incremento del conocimiento y formación de los pacientes, potenciándolo, por ejemplo, en los medios de comunicación. Parece que el paciente no rechaza el consumo de

EFG<sup>87,190,196,208</sup>, si bien siguen siendo necesarias campañas de sensibilización en este sentido, especialmente en colectivos de avanzada edad<sup>194</sup>. Se debe inculcar al paciente que la calidad y la intercambiabilidad de los fármacos genéricos están demostradas y aseguradas. El médico tiene que participar en la aceptación de la sustitución del fármaco informando al paciente de que en la farmacia, tal vez le den un medicamento diferente, pero que su composición y seguridad es la misma. Así, se eliminarían parte de las dudas de los pacientes sobre la sustitución. El paciente debe ser informado acerca de los genéricos tanto a través de campañas informativas, como por el médico y el farmacéutico<sup>208</sup>.

### 3. Incentivos y libertad de sustitución para los farmacéuticos

Se requiere la colaboración estricta del profesional de la oficina de farmacia, y para ello sería necesaria la introducción de incentivos, al menos para remunerar la atención del farmacéutico al usuario (convencer al consumidor de que el genérico es igual que el producto original prescrito)<sup>87,170,194,209,210</sup>. En relación a incentivar al farmacéutico por la dispensación de medicamentos genéricos sería aceptable la medida que ha estado en vigor hasta marzo de 2005. A partir de esta fecha, el Ministerio de Sanidad y Consumo procede a la modificación del margen que las oficinas de farmacia percibían por la dispensación de medicamentos genéricos equiparándolos al del resto de medicamentos, pasando del 33% al 27,9%, para conseguir un precio inferior en un 5,1% en beneficio de los pacientes y del SNS<sup>119</sup>.

Las sustituciones indiscriminadas no les gustan a los médicos porque pueden crear confusión a los pacientes, principalmente en tratamientos crónicos y personas mayores. Se deberían establecer protocolos, en función de los tratamientos (margen terapéutico, cronicidad del mismo...) y de las características del paciente, que determinaran claramente las situaciones en las que se puede proceder a la sustitución de la prescripción<sup>194,211</sup>. Las sustituciones deberían permitirse siempre, excepto en unos casos perfectamente definidos y consensuados entre los médicos y los farmacéuticos<sup>86</sup>.

El farmacéutico, como agente dispensador, tiene una función clave en la contención de costes, que puede estar más o menos influenciada por el sistema de reembolso de la oficina de farmacia. Adicionalmente, dentro del marco de la llamada “atención farmacéutica”, junto con el agente prescriptor, desarrolla una función asesora y de control farmacológico esencial. Desde esta función puede ejercitar el fomento del consumo de

medicamentos genéricos y, paralelamente, fomentar la sustitución de genéricos de una forma amplia. Los efectos del sistema de precios de referencia en España pueden acabar confundándose con los efectos positivos derivados del esfuerzo del farmacéutico en la dispensación de genéricos<sup>208</sup> o en Andalucía en la dispensación del medicamento más barato cuando se prescribe por principio activo.

Se puede resumir la discusión de este objetivo con dos reflexiones apuntadas por expertos en el tema y que han quedado reflejadas en los resultados obtenidos en la provincia de Granada:

- El impacto de las medidas administrativas, como precios de referencia, queda absorbido en valores relativos, transcurrido uno o dos años de su entrada en vigor.
- En relación a los medicamentos genéricos también ha quedado demostrado el llamado “efecto rebote”. Si se permite que baje el precio del medicamento de marca al nivel del genérico se produce una rebaja coyuntural del gasto, que posteriormente podría trasladarse a la prescripción de nuevos principios activos o nuevas formas farmacéuticas. Reflexión que da pie a la discusión del objetivo siguiente.

Para evitar este control de precios artificial y/o ficticio se deben acompañar de un plan integral de medidas de contención<sup>193</sup>. En Andalucía, entre las líneas de actuación de los Contrato-Programa del SAS, destaca la “Promoción del Uso Racional del Medicamento” que se basa en una metodología de dirección por objetivos, donde se ponen en marcha todas las medidas necesarias tendentes a conseguir la utilización de los medicamentos más eficaces y eficientes y que también se tendrán en cuenta en el desarrollo de los próximos objetivos.

#### **2.4.- INFLUENCIA DE LA COMERCIALIZACIÓN DE NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y/O NUEVAS PRESENTACIONES**

Desde el año 2000 hasta el año 2005 solo se dan de alta dos nuevos principios activos antiulcerosos: esomeprazol y dosmalfato. Estos dos antiulcerosos no influyen en la desviación del consumo del principal antiulceroso que es omeprazol. Lo que si observa es que con la aparición de nuevos inhibidores de la bomba de protones ha ido descendiendo el consumo de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, como quedó recogido en apartados anteriores. También que las presentaciones más consumidas son las de mayor número de unidades por envase. Para omeprazol aunque salgan nuevas presentaciones y/o nuevas dosis, la presentación más

consumida es la de 20 mg 28 cápsulas que tiene un incremento total del 240%, con un incremento interanual medio del 28%.

Al contrario que lo ocurrido con omeprazol, para el principio activo lansoprazol la aparición de una presentación más cómoda de utilizar, comprimidos bucodispersables, en el año 2004, ha disparado su consumo con un 311% para 15 mg 28 comprimidos bucodispersables y 271% para 30 mg 28 comprimidos bucodispersables. Este aumento va unido a un detrimento de otras presentaciones con la misma dosis. A partir del año 2004 disminuye tanto la presentación de 15 mg 28 cápsulas y como la de 30 mg 28 cápsulas, con un -15% y un -2%, respectivamente.

Para evitar la política de control de precios de los medicamentos por parte de la administración sanitaria, vistas en la discusión de los objetivos anteriores, los laboratorios buscan incansablemente otras alternativas, como son: nuevas moléculas no sometidas a precios de referencia, formas farmacéuticas más novedosas e incluso envases con mayor número de unidades distintos a las comercializados<sup>194,196,212-214</sup>. Para los IBP, los laboratorios han buscado las tres alternativas expuestas, y así, sortear entrar en el sistema de precios<sup>175</sup>.

#### 1. Nuevos principios activos

Si se permite que baje el precio del medicamento de marca al nivel del genérico se produce una rebaja coyuntural del gasto, como ha quedado demostrado en la discusión del objetivo anterior, para posteriormente trasladarse la prescripción a moléculas nuevas<sup>194</sup>.

En la provincia de Granada, al igual que en otros estudios<sup>162,166-172</sup>, se ha observado un desplazamiento del consumo hacia nuevos inhibidores de la bomba de protones comercializados e introducidos en el tiempo en el que se desarrolla el mismo. En los resultados representados en la evolución anual de DHD de los antiulcerosos puede observarse el cambio del perfil de prescripción. Se hace visible como con la aparición de los nuevos IBP, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol y esomeprazol, coincide con un desplazamiento de los antagonistas H<sub>2</sub>, disminuyendo considerablemente el consumo de ranitidina y famotidina. Estos desplazamientos de los antagonistas H<sub>2</sub> por los IBP a nivel provincial también coinciden con los ocurridos a nivel nacional<sup>63-73</sup>, como quedó recogido en la lista de los 35 principios activos de mayor consumo en el SNS<sup>215</sup>. Incluso, hay un comportamiento similar para el resto de los países de Europa y también para Estados Unidos<sup>206,216</sup>.

Este desplazamiento por moléculas nuevas no ocurre con el primer IBP comercializado, omeprazol. Aunque se comercialicen nuevas moléculas en el grupo, la utilización de éste no disminuye, al revés, aumenta durante el tiempo que transcurre este estudio. A partir del año 2003, el uso de los nuevos IBP se frena y no siguen con el mismo ritmo ascendente que se observa con omeprazol. Así, mientras en el año 2004 y 2005, omeprazol tiene un incremento medio del 25%, el incremento para pantoprazol es solo del 2%, para rabeprazol del 12%, cifras por debajo de omeprazol siendo principios activos más novedosos en el tiempo. Para esomeprazol el incremento es del 58%, ya que solo llevaba dos años en el mercado. Lansoprazol sufre un descenso medio en estos dos años del -2%.

Todo apunta a que el mayor consumo de omeprazol estaría motivado por la promoción que se hace del mismo a partir de la adenda 2003 al Contrato-Programa 2001-2004 y que continua en la actualidad<sup>127,217</sup>. En esta adenda, en la promoción del uso racional del medicamento dice *que los hospitales y los distritos de atención primaria impulsarán entre sus facultativos la elección de omeprazol 20 mg frente al resto de IBP*, con el siguiente cálculo:

$$(\text{n}^\circ \text{DDD de omeprazol 20 mg/n}^\circ \text{ total DDD de IBP}) * 100$$

Para este indicador de calidad de prescripción se considera

- Valor óptimo:  $\geq 90\%$
- Valor mínimo:  $85\%$ <sup>127</sup>

En el Contrato-Programa 2005-2008 desaparece la dosis de 20 mg pero se mantiene que se impulsará la elección de omeprazol frente al resto de IBP con los mismos puntos de corte<sup>217</sup>.

## 2. Nuevas presentaciones:

Además de la investigación de nuevos principios activos, otra de las líneas de investigación de la industria farmacéutica es el desarrollo de nuevas presentaciones o nuevas formas farmacéuticas.

Para el principio activo omeprazol, en el año 2003, aparecen en el mercado farmacéutico las presentaciones de 40 mg y en el año 2004 la de 10 mg.

Las presentaciones de 40 mg tienen un incremento en su consumo considerable, de un 140% las de 14 cápsulas y de un 590% las de 28 cápsulas. Cabría esperar que este

aumento se viera reflejado en una disminución del consumo de otras presentaciones de omeprazol, lo cual no ocurre. Parece que son pacientes nuevos, un 0,7% de la población de la provincia de Granada o lo que es lo mismo, en el año 2005 casi 6.000 pacientes están siendo tratados con dosis de 40 mg al día, los que manifiestan problemas de esofagitis severa por reflujo gastroesofágico o con mala respuesta terapéutica en la curación de la úlcera péptica, que son las indicaciones aprobadas para las dosis de 40 mg por la Agencia Española de Medicamentos<sup>179</sup>. En Europa la prevalencia de la población con este tipo de esofagitis por reflujo se cifra en el 1-2 % de la población<sup>218,219</sup>.

Las indicaciones autorizadas para omeprazol de 10 mg son: para la prevención de las recidivas en pacientes con esofagitis erosiva cicatrizada, siendo la dosis recomendada de 10 mg una vez al día durante 6 a 12 meses y para pacientes con deterioro de la función hepática una dosis diaria de 10-20 mg es generalmente suficiente, debido al aumento de la biodisponibilidad y de la semivida plasmática de omeprazol<sup>179</sup>. Aunque su consumo aumenta con un 312% en dos años, no es significativo ya que, es solo un 0,09% en el año 2005, en el total de las DHD de las presentaciones de omeprazol.

En relación a lansoprazol, cuando aparecen las nuevas presentaciones de 15 mg y 30 mg con 28 comprimidos bucodispersables disminuye el consumo de las que ya existían previamente: 15 mg 28 cápsulas y 30 mg 28 cápsulas. En el año 2004, al mismo tiempo que aparecen los primeros genéricos en cápsulas, también aparecen los comprimidos bucodispersables (Flas<sup>®</sup>) más cómodos de administrar. Se observa como el consumo de 30 mg 28 cápsulas en el año 2005, aunque crece respecto al año 2000 en un 119%, decrece en un -2% respecto a 2004 y en la presentación de 15 mg 28 cápsulas se reduce en este año en un -19%. Por el contrario, las presentaciones bucodispersables ascienden en un año cerca del 300%. Con este principio activo, ocurre lo lógico, y es que al aparecer una nueva presentación, que además no está sometida a ninguna medida de contención del gasto, se dispare su consumo, en detrimento de otras presentaciones.

### 3. Envases con mayor número de unidades:

Para omeprazol son las presentaciones de mayor número de cápsulas por envase las que más se consumen. La presentación con **omeprazol 20 mg 28 cápsulas** es con diferencia la que más consumo ha supuesto en la provincia de Granada y mantiene su incremento de una forma más o menos constante a lo largo de los seis años de estudio, con un ascenso anual medio del 28%. La presentación con omeprazol 20 mg 14 cápsulas ha

ido disminuyendo a lo largo del tiempo, para ir ocupando su lugar la presentación con mayor número de cápsulas 20 mg 28 cápsulas. También, se observa un fuerte despegue de las presentaciones con 40 mg 28 cápsulas desde que aparece en el mercado con un 590% en el consumo total y por el contrario, sólo un 140% la de 40 mg 14 cápsulas. De 10 mg 28 cápsulas también aumentan en más del 312% en la DHD.

Es lógico que se utilicen las presentaciones con mayor número de unidades, ya que para la mayoría de las indicaciones autorizadas para omeprazol, como son: úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras gástricas, duodenales o erosiones gastroduodenales asociadas a un tratamiento de mantenimiento o no con AINE, en la generalidad de los pacientes la cicatrización tiene lugar dentro de las cuatro primeras semanas, 28 días<sup>179</sup>.

Al igual que con omeprazol, con lansoprazol las presentaciones más consumidas en Granada son las mayor número de cápsulas, de 15 mg 28 cápsulas y la de 30 mg 28 cápsulas, y apenas tiene repercusión en el consumo la presentación de menor tamaño que es la de 30 mg 14 cápsulas, que en los seis años de estudio ha sufrido un descenso del -63%. También, la posología recomendada es como mínimo cuatro semanas para la cicatrización de la úlcera<sup>179</sup>.

Algunos investigadores señalan un “desplazamiento” o “deslizamiento” de las prescripciones de unos medicamentos baratos a otros con las mismas características pero más caros y lo demostraban con omeprazol, cuyas ventas tras la aparición de los precios de referencia solo había aumentado un 0,5%, y pantoprazol, no sujeto a precios había aumentado un 23%<sup>202,209</sup>. Según los datos de la evolución del gasto de los IBP, en la provincia de Granada, tiene un incremento total del 0,5%, ya que está afectado de precios de referencia, y si seguimos con el ejemplo de pantoprazol se incrementa su consumo solo en un 4% si bien, el más llamativo sería rabeprazol con un 16% y sobre todo de esomeprazol con un 51%. La causa principal de esta diferencia entre los datos de pantoprazol, un 23% a nivel nacional y 4% a nivel provincial, podría ser, de nuevo, por el cumplimiento del indicador recogido en la adenda de 2003 y que continúa en la actualidad en cuanto al porcentaje de prescripción en DDD de omeprazol frente al total DDD de antiulcerosos<sup>217</sup>.

Sí que advirtieron estos observadores que de no producirse este “deslizamiento”, a partir de enero de 2005, los crecimientos interanuales del gasto medio por receta serían casi nulos, e incluso negativos<sup>202</sup> como queda materializado en la tabla 2.2, que es la resultante de calcular los incrementos interanuales a los precios medios en euros por envase por años en

Granada. Todos los principios activos tienen un incremento interanual negativo en 2005 respecto a 2004 excepto esomeprazol.

INCREMENTO INTERANUAL DEL PRECIO MEDIO POR ENVASE					
AÑOS	OMEPRAZOL	LANSOPRAZOL	PANTOPRAZOL	RABEPRAZOL	ESOMEPRAZOL
2001/00	-3,97 €	0,36 €	-0,22 €	1,55 €	
2002/01	-6,54 €	1,10 €	0,45 €	-0,55 €	
2003/02	-2,16 €	0,71 €	0,00 €	-1,51 €	0,44 €
2004/03	-2,74 €	0,43 €	0,16 €	-0,59 €	3,37 €
2005/04	-1,03 €	-4,31 €	-1,21 €	-1,57 €	11,90 €

Tabla 2.2: Incremento interanual del precio medio por envase. Granada (2000-2005)

También señalan estos observadores que las medidas autonómicas adicionales, que se han estado tratando a lo largo de esta discusión y que se seguirán relacionando más adelante en la discusión de los siguientes objetivos, están siendo determinantes en la contención relativa del gasto y que, sin ellas, el resultado no habría sido frenar los ritmos de crecimiento del gasto, sino acelerarlos por el “efecto rebote” que inducen<sup>202</sup>.

Reducir aún más el precio de los medicamentos, con independencia de su eficacia clínica, puede contribuir de forma directa a su desaparición del mercado y su sustitución por otros de introducción más reciente, de precio más elevado, y tal vez, de eficacia no superior como puede ocurrir con lansoprazol<sup>195</sup>.

Lo que está claro es que en relación al análisis de las tendencias de uso para los antiulcerosos y su modificación en función de la comercialización de nuevos principios activos y/o nuevas presentaciones:

- Hay un desplazamiento de los medicamentos antagonistas H<sub>2</sub> por los IBP.
- Gracias al impulso que se le da, por parte de la administración andaluza, a la prescripción de omeprazol 20 mg 28 cápsulas frente al resto de las demás presentaciones de los IBP, ésta crece a un ritmo constante sin que se vea afectada ni por la aparición de nuevos IBP, ni de nuevas formas farmacéuticas ni de nuevas presentaciones con mayor número de unidades.
- Para el principio activo lansoprazol, por el contrario, sí que influyen la aparición de nuevos IBP, nuevas formas farmacéuticas y el mayor número de unidades, ya que este principio activo no está promocionado ni impulsado por la administración andaluza.

## 2.5.- TENDENCIAS DE USO POR TIPO DE ASISTENCIA: PRIMARIA Y ESPECIALIZADA

Al comparar los datos del consumo de IBP en atención especializada con los de atención primaria, se observa que, en Granada y en el año 2005, por una DHD de omeprazol en especializada hay 26 DHD en primaria y para el *resto de los IBP* por cada DHD en especializada hay 12 DHD en primaria. Por supuesto, el consumo de IBP es mucho mayor en atención primaria que en especializada.

En relación a las novedades de IBP, agrupadas en esta discusión como *resto de los IBP* (lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol), existe la creencia que sus máximos prescriptores son los médicos especialistas y que los médicos de familia son menos innovadores. Es más, los médicos de familia se excusan para justificar su prescripción de novedades terapéuticas, en que la primera receta la instaura el médico especialista, pero el tratamiento lo tienen que continuar ellos.

Para evaluar si en Granada existen estas afirmaciones se comparan los datos para cada nivel de asistencia entre el mismo, en lugar de comparar un nivel con el otro. Según los resultados obtenidos en la provincia de Granada, en contra de lo esperado, parece que es atención primaria más prescriptora del *resto de los IBP* que atención especializada. No obstante, los incrementos aún siendo mayores no son muy significativos, así por ejemplo para atención primaria en el año 2001 el incremento es del 37% y del 33% para especializada, en 2002 es del 37% y del 33%, respectivamente. Esta mayor prescripción en atención primaria de estos nuevos IBP ocurre hasta el año 2005, a partir del cual se igualan los incrementos interanuales en los 2 niveles asistenciales, con un 4,7% aproximadamente, respecto al año 2004. Los incrementos totales en los seis años de estudio han sido del 147% para atención primaria y 93% para especializada.

Algunos investigadores indican que la promoción del medicamento genérico a nivel nacional y la prescripción por principio activo en el modelo andaluz, se había polarizado solo en el primer nivel asistencial. Esto es sobre todo, porque los centros de salud concentran más del 90% de la prescripción de medicamentos, pero no pasa desapercibido, que hay una cantidad importante de recetas que es inducida desde el sector hospitalario<sup>174,194</sup>.

Con frecuencia, se ha criticado la poca implicación en los planes de ahorro de algunos sectores hospitalarios, como las urgencias y las consultas externas ambulatorias. Hoy está

perfectamente establecido en la farmacia hospitalaria, que un modelo de gestión clínica de la farmacoterapia debe contemplar la sustitución terapéutica por genéricos y la prescripción por principio activo y que su actuación debe estar basada en el establecimiento y seguimiento de protocolos terapéuticos<sup>194</sup>.

En la provincia de Granada, al ser el subgrupo terapéutico A02BC de medicamentos inhibidores de la bomba de protones, el que más influye en la variación de los resultados del grupo *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*, se ha hecho un estudio de cada principio activo por los distintos tipos de asistencia para comprobar si hay diferencias entre estos distintos niveles asistenciales.

Aunque algunos médicos optan por el desplazamiento de la prescripción de recetas hacia grupos innovadores<sup>194</sup>, como ha quedado demostrado en la discusión del objetivo anterior, esto no parece que ocurra en el consumo del principio activo omeprazol, ni en atención primaria ni en atención especializada.

El consumo de omeprazol, en atención primaria, sigue aumentando año tras año de una forma constante, con una media del 25%, hasta alcanzar un incremento total del 240%, y en atención especializada también aumenta su prescripción a lo largo del tiempo, con una media interanual del 20% y un incremento total de 137%, sin que parezca que influyan demasiado la aparición de nuevos principios activos en el mercado farmacéutico en ninguno de los dos niveles asistenciales.

Por el contrario, parece que al consumo de lansoprazol si le afecta la aparición de nuevos IBP, sobre todo en el año 2002 y 2003 y, más en atención especializada. Esta disminución coincide con la aparición en el mercado de esomeprazol. Es más, lansoprazol e incluso pantoprazol alcanzan valores negativos en el incremento interanual del consumo en los últimos años del estudio en los dos niveles asistenciales. En el año 2005, lansoprazol en atención primaria disminuye su consumo en un -1% y en atención especializada aumenta un 7%, pero es que en el año 2004 había disminuido en este tipo de asistencia un -13%. Pantoprazol solo aumenta en el año 2005 un 2% en atención primaria y disminuye un -9% en atención especializada.

Rabeprazol, que aparece en 2000, y esomeprazol en 2002, aumentan su prescripción de forma brusca para luego mantenerse, aunque no parece que haya diferencias significativas entre la atención especializada y la atención primaria. Rabeprazol, en atención especializada aumenta, pero cuando aparece esomeprazol se estabiliza y sólo sube en un 12% en 2005

respecto a 2004. Esomeprazol cuando sale al mercado en 2002 el incremento es de un 400% y en el último año estudiado 2005, aumenta un 50% respecto a 2004.

No obstante, aunque salgan nuevos principios activos el cabeza de serie sigue siendo omeprazol y se afianza como el *principal* dentro de todo el grupo terapéutico, como consecuencia de ese ritmo de crecimiento constante del que ya se ha hablado, gracias al seguimiento de la prescripción que realiza la administración andaluza para el control del gasto de este importante subgrupo terapéutico.

Para descartar que al estudiar cada IBP por separado se disolviera el incremento de los nuevos IBP se vuelven a estudiar, pero concentrando los datos de lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol en un nuevo grupo llamado *resto de los IBP* y compararlo frente a omeprazol en los dos tipos de asistencia. Aún así, no aumenta tanto el consumo del *resto de los IBP* en asistencia especializada como en primaria. Al contrastar los incrementos interanuales de los datos de las DHD del *resto de los IBP* frente a los de omeprazol se observan resultados más bajos en la asistencia especializada sobre todo a partir del año 2003. En este año 2003 respecto a 2002, mientras el *resto de los IBP* aumenta en un 23% en atención primaria, solo lo hace en un 5% en atención especializada.

Al contrario de lo que se esperaba, que son los especialistas los que prefieren los nuevos fármacos<sup>174,220</sup>, el incremento de estos es mayor en atención primaria, incremento total del 147%, que en especializada, 93%. Lo que si se consigue en el año 2005 es que los incrementos interanuales prácticamente se igualen en los dos niveles. El incremento del año 2005 respecto a 2004 del grupo *resto de IBP* para atención primaria es de 4,64% y para atención especializada es de 4,71%.

Esta igualdad conseguida en los datos puede estar motivada, de nuevo por las medidas adoptadas por el Servicio Andaluz de Salud, sobre todo a partir de 2003, en la promoción del uso racional del medicamento en la gestión y calidad de la prescripción en los dos niveles asistenciales<sup>127</sup> y que siguen vigentes en la actualidad<sup>217</sup>. Es objetivo básico y prioritario del Sistema Sanitario Público Andaluz el uso racional del medicamento. Para ello, se ponen en marcha todas las medidas necesarias, para conseguir la utilización de los medicamentos más eficaces, seguros y eficientes y lograr, de esta forma, que el gasto por habitante del Servicio Andaluz de Salud sea el más bajo del Sistema Nacional de Salud.

Especial hincapié se hace desde el año 2003 para el cumplimiento de las medidas del control del gasto sobre los hospitales. Entre otras medidas, destacan por su interés para explicar las causas de los incrementos interanuales:

- actualizar y promocionar guías terapéuticas para cada nivel
- establecer indicadores de calidad en la prescripción,
- incorporar a hospitales los sistemas de análisis de la información de la prescripción.
- En cuanto a las guías terapéuticas: por un lado, hay una difusión a los médicos de familia de la “Guía Terapéutica en Atención Primaria basada en la evidencia” de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFyC) que recoge la práctica totalidad de los motivos de consulta que se producen en atención primaria, propone tratamientos de elección, sean o no farmacológicos, y es una herramienta que constituye un importante apoyo a la prescripción racional. Por otro lado, también se ha actualizado la “Guía Farmacoterapéutica de Hospital” del Sistema Sanitario Público de Andalucía, gracias al acuerdo suscrito con la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital. En esta guía se ha evaluado los fármacos de mayor repercusión en el ámbito hospitalario que aparecen en el mercado farmacéutico.
- Se introduce en el Contrato-Programa 2003 entre el SAS y los distritos de atención primaria y hospitales de tres indicadores de calidad, con el objetivo de potenciar la prescripción de los medicamentos seleccionados frente a sus equivalentes terapéuticos.

En estos indicadores, entre los que se encuentra omeprazol, los medicamentos seleccionados son aquellos equivalentes terapéuticos que ofrecen mayores ventajas, tanto desde el punto de vista terapéutico como del económico. Para cada uno de ellos se fijó un porcentaje mínimo de prescripción:

- *porcentaje de Dosis Diarias Definidas (DDD) de omeprazol respecto al total de DDD de inhibidores de la bomba de protones. Valor óptimo:  $\geq 90\%$ , valor mínimo: 85%.*
- porcentaje de DDD de ibuprofeno y diclofenaco respecto al total de DDD de antiinflamatorios no esteroideos. Valor óptimo:  $\geq 50\%$ , valor mínimo: 40%
- porcentaje de DDD de pravastatina, simvastatina o lovastatina respecto al total de DDD de estatinas. Valor óptimo:  $\geq 65\%$ , valor mínimo: 54%<sup>127</sup>. Este indicador ha sufrido una modificación en el Contrato-Programa 2005-2008 y ya solo se utiliza el porcentaje de simvastatina respecto al total de estatinas<sup>217</sup>.

- Se incorporó a los hospitales el sistema de información FARMA para el análisis de la información de la prescripción realizada por los especialistas a través de recetas oficiales, con un seguimiento periódico del cumplimiento por parte de los hospitales del plan específico de uso racional del medicamento y con especial hincapié en las siguientes actividades:
  - Cumplimiento de las instrucciones sobre prescripción de especialistas
  - Establecimiento de un riguroso control del visado de recetas
  - Diseño y desarrollo de una estrategia de promoción de prescripción por principio activo
  - Realización de reuniones periódicas con los servicios médicos para el análisis de las prescripciones y mejora de los perfiles farmacoterapéuticos.

Desde 2004, se incluye en el Contrato-Programa entre el SAS y los hospitales, objetivos similares relativos a recetas que los fijados a los distritos de su área, vinculando parte de la productividad del equipo directivo a la consecución del objetivo en ‘gasto por habitante’ fijado a dichos distritos. Con esta medida se intenta potenciar la implicación de los hospitales en la racionalización del gasto farmacéutico a través de recetas que, en buena medida, proviene de tratamientos instaurados por los médicos especialistas<sup>80</sup>.

Aunque entre los objetivos de este trabajo no se trataba de investigar las razones de las diferencias entre los distintos niveles asistenciales, si las hubiera habido, sí que parecía razonable pensar, al igual que otros autores<sup>172</sup>, que los criterios de abordaje de la enfermedad ulcerosa péptica eran diferentes según se trate de atención primaria o especializada y se constataba la conveniencia de realizar protocolos conjuntos que unifiquen las pautas de actuación para un mejor abordaje de la enfermedad<sup>194</sup>. Este pensamiento, sin duda, se ha trabajado en profundidad en la provincia a la vista de los resultados obtenidos, consiguiéndose que en los últimos años se consiga igualar los crecimientos interanuales.

De nuevo se pone de manifiesto que si no hay unas medidas añadidas en el control del gasto junto con un seguimiento en el cumplimiento de las mismas, los facultativos, tanto en asistencia primaria como en asistencia especializada, se dejarían influenciar por las novedades terapéuticas.

## 2.6.- USO DE FÁRMACOS ANTIULCEROSOS DE VALOR INTRÍNSECO NO ELEVADO (VINE) y NOVEDADES TERAPÉUTICAS NO RECOMENDABLES

### *Valor Intrínseco No Elevado (VINE)*

El Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional del Medicamento del SAS ha clasificado como fármaco VINE a un solo antiulcerosos que es ranitidina citrato de bismuto<sup>59,84,137</sup>.

En Granada, el impacto ocasionado por el consumo de este principio activo sobre el consumo total de antiulcerosos ha sido prácticamente nulo. Además, ha ido disminuyendo a lo largo de los años de estudio llegando hasta un total de un descenso del -75%.

La validez del indicador Utilidad Terapéutica Baja (UTB) o Valor Intrínseco No Elevado (VINE) ha sido puesta en duda por algunos investigadores. El problema de una mala utilización de medicamentos persiste, ya que aunque la oferta actual de medicamentos tiene un valor intrínseco más elevado, no se puede decir lo mismo de las indicaciones para lo que son prescritos. Esto lleva a centrarse más, en los estudios sobre la calidad de prescripción y administración, si se quiere mejorar la terapia farmacológica<sup>181,221</sup>.

Que la oferta actual de medicamentos tiene un valor intrínseco más elevado no se pone en duda, ya que en este trabajo de los 16 principios activos antiulcerosos comercializados en España, solo hay uno calificado como VINE, que es **ranitidina citrato de bismuto**, y su porcentaje no tiene una correlación con la puntuación global de calidad por la poca importancia estadística que tiene su consumo.

La II Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*<sup>51</sup> organizada en noviembre de 2004, recomendó como pauta erradicadora de la infección por *H. pylori* la combinación de un IBP junto a los antibióticos amoxicilina y claritromicina. Y como una nueva variante a esta pauta triple, la que sustituye el IBP por **ranitidina citrato de bismuto**. Esta pauta alternativa obtiene una menor supresión ácida gástrica pero asocia el efecto antimicrobiano del bismuto a los antibióticos. Con esta pauta puede prevenirse la inducción de resistencias bacterianas cuando los tratamientos fracasan y la tasa de curación en nuestro medio están en alrededor del 85%<sup>48,51</sup>.

A pesar de ser un principio activo recomendado como variante a la pauta triple en el tratamiento erradicador de *H. pylori*, el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional del Medicamento del SAS lo califica como sustancia VINE.

En el Sistema Sanitario Público de Andalucía, desde el primer Contrato-Programa, en el año 2000, ya se valoraba que, tanto los distritos como los hospitales, promovieran la no utilización, por parte de los facultativos, de los medicamentos calificados como VINE y se ha usado durante el periodo de tiempo que ocupa este trabajo. En estos Contrato-Programa el valor máximo porcentual de prescripción de medicamentos calificados como VINE respecto al número de envases total era de un 12%<sup>124-129,222</sup>.

A partir del Contrato-Programa 2005-2008 este indicador desaparece y se incluye en su lugar, que *“el distrito o el hospital promoverán la adecuación de las prescripciones de sus facultativos a los medicamentos seleccionados como de elección en los indicadores elaborados con la colaboración del Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional del Medicamento del SAS y tanto el distrito como el hospital facilitarán a los facultativos información sobre la evolución de dichos indicadores”*<sup>217</sup>.

El descenso del consumo en este principio activo en un -75% lleva a la reflexión de que o la pauta erradicadora de primera elección con los IBP está obteniendo los resultados previstos sin necesidad de llegar a utilizar la pauta alternativa con ranitidina bismuto citrato, o que los facultativos siguen las directrices impulsadas desde la administración sanitaria, ya que en ningún Contrato-Programa se potencia la prescripción de este principio activo, es más se limita su utilización como VINE<sup>125-129</sup>.

### ***Novedades terapéuticas no recomendables***

En Granada, hay una tendencia a una disminución en la prescripción de medicamentos calificados como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes” que se deja notar desde el año 2003. Hasta esa fecha los IBP calificados como “no aporta ninguna ventaja”: lansoprazol y rabeprazol alcanzaban casi el 30% de incremento interanual de un año respecto al anterior. La misma cifra se conseguía con pantoprazol calificado como “insuficiente experiencia clínica”. Ya en el año 2005 respecto al año 2004 los incrementos son mucho más bajos: lansoprazol (0,13%), rabeprazol (10%) y pantoprazol (1%) Para esomeprazol la tendencia a la disminución en la prescripción todavía no ha ocurrido, ya que en el último año del estudio hay un incremento del 85% respecto al año anterior. Por supuesto, el consumo de omeprazol sigue con un incremento constante, con una media del 28% anual.

También en los resultados de este objetivo ha quedado reflejado que si solo se hubiese facturado omeprazol en lugar de los otros medicamentos IBP calificados como “insuficiente

experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja sobre los ya existentes”, se podría haber alcanzado más de un 34% de ahorro para todo el grupo terapéutico, *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*.

Además del indicador Valor Intrínseco No Elevado (VINE) analizado anteriormente, también el indicador Novedad Terapéutica forma parte de los Contrato-Programa de la administración sanitaria andaluza tanto con hospitales como con distritos. En estos Contrato-Programa se promueve o recomienda la no-prescripción de novedades terapéuticas calificadas, como de “insuficiente experiencia clínica” o “no aporta ninguna ventaja a las ya existentes” por CADIME, con la colaboración del Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del SAS<sup>125-129,222</sup>. El valor máximo porcentual de prescripción de novedades terapéuticas no recomendables respecto al número de envases total es de un 2,25%, y el valor óptimo  $\leq 1,75\%$ <sup>125-129,217</sup>. En el año 2005 se cumple este objetivo para lansoprazol (0,13%) y pantoprazol (1,14%) y no se alcanza con rabeprazol (10%) y esomeprazol (85%).

Una de las características en las prescripciones para tener en cuenta la calidad de las mismas es la “novedad”. La velocidad de adopción de estos nuevos medicamentos es muy variable. La incorporación de los nuevos medicamentos es paulatina, además, porque los médicos adoptadores van probando (ensayo y error) el nuevo fármaco con algunos de sus pacientes, y actuando en consecuencia de los efectos adversos y de la tolerancia que éstos les reportan<sup>191,213,223</sup>.

Según algunas publicaciones los médicos españoles son muy “innovadores”. Así, el 30% de los médicos españoles son los que más recetan medicamentos innovadores, registrados en los últimos 5 años, siendo España el segundo país del mundo civilizado en prescribir este tipo de medicamentos, sólo superado por el 32% de USA<sup>176</sup>. Coinciden con esta información los resultados obtenidos en este objetivo. A pesar que todos los fármacos IBP, excepto omeprazol, están calificados como novedades terapéuticas que “no aportan nada”: lansoprazol, rabeprazol y esomeprazol, o con “insuficiente experiencia clínica”: pantoprazol<sup>138-143</sup>, su evolución es importante en el tiempo que transcurre este trabajo. Todos los IBP, en estos años tienen fuertes incrementos totales en las DHD: omeprazol 234%, pantoprazol 121%, lansoprazol 78%, rabeprazol 1.190% y esomeprazol 2.707%.

Si por el contrario, se utilizan incrementos interanuales de las DHD de estos principios activos agrupados con el nombre *resto de IBP* y se comparan con las DHD de omeprazol, para el año 2001 y 2002 aumenta más el consumo de las “novedades de IBP” que el consumo

de omeprazol. Sin embargo, esto cambia a partir del año 2003, en el que omeprazol sigue aumentando con la misma regularidad (28%) y el *resto de IBP* aunque sigue subiendo su prescripción, el ritmo ha aflojado bastante en relación a años anteriores: 21% (2003), 2% (2004) y 5% (2005). Por parte de la administración parece que se consigue impulsar entre sus facultativos, por un lado, el cumplimiento de la no prescripción de este tipo de medicamentos y por otro lado, la elección de omeprazol 20 mg frente al resto de IBP<sup>123</sup> como ha quedado recogido en la discusión de objetivos anteriores.

Además, en el precio medio por envase y por años se demuestra que son tratamientos caros. Por ejemplo, en el año 2005 el tratamiento más caro corresponde a los medicamentos que contienen esomeprazol que es casi 32€ más caro que con omeprazol. En ese año el precio medio por envase es para omeprazol 8,18€, lansoprazol 30,12€, pantoprazol 32,88€, rabeprazol 37,40€, y esomeprazol 39,95€. Para algunos autores, la comercialización de esomeprazol se incluye dentro de una estrategia comercial de reemplazo de omeprazol, cuando finaliza su patente<sup>141</sup>.

Así, con estos datos de precios por envase en la provincia de Granada supondría un importante porcentaje de ahorro por años, que llegaría a más del **34% del total de los antiulcerosos consumidos en el año 2004 y 2005, con más de 4 millones de euros de ahorro anuales**, si se hubiese prescrito solo omeprazol en vez de las demás “novedades” del subgrupo y se hubiesen seguido las recomendaciones de CADIME.

La amplia utilización de novedades terapéuticas no recomendables y su coste superior a los tratamientos ya disponibles, suponen una de las causas principales del gasto en medicamentos en el Sistema Sanitario Público, como se recogen en párrafos anteriores. En algunos casos, la introducción en el mercado farmacéutico de nuevos medicamentos contribuye a aumentar entre los facultativos el grado de incertidumbre en la práctica médica habitual, al disponer de una amplia variedad de medicamentos relacionados química y terapéuticamente, con escasas diferencias entre ellos, incluso apoyados por estudios de poca calidad. Enfrentándose al empleo de medicamentos avalados por más información sobre su eficacia y seguridad, y que disponen en muchos casos de abundante bibliografía y experiencia clínica sobre su uso<sup>184,224</sup>. El hecho de que pequeñas diferencias en la efectividad de los tratamientos suponga grandes diferencias en los costes, explica el interés gestor por disponer de guías de práctica o indicadores que orienten al manejo de los pacientes de forma coste-efectiva.

- En cuanto a las guías de práctica clínica ya en algunas publicaciones se ha encontrado una correlación significativa entre la adhesión a la Guía Farmacoterapéutica, con la formación e información del médico prescriptor, como uno de los factores diferenciales de calidad, y de la eficiencia de los fármacos antiulcerosos<sup>213</sup>.
- En cuanto a los indicadores de calidad también se demuestra que la adhesión al indicador de calidad, no-prescripción de novedades terapéuticas no recomendables elaborado por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del SAS, supondría un importante ahorro en medicamentos con la misma efectividad pero con un coste inferior. Para este indicador en el ámbito del Estado Español se ha creado un Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos con el objetivo común de aunar esfuerzos para potenciar la información selectiva e independiente sobre los nuevos medicamentos como medio para mejorar la calidad asistencial mediante la transferencia de conocimiento a los profesionales sanitarios<sup>224</sup>.

Al igual que en objetivos anteriores, de nuevo se podría concluir, que cuando hay un control exhaustivo por parte de la administración andaluza en relación al cumplimiento de la no prescripción de este tipo de indicadores, medicamentos calificados VINE y novedades terapéuticas no recomendables, se consiguen los objetivos propuestos en los distintos Contrato-Programa. Por tanto, estos Contrato-Programa serían un buena medida de contención de gasto en medicamentos en distintos ámbitos, tanto hospitalarios como en atención primaria, sin menoscabo, claro está, de la libre prescripción y con un seguimiento continuado de los objetivos contenidos en los mismos.

Para la contención relativa del gasto en medicamentos son fundamentales las medidas autonómicas adicionales a las medidas nacionales y sin las primeras, el resultado de las medidas nacionales no habría sido frenar los ritmos de crecimiento del gasto, sino acelerarlos debido el “efecto rebote” que inducen<sup>202</sup>.

Para un control del gasto sanitario total, se tendría que evaluar también los costes que conlleva las intervenciones para optimizar la calidad de la prescripción y cuantificar cuanto cuesta ahorrar tanto en infraestructura, recursos humanos y económicos, como en efectos secundarios o incluso mortalidad. En la actualidad, cualquier afirmación exige evidencias sobre lo que cuesta, el ahorro que supone y, sobre esa base, se podrá entonces afirmar si es aceptable o no<sup>203,225</sup>.

## Conclusiones

### Objetivo 1º

El uso del grupo terapéutico *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico* en la provincia de Granada, desde enero del año 2000 hasta diciembre de 2005, ha sufrido un incremento constante en el periodo de tiempo estudiado.

Cuando se analiza este incremento por subgrupos terapéuticos se comprueba que los *inhibidores de la bomba de protones* son los responsables principales de este aumento con un 215%, mientras que los *antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>* y el subgrupo denominado *Otros* han disminuido en estos años en un -58% y un -69%, respectivamente.

El principal resultado de este objetivo es la observación de que los nuevos enfoques en el tratamiento de la úlcera péptica no han reducido el consumo de fármacos antiulcerosos.

En contra de lo esperado, si se considera que la implantación de la terapia de erradicación de *H. pylori* debería haber reducido el número de tratamientos crónicos con antiulcerosos.

Las tendencias de uso indican que este incremento continuará en los próximos años.

### Objetivo 2º

En los seis años estudiados, el aumento en el número de envases utilizados para los fármacos del grupo *fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico* se ha traducido en un incremento del 80% mientras que el aumento del gasto ocasionado por ellos solo ha supuesto un 3%.

El principal responsable del gasto ha sido el subgrupo de los *inhibidores de la bomba de protones* con un incremento del 184% en el número de envases y un 39% en el gasto. Este subgrupo se ha introducido con fuerza en el panorama medicamentoso, y cada año representa mayor cuota del total de la prescripción de antiulcerosos desplazando, incluso, a los fármacos *antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>*.

Cuando se analiza este incremento por principios activos del subgrupo también destaca omeprazol. Omeprazol sufre un incremento total del 202% en el número de envases y solo de un 0,5% en el incremento en gasto.

### **Objetivo 3º**

Las medidas implementadas por la administración en la contención del gasto en medicamentos antiulcerosos han tenido un efecto parcial. Han conseguido reducir el gasto en euros pero no el consumo de antiulcerosos.

Se observa que estas medidas son eficaces inmediatamente, pero después de su aplicación se diluye su efecto progresivamente con el paso del tiempo.

### **Objetivo 4º**

La aparición de nuevas moléculas en el mercado farmacéutico o incluso presentaciones con dosis distintas o forma farmacéuticas nuevas a las ya comercializadas, se detecta con facilidad en el perfil de la prescripción, produciendo en algunos casos un desplazamiento en la misma.

Esto no se observa con la presentación de omeprazol 20 mg 28 cápsulas, presentación de elección por parte de la administración sanitaria andaluza, ya que ni la incorporación de nuevas moléculas, ni nuevas presentaciones modifica su consumo considerándose el fármaco referencia de grupo.

### **Objetivo 5º**

El aumento del consumo de IBP en estos años se comporta de forma semejante en atención primaria y en atención especializada. Cuando se analizan los distintos principios activos, en los dos niveles asistenciales, no se observa diferencia en el empleo de las novedades terapéuticas.

La realización de protocolos conjuntos que unifican las pautas de actuación para un mejor abordaje de la enfermedad y las medidas adoptadas por el Servicio Andaluz de Salud sobre el Uso Racional del Medicamento en la gestión y calidad asistencial han conseguido igualar a los dos niveles asistenciales.

### **Objetivo 6º**

El único principio activo clasificado VINE es ranitidina citrato bismuto y con las medidas puestas en marcha por la administración se uso es absolutamente despreciable.

***Objetivo 7º***

Todos los fármacos IBP están calificados como novedades terapéuticas no recomendables a excepción de omeprazol. Para pantoprazol y lansoprazol a pesar de su calificación su consumo es importante y continúa en aumento.

Si no se prescribieran principios activos calificados como novedades terapéuticas no recomendables se llegaría a alcanzar un ahorro potencial de casi el 34% anual dentro de este grupo terapéutico.

## Bibliografía

1. Berkow R. El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica 10º ed. Barcelona: Doyma. 2002
2. Esplugues JV. Farmacología de la secreción digestiva y de la ulceración mucosa. En: Flórez J. Armijo J Mediavilla A. Farmacología humana 4ª ed. Barcelona: Masson. 2003: 783-97
3. Rang HP. Dale M. Ritter JM, Moore PK. Farmacología 5ª ed. Madrid: Elsevier. 2005: 394-401
4. Atherton JC, Blazer MJ, *Helicobacter pylori* infections. En: Kasper D. Braunwald E, Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16 ed. New York: McGraw-Hill. 2005.
5. Sánchez VR, Frías S, Castillo I, Muñoz MJ. Infección por *Helicobacter pylori*. Actualidad Terapéutica. 2003; 3 (1): 2-17.
6. Ferrer I. Pérez JM. Herrerías J: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Úlcera Péptica. Granada: MJ Faus. 2004.
7. Badía X. La aportación de los medicamentos al tratamiento de la úlcera péptica. El valor del medicamento. Madrid: Farmaindustria 2003
8. Logan R, Walker M. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2001; 323: 920-3
9. Departamento Técnico. Catálogo de Medicamentos 2006. Tomo I. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2006.
10. Chan F, Leung W. Peptic-ulcer disease. The Lancet. 2002; 360: 933-41
11. CEVIME. Prevención de la gastropatía por AINE. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. 2003; 11 (7): 31-5
12. Lladós JR. Úlcera péptica y antiinflamatorios no esteroideos. El Farmacéutico. 1998; 214: 39-46
13. Huang JQ, Sridhar S, Hunt R. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drug in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet. 2002; 359: 14-22
14. Boulton-Jones JR, Hawkey CJ. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. The Lancet. 2002; 359: 1943-4
15. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Eng J Med. 2003; 347 (15): 1175-86
16. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of HP in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9 (supl 2): 59-69
17. Lanas A, Bajador E. Gastropatía por AINE. En: Ponce J. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 2ª ed. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología. 2006: 121-27. Disponible en URL: <http://www.aegastro.es/> (acceso 20 de octubre de 2006)
18. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox)II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidance 2001 (review 2004); 27: 1-14.
19. CADIME. Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. BTA 2005; 21 (4): 9-12
20. Boers M. NSAIDS and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. Lancet. 2001; 357: 1222-3
21. Nota informativa 2004/10 de 30 de septiembre de 2004 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx y Ceoxx).
22. NSAID-induced gastrointestinal adverse effects (Drug consults). In: Drugdex System vol 130. Greenwood: Micromedex Healthcare Series, Inc. (expire 12/2006)

23. *Helicobacter pylori* infections – drug of choice (Drug Consult). In: Drugdex System vol 130. Englewood: Micromedex, Inc (expires 12/2006)
24. Nota informativa de 27 de julio de 1998 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Suspensión de comercialización de ebrotidina.
25. Marshall BJ Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. The Lancet. 1983; 1: 1275
26. Marshall BJ Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis antrum ulceration. The Lancet. 1984; 1: 1311-5
27. Forbes GM, Glaser M, Cullen D, Warren JR, Marshan BJ. Seven year follow-up of the peptic ulcer treated with *H. pylori* eradication therapy. Lancet 1994; 343: 258-60
28. Pajares JM. Descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* y su impacto en las enfermedades gastrointestinales: Premio Nobel 2005, merecido aunque retrasado. Anales Real Academia Nacional Farmacia. 2006; 72: 139-64
29. *Helicobacter pylori* infections – drug of choice (Drug Consult). In: Drugdex System vol 130. Englewood: Micromedex, Inc (expires 12/2006)
30. El Dr. Barry Marshall propone el cribado de la infección por *Helicobacter pylori* a toda la población. Jano on-line. 20/06/2006. Disponible en URL: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla?ident=44946>
31. Lozano JA. La úlcera Péptica y su tratamiento (I). Etiología, clínica, diagnóstico y medidas higiénico-dietéticas. Offarm. 2000; 19 (3): 116
32. Rivero M. Riba M. Vila Ll. Nuevo manual de nutrición y dietética. Madrid: AMV Ediciones. 2003; 220-5
33. Martínez E. Mataix J. Estómago. En: Mataix J. Nutrición y Alimentación Humana. Madrid: ERGON. 2002: 960-3
34. Antiulcerosos. The Pharmaceutical Letter. 2002; 6 (1): 1-6
35. Dale E, Morales E. Roxatidine (Drug Evaluation). In: Drugdex System vol 130. Englewood : Micromedex, Inc (expires 12/2006)
36. Cortijo J. Morcillo EJ. Úlcera péptica y otros trastornos gastroesofágicos. En: Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2004: 1-28
37. Omeprazole (Drug Evaluation). In: Drugdex System vol 130. Englewood: Micromedex, Inc (expires 12/2006).
38. Interstitial nephritis with the proton pump inhibitors. Austr Adv Drug React Bull. 2003; 22 (2): 7
39. Myers R. McLaughlin K, Hollomby D. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. Am J Gastro. 2001; 96: 3428-31
40. CADIME. Pantoprazol. Ficha de Novedad Terapéutico. 1996; 2
41. Pantoprazole (Drug Evaluation). In : Drugdex System vol 130. Englewood : Micromedex, Inc (expires 12/2006).
42. Rabeprazole (Drug Evaluation). In : Drugdex System vol 130. Englewood : Micromedex, Inc (expires 12/2006)

43. Esomeprazole (Drug Evaluation). In : Drugdex System vol 130. Englewood : Micromedex, Inc (expires 12/2006)
44. CEVIME. Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. 2006; 14 (4): 17
45. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Tratamiento a corto plazo con inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> y procinéticos para los síntomas similares a los de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y para la enfermedad por reflujo con endoscopia negativa. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.updatesoftware.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
46. Treatment effectiveness and costs in reflux disease. Bandolier Journal. 2000; July; 77-82. En URL: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band77/b77-2.html>. (acceso abril de 2006)
47. Departamento Técnico. Base de Datos de Medicamentos. BOT tradicional. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Diciembre 2006
48. Boixeda D. Martín C. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Inf Ter Sist Nac Salud. 2000; 24: 141-6.
49. Gisbert JP. Calvet X, Gomollón F, Sáinz R. y col. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. Medicina Clínica. 2000; 114: 185-95
50. Esomeprazole (Drug Evaluation). In : Drugdex System vol 130. Englewood : Micromedex, Inc (expires 12/2006)
51. Gisbert JP. Calvet X, Gomollón F, Monés J. y col. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. Medicina Clínica. 2005; 125: 301-16.
52. Tratamiento de la úlcera péptica. Tratamiento y prevención de la úlcera por AINE. The Pharmaceutical Setter. 2002; 6 (9): 65-69
53. Drug therapy of peptic ulcer disease (Drug Consult). In: Drugdex System vol 130. Englewood: Micromedex, Inc (expire 12/2006)
54. CADIME. Antiulcerosos: actualización de sus indicaciones. Boletín Terapéutico Andaluz. 1998; 14 (3): 1-6
55. Harris A, Misiewicz JJ. Management of *Helicobacter pylori* infection. BMJ. 2001; 323: 1047-50
56. Hawkey C.J. Tulassay Z. Szczepanski L. Van Rensburg C.J. Filipowica A., Lanas A. et al. Ensayo aleatorio controlado sobre erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos: estudio HELP NSAIDs. Lancet (ed esp). 1999; 43: 81-7
57. Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM. Archambault WT, Polisson RP. Risk factor for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. Family Medicine. 1996; 28: 204-10
58. Laine L Bombardier C. Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. Gastroenterology. 2002; 123 (4): 1006-12
59. Avila JR. Dorantes B. García M. Aparato Digestivo y Metabolismo. En: Dorantes B. Bautista FJ. Guerrero MD. Guía Farmacoterapéutica. 1ªed. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. 2002.

Disponible en URL:

[www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/datos/102/html/Guiafarma.htm](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/datos/102/html/Guiafarma.htm).  
(acceso 20 de diciembre de 2006)

60. Grahan DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter*. 2002; 7: 1-8
61. Díaz P., López RM, Arias J, Martínez ML. Mercado español de especialidades farmacéuticas en 1992. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1993; 17 (9): 228-33
62. Grupos terapéuticos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1994. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1995; 19: 143
63. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1995. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1996; 20: 114-6
64. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1996. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1997; 21: 153-6
65. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1997. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998; 22: 123-6
66. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1998. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1999; 23: 145-8
67. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1999. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2000; 24: 73-6
68. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2000. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2001; 25: 78-82
69. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2001. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2002; 26: 78-83
70. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2002. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004; 28: 50-55
71. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2003. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004; 28 (5): 121-4
72. Grupos Terapéuticos y Principios Activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005; 29: 49-53
73. Grupos Terapéuticos y Principios Activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2006; 30: 49-53 y 58
74. Servicio Andaluz de Salud. Memoria 1998. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 1999: 46-47
75. Servicio Andaluz de Salud. Memoria 1999. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2000: 54-6
76. Servicio Andaluz de Salud. Memoria 2000. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2001: 65-7
77. Servicio Andaluz de Salud. Memoria 2001. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2002: 78-106
78. Servicio Andaluz de Salud. Memoria 2002. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2003: 79-87

79. Servicio Andaluz de Salud. Memoria 2003. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2004: 87-95
80. Servicio Andaluz de Salud. Memoria 2004. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2005: 87-97
81. Arnau, JM. Medidas para la contención del gasto farmacéutico e indicadores de calidad en el uso de los medicamentos: ¿prescribir menos o prescribir mejor? Editorial. Atención Primaria. 1994; 13 (4): 155-8.
82. Martínez JA, Baeza JE, Rubio-Manzanares JA, Palacios MC. Impacto de un programa de uso racional del medicamento sobre la prescripción farmacéutica en un área de salud. Atención Primaria. 1996; 18 (10): 551-57
83. Listado de Medicamentos de Valor Intrínseco No Elevado (VINE) (actualizado a diciembre de 2003). Sevilla: Consejería de Salud. 2004
84. Gómez V. Utilidad Terapéutica de los Medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2004. URL: <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/pdf/utilTerap.pdf>
85. Armendariz M, Garcia I, Lekue I, Valverde E. ¿Qué son los medicamentos de Valor Intrínseco No Elevado (VINE)? Argibideak. 1999; 9 (2): 1-3.
86. Mateos L. EFG y factura farmacéutica. Herramienta de control. Farmacia Profesional. 2001; 15 (9): 15-26
87. Departamento técnico. Medicamentos Genéricos y precios de referencia: Un año después. El Consejo Informa. En URL: [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)
88. BOE nº 43, de 19 de febrero de 1993. *Real Decreto de 83/1993, de 22 de enero, por el que se regula la selección de los medicamentos a efectos de su financiación por el Sistema Nacional de Salud.*
89. BOE nº 177, de 25 de julio de 1998. *Real Decreto 1663/1998, de 24 de julio, por el que se amplía la relación de medicamentos a efectos de su financiación con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad.*
90. BOE nº 154, de 29 de junio de 1999. *Real Decreto 1035/99, de 18 de junio de 1999, por el que se regula el sistema de Precios de Referencia en la financiación de Medicamentos con cargo a Fondos Estatales afectos a la Sanidad.*
91. BOE nº de 24 de junio de 2000. *Real Decreto-Ley 5/2000, de 23 de junio, de medidas urgentes de contención del gasto farmacéutico público y de racionalización del uso de los medicamentos.*
92. BOE nº 177, de 25 de julio de 2000. *Orden de 13 de julio, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y sus precios de referencia.*
93. BOE nº 256, de 25 de octubre de 2003. *Orden Ministerial SCO 2958/2003, de 23 de octubre de 2003, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones y se aprueban los correspondientes precios de referencia.*
94. Consumo de medicamentos y productos sanitarios en el Sistema Nacional de Salud (1999). Panorama Actual Medicamento. 2000; 24: 35-9
95. Consumo de medicamentos y productos sanitarios en el Sistema Nacional de Salud (2000). Panorama Actual Medicamento. 2001; 25: 28-34

96. Consumo de medicamentos y productos sanitarios en el Sistema Nacional de Salud (2001). *Panorama Actual Medicamento*. 2002; 26: 39-43
97. Consumo de medicamentos y productos sanitarios en el Sistema Nacional de Salud (2002). *Panorama Actual Medicamento*. 2003; 27: 141-5
98. Consumo de medicamentos y productos sanitarios en el Sistema Nacional de Salud (2003). *Panorama Actual Medicamento*. 2004; 28: 28-32
99. Convenio por el que se fijan las condiciones para la ejecución de la prestación farmacéutica a través de las oficinas de farmacia. Sevilla, 27 de noviembre de 2002.
100. BOE nº 312, de 29 de diciembre de 2001. *Orden de 27 de diciembre de 2001, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas, se aprueban los correspondientes precios de referencia y se revisan los precios de referencia aprobados por orden de 13 de julio de 2000.*
101. BOE nº 119, de 17 de mayo de 2004. *Orden SCO/1344/2004, de 5 de mayo, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia*
102. BOE nº 302, de 18 de diciembre de 2002. *Orden SCO/3215/2002, de 4 de diciembre, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia.*
103. Mateos L, Ferreiro R. Evolución de EFG. Políticas sanitarias. *Farmacia Profesional*. 2002; 16 (4): 69-75.
104. BOE nº 306, de 22 de diciembre de 1990. *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.*
105. BOE nº 178, de 27 de julio de 2006. *Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*
106. Casero Vidal MC. Pasado, presente y futuro de los medicamentos genéricos en España. *Ciencia Pharmaceutica*. 1995; 5 (1): 43-9.
107. Galdón C. Innovación y progreso en la industria farmacéutica, Ediciones Doce Calles SL 1996.
108. CADIME. Medicamentos genéricos: la política de los sin marca. *Bol Ter Andaluz* 1997; 13 (4): 13-6.
109. Díez MV. Genéricos: claves para su conocimiento y comprensión, Ratiopharm España SA. Editores Médicos SA. 1999.
110. Díez MV, Errecalde MF. Aclaraciones al concepto de genérico. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998; 22 (3): 68-72.
111. Moreno González A, Cuéllar Rodríguez S, Díez Rodrigálvarez M, García Arenillas M, Portolés Pérez A, Vargas Castrillón E et al. *¿Genéricos? 100 preguntas más frecuentes*. Edimsa Editores Médicos SA 2000.
112. BOE nº 315, de 31 de diciembre de 1996. *Ley 13/1996 de acompañamiento de los presupuestos, de Medidas Fiscales, Administrativas y del orden Social*
113. BOE nº 313, de 31 de diciembre de 1997. *Ley 66/1997, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del orden Social.*

114. Circular 3/97, de 6 de febrero de 1997, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Procedimiento de tramitación de solicitudes de Especialidades Farmacéuticas Genéricas. Dirigido a la Industria Farmacéutica.
115. Mateos L. El valor del genérico. *Farmacia Profesional* 2001; 15 (11): 12-8.
116. Mateos L. Calidad de EFG. Garantía de fabricación. *Farmacia Profesional*. 2002; 16 (6): 78-84.
117. Almirall M. Las especialidades farmacéuticas genéricas: medicamentos bioequivalentes e intercambiables. *Atención Primaria*. 1998; 21: 477-80.
118. Suñé JM, Bel E. El *Real Decreto-Ley 5/2000, de 23 de junio, de medidas urgentes de contención del gasto farmacéutico público y de racionalización del uso de los medicamentos*. *Ciencia Tecnología Farmacéutica*. 2000; 10 (3): 123-30.
119. BOE nº 315 de 31 de diciembre de 2004. *Real Decreto 2402/2004, de 30 de diciembre, por el que se desarrolla el artículo 104 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, para las revisiones coyunturales de precios de especialidades farmacéuticas y se adoptan medidas adicionales par ala contención del gasto farmacéutico*.
120. Departamento Técnico. Información Técnica sobre nuevo sistema de precios de referencia. Noviembre 2003. Madrid: Consejo General Colegios Oficiales Farmacéuticos. En: URL: [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com).
121. Circular 400/2001, de 18 de julio de 2001, del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos sobre Nuevos precios para determinadas especialidades farmacéuticas.
122. García AG. Sustitución de genéricos. *Noticias médicas* 1999; 3708 (1): 60-61.
123. BOE nº 312, de 30 de diciembre de 2006. *Orden SCO/3997/2006, de 28 de diciembre, por la que se determinan los conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia y por la que se regulan determinados aspectos para la aplicación de lo dispuesto por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitario*.
124. Contrato Programa de los Distritos de Atención Primaria 2000. Granada: Servicio Andaluz de Salud. 2000.
125. Contrato Programa de los Distritos de Atención Primaria del Servicio Andaluz de Salud 2001-2004. Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. 2003
126. Adenda al Contrato Programa de los Distritos de Atención Primaria del Servicio Andaluz de Salud 2001-2004 (2002) Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. 2003
127. Adenda al Contrato Programa de los Distritos de Atención Primaria del Servicio Andaluz de Salud 2001-2004 (2003). Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. 2003
128. Adenda al Contrato Programa de los Distritos de Atención Primaria del Servicio Andaluz de Salud 2001-2004 (2004) Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. 2004
129. Contrato Programa de Atención Primaria de Salud 2005-2008 (2005). Segunda edición. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. 2005
130. Adenda al Contrato Programa de los Distritos de Atención Primaria del Servicio Andaluz de Salud 2005-2008 (2006). Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. 2006
131. Gómez J. Farmacia acuerda una reducción parcial de precios en medicamentos genéricos. *Diario Médico Internet*. 13 marzo 2001. En URL: <http://www.diariomedico.com>

132. Farmacia dice que baja los precios porque no ha habido competencia. Diario Médico Internet. 1 de junio 2001. En URL: <http://www.diariomedico.com>.
133. Saturno PJ. Monitorización del uso de medicamentos para mejorar la calidad de prescripción. Problemas, métodos e indicadores. Atención Primaria, 1996, 18:331-337.
134. Grupo de Trabajo. Indicadores de calidad en la prescripción farmacéutica, Madrid, INSALUD. 1994.
135. Grupo de Trabajo. Programa de mejora de la prescripción farmacológica en Atención Primaria. Madrid, INSALUD. 1998.
136. Capella D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Masson-Salvat. 2ª ed. Barcelona; 1993
137. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Indice ATC con DDD's. Oslo: World Health Organization. Disponible en URL: <http://www.whocc.no/atcddd/> (acceso el 1 de diciembre de 2006).
138. CADIME. Novedades Terapéuticas No Recomendables. Sevilla: Consejería de Salud. 2004.
139. CADIME. Lansoprazol. Ficha de Novedad Terapéutica. 1994; 5.
140. CADIME. Rabeprazol. Ficha de Novedad Terapéutica. 1999; 6.
141. CADIME. Esomeprazol. Ficha de Novedad Terapéutica. 2002; 4.
142. Ranitidine (Drug Evaluation). In: Drugdex System vol 130. Englewood: Micromedex, Inc (expires 12/2006).
143. CADIME. Roxatidina. Ficha de Novedad Terapéutica. 1999; 2
144. Carta de Ottawa para la promoción de la Salud. Informe de la Organización Mundial de la Salud. 1986. Disponible en URL: <http://www.paho.org/Spanish/AD/SDE/HS/OttawaCharterSp.pdf> (acceso 10 de octubre de 2006)
145. BOE nº 177, de 25 de julio de 1998. *Real Decreto 1663/1998 de 24 de julio, por el que se amplía la relación de medicamentos efectos de su financiación con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad.*
146. BOE nº 164, de 4 de noviembre de 2003. *Real Decreto 1348/2003 de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación Anatómica de Medicamentos al Sistema de Clasificación ATC.*
147. Clarke K, Gray D. The Defined Daily Dose as a Tool in Pharmacoeconomics. Pharmacoeconomics. 1995; 7: 280-3.
148. Cires M. Estudios de utilización de medicamentos. Disponible en URL: [www.cdf.sld.cu/capitulo-5.htm](http://www.cdf.sld.cu/capitulo-5.htm) (acceso 20 de septiembre de 2006)
149. OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 615, 1977
150. González López-Valcárcel B. Evolución de los Estudios de Utilización de Medicamentos: del consumo a la calidad de la prescripción. Cuadernos económicos de ICE. 2005; 67. Disponible en URL: <http://www.revistasice.com/Estudios/Documen/cice/67/CICE670401.pdf> (acceso 20 de septiembre de 2006)
151. Erviti J. Estudio multicéntrico prescripción-indicación de antiácidos y antiulcerosos en atención primaria. Atención Primaria. 1999; 24: 134-9.

152. González López-Valcárcel B. El valor del medicamento. En: I Foro sobre Innovaciones en Gestión Clínica y Sanitaria. El Escorial: Fundación Lilly. 2004.
153. Carvajal A, García del Pozo J, del Olmo L, Rueda AM, Álvarez A. Consumo de fármacos antiulcerosos en España. *Atención Primaria*. 1999; 24: 218-21.
154. García Vicente JA et al. ¿Existe relación entre la prescripción de antiinflamatorios no esteroides (AINE) y antiulcerosos? [carta]. *Atención Primaria*. 1999; 24: 378-81.
155. García del Pozo J et al. Consumo de antiulcerosos [carta]. *Atención Primaria*. 1999; 24:302-3.
156. Moreno Brea MR et al. Consumo de antiulcerosos. *Atención Primaria*. 1999; 24:301-2.
157. Morales Serna JC et al. Estudio de utilización de antiulcerosos e hipolipemiantes en el Distrito de Atención Primaria de Jerez (Cádiz). *Atención Primaria*. 1997; 20: 462-7.
158. Cerezo A, Díez del Pino A, Simó RM, Flores de Ligondes J, Freire C et al . Estudio multicéntrico prescripción-indicación de antiácidos y antiulcerosos. *Farmacia Hospitalaria*. 1996; 20: 91-103
159. GAUME. Utilización de fármacos antiulcerosos en los hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Andalucía. *Farmacia Hospitalaria*. 1995; 19: 65-73.
160. GAUME. Análisis de la prescripción de fármacos antiulcerosos en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud. *Farmacia Hospitalaria*. 1995; 19: 205-14.
161. Criado-Alvarez JJ, Rodríguez G, Gonseth J Romo C. Impacto potencial de medidas de minimización de costes en la prestación farmacéutica de la provincia de Toledo. *Atención Primaria*. 2004; 33: 126-32
162. Carvajal A, García del Pozo J, del Olmo L, Rueda AM, Álvarez A. Consumo de fármacos antiulcerosos en España. *Atención Primaria*. 1999; 24: 218-21
163. Sánchez Fernández JL. Análisis de la prescripción de antiulcerosos en un distrito sanitario. Libro de ponencias y comunicaciones. XXII Congreso Nacional SEMERGEN
164. Abasolo E. Barajas MT, Etxeandia I, Abecia LC. Prescripción de fármacos antiácidos y antiúlcerosa péptica en atención primaria. *Farmacia de Atención Primaria. Revista de la SEFAP*. 2006; 4 (1): 10-8
165. Rodríguez MJ, Arribas del Amo M. Estudio de utilización de antiulcerosos en una oficina de farmacia. e-farmacéutico comunitario. 2006; 1 (2): 19-22
166. Criado-Álvarez JJ, Rodríguez G, Gonseth J, Romo C. Impacto potencial de medidas de minimización de costes en la prestación farmacéutica de la provincia de Toledo: *Atención Primaria*. 2004; 33: 126-32
167. Mengíbar FJ. ¿Existe conciencia del gasto farmacéutico en la atención primaria reformada? *Atención Primaria*. 2001; 27: 408-11
168. García Vicente JA et al. ¿Existe relación entre la prescripción de antiinflamatorios no esteroides (AINE) y antiulcerosos? [carta]. *Aten Prim* 1999; 24: 378-81.
169. Sánchez Casado JL: Prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotectores. Adecuación a criterios de calidad en atención primaria. *Atención Primaria*. 1997; 20: 127-32
170. García del Pozo J et al. Consumo de antiulcerosos [carta]. *Atención Primaria*. 1999; 24: 302-3
171. Moreno Brea MR et al. Consumo de antiulcerosos. *Atención Primaria*. 1999; 24:301-2.
172. Erviti J. Estudio multicéntrico prescripción-indicación de antiácidos y antiulcerosos en atención primaria. *Atención Primaria*. 1999; 24: 134-9

173. GAUME. Análisis de la prescripción de fármacos antiulcerosos en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud. *Farmacia Hospitalaria*. 1995; 19: 205-14
174. Cabeza J, García MA. La prescripción desconocida y descontrolada (editorial). *Farmacia Hospitalaria*. 1997; 21: 127-8
175. Madridejos R. Consumo de antiulcerosos: ¿un aumento justificado? *Noticias Farmacoterapéuticas*. 2001; 28: 12-3
176. González López-Valcárcel B. El valor del medicamento. En: I Foro sobre Innovaciones en Gestión Clínica y Sanitaria. El Escorial: Fundación Lilly. 2004
177. Treatment effectiveness and costs in reflux disease. *Bandolier Journal*. 2000: July; 77-2. En: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band77/b77-2.html>. (acceso abril de 2006)
178. Montero MJ. Evolución en la prescripción de fármacos antiulcerosos en España durante los años 1995 al 1998. *Atención Farmacéutica*. 2000; 2: 351-7
179. Medicamentos autorizados en España. Agencia Española de Medicamentos. Disponible en URL: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
180. Consumo de medicamentos. *Inf ter Sist Nac Salud*. 2006; 30 (3): 84-5
181. Blasco F, Martínez F, Villares P y Jiménez AI. El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005; 29: 152-62
182. Divins MJ. Antiácidos y antiflatulentos. *Farmacia Profesional*. 1999; 14 (3): 45-52
183. Divins MJ. Antiácidos y antiulcerosos. *Farmacia Profesional*. 2004; 18 (11): 27-30
184. Granda E. Prestación Farmacéutica. Modelo sostenible. *Farmacia Profesional*. 2006; 20 (1): 8-13
185. La factura pública en medicamentos creció un 5,63% en 2005. Noticia disponible en URL: <http://www.websalud.com/> (consultado 19/01/2006)
186. La factura farmacéutica ha crecido en 2006 un 5.82%. Noticia disponible en URL: <http://www.mutua-intercomarcal.com> (consultado 22/02/2007)
187. Andalucía.- La comunidad se mantiene entre las regiones con menor incremento del gasto farmacéutico. Noticia disponible en URL: <http://www.portalfarma.com> (consultado 21/02/2007)
188. Las recetas por principio activo en Andalucía representan el 70%. *Jano on-line*. Noticia disponible en URL: <http://db.doyma.es> (consultado 05/10/2006)
189. Iñesta A. Genéricos y biogénicos. *Farmacia Profesional*. 2006; 20 (11): 32-6
190. Desde 2000, la cuota de las EFG ha crecido poco más de dos puntos porcentuales. Noticia disponible en URL: <http://www.webgenericos.com> (consultado 17/10/2005)
191. Coscelli A. Entry of New Drugs and Doctors' Prescriptions. Working Paper. Royal Holloway, University of London. January. 1998. Traducida por: Puig-Junoy J. Los médicos más dispuestos a prescribir un genérico son los que prescriben más fármacos diferentes del mismo grupo terapéutico. *La Biblioteca Cochrane Plus 2007*. Informes de gestión clínica y sanitaria. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp> (consultado 5/05/2007)
192. Schneewiss S, Maclure M, Dormuth C, Avorn J. Pharmaceutical cost containment with reference-based pricing: time for refinements. *JAMC* 2002; 167: 1250-1

193. Puig-Junoy J. Genéricos: El precio de ser referencia. En: La Biblioteca Cochrane Plus 2007. Informes de gestión clínica y sanitaria: Oxford : Update Software Ltd. Disponible en URL : <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp> (consultado 5/5/2007)
194. Papel del farmacéutico en la dispensación de Genéricos. Documentos del Aula de Opinión Sanitaria. 2006; 5: 44-113
195. Puig-Junoy J. La financiación y la regulación del precio de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud: cambios y continuidad. Gaceta Sanitaria. 2007; 21 (1): 1-4
196. Costa J. Especialidades Farmacéuticas Genéricas. Competencia y Promoción. Farmacia Profesional. 2003; 17 (7): 15-20
197. Simoens S, De Coster S. Sustaining Generics Medicines Market in Europe. Leuven: Katholieke Universitat Leuven. 2006. Disponible en URL: [http://www.generics.com/doc/simoens-report\\_2006-04.pdf](http://www.generics.com/doc/simoens-report_2006-04.pdf) (consultado 05/11/2006)
198. Iñesta A. Genéricos y Precios de referencia, rango de precios y fuentes de información. Ars Pharmaceutica. 2000; 41; 365-78
199. El mercado de los genéricos crece por primera vez por encima del 10%. Noticia disponible en URL: <http://www.portalafarma.com> (consultado 12/03/2007)
200. Departamento técnico. Informe: El Mercado de Especialidades Farmacéuticas del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Consejo General Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2005
201. Ordieres E. Medicamentos genéricos. Albarelo COF Navarra. 2004; 3: 16-20 Departamento técnico. Medicamentos genéricos en España: Una visión actualizada. Panorama Actual del Medicamento. 2004; 28: 1027-33
202. Departamento técnico. Ante el nuevo escenario farmacéutico: sugerencias para una estrategia integrada. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Junio 2004
203. Instituto de Estudios Médicos Científicos. INESME. Prescripción por principio activo: problemática y desafío. Informes. 2006: Marzo
204. Genéricos. ¿Son equivalentes a los medicamentos de marca? The Medical Letter. 2002; XXIV (23): 99-100
205. Chien-Wen T, Brook R, Keeler E, Neil W. Effect of generic-only drug benefits on seniors' medication use and financial burden. Am J Manag Care. 2006; 12: 525-32
206. Aaserud M, Dahlgren AT, Kösters JP, Oxman AD, Ramsay C, Sturm H. Políticas farmacéuticas: efectos de la fijación de precios de referencia, otras formas de fijación de precios y políticas adquisitivas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). (consultado 5/05/2007)
207. La industria farmacéutica debate acerca del cese de actividades en Andalucía. Economía de la Salud. 2006; 5 (3): 145
208. El 42% de mayores de 60 años dice que no se le han prescrito EFG. Correo Farmacéutico. Semana del 24 al 30 de julio de 2006; 236: 32
209. Gelpí M. Análisis, impacto y crítica de la nueva orden de precios de referencia. El farmacéutico. 2004; 315: 72-81

210. Román R. La ineficacia del sistema de precios de referencia. *El farmacéutico*. 2004; 311: 62-5
211. Cerezo A, Díez del Pino A, Simó RM, Flores de Ligondes J, Freire C et al. Estudio multicéntrico prescripción-indicación de antiácidos y antiulcerosos. *Farmacia Hospitalaria*. 1996; 20: 91-103
212. Armendáriz M, Jaio N, Gorostiza I. Impacto de los nuevos antiinflamatorios no esteroideos en la prescripción de Atención Primaria. *Pharm Care Esp*. 2003; 5: 29-38
213. González López-Valcárcel B. Evolución de los Estudios de Utilización de Medicamentos: del consumo a la calidad de la prescripción. *Cuadernos económicos de ICE*. 2005; 67. En: <http://www.revistasice.com/Estudios/Documen/cice/67/CICE670401.pdf> (consultado abril 2006)
214. Ibáñez C. Consumo a través de recta del subgrupo terapéutico “otros antiúlceras péptica” (A02B2) en el Área de Salud de Burgos (años 1997-1998). *Centro de Salud*. 2000; enero: 56-62
215. Mercado de especialidades farmacéuticas del Sistema Nacional de Salud 2005 (I). *Farmacéuticos*. 2006; 311: 48-55
216. Barry M, Nagle V, O’Morain C, Bennett K, Keeling PW. “Best practice” for *Helicobacter pylori* eradication in the primary care setting. *Irish Medical Journal*. 2006; 99 (1): 11-12. In: NHS Economic Evaluation Database (31/01/2007). Disponible en URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (consultado 21/05/2007)
217. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, et al; Iberge Study Group. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 175-84
218. Díaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodríguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 9: 95-105
219. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, et al; Iberge Study Group. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 175-84
220. Villanueva P, Peiró S, Libroero J, Pereiró I. Accuracy of Pharmaceutical Advertisements in Medical Journals. *The Lancet*. 2003; 361: 9351
221. Morón A. Estudios de utilización de medicamentos. *El farmacéutico Hospitales*. 2001; 124: 20-4
222. Plan Acogida. Granada: Distrito Sanitario Granada. 2004: 14-15
223. Castaño E. Comentarios. Midiendo la calidad de la prescripción de los médicos de Atención Primaria, resumen y comentario de: Gómez Juanes V, Candas MA, Fidalgo S y col. Análisis del consumo de medicamentos utilizando indicadores de calidad en la prescripción. *Atención Primaria*. 2000; 25 (9).
224. CADIME. Evaluación de nuevos medicamentos en España. *Bol Ter Andaluz*. 2007; 23 (1): 1-4
225. Gómez Castro MJ, Arcos P, Rubiera G. Comparación de dos modelos de indicadores de la calidad de la prescripción farmacéutica en atención primaria. *Gaceta Sanitaria*. 2003; 17: 375-83

## Siglas

<b>SIGLAS</b>	<b>Significado</b>
Δ	Incremento
A02B	Fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico
A02BA	Antagonistas de los receptores H <sub>2</sub>
A02BC	Inhibidores de la bomba de protones
A02BX	Otros
AESEG	Asociación de Fabricantes de Sustancias y Especialidades Farmacéuticas Genéricas
AINE	Antiinflamatorios No Esteroideos
Anti-H <sub>2</sub>	Antagonistas de los receptores H <sub>2</sub>
ATC	Clasificación Anatómica-Terapéutica-Química
CACOF	Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
COXIB	Inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa
DCI	Denominación Común Internacional
DDD	Dosis Diarias Definidas
DHD	Dosis por cada 1.000 habitantes/día
DOE	Denominación Oficial Española
EFG	Especialidad Farmacéutica Genérica. Ahora llamadas: Equivalente Farmacéutico Genérico.
IBP	Inhibidores de la Bomba de Protones
INE	Instituto Nacional de Estadística
ISFAS	Instituto Social de las Fuerzas Armadas
MUFACE	Mutualidad de Funcionarios Civiles del Estado
SAS	Servicio Andaluz de Salud
semFyC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
SNS	Sistema Nacional de Salud
UTA	Utilidad Terapéutica Alta
UTB	Utilidad Terapéutica Baja
VIE	Valor Intrínseco Elevado
VINE	Valor Intrínseco No Elevado

## Figuras – Gráficas – Tablas

### INTRODUCCIÓN

Figura 1.1:

Mecanismo de producción de la secreción ácida en la célula parietal

Figura 1.2:

Esquema que muestra la regulación de la secreción ácida y la acción de los secretagogos sobre la célula parietal gástrica secretora de ácido

Figura 1.3:

Imagen obtenida por micrografía de electrones del *Helicobacter pylori* en la célula gástrica

Figura 1.4:

Microanatomía de la mucosa gástrica indicando los distintos gradientes de pH

Tabla 1.1:

Factores de riesgo aceptados para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales

Tabla 1.2:

Consejos para reducir la toxicidad de AINE

Tabla 2.1:

Evolución en el tratamiento de la úlcera péptica

Tabla 2.2:

Principios activos antiulcerosos, marca innovadora, fecha de alta y laboratorio investigador

Figura 2.1:

Esquema que muestra los lugares de acción de los fármacos que influyen en la secreción ácida

Tabla 2.3:

Propiedades farmacológicas más importantes de los antagonistas H<sub>2</sub>. mg/d = miligramos por día

Tabla 2.4:

Actividades farmacológicas más importantes de los IBP

Tabla 2.5:

Coste/día de los IBP calculados según el número de unidades, comprimidos o cápsulas, que contenga cada envase

Tabla 2.6:

Clasificación y propiedades farmacológicas más importantes de los antiácidos

Tabla 2.7:

Interacciones farmacocinéticas de los antiácidos

Tabla 2.8:

Indicaciones del tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*

Tabla 2.9:

Grupos de fármacos eficaces en la erradicación de *H. pylori*

Tabla 2.10:

Secuencia en la elección de la pauta erradicadora de la infección por *H. pylori*

Figura 2.2:

Prevención de lesiones gastroduodenales por AINE

Tabla 3.1:

Lugar que ocupan los principios activos antiulcerosos en la lista de los 35 principios activos más consumidos a nivel nacional

Tabla 3.2:

Datos del grupo A02B y de los subgrupos A02BA y A02BC en España

Gráfica 3.1:

Gasto e incrementos interanuales de los subgrupos de los antiulcerosos en España

Tabla 3.3:

Datos del grupo terapéutico A02B en Andalucía

Gráfica 3.2:

Datos relativos a gasto, envases e incrementos interanuales de los antiulcerosos en Andalucía

Tabla 4.1:

Medidas aplicadas en España con objeto de reducir la factura pública en medicamentos

Tabla 4.2:

Precios máximos para omeprazol 20 mg 14 cápsulas y omeprazol 20 mg 28 cápsulas.  
Andalucía (enero 2002- enero 2007)

Gráfica 4.1:

Incremento en el porcentaje de las recetas facturadas por principio activo al Servicio Andaluz de Salud desde su implantación en el año 2001

Tabla 4.3:

Principios activos antiulcerosos agrupados por subgrupos terapéuticos con las Dosis Diarias Definidas y el Valor Intrínseco de cada uno de ellos

## **MÉTODO**

Tabla 1:

Dosis Diarias Definidas para cada principio activo antiulceroso establecida por The Nordic Council on Medicines. (\*\*) DDD no establecida, se corresponde con la posología.

## **RESULTADOS**

Gráfica 1.1:

Evolución anual de DDD y de DHD del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

Gráfica 1.2:

Línea de tendencia de las DDD del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

Gráfica 1.3:

Línea de tendencia de las DHD del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

Gráfica 2.1:

Evolución anual del gasto en millones de euros, del número de envases facturados en miles de unidades, del incremento interanual del grupo terapéutico A02B, en la provincia de Granada (2000-2005)

Gráfica 2.2.

Línea de tendencia de los envases del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

Gráfica 2.3.

Línea de tendencia del gasto del grupo terapéutico A02B (2000-2005)

Gráfica 2.4:

Evolución anual del gasto en millones de euros, del número de envases facturados en miles de unidades, del incremento interanual del subgrupo de los inhibidores de la bomba de protones, en la provincia de Granada (2000-2005)

Gráfica 3.1:

Incremento interanual (en %) del gasto y de los envases del grupo terapéutico A02B, y la fecha de entrada en vigor de las medidas aprobadas por la administración para la contención del gasto en medicamentos. Granada (2000-2005)

Gráfica 3.2

Gasto y envases de marcas y de genéricos, del principio activo omeprazol. Granada (2000-2005)

Gráfica 3.3:

Gasto y envases de marcas y de genéricos, del principio activo lansoprazol, Granada (2000-2005)

Gráfica 4.1:

Fechas de alta de los principios activos antiulcerosos y permanencia en el tiempo

Gráfica 4.2:

Evolución anual de DHD de los antiulcerosos. Granada (2000-2005)

Gráfica 4.3:

Evolución anual de DHD de las presentaciones con omeprazol. Granada (2000-2005)

Gráfica 4.4:

Evolución anual de DHD de las presentaciones con lansoprazol. Granada (2000-2005)

Gráfica 5.1:

Evolución anual de DHD de los principios activos del subgrupo terapéutico A02BC en atención primaria. Granada (2000-2005)

Gráfica 5.2:

Evolución anual de DHD de los principios activos del subgrupo terapéutico A02BC en atención especializada. Granada (2000-2005)

## DISCUSIÓN

Gráfica 2.1:

Etapas en la vida de un medicamento

Gráfica 2.2:

Número de envases consumidos (en miles de unidades) de ranitidina y de los IBP. Granada (2000-2005)

Tabla 2.1:

Número de envases consumidos (en miles de unidades) de ranitidina, lansoprazol, pantoprazol y omeprazol. España (2000-2005)

Gráfica 2.3:

Número de envases consumidos (miles de unidades) de omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y ranitidina. España (1995-2005)

Gráfica 2.4:

Incrementos interanuales del gasto del grupo terapéutico A02B en España, Andalucía y Granada (2000-2005)

Gráfica 2.5:

Registro de EFG por años

Tabla 2.2:

Incremento interanual del precio medio por envase. Granada (2000-2005)