

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS Y COSTE DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LA CAPV

Gutierrez, A*; Aizpurua, Y*; Moracho O***; Asua J*;*Osteba; ** Cevime-Centro Vasco de Información de medicamentos, ***Hospital de Zumarraga. Dept. Sanidad Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz.

ABSTRACT.-Alzheimer´s disease (AD) is a major cause of disability among elderly people. Besides it is a serious socio-economic burden on our society for the following reasons: dramatic deterioration of the person affected, large responsibility placed on the carer, serious impact on the family and inadequate resources available.

Aim: to undertake a review of the clinical trials analysing the efficacy of the different drugs used, across distinct scales of measures. Theses scales are utilised to find out the progression of the illness (Alzheimer´s Disease Assessment Scale-ADAS, Progressive Deterioration Scale-PDS, etc....). To do an economic analysis of the health/social impact of this illness in the Basque Country.

LABURPENA.-Alzheimer gaixotasuna (AG) diskapazitate-Kausa nagusietariko bat da pertsona helduen artean. Gainera, arazo sozio-ekonomiko latza planteatzen du gure gizartean, zenbait faktore direla eta: pertsonak berak jasaten duen narriadura dramatikoak, zaintzaileen aldetik behar duen dedikazioa, familiar sortzen duen inpaktu ikaragarria ete terapia-baliabide efikazik eza.

Helburua: Gaixotasunaren progresioa ezagutzeko erabilitako neurketa-eskalen bidez usatutiren farmakoen efikaziari buruzko entseiu klinikoak berraztertzea (Alzheimer´s Disease Assessment Scale-ADAS, Progressive Deterioration Scale-PDS...)

Gaixotasun horrek EHAEan duen inpaktu sozio-sanitariaren analisi ekonomikoa egitea.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las mayores causas de discapacidad entre las personas mayores. Las consecuencias de un mayor número de personas de edad avanzada son, el incremento en la esperanza de vida, el descenso en la tasa de natalidad, disminución del movimiento migratorio. Esto implica un ascenso del número de personas susceptibles a padecer la EA.

PROBLEMÁTICA

La enfermedad de Alzheimer (EA) plantea un importante problema socio-económico en nuestra sociedad debido a diferentes factores, el deterioro dramático que implica para la persona, la dedicación que precisa por parte de los cuidadores, su grave impacto familiar y la escasez de recursos terapéuticos eficaces.

La importancia de esta enfermedad se manifiesta en los numerosos estudios tanto internacionales como nacionales que se han realizado. En diferentes estudios internacionales se ha encontrado que la prevalencia en las perso-

nas mayores de 64 años varía entre el 4-10%. Otros estudios realizados en España estiman la prevalencia en personas mayores de 65 años entre el 5,2% y el 14,9%. Podemos concluir que la prevalencia en personas mayores de 64 años oscila entre el 4% y el 14,9%.

Población ≥65 años con la Enfermedad de Alzheimer en la CAPV.

AÑOS	PREVALENCIA		
	4%	10%	15%
1996	12.044	30.110	45.165
2006	14.202	35.506	53.259
2016	15.848	39.621	59.432

Fuente: elaboración propia.

Para el año 2016 en el País Vasco (según censo de 1990 con una población de 2.125.148) el número de casos estará entre 16.000 y 59.000; lo que representa el 0,75% y el 2,78% del total de la población. Al no poder correlacionarse de forma correcta las medidas de eficacia terapéutica con una valoración primaria de la evolución de la enfermedad, no se dan actualmente las condiciones adecuadas para realizar un estudio clásico coste-eficacia/efectividad.

OBJETIVO

Una evaluación económica completa no es posible al ser la eficacia de los fármacos una información clave en los resultados del proceso, y sin la que no es posible medir la eficiencia. De ahí que se haya decidido en tener como objetivo:

- Realizar una revisión de los ensayos clínicos sobre la eficacia de los diferentes fármacos utilizados a través de las distintas escalas de medida empleadas para conocer la progresión de la enfermedad.
- Realizar un análisis económico del impacto socio-sanitario de esta enfermedad en la CAPV.

MÉTODO

La metodología que se ha seguido es:

A.- Análisis de la eficacia

- Búsqueda bibliográfica en Medline (1966-1997), con objeto de analizar las diferentes escalas empleadas para conocer la progresión de la enfermedad
- Búsqueda bibliográfica en: Medline (1966-1997), Embase (1974-1997), Iowa Drug Information system (1985-1997) y The Cochrane Library (1997-1º Trim.1998) con el fin de analizar la eficacia de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la EA.
- Selección de la evidencia científica relevante.

- Síntesis de la bibliografía seleccionada, de los informes de agencias de evaluación. Enfermedad de Alzheimer.-escalas de medida.-

Al no existir un indicador bioquímico que permita establecer el grado de afectación de la EA ni su progresión, debemos recurrir a diversas escalas de medida secundarias. Tres son las áreas susceptibles de medirse en la EA: **la cognitiva, la capacidad funcional y el comportamiento**. A pesar de que se han desarrollado diferentes instrumentos de medida para valorarlas, no todas están suficientemente validadas para su utilización en la EA, ni responden por igual medida a los requisitos de especificidad, sensibilidad y precisión.

Las escalas cognitivas utilizadas en los ensayos clínicos son:

Enfermedad de Alzheimer.- Escalas de medida (1).

- Escalas cognitivas

- Test Mini-mental de Folstein (**MMSE**).
- Alzheimer's Disease Assessment Scale (**ADAS**)
- Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (**CAMCOG**).
- Abbreviated Mental Test Score (**AMTS**)
- Short Portable Mental Status Questionnaire (**SPMSQ**)
- **C.E.R.A.D.** Escala cognitiva cada vez más utilizada en los ensayos clínicos.

1.- Escalas Cognitivas

Estas escalas evalúan aspectos del lenguaje, memoria, expresión y orientación.

- **Test Mini-mental de Folstein (MMSE)**: Se utiliza en el momento de inclusión en el estudio para evaluar el deterioro inicial del paciente: orientación, aprendizaje, atención y cálculo, memoria inmediata y lenguaje. Presenta una escala de 0 a 30 (30 estado de normalidad). Poco sensible para valorar la evolución del paciente.

- **Alzheimer's disease Assessment Scale; ADAS**: única escala desarrollada y validada

específicamente para la EA. Más adecuada para medir estadios moderados de la enfermedad y menos precisa para estadios avanzados.

Otras escalas cognitivas

- Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination-cognitive (**CAMCOG**).
- Abbreviated Mental Test Score (**AMTS**).
- Short Portable Mental Status Questionnaire (**SPMSQ**).
- **C.E.R.A.D.** Escala cognitiva cada vez más utilizada en los ensayos clínicos.

Las escalas funcionales utilizadas en los ensayos clínicos son:

Enfermedad de Alzheimer.- Escalas de medida (2).

- **Escalas Funcionales**
 - Progressive Deterioration Scale (**PDS**)
 - Instrumental Activities of Daily Living (**IADL**)
 - Nurses Observation Scale for Geriatric Patients (**NOSGER**)
 - Blessed Dementia Scale (**BDS**)
 - Rapid Disability Scale (**RDRS**)
 - Functional Life Scale (**FLS**)

2.- Escalas Funcionales

Miden la capacidad funcional de la persona para el desarrollo de las actividades de la vida cotidiana y suelen estar cumplimentadas por los cuidadores.

- Progressive Deterioration Scale (**PDS**): única escala desarrollada y validada para determinar la evolución de la EA.
- Instrumental Activities of Daily Living (**IADL**): es de las más utilizadas a pesar de su dudosa validez para valorar la eficacia del tratamiento. Se ha ampliado con la **Nurses Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER)** incluye medidas de autocuidado y comportamiento social.
- Blessed Dementia Scale (**BDS**) escala mul-

tidimensional que contempla aspectos cognoscitivos, actividades cotidianas, personalidad y comportamiento.

- Rapid Disability Scale (**RDRS**).
- Functional Life Scale (**FLS**).

Las escalas del comportamiento utilizadas en los ensayos clínicos son:

Enfermedad de Alzheimer.- Escalas de medida (3).

- **Otras Escalas. El área del comportamiento**
 - Behavioural Problem Checklist (**BPC**)
 - El Stockton Geriatric Rating Scale (**SGRS**)
 - El London Psychogeriatric Rating Scale (**LPRS**)
 - Clinical Global Impression of Change (**CGIC**)
 - Clinical Interview Based Impression (**CIBI**).

3.-Otras Escalas. El área del comportamiento.

Miden el comportamiento y suelen utilizar una combinación de valoración cognitiva y funcional.

- Behavioural Problem Checklist (**BPC**).
- El Stockton Geriatric Rating Scale (**SGRS**).
- El London Psychogeriatric Rating Scale (**LPRS**).
- Estas tres escalas han demostrado una especificidad y precisión adecuadas, pero muy poca sensibilidad.
- Clinical Global Impression of Change (**CGIC**). Recoge la impresión clínica global, cumplimentada por el clínico tras una consulta con el paciente y las personas de su entorno.
- Clinical Interview Based Impression (**CIBI**). Valoración general del clínico tras la entrevista exclusivamente con el paciente.

Tabla 2.-Características de las escalas de medida más utilizadas.

ESCALA	Sensibilidad	Especificidad	Precisión
Cognitivas			
Mini Mental (MMSE)	Baja	Suficiente	Alta
ADAS-cog	Suficiente	Suficiente	Alta
Funcionales			
Progressive Deterioration Scale(PDS)	Poco evaluada	Suficiente	Suficiente
Intrumental Activities of Daily Living (IADL)	Sin valoración	Suficiente	Media

Fuente:Adaptado de Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment

Enfermedad de Alzheimer. Fármacos utilizados

El análisis de la eficacia de los fármacos se ha realizado mediante una revisión de los ensayos clínicos en los cuales han utilizado los dos fármacos comercializados específicamente para el tratamiento de la EA (tacrina y donepezilo). Así como del resto de los fármacos más inespecíficos (nimodipino, hydergina, selegilina, vitamina E y el piracetam).

B.- Análisis de costes.

- Búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Cross, Medline, Healthstar y The Cochrane Library desde septiembre de 1990 a junio de 1997 con el objeto de analizar el coste de la EA y la carga que supone a los cuidadores tratar esta patología.
- Selección de la evidencia científica relevante.
- Síntesis de la bibliografía seleccionada y de los informes de agencias de evaluación.
- Valoración de los costes desde una perspectiva social
- Se estableció un horizonte temporal de un año y se tomó la hipótesis de partida de la prevalencia de EA en mayores de 64 años del 4%.
- Síntesis de la información de los costes hospitalarios relativos al episodio CIE-9 (331.0)-enfermedad de Alzheimer- de los años 1995-96-97, las consultas externas, intrahospitala-

rias de neurología, la ayuda a domicilio y los datos aportados por los servicios sociales.

Al elaborar un análisis económico la **perspectiva** desde la que se realiza un estudio es la base para determinar los costes. En este estudio se lleva a cabo la **perspectiva social**, incluyendo los costes que conlleva tratar esta patología en las diferentes instituciones por las que se les presta un cuidado

Por lo tanto se cuantifica dentro de los costes directos (costes hospitalarios, los costes de las consultas externas, coste fármaco -tacrine-, costes de residencias, costes centros de día, costes cuidadores) y entre los costes indirectos (el coste informal que supone la ayuda familiar y amigos).



*Costes sanitarios: Los costes referentes a la organización y funcionamiento dentro del sector sanitario.

**Costes sociales: Los costes sufragados por el sector de bienestar social, ayuntamiento, diputación y los referentes a los cuidadores, familiares y amigos.

Todos los costes sanitarios son costes directos pero no todos los costes directos son costes sanitarios. Al objeto de calcular el coste anual de tratar la EA en la CAPV, hemos partido de las siguientes asunciones:

- La prevalencia de EA > de 64 años es del 4%.
- Población > 64 años de EA en la CAV durante el año 1996 de 12.044.
- El seguimiento en consultas externas es de 3 años.
- Un 58% de los EA no solicitan ningún tipo de ayuda.
- Diez EA son tratados en el Domicilio frente a 1 en residencias.
- Un 20% de los EA son tratados en residencias.

- El coste social anual de tratar a un EA en una residencia es de un 16% superior al resto de los residentes.
- 1000pts el coste/ hora de los cuidadores.
- El coste mensual /usuario en un Centro de Día se estima en 150.000 pts.

RESULTADOS

1.-Análisis de la eficacia

- **ADAS y PDS** son las únicas escalas cognitiva y funcional respectivamente desarrolladas específicamente para la EA en estadios moderados.
- Los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de esta patología (selegilina y vitamina E, nimodipino, piracetam, hydergina, tacrina y el donepezilo) no han demostrado ser realmente eficaces.
- Los dos únicos fármacos comercializados específicamente para el tratamiento de la EA: tacrina y donepezilo aportan un beneficio que se refleja en una leve mejoría de 3-4 puntos en la escala ADAS cognitiva, no relevante en una mejora de la calidad de vida.
- Los estudios que se han realizado muestran que los efectos beneficiosos con el donepezilo desaparecen a las pocas semanas de abandonar el tratamiento. Por otra parte, tampoco se sabe si la mejora de esos 3 puntos en la escala ADAS- cognitiva tiene algún significado clínico. Los efectos adversos observados no son graves. A diferencia de la tacrina no parece que produzca hepatotoxicidad pero presenta un coste 20% superior.

2.-Análisis de costes.

- Podemos observar en esta tabla la baja representación del coste de hospitalización (8,6 millones). Síntesis de la información de los costes hospitalarios relativos al episodio CIE-9(•331.0) -enfermedad de Alzheimer- como diagnóstico principal. en los doce hospitales de agudos de la red de Osakidetza. Dentro de estos costes se incluyen a: personal,

consumo de material fungible, limpieza, mantenimiento, fármacos, pruebas complementarias, pero no se incluye los costes de amortización.

CONCEPTO	HIPÓTESIS PREVALENCIA (4%)	
	Coste / paciente (pts)	Coste Total (millones pt.s)
Costes sociales		
Residencias	2.403.000	2.631,2
Centros de día	1.800.000	288
Ayuda a Domicilio (2 horas x 5 días semana)	480.000	2.174,9
Ayuda familiar-amigos: 12 horas x 5 días semana 14 horas x 5 días semana 14 horas fin de semana	2.880.000 3.360.000 1.344.000	13.049,3 21.026,8 14.500,4
Costes Sanitarios		
Consultas Externas 1º 2º y 3º año	62.497 14.082 / año	188 14.082 / año
Hospitalización	244.306	8,6
Hospitalización por Neumonía	541.470	543,6
Fármacos	121.500	45,5
TOTAL		54.541,1

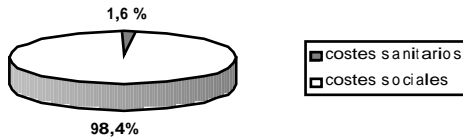
Tabla 3.-Coste de la EA en la CAPV(1997).

- El coste global anual (1997), de tratar a los 12.044 EA en la CAV, se ha estimado en al menos 54.541,1 millones de pts, al partir de la posición más conservadora. Si a esta cantidad le sumamos:

- el coste derivado por tratar esta patología en una unidad gerontológica.
- los costes derivados de las consultas primarias.
- gastos farmacéuticos derivados de tratar la tensión que le ocasiona el cuidado de estos enfermos a sus cuidadores.
- los costes intangibles derivados del sufrimiento físico y emocional por parte de los enfermos y familiares.

Esta cifra se dispararía en una cantidad muy importante. También decir que esta cifra refleja la envergadura que tiene esta enfermedad en nuestro ámbito sanitario y social principalmente.

• El coste social (residencias, centros de días, ayuda a domicilio, ayuda familiar y amigos) representa el 98,4% del coste total anual de tratar esta patología (ver cuadro).



CONCLUSIONES

1.- Problemas metodológicos detectados en los ensayos clínicos.- diversos problemas metodológicos- la sensibilidad del enfermo, instrumento de medida, inestabilidad del test, selección de pacientes, abandono del tratamiento, estudio ciego y respuesta al placebo; obligan a relativizar los resultados, por lo que se requiere la búsqueda de nuevas herramientas para futuros diseños.


2.- Ningún fármaco es realmente eficaz en el tratamiento de la EA y no hay evidencia de que estos fármacos lleven a alargar la vida o mejorar el estado de salud. Es difícil valorar la eficacia del nimodipino, piracetam y dihidroergotoxina (Hydergina[®]), ya que en los ensayos clínicos no participan únicamente enfermos de EA, sino pacientes con diferentes tipos de demencia. Además, la forma de medir los resultados de los tratamientos es muy variable y muy subjetiva en algunos de los casos. En cuanto a los ensayos clínicos recientemente realizados con tacrina, donepezilo y selegilina + vitamina E, los pacientes incluidos en los mismos son pacientes diagnosticados como enfermos de Alzheimer, además, las escalas validadas y aceptadas internacionalmente (ADAS-cognitiva y MMSE). Sin embargo tampoco está claro el beneficio aportado por estos nuevos fármacos (mejora 3-4 puntos en la escala ADAS-cognitiva), ni si estos beneficios se mantienen a largo plazo. Son necesarios más

ensayos clínicos y de mayor duración para despejar todas estas dudas.

3.- Ningun estudio realiza una verdadera evaluación económica, es decir, un “coste-efectividad”, ya que realizan únicamente un análisis de costes de la tacrina y de la EA.

4.- Durante 1997 el coste total de tratar la EA en la CAPV se ha estimado en 54.541,1 millones de pesetas. Los costes sociales (residencias, centros de día, ayuda a domicilio, ayuda familiar y amigos) representan el 98,4% sobre este coste global. Del total de los costes sociales (98,4%), los costes de ayuda familiar y de amigos representan el 89% y los costes de residencias, centros de día, ayuda a domicilio el 9,4%.

5.- Incorporar la calidad de vida en el análisis de este tipo de pacientes tendría un efecto positivo. Al ser la calidad de vida difícil de medir en este tipo de pacientes, se necesitan desarrollar instrumentos más sensibles a las circunstancias del enfermo de Alzheimer y a sus cuidadores; ya que si valoramos únicamente el impacto del tratamiento del fármaco desde el punto de vista monetario puede que no sea coste-efectivo y si tener un efecto positivo cuando la calidad de vida es incorporada en el análisis.

Finalmente decir que nuestro deseo es que el desarrollo de fármacos más eficaces reducirían dramáticamente los costes sociales afectando sobre todo a los costes indirectos al reducirse las horas de los cuidadores y la mejora de la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus cuidadores. 

Todas aquellas personas interesadas en el tema pueden solicitar el informe publicado en Junio de 1998 por Osteba, el servicio de evaluación de tecnologías sanitarias. Gobierno Vasco, o bien llamando al Tel.: 945 01 92 50, Fax: 945 01 92 50 o por E-mail: osteba-san@ej-gv.es