



# EL VALOR DEL MEDICAMENTO DESDE UNA PERSPECTIVA SOCIAL

2024

---

# El valor del medicamento desde una perspectiva social

2024

**Autor:**

weber

Informe dirigido por:  
Álvaro Hidalgo-Vega

**Edita:**

© Fundación Weber  
C/ Moreto, 17  
28014 Madrid (España)

email: [weber@weber.org.es](mailto:weber@weber.org.es)

ISBN: 978-84-128847-1-5

doi: <https://doi.org/10.37666/L27-2024>

Impreso en Madrid, septiembre 2024

<b>PRESENTACIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTADO DE ACRÓNIMOS</b> .....	<b>8</b>
<b>1. LA CONTRIBUCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A LA ECONOMÍA</b> .....	<b>9</b>
EL EMPLEO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA .....	10
PRODUCCIÓN y VALOR AÑADIDO de LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA .....	15
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA .....	21
OTRAS MAGNITUDES ECONÓMICAS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	27
Comercio Exterior .....	27
Finanzas públicas .....	30
<b>2. AHORRO EN COSTES DIRECTOS E INDIRECTOS DE LOS MEDICAMENTOS</b> .....	<b>32</b>
AHORRO EN COSTES DIRECTOS SANITARIOS .....	33
Efecto compensación de los fármacos sobre el gasto directo sanitario .....	33
Efecto compensación parcial: la eficiencia en la generación de resultados en salud.....	37
Evidencia de ahorro de costes en distintas patologías .....	41
AHORROS EN COSTES DIRECTOS NO SANITARIOS.....	50
MEJORAS EN LA PRODUCTIVIDAD LABORAL .....	59
<b>3. RESULTADOS EN SALUD Y CALIDAD DE VIDA</b> .....	<b>75</b>
ESPERANZA DE VIDA Y MORTALIDAD .....	76
ANÁLISIS POR PATOLOGÍA .....	85
VIH / SIDA .....	85
CÁNCER.....	94
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	121
DIABETES MELLITUS.....	130
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.....	137
HEPATITIS C .....	147
TRASTORNOS MENTALES .....	152

## ÍNDICE

ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	162
ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....	168
ARTRITIS REUMATOIDE .....	173
PSORIASIS .....	181
OTRAS ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS DERMATOLÓGICAS.....	186
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES.....	193
MIGRAÑA .....	199
ENFERMEDADES RARAS.....	206
VACUNAS .....	230
COVID-19.....	244
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>250</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>254</b>
<b>FICHAS .....</b>	<b>294</b>

# PRESENTACIÓN

Los medicamentos representan un claro ejemplo de los beneficios tangibles que la innovación aporta al bienestar social. En las últimas décadas, la introducción de nuevos fármacos ha desempeñado un papel crucial en la mejora de la esperanza de vida, la salud poblacional y la calidad de vida de la población. Estos avances han sido fundamentales para curar o prevenir enfermedades, reducir síntomas, mejorar la supervivencia, agilizar los procesos de tratamiento y recuperación, así como para minimizar los efectos adversos y ofrecer formas alternativas de administración que mejoren la adherencia.

Desde una perspectiva más amplia, las innovaciones terapéuticas ejercen un impacto significativo en los sistemas de salud, modelando su estructura, dinámica y sostenibilidad. En este contexto, los medicamentos emergen como herramientas sumamente útiles para potencialmente optimizar los recursos sanitarios, al permitir prevenir o tratar de manera más efectiva una variedad de patologías específicas. Esta eficacia se traduce en una potencial reducción del uso de recursos tanto sanitarios (como hospitalizaciones, visitas médicas o pruebas diagnósticas) como no sanitarios (incluyendo cuidados personales). Esta disminución puede liberar recursos para otros propósitos y puede generar ahorros potenciales en el sistema. Asimismo, la mejora clínica derivada de la innovación farmacéutica puede tener un impacto positivo en la productividad laboral del paciente, disminuyendo tanto el absentismo como el presentismo.

Por otra parte, los medicamentos ocupan un lugar destacado en el avance del conocimiento y desempeñan un papel fundamental en la configuración y evolución futura de la tecnología en la sociedad. La industria farmacéutica figura entre los sectores más innovadores y dinámicos de la economía, generando tanto valor agregado como empleo altamente especializado. Este sector, caracterizado por su elevado nivel de especialización, ofrece un retorno social significativo de la inversión en capital humano y ejerce un poderoso efecto tractor sobre otros sectores económicos, multiplicando así sus impactos positivos en la economía.

Por lo tanto, la evaluación del valor social de la innovación farmacéutica implica considerar su impacto tanto en los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes, como en la reducción de los costes individuales y sociales, que incluyen mejoras en la productividad laboral, además de su contribución al desarrollo económico global.

En 2018, la Fundación Weber lanzó el Informe "El Valor Social del Medicamento desde una Perspectiva Social", con el fin de ofrecer una visión general del valor económico, clínico y social de las innovaciones farmacéuticas en las sociedades occidentales, basado en datos y evidencia hasta septiembre de 2017. El vertiginoso avance de las innovaciones farmacéuticas hizo oportuno publicar en 2021 una actualización del informe original, revisando los datos más recientes, recopilando nueva evidencia y destacando experiencias de éxito innovadoras en el campo de las innovaciones farmacéuticas, enfocadas en la salud, la calidad de vida y la eficiencia del sistema sanitario. Ahora, tres años después, llevamos a cabo una nueva actualización del trabajo, para resumir los avances producidos entre 2021 y 2024 y presentar ejemplos recientes de la contribución de los medicamentos al valor social.

El informe se ha elaborado a través de una revisión narrativa de la literatura, que incluye publicaciones científicas, fuentes de literatura gris y documentos de organismos relevantes, como asociaciones empresariales, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) o la Comisión Europea, con datos recopilados hasta febrero de 2024. Para el análisis de la contribución a la economía, se consultaron bases de datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística, Eurostat y SABI, entre otras. En la elaboración del informe, se ha dado prioridad a la información relacionada con España y la Unión Europea (UE), sustituyendo las referencias

a estudios recogidos en los informes previos por evidencia más reciente y relevante para el contexto español y europeo, evitando así la excesiva longitud del informe final.

En 2018 se publicó el primer informe sobre el valor social de los medicamentos, que fue actualizado en 2021. Ahora, tres años después, conviene volver a actualizarlo, para revisar los datos más recientes y analizar la nueva evidencia publicada.

La estructura del informe sigue siendo similar a la del informe preliminar, con tres capítulos centrales. El primero de ellos examina el valor de la industria farmacéutica en términos de su contribución a la economía nacional, abarcando aspectos como la creación de empleo, el valor añadido, la investigación y desarrollo, el comercio exterior y la recaudación impositiva, con un énfasis en los efectos de arrastre sobre otros sectores económicos.

El segundo capítulo explora el impacto de la introducción de los nuevos medicamentos en la eficiencia del sistema sanitario y de la sociedad en general, revisando situaciones donde los fármacos han conducido en ciertos casos a un ahorro de costes sanitarios o indirectos. Dos secciones específicas se enfocan en el papel de la adherencia al tratamiento y en el efecto de las vacunas en el consumo de recursos, respectivamente.

El tercer capítulo, el más amplio, repasa los principales avances en tratamientos hasta la fecha, evaluando sus efectos en los resultados de salud y en la calidad de vida de los pacientes. Comienza con un análisis general y posteriormente se profundiza en los resultados específicos obtenidos en diversas enfermedades crónicas, como el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA), cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, artritis reumatoide, trastornos mentales o migraña, por mencionar algunas. En esta edición, se agrega una nueva sección sobre otras enfermedades inmunomediadas dermatológicas.

Finalmente, el informe concluye con un breve resumen de los hallazgos y reflexiones más relevantes. Además, en la versión digital, se incluye un anexo con una serie de fichas resumen sobre las publicaciones clave en esta revisión. Estas fichas proporcionan una síntesis de la publicación original, junto con un breve comentario destacando su importancia, con enlaces automáticos a lo largo del documento para acceder a ellas, indicados con el símbolo .

\* Descarga disponible en: [www.weber.org.es](http://www.weber.org.es) y [www.farmaindustria.es](http://www.farmaindustria.es)

*En 2018 se publicó el primer informe sobre el valor social de los medicamentos, que fue actualizado en 2021. Ahora, tres años después, conviene volver a actualizarlo, para revisar los datos más recientes y analizar la nueva evidencia publicada.*

---

## LISTADO DE ACRÓNIMOS

---

<b>AR</b>	Artritis reumatoide
<b>AVAC</b>	Año de vida ajustado por calidad
<b>AVAD</b>	Año de vida ajustado por discapacidad
<b>AVG</b>	Año de vida ganado
<b>CVRS</b>	Calidad de vida relacionada con la salud
<b>COVID-19</b>	Enfermedad por el Coronavirus 2019
<b>CSI</b>	Corticosteroides inhalados
<b>DT1</b>	Diabetes tipo 1
<b>DT2</b>	Diabetes tipo 2
<b>EERR</b>	Enfermedades Raras
<b>EMA</b>	Agencia Europea de Medicamentos
<b>EM</b>	Esclerosis múltiple
<b>EP</b>	Enfermedad de Parkinson
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos
<b>FAME</b>	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
<b>Hib</b>	Haemophilus influenzae tipo b
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IC95%</b>	Intervalo de Confianza del 95%
<b>I+D+i</b>	Investigación, desarrollo e innovación
<b>JAK</b>	Quinasa Janus
<b>LABA</b>	Agonistas $\beta_2$ de acción prolongada
<b>LAMA</b>	Antagonistas muscarínicos de acción prolongada
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>ME</b>	Migraña episódica
<b>MC</b>	Migraña crónica
<b>OCDE</b>	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
<b>PIB</b>	Producto Interno Bruto
<b>pp</b>	Puntos porcentuales
<b>RR</b>	Razón de riesgos
<b>SLP</b>	Supervivencia libre de progresión
<b>TAG</b>	Trastorno de ansiedad generalizada
<b>TDM</b>	Trastorno depresivo mayor
<b>UE</b>	Unión Europea
<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VIH/SIDA</b>	Virus de la Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
<b>VPH</b>	Virus del papiloma humano



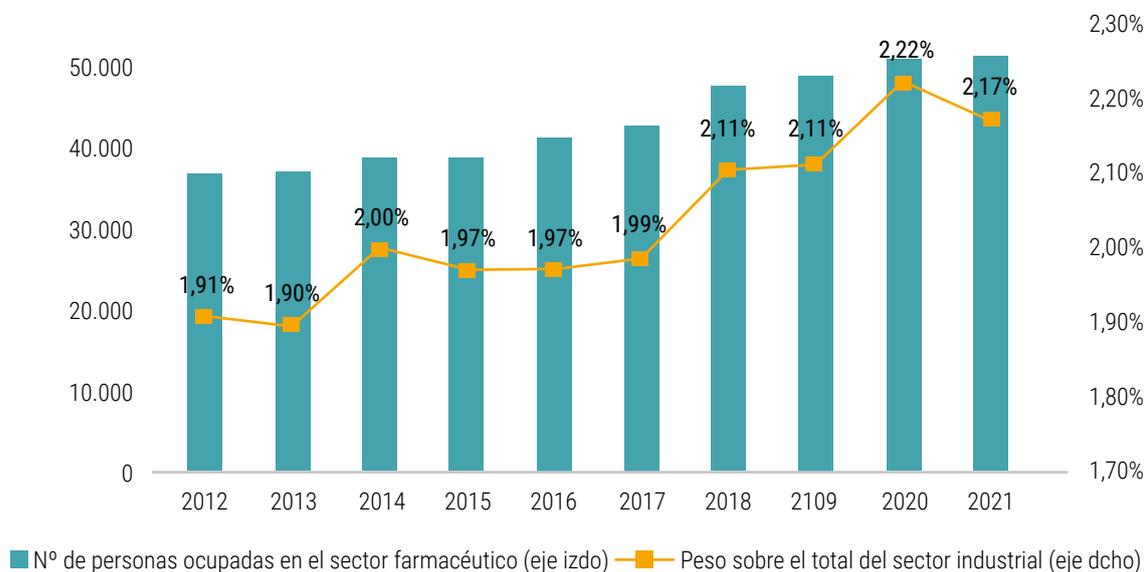
# LA CONTRIBUCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A LA ECONOMÍA

La industria farmacéutica desempeña un papel crucial como uno de los principales impulsores científicos, tecnológicos e industriales en las economías desarrolladas. Su contribución esencial se refleja en la generación de un significativo valor económico, que se puede estimar a través de su aportación al desarrollo, conocimiento, valor añadido y empleo. En este capítulo, se busca proporcionar una perspectiva sobre la contribución económica de la industria farmacéutica en España, Europa y a nivel mundial. Este análisis se basa en las principales magnitudes económicas, extraídas de fuentes oficiales, así como de diversos informes y estudios especializados en este ámbito.



céuticas casi 300 nuevos investigadores. En 2021, este sector representaba el 2,17% del empleo total en la industria (Figura 2)<sup>2</sup>.

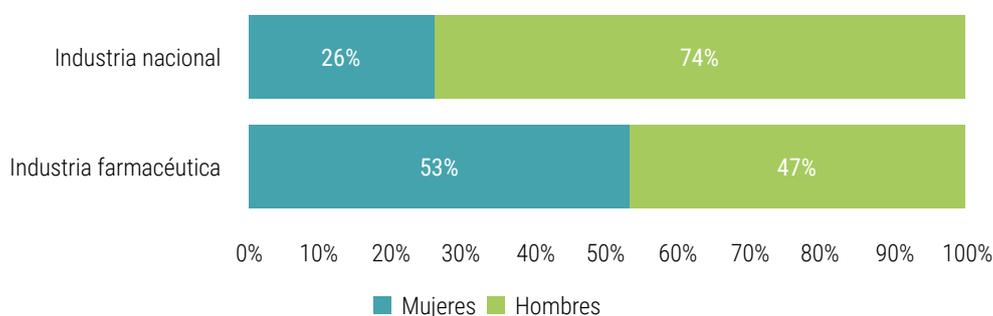
**FIGURA 2. EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE OCUPADOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y DE SU PESO SOBRE EL TOTAL DEL EMPLEO DE LA INDUSTRIA EN ESPAÑA, 2012-2021**



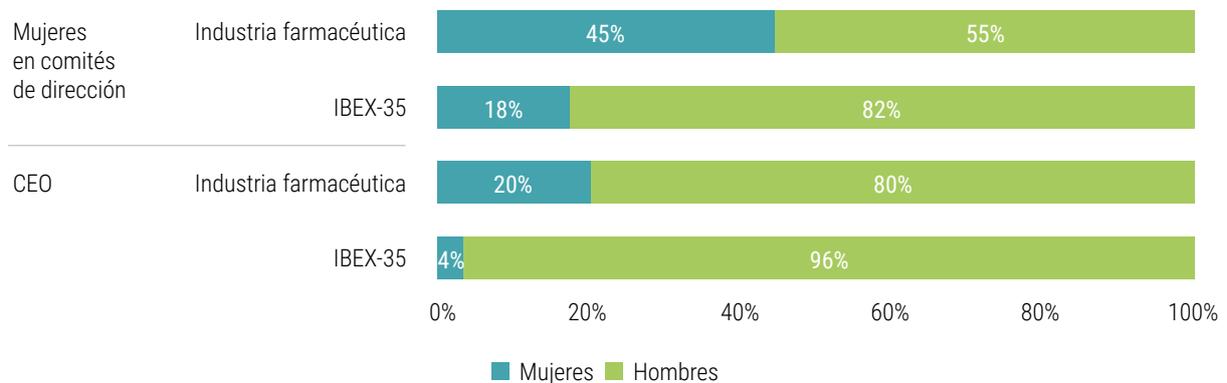
**Fuente:** Elaboración propia a partir de la Principales magnitudes según actividad principal, INE<sup>2</sup>

Por otro lado, y según los resultados de la encuesta de empleo de Farmaindustria realizada en 2021, el 93% de los empleados tenían contratos indefinidos a tiempo completo (en comparación al 62% del conjunto de la economía española) y el 64% contaban con estudios universitarios (46% en la economía nacional). Por su parte, el 53% de los empleados del sector eran mujeres (26% en la economía nacional) (Figura 3)<sup>3</sup>. Por otro lado, los comités de dirección de las compañías farmacéuticas cuentan con un 45% de mujeres, cuando la media de las grandes empresas del IBEX-35 se sitúa en el 18%, y un 20% de los CEOs de la industria farmacéutica son mujeres, frente al 4% del IBEX-35 (Figura 4)<sup>3</sup>.

**FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN DEL EMPLEO POR GÉNERO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y EN EL SECTOR INDUSTRIAL, 2021**

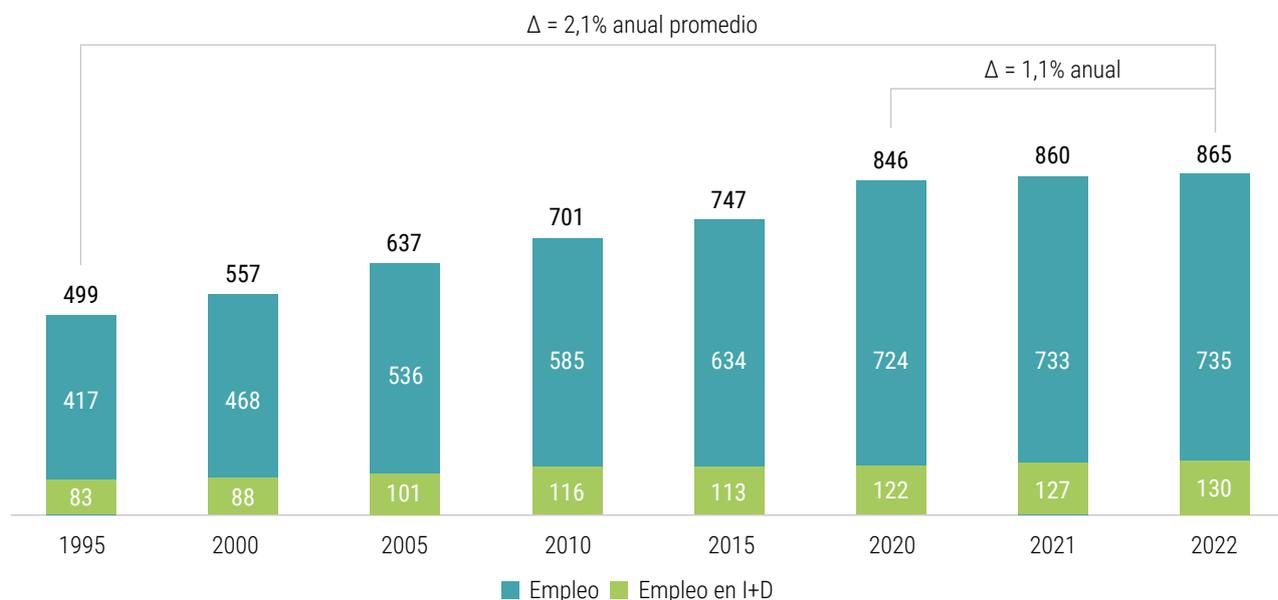


**Fuente:** Elaboración propia a partir de la Encuesta de Empleo Industria Farmacéutica, Farmaindustria (2022)<sup>3</sup>

**FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DEL EMPLEO POR GÉNERO A NIVEL DIRECTIVO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y EN EL TOTAL DE EMPRESAS QUE COMPONEN EL IBEX-35, 2021**

Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta de Empleo Industria Farmacéutica, Farmaindustria (2022)<sup>3</sup>

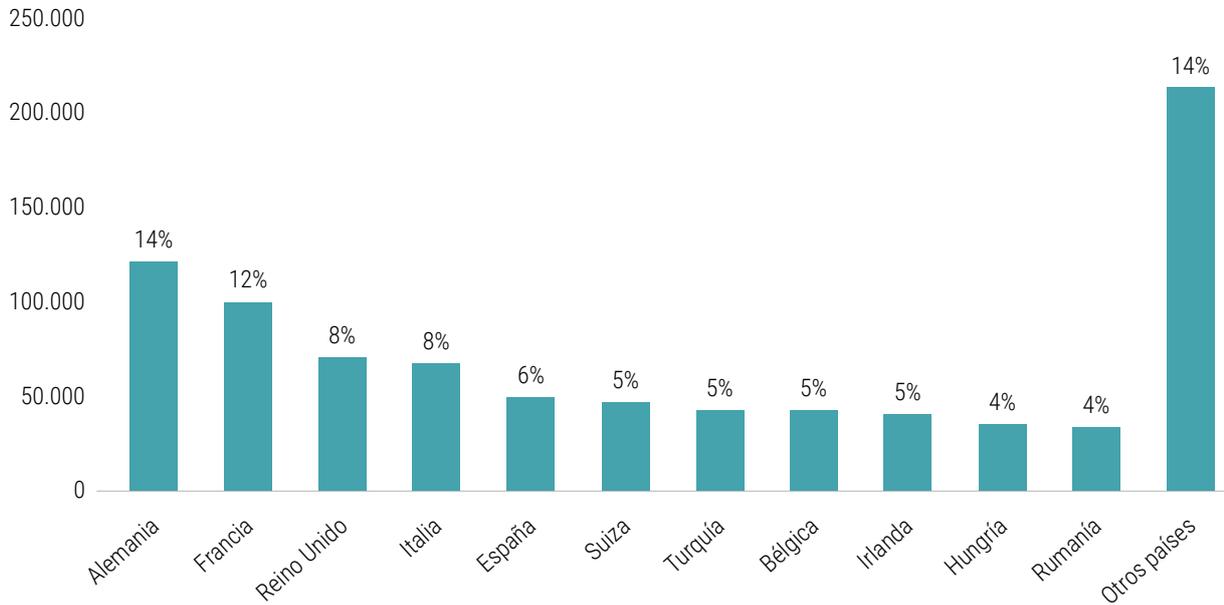
A nivel europeo, se estima que la industria farmacéutica emplea en total a 865.000 personas de forma directa, y de ellas, un 15% se dedican a investigación y desarrollo (Figura 5). El número de empleados en el sector ha experimentado un crecimiento promedio anual del 2,1%, alcanzando un aumento total del 73% entre 1995 y 2022. En otras palabras, durante este período, la industria farmacéutica generó diariamente 37 nuevos empleos en Europa. Sin embargo, el crecimiento promedio anual se ha ralentizado en los últimos años, siendo el promedio entre 2020 y 2022 de un 1,1%<sup>4</sup>.

**FIGURA 5. EVOLUCIÓN DEL EMPLEO Y DEL EMPLEO EN I+D DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA (MILES DE PERSONAS), 1995-2022**

Nota: los valores de 2022 son estimaciones.

Fuente: EFPIA (2024)<sup>4</sup>

Con un 6% del total, España se sitúa en el quinto puesto en cuanto al empleo directo generado por la industria farmacéutica en Europa (Figura 6). Además, una proporción importante de estos empleos son cualificados, por ejemplo, en el sector de la investigación académica, pudiendo ayudar a mantener una base de conocimientos de alto nivel y evitar una "fuga de cerebros" europea<sup>4</sup>.

**FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DEL EMPLEO DIRECTO, INDIRECTO E INDUCIDO GENERADO POR LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA, EN %, 2016**

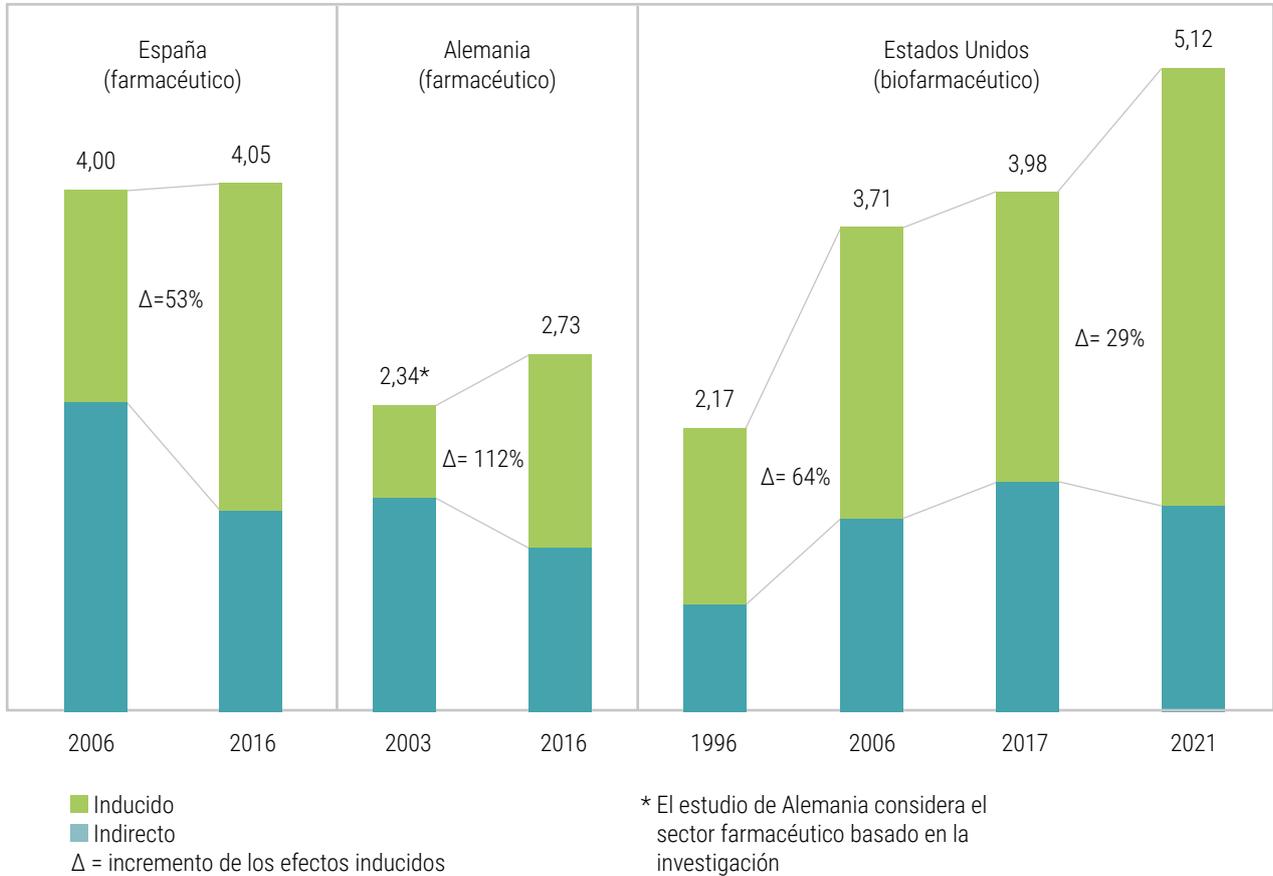
\* Los países con menos del 4% están agrupados en "Otros países"

Fuente: EFPIA (2024)<sup>4</sup>

En el mundo, la industria farmacéutica da empleo a más de 5,5 millones de personas de manera directa y a más de 74 millones de personas incluyendo el empleo indirecto e inducido<sup>5</sup>. En cuanto a su impacto en otros sectores económicos, se ha estimado que, a nivel mundial por cada empleo directo creado por la industria farmacéutica, se generaron 12,5 empleos adicionales (8,2 indirectos y 4,3 inducidos) en 2017. La India genera un efecto de empleo indirecto muy alto (multiplicador indirecto de 23), lo que refleja una estructura de producción más intensiva en mano de obra<sup>6</sup>. En Europa, en 2016 la creación de empleo fue menor, ya que por cada empleo directo se generaron 2,9 empleos adicionales (1,2 indirectos y 1,7 inducidos)<sup>7</sup>. Por su parte, en España en 2016, este efecto fue más pronunciado que en Europa, pero menor que a nivel mundial, ya que se estima que por cada empleo directo se generaron 4 empleos adicionales (1,5 indirectos y 2,5 inducidos)<sup>7</sup>. Esta variación pone en evidencia las diferentes implicaciones para el empleo según el área geográfica.

Los multiplicadores del sector biofarmacéutico y farmacéutico han experimentado un aumento a lo largo del tiempo, reflejando una mayor interconexión entre los sectores económicos. En España, los multiplicadores han permanecido alrededor de 4,0, pero con un crecimiento del efecto inducido del 53% en la comparación del período entre 2006 y 2016<sup>8,9</sup>. Otro trabajo ha obtenido cifras más elevadas, estimando que en 2017, cada empleo en el sector farmacéutico genera en España alrededor de 8,8 nuevos empleos en el conjunto de la economía, teniendo en cuenta sólo el efecto directo e indirecto, y 13,4 empleos si se añade el efecto inducido (variación debida parcialmente a la metodología utilizada)<sup>10</sup>. En Alemania, se han registrado incrementos del 15% en el multiplicador (2003 vs. 2016), con un crecimiento del efecto inducido del 112%<sup>9,11</sup>. Por otro lado, en Estados Unidos, el efecto multiplicador ha aumentado un 83% entre 1996 y 2017, siendo el efecto inducido el principal responsable, con un crecimiento del 64%<sup>12,13</sup>. El efecto multiplicar ha seguido en aumento entre 2017 y 2021 con un incremento del 29%<sup>14</sup> (Figura 7).

**FIGURA 7. EFECTO MULTIPLICADOR DE CADA EMPLEO DIRECTO GENERADO EN EL SECTOR FARMACÉUTICO/ BIOFARMACÉUTICO EN ESPAÑA, ALEMANIA, Y ESTADOS UNIDOS**



**Fuente:** Elaboración propia a partir de Nueno (2006)<sup>8</sup>, Nusser (2007)<sup>11</sup>, Archstone Consulting (2009)<sup>12</sup>, EFPIA (2019)<sup>9</sup> , PhRMA (2019)<sup>13</sup> y PhRMA (2023)<sup>14</sup> ●

*En 2021, la industria farmacéutica en España alcanzó un récord histórico de empleo, generando 51.310 puestos de trabajo, lo que supone un 13% más que en 2018. El 93% de los empleados eran indefinidos a tiempo completo, el 64% contaba con estudios universitarios y el 53% eran mujeres. Además, el empleo del sector ha experimentado un crecimiento superior al del sector industrial en general (3,1% vs 2,0%).*

*A los efectos directos sobre el empleo se suman los efectos arrastre sobre otros sectores, ya que por cada empleo directo generado en la industria farmacéutica se generan entre 3 y 5 empleos adicionales.*

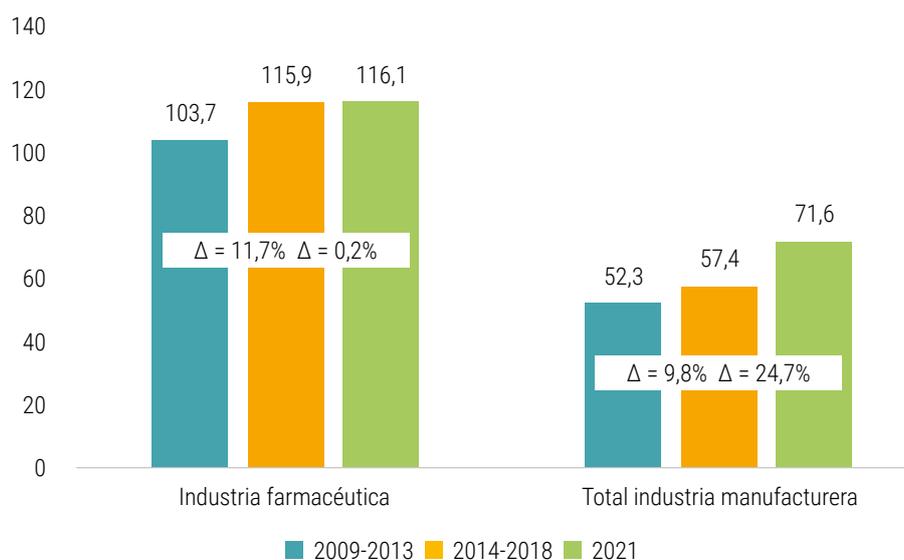
INE (2024)<sup>2</sup>, Farmaindustria (2022)<sup>3</sup>, PhRMA (2019)<sup>13</sup> y PhRMA (2023)<sup>14</sup> ●

## PRODUCCIÓN Y VALOR AÑADIDO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Debido a las características de sus productos y de sus trabajadores, la industria farmacéutica destaca como un sector industrial que genera un alto valor añadido (o "valor añadido a coste de los factores", que representa el valor neto de los bienes producidos) y producción (o "valor de la producción", que es el valor bruto de los bienes producidos valorado a precios de venta), significativamente mayor que el valor promedio del sector industrial.

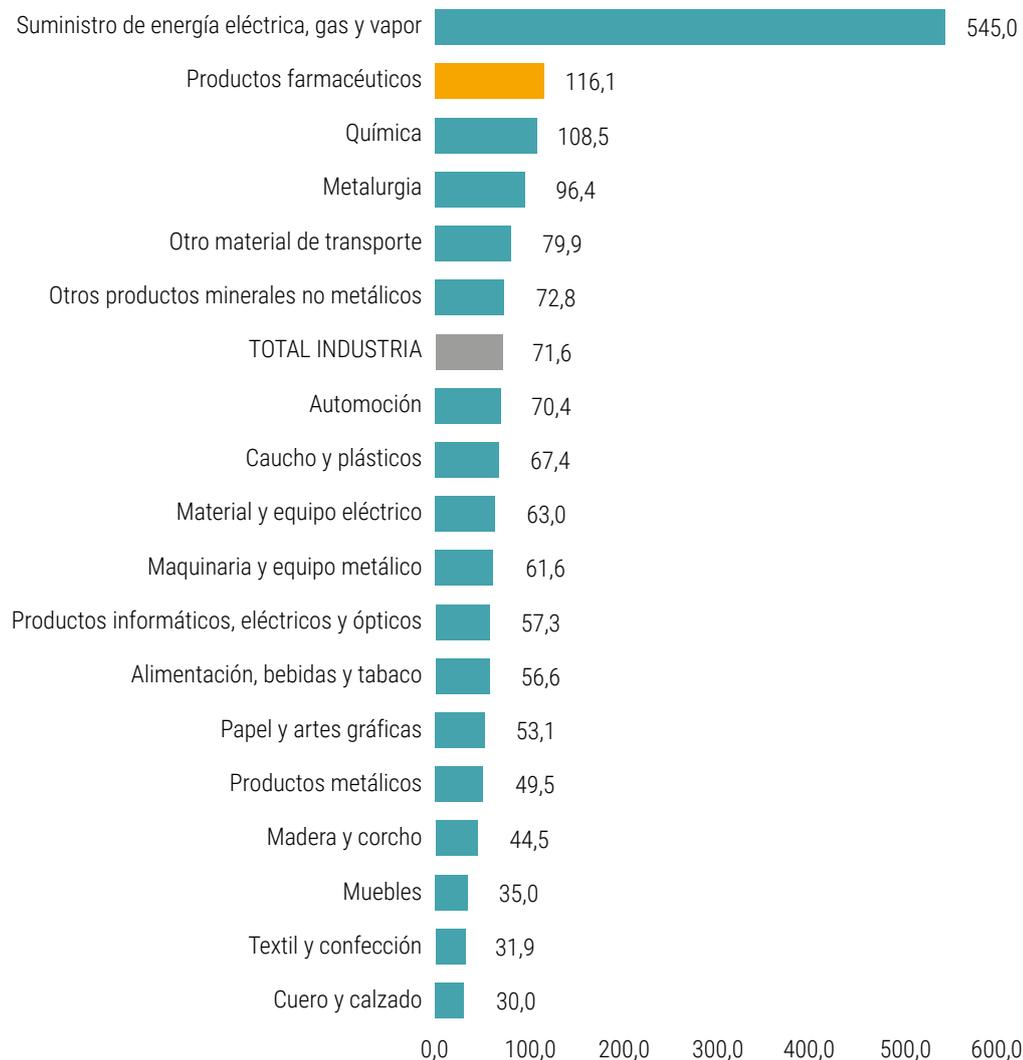
La productividad de la industria farmacéutica, medida como el valor añadido por empleado (equivalente a tiempo completo), es el doble del promedio de la industria manufacturera. En el periodo comprendido entre 2009-2013 y 2014-2018, la productividad de la industria farmacéutica experimentó un crecimiento promedio del 11,7% (aumentando de 103,7 a 116 mil euros por empleado), superando el crecimiento promedio del 9,8% observado en el total de la industria en el segundo periodo analizado (que pasó de 52,3 a 57,4 mil euros por empleado). En 2021, la productividad en la industria farmacéutica aumentó un 0,2% con respecto a 2014-2018, casi doblando la productividad promedio de la industria (de 71,6 mil euros por empleado) (Figura 8)<sup>15</sup>.

**FIGURA 8. PRODUCTIVIDAD (VALOR AÑADIDO POR EMPLEADO) DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN COMPARACIÓN CON EL PROMEDIO DE LA INDUSTRIA MANUFACTURERA. PROMEDIO POR PERIODO, EN MILES DE EUROS. ESPAÑA, 2009-2021**



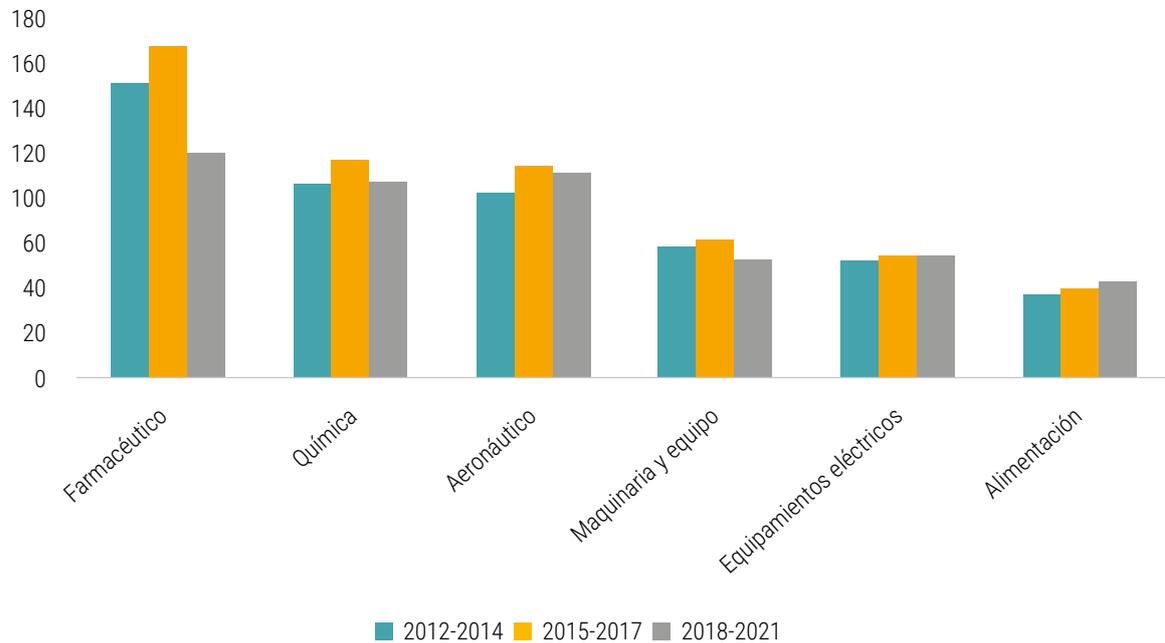
Fuente: Elaboración propia a partir de Eurostat<sup>15</sup>

Además, en 2021, el sector farmacéutico destacó como el segundo más productivo de todos los sectores manufactureros, situándose solo por detrás del de suministro de energía eléctrica, gas y vapor (Figura 9). Asimismo, cabe destacar la mejora de su posición relativa con respecto a 2018, ya que entonces ostentaba el tercer puesto en términos de productividad por empleado (ha pasado de 109 a 116 miles de euros)<sup>15</sup>.

**FIGURA 9. PRODUCTIVIDAD DE SECTORES DE LA INDUSTRIA. VALOR AÑADIDO POR EMPLEADO, EN MILES DE EUROS, ESPAÑA, 2021**

Fuente: Elaboración propia a partir de Eurostat<sup>15</sup>

A nivel europeo, la productividad de la industria farmacéutica también es notablemente superior a la de otros sectores altamente tecnológicos. En el periodo 2018-2021, el promedio de valor añadido por empleado fue de 114 mil euros, una cifra significativamente mayor que la de otros sectores como el químico (un 15% superior), el aeronáutico (un 10% superior) y el de maquinaria (un 90% superior), entre otros, pese a que las diferencias se han reducido recientemente, debido a la merma de productividad del año 2020 (Figura 10)<sup>15</sup>. Esta menor productividad puede estar relacionada con la paralización de proyectos y ensayos durante la pandemia.

**FIGURA 10. EVOLUCIÓN DE LA PRODUCTIVIDAD (VALOR AÑADIDO POR EMPLEADO) PROMEDIO EN LOS PRINCIPALES SECTORES INDUSTRIALES, EN MILES DE EUROS. UE, 2012-2021**

Fuente: Elaboración propia a partir de Eurostat<sup>15</sup>

En 2017, la industria farmacéutica generó un valor añadido de 532.000 millones de dólares a nivel mundial, lo que equivale al uno por ciento del Producto Interno Bruto (PIB) mundial o aproximadamente al PIB nacional de una región como los Países Bajos (Figura 11)<sup>6</sup>.

**FIGURA 11. MAGNITUD COMPARADA DEL VALOR AÑADIDO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA A NIVEL MUNDIAL**

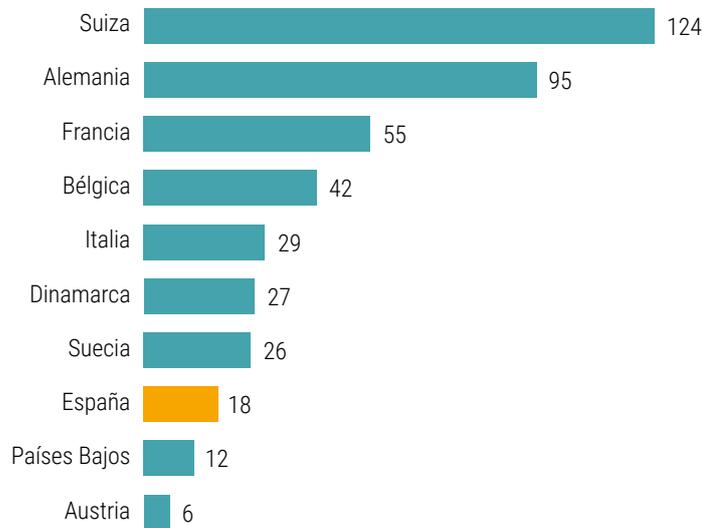
Industria farmacéutica global = 532.000 millones de \$ =



PIB Países Bajos

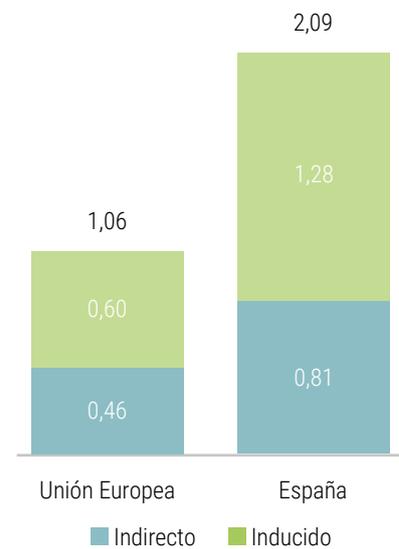
Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la producción, la industria farmacéutica española destaca a nivel europeo, ocupando la octava posición, con un volumen de 17.756 millones de euros en 2022, lo que representa el 3,9% de la producción del sector en Europa (Figura 12)<sup>16</sup> y el 5,3% de la producción del sector en la UE-27.

**FIGURA 12. PRODUCCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LOS 10 PRINCIPALES PAÍSES DE EUROPA (MILES DE MILLONES DE EUROS), 2022**

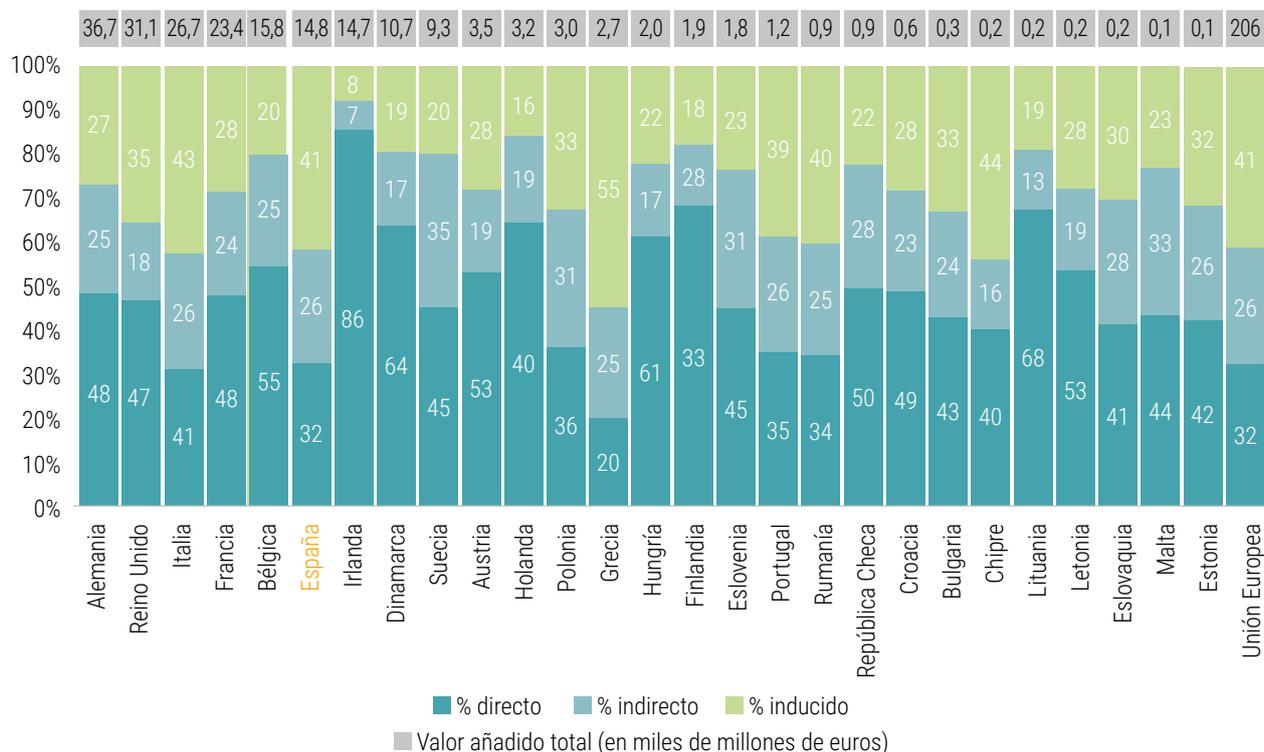
Fuente: Elaboración propia a partir de Eurostat<sup>16</sup>

Finalmente, diversos estudios también han evaluado la contribución indirecta e inducida del sector farmacéutico en cuanto a valor añadido y producción. En la Unión Europea, por cada unidad de valor añadido producido de manera directa, se estima que se generan 0,46 unidades adicionales de valor añadido de forma indirecta y 0,60 de manera inducida. Estos efectos son significativos, aunque inferiores a los impactos tractores sobre el empleo<sup>7</sup>. En España, de forma similar a la situación con el empleo, los efectos tractores sobre el valor añadido del sector son más pronunciados que la media europea. Por cada unidad de valor añadido generada en nuestro país, se produjeron otras 2,09 unidades en términos de efectos indirectos (0,81) e inducidos (1,28) (Figura 13)<sup>9</sup>. Otros estudios estiman cifras similares para el año 2017, con un efecto arrastre por cada euro de producción en el sector farmacéutico de alrededor de 0,8 euros en el conjunto de la economía, teniendo en cuenta sólo el efecto directo e indirecto, y 1,1 euros si se añade el efecto inducido<sup>10</sup>. En otras palabras, si el sector farmacéutico dejara de adquirir sus inputs intermedios en España, la producción en la economía española se reduciría en un 0,76% (capacidad de arrastre), caída superior en valor absoluto al peso de dicho sector en la economía. En cambio, si el resto de sectores dejaran de adquirir inputs del sector farmacéutico, la caída en la producción de la economía española sería de un 0,31% (capacidad de soporte)<sup>10</sup>.

**FIGURA 13. GENERACIÓN DE VALOR AÑADIDO INDIRECTO E INDUCIDO POR CADA UNIDAD DE VALOR AÑADIDO DE MANERA DIRECTA POR EL SECTOR FARMACÉUTICO. UNIÓN EUROPEA Y ESPAÑA. MULTIPLICADOR, 2016**

Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2019)<sup>9</sup>

**FIGURA 14. DISTRIBUCIÓN DEL VALOR AÑADIDO DIRECTO, INDIRECTO E INDUCIDO GENERADO POR LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LA UNIÓN EUROPEA, 2016**



Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2019)<sup>7</sup>

En los Estados Unidos, el valor agregado directo de la industria biofarmacéutica representó el 1,6 por ciento de su PIB en 2020. El valor agregado total generado por la industria, más allá de la propia industria biofarmacéutica, ascendió a más de 720 mil millones de dólares o el 3,4% del PIB total de Estados Unidos, siendo el 25% efectos indirectos (con un multiplicador de 0,5) y el 27% inducidos (multiplicador de 0,6). Tanto el efecto multiplicador total como el porcentaje del valor añadido generado de manera indirecta e inducida en 2020 son similares a los de 1996, aunque en 2020 el efecto inducido se redujo ligeramente en comparación con 1996. El valor añadido muestra un incremento exponencial, habiendo aumentado considerablemente en comparación con 1996 y 2006 (Figura 15).

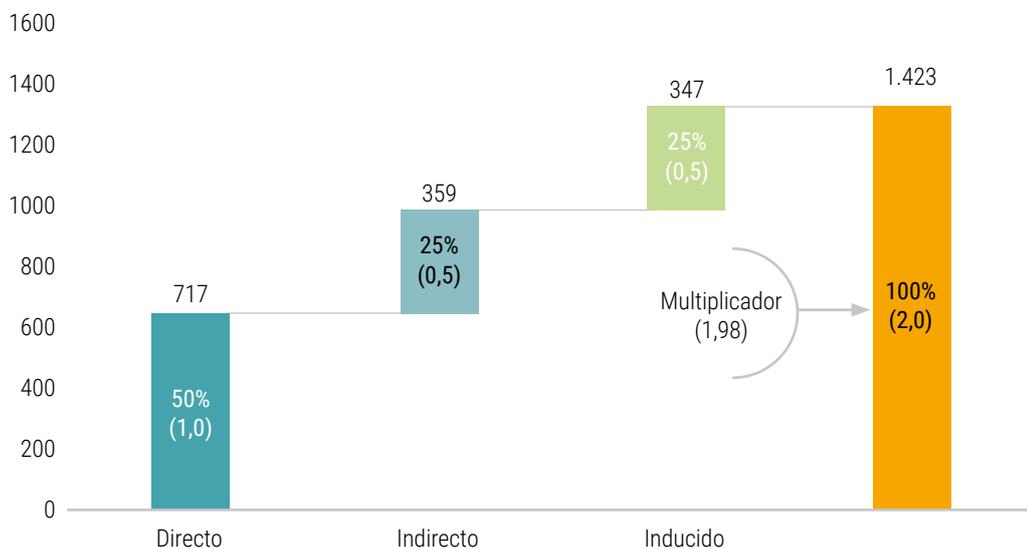
**FIGURA 15. VALOR AÑADIDO GENERADO DE MANERA DIRECTA, INDIRECTA E INDUCIDA POR LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA. MILES DE MILLONES DE \$ (MULTIPLICADOR /%). ESTADOS UNIDOS, 1996-2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de Archstone Consulting (2009)<sup>12</sup>, PhRMA (2016<sup>17</sup>, 2019<sup>13</sup>) y PhRMA (2022)<sup>18</sup>

Finalmente, en cuanto a la producción, la aportación total de la industria biofarmacéutica de Estados Unidos en 2020 fue de 1.423 miles de millones de dólares, en comparación a los 1.149 miles de millones de dólares en 2017<sup>13</sup>; es decir hubo un incremento del 24% entre 2017 y 2020. En ambos años, la mitad de la producción fue generada de manera indirecta e inducida (26% y 25% en 2020 y 26% y 25% en 2017, respectivamente). Por cada dólar producido de manera directa, se generó en ambos años otro dólar de manera indirecta e inducida (Figura 16)<sup>18</sup>.

**FIGURA 16. VALOR DE LA PRODUCCIÓN GENERADO DE MANERA DIRECTA, INDIRECTA E INDUCIDA POR LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA EN ESTADOS UNIDOS (MILES DE MILLONES DE \$, % / MULTIPLICADOR), 2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de PhRMA (2022)<sup>18</sup>

*La industria farmacéutica en España destaca por su alto valor añadido y productividad por empleado. Entre 2009 y 2021, experimentó un crecimiento constante, alcanzando una productividad de 116 mil euros por empleado en 2021, casi el doble del promedio industrial.*

*Además, contribuyó significativamente a la economía nacional, a través de los efectos tractores sobre otros sectores económicos. Se estima que, por cada euro producido en el sector farmacéutico, se generan otros 0,8 euros de manera indirecta y 1,3 euros de forma inducida.*

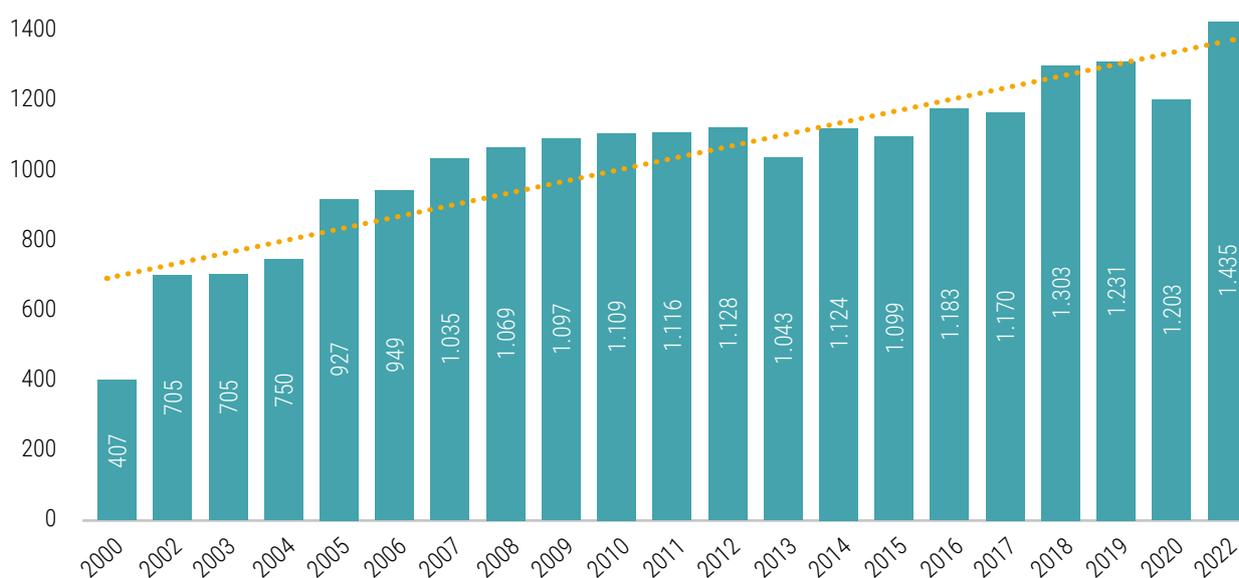
Eurostat (2024)<sup>15</sup>, Eurostat (2024)<sup>16</sup>, PhRMA (2019)<sup>13</sup> y PhRMA (2022)<sup>18</sup> ●

## INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La industria farmacéutica también destaca por ser un sector de alta intensidad en I+D, ya que la introducción de nuevos medicamentos requiere una considerable inversión previa en investigación. En este contexto, el sector farmacéutico es también el sector con el ratio más alto entre inversión en I+D y ventas netas.

La industria farmacéutica se posiciona como el sector industrial con la mayor inversión en I+D+i en España, al destinar 1.435 millones de euros en el año 2022. La inversión del sector farmacéutico en este ámbito aumentó un 23% en comparación con 2018, siguiendo la tendencia positiva iniciada desde el año 2000. A lo largo de estos 22 años, la inversión del sector farmacéutico en I+D+i ha experimentado un crecimiento medio anual del 6%, una tasa de crecimiento significativamente superior a la del conjunto del sector industrial, que solo aumentó un 1% en promedio anual (Figura 17)<sup>19</sup>.

**FIGURA 17. EVOLUCIÓN DEL GASTO EN I+D+i EN EL SECTOR FARMACÉUTICO, ESPAÑA 2000-2022**

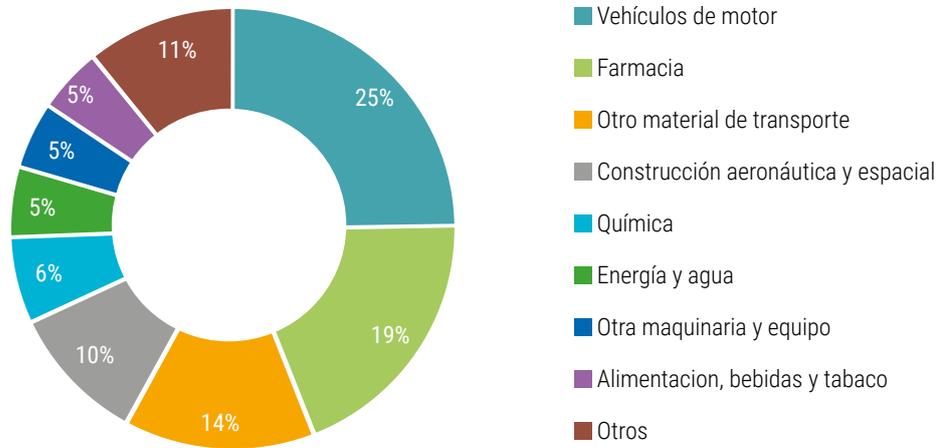


**Nota:** El INE no publicó la encuesta sobre innovación en las empresas en 2021.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de Encuesta sobre Innovación en las Empresas, INE (2024)<sup>19</sup>

Considerando el gasto en I+D, el sector farmacéutico destinó 1.206 millones de euros en 2022, representando un 19,3% de la inversión en I+D del sector industrial, ocupando el segundo lugar después del sector de automoción (Figura 18)<sup>19</sup>.

**PORCENTAJE DE GASTO EN I+D DE LOS SECTORES INDUSTRIALES RESPECTO AL TOTAL DE LA INDUSTRIA. ESPAÑA, 2022**

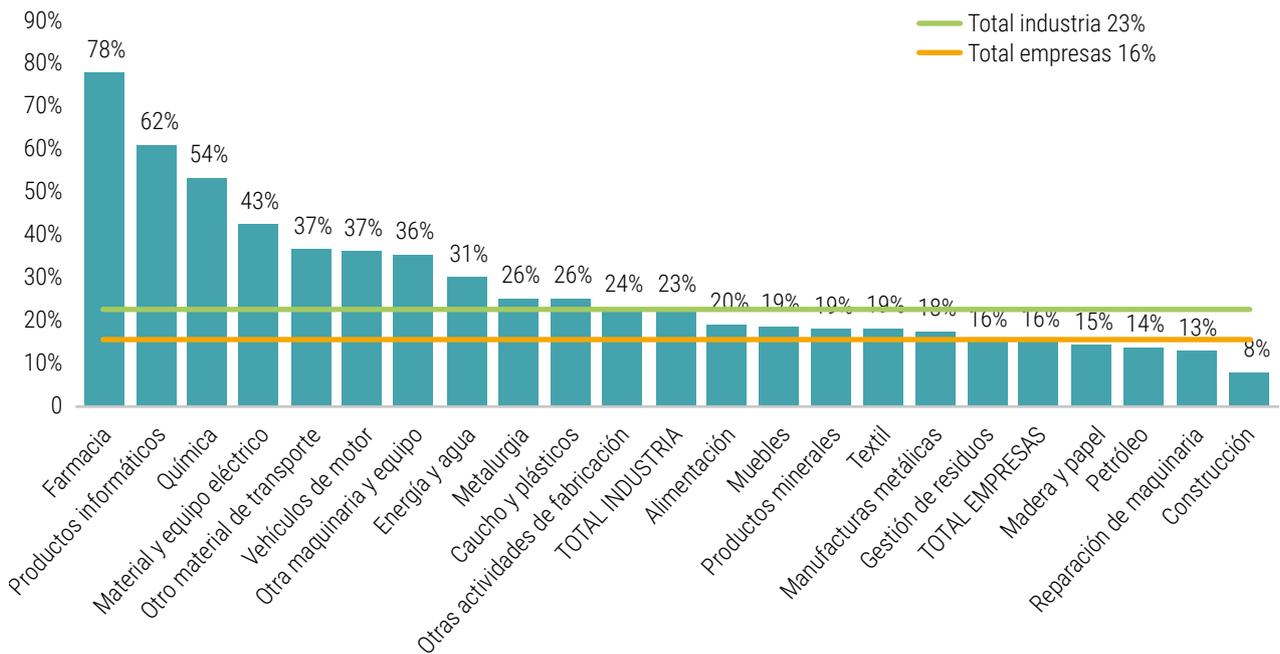


**Nota:** el grupo "Otros" está formado por aquellos sectores con menos de un 5% de peso sobre la industria

**Fuente:** Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Actividades de I+D, INE (2024)<sup>19</sup>

En lo que respecta al número de empresas que llevan a cabo actividades de innovación, también destaca la importancia de la investigación en la industria farmacéutica, donde el 78% de las empresas realizan inversiones en I+D+i, muy por encima del 23% en el sector industrial y del 16% en el total de las empresas españolas (Figura 19)<sup>19</sup>.

**FIGURA 19. PORCENTAJE DE EMPRESAS QUE REALIZAN ACTIVIDADES DE INNOVACIÓN, POR SECTORES DE ACTIVIDAD (%), ESPAÑA, 2022**



**Fuente:** Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Innovación en las Empresas, INE (2024)<sup>19</sup>

Además, la industria farmacéutica se posiciona como la segunda industria con un mayor gasto en I+D interna dentro de los sectores de alta tecnología, solo por detrás del sector de fabricación de material eléctrico y maquinaria de equipo, con un 24% del gasto sobre el total de este grupo de empresas. Esto implica que, en 2021, la industria farmacéutica invirtió cerca de 782 millones de euros, superando la media de los sectores de alta tecnología, que se situaba en 735 millones de euros (Figura 20)<sup>20</sup>.

**FIGURA 20. GASTO INTERNO EN I+D EN LOS SECTORES DE ALTA TECNOLOGÍA, POR RAMA DE ACTIVIDAD, ESPAÑA, 2021**

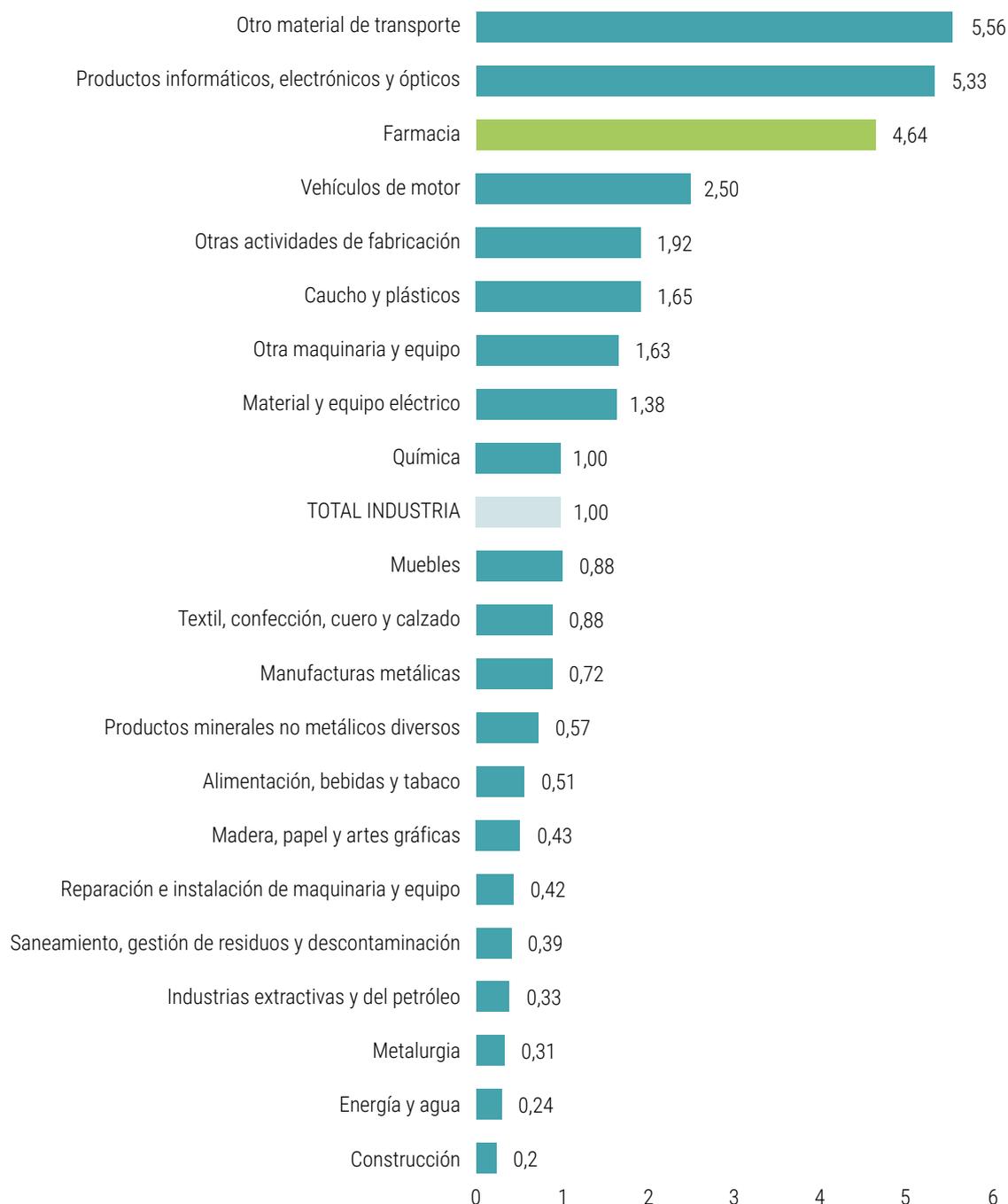


**Nota:** El grupo "Otros" está formado por aquellos sectores con menos de un 2% de peso sobre la industria

**Fuente:** Elaboración propia a partir de Indicadores de Alta Tecnología, INE (2024)<sup>20</sup>

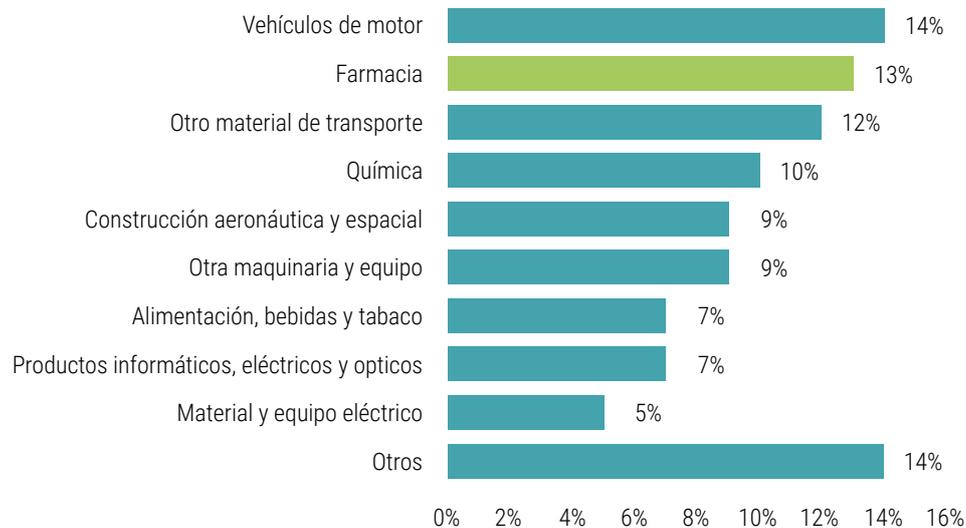
Así mismo, la industria farmacéutica es un sector con una alta intensidad innovadora, ocupando el tercer lugar entre los sectores industriales que destinan una mayor proporción de su cifra de negocios a actividades innovadoras (4,64%), solo por detrás del sector dedicado a otros materiales de transporte (5,56%) y productos informáticos, electrónicos y ópticos (5,33%), y superando ampliamente el promedio del sector industrial en su conjunto (1,00%) (Figura 21)<sup>19</sup>.

**FIGURA 21. INTENSIDAD INNOVADORA (GASTO EN ACTIVIDADES INNOVADORAS / CIFRA DE NEGOCIOS\*100) DE LAS EMPRESAS, POR SECTOR INDUSTRIAL, ESPAÑA 2022**



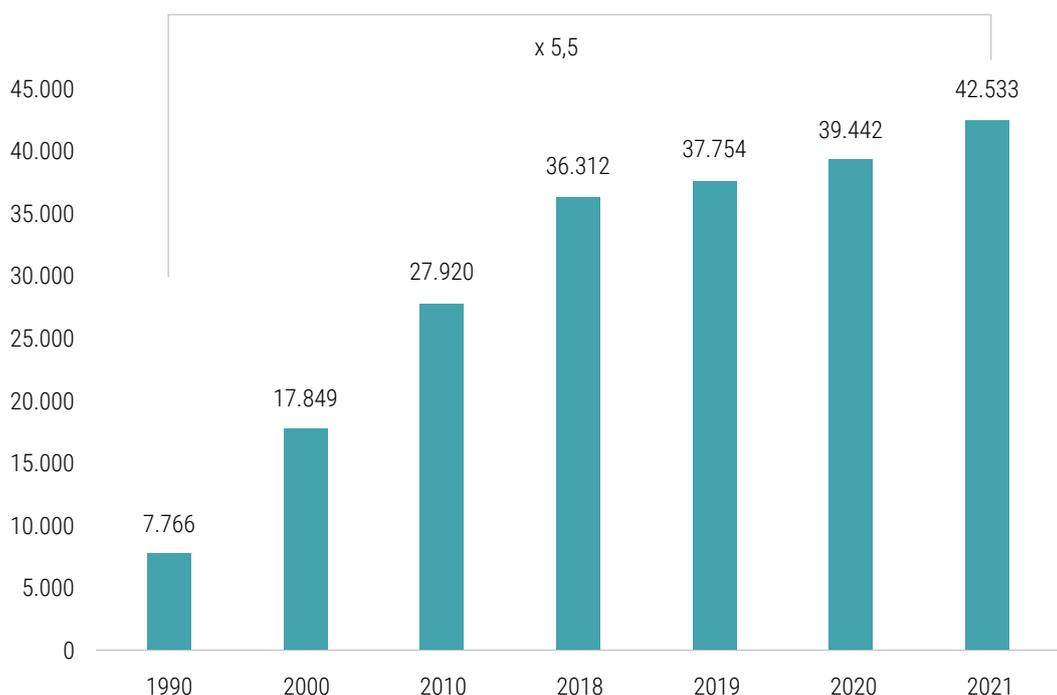
Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Innovación en las Empresas, INE (2022)<sup>19</sup>

En relación con la contratación de personal dedicado a I+D a tiempo completo, la industria farmacéutica emplea de forma directa a 6.037 personas equivalentes a tiempo completo (5.453 en 2021), ocupando el segundo lugar entre los sectores industriales (con el 13%), muy cerca del sector de la automoción (14%). En cuanto al número de personas (con jornada laboral a tiempo completo y parcial), el sector farmacéutico también se posiciona en segundo lugar dentro de las actividades industriales (Figura 22)<sup>19</sup>.

**FIGURA 22. PERSONAL DEDICADO A I+D A TIEMPO COMPLETO CON RESPECTO AL TOTAL DE LA INDUSTRIA POR RAMA DE ACTIVIDAD, ESPAÑA, 2022**

Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta sobre Actividades de I+D, INE (2022)<sup>19</sup>

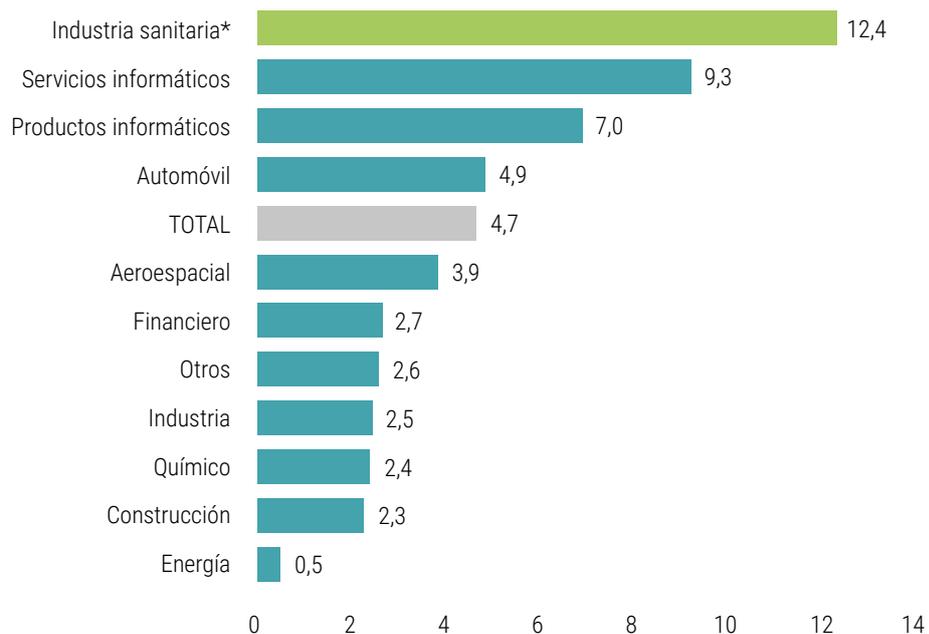
A nivel europeo, el sector farmacéutico también destaca como uno de los principales sectores líderes en inversión en I+D. En el año 2022, la industria farmacéutica destinó más de 44.500 millones de euros a actividades de I+D, registrando un aumento del 1,1% con respecto al año anterior. En términos de crecimiento anual promedio, la inversión en I+D experimentó un incremento del 5,5% anual promedio entre 1990 y 2021, multiplicándose por más de 5 la inversión total en el periodo (Figura 23)<sup>4</sup>.

**FIGURA 23. EVOLUCIÓN DEL GASTO EN I+D DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA (MILLONES DE EUROS ANUALES), 1990-2021**

Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2024)<sup>4</sup>

Por su parte, las industrias sanitarias (biofarmacéutica) invirtieron a nivel mundial alrededor de 235,3 mil millones de euros en I+D en 2021, lo que representa el 21,5% del total gasto empresarial en I+D. Esto posiciona al sector como el más intensivo en I+D, al invertir el 12% de sus ventas en I+D, seguido por los servicios informáticos (9%) y los productos informáticos (7%), y considerablemente distanciado del resto (Figura 24). Además, este sector exhibe un significativo efecto arrastre sobre otros sectores económicos interrelacionados<sup>4</sup>.

**FIGURA 24. INTENSIDAD EN I+D POR SECTORES (PORCENTAJE DE GASTO EN I+D RESPECTO A VENTAS TOTALES), MUNDO, 2021**



\* La industria sanitaria incluye biotecnología, proveedores de salud, equipos médicos, suministros médicos y productos farmacéuticos

Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2024)<sup>4</sup>

*La industria farmacéutica destaca por su intensiva inversión en investigación y desarrollo (I+D), siendo el sector con el ratio más elevado entre inversión en I+D y ventas netas. En 2022, la inversión en I+D+i alcanzó en España los 1.435 millones de euros, lo que supone un 23% más que en 2018. El sector representa el 19% de la inversión total en I+D del sector industrial, ocupando el segundo lugar después del sector de automoción.*

INE (2024)<sup>19</sup>, Nindl (2024)<sup>21</sup>

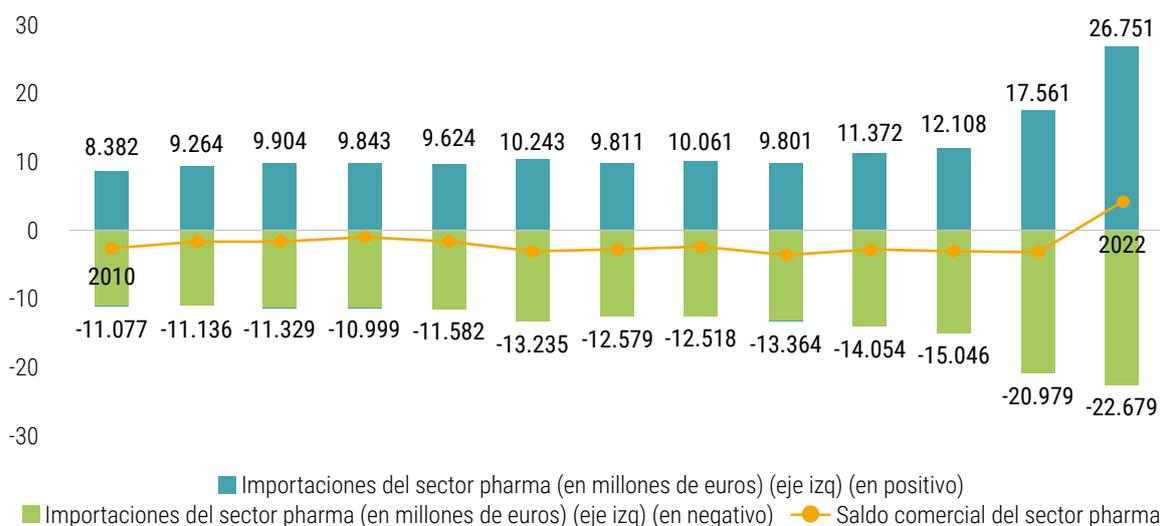
## OTRAS MAGNITUDES ECONÓMICAS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Simultáneamente a su contribución a la creación de empleo, generación de riqueza y desarrollo en el ámbito de la I+D, la industria farmacéutica fomenta la competitividad exterior a través de las exportaciones e importaciones. Asimismo, contribuye al mantenimiento del estado del bienestar mediante el pago de impuestos y la generación de actividades gravadas por los mismos.

### COMERCIO EXTERIOR

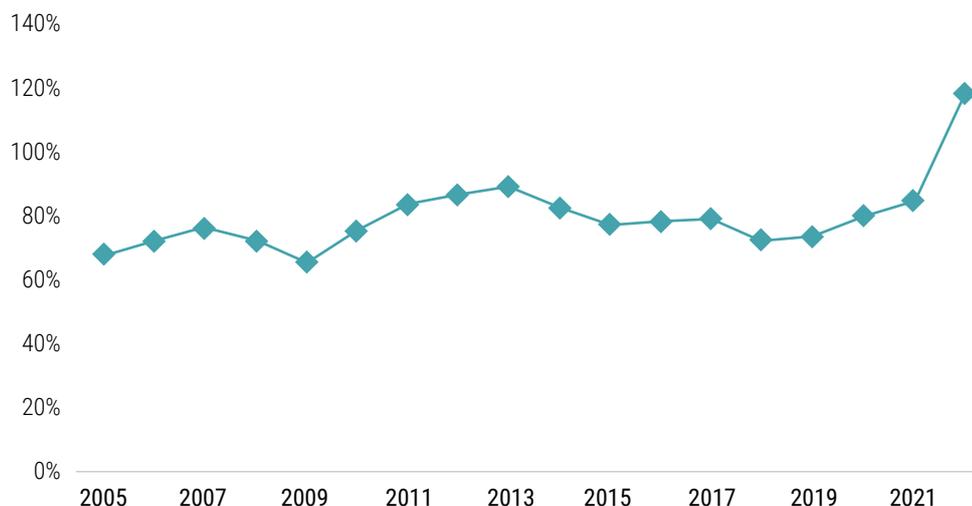
Desde el año 2010, las exportaciones de la industria farmacéutica en el país han experimentado una tendencia al alza, reforzando el tejido industrial farmacéutico español, y se ha producido un crecimiento exponencial desde la pandemia causada por la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), alcanzando los 26.750 millones de euros en 2022<sup>22</sup>. El porcentaje relativo de las exportaciones con respecto al total del comercio exterior ha pasado del 4% en 2010 al 7% en 2022. En la otra cara del sector exterior, las importaciones del sector farmacéutico han experimentado un aumento en el último año disponible, alcanzando una cifra de 22.679 millones de euros en 2022. El porcentaje de las importaciones con respecto al total del comercio exterior ha oscilado entre el 4% y 6% entre 2010 y 2022 (Figura 25)<sup>23</sup>.

**FIGURA 25. EVOLUCIÓN DEL VALOR DE LAS IMPORTACIONES Y EXPORTACIONES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA (M€) Y PESO SOBRE EL TOTAL DEL SECTOR MANUFACTURERO (%), ESPAÑA 2010-2022**



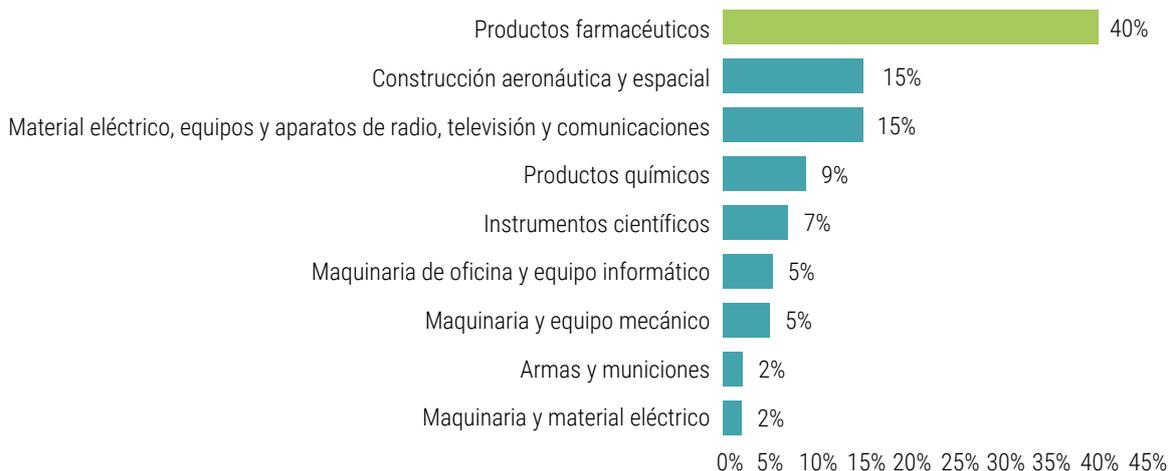
Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Secretaría de Estado de Comercio<sup>23</sup>

A pesar del crecimiento en los últimos años de las exportaciones de las empresas farmacéuticas españolas, la industria de nuestro país ha sido tradicionalmente importadora de productos farmacéuticos, con una tasa de cobertura del comercio exterior de entre el 60% y 85%, con la excepción del año 2022, en el que hubo un 18% más de exportaciones que de importaciones, pasando de una tasa del 84% en 2021 al 118% en 2022. El medicamento se convirtió en el tercer producto más exportado de España, sólo por detrás de automóviles y combustibles, probablemente marcado por la excepcional situación de la pandemia de la COVID-19 y las vacunas desarrolladas para detenerla (Figura 26)<sup>23</sup>.

**FIGURA 26. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE COBERTURA DEL COMERCIO EXTERIOR DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, ESPAÑA 2005-2022**

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Secretaría de Estado de Comercio<sup>23</sup>

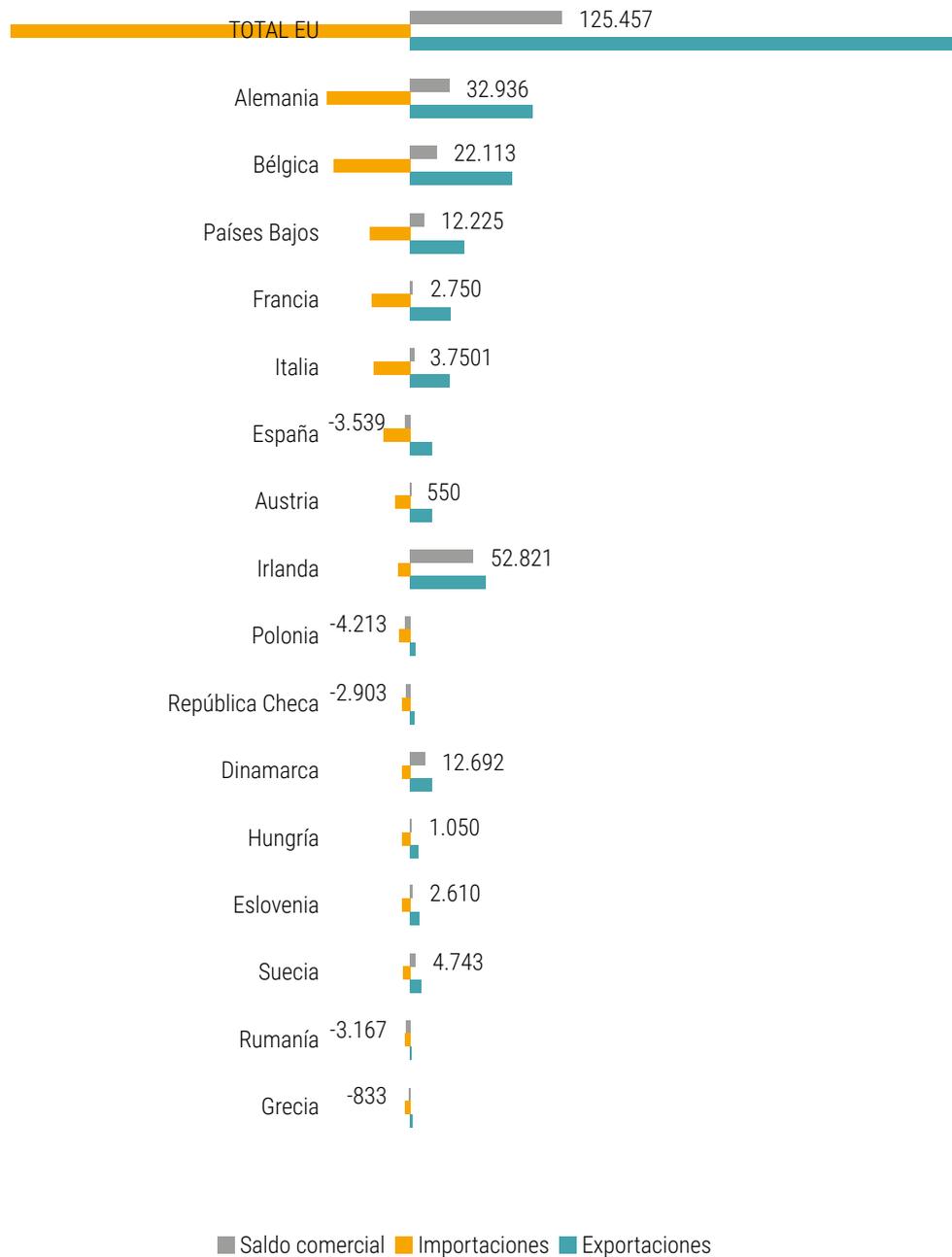
Dentro del ámbito de las empresas exportadoras de alta tecnología, en 2021, la industria farmacéutica ocupaba el primer lugar, representando el 40% de las exportaciones de productos de alta tecnología, habiendo supuesto un aumento desde 2017 (del 23%) (Figura 27)<sup>24</sup>. Como se ha comentado en los párrafos anteriores, España ha experimentado una tendencia al alza en sus exportaciones, lo que ha supuesto un refuerzo del tejido industrial farmacéutico español.

**FIGURA 27. DISTRIBUCIÓN DEL VALOR DE LAS EXPORTACIONES DE PRODUCTOS DE ALTA TECNOLOGÍA, POR VALOR DE LOS GRUPOS DE PRODUCTOS, ESPAÑA 2021**

Fuente: Elaboración propia a partir del INE, Indicadores de Alta Tecnología (2022)<sup>24</sup>

En el contexto europeo, el saldo comercial de la industria farmacéutica asciende a 125.457 millones de euros en 2021, indicando que Europa es predominantemente un continente exportador. Al analizar esta información por países, España se situaba, junto a otros como Polonia y la República Checa, entre las naciones con un saldo comercial negativo, mientras que Alemania, Bélgica y Países Bajos lideraban el ranking como exportadores con notables superávits (Figura 28)<sup>4</sup>.

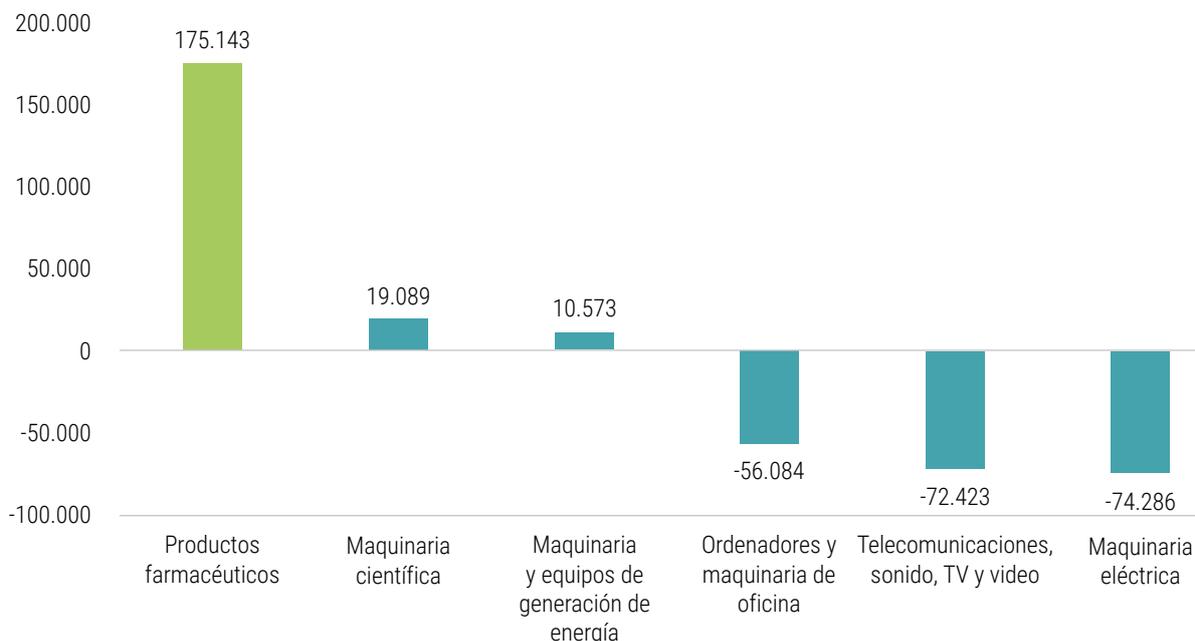
**FIGURA 28. EXPORTACIONES, IMPORTACIONES Y SALDO COMERCIAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EUROPA, POR PAÍSES, 2021 (MILLONES €)**



Fuente: Elaboración propia a partir de EFPIA (2024)<sup>4</sup>

En un análisis por ramas de actividad a nivel europeo, el sector farmacéutico destaca como el principal contribuidor a la balanza comercial de la zona europea, registrando un saldo positivo de 175.143 millones de euros en el año 2022. Esta cifra supera notablemente a otros sectores, como la maquinaria científica y la maquinaria de generación de energía (Figura 29)<sup>4</sup>. Los mayores socios comerciales de la UE son Estado Unidos (destinatario del 32,5% de las exportaciones de la UE y exportador del 35,3% de importaciones de UE) y Suiza (UE exporta 12,9% e importa 33,9%).

FIGURA 29. BALANZA COMERCIAL DE LOS SECTORES DE ALTA TECNOLOGÍA, UE 2022 (M€)

Fuente: EFPIA (2024)<sup>4</sup>

## FINANZAS PÚBLICAS

Además de su destacado papel en la competitividad exterior, el sector farmacéutico también realiza una contribución significativa a las finanzas públicas a través del pago de impuestos. Según datos del Sistema de Análisis de Balances Ibéricos (SABI), las empresas farmacéuticas radicadas en España contribuyeron con un total de 611 millones de euros en 2022 en concepto de impuesto de sociedades, lo que representa un 21,5% de los resultados del sector<sup>25</sup>. Asimismo, de acuerdo con la Contabilidad Nacional del año 2020, el sector farmacéutico contribuyó con 543,9 millones mediante impuestos netos a la producción, así como cotizaciones sociales (50,6 y 493,3 respectivamente)<sup>5</sup>. Por otra parte, la actividad generada por el sector farmacéutico de manera directa, indirecta e inducida comporta unos ingresos fiscales vía impuestos (IVA, IRPF y sociedades) y cotizaciones a la Seguridad Social de 3.978 millones de euros<sup>10</sup>.

Por otro lado, en Estados Unidos, la industria biofarmacéutica generó un total de 359.360 millones de dólares en salarios, de los cuales dos tercios se generaron de manera indirecta e inducida. Además, generó un total de 76.380 millones de dólares, de los cuales casi el 90% se destinaron a impuestos federales (Tabla 1)<sup>18</sup>.

TABLA 1. SALARIOS E IMPUESTOS GENERADOS POR LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA (MILES DE MILLONES DE \$), EE UU 2020

	SALARIOS Y COSTES LABORALES	IMPUESTOS FEDERALES	IMPUESTOS REGIONALES
Efecto directo	131,27	24,38	3,89
Efecto indirecto	117,73	21,52	3,26
Efecto inducido	110,36	20,25	3,07
<b>Efecto TOTAL</b>	<b>359,36</b>	<b>66,16</b>	<b>10,22</b>

Fuente: PhRMA (2022)<sup>18</sup>

*La industria farmacéutica también ejerce una notable influencia en la economía española en términos de competitividad exterior y recaudación de impuestos. Aunque históricamente el sector en España ha sido netamente importador, en 2022 el valor de las exportaciones superó al de las importaciones en un 18%.*

*Además, la industria farmacéutica aporta considerablemente a las finanzas públicas mediante impuestos, ya que las empresas farmacéuticas contribuyen en España con más de 1.000 millones de euros en términos de impuestos a la producción y cotizaciones sociales.*

Secretaría de Estado de Comercio<sup>23</sup>, SABI<sup>25</sup>, INE<sup>5</sup>

En resumen, la industria farmacéutica constituye un pilar económico fundamental. No solo destaca por su capacidad para generar empleo de calidad y su alta productividad, sino también por su inversión en I+D, su contribución a la competitividad exterior y su efecto arrastre sobre el resto de la economía.

En la Tabla 2, se resumen los datos estructurales de la industria farmacéutica en España y su evolución desde el año 2000, destacando su importancia relativa dentro del panorama industrial total. Aunque las empresas farmacéuticas representan solo el 0,2% de las empresas industriales en el país, contribuyen con el 2,2% del empleo, el 2,8% de la cifra de negocios, el 3,5% del valor añadido, el 5,6% de las exportaciones y el 18,9% del gasto en I+D de los sectores industriales.

**TABLA 2. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES DATOS ESTRUCTURALES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, ESPAÑA 2000-2021**

	2000	2010	2015	2019	2020	2021	INCREMENTO ANUAL PROMEDIO 2015-2021	% SOBRE TOTAL INDUSTRIA 2021
Número de empresas	340	300	343	337	360	369	1,2%	0,2%
Cifra de negocios (M€)	9.048	14.895	13.672	15.629	16.504	20.753	7,2%	2,8%
Producción (M€)	7.952	12.743	13.043	15.034	16.024	20.250	7,6%	3,1%
Valor añadido (IVA) (M€)	3.490	4.091	4.595	5.325	6.110	5.959	4,4%	3,5%
Gastos en I+D (M€)	297	966	917	1.029	965	1.007	1,6%	18,9%
Nº de ocupados	36.995	39.932	37.121	48.791	50.984	51.310	5,5%	2,2%
Nº de empleados en I+D (EJC)	2.917	4.665	4.859	5.217	5.266	5.453	1,9%	12,5%
VA por empleado (€)	94.300	128.100	117.461	108.960	119.848	116.138	-0,2%	-
Exportaciones (M€)	2.438	9.106	10.645	11.378	12.108	17.561	8,7%	5,6%
Importaciones (M€)	4.372	12.097	13.690	14.054	15.046	20.979	7,4%	6,1%
Saldo comercial (M€)	-1.934	-2.991	-3.044	-2.682	-2.938	-3.418	2,0%	-

Fuente: INE, Eurostat, Secretaría de Estado de Comercio<sup>19,23,26,27</sup>



# AHORRO EN COSTES DIRECTOS E INDIRECTOS DE LOS MEDICAMENTOS

En este capítulo dirigimos nuestra atención hacia otro de los aspectos de valor vinculado a los medicamentos, a saber, los posibles ahorros económicos que conllevan. Examinamos distintos ejemplos en los que la introducción de nuevas terapias farmacológicas ha resultado en la liberación de recursos para otros propósitos, demostrando cómo el gasto adicional asociado a las innovaciones en el ámbito farmacéutico podría redundar en un ahorro neto o parcial en los costes totales, al disminuir los desembolsos tanto directos como indirectos

Para contextualizar este capítulo sobre costes, antes de nada, es pertinente precisar la naturaleza de los costes directos e indirectos. Los costes directos abarcan tanto los aspectos sanitarios como los no sanitarios. Los costes directos sanitarios hacen referencia a los desembolsos derivados de la medicación, consultas médicas, visitas a servicios de urgencia, pruebas diagnósticas, hospitalizaciones, atención domiciliaria y transporte especializado, entre otros. Los costes directos no sanitarios engloban, por otro lado, los gastos relacionados con la asistencia personal dedicada a individuos con limitaciones en su autonomía, ya sea a través de servicios profesionales remunerados o mediante el apoyo informal proporcionado por el entorno afectivo del paciente. Por su parte, los costes indirectos comprenden las pérdidas de productividad laboral que sufre la sociedad como resultado de la morbilidad y/o la mortalidad prematura asociada a la enfermedad.

El primer apartado de este capítulo presenta ejemplos de ahorros en costes directos, tanto sanitarios como no sanitarios, derivados del uso de medicamentos. Diversos tratamientos tienen el potencial de generar ahorros parciales o netos en los costes sanitarios directos al prevenir recaídas, mitigar síntomas y eventos adversos, así como al reducir los efectos secundarios de la medicación, lo que conlleva una disminución en las consultas médicas, visitas a urgencias y hospitalizaciones, entre otros aspectos. Se expondrán ejemplos extraídos de la literatura científica tanto a nivel general como en áreas terapéuticas específicas. Asimismo, en un segundo apartado se explorará cómo las innovaciones farmacéuticas pueden contribuir a disminuir el grado de discapacidad en los pacientes a los que van dirigidas, reduciendo así la necesidad de cuidados personales y generando, de igual modo, un ahorro en costes directos no sanitarios.

Adicionalmente, es común que los fármacos recién introducidos mejoren la adherencia al tratamiento, lo que no solo conlleva la obtención de mejores resultados en salud, sino también una disminución en la frecuencia de utilización de los servicios sanitarios por parte de los pacientes no adherentes, lo que a su vez reduce el coste sanitario asociado. Se reserva un apartado específico en forma de recuadro para abordar esta temática, donde se presentan ejemplos concretos que ilustran cómo la adherencia al tratamiento puede contribuir a contener los costes sanitarios netos.

El tercer apartado de este capítulo se dedica a examinar cómo los fármacos recientes pueden mitigar las pérdidas laborales, al reducir el absentismo laboral, que se refiere a la falta de asistencia al trabajo por enfermedad, y el presentismo laboral, que es la presencia en el trabajo pese a estar enfermo, lo que a menudo resulta en una productividad reducida. Al abordar estas cuestiones, los nuevos fármacos pueden incrementar la productividad laboral. Por último, se incluye un apartado especial que destaca el caso específico de las vacunas como un ejemplo paradigmático de la innovación farmacéutica que, mediante la prevención, ha contribuido a potenciar los ahorros en costes y los beneficios en productividad laboral.

Por último, es importante destacar que el ahorro en costes sanitarios y sociales también puede ser alcanzado mediante innovaciones en otras tecnologías sanitarias, como procedimientos médicos y quirúrgicos, dispositivos médicos, sistemas de imágenes médicas, y sistemas organizativos y de gestión, entre otros, empleados tanto en el tratamiento como en la prevención, diagnóstico y seguimiento de enfermedades<sup>28</sup>. Sin embargo, en este análisis nos concentraremos exclusivamente en los efectos generados por los medicamentos.

## AHORRO EN COSTES DIRECTOS SANITARIOS

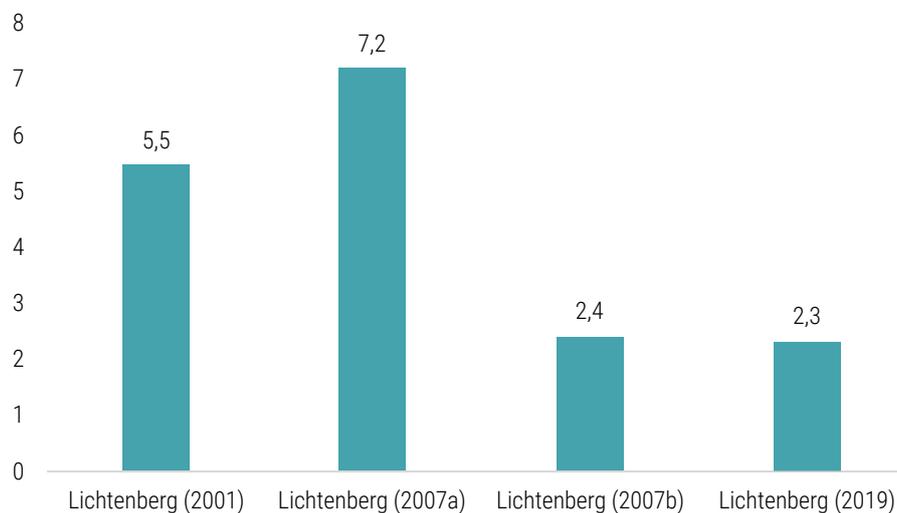
### EFFECTO COMPENSACIÓN DE LOS FÁRMACOS SOBRE EL GASTO DIRECTO SANITARIO

A pesar de que, por lo general, los nuevos medicamentos tienden a ser más costosos que aquellos que reemplazan, su eficacia suele ser también superior. Este principio se aplica tanto a los medicamentos convencionales como a los biotecnológicos<sup>29</sup> ○. Además, pueden reemplazar procedimientos quirúrgicos más costosos y, gracias a la mejora del estado de salud que brindan a los pacientes, pueden prevenir hospitalizaciones y reducir la necesidad de otros recursos médicos, lo que conlleva un posible ahorro neto de costes para el sistema sanitario. Así, se han llevado a cabo diversos estudios para analizar el potencial efecto compensación (*offset*

*effect*) de los nuevos medicamentos, mostrando indicios en ambas direcciones<sup>30</sup>. El efecto compensación parte de la premisa de que los medicamentos prescritos pueden sustituir (total o parcialmente, dependiendo del caso) la necesidad de servicios médicos como consultas y hospitalizaciones<sup>31</sup>. Este concepto alude a que los ahorros en costes (tanto directos como indirectos) que pueden surgir a partir de las innovaciones farmacéuticas podrían superar el gasto adicional de su adquisición, resultando en ahorros netos para el sistema sanitario y la sociedad.

Frank R. Lichtenberg, profesor en la Universidad de Columbia, es uno de los autores más prolíficos en el análisis de los costes y ahorros asociados a los nuevos medicamentos. A través de diversos enfoques metodológicos y el uso de una amplia gama de datos, algunos de sus estudios se centran en estimar el impacto que tendría sobre el sistema sanitario la ausencia de estos nuevos fármacos en el mercado. En investigaciones anteriores a 2020, este autor ha confirmado la presencia del efecto compensación de los nuevos medicamentos en países desarrollados, observando ratios de ahorro neto en costes directos sanitarios que oscilan entre 2,3 y 7,2 veces el gasto adicional asociado a estas innovaciones farmacéuticas<sup>32,33,34</sup>.<sup>35</sup> (Figura 30).

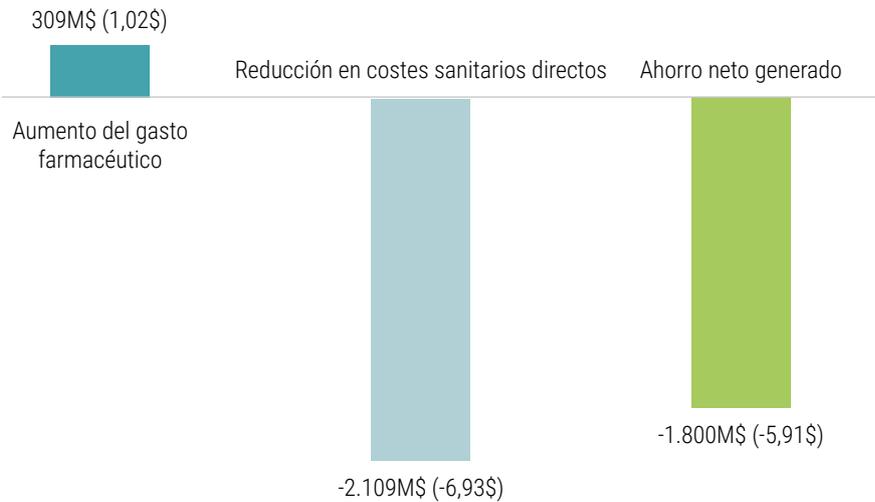
**FIGURA 30. RELACIÓN ENTRE AHORRO NETO Y GASTO EN INNOVACIÓN FARMACÉUTICA (EN VECES)**



**Fuentes:** Lichtenberg (2001)<sup>32</sup>, Lichtenberg (2007a)<sup>33</sup>, Lichtenberg (2007b)<sup>34</sup>, Lichtenberg (2019)<sup>35</sup>

Santerre (2011) también analizó el efecto compensación de la innovación farmacéutica en Estados Unidos, y sus hallazgos coinciden con los de Lichtenberg. En 2007, en este país norteamericano, la introducción de un nuevo medicamento incrementó el gasto en fármacos en 1,02 dólares por persona, lo que supuso un total de 309 millones de dólares a nivel nacional. Sin embargo, se observó un ahorro neto en servicios médicos de 5,91 dólares por persona, generando un ahorro global en costes médicos de aproximadamente 1,8 mil millones de dólares (Figura 31).

**FIGURA 31. EFECTO COMPENSACIÓN POR LA INTRODUCCIÓN DE CADA FÁRMACO INNOVADOR EN ESTADOS UNIDOS, 2007 (A NIVEL NACIONAL, EN MILLONES DE DÓLARES / DÓLARES PER CAPITA)**

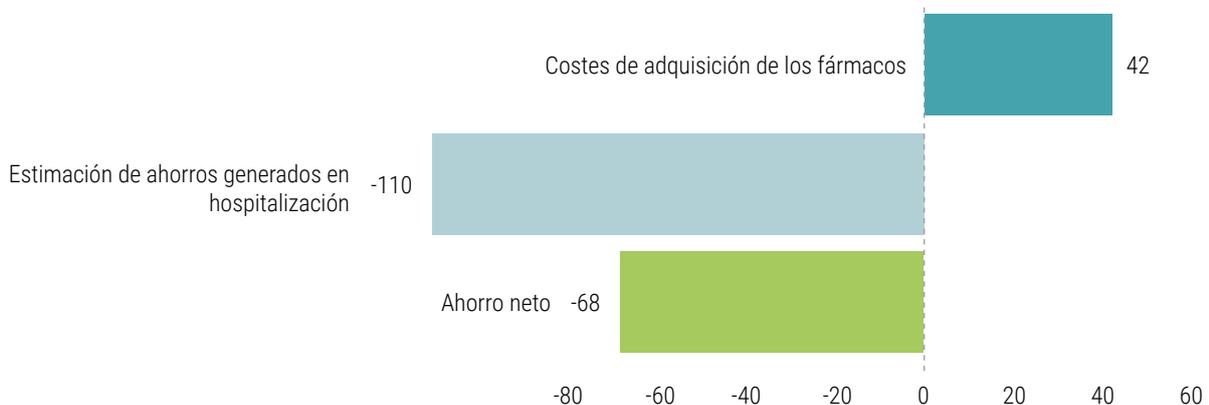


Fuente: Santerre (2011)<sup>31</sup>

En España, un estudio análogo llevado a cabo por Farmaindustria estimó que el crecimiento del gasto farmacéutico hospitalario observado entre 1999 y 2005 conllevó una disminución más pronunciada en otras áreas de gasto hospitalario, resultando en un ahorro neto de costes hospitalarios. Específicamente, se estima que por cada incremento del 10% en el gasto promedio de medicamentos hospitalarios por paciente externo, el gasto en este ámbito específico se elevó en 2,5 euros por persona, mientras que las demás partidas de gasto hospitalario disminuyeron en 3,6 euros, generando así un ahorro neto de 1,1 euros por paciente en el gasto hospitalario global<sup>36</sup>.

En estudios más recientes, también encontramos evidencia del posible efecto compensación de los medicamentos. Uno de estos ejemplos se encuentra en Lichtenberg (2023), que indica que los medicamentos innovadores aprobados en el periodo comprendido entre los años 1984 y 1997 en Estados Unidos (inversión de 42 millones de dólares) han sido responsables de una reducción de 110 mil millones en costes de hospitalizaciones en el país, en 2014, lo que supone un ahorro neto, solo en esta línea de costes, de aproximadamente 68 mil millones de dólares (Figura 32)<sup>37</sup>.

**FIGURA 32. EFECTO COMPENSACIÓN POR LA INTRODUCCIÓN DE FÁRMACOS INNOVADORES APROBADOS ENTRE 1984 Y 1997 EN ESTADOS UNIDOS, MILLONES DE DÓLARES, 2014**



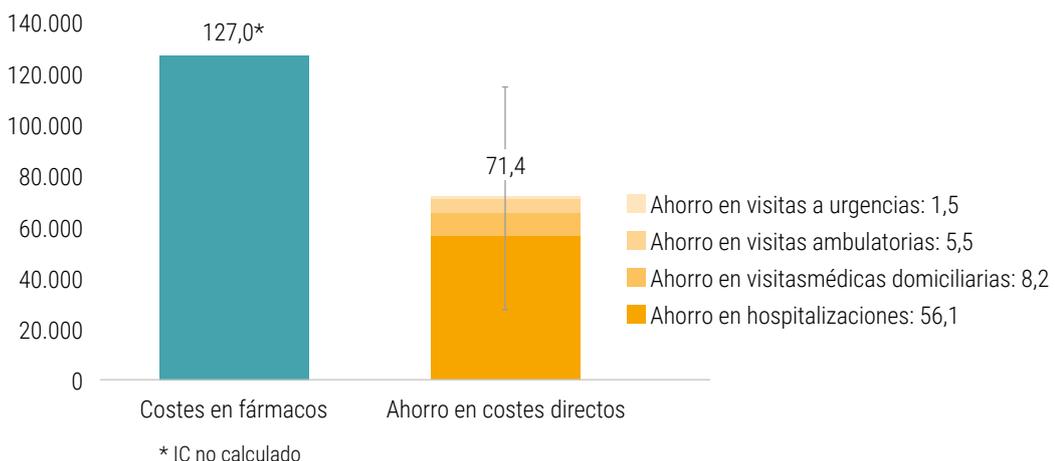
Fuente: Lichtenberg (2023)<sup>37</sup>

Otros estudios se han enfocado en analizar el efecto compensación en determinados subgrupos de la población estadounidense, tales como aquellos beneficiarios de los programas Medicare o Medicaid, así como los residentes en comunidades asistidas ("Community Residences").

Con respecto al primer subgrupo, la población cubierta por Medicare/Medicaid, Shang (2007)<sup>38</sup> observó que, para las personas con peor salud en Medicare y con cobertura de medicamentos, cada dólar invertido en fármacos se traducía en reducciones de 2,06 dólares en hospitalizaciones y 0,44 dólares en visitas médicas. Por su parte, Civan (2010)<sup>39</sup> concluye que una disminución de un año en la edad media de un medicamento recetado se correlaciona con un aumento de 8,2 dólares en el gasto farmacéutico per cápita, y una reducción de 45,4 dólares en los gastos sanitarios directos, de los cuales el 40% se atribuye a disminuciones en los gastos hospitalarios. Además, Lakdawalla (2017)<sup>40</sup> estimó que, por cada prescripción adicional de medicamentos bajo el programa Medicare durante el período 1996-2013, se redujeron los costes sanitarios asociados en 94 dólares anuales.

Un estudio realizado por Lichtenberg (2021) buscó analizar el impacto general que la innovación biotecnológica ha tenido en el uso de servicios médicos en residentes de comunidades asistidas en Estados Unidos, en el periodo 1998 a 2015. Concluyó que los ahorros generados en los costes directos ascendieron a 71,4 mil millones de dólares (IC95%: 28,3-115,7), frente a un coste de adquisición de estos fármacos de 127 mil millones de dólares, con un efecto compensación del 56%<sup>41</sup>. La suma de los ahorros del periodo se desglosaba según distintas categorías, siendo la reducción del coste de hospitalización el principal factor, responsable de casi el 80% (56,1 mil millones; IC95% IC: 21,4-91,9) del total del ahorro, seguido por visitas médicas a domicilio (8,2 mil millones; IC95%: 4,7-11,8), visitas ambulatorias (5,5 mil millones; IC95%: 1,5-9,5) y visitas a urgencias (1,5 mil millones; IC95%: 0,6-2,5)<sup>41</sup> (Figura 33).

**FIGURA 33. EFECTO DE COMPENSACIÓN PARCIAL POR LA INTRODUCCIÓN DE LA INNOVACIÓN BIOTECNOLÓGICA, EN EL USO DE SERVICIOS MÉDICOS POR PARTE DE LOS RESIDENTES DE COMUNIDADES ASISTIDAS EN ESTADOS UNIDOS, 1998-2015, EN MILES MILLONES DE DÓLARES**



Fuente: Lichtenberg (2021)<sup>41</sup>

<sup>i</sup> Para ser una residencia comunitaria, una instalación debe proporcionar comida y alojamiento. Además, debe ofrecer algunos otros servicios, como servicios sociales, ayuda con actividades personales de la vida diaria; formación en socialización y habilidades para la vida; o proporcionar atención médica ocasional o incidental

*En años recientes, se ha acumulado evidencia sobre el posible efecto compensación de los medicamentos en varios países desarrollados, confirmando hallazgos previos desde principios de los años 2000. Los ahorros en costes directos, especialmente en hospitalización, por la inversión en nuevos fármacos puede ser mayor que la inversión adicional requerida para adquirirlos.*

Lichtenberg (2001)<sup>32</sup>, Farmaindustria (2009)<sup>36</sup>, Santerre (2011)<sup>31</sup> , Lakdawalla (2017)<sup>40</sup>, Lichtenberg (2023)<sup>37</sup> .

### EFECTO COMPENSACIÓN PARCIAL: LA EFICIENCIA EN LA GENERACIÓN DE RESULTADOS EN SALUD

En determinadas circunstancias, el fenómeno conocido como efecto compensación de los fármacos puede manifestarse de manera parcial. Tal coyuntura puede ser observada tanto desde la óptica del sistema de atención sanitaria como desde una perspectiva social más amplia. En ambos casos, resulta imperativo llevar a cabo una evaluación de la eficiencia, medida en términos de coste-efectividad, de estos compuestos farmacológicos en relación con la producción de resultados en salud.

Conforme a lo señalado por Bertram et al. (2016), investigadores que representan al proyecto de la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominado "Selección de intervenciones coste-efectivas (WHO-CHOICE)", en el año 2005 sugirieron que las intervenciones que logran evitar un año de vida ajustado por discapacidad (AVAD), un año de vida ajustado por calidad (AVAC) o un año de vida ganado (AVG)<sup>iii</sup> por un coste menor que el ingreso per cápita promedio de una determinada nación o región, se consideran altamente coste-efectivas. Asimismo, aquellas intervenciones cuyos costes representan menos de tres veces el ingreso per cápita promedio por AVAD, AVAC o AVG evitado, aún son consideradas coste-efectivas<sup>44</sup>.

Así, una corriente de trabajos cuantifica el retorno obtenido por la inversión en medicamentos en términos de salud. Por ejemplo, el estudio de Miller et al. (2000), conducido en varios países miembros de la OCDE, desarrolló un modelo econométrico con el propósito de estimar los efectos del consumo de fármacos sobre la función de producción de salud. Los investigadores llegaron a la conclusión de que el gasto en productos farmacéuticos guarda una correlación positiva y estadísticamente significativa con la esperanza de vida, tanto en etapas intermedias (a los 40 años) como en etapas avanzadas (a los 60 años). Según sus estimaciones, por cada dólar adicional invertido en medicamentos, la esperanza de vida de un hombre de 40 años aumentaría en promedio 1,2 días, y la de un hombre de 60 años, en 1,5 días<sup>45</sup> .

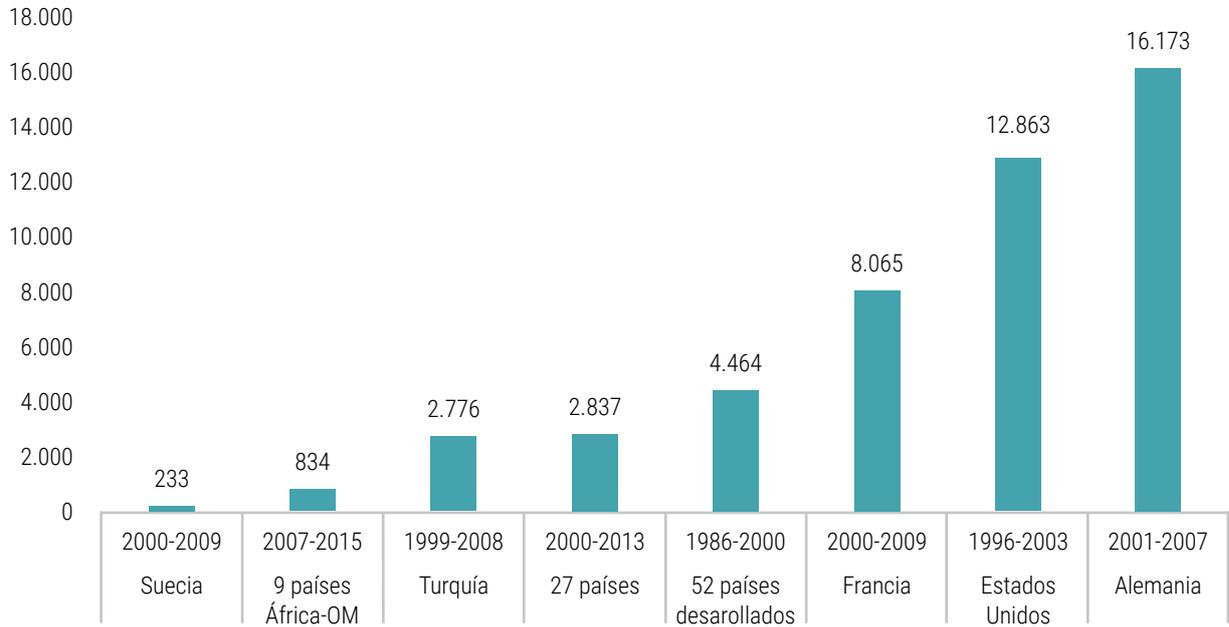
Shaw et al. (2002) realizaron un análisis similar, modelizando una función de producción de salud para 29 países de la OCDE, concluyendo que incrementos en el gasto farmacéutico per cápita aumentarían la esperanza de vida de la población. Según sus resultados, duplicar el gasto farmacéutico per cápita aumentaría la esperanza de vida en cerca de 1 año para hombres de 40 años y en menos de 1 año para mujeres de 65 años. Este estudio proporciona datos específicos para España. Un aumento de 1\$ en el gasto per cápita en medicamentos en 1985 se traduciría en un incremento en la esperanza de vida a los 60 años (en el año 1997) de 1,28 días para hombres y 1,58 días para mujeres, y de 1,15 días y 1,44 días, respectivamente, a los 65 años<sup>46</sup> .

En definitiva, según diversas investigaciones realizadas antes de 2020, la introducción de nuevos medicamentos parece constituir una intervención sanitaria altamente coste-efectiva, dado que conlleva un coste por año de vida ganado que oscila entre 233\$ en Suecia y 16.200\$ en Alemania (Figura 34)<sup>47</sup> .<sup>48</sup> .<sup>49,50,51</sup> .<sup>52,53</sup> .<sup>54</sup> .

ii WHO-CHOICE (World Health Organization CHOosing Interventions that are Cost-Effective)

iii Para la población general un año de vida ganado equivale en promedio a entre 0,79 y 0,94 AVAC<sup>42,43</sup>

**FIGURA 34. RATIO COSTE-EFECTIVIDAD DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA POR AÑO DE VIDA GANADO (\$), EN DISTINTOS PAÍSES Y PERIODOS**



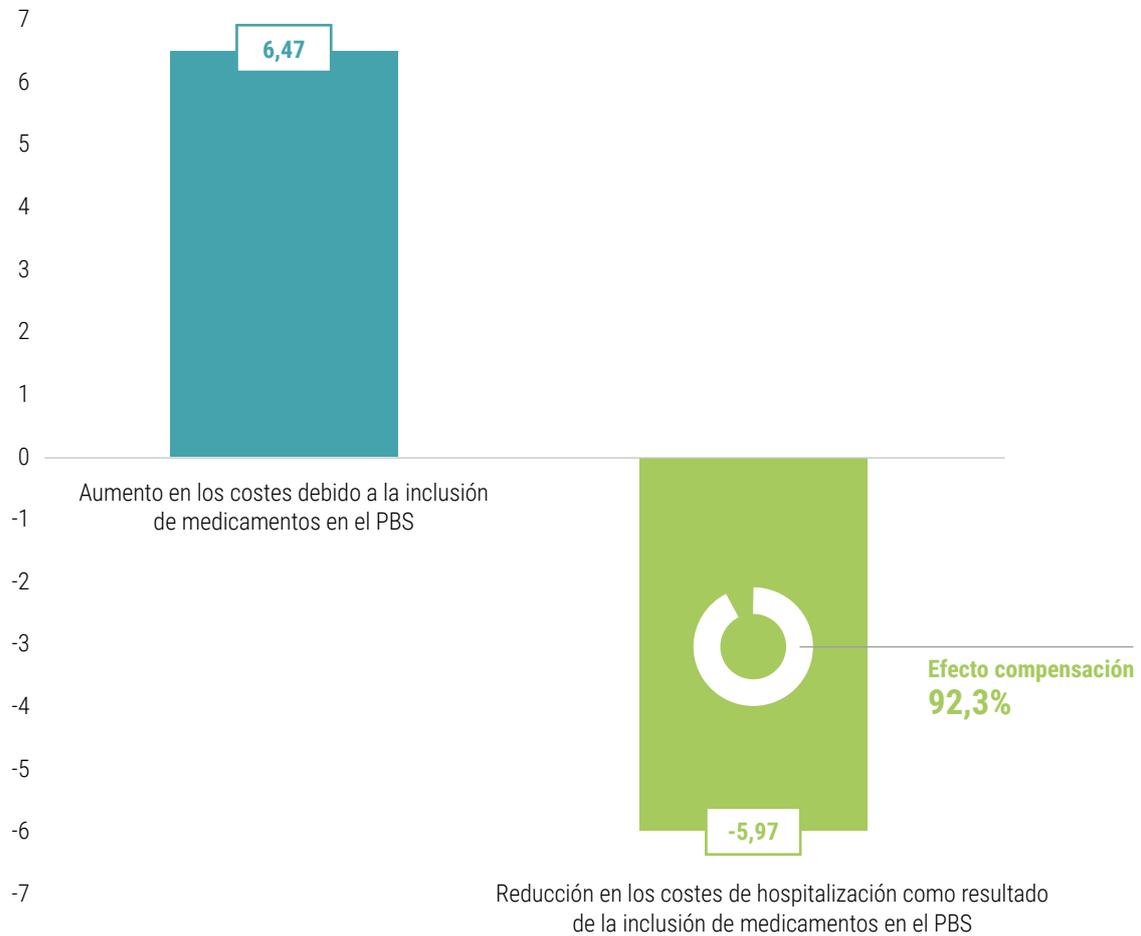
**Nota:** OM: Oriente Medio. El dato para Suecia incluye solo las hospitalizaciones. El dato para África incluye personas de menos de 75 años.  
**Fuente:** elaboración propia a partir de Lichtenberg (2003<sup>52</sup>, 2012a<sup>47</sup> , 2012b<sup>54</sup>, 2013<sup>53</sup> , 2014a<sup>50</sup>, 2014b<sup>48</sup> , 2018<sup>49</sup>, 2019<sup>51</sup> )

Además, según un estudio realizado en 2020 en el contexto de Canadá, se establece que la ausencia de los medicamentos comercializados entre 1986 y 2001 habría ocasionado una incidencia de AVAD perdidos un 26% mayor, lo que equivaldría a una pérdida de 2,31 millones de AVAD en el año 2016 en dicho país. De acuerdo con los hallazgos del estudio, que se basan en el análisis del gasto farmacéutico, se calcula un ratio de coste-efectividad de 2.842 dólares por AVAD, lo que sugiere que estas intervenciones son altamente coste-efectivas<sup>55</sup>.

Asimismo, en Australia, la inclusión de medicamentos en el Esquema de Beneficios Farmacéuticos (PBS, por sus siglas en inglés<sup>iv</sup>) entre 1994 y 2011 supuso un incremento de 6,47 mil millones de dólares australianos (~3,92 mil millones de euros) en costes para el año 2019, en comparación con un escenario hipotético donde dichos fármacos no hubieran sido incluidos en el mencionado esquema. El ahorro asociado a la reducción de hospitalizaciones en el mismo periodo alcanzó los 5,97 mil millones de dólares australianos (~3,62 mil millones de euros). En consecuencia, los ahorros derivados de una única categoría de costes, específicamente los relacionados con hospitalizaciones, compensaron el 92% de los costes adicionales atribuibles a la inclusión de los medicamentos en el PBS de este país de habla inglesa (Figura 35)<sup>56</sup> .

<sup>iv</sup> El PBS en Australia es un programa gubernamental que ayuda a reducir el coste de los medicamentos con receta para la población. El gobierno negocia precios con farmacéuticas para una variedad de medicamentos, haciendo que sean más asequibles. Los pacientes pagan un precio subvencionado cuando adquieren medicamentos incluidos en el PBS, y el gobierno cubre el resto del coste.

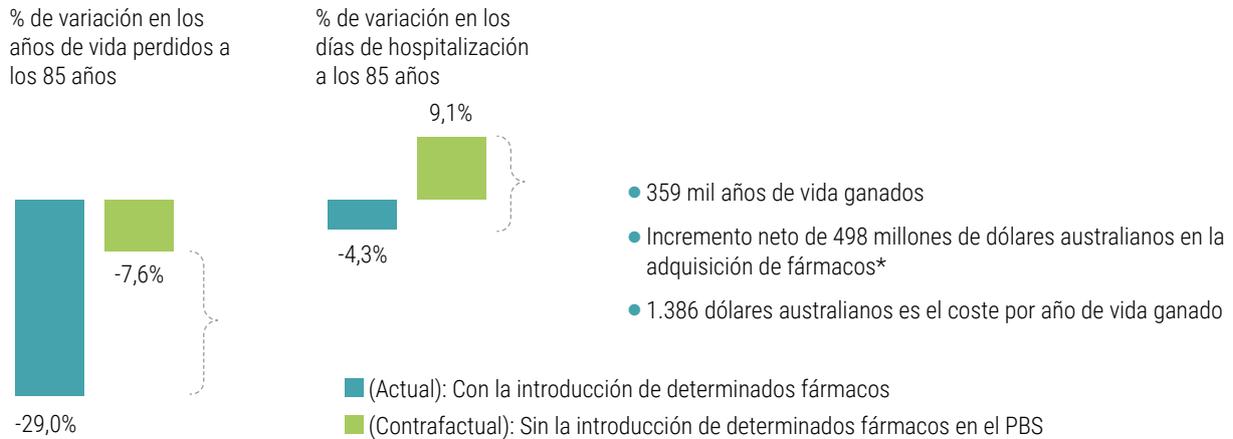
**FIGURA 35. EFECTO DE COMPENSACIÓN PARCIAL POR LA INTRODUCCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS ENTRE 1994 Y 2001 EN EL ESQUEMA DE BENEFICIOS FARMACÉUTICOS (PBS) AUSTRALIANO, AÑO 2019, EN MILES DE MILLONES DE DÓLARES AUSTRALIANOS**



Fuente: Lichtenberg (2023)<sup>56</sup>

Los autores de este mismo estudio también calcularon que el aumento en el número de medicamentos incluidos en el PBS se correlacionó con una reducción en el número de años de vida perdidos antes de alcanzar los 85 años en 2019, que ascendió a 359.026 años. Así, una estimación aproximada del coste por cada año de vida ganado antes de los 85 años en 2019, derivado de la inclusión previa de medicamentos en el PBS, fue de 1.388 dólares australianos. En 2019, el producto interior bruto per cápita de Australia alcanzó los 78.092 dólares australianos, lo que sugiere que la incorporación de estos fármacos al PBS fue una intervención altamente coste-efectiva (Figura 36)<sup>56</sup>.

**FIGURA 36. EFICIENCIA DE LOS MEDICAMENTOS INCORPORADOS AL ESQUEMA DE BENEFICIOS FARMACÉUTICOS AUSTRALIANOS, COMO RESULTADO DE LA REDUCCIÓN DE AÑOS DE VIDAS PERDIDOS Y HOSPITALIZACIONES**



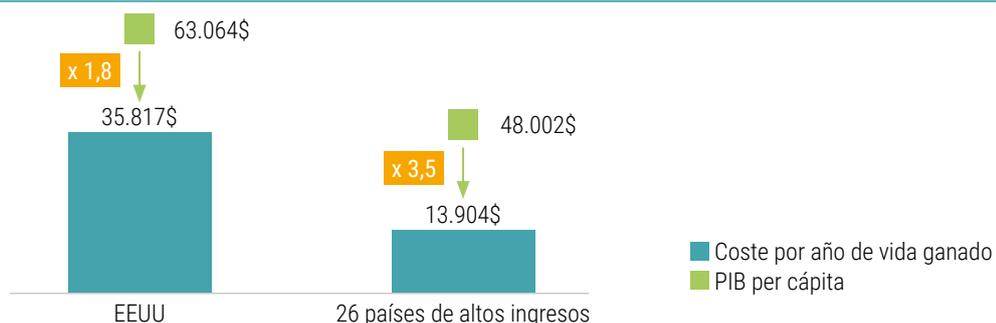
**Nota:** \*este incremento solo fue posible debido a reducciones en hospitalizaciones, que generaron 5,97 mil millones de ahorros, frente a un coste total de 6,47 mil millones.

Fuente: Lichtenberg (2023)<sup>56</sup>

Recientemente, se ha llevado a cabo un análisis del coste por año de vida ganado en los Estados Unidos y otras 26 naciones de altos ingresos, en relación con la introducción de fármacos innovadores durante el periodo comprendido entre 2006 y 2018, y 2006 y 2016, respectivamente. La métrica de longevidad examinada fue la edad media al momento del fallecimiento, la cual guarda correlación con la esperanza de vida al nacer. Para evaluar la innovación farmacéutica, se empleó la antigüedad promedio (año de lanzamiento mundial inicial) de los medicamentos utilizados para tratar cada enfermedad en cada país. Los cambios en la distribución de la antigüedad de los fármacos se deben tanto a la introducción de nuevas terapias como a la obsolescencia de las existentes. El análisis de datos revela que a medida que disminuye la antigüedad media de los medicamentos, aumenta la edad promedio al momento del deceso. La reducción en la antigüedad de los medicamentos entre 2006 y 2018 conllevó a un incremento en la edad promedio al fallecer de los ciudadanos estadounidenses en aproximadamente 6 meses. Por otro lado, la disminución en la antigüedad de los medicamentos provocó un aumento en la edad promedio al morir en los 26 países de altos ingresos de 1,23 años entre 2006 y 2016<sup>57</sup>.

Las estimaciones del coste por año de vida ganado para los Estados Unidos y los 26 países ascienden a \$35.817 y \$13.904, respectivamente. Ambas cifras se sitúan notablemente por debajo del PIB per cápita en las respectivas regiones (\$63.064 y \$48.002, respectivamente), lo que sugiere que, en términos generales, la innovación farmacéutica ha resultado coste-efectiva (Figura 37)<sup>57</sup>.

**FIGURA 37. COSTE POR AÑO DE VIDA GANADO DERIVADO DE LA REDUCCIÓN DE LA ANTIGÜEDAD MEDIA DE LOS MEDICAMENTOS EN ESTADOS UNIDOS (2006-2018) Y EN 26 PAÍSES DE ALTOS INGRESOS (2006-2016), EN DÓLARES FRENTE AL PIB PER CAPITA**



Fuente: Lichtenberg (2022)<sup>57</sup>

*Varios estudios respaldan la idea de que invertir en la reducción de la edad media de los medicamentos puede ser coste-efectivo. Según la última estimación para 27 países de altos ingresos, el coste de los nuevos medicamentos por cada año de vida ganado varía entre 14 y 36 mil dólares, lo que representa de 2 a 4 veces menos que el PIB per cápita de esas regiones, lo que los sitúa como una inversión eficiente.*

Miller (2000)<sup>45</sup> , Bertram (2016)<sup>44</sup>, Lichtenberg (2019)<sup>51</sup> , Lichtenberg (2022)<sup>57</sup> , Lichtenberg (2023)<sup>56</sup>

## EVIDENCIA DE AHORRO DE COSTES EN DISTINTAS PATOLOGÍAS

Por otra parte, un área importante de investigación se enfoca en comprender cómo los medicamentos innovadores inciden en el gasto sanitario global, especialmente en el contexto de enfermedades crónicas específicas. A continuación, se presentan ejemplos en el contexto de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, dos de las principales causas de mortalidad en Europa, responsables de más del 50% del total de fallecimientos en el año 2020<sup>58</sup>. Además, se hacen alusiones a ejemplos relacionados con enfermedades raras específicas, así como ejemplos encontrados en otras patologías como una forma de ilustrar el alcance y la aplicabilidad de los conceptos discutidos. En todos estos escenarios, los nuevos tratamientos han demostrado generar ahorros significativos en los costes hospitalarios, los cuales, en diversas ocasiones, exceden el incremento observado en los costes farmacológicos.

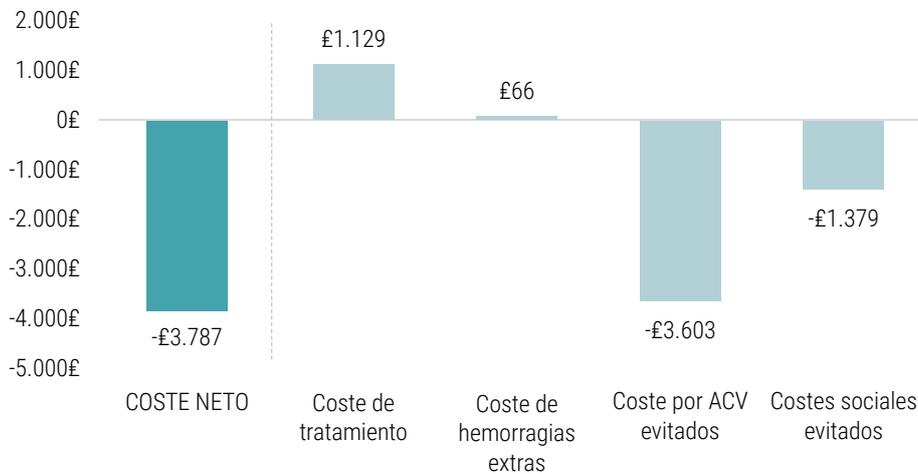
### Enfermedades cardiovasculares

En el ámbito de las **enfermedades cardiovasculares**, Lichtenberg (2009) señala que la introducción de nuevos medicamentos en los países de la OCDE en el periodo 1995-2004 incrementó en 24 dólares el gasto farmacéutico promedio per cápita, pero logró disminuir tanto la tasa media de hospitalización como la estancia media, generando un ahorro de 89 dólares per cápita en hospitalizaciones, dando como resultado un ratio de ahorro neto de 3,7 veces<sup>59</sup>. En un trabajo posterior realizado para Suiza, el autor estimó que la innovación en medicamentos cardiovasculares realizada entre 2003 y 2012 fue responsable de una cuarta parte del aumento en la longevidad de los pacientes mayores de 75 años con patologías cardiovasculares, y que estos fármacos han sido altamente coste-efectivos, con un ratio asociado de 9.544 dólares por año de vida ganado<sup>60</sup>.

Por su parte, un ensayo norteamericano (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) concluyó que el uso de estatinas supuso un ratio beneficio-coste (social) de 4 en el periodo 1987-2008, al asociarse a un coste anual promedio del tratamiento de 11.231\$ per cápita que redundó en unas ganancias en supervivencia equivalentes a un valor social anual promedio de 46.157\$ por paciente. Según otro trabajo, el uso de estatinas en Estados Unidos (EEUU) evitó un coste de hospitalización de 4.400 millones de dólares por ataques al corazón y de 400 millones de dólares por accidentes cerebrovasculares en 2008<sup>61</sup>.

Según un estudio de coste-efectividad realizado por Nguyen et al. (2018) sobre el uso de estatinas en pacientes con infarto agudo de miocardio en Finlandia, estos medicamentos no solo fueron coste-efectivos en el periodo 1998-2011 (con una razón de entre 800 y 15.000 €/AVG), sino que en el periodo 2008-2011 generaron un ahorro neto en costes sanitarios de entre 1.800 y 2.400 euros por persona<sup>62</sup>.

Otro estudio analizó el impacto de la introducción de medicamentos antitrombóticos por parte del National Health Service británico sobre los costes sanitarios<sup>63</sup>. Según las estimaciones realizadas, aplicar un tratamiento anticoagulante a pacientes con fibrilación auricular se asocia a un ahorro neto per cápita para el sistema sanitario de 412 libras a corto plazo y 2.408 libras a lo largo de la vida del paciente, además de un ahorro para la sociedad de 94 y 1.379 libras, respectivamente (Figura 38)<sup>63</sup>.

**FIGURA 38. COSTES ESTIMADOS POR PACIENTE DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR A LO LARGO DE LA VIDA DEL PACIENTE, REINO UNIDO**

**Nota:** ACV: accidente vascular cerebral.

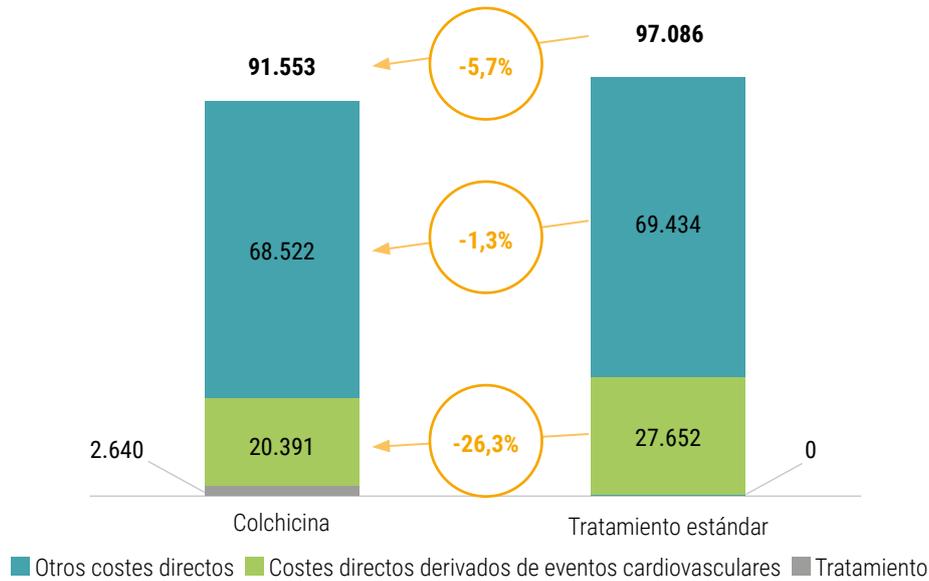
**Fuente:** Kerr (2014)<sup>63</sup>

Algunos estudios, como el de Masbah (2016) concluyen que los nuevos anticoagulantes orales son mejores alternativas que warfarina, al prevenir el riesgo de accidentes cerebrovasculares en fibrilación atrial y generar así un ahorro neto de costes sanitarios. Este trabajo, que contempla las hospitalizaciones a lo largo de 5 años para un grupo de pacientes escoceses con fibrilación atrial, contabiliza los casos de fallo cardíaco evitados en cada grupo de tratamiento y concluye que los costes sanitarios directos totales asociados a los anticoagulantes orales son un 17% inferiores al grupo de control<sup>64</sup>.

Por su parte, el uso de los antihipertensivos no sólo ha tenido un importante impacto sobre la salud poblacional, sino también sobre los costes sanitarios asociados a este factor de riesgo, al reducir la probabilidad de sufrir accidentes vasculares. Se estima que durante la década de los 90 en Estados Unidos el uso de antihipertensivos evitó en 2002 un coste sanitario directo de 16.500 millones de dólares por infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, correspondiendo el 70% de ellos a costes hospitalarios<sup>65</sup>. Sólo este ahorro ya es mayor que el gasto anual en antihipertensivos en Estados Unidos, que en 1998 era de unos 8.800 millones de dólares<sup>66</sup>. Otros trabajos corroboran la favorable relación coste-efectividad del uso de antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión<sup>67</sup>.

En estudios más recientes, la colchicina, un agente antiinflamatorio con una larga historia de uso, ha sido evaluada para el tratamiento de diversas afecciones inflamatorias como la gota, la pericarditis y la artritis idiopática juvenil. Múltiples ensayos clínicos de gran envergadura han evidenciado que la colchicina presenta beneficios en los resultados cardiovasculares en comparación con el tratamiento estándar. En un estudio reciente realizado por Boczar (2023) en el contexto canadiense, se ha constatado que el uso prolongado de colchicina se asocia con una reducción en la incidencia vitalicia de eventos como el infarto de miocardio, la revascularización, el accidente cerebrovascular y los brotes de gota. Los AVAC acumulados estimados a lo largo de la vida fueron de 19,92 en el grupo de tratamiento prolongado con colchicina, en contraposición a los 19,80 en el grupo sometido al tratamiento estándar. Además, los autores han demostrado que, debido a las reducciones alcanzadas en los costes asociados a estos eventos cardiovasculares, el coste total a lo largo de la vida de los tratamientos con colchicina ascendió a 91.553 dólares canadienses, en comparación con los 97.086 dólares canadienses del tratamiento estándar. En otras palabras, este fármaco no solo conllevó una mejora en la calidad de vida, sino que también logró una reducción en los costes totales derivados de una disminución en el número de eventos cardiovasculares (Figura 39)<sup>68</sup>.

**FIGURA 39. COSTE POR PACIENTE, A LO LARGO DE LA VIDA, PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA, COLCHICINA VS. TRATAMIENTO ESTÁNDAR, DÓLARES CANADIENSES**



Fuente: Boczar (2023)<sup>68</sup>

### Cáncer

Se ha estimado que los medicamentos **oncológicos** comercializados durante 1980-1997 han evitado sólo en Canadá cerca de 1,72 millones de días de hospitalización al año<sup>69</sup>. En términos monetarios, esto equivale a una reducción del gasto hospitalario de 4.700 millones de dólares canadienses en 2012, lo que supone una cantidad superior al gasto atribuible a medicamentos oncológicos (antiguos y nuevos) en dicha fecha (3.800 millones de dólares canadienses), resultando por tanto en un ahorro neto de costes.

En 2020, Lichtenberg publicó estimaciones de nuevos modelos aplicados a los medicamentos oncológicos en Estados Unidos<sup>70</sup> . Según sus cálculos, los fármacos comercializados entre 1989 y 2005 se asocian a una reducción del 13,3% en el número de días de hospitalización por cáncer y a una disminución de los costes hospitalarios de 4.800 millones de dólares. Por su parte, los medicamentos comercializados entre 2000 y 2014 se asocian a una ganancia de 719.133 años de vida (antes de los 75 años) en 2014, lo que resulta en un ratio de coste-efectividad de 7.853 \$ por año de vida ganado. Esta cifra es superior a la estimada para otros países, como Rusia (ratio de 2.170 \$ por AVG para 14 fármacos oncológicos en edades inferiores a los 75 años<sup>71</sup>), pero sigue siendo muy inferior al PIB per cápita, y da idea por tanto de la favorable relación coste-efectividad de este tipo de intervenciones farmacéuticas.

Un estudio más reciente de Lichtenberg (2023) ilustra el impacto que han tenido los medicamentos oncológicos aprobados en Nueva Zelanda entre 1985 y 2001, reduciendo en un 67% los Años Potenciales de Vida Perdidos a los 85 años (APVP85) (es decir, 244.876 AVPP85) en el año 2017. En ausencia de estas aprobaciones, los APVP85 habrían sido 3,02 veces mayores en comparación con los registrados en 2017. En términos económicos, en 2011, el Ministerio de Salud estimó que el coste anual para el sistema de salud público neozelandés relacionado con el cáncer ascendía a 511 millones de dólares neozelandeses. Esta cifra comprendía una serie de gastos, como hospitalización, consultas ambulatorias y medicamentos, para pacientes desde un año antes del diagnóstico hasta cinco años después. Se proyectaba que este coste aumentaría a 628 millones de dólares neozelandeses para 2021, representando un incremento del 23%. Por tanto, el coste por cada año de vida ganado antes de los 85 años en 2017 derivado de las aprobaciones de medicamentos no excedería los 2.566 dólares neozelandeses<sup>v</sup> o 1.719 dólares nortea-

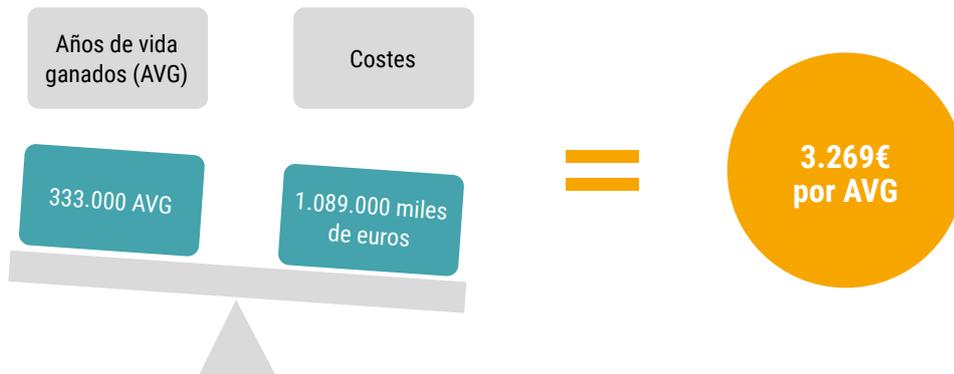
<sup>v</sup> Calculado como 628 millones de neozelandeses divididos entre 244.876 años de vida

americanos<sup>vi</sup>, incluso si se considerase el coste proyectado para 2021. Cabe destacar que el PIB per cápita de Nueva Zelanda en 2017 fue de 42.260 USD<sup>72</sup>.

Pasemos a un ejemplo en nuestro país. A pesar del incremento en la incidencia del cáncer, la mortalidad por esta enfermedad ha experimentado una notable disminución en España durante el transcurso del siglo XXI. No obstante, la amplitud de esta reducción ha variado de acuerdo con los diferentes tipos<sup>vii</sup> de cáncer. Por ejemplo, la edad promedio al momento del fallecimiento debido a tres tipos específicos de cáncer, entre ellos la leucemia linfoblástica, ha aumentado en más de 6 años, mientras que la edad media de muerte debido a otros dos tipos de cáncer, como el cáncer de hígado, ha aumentado en menos de 1,4 años<sup>73</sup>.

Lichtenberg (2023) llevó a cabo recientemente una investigación para determinar el ratio coste-efectividad incremental de la innovación en medicamentos contra el cáncer en España. El autor concluyó que el aumento en la edad media al momento del fallecimiento entre los años 1999 y 2016 tendió a ser mayor en los tipos de tumor que experimentaron una mayor innovación. Asimismo, la autorización de nuevos medicamentos durante los 17 años previos se correlacionó con una disminución en el número de años de vida perdidos antes de los 75 años en 2016, cifrado en 333.000, con un coste asociado de 1.089.000€. Así, se estimó que el gasto farmacéutico por año de vida ganado antes de los 75 años en 2016, proveniente de los nuevos medicamentos contra el cáncer autorizados entre 2000 y 2016, ascendió a 3.269 euros (Figura 40)<sup>73</sup>.

**FIGURA 40. AÑOS DE VIDA GANADOS A LOS 75 AÑOS Y COSTES DERIVADOS DE LA INTRODUCCIÓN DE FÁRMACOS ENTRE 2000 Y 2016 EN ESPAÑA, ESTIMACIONES EN EUROS, 2016**



Fuente: Lichtenberg (2023)<sup>73</sup>

En resumen, el análisis de diversos estudios a lo largo de varias décadas y en distintos países sugiere que los medicamentos oncológicos han demostrado ser altamente coste-efectivos. Estos tratamientos han generado reducciones significativas en la hospitalización y los costes asociados, además de extender la vida de los pacientes con una relación favorable entre los costes incurridos y los beneficios en términos de años de vida ganados, lo que subraya la eficiencia económica y el impacto positivo de la innovación farmacéutica en la oncología.

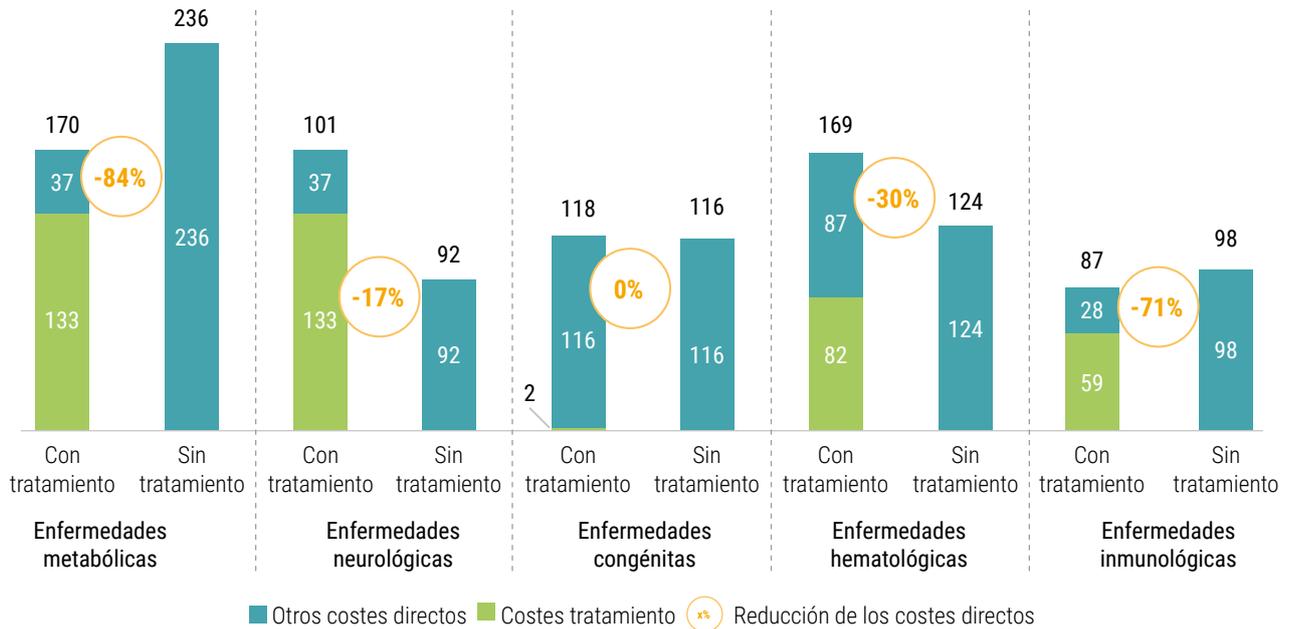
### Enfermedades raras

Los medicamentos dirigidos a enfermedades raras (EERR) no solo mejoran la calidad de vida de los pacientes, sino que también pueden reducir los costes sanitarios asociados. Un estudio en EEUU analizó el impacto de tratamientos en 227 EERR, seleccionando 24 relevantes. Se evaluaron los costes directos, indirectos y relacionados con la mortalidad, mostrando que la introducción de tratamientos específicos puede reducir significativamente los costes, especialmente en enfermedades metabólicas e inmunológicas, cuyos costes directos se redujeron entre un 71% y 84%, compensando parcialmente el aumento de los costes derivados de la adquisición de medicamentos (Figura 41)<sup>74</sup>.

vi Considerando un tipo de cambio de 0,67 dólares norteamericanos por cada dólar neozelandés

vii Un sitio de cáncer es la ubicación (por ejemplo, mama, colon y pulmón) dentro del cuerpo.

**FIGURA 41. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS COSTES DIRECTOS ANUALES POR PACIENTE EN UNA MUESTRA DE HASTA 24 ENFERMEDADES RARAS EN ESTADOS UNIDOS, CON Y SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**



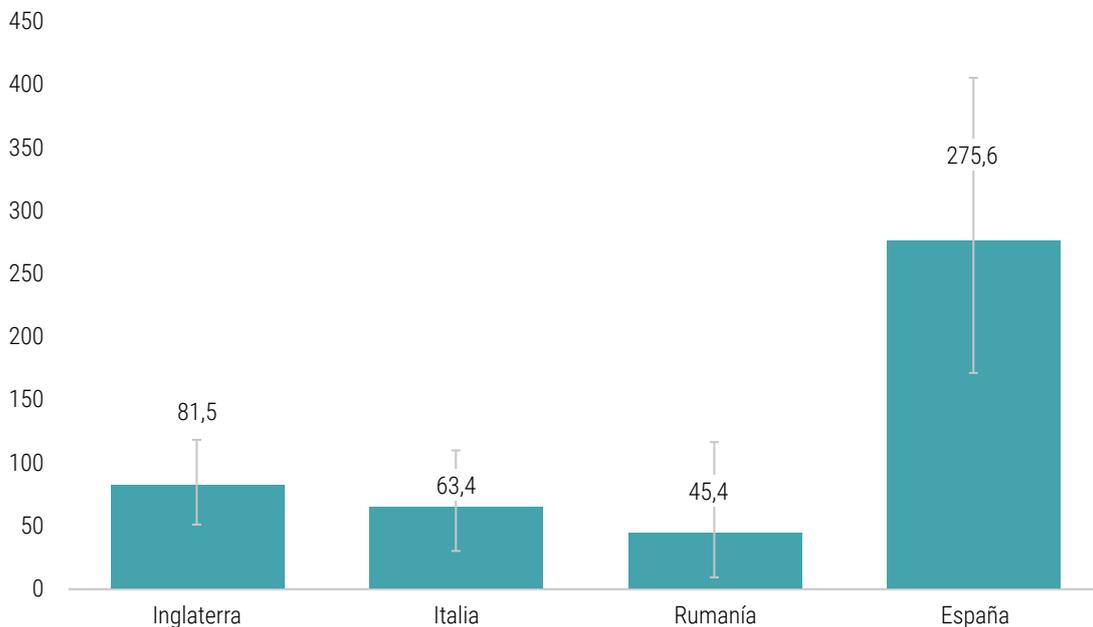
Fuente: Andreu (2022)<sup>74</sup>

### Hepatitis C

Un análisis basado en un modelo Markov de progresión del virus de la **hepatitis C** examinó el impacto clínico y económico del tratamiento antiviral de acción directa (AAD) en los entornos de Inglaterra, Italia, Rumanía y España. Este modelo integró consideraciones sobre la elegibilidad para recibir AAD, además de datos demográficos y epidemiológicos correspondientes al período comprendido entre los años 2015 y 2019. Los resultados de esta investigación revelan que los AAD ofrecen beneficios clínicos significativos y tienen el potencial de generar ahorros económicos sustanciales a lo largo de un horizonte temporal de 20 años. De acuerdo con las estimaciones del modelo, el número proyectado de casos evitados de hepatocarcinoma, cirrosis descompensada y trasplantes hepáticos durante dicho período fue el siguiente: 1.057 en Inglaterra, 1.221 en Italia, 1.211 en Rumanía y 1.103 en España para los pacientes tratados entre 2015 y 2016; y 640 en Inglaterra, 626 en Italia, 739 en Rumanía y 643 en España para los pacientes tratados entre 2017 y 2019<sup>75</sup>.

En cuanto a los beneficios económicos derivados de la ampliación del acceso al tratamiento antiviral de acción directa durante un horizonte temporal de 20 años, en Inglaterra se estima un ahorro de 81,5 millones de euros (IC95%: 51,3-118,6). Italia prevé un ahorro de 63,4 millones de euros (IC95%: 30,4-108,6). Asimismo, se proyecta un ahorro de 45,4 millones de euros en Rumanía (IC95%: 7,7-116,0). Finalmente, España anticipa un ahorro de 275,6 millones de euros (IC95%: 170,9-404,9) (Figura 42)<sup>75</sup>.

**FIGURA 42. RESULTADOS ECONÓMICOS DE LA EXPANSIÓN DEL ACCESO A LA TERAPIA ANTIVIRAL DE ACCIÓN DIRECTA DURANTE UN HORIZONTE TEMPORAL DE 20 AÑOS EN INGLATERRA, ITALIA, RUMANÍA Y ESPAÑA (EN MILLONES DE EUROS)**



Fuente: Mennini (2021)<sup>75</sup>

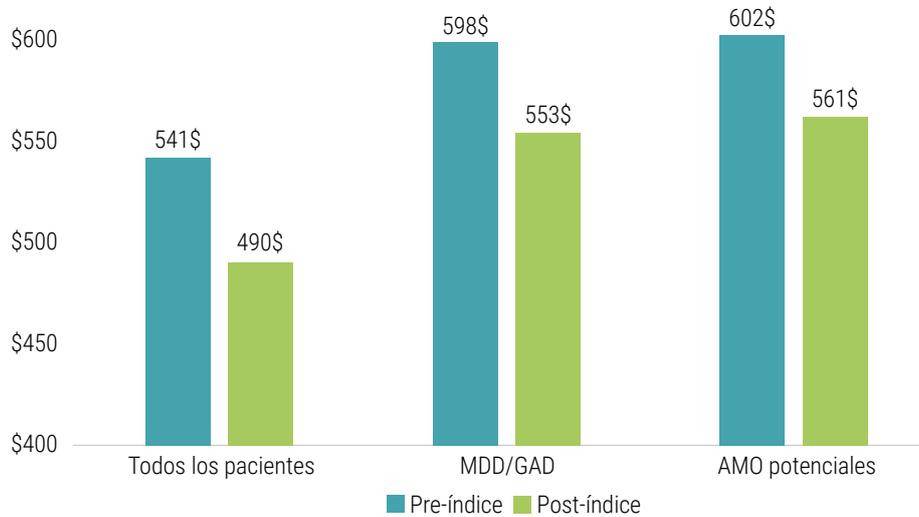
### Migraña

En la actualidad, los tratamientos preventivos para la **migraña** están evolucionando gracias a nuevas opciones terapéuticas que demuestran eficacia en la reducción de la frecuencia y severidad de los episodios de migraña. Un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido específicamente contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, ha demostrado ser un agente eficaz para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos. A partir de evidencia obtenida en el mundo real, se ha llevado a cabo una evaluación exhaustiva del impacto de este tratamiento en múltiples aspectos relevantes, tales como el consumo de medicamentos asociados a la migraña, la utilización de recursos sanitarios, y los costes asociados, en poblaciones de pacientes caracterizadas por la presencia de comorbilidades, el uso excesivo de medicamentos agudos (UEMA), y/o una respuesta preventiva insatisfactoria previa a la migraña (RPIPM)<sup>76</sup>.

Los datos empleados para este análisis retrospectivo fueron obtenidos de bases de datos administrativas de Estados Unidos. La población de interés estuvo compuesta por adultos que cumplían con criterios específicos de elegibilidad, incluyendo la presencia de comorbilidades preexistentes asociadas a la migraña (tales como depresión, ansiedad y enfermedad cardiovascular), así como la posible manifestación de UEMA o RPIPM. En total, se identificaron y analizaron datos de 3.193 pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad establecidos. Se observó que, desde el período preíndice hasta el posíndice, el número medio de reclamaciones de medicamentos agudos y preventivos relacionados con la migraña (a excepción de fremanezumab), por paciente y por mes (PPPM), experimentó una disminución significativa, pasando de 0,97 a 0,86 ( $P < 0,001$ ), y de 0,94 a 0,81 ( $p < 0,001$ ), respectivamente<sup>76</sup>.

Además, se observó una disminución significativa en las visitas a consultas ambulatorias relacionadas con la migraña, consultas neurológicas, visitas a urgencias y a otros servicios ambulatorios, en el período posterior al índice en comparación con el período anterior ( $P < 0,001$  para todos los casos). Este patrón de reducción en la utilización de recursos sanitarios se tradujo en una disminución en el coste medio total de atención médica por paciente y por mes, pasando de 541 US\$ a 490 US\$ ( $P = 0,003$ )<sup>76</sup> (Figura 43).

**FIGURA 43. COSTES TOTALES DE ATENCIÓN MÉDICA RELACIONADOS CON LA MIGRAÑA (EXCLUYENDO FREMANEZUMAB), POR PACIENTE POR MES, EN DÓLARES**



**Abreviaturas:** MDD: trastorno depresivo mayor; GAD: trastorno de ansiedad generalizada; AMO: uso excesivo de medicación aguda.

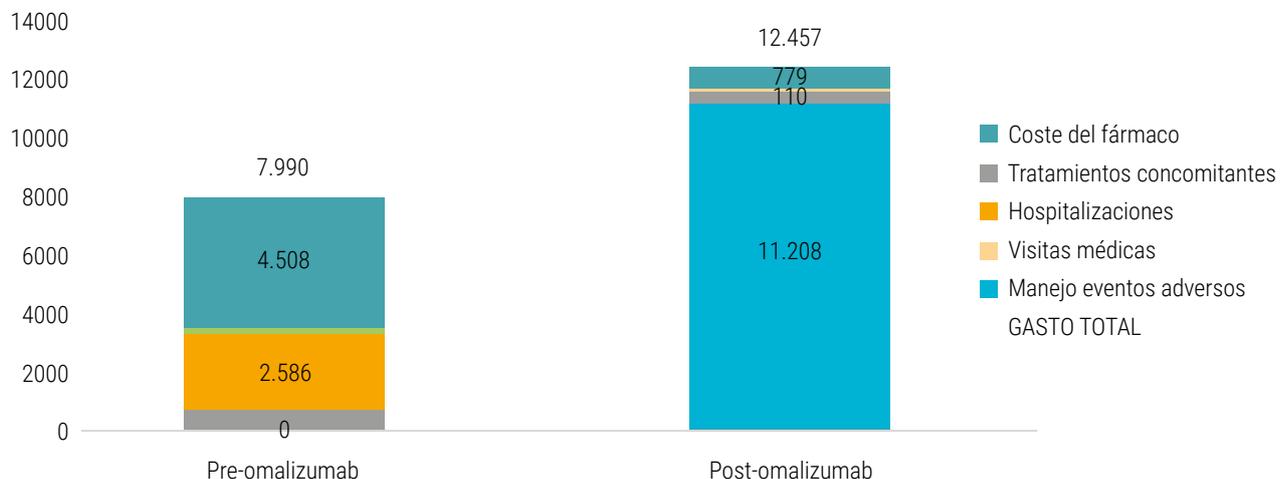
**Fuente:** Buse (2024)<sup>76</sup>

### Asma

Por su parte, también se han encontrado ahorros netos asociados al tratamiento farmacológico del **asma**. Por ejemplo, un estudio irlandés concluyó que tratar a pacientes con asma alérgico severo con un anticuerpo monoclonal durante 6 meses disminuye las exacerbaciones, reduciendo el consumo de recursos sanitarios y propiciando una menor pérdida de días de trabajo, lo cual redunda en un ahorro sanitario neto de más de 800 euros por paciente y en un ahorro social total de más de 2.400 euros por paciente<sup>77</sup>.

Además, en un estudio reciente en vida real realizado en Italia con pacientes con asma grave, se demostró que un medicamento biológico generaba un ahorro del 84% en el resto de costes directos no sanitarios, especialmente en las hospitalizaciones y en el manejo de los eventos adversos, si bien no se producían ahorros netos (Figura 44)<sup>78</sup>.

**FIGURA 44. COSTES DIRECTOS SANITARIOS TOTALES POR PACIENTE CON ASMA EN LOS 12 MESES ANTERIORES Y POSTERIORES AL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB, ITALIA (EUROS)**

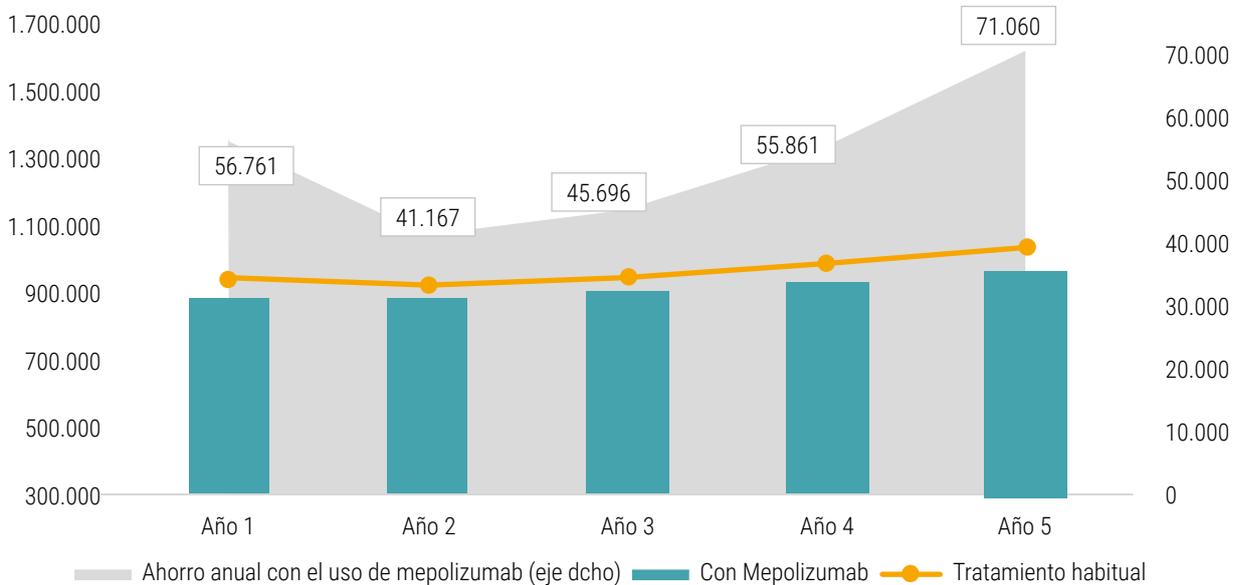


**Fuente:** Elaboración propia a partir de Canonica (2020)<sup>78</sup>

Un estudio realizado más recientemente evaluó el impacto presupuestario a lo largo de cinco años derivado de la introducción de un anticuerpo monoclonal específico para pacientes con asma eosinofílica grave no controlada, quienes recibían tratamiento en un centro hospitalario de atención terciaria dentro del dominio de la Autoridad de Salud de Dubái (DHA)<sup>79</sup>.

Los criterios de elegibilidad para la administración del anticuerpo monoclonal comprendían la experiencia de al menos dos exacerbaciones asmáticas durante el año precedente y un recuento de eosinófilos igual o superior a 150 células/ $\mu$ L. El análisis comparativo abarcó la comparación de los costes asociados con el tratamiento de los pacientes en dos escenarios alternativos: uno que refleja la práctica clínica habitual y otro donde se facilita plenamente el acceso a este anticuerpo monoclonal para los pacientes que cumplen con los criterios establecidos<sup>79</sup>. Los resultados obtenidos sugieren que la implementación de este anticuerpo monoclonal en pacientes idóneos en el contexto del Hospital Rashid conlleva un ahorro económico total estimado de 270.545£ a lo largo de un período de cinco años<sup>79</sup> (Figura 45).

**FIGURA 45. PRESUPUESTOS PREVISTOS EN EL ESCENARIO CON Y SIN MEPOLIZUMAB, ASÍ COMO EL IMPACTO PRESUPUESTARIO GLOBAL, EN PACIENTES CON ASMA, AUTORIDAD DE SALUD DE DUBÁI, EN LIBRAS ESTERLINAS**

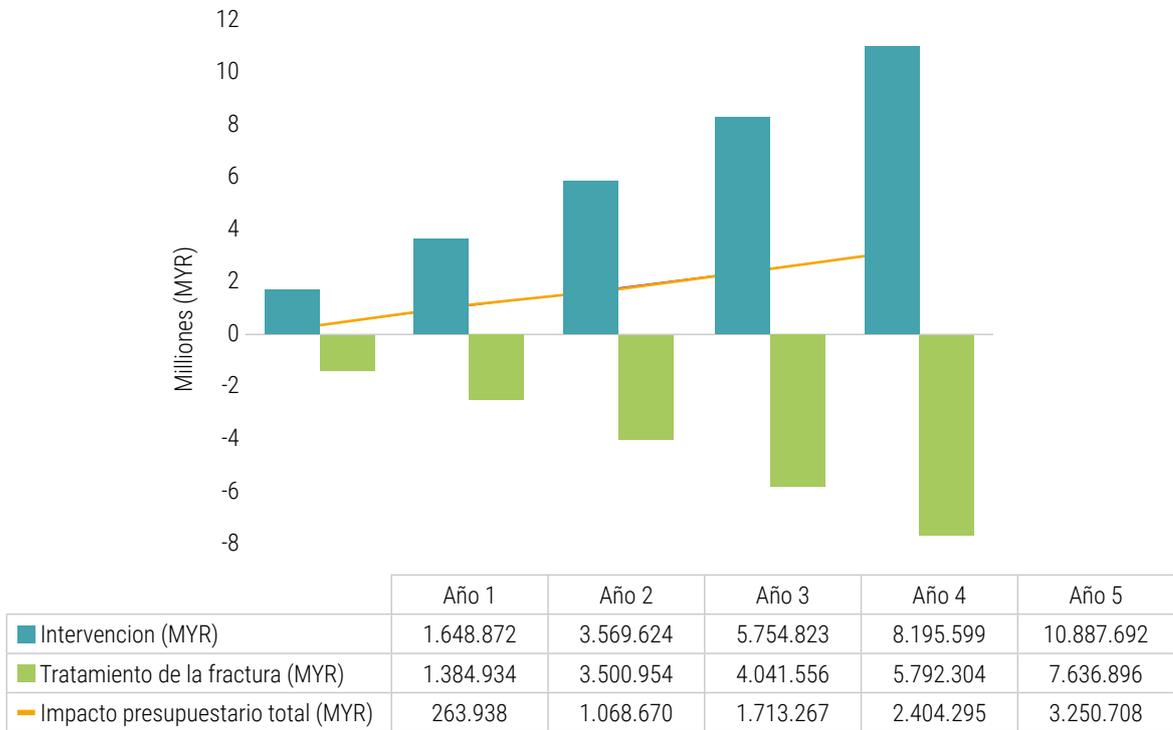


Fuente: Mahboub (2022)<sup>79</sup>

### Osteoporosis

En otro análisis se ha llevado a cabo una evaluación del impacto presupuestario de incrementar la utilización de denosumab para el manejo de la **osteoporosis** posmenopáusica durante un periodo de 5 años, desde la perspectiva del proveedor de atención sanitaria en Malasia. Como resultado, un aumento en la adopción de denosumab del 8% anual a lo largo de un horizonte temporal de 5 años resultaría en incrementos de coste de intervención de 10,9 millones MYR (2,6 millones USD) en el año 5; no obstante, se observarían reducciones de coste asociadas a tratamientos de fracturas por un valor de 7,6 millones MYR (1,8 millones USD) durante ese mismo año. Esto se traduce en un impacto presupuestario neto de 3,3 millones MYR (0,8 millones USD) en el quinto año<sup>80</sup> (Figura 46).

**FIGURA 46. IMPACTO PRESUPUESTARIO DE AUMENTAR LA ADOPCIÓN DE DENOSUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA EN MALASIA DURANTE UN HORIZONTE TEMPORAL DE 5 AÑOS**



Fuente: Choo (2023)<sup>80</sup>

### Enfermedad de Alzheimer

Una investigación reciente en el ámbito de la **Enfermedad de Alzheimer** se centró en la evaluación de donepezilo y memantina, empleando un análisis de inferencia causal. Para ello, implementaron estimadores doblemente robustos sobre una de las bases de datos médicas más extensas y fiables disponibles, con el fin de estimar el impacto de estos tratamientos tanto individualmente como en combinación, sobre la frecuencia promedio de visitas hospitalarias o de urgencias en pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer. Según los hallazgos del estudio, en comparación con la ausencia de tratamiento, tanto la monoterapia con memantina como con donepezilo, así como el uso combinado de ambos fármacos, producen una reducción estadísticamente significativa en el número medio de visitas hospitalarias o de emergencia por año, en un 13,8%, 25,5% y 23,4%, respectivamente<sup>81</sup>.

Esta disminución en la frecuencia de visitas hospitalarias o de emergencia se asocia, por ende, con una notable reducción en los costes médicos. En caso de que los pacientes que actualmente no reciben tratamiento farmacológico o utilizan únicamente donepezilo o memantina cambiaran al régimen combinado de tratamiento con donepezilo y memantina, se estima que el número medio de visitas hospitalarias o a urgencias podría disminuir en más de 613 mil por año en este país. Este hecho, a su vez, conllevaría una reducción considerable en los gastos médicos asociados con la hospitalización de pacientes con esta enfermedad, ascendiendo a más de 940 millones de dólares anuales<sup>81</sup>.

*La evidencia respalda los ahorros (parciales o netos) que podría generar los fármacos innovadores en enfermedades prevalentes, como las cardiovasculares y el cáncer, así como en enfermedades menos comunes como las enfermedades raras, el asma o la hepatitis C. Incluso cuando los ahorros no compensan completamente a los costes, estos fármacos pueden seguir siendo coste-efectivos. Por ejemplo, en España, el coste por cada año de vida ganado mediante fármacos innovadores en cáncer se estima en 3.000€, lo cual se consideraría una intervención altamente eficiente.*

Mennini (2021)<sup>75</sup> , Andreu (2022)<sup>74</sup> , Boczar (2023)<sup>68</sup> , Lichtenberg (2023)<sup>73</sup> , Buse (2024)<sup>76</sup>

## AHORROS EN COSTES DIRECTOS NO SANITARIOS

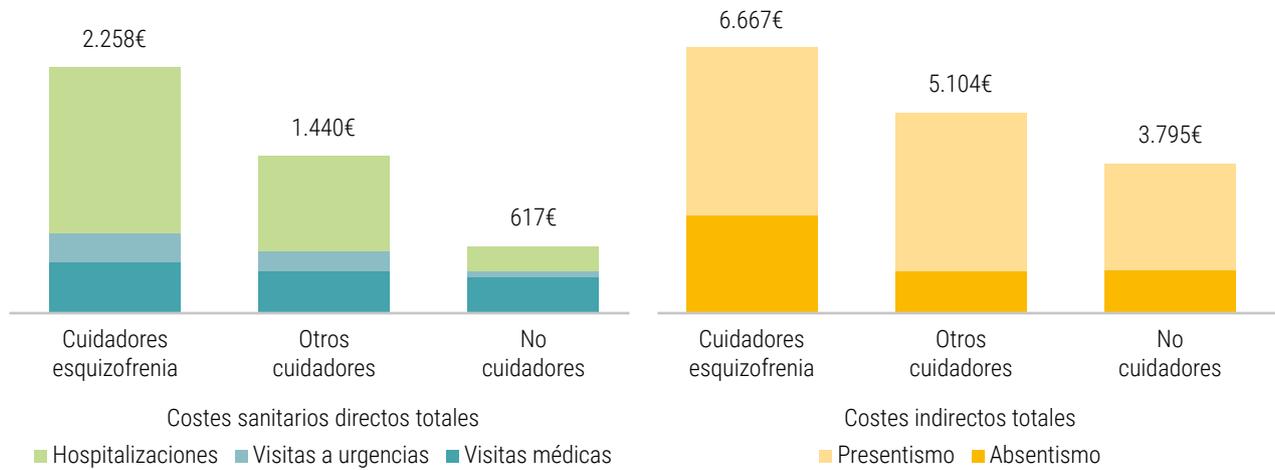
Además de generar posibles ahorros en los costes directos de la atención médica, al disminuir las restricciones para llevar a cabo las actividades diarias, los medicamentos también conllevan beneficios en términos de costes no médicos directos. Estos incluyen los asociados con los cuidados proporcionados por profesionales o el entorno afectivo del paciente, así como las adaptaciones en el hogar necesarias para pacientes con ciertas patologías. Desafortunadamente, la evidencia empírica publicada en esta área sigue siendo limitada.

En cualquier caso, es evidente que el impacto en los costes no médicos directos es especialmente significativo en enfermedades que implican una mayor dependencia funcional, ya sea debido a la afectación física o mental que conllevan. El grupo de personas de mayor edad es particularmente vulnerable en este sentido. De hecho, numerosos estudios analizan la carga de enfermedad experimentada por los cuidadores, señalando consecuencias sustanciales (*spillover effects*) en su salud, especialmente en términos mentales, calidad de vida y entorno laboral<sup>82</sup>.

Algunas investigaciones sugieren que la carga es más pronunciada entre los cuidadores de personas con enfermedades mentales en comparación con aquellos que cuidan a personas con enfermedades crónicas. Además, las repercusiones en términos de niveles de depresión, ansiedad y falta de autonomía para los cuidadores aumentan a medida que la enfermedad del paciente se prolonga y aumenta su grado de dependencia<sup>83-86</sup>.

Así, diversos estudios han identificado una correlación positiva entre la carga de cuidados de personas con esquizofrenia y un deterioro de la salud, especialmente mental, de los cuidadores<sup>87,88</sup>. Estas consecuencias se reflejan en el ámbito sanitario y laboral de los cuidadores, como evidencia un estudio realizado en cinco países europeos, incluyendo España. En este caso, los cuidadores de personas con esquizofrenia consumen más recursos sanitarios en comparación con aquellos que cuidan a pacientes de otras patologías (con un promedio de 2.558€ por persona versus 1.440€, debido a una mayor tasa de hospitalizaciones) y experimentan una mayor pérdida de productividad laboral (con un promedio de 6.667€ versus 5.104€, debido a un mayor presentismo laboral) (Figura 47)<sup>89</sup>.

**FIGURA 47. COMPARACIÓN DE LOS COSTES DIRECTOS SANITARIOS Y COSTES INDIRECTOS ASOCIADOS A LOS CUIDADORES DE PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA, FRENTE A LOS CUIDADORES EN OTRAS PATOLOGÍAS Y A LOS NO CUIDADORES, UE5**

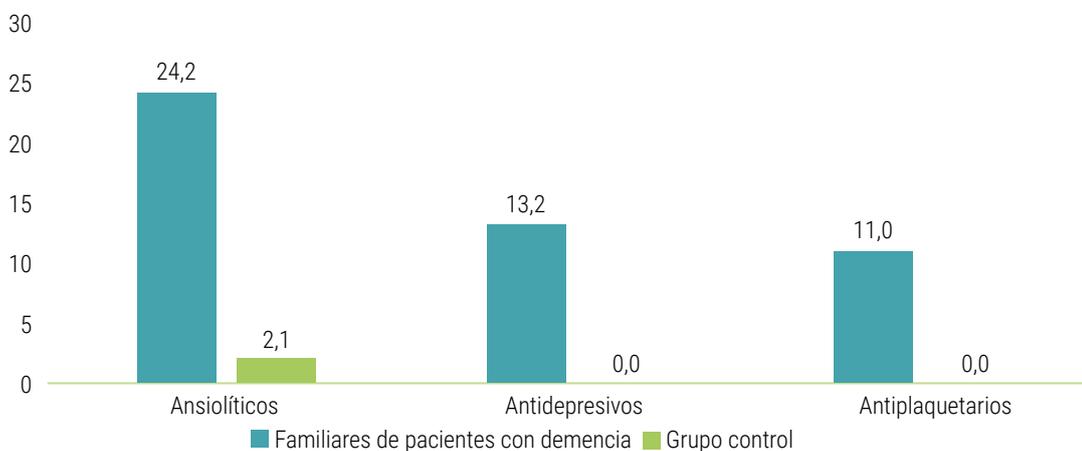


Fuente: Gupta (2015)<sup>99</sup>

Asimismo, la carga de cuidados y, consecuentemente, los costes directos no sanitarios, asociados a patologías vinculadas a las edades avanzadas, como la demencia, la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson, son de gran relevancia. En esta línea, una revisión sistemática de evaluaciones económicas en el ámbito de la demencia y el Alzheimer reveló que recientemente la mayoría de las evaluaciones publicadas no tienen en cuenta los costes derivados de los cuidados personales proporcionados a los pacientes. Si se incorporaran estos costes, el 85% de las ratios de coste-efectividad obtenidos tenderían a ser más favorables o incluso podrían representar ahorros netos de costes<sup>90</sup>.

En cuanto a las repercusiones de la demencia en los cuidados, un estudio en España confirmó que los cuidadores de estos pacientes consumen más ansiolíticos y antidepresivos en comparación con los cuidadores de otros pacientes (24,2% y 13,2% versus 2,1% y 0%, respectivamente)<sup>91</sup>. Además, requieren una proporción mayor de servicios socio-sanitarios, como psicólogos, trabajadores sociales o asistencia de asociaciones de pacientes. Por otro lado, una revisión de literatura sobre los cuidados informales entre personas mayores con demencia reveló que el tratamiento farmacológico reduce tanto la carga de cuidados como el tiempo dedicado a cuidados y supervisión (Figura 48)<sup>92</sup>.

**FIGURA 48. PORCENTAJE DE CASOS Y CONTROLES QUE RECIBEN MEDICAMENTOS DE CADA GRUPO DE FÁRMACOS (CASOS: CUIDADORES DE PACIENTES CON DEMENCIA)**

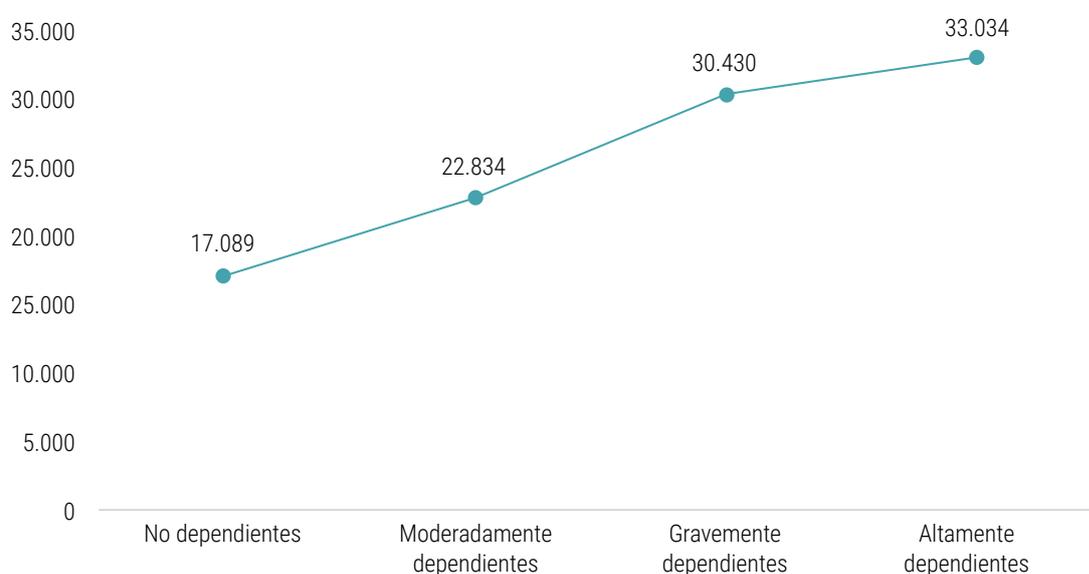


Fuente: Martín-García (2016)<sup>92</sup>

Además, se ha demostrado que los cuidadores de pacientes con Parkinson experimentan mayores pérdidas laborales que los cuidadores de enfermos con otras patologías. En Estados Unidos, se estima que durante un periodo de 5 años, los cuidadores de pacientes con Parkinson tendrían una pérdida acumulada promedio de ingresos de 5.967\$ anuales, en comparación con los 2.634\$ promedio de otros cuidadores<sup>93</sup>.

En el caso de patologías crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el coste de los cuidados informales aumenta a medida que el paciente se vuelve más dependiente. El coste anual en España varía entre 17.089-28.319€ si el paciente no es dependiente, y entre 33.034-54.740€ si el paciente depende en gran medida del cuidador (Figura 49)<sup>85</sup>.

**FIGURA 49. COSTE DEL CUIDADO INFORMAL (CUIDADORES PRINCIPALES) SEGÚN EL GRADO DE DEPENDENCIA, PACIENTES CON EPOC (COSTE ANUAL, EN EUROS)**

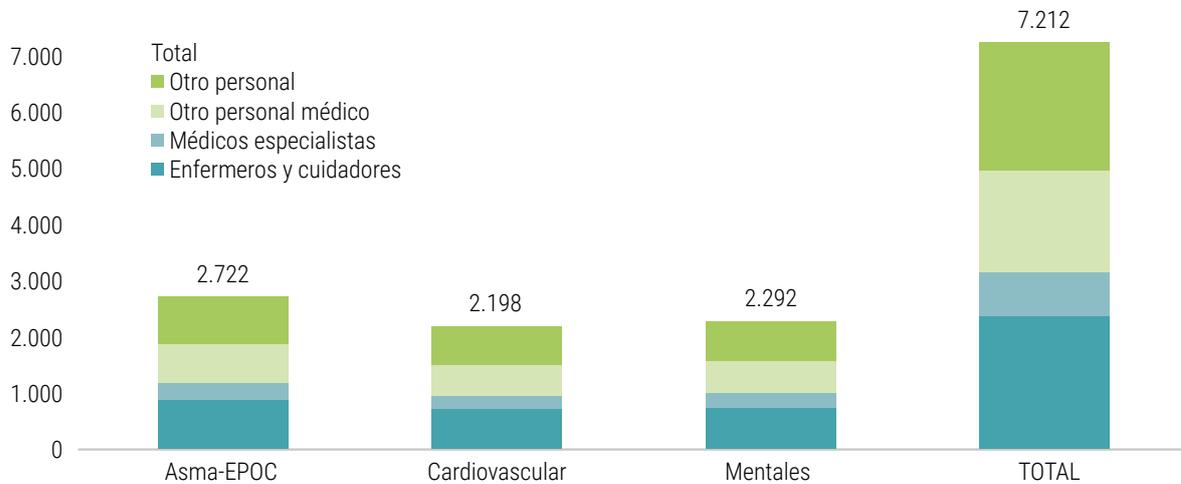


Fuente: Peña-Longobardo (2015)<sup>85</sup>

Por otra parte, un estudio observacional en Italia analizó el impacto de los medicamentos biológicos en la psoriasis moderada/severa, destacando cómo la mejora de síntomas y calidad de vida se refleja en el ámbito laboral, personal y de cuidados de los pacientes. La necesidad de cuidados en casa disminuyó de 28 días al año a solo 10, asociado a un ahorro medio del 60% en estos costes directos no médicos (o 1.021€ anuales por paciente). En este caso, los cuidadores redujeron su ausentismo laboral de 8 días al año a solo 2 días<sup>94</sup>.

Por otro lado, otro estudio ha intentado aproximar el ahorro en costes asociados a la atención integral del paciente (costes sanitarios y no sanitarios) derivado de la comercialización de un grupo de diez innovaciones farmacéuticas (destinadas a tres grupos de enfermedades) en Holanda<sup>95</sup>. Según este estudio, las innovaciones farmacéuticas comercializadas entre 1995 y 2007 han generado un ahorro anual equivalente al coste laboral de 7.212 personas contratadas a tiempo completo para atender a los pacientes, incluyendo 2.359 enfermeros/as y cuidadores, 784 médicos especialistas, 1.825 otro personal médico y 2.244 otro tipo de personal (Figura 50). El mayor ahorro se observa en el grupo de enfermedades asmáticas y pulmonares, seguido de las enfermedades mentales y las enfermedades cardiovasculares.

**FIGURA 50. AHORRO ANUAL DE COSTES EN LA ATENCIÓN INTEGRAL DE PACIENTES (EQUIVALENTE A TIEMPO COMPLETO DE PERSONAL, SANITARIO Y NO SANITARIO) GENERADO POR 10 NUEVOS MEDICAMENTOS, POR ÁREA TERAPÉUTICA, HOLANDA, 2007**

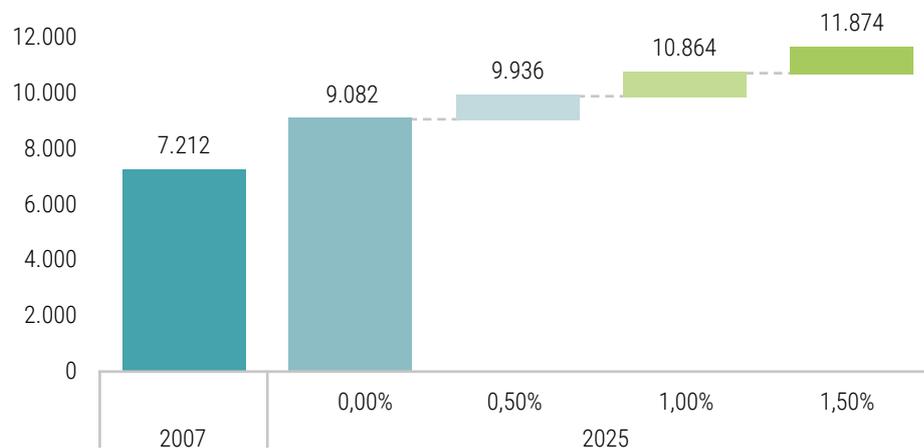


Fuente: Elaboración propia a partir de Tsiachristas (2009)<sup>95</sup>

El autor también realiza una proyección del potencial ahorro anual de costes asociados a la atención integral de pacientes que podría materializarse en el año 2025, considerando diversas tasas anuales de crecimiento en la utilización de medicamentos (Figura 51). Concluye que las innovaciones farmacéuticas tienen el potencial de aumentar el ahorro en estos costes, lo que redundaría en una mejora de la sostenibilidad financiera del sistema sanitario. Esto se lograría al liberar a los profesionales sanitarios de la carga de tiempo dedicado al cuidado de estos pacientes, permitiéndoles enfocarse en otras responsabilidades. Además, supondría una reducción de la carga para las familias de los pacientes, quienes podrían destinar esas horas de cuidado a actividades distintas, como el trabajo o el ocio, en lugar de atender las necesidades diarias de aquellos con limitaciones para las actividades cotidianas<sup>95</sup>.

Otro ejemplo de ahorro en costes directos no sanitarios es el mostrado por De Sequera et al. en el que el uso de patirómero en pacientes con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca en España estaba ligado con un ahorro del 19,9% y del 18,5%, respectivamente<sup>96</sup>.

**FIGURA 51. PROYECCIÓN A 2025 DEL AHORRO DE COSTES EN LA ATENCIÓN INTEGRAL DE PACIENTES (EQUIVALENTE A TIEMPO COMPLETO DE PERSONAL, SANITARIO Y NO SANITARIO), SEGÚN LA TASA ANUAL DE CRECIMIENTO DE LA CUOTA DE UTILIZACIÓN DE 10 NUEVOS MEDICAMENTOS EN HOLANDA**



Fuente: Elaboración propia a partir de Tsiachristas (2009)<sup>95</sup>

Los medicamentos también pueden implicar beneficios en términos de costes relacionados con el cuidado personal que requiere el paciente. Aunque la evidencia publicada al respecto es limitada, el efecto sobre estos costes directos no sanitarios será especialmente relevante en patologías que suponen una mayor dependencia funcional.

de Sequera (2023)<sup>96</sup> , Siddiqui (2019)<sup>96</sup>

### ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y AHORRO DE COSTES

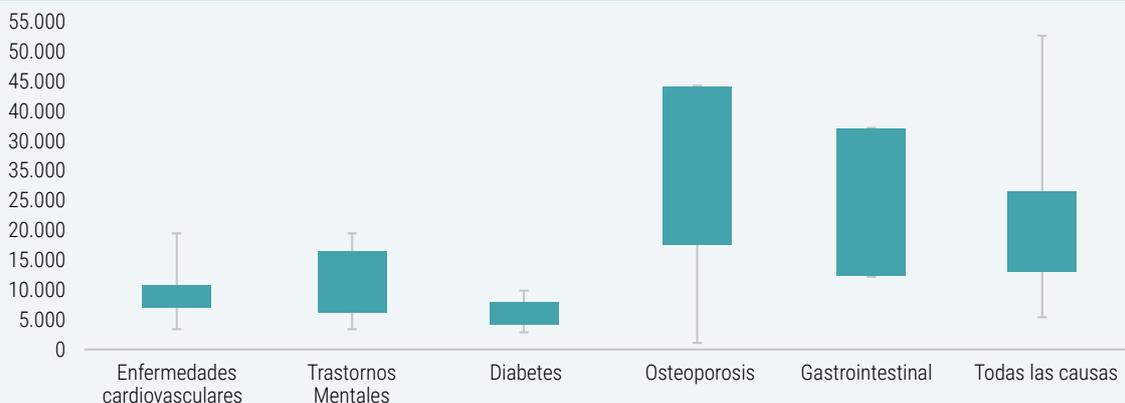
La adherencia al tratamiento puede ser crucial en términos de ahorro de costes, especialmente para pacientes con enfermedades crónicas donde la medicación es fundamental. Se estima que alrededor del 50% de estos pacientes son no adherentes. Por ejemplo, en Estados Unidos, las hospitalizaciones relacionadas con una baja adherencia suponen aproximadamente 100.000 millones de dólares<sup>97</sup>.

En general, una adecuada adherencia al tratamiento favorece el éxito del mismo, mientras que, en otros casos, además, reduce el riesgo de sufrir recaídas. En el Libro Blanco de la Adherencia, se mencionan tres medidas como las más relevantes a la hora de mejorar la adherencia al tratamiento: revisar prescripciones activas antes de prescribir algún nuevo fármaco, para evitar duplicidades, multidisciplinariedad de la atención y detectar los motivos de la no adherencia<sup>98</sup>.

En términos de costes, el mayor control de la enfermedad a menudo se traduce en un menor uso de los servicios sanitarios de urgencia y de las hospitalizaciones, redundando todo ello en un potencial ahorro en costes sanitarios con respecto a los pacientes no adherentes. Un ejemplo de ello se refiere a las tres afecciones crónicas más prevalentes —diabetes, hipertensión e hiperlipidemia— que destacan como las enfermedades con los costes evitables más altos. Cada dólar adicional gastado en medicamentos para pacientes que cumplen con el tratamiento puede generar entre 3 y 13 dólares en ahorros, solo en visitas evitables a urgencias e ingresos hospitalarios<sup>99</sup>.

Una revisión sistemática analizó 79 estudios (83% realizados en Estados Unidos y 7,6% en Europa) y concluyó que el coste anual de la no adherencia variaba entre 5.271 y 52.341 dólares por persona (Figura 52). Los costes promedio anuales por persona de la no adherencia a la medicación fueron de 6.310 dólares para la diabetes, 9.204 dólares para enfermedades cardiovasculares, 11.052 dólares para trastornos mentales, 23.317 dólares para enfermedades gastrointestinales y 32.866 dólares para la osteoporosis<sup>100</sup>.

**FIGURA 52. COSTE ANUAL AJUSTADO DE LA NO ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN, POR PACIENTE, EN DISTINTAS ENFERMEDADES (\$). ESTADOS UNIDOS**

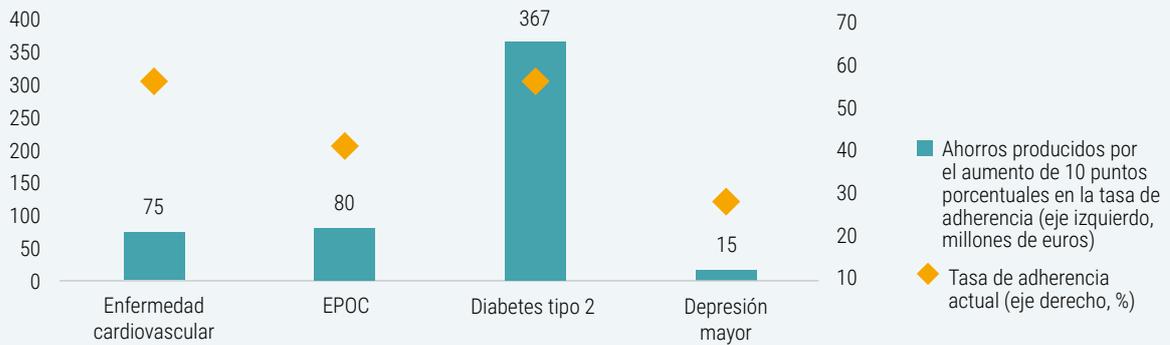


Fuente: Cutler (2018)<sup>100</sup>



En España, se calcula que un incremento del 10% en las tasas de adherencia para cuatro enfermedades podría generar ahorros de más de 500 millones de euros en costes sanitarios directos, además de prevenir 8.700 muertes por enfermedad cardiovascular, más de 10.000 muertes y 190.000 exacerbaciones por EPOC, 52.000 eventos adversos relacionados con la diabetes tipo 2 y 25.000 recaídas por depresión mayor (Figura 53)<sup>101</sup>.

**FIGURA 53. ESTIMACIÓN DEL IMPACTO SOBRE LOS COSTES SANITARIOS DIRECTOS DE UN POTENCIAL AUMENTO DE 10 PP EN LA TASA DE ADHERENCIA. ESPAÑA (MILLONES DE EUROS Y %)**

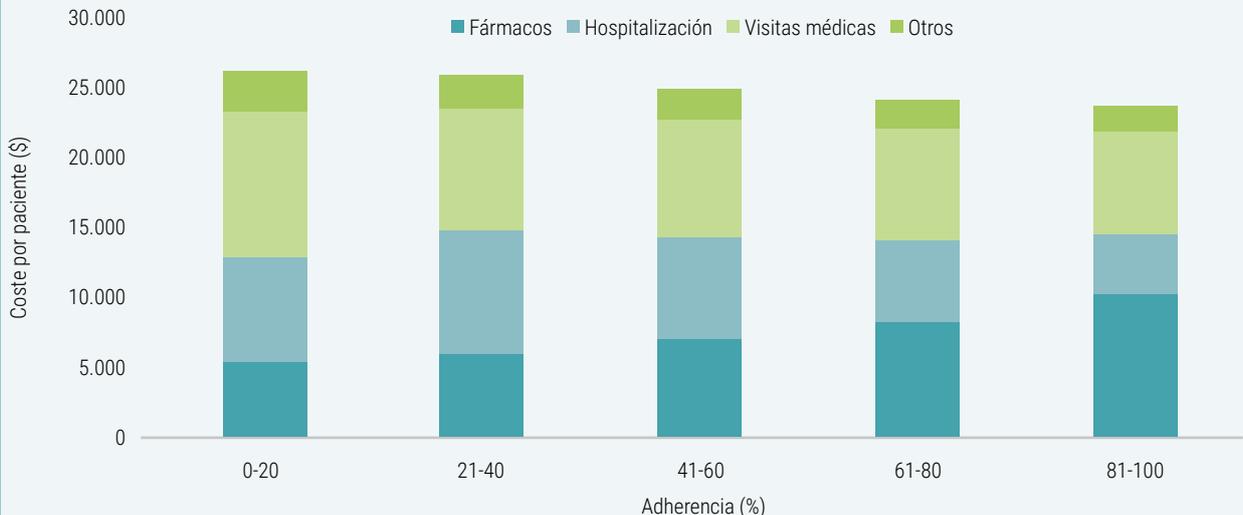


**Notas:** EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Horizonte temporal: Los horizontes temporales considerados son de 15 años para enfermedad cardiovascular, 2 años para EPOC, 20 años para la diabetes tipo 2, y 6 meses para la depresión mayor.

Fuente: Farmaindustria (2016)<sup>101</sup>

Diversos estudios que desglosan los costes (en medicamentos, hospitalizaciones, consultas médicas, ausentismo laboral) han confirmado que una mayor adherencia puede asociarse con ahorros netos en el coste sanitario, debido al efecto de compensación<sup>102</sup>, <sup>103</sup>, <sup>104-106</sup>, <sup>107</sup>. Por ejemplo, un estudio en Estados Unidos sobre diabetes, que incluyó a 32.631 pacientes, encontró que a medida que la adherencia de los pacientes aumentaba, los costes de los medicamentos aumentaban, pero esto se compensaba con una disminución en los costes de hospitalización, consultas médicas y otros servicios (como radiología, laboratorio y consultas de urgencia), lo que resultaba en una reducción en los costes totales<sup>106</sup>. Según este análisis, un paciente con una adherencia del 81-100% cuesta 2.471 dólares menos (9,4%) que un paciente con una adherencia del 0-20% (Figura 54).

**FIGURA 54. RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA Y LOS COSTES SANITARIOS DE PACIENTES CON TRATAMIENTO DE LA DIABETES CON PLUMAS DE INSULINA. ESTADOS UNIDOS (\$)**



Fuente: (2015)<sup>106</sup>

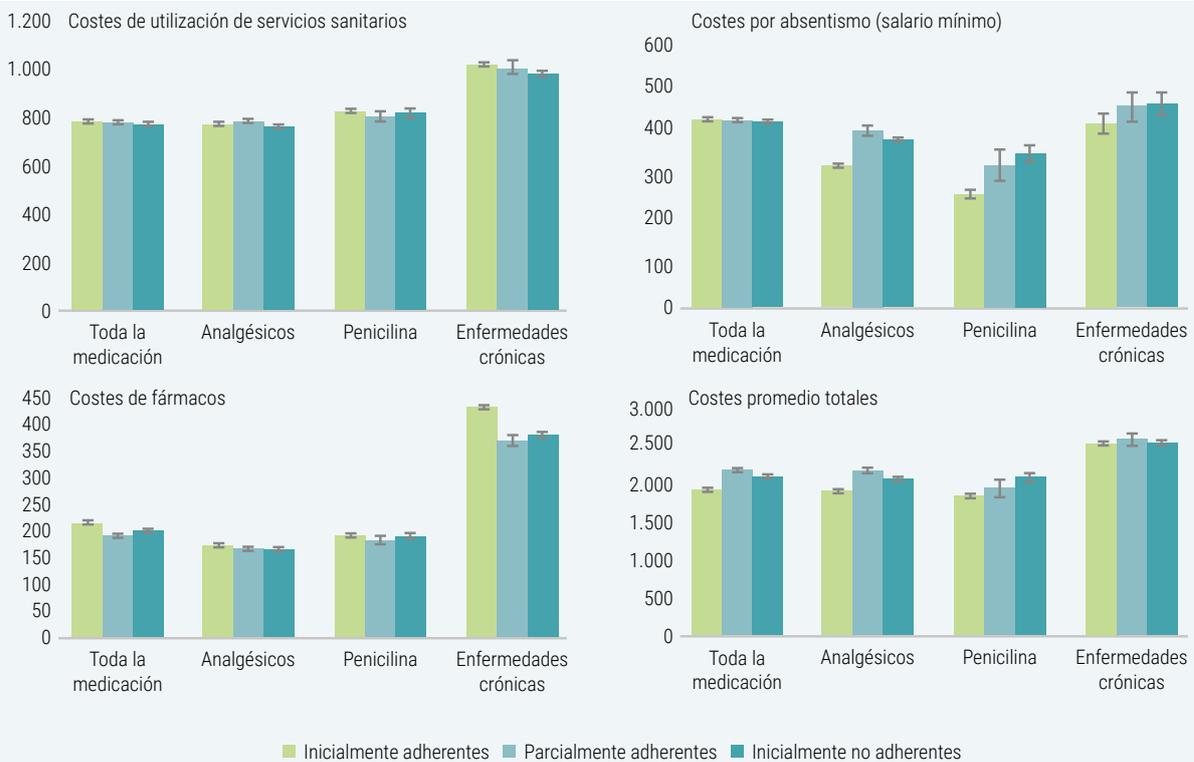




Por su parte, en otro estudio que utilizó datos de todos los pacientes mayores de 14 años que recibieron atención primaria en Cataluña en 2012 (una cohorte de 1,7 millones de personas), se evaluó el impacto de la falta de adherencia inicial al tratamiento en la utilización de recursos sanitarios, días de ausencia laboral y costes sanitarios asociados con 13 de los medicamentos más recetados y/o con mayor coste asociado a su uso<sup>107</sup> ○.

Según los resultados de este análisis, basado en el volumen de pacientes inicialmente no adherentes (13%), la falta de adherencia generó un impacto de 89 millones de euros en los costes totales para el sistema de salud catalán. De manera general, aunque los costes de servicios sanitarios y medicamentos eran mayores en el grupo de pacientes adherentes, esto se compensaba con un menor coste de ausentismo laboral. Por lo tanto, en el balance general, los costes totales eran más bajos en el grupo de pacientes adherentes, con una diferencia de 165 euros por paciente en el grupo no adherente y de 242 euros en comparación con el grupo parcialmente adherente (Figura 55)<sup>107</sup> ○.

**FIGURA 55. IMPACTO DE LA NO ADHERENCIA EN LOS COSTES PROMEDIOS POR PACIENTE (€), POR TIPO DE MEDICACIÓN/ENFERMEDAD Y CATEGORÍA DE COSTE. CATALUÑA, 2012**



**Nota:** Fármacos incluidos en enfermedades crónicas: insulinas y análogos de acción prolongada (ATC A10AE); inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina (B01AC); inhibidores ECA, monofármacos (C09AA); inhibidores de la HMG-CoA reductasa (C10AA); otros antiepilépticos (N03AX); inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (N06AB); adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros agentes, excluyendo los anticolinérgicos (R03AK); anticolinérgicos (R03BB).

**Fuente:** elaboración propia a partir de Aznar-Lou (2017)<sup>107</sup> ○

Otro ejemplo interesante reciente lo encontramos en el trabajo de Sequera et. al. (2023), quienes estudiaron el impacto económico del uso de patirómero en la enfermedad renal crónica (ERC) o insuficiencia cardíaca (IC) para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica en España. Tras el uso del fármaco, se observó una reducción del 11,7% en la necesidad de cuidados informales en ERC y 13,7% en IC. Teniendo en cuenta la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, gracias al tratamiento con patirómero y, por tanto, el mantenimiento de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA), se habría generado un ahorro del 19,9% en cuidados informales en IC y del 18,5% en ERC (Figura 56)<sup>96</sup> ○.





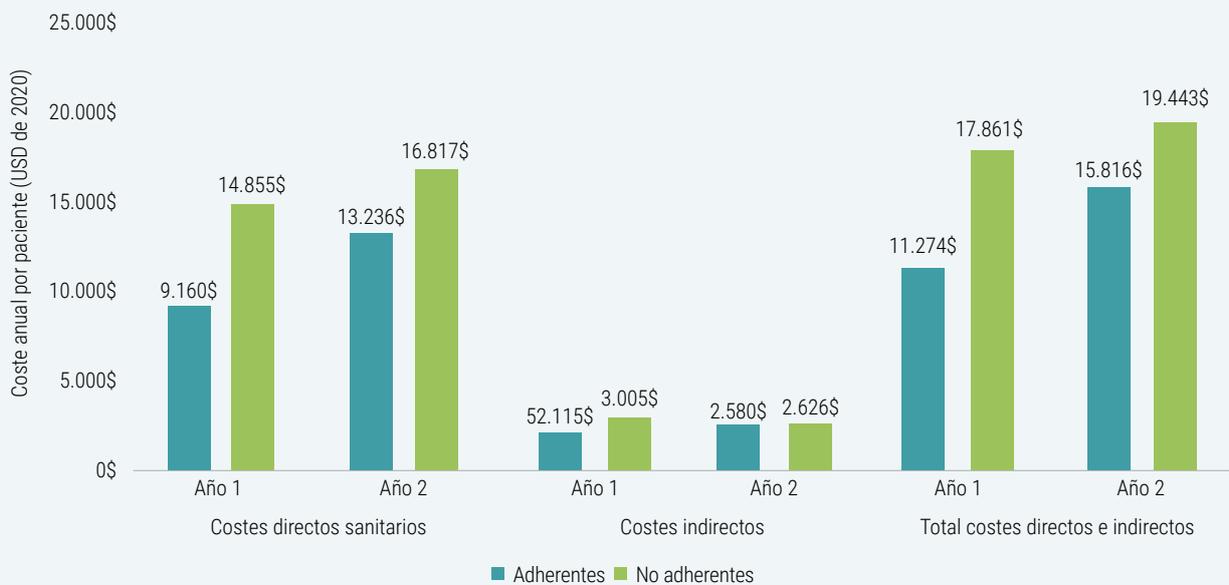
**FIGURA 56. IMPACTO ECONÓMICO DEL USO DE PATIRÓMERO EN LOS COSTES MEDIOS ANUALES POR PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA O INSUFICIENCIA CARDÍACA, ESPAÑA, 2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de de Sequera (2023)<sup>96</sup>

La adherencia no solo impacta en los costes sanitarios, sino también en los costes asociados a la productividad laboral. Por ello, Mittal et al. (2021) estudiaron costes médicos e indirectos de los pacientes estadounidenses tratados con adalimumab (tratamiento de 10 indicaciones autoinmunes) durante dos años según su grado de adherencia. Se observó que los pacientes adherentes tuvieron 10.214\$ menos gastos en costes médicos e indirectos, como resultado de la menor utilización de recursos sanitarios, menos días de ausentismo y tasas más bajas de eventos de pérdida de trabajo<sup>108</sup> (Figura 57).

**FIGURA 57. COSTES DE ATENCIÓN MÉDICA ENTRE PACIENTES CON ALTA VERSUS BAJA ADHERENCIA AL ADALIMUMAB, \$ POR PACIENTE POR AÑO, ESTADOS UNIDOS, 2007-2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de Mittal (2021)<sup>108</sup>

También en Estados Unidos, Axon et al. (2020) estudiaron durante un año los costes incurridos por los beneficiarios suplementarios de Medicare con colesterol que usan estatinas (adherencia  $\geq 80\%$ ). Estos beneficiarios tuvieron menos visitas ambulatorias y hospitalarias, en comparación con los beneficiarios



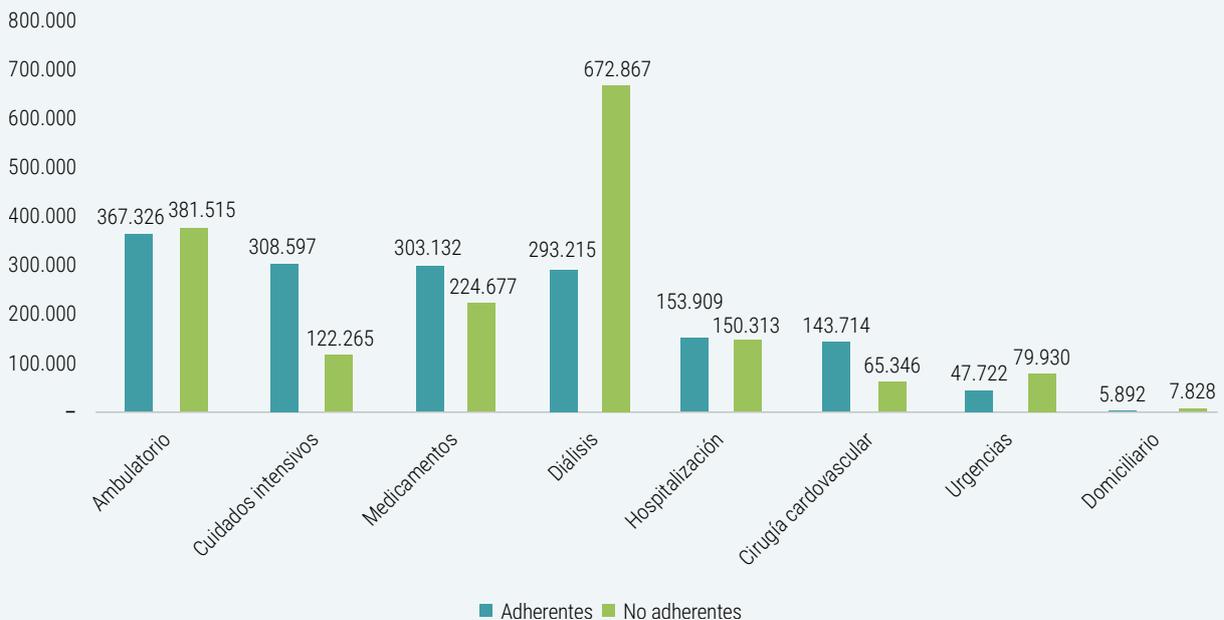


con adherencia inferior al 80%. Esto se tradujo en ahorros de citas ambulatorias de 43,49\$/mes, ahorros en citas hospitalarias de 127,57\$/mes, y un incremento de gasto en medicamentos de 12,69\$/mes, lo que se tradujo en un ahorro total del 157,32\$/mes por miembro<sup>109</sup>.

Siguiendo en Estados Unidos, Qiao et. al. (2020) examinaron los efectos de la adherencia a la medicación en costes de atención médica entre los beneficiarios de subsidios de bajos ingresos de Medicare con diabetes, hipertensión y/o insuficiencia cardíaca. Entre los pacientes con una sola enfermedad, como diabetes, los pacientes con la adherencia más baja (< 25%) tenían costes de Medicare 3152\$/año más altos que los pacientes con una adherencia más alta ( $\geq 95\%$ )<sup>110</sup>.

Otro estudio en diabetes también examinó los costes de no adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 entre 2015 y 2016. Los costes sanitarios vinculados a la adherencia a fármacos se redujeron un 5%, por una cuantía de \$81.144 (\$1.623.597 costes con adherencia y \$1.704.741 sin adherencia); siendo el mayor impacto en gasto en medicamento con un incremento del 56% (Figura 58)<sup>111</sup>.

**FIGURA 58. COSTE PROMEDIO POR USUARIO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 SEGÚN ADHERENCIA, COLOMBIA, 2015 Y 2016**



Fuente: Elaboración propia a partir de Hoyos (2020)<sup>111</sup>

Siguiendo con la diabetes, entre otras enfermedades, Qiu et al. (2021)<sup>112</sup> asoció una reducción de costes médicos y de farmacia entre distintas adherencias en diabetes, colesterol e hipertensión (teniendo como base una adherencia inferior al 50%) (Tabla 3). Si comparamos los costes de adherencia inferiores a 50% y los superiores a 99%:

- Los medicamentos para la presión arterial alta (agentes del sistema renina angiotensina) se asociaron con un ahorro potencial de 2.901\$ por persona por año
- El colesterol alto (estatinas) se asoció con un ahorro potencial de 1.563\$ por año
- Los medicamentos para la diabetes se asociaron con un ahorro potencial de 3.365\$ por año





Además, cada aumento de un punto porcentual en el cumplimiento de los días de tomar la medicación se asoció con una disminución del coste de la atención sanitaria de 21\$ a 46\$.

**TABLA 3. GASTOS MÉDICOS Y DE FARMACIA (PROMEDIO) EN DIABETES, COLESTEROL E HIPERTENSIÓN SEGÚN ADHERENCIA (EUROS), ESTADOS UNIDOS, 2017-2018**

ADHERENCIA	DIABETES	COLESTEROL ALTO	HIPERTENSIÓN
1% al <50% (grupo de referencia)	14.643	1.2895	1.5837
50% al <80%	-888	-262	-421
80% al <95%	-2.164	-676	-1.575
95% al <99%	-2.910	-1.236	-2.799
99% al 100%	-3.365	-1.563	-2.901

Fuente: Qiu (2021)<sup>112</sup>

Finalmente, también se ha publicado un estudio de inhaladores y adherencia. Miravittles et al. (2020) analizaron el impacto económico que producía el cambio de un tratamiento de varios inhaladores al día a un solo inhalador diario. Los resultados del estudio mostraron que un incremento del 20% en el uso del inhalador una vez al día, potenciaba la adherencia en un 52%. Además de las mejoras clínicas y en calidad de vida derivadas de este cambio, el ahorro total para el SNS teniendo en cuenta un horizonte temporal de 3 años, alcanzaría los 7.082.105€, de los cuales 4.378.201€ estarían ligados a la reducción de exacerbaciones producida por la mejor adherencia al tratamiento<sup>113</sup>.

La adherencia al tratamiento farmacológico también se puede traducir en una reducción de costes sanitarios, derivados de una menor utilización de recursos. Distintos estudios han cuantificado esta relación en diferentes enfermedades, subrayando la importancia de promover la adherencia para mejorar tanto los resultados de salud como la eficiencia en la atención médica.

Mittal (2021)<sup>108</sup>, Axon (2020)<sup>109</sup>, Qiao (2020)<sup>110</sup>, Hoyos (2020)<sup>111</sup> y Qiu (2021)<sup>112</sup>

## MEJORAS EN LA PRODUCTIVIDAD LABORAL

Desde una perspectiva social, el valor del medicamento también abordaría el potencial impacto que éste podría tener en los costes indirectos asociados a lograr una mejor salud, tales como las ganancias en productividad laboral.

La productividad laboral depende tanto de la producción generada por hora trabajada como del número de horas trabajadas por empleado y la cantidad de personas empleadas. Así, los nuevos medicamentos pueden influir en la prosperidad económica de un país a través de tres vías: aumentando la oferta laboral, al permitir que más personas estén en condiciones de trabajar; incrementando el número de horas trabajadas por persona, al prevenir ausencias laborales; y mejorando la productividad por hora trabajada, ya que, al mejorar la salud y la calidad de vida del paciente, se logra un mayor rendimiento en el trabajo.

Por otro lado, la cuantificación de la productividad laboral puede realizarse principalmente mediante dos enfoques: la evitación de la mortalidad o la reducción de la morbilidad. Por un lado, numerosos medicamentos han logrado reducir la mortalidad prematura asociada a enfermedades, evitando el fallecimiento de un número considerable de personas en edad laboral que pueden seguir contribuyendo a la sociedad desde el punto de

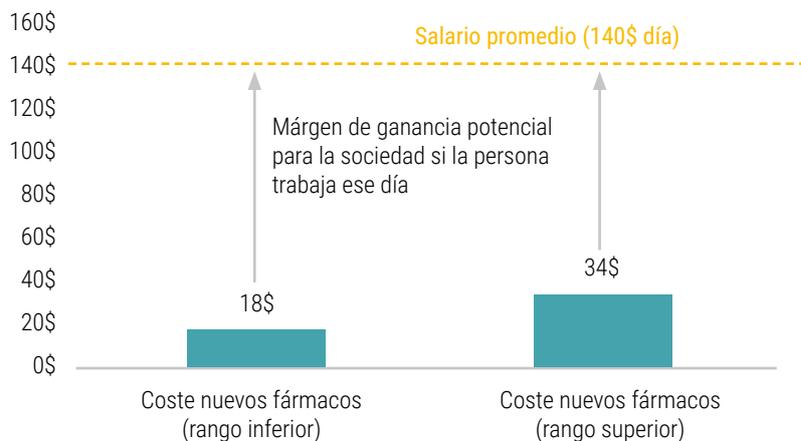
vista laboral. Por otro lado, los medicamentos han avanzado significativamente en la cura de enfermedades, así como en la reducción de síntomas, la disminución de efectos adversos y la reducción de comorbilidades, lo que tiene un impacto positivo en la morbilidad de los pacientes. Estas mejoras pueden traducirse directamente en una menor incidencia de absentismo laboral (días de trabajo perdidos por enfermedad, bajas temporales o permanentes) y presentismo laboral (menor rendimiento en el trabajo debido a enfermedad), que es posible cuantificar económicamente.

Las pérdidas laborales son una partida sustancial de la carga económica de las enfermedades, especialmente cuando se trata de patologías crónicas o que impliquen un alto grado de discapacidad física y/o mental. A nivel agregado, se ha estimado que, para 25 patologías distintas, por cada dólar de gasto sanitario (médico y farmacéutico) se producen en promedio 2,3 dólares de pérdidas laborales generadas a causa del absentismo y del presentismo laboral en Estados Unidos<sup>114</sup>.

Además, distintos estudios han tratado de aproximar la magnitud del efecto que han tenido los nuevos medicamentos sobre la productividad laboral perdida por la sociedad en su conjunto. Un ejemplo es el trabajo de Bui (2010), que estima que cada nuevo medicamento introducido en el mercado ha reducido cada año en el periodo 1988-2004 en 200 el número promedio de años de trabajo perdidos por jubilación anticipada y mortalidad prematura en Alemania. La ganancia acumulada de años de trabajo asociada al uso de los medicamentos en ese periodo supondría en torno a un 10% de la pérdida laboral total del año 2004 del país<sup>115</sup>.

Por su parte, Lichtenberg incluyó en varios de sus estudios el impacto de los nuevos medicamentos sobre la productividad laboral. En uno de ellos, estimó que cada año adicional de novedad de los medicamentos reduce en promedio un 1% los días de trabajo perdidos y en un 1,2% la incapacidad para trabajar. Así, afirma que, en promedio, reducir en 1 día los días de trabajo perdidos entre 1970 y 1998 implicaría un coste promedio en medicamentos que oscila entre 18 y 34 dólares (Figura 59)<sup>116</sup>. Si se comparan estas cifras con el salario promedio en Estados Unidos en dicho periodo (de 140\$ diarios en esa fecha), se pone de manifiesto que son 4 veces inferiores, infiriendo que a la sociedad le compensa invertir en nuevos medicamentos para evitar que se pierdan días de trabajo.

**FIGURA 59. COSTE DIARIO PROMEDIO ASOCIADO A LOS NUEVOS MEDICAMENTOS (RANGO INFERIOR Y SUPERIOR) NECESARIO PARA REDUCIR EN 1 LOS DÍAS DE TRABAJO PERDIDOS, EN COMPARACIÓN CON EL SALARIO PROMEDIO DIARIO. EEUU 1970-1998**

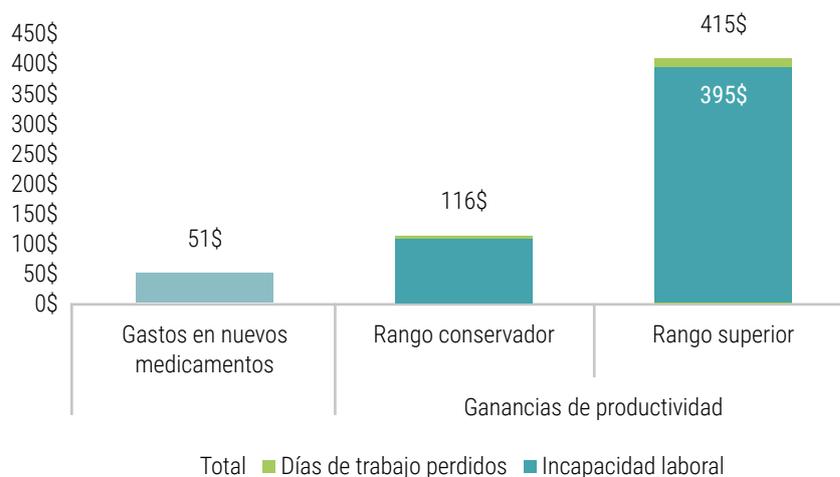


Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2002)<sup>116</sup>

En un trabajo posterior, Lichtenberg (2005) estimó que el valor de la mayor capacidad de trabajar en Estados Unidos, atribuible a los nuevos medicamentos, se sitúa entre 2,3 y 8,1 veces por encima del gasto en esos nuevos medicamentos. Mientras que el gasto anual promedio en nuevos medicamentos (para las 47 patolo-

gías consideradas) entre 1982 y 1996 es de unos 51\$ por persona, el autor cuantifica la menor probabilidad de ser incapaz de trabajar y faltar al trabajo gracias a ese stock de medicamentos en unos 415\$ anuales por empleado (Figura 60)<sup>117</sup>. En la cuantificación más conservadora se asume que solo el 28% del efecto estimado sobre la capacidad de trabajar es atribuible a los nuevos medicamentos (la misma proporción que la inversión en I+D farmacéutica sobre la inversión en I+D sanitaria de la industria), correspondiendo el restante 72% a otras innovaciones médicas. Esto reduciría el ahorro anual de productividad hasta los 116\$ por empleado, que aun así seguiría siendo muy superior (2,3 veces) al gasto en nuevos medicamentos.

**FIGURA 60. COSTE ANUAL PER CÁPITA DE LOS MEDICAMENTOS APROBADOS ENTRE 1982 Y 1996 PARA 47 CONDICIONES CRÓNICAS Y AHORRO ANUAL DERIVADO EN LA PRODUCTIVIDAD LABORAL, EEUU 1996**



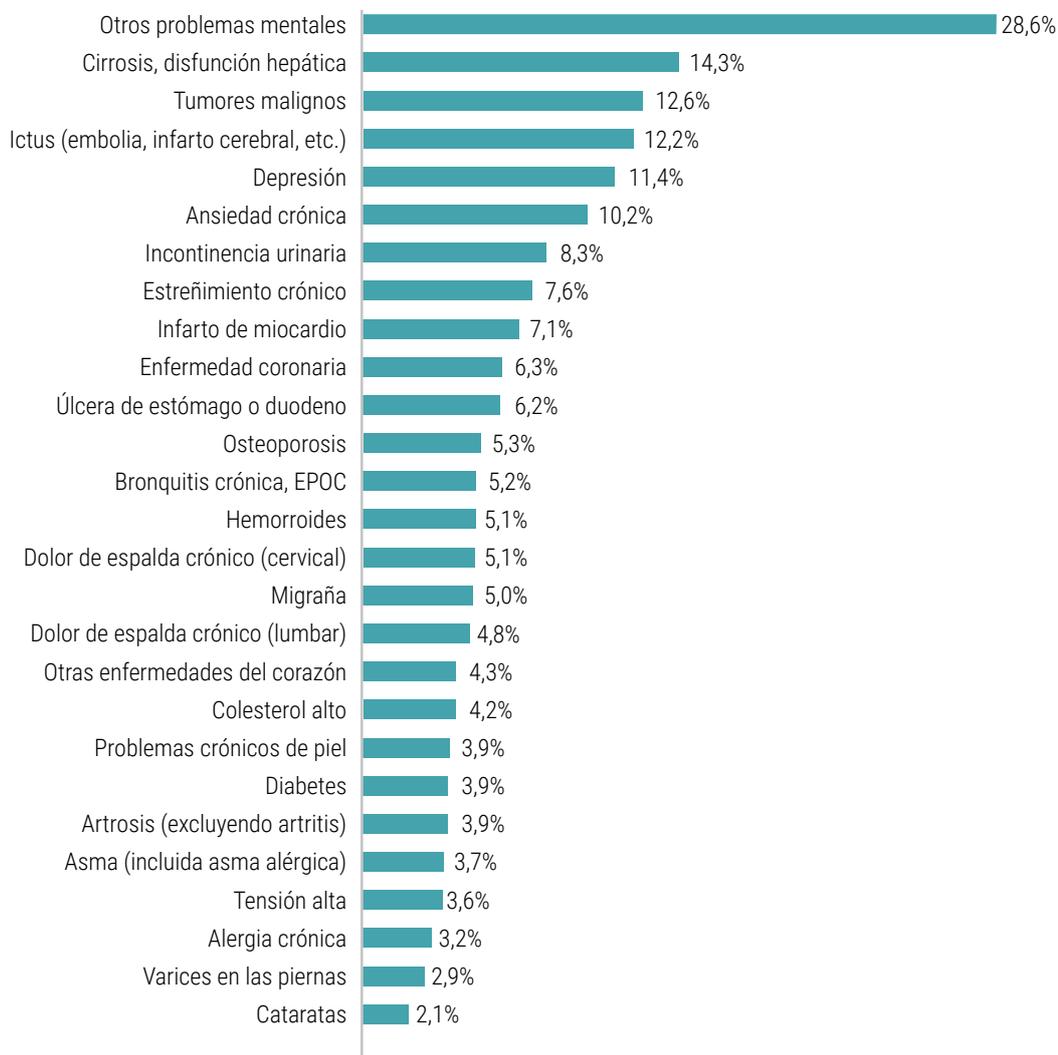
Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2005)<sup>117</sup>

A nivel agregado, los resultados anteriores se traducen en que, si después de 1983 no se hubieran aprobado nuevos medicamentos para estas 47 patologías, en el año 1996 en Estados Unidos habría habido 1,4 millones de personas más incapaces de trabajar, lo que en términos monetarios se habría traducido en una pérdida de productividad laboral para el país de unos 43.000 millones de dólares anuales (61.500M\$ corrientes de 2015)<sup>118</sup>.

Finalmente, en un trabajo de 2014, el autor señala que el aumento en el uso de nuevos medicamentos en EE.UU. entre 1997-2000 y 2006-2010 redujo en un 6,3% (o 0,6% anual promedio) la proporción de enfermedades que causan pérdidas laborales y el número de días de trabajo perdidos<sup>119</sup>. Esto supone que la innovación farmacéutica sería responsable de una reducción de 36,9 millones de días de trabajo perdidos, y de un tercio de la reducción de la tasa anual promedio de días de trabajo perdidos en el periodo.

Asimismo, el tipo de enfermedad crónica que se padece influye en la magnitud de la productividad perdida tanto o más que las comorbilidades. Según la Encuesta Nacional de Salud en España, las enfermedades crónicas con tasas más altas de incapacidad laboral son las enfermedades mentales (otros problemas mentales 29%; depresión 11%; ansiedad crónica 10%), la enfermedad hepática (14%), las enfermedades cerebrovasculares (infarto cerebral-embolia 12%, infarto 7%), el cáncer (13%) y la incontinencia urinaria (8%) (Figura 61)<sup>120</sup>.

**FIGURA 61. PORCENTAJE DE PERSONAS INCAPACITADAS PARA TRABAJAR, POR TIPO DE ENFERMEDAD CRÓNICA. ESPAÑA 2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de la Encuesta Nacional de Salud 2017, INE<sup>120</sup>.

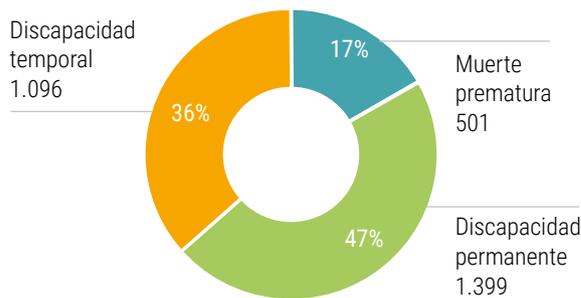
A continuación, se presentan algunos ejemplos publicados relacionados con el impacto de los medicamentos en la productividad laboral de personas con patologías concretas.

En el ámbito del **cáncer**, una reciente investigación canadiense concluyó que la innovación farmacéutica aumenta la probabilidad de que los pacientes oncológicos mantengan el empleo durante los 5 años siguientes al diagnóstico de la enfermedad. La innovación se midió a través del número de fármacos y patentes aprobados en este periodo<sup>121</sup>. Específicamente, en el cáncer de próstata, el número de fármacos comercializados y patentes aprobadas durante el periodo 1992-2010 se asociaría con una reducción del 20-52% y 20-46%, respectivamente, en la disminución de los ingresos laborales de estos pacientes. Esto sugiere una ganancia salarial promedio de 13.500 dólares anuales asociada a la innovación en tratamientos para este tipo de tumores. En el cáncer de mama, la ganancia promedio sería de 5.800 dólares anuales.

La **depresión** es una de las enfermedades que más pérdidas de productividad genera. La evidencia empírica muestra una alta prevalencia de esta enfermedad mental crónica entre la población activa y significativas pérdidas laborales asociadas. En Estados Unidos, los trabajadores con depresión diagnosticada presentan un promedio de días de baja por incapacidad temporal entre 1,5 y 3,2 días mayor al mes que los trabajadores sin depresión, lo que se asocia a una pérdida de productividad de entre 182\$ y 395\$ mensuales por persona<sup>122</sup>.

Una revisión de la literatura revela que, en los países desarrollados, la depresión mayor genera unos costes directos promedio de entre 500€ y 24.000€ por paciente, y unos costes indirectos que oscilan entre 1.960€ y 27.400€, considerando suicidios y pérdida de productividad debido a presentismo y absentismo<sup>123</sup>. En España, se estima que el conjunto de las enfermedades mentales está asociado a pérdidas de productividad laboral de alrededor de 2.997 millones de euros anuales, siendo un 47% por discapacidad permanente, un 36% por discapacidad temporal y el 17% restante por mortalidad prematura<sup>124</sup> (Figura 62).

**FIGURA 62. COSTES DE LA PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD LABORAL ASOCIADOS CON ENFERMEDADES MENTALES EN ESPAÑA EN 2002, EN MILLONES DE EUROS**

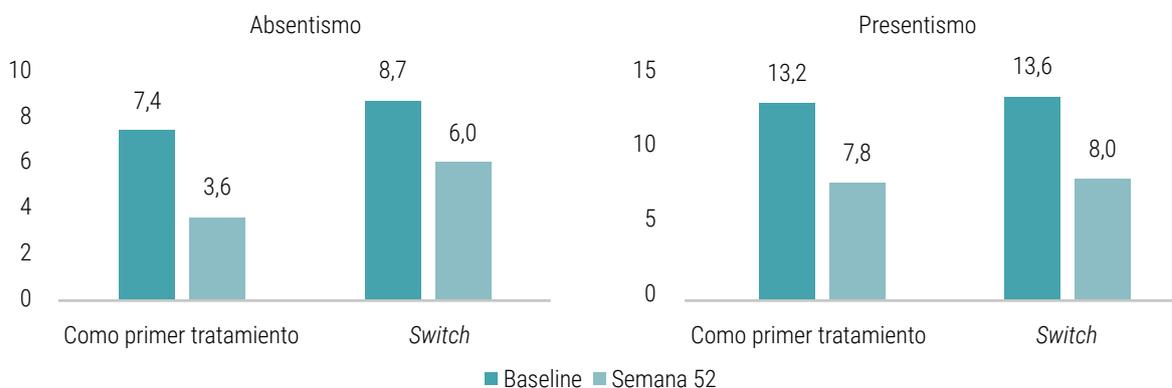


Fuente: Oliva-Moreno (2009)<sup>124</sup>

También en el ámbito de la depresión, se ha constatado que los nuevos tratamientos farmacológicos pueden haber contenido los costes laborales asociados a la enfermedad. Se estima que, en Estados Unidos, las pérdidas de productividad de las personas con depresión se redujeron en 522 dólares por persona entre 1990 y 2000, principalmente gracias a la disminución de los costes por absentismo laboral. Es decir, por cada dólar invertido en el tratamiento farmacológico para la depresión, las pérdidas laborales se redujeron en 0,56 dólares<sup>125</sup>.

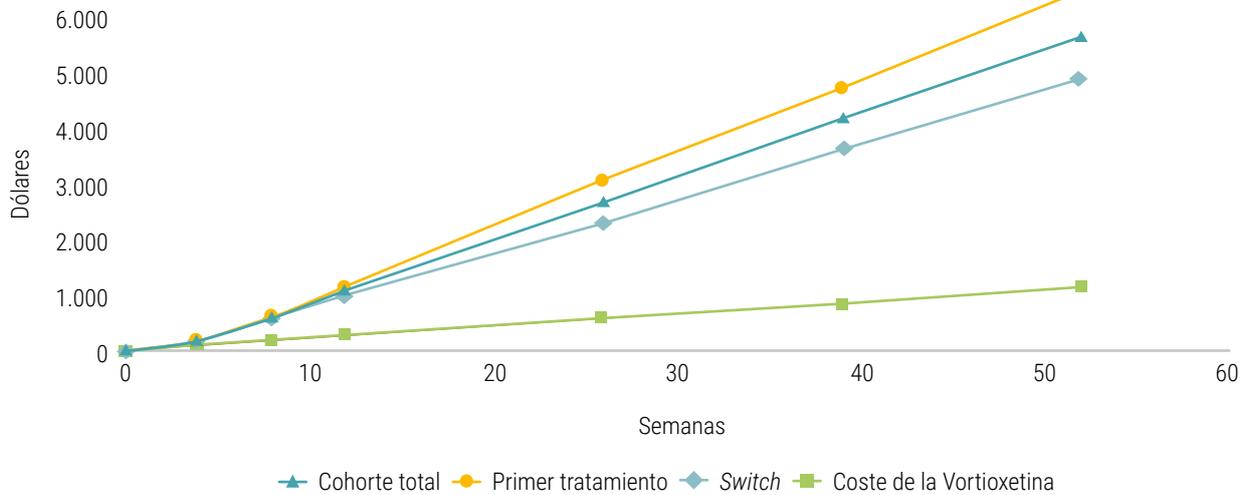
Según otra investigación más reciente llevada a cabo en Canadá, el uso de un tratamiento para la depresión mayor a lo largo de 52 semanas redujo significativamente el absentismo y el presentismo laboral, tanto administrado como primer tratamiento como aplicado tras otra terapia (switch) (Figura 63)<sup>126</sup>. Esto se tradujo en un impacto económico derivado de la mayor productividad de 111\$ en promedio (140\$ en caso de que el antidepresivo fuera el primer tratamiento y 82\$ si fuera un cambio) semanalmente. En términos acumulados, el uso del antidepresivo propició una ganancia promedio de productividad de 5.681\$ por paciente tratado, generando un ahorro neto sobre el coste de los fármacos (que fue de 1.130\$) estimado entre 3.780\$ y 5.329\$ (Figura 64)<sup>126</sup>.

**FIGURA 63. VARIACIÓN DEL ABSENTISMO Y PRESENTISMO LABORAL TRAS EL USO DURANTE 52 SEMANAS DE VORTIOXETINA PARA LA DEPRESIÓN (DÍAS). CANADÁ, 2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de Lachaine (2019)<sup>126</sup>

**FIGURA 64. AHORRO NETO DE COSTES INDIRECTOS GENERADO POR EL USO DURANTE 52 SEMANAS DE VORTIOXETINA PARA LA DEPRESIÓN (IMPACTO ECONÓMICO ACUMULADO). CANADÁ, 2017**



Fuente: Elaboración propia a partir de Lachaine (2019)<sup>126</sup>

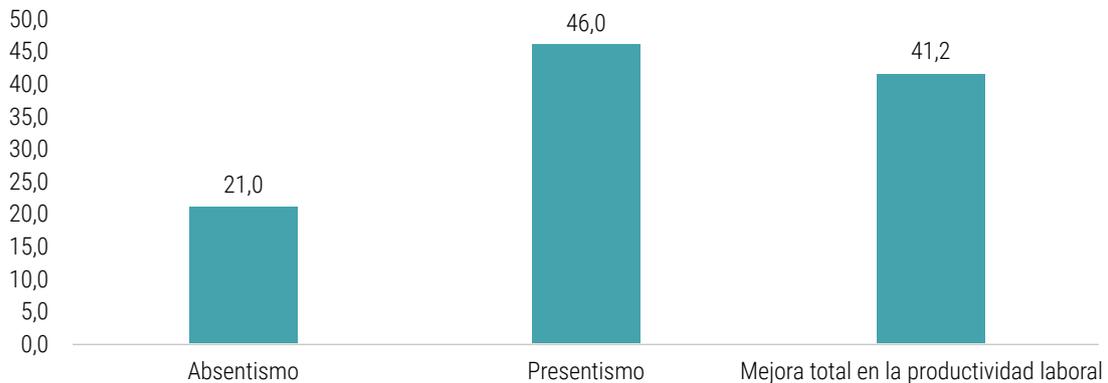
En el ámbito de la **incontinencia urinaria** en Estados Unidos, otro estudio llegó a la conclusión de que el tratamiento farmacológico para este problema de salud ha disminuido en 5,7 puntos porcentuales la tasa de limitación de la actividad y ha reducido un 8,9% las pérdidas de productividad laboral por absentismo y presentismo<sup>127</sup>.

Tomando como ejemplo la **psoriasis**, un estudio observacional llevado a cabo en Italia estimó que la mejora en la salud y la calidad de vida de los pacientes sometidos a terapia biológica resultó en una reducción del 71,4% en los costes indirectos de la enfermedad de esos pacientes, al disminuir el absentismo y el presentismo laboral<sup>94</sup>.

En cuanto a la **artritis reumatoide**, algunos trabajos han constatado que la introducción de nuevos tratamientos biológicos ha incrementado los costes farmacológicos, pero esto se ha compensado parcialmente con disminuciones en otros costes, como los de hospitalización y los relacionados con las pérdidas laborales. Un estudio alemán concluyó que entre 2002 y 2011, los costes indirectos asociados a los pacientes con AR se redujeron entre un 8% y un 9%, según se aplique el enfoque del capital humano o el de los costes de fricción, respectivamente<sup>128</sup>.

Una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis reciente reportaron una mejora en la productividad laboral en pacientes con **artritis psoriásica** tratados con medicamentos biológicos o sintéticos específicos a la semana 24, estimada en una mejora del 21,0% en el absentismo, del 46,0% en el presentismo y del 41,2% de la productividad laboral (Figura 65). Según el análisis del cambio desde el inicio entre los pacientes tratados con medicamentos sintéticos, y sin ajustar la respuesta al placebo, la disminución media absoluta estimada en los costes indirectos relacionados con la artritis psoriásica vinculados a la productividad fue de 10.688 euros anuales por paciente<sup>129</sup>.

**FIGURA 65. MEJORA DE LA PRODUCTIVIDAD LABORAL EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA TRATADOS CON MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, SEMANA 24**



Fuente: Gossec (2024)<sup>129</sup>

Por otro lado, un modelo económico desarrollado para simular el curso de la enfermedad de **Parkinson** a lo largo de 25 años estimó el ahorro de costes derivado de retrasar la progresión de la enfermedad en distintos escenarios. Por ejemplo, retrasar la evolución en un 20% se traduciría en Estados Unidos en un beneficio monetario neto total de más de 75.000\$ por paciente, de los cuales 15.200\$ corresponden a ganancias de productividad laboral, 22.700\$ a la monetización de la ganancia esperada de AVACs (0,45) y los 38.000\$ restantes a un ahorro neto de costes directos<sup>130</sup>.

En el ámbito de la **hepatitis C**, considerando la perspectiva social, el tratamiento pasaría de ser coste-efectivo a ser una opción ahorradora neta de costes, gracias a los días de trabajo perdidos que se evitan a lo largo del periodo considerado, que en el modelo a 10 años ascienden a 35 días y en el modelo a 20 años a 64 días. Bajo el tratamiento, los costes sociales se reducirían un 11% y 19% respecto al escenario sin tratamiento, en los modelos a 10 y 20 años, respectivamente (Figura 66)<sup>131</sup>.

**FIGURA 66. COSTES DERIVADOS DEL TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS C DESDE LA PERSPECTIVA DEL SISTEMA SANITARIO Y LA PERSPECTIVA SOCIAL, A 10 Y 20 AÑOS, EN EEUU**



Fuente: Mattingly (2020)<sup>131</sup>

Otro ejemplo muy ilustrativo del beneficio de la innovación farmacéutica sobre la productividad laboral de los pacientes lo encontramos en el ámbito del **VIH/SIDA**. Si no son adecuadamente tratados, los pacientes con esa patología desarrollan infecciones y otros síntomas que limitan su salud y su capacidad laboral. Por el contrario, la terapia antirretroviral restaura la función física y extiende la esperanza de vida, permitiendo al

paciente conservar su empleo y mantener su productividad<sup>132,133</sup>. Algunos estudios sitúan el retorno en los países en desarrollo en 1,4 veces la inversión realizada en ART en el periodo 2011-2020 (Figura 67)<sup>134</sup>. En este caso, tratar a una cohorte de 3,5 millones de personas con antirretrovirales supondría una inversión acumulada de 14.200 millones de dólares, pero permitiría ganar 31.800 millones de dólares en productividad laboral, así como evitar costes al final de la vida (1.400 M\$) y costes por otra medicación (830 M\$), resultando en un ahorro neto de 19.800 millones de euros.

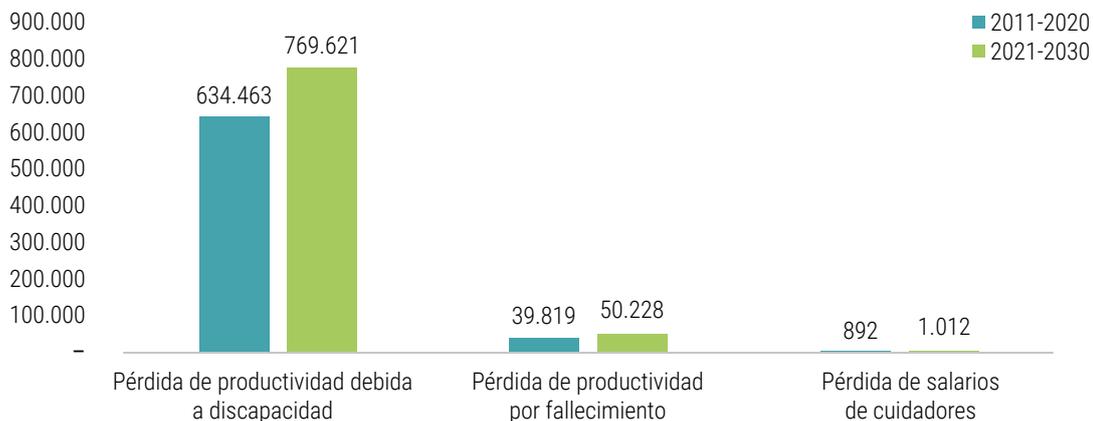
**FIGURA 67. COSTES Y BENEFICIOS DEL PROGRAMA ANTIRETROVIRAL APLICADO A LA COHORTE DE PACIENTES DEL FONDO GLOBAL, 2011-2020**



Fuente: Resch (2011)<sup>134</sup>

En cuanto a las vacunas, en países de bajos y medianos ingresos, se estima que las vacunas contra 10 patógenos evitaron una carga económica de 675.175 millones de dólares en 94 países de ingresos bajos y medios entre 2011 y 2020 y 820.861 millones de dólares entre 2021 y 2030 (Figura 68)<sup>135</sup>.

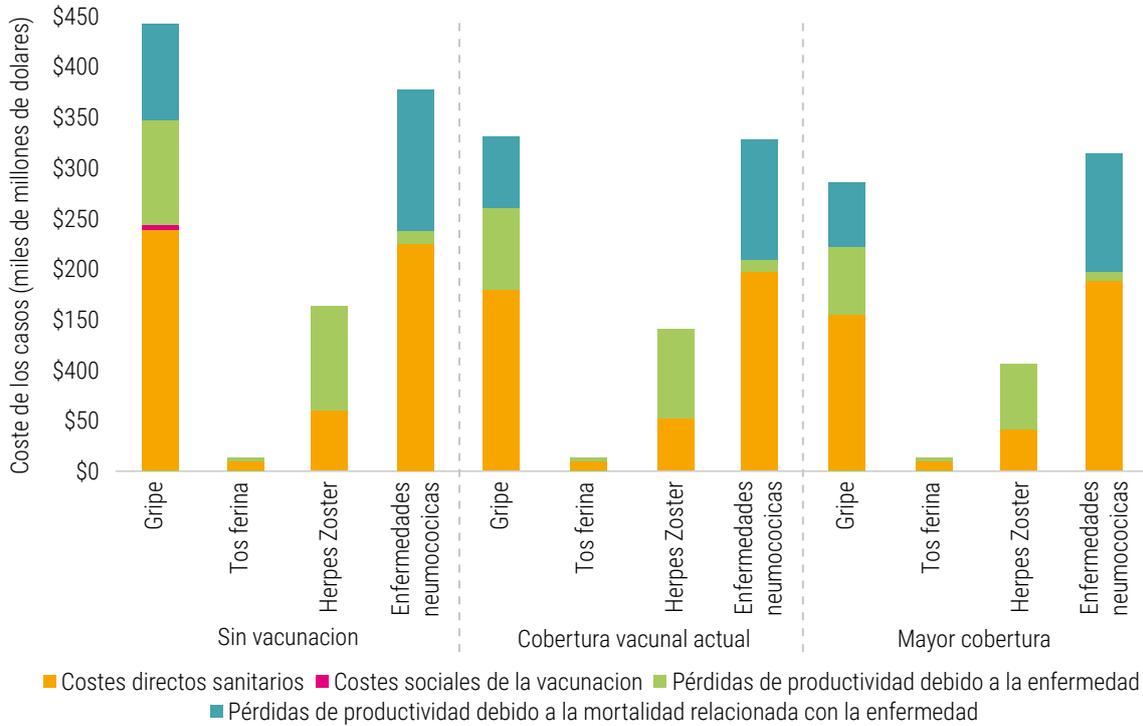
**FIGURA 68. COSTES DE LA ENFERMEDAD EVITADOS EN PROGRAMA DE VACUNACIÓN CONTRA 10 PATÓGENOS, EN 94 PAÍSES DE BAJOS Y MEDIANOS INGRESOS, ENTRE 2011 Y 2030 (EN MILLONES DE EUROS)**



Fuente: Elaboración propia a partir de Sim (2020)<sup>135</sup>

En otro estudio en un país de altos ingresos como es Estados Unidos, se estimó que la vacunación de adultos podría prevenir 65 millones de casos de enfermedades en 30 años, y que los costes sociales evitados por los casos superarían a los costes de vacunación en aproximadamente 49 mil millones de dólares. Como se puede observar en la Figura 69, a mayor cobertura, menores son los costes en productividad en todas las enfermedades<sup>136</sup>.

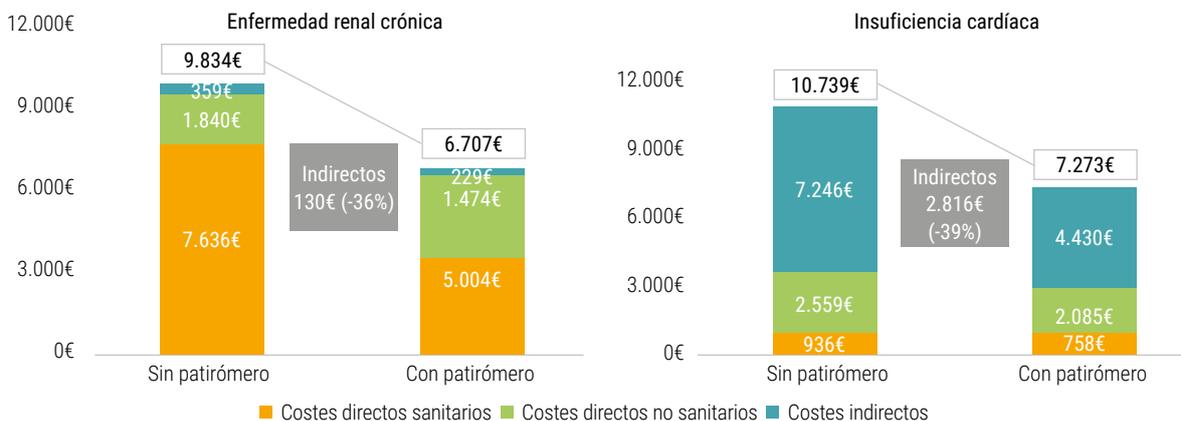
**FIGURA 69. COSTES DE LA ENFERMEDAD EVITADOS POR EL PROGRAMA DE VACUNACIÓN A 30 AÑOS SEGÚN ENFERMEDAD, ESTADOS UNIDOS**



Fuente: Carrico (2021)<sup>136</sup>

Otro ejemplo lo encontramos en De Sequera et. al. (2023), que estudiaron el impacto económico del uso de un fármaco (el patirómero) en pacientes con **enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca** en España, observando una reducción media de 130€ en costes indirectos (asociados a la mortalidad prematura) por paciente en enfermedad renal crónica y 2.816€ en insuficiencia cardíaca (Figura 70)<sup>96</sup>.

**FIGURA 70. IMPACTO ECONÓMICO DEL USO DE PATIRÓMERO EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA O INSUFICIENCIA CARDÍACA (COSTES MEDIOS ANUALES POR PACIENTE), ESPAÑA**



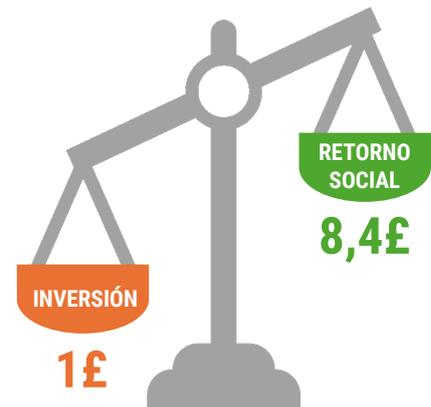
Fuente: Elaboración propia a partir de de Sequera (2023)<sup>96</sup>

Recientemente también se han publicado los resultados de un estudio que simula los beneficios incrementales de un tratamiento contra la **migraña** (erenumab) frente al tratamiento estándar. Los resultados muestran que la prescripción del fármaco para la población indicada en Alemania podría conducir a una reducción de 166 millones de días de migraña al año y, consecuentemente, reducir las pérdidas de productividad en torno a los 27.000 millones de euros<sup>137</sup>.

Por otro lado, otros estudios han calculado que por cada libra invertida en medicamentos sin receta en el Reino Unido (un mercado de 3,3 mil millones de libras), se obtiene un retorno social de 8,4£, de los cuales, 1£ en contribuciones en salarios y exportaciones, 5,4£ en ahorros en costes por ausencias laborales evitadas, y 1,9£ en ahorros en costes de recetas y citas médicas (Figura 71). A esto habría que sumar los ahorros generados en los costes directos sanitarios<sup>138</sup>.

Finalmente, el impacto económico de las **innovaciones farmacéuticas** también puede aproximarse desde un punto de vista más global, teniendo en cuenta el efecto sobre la carga impositiva. Por ejemplo, según un trabajo reciente en el ámbito cardiovascular, la adopción de cuatro clases de medicamentos innovadores (anticoagulantes orales de acción directa, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, biológicos de asma severa, y antagonistas no peptídicos de la vasopresina) produciría una ganancia de productividad estimada de 17.900 millones de libras en el Reino Unido, de las cuales 16.700 millones de libras procederían de la mano de obra asalariada. Se estima que esta ganancia generaría a su vez unos 5.500 millones de libras en pagos fiscales adicionales al erario público (asumiendo un coeficiente del 33% de impuestos nacionales a estas ganancias de productividad)<sup>139</sup>. Estos ingresos fiscales adicionales compensarían aproximadamente el 42% de los costes incrementales, lo que representa una recuperación de la inversión.

**FIGURA 71. IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL DE LOS MEDICAMENTOS SIN RECETA, REINO UNIDO**



Fuente: Elaboración propia a partir de Frontier Economics (2023)<sup>138</sup>.

*Desde una perspectiva social, el valor de un medicamento también se asocia a su impacto en los costes indirectos, como las ganancias de productividad laboral de los pacientes, derivadas de su mejor estado de salud. Los nuevos medicamentos pueden influir en la prosperidad económica de un país al aumentar la oferta laboral, incrementar las horas trabajadas por persona y mejorar la productividad por hora trabajada. Estudios recientes han ejemplificado el positivo impacto económico de medicamentos específicos en diversas enfermedades, que pueden llegar a compensar e incluso a superar los costes de la inversión en medicamentos.*

Gossec (2024)<sup>129</sup>, Frontier Economics (2023)<sup>138</sup>, de Sequera (2023)<sup>96</sup>, Sim (2020)<sup>135</sup>, PwC (2020)<sup>139</sup>, Carrico (2021)<sup>136</sup>, Seddik (2021)<sup>137</sup>

### EL PODER DE LAS VACUNAS

Las vacunas son consideradas una de las intervenciones de salud pública más coste-efectivas a nivel mundial<sup>140,141</sup>. Sus beneficios normalmente superan con creces a sus costes de desarrollo e implementación, especialmente cuando se consideran sus repercusiones económicas y sociales a largo plazo<sup>142</sup>.

El impacto de las vacunas puede medirse no sólo en términos de salud, como la morbimortalidad evitada gracias a la erradicación de la enfermedad o la aminoración de sus síntomas, sino también en términos económicos, a través de los ahorros en costes directos sanitarios, ganancias de productividad laboral y otras externalidades positivas generadas a corto y largo plazo, que a su vez contribuyen al desarrollo social y económico<sup>143-145</sup>. A nivel global, los programas de vacunación generan ahorros 5 veces superiores a otras medidas preventivas como, por ejemplo, la cloración del agua<sup>146</sup>.

Actualmente existen más de 40 vacunas para la prevención de 25 enfermedades evitables. Hay evidencia de que las vacunas tradicionales (polio, viruela, sarampión, etc.) generaron importantes ahorros netos, evitando al sistema sanitario y a la sociedad en su conjunto recursos directos e indirectos. En cambio, las vacunas que aparecieron posteriormente (hepatitis, papiloma humano, etc.) surgieron de procesos más complejos y son por tanto más costosas, si bien en su mayoría siguen siendo coste-efectivas<sup>147</sup>.

La vacunación infantil y en los adultos, incluyendo en edades avanzadas y para ciertos grupos de riesgo, es especialmente relevante para reducir la carga de morbilidad y mortalidad de distintas enfermedades de una manera eficiente<sup>148,149</sup>. La pandemia causada por la COVID-19 ha resaltado la importancia de una vacunación segura y eficaz, siendo la medida más efectiva y eficiente para el control de la enfermedad<sup>150</sup>.

A continuación, se presentan algunos ejemplos de resultados publicados en vacunas infantiles y en adultos de manera general y para enfermedades concretas:

- Un estudio ha estimado la rentabilidad económica a largo plazo de los programas de vacunación actuales y el aumento de la cobertura contra cuatro enfermedades prevenibles en adultos mayores en los Estados Unidos. Se espera que la vacunación prevenga 65 millones de casos de enfermedad en 30 años, y los costes sociales de los casos evitados superarían los costes de vacunación en unos 49 mil millones de dólares (RBC social de 1,4). Si se aumentara la cobertura de vacunación para cuatro enfermedades, se podrían evitar 33 millones más de casos de enfermedad, lo que llevaría a un ahorro social adicional de 13 mil millones de dólares en dicho horizonte temporal<sup>136</sup> ○.

#### Respecto a la vacunación infantil:

- La vacunación infantil sistemática contra 13 enfermedades prevenibles en la cohorte de nacimiento estadounidense de 2017 se asoció con 55.100 millones de dólares en costes evitados de pagadores de asistencia sanitaria, lo que se traduce en una relación beneficio/coste (RBC) de 7,5 y también generó 13.700 millones de dólares (RBC de 2,8) en costes evitados desde una perspectiva social<sup>151</sup>.
- Por cada dólar invertido en Estados Unidos en un programa de vacunación infantil con la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina se ahorran a largo plazo un total de 27 dólares, de los cuales 9 dólares son ahorros en costes sanitarios directos para el sistema<sup>152</sup> ○.
- En España, se estima que, por cada euro invertido en vacunación infantil, se ahorran 22 euros en gastos directos e indirectos. Así, el ahorro generado por los 94 millones invertidos en vacunación por el SNS en 2016 se estima en 2.068 millones de euros<sup>153</sup>.
- El uso de la vacuna hexavalente que ofrece protección contra seis enfermedades infantiles, incluyendo la difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, Haemophilus influenzae tipo b y hepatitis B (DTaP-IPV-Hib-HepB) respecto a la pentavalente induce una reducción de costes de 36,22 dólares



por lactante o 9.236.417 dólares en total para toda la cohorte de nacimiento con 260.500 niños en Corea<sup>154</sup>.

- Un estudio en Cataluña demostró que la vacunación infantil contra la tos ferina generaba unos ahorros promedio de 107,9 euros por cada caso evitado, y que los costes promedio directos de un paciente vacunado (191 euros) eran significativamente inferiores a los costes promedio de un paciente no vacunado (3.551 euros)<sup>155</sup>.
- La vacunación con la vacuna combinada contra la difteria, tétanos y tos ferina (Tdap) fue coste-efectiva a 7.601 \$/AVAC en embarazadas en Estados Unidos, logrando una disminución de 22 muertes infantiles, 11 casos de encefalopatía infantil, 2.018 hospitalizaciones infantiles, 6.164 infecciones infantiles por tos ferina y 8.585 infecciones maternas por tos ferina, con un aumento de 19.489 AVAC<sup>156</sup>.

#### Respecto a la vacunación contra la sarampión y rubéola:

- La vacunación contra el sarampión y la rubéola produce enormes beneficios. De hecho, el sarampión es la vacuna más coste-efectiva: se estima que cada dólar invertido en la vacuna contra el sarampión produce un retorno de la inversión de 58 dólares<sup>157</sup>.
- Un estudio reciente mostró que el aumento de la cobertura por encima de la tendencia reportada en 2018 es una estrategia de vacunación coste-efectiva en la mayoría de países de renta baja y media, tanto para el sarampión como para la rubéola<sup>158</sup>.

#### Respecto a la vacunación contra la varicela:

- En Aragón, se estima que la vacunación de los niños menores de 1 año y de toda la población afectada por la varicela, hubiera permitido ahorros de 1,3 millones de euros, en el periodo comprendido entre los años 2004 y 2014<sup>159</sup>.
- En un estudio en Eslovenia se consideraron distintas estrategias de vacunación infantil contra la varicela frente a la no vacunación, durante un periodo de 50 años. Todas las estrategias demostraron ser eficientes en el umbral del ratio coste-efectividad incremental (RCEI) para Eslovenia (25.000 euros/AVAC), con RCEI que variaban entre 11.608 euros por AVAC y 15.284 euros por AVAC en comparación con la no vacunación. Desde el punto de vista de la sociedad, todas las estrategias de vacunación supusieron un ahorro en comparación con la estrategia de no vacunación, ya que proporcionaron más AVAC a un coste menor<sup>160</sup>.

#### Respecto a la erradicación de la viruela y los esfuerzos para la erradicación de la polio:

- La erradicación de la viruela ha evitado 40 millones de muertes en el mundo y ha permitido un ahorro de 2.000 millones de dólares anuales<sup>161</sup>. Recientemente, se ha demostrado el impacto positivo de la vacunación histórica contra la viruela sobre la longevidad y el bienestar económico en términos de discapacidad y logros profesionales de tres generaciones en Suecia. En concreto, la vacunación contra la viruela aumenta la esperanza de vida total y sin discapacidad de la primera generación en 11 años y mejora sus logros profesionales en un 10%<sup>162</sup>.
- Los esfuerzos de erradicación de la polio han ahorrado al mundo más de 27.000 millones de dólares en costes sanitarios desde 1988. Además, se ha previsto que la erradicación sostenida en el tiempo de la polio generará un ahorro adicional de 14.000 millones de dólares hasta 2050, en comparación con el coste que supondría para los países el control indefinido del virus<sup>163</sup>.

#### Respecto a la vacunación contra el meningococo y el neumococo:

- En un análisis coste-efectividad de la vacunación infantil con la vacuna contra el meningococo B de cuatro componentes (4CmenB) en Inglaterra se ha demostrado que, cuando se considera de forma exhaustiva la carga general de la enfermedad meningocócica invasiva del serogrupo B, la vacunación infantil 4CMenB puede ser coste-efectiva<sup>164</sup>.





- Se estima que la vacunación frente al neumococo en adultos mayores de 50 años en Finlandia ha generado ahorros de 218 millones de euros en el periodo comprendido entre 2012 y 2016<sup>165</sup>.
- Los resultados de un análisis coste-utilidad mostraron que la estrategia de vacunación con la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20) es una opción dominante en comparación con el régimen secuencial (PCV15 + PPSV23) en la población adulta española mayor de 60 años, lo que supone un ahorro de costes directos de 85,7 millones de euros a lo largo de 10 años<sup>166</sup>.

#### Respecto a la vacunación contra la hepatitis:

- La implantación en 2006 de un sistema de vacunación universal contra la hepatitis A en EEUU., frente a la anterior cobertura, realizada en personas de alto riesgo, representó reducciones de los costes totales a la mitad, previniendo 259.776 infecciones, 4.781 hospitalizaciones y 228 muertes cada año<sup>167</sup>.
- La vacuna contra la hepatitis B evita costes a largo plazo. Según un estudio realizado en Italia, durante los primeros 20 años de la vacuna, los costes de la vacunación son similares a los ahorros netos generados para el sistema. Sin embargo, en un periodo de 60 años, se genera un ahorro de 2,78 euros por cada euro invertido en las vacunas<sup>168</sup>.

#### Respecto a la vacunación contra el rotavirus:

- La introducción de la vacunación universal contra el rotavirus en 2013 en una región en el sur de Italia, ha generado ahorros anuales de 1,1 millones de euros, y reducciones de un 45% en las hospitalizaciones por gastroenteritis causadas por este virus<sup>169</sup>. En Finlandia, esta misma acción, realizada en niños menores de 5 años, resultó en beneficios netos anuales de 2,2 millones de euros (33 euros por vacuna) y reducciones del 93% en las hospitalizaciones por gastroenteritis, en un periodo de 5 años<sup>170</sup>.
- La prevención de la gastroenteritis por rotavirus tiene un marcado impacto positivo en los salarios de los padres y en los ingresos fiscales del gobierno, con beneficios que se extienden a toda la economía. Además, la vacunación universal masiva contra el rotavirus puede contribuir a reducir la utilización de los servicios sanitarios durante y después de la pandemia de SRAS-CoV-2<sup>171</sup>.
- Desde una perspectiva social, se estimó que en Estados Unidos el programa de vacunación contra el rotavirus para todos los niños menores de 5 años de 2011 a 2015 ahorraba aproximadamente 2.000 millones de dólares relacionados principalmente con las hospitalizaciones evitadas, seguidas de las visitas ambulatorias por gastroenteritis aguda por todas las causas y las consultas médicas evitadas<sup>172</sup>.

#### Respecto a la vacunación contra el Hib:

- La vacunación de un millón de personas contra el Hib, en países de ingresos medios, evitaría 5.494 muertes a un coste incremental de entre 91 y 369 dólares por años de vida ajustados por discapacidad (sería por tanto altamente coste-efectiva)<sup>173</sup>.
- En un estudio que ha evaluado la vacunación contra el Hib se ha reportado que, entre 2011 y 2020, esta vacunación ha evitado 53.600 millones de dólares en costes de enfermedad, 6.400 millones de dólares en años de vida con discapacidad evitados, estimando el valor económico y social global de la vacuna contra el Hib en 820.000 millones de dólares<sup>174</sup>.

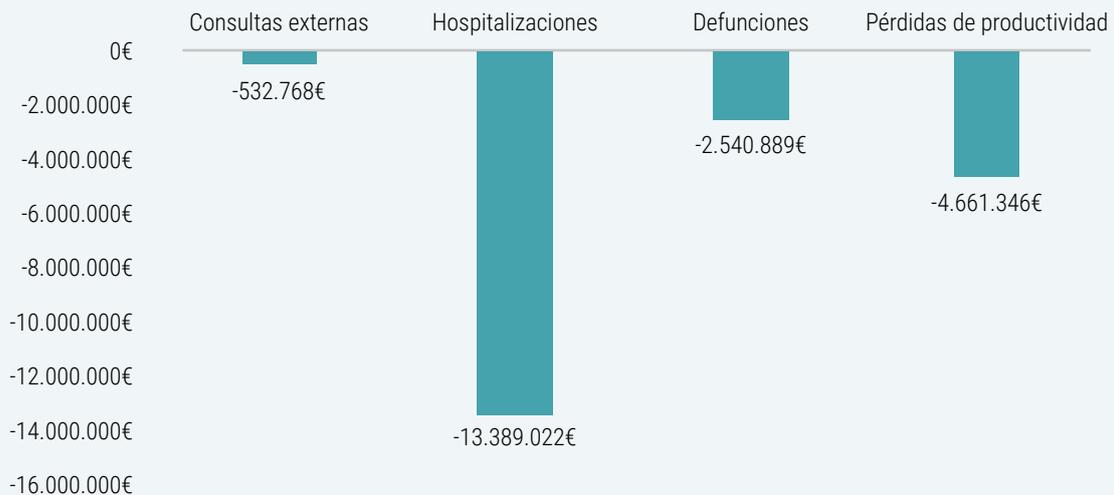
#### Respecto a la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH):

- La vacunación contra el VPH en 58 millones de mujeres menores de 12 años (cobertura universal), en 179 países, evitaría 690.000 casos de cáncer cervical y 420.000 muertes a lo largo del tiempo, siendo coste-efectiva en el 87% de los países (156 de 179)<sup>175</sup>.
- En España, se comparó la estrategia de vacunación con la vacuna nonavalente contra el VPH neutra en cuanto al género frente a la vacunación sólo para mujeres, lo que dio como resultado una RCEI de 34.040 euros/AVAC<sup>176</sup>.



**Respecto a la vacunación contra la gripe en adultos:**

- En 5 países de Europa, la sustitución de las vacunas trivalentes contra la gripe por las cuadrivalentes generaría ahorros de 242 millones de euros en un periodo de 10 años, a través de la reducción de hospitalizaciones y consultas médicas, y del aumento de la productividad laboral<sup>177</sup>. En España, esto resultaría en 40.000 AVAC ganados a lo largo de la vida del paciente, y evitaría 76.375 casos, 1.674 hospitalizaciones y 745 muertes, a un coste incremental de 8.748 euros por AVAC desde la perspectiva de la sociedad, representando una opción coste-efectiva<sup>178</sup>.
- Se ha estimado que la sustitución de vacunas antigripales trivalentes por las cuadrivalentes en todos los pacientes elegibles con cobertura vacunal actual en España podría ahorrar 532.768 euros en costes de visitas ambulatorias, 13 millones de euros en costes de hospitalización y 3 millones de euros en costes de muertes relacionadas con la gripe al año. Desde el punto de vista de la sociedad, podrían ahorrarse otros 5 millones de euros al año en costes asociados a la pérdida de productividad (Figura 72)<sup>179</sup>.

**FIGURA 72. IMPACTO DE LA SUSTITUCIÓN DE LAS VACUNAS TRIVALENTES CONTRA LA GRIPE POR LAS CUADRIVALENTES, ESPAÑA**Fuente: Crépey (2021)<sup>179</sup>

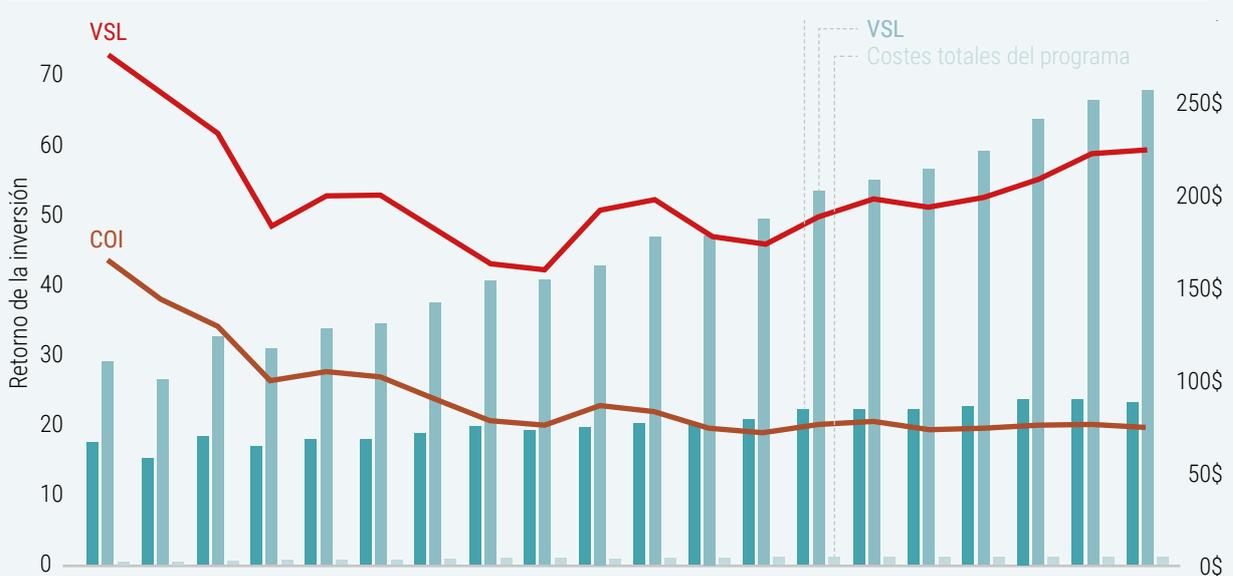
- El uso de la vacuna antigripal con el adyuvante MF59 en la población mayor de 65 años en España generaría ahorros de 82 millones de euros, con una relación beneficio/coste (RBC) de 12,83<sup>180</sup>.
- Cuando la eficacia relativa de la vacuna antigripal adyuvada frente a la estándar es del 34,6% en la población adulta española, el coste incremental por AVAC ganados fue de 2.240 euros para la vacuna con el adyuvante MF59 por parte del pagador, mientras que, desde la perspectiva de la sociedad, la vacuna con el adyuvante MF59 supuso un ahorro de costes en comparación con la estándar<sup>181</sup>.
- La vacuna tetravalente inactivada antigripal de dosis alta en comparación con una estrategia de vacuna trivalente inactivada adyuvada en la población mayor de 65 años en España, se asocia a una RCEI de 24.353 euros /AVAC. Además, la vacuna tetravalente inactivada antigripal de dosis alta podría ahorrar 28 millones de euros anuales gracias a los eventos cardiorrespiratorios evitados<sup>182</sup>.



**Respecto a los programas de vacunación en países de ingresos bajos y medios:**

- La introducción de 6 vacunas (neumococo, Hib, rotavirus, tos ferina, sarampión y malaria) en 72 de los países más pobres del mundo salvaría 6,4 millones de vidas, evitaría 426 millones de infecciones, y ahorraría 6.200 millones de dólares en gastos con tratamientos, y 145.000 millones de dólares en gastos relacionados con pérdidas de productividad, en el periodo comprendido entre los años 2011 y 2020<sup>183</sup>.
- Igualmente, se estima que la vacunación contra 10 enfermedades en 73 países de ingresos bajos y medios, realizada en el periodo comprendido entre 2001 y 2020, evitará 20 millones de muertes, y ahorrará 350.000 millones de euros en costes de las enfermedades, representando un valor social y económico de 850.000 millones de euros, como resultado de una mayor esperanza de vida con mejor calidad de vida<sup>184</sup> ○.
- En un estudio se ha evaluado el rendimiento de la inversión de los programas de vacunación contra 10 patógenos. Utilizando el enfoque del coste de la enfermedad (COI), por cada dólar invertido en la vacunación se generaban hasta 26,1 dólares en ahorros. Utilizando el enfoque del valor de una vida estadística (VSL), por cada dólar invertido en vacunación se generaban hasta 52,2 dólares en ahorros<sup>135</sup> ○. Para los 94 países de ingresos bajos y medios analizados entre 2011 y 2030, el beneficio neto de los programas de vacunación se ha estimado en 1.445.300 millones de dólares y 3.371.500 millones de dólares, utilizando los métodos del COI y del VSL, respectivamente (Figura 73).

**FIGURA 73. RETORNO DE LA INVERSIÓN (RELACIÓN ENTRE BENEFICIOS NETOS Y COSTES) Y BENEFICIOS ECONÓMICOS Y COSTES DE LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN (EN MILES DE MILLONES) PARA 94 PAÍSES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIOS, 2011-30**



**Notas:** Se han analizado diez patógenos (Haemophilus influenzae tipo b, hepatitis B, virus del papiloma humano, encefalitis japonesa, sarampión, Neisseria meningitidis serotipo A, Streptococcus pneumoniae, rotavirus, rubéola y fiebre amarilla). Los costes y beneficios económicos de los programas de inmunización se expresan en miles de millones de dólares estadounidenses de 2018.

**Abreviaturas:** COI: enfoque del coste de la enfermedad; VSL: enfoque del valor estadístico de una vida.

Fuente: Sim (2020)<sup>135</sup> ○

**Respecto a la vacunas contra la COVID-19:**

- En diversas revisiones de la literatura se ha demostrado que la vacunación contra la COVID-19 ahorra costes o es coste-efectiva en comparación con la no vacunación, lo que ha permitido concluir que las estrategias de vacunación contra la COVID-19 son económicamente favorables en una amplia gama de países y grupos de población<sup>150,185</sup>.





- *En un estudio en Cataluña se ha evaluado la relación beneficio/coste (RBC) de la vacunación contra la COVID-19 en el periodo desde enero 2021 hasta septiembre 2021. Los costes de la vacunación se estimaron en 137 millones de euros, que se ven compensados por el impacto positivo de la vacunación con un beneficio total de 470 millones de euros. Se ha reportado que la RBC es de 3,4 desde la perspectiva social y de 1,4 desde la perspectiva del sistema sanitario. Los beneficios sociales de la vacunación se estiman en 116,67 euros por dosis de vacuna, de los cuales 19,93 euros se corresponden con beneficios desde la perspectiva del sistema sanitario<sup>186</sup>.*
- *En un estudio en País Vasco demostraron que, al evitar resultados graves relacionados con la enfermedad, la vacunación contra la COVID-19 supuso un ahorro monetario de 26,44 millones de euros en el primer semestre de 2021, con una RCEI de 707 €/AVAC. Además, el análisis por comorbilidades mostró que las vacunas eran considerablemente más coste-efectivas en personas con enfermedades preexistentes<sup>187</sup>.*
- *En otro estudio se ha reportado que la vacunación de aproximadamente el 70% de la población española, con una proporción conservadora del 70% de eficacia y dos inyecciones, resultará en 5.132 euros (4.926-5.276) por AVAC ganado<sup>188</sup>.*

*La vacunación infantil y en adultos ha demostrado reducir la carga de morbilidad y mortalidad de distintas enfermedades de una manera coste-efectiva en distintos países. Por cada dólar invertido en vacunación infantil, se generan 7,5 dólares en beneficios desde la perspectiva del pagador sanitario y 2,8 dólares en beneficios sociales adicionales. En España, por cada euro invertido en la vacunación contra la COVID-19, se generan unos beneficios equivalentes a 1,4 euros desde la perspectiva del sistema sanitario y 3,4 euros desde la perspectiva social.*

Carrico (2021)<sup>136</sup> ; Carrico (2022)<sup>151</sup>; López (2021)<sup>186</sup>; Beck (2021)<sup>164</sup>



## RESULTADOS EN SALUD Y CALIDAD DE VIDA

La evolución de fármacos innovadores ha desempeñado un papel crucial en el progreso de la salud en la humanidad. Desde la aplicación medicinal de las plantas que acompañaban a nuestros ancestros hasta las actuales terapias avanzadas de modificación genética personalizada, la mejora continua en la innovación aplicada a los medicamentos ha estado intrínsecamente vinculada al avance en el bienestar de la humanidad.

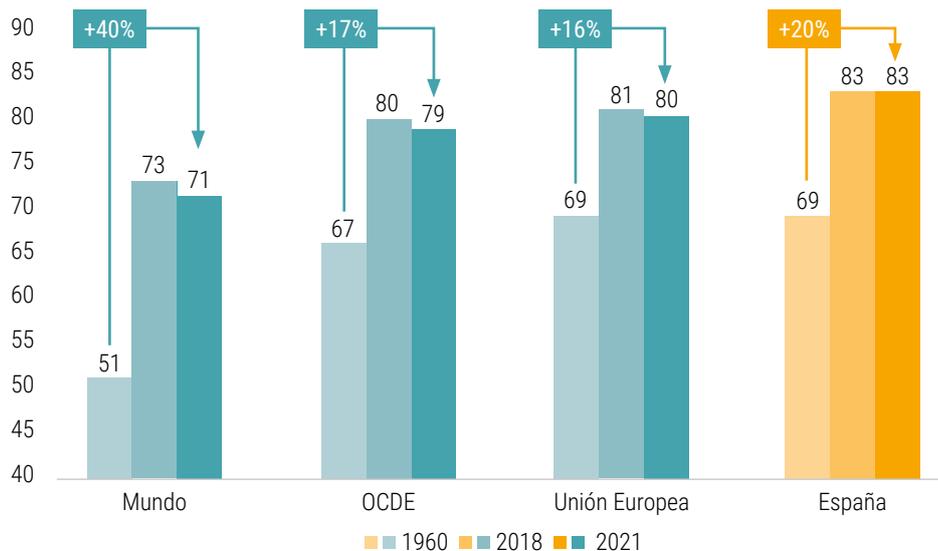
En este capítulo, se exponen multitud de ejemplos ilustrativos sobre cómo el uso de medicamentos innovadores ha contribuido a la mejora de la salud y calidad de vida de la población con distintas enfermedades, aportando valor social. Además, se lleva a cabo un análisis de la evolución de la esperanza de vida y la mortalidad, centrándonos específicamente en el caso de España.

### ESPERANZA DE VIDA Y MORTALIDAD

Durante los últimos 60 años, la esperanza de vida al nacer ha crecido de manera sostenida en todo el mundo<sup>189</sup>. A nivel global, la esperanza de vida pasó de 51 años en 1960 a 71 años en 2021, lo que supone un aumento del 40%. Los países de la Unión Europea, que partían de un mejor nivel (69 años en 1960), vieron como su esperanza de vida al nacer aumentaba un 16% hasta situarse en 2021 en los 80 años. Cabe señalar que la pandemia causada por la COVID-19 ha provocado 14,9 millones de exceso de muertes en todo el mundo en 2020 y 2021, lo que ha conllevado a que la esperanza de vida al nacer haya caído durante esos años.

En el caso de España, este aumento ha sido del 20%, hasta llegar a una esperanza de vida al nacer en 2021 de 83 años (Figura 74). Sin embargo, España ha dejado de pertenecer al top3 de países con mayor esperanza de vida, siendo superada por Corea del Sur, Singapur y Australia<sup>189</sup>.

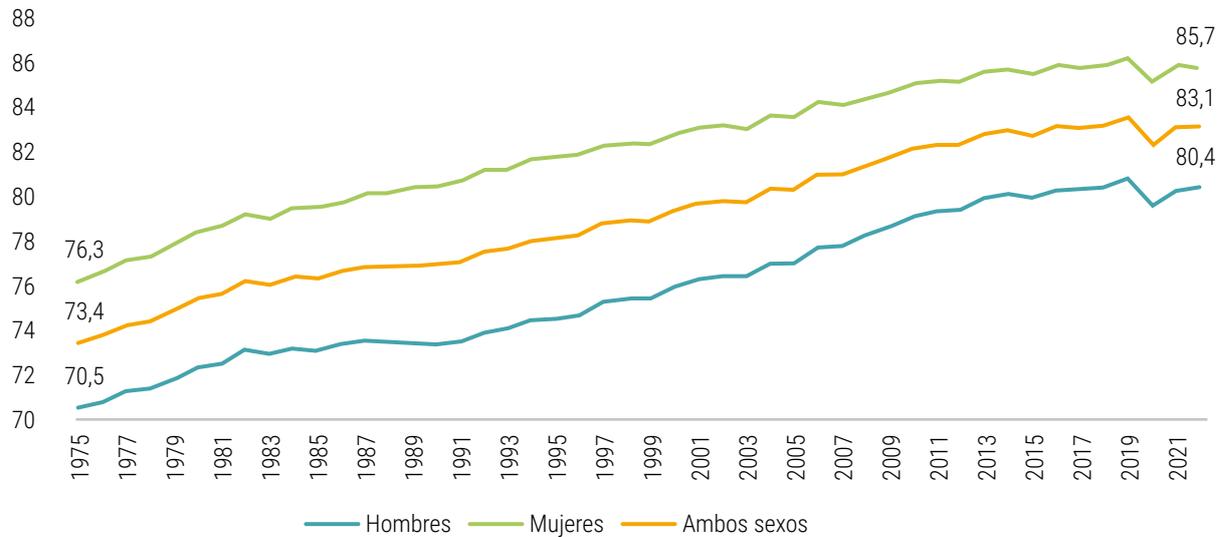
FIGURA 74. ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN EL MUNDO, OCDE, UNIÓN EUROPEA Y ESPAÑA, 1960-2021



Fuente: elaboración propia a partir del Banco Mundial<sup>189</sup>

Según el sexo, la esperanza de vida al nacer de las mujeres sigue siendo superior a la de los hombres, aunque la tendencia es que cada año esa diferencia es menor. En España, este indicador se sitúa actualmente en los 85,7 años para las mujeres, siendo 5,4 años superior al dato referido a los hombres (Figura 75)<sup>190</sup>.

**FIGURA 75. EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN ESPAÑA, POR SEXOS, 1975-2022**

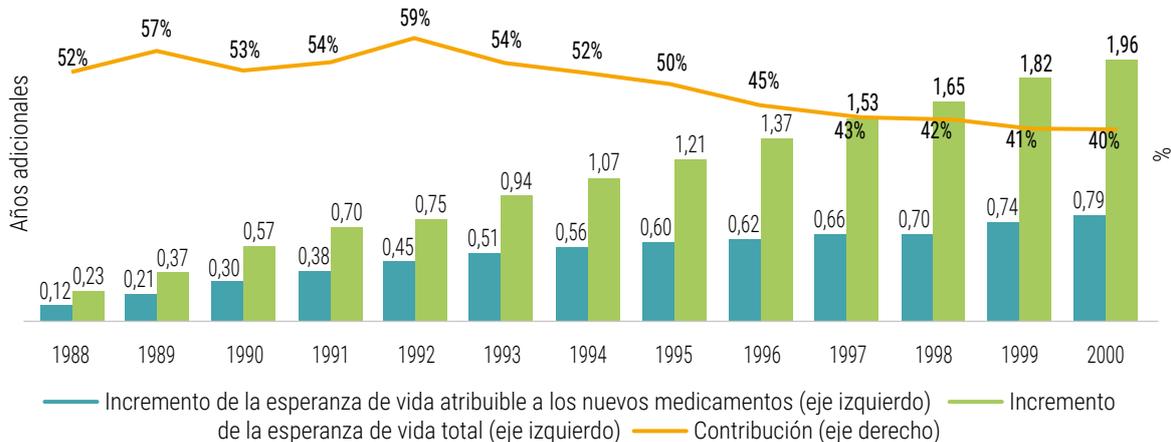


Fuente: elaboración propia a partir del INE<sup>190</sup>

En las primeras décadas del siglo XX, el aumento en la esperanza de vida al nacer se explicaba principalmente por las acciones de salud pública derivadas del conocimiento sobre la causa específica de enfermedades infecciosas. Esto incluía medidas como la mejora en el suministro de agua y la adecuada disposición de aguas residuales. Más tarde, los avances en la longevidad se atribuyeron a factores como el aumento en la educación, condiciones socioeconómicas favorables y estilos de vida saludables. Además, se reconocieron los avances en la atención médica, la prevención y, de manera notable, la innovación farmacéutica, como elementos clave en el aumento de la esperanza de vida en las últimas décadas<sup>191-193</sup>.

Frank Lichtenberg es uno de los autores que más ha estudiado el impacto de las innovaciones farmacéuticas sobre el aumento de la esperanza de vida y el descenso de la mortalidad. Uno de sus primeros trabajos, mostró el impacto de la innovación farmacéutica sobre el incremento de la esperanza de vida al nacer en 52 países. Según su estudio, la comercialización de 864 nuevos medicamentos entre 1986 y 2000 está relacionado con un aumento de la esperanza de vida de 0,79 años lo que representa el 40% del aumento total producido en la esperanza de vida durante ese periodo, que fue de 1,96 años (Figura 76). Este descenso de la mortalidad fue causado, principalmente, por patologías asociadas al sistema circulatorio, neoplasias y enfermedades respiratorias<sup>194</sup>.

**FIGURA 76. CONTRIBUCIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS AL INCREMENTO PROMEDIO DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN 52 PAÍSES, 1988-2000**

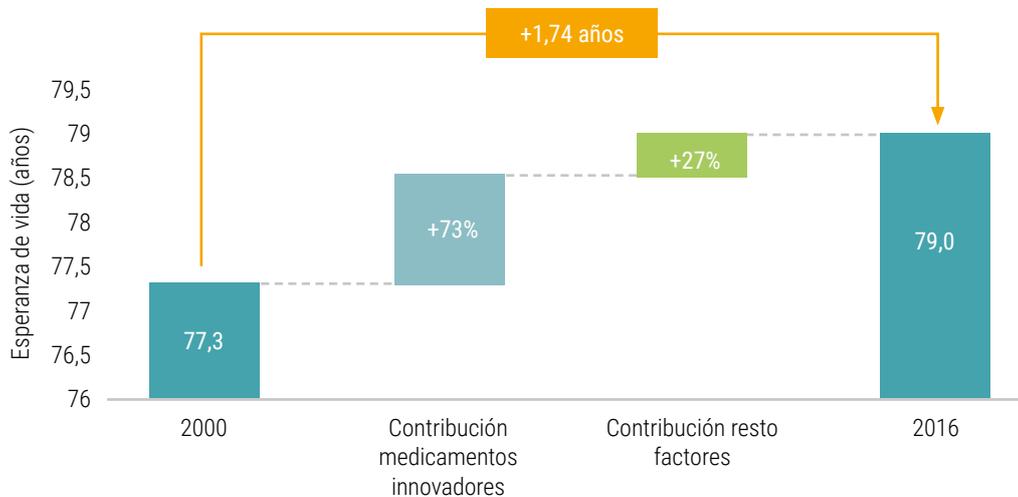


Fuente: Lichtenberg (2003)<sup>194</sup>

Otro estudio de Lichtenberg llevado a cabo en 30 países desarrollados, atribuye a la innovación farmacéutica una contribución aún mayor a la longevidad poblacional. El trabajo estima que alrededor del 73% de la mejora producida en la esperanza de vida al nacer entre 2000 y 2009 podría atribuirse a los nuevos medicamentos, es decir, que 1,27 de los 1,74 años ganados corresponderían a los fármacos comercializados después de 1990<sup>195</sup>.

Un estudio reciente del mismo autor analizó el impacto de las innovaciones farmacéuticas en la esperanza de vida al nacer de 26 países de altos ingresos, entre los que se encuentra España. El estudio estima que más del 73% de la mejora en la esperanza de vida al nacer en el periodo 2006-2016 puede atribuirse a la llegada de nuevos medicamentos, es decir, que de los 1,7 años que aumentó la esperanza de vida durante ese periodo, los nuevos medicamentos habrían contribuido con 1,2 años (Figura 77)<sup>57</sup>.

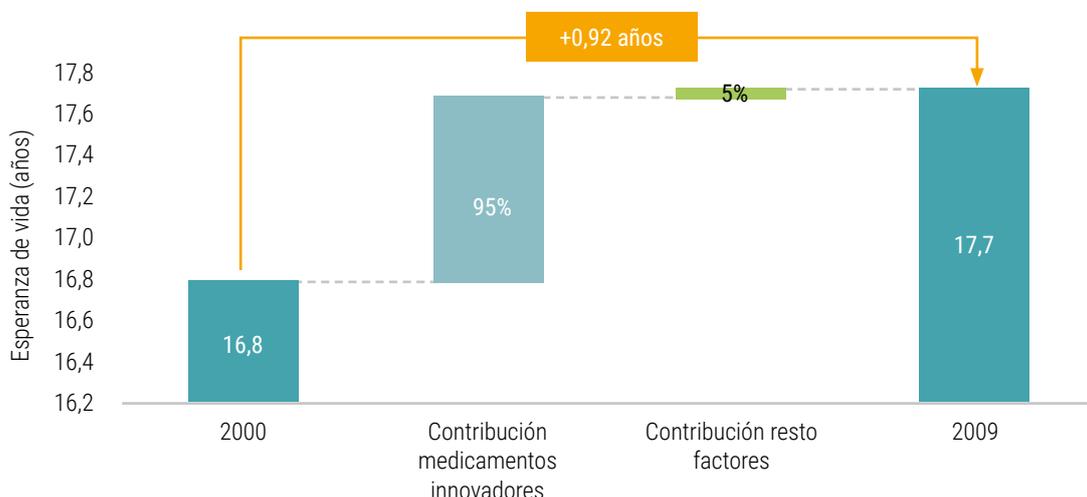
**FIGURA 77. CONTRIBUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS INNOVADORES Y OTROS FACTORES A LA MEJORA DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER, 26 PAÍSES 2006-2016**



Fuente: Lichtenberg (2022)<sup>57</sup>

Así mismo, Lichtenberg también analizó cómo los medicamentos impactan en la esperanza de vida a los 65 años en 30 países desarrollados. El trabajo estima que alrededor del 95% de la mejora producida en la esperanza de vida a los 65 años entre 2000 y 2009, podría atribuirse a los nuevos medicamentos, es decir, que 0,87 de los 0,92 años ganados corresponderían a los fármacos comercializados después de 1990 (Figura 78)<sup>195</sup>.

**FIGURA 78. CONTRIBUCIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS Y DE OTROS FACTORES A LA MEJORA DE LA ESPERANZA DE VIDA A LOS 65 AÑOS, OCDE 2000-2009**



Fuente: Lichtenberg (2014)<sup>195</sup>

Otros estudios del autor han replicado esta metodología para distintos países y periodos, obteniendo distintas magnitudes del efecto de la innovación farmacéutica. Así, los nuevos medicamentos podrían haber contribuido a aumentar la esperanza de vida entre un 20% y un 83%, en función del país y del rango de edad contemplado (Tabla 4).

**TABLA 4. ESTUDIOS SOBRE EL IMPACTO DE LOS MEDICAMENTOS EN LA ESPERANZA DE VIDA, LONGEVIDAD Y MORTALIDAD.**

REFERENCIA	PAÍS	PERÍODO	VARIABLE	VARIACIÓN ATRIBUIBLE A LOS NUEVOS MEDICAMENTOS
Lichtenberg (2003) <sup>194</sup>	52 países	1986-2000	Esperanza de vida al nacer	+0,79 años (40% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2008) <sup>196</sup>	Australia	1995-2003	Longevidad (edad media al morir)	+1,3 años (65% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2010) <sup>197</sup>	Alemania	2001-2007	Esperanza de vida al nacer	+0,43 años (31% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2013) <sup>53</sup> 	Estados Unidos	1996-2003	Esperanza de vida en personas mayores	Entre 0,28 años y 0,37 años (68% - 78% del aumento producido en el periodo)
Lichtenberg (2014) <sup>195</sup>	30 países OCDE	2000-2009	Esperanza de vida al nacer	+1,27 años (73% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2014) <sup>48</sup> 	Francia	2000-2009	Esperanza de vida	+0,29 años (20% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2014) <sup>50</sup>	Turquía	1999-2008	Esperanza de vida	+3 años (83% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2015) <sup>198</sup>	Estados Unidos	1991-2004	Esperanza de vida al nacer	Entre 0,48 y 0,54 años (20% - 23% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2020) <sup>199</sup>	Corea del Sur	1995-2015	Longevidad (edad media al morir)	+1,71 años (20,4% del aumento total producido en el periodo)
Lichtenberg (2022) <sup>57</sup> 	26 países de altos ingresos	2006-2016	Esperanza de vida al nacer	+1,23 años (73% del aumento total producido en el periodo)

**Fuente:** Elaboración propia basada en distintos estudios de Lichtenberg (ver referencias detalladas en la tabla)

Un estudio publicado en 2019 analizó el impacto de la introducción y uso de la innovación farmacéutica en la reducción del número de años de vida perdidos antes de tres edades diferentes (85, 70 y 55 años) en 27 países. Se analizó el impacto que tuvo el lanzamiento de 719 nuevos medicamentos en 66 patologías en el período comprendido entre 2000 y 2013. Los resultados obtenidos sugieren que, en ausencia de los nuevos medicamentos comercializados después de 1981, los años de vida perdidos habrían resultado 2,16, 2,45 y 2,83 veces mayores que los efectivamente perdidos para los grupos de edad de menos de 85, 70 y 55 años, respectivamente. Estos resultados se traducen en que la introducción de los nuevos medicamentos evitó, solo en el año 2013, la pérdida de unos 148 millones de años de vida hasta los 85 años en los países analizados (Tabla 5)<sup>51</sup> .

**TABLA 5. IMPACTO DE LA INTRODUCCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN LOS AÑOS DE VIDA SALVADOS, POR GRUPOS DE EDAD, EN 27 PAÍSES DESARROLLADOS, 2000-2013**

EDAD	RATIO ESTIMADO DE AVP EN AUSENCIA DE NUEVOS MEDICAMENTOS	NÚMERO TOTAL DE AVP EN 2013 (A)	NÚMERO DE AVP EN 2013 EN AUSENCIA DE NUEVOS MEDICAMENTOS LANZADOS DESPUÉS DE 1981 (B)	NÚMERO DE AVG EN 2013 ATRIBUIBLES AL LANZAMIENTO DE NUEVOS MEDICAMENTOS POSTERIORES A 1981 (B - A)
85 años	2,16	128.128.140	276.784.982	148.656.842
70 años	2,45	56.931.332	139.553.867	82.622.535
55 años	2,83	24.494.810	69.429.796	44.934.986

Abreviaturas: AVG: años de vida ganados; AVP: años de vida perdidos

Fuente: Adaptado de Lichtenberg (2019)<sup>51</sup>

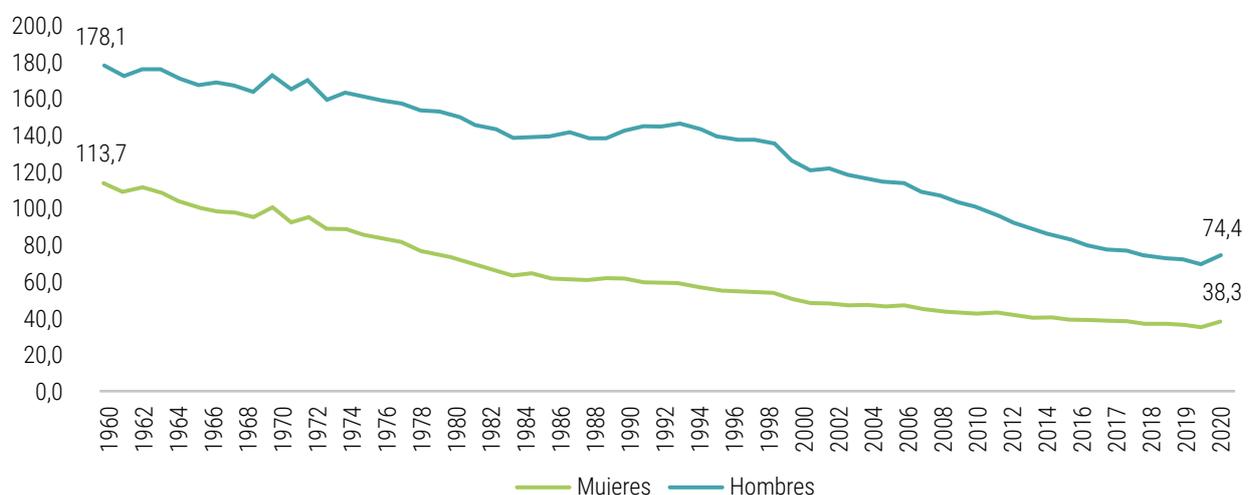
*El impacto atribuible a los nuevos medicamentos sobre la mejora de la esperanza de vida en los países desarrollados pasó del 40% en 1986-2000 al 73% en 2000-2009, y se mantuvo en el 73% durante el periodo 2006-2016, reflejando la importante aportación de la innovación farmacéutica.*

Lichtenberg (2003)<sup>194</sup>, Lichtenberg (2014)<sup>195</sup> y Lichtenberg (2022)<sup>57</sup>

A nivel mundial, la tasa de mortalidad en población comprendida entre los 15 y 60 años se redujo sustancialmente durante el último siglo, pasando de 394 muertes por mil habitantes en 1950 a la actual cifra de 138 en 2019<sup>200</sup>. Los progresos han sido especialmente relevantes en torno a la mortalidad infantil, que se redujo un 80% entre 1950 y 2019, hasta situarse actualmente en 28 fallecimientos por 1.000 niños menores de cinco años.

En España, la mortalidad ha seguido también una tendencia descendente, con un pequeño repunte en el año 2020 motivado por la pandemia producida por la COVID-19. Entre las mujeres adultas, la tasa de mortalidad se redujo un 66% entre 1960 y 2020, hasta situarse en 38 casos por 1.000 mujeres. Entre los hombres, la tasa de mortalidad es superior a la de las mujeres en todo el periodo, aunque también ha mantenido una reducción constante, en este caso del 58%. La mortalidad en hombres dobla a la de mujeres, siendo de 74 casos por cada mil habitantes (Figura 79)<sup>201,202</sup>.

**FIGURA 79. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD EN ADULTOS POR 1.000 HABITANTES, POR SEXOS, ESPAÑA, 1960-2020**

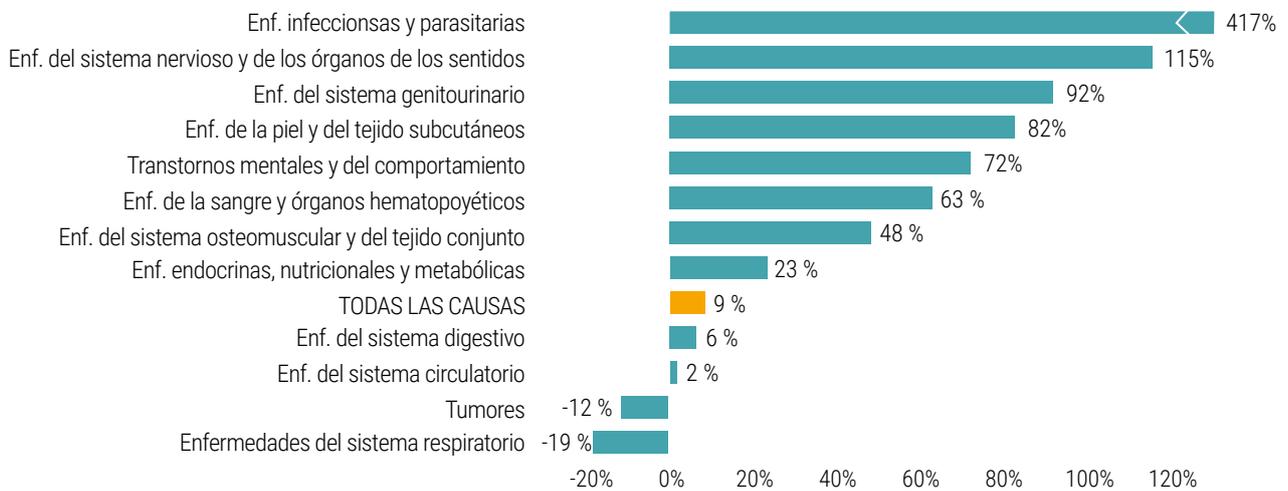


Fuente: elaboración propia a partir de datos del Banco Mundial<sup>201,202</sup>

En cuanto al número de muertes, los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) exponen que en el año 2022 se produjeron 464.417 muertes en España, lo que supone 13.500 muertes más que el año anterior y en torno a 104.000 fallecimientos más que en el año 2000 (variación del 28,9%)<sup>203</sup>.

En cuanto a la variación en la tasa de mortalidad según la causa de defunción, se observa que las enfermedades infecciosas y parasitarias han sido el grupo con mayor crecimiento en su tasa de mortalidad (417% desde el año 2000), producido sobre todo por los decesos relacionados con la COVID-19 (más de 31.000 muertes en el año 2022). A este grupo le seguirían las enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos y del sistema genitourinario (crecimiento del 115% y del 92% desde el año 2000, respectivamente) (Figura 80). En el lado opuesto, las enfermedades del sistema respiratorio y las producidas por tumores, han disminuido su tasa de mortalidad desde el año 2000 (Figura 80)<sup>203</sup>.

**FIGURA 80. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD (100.000 HABITANTES) SEGÚN GRUPOS DE CAUSAS DE MUERTE, ESPAÑA, 2000-2022**

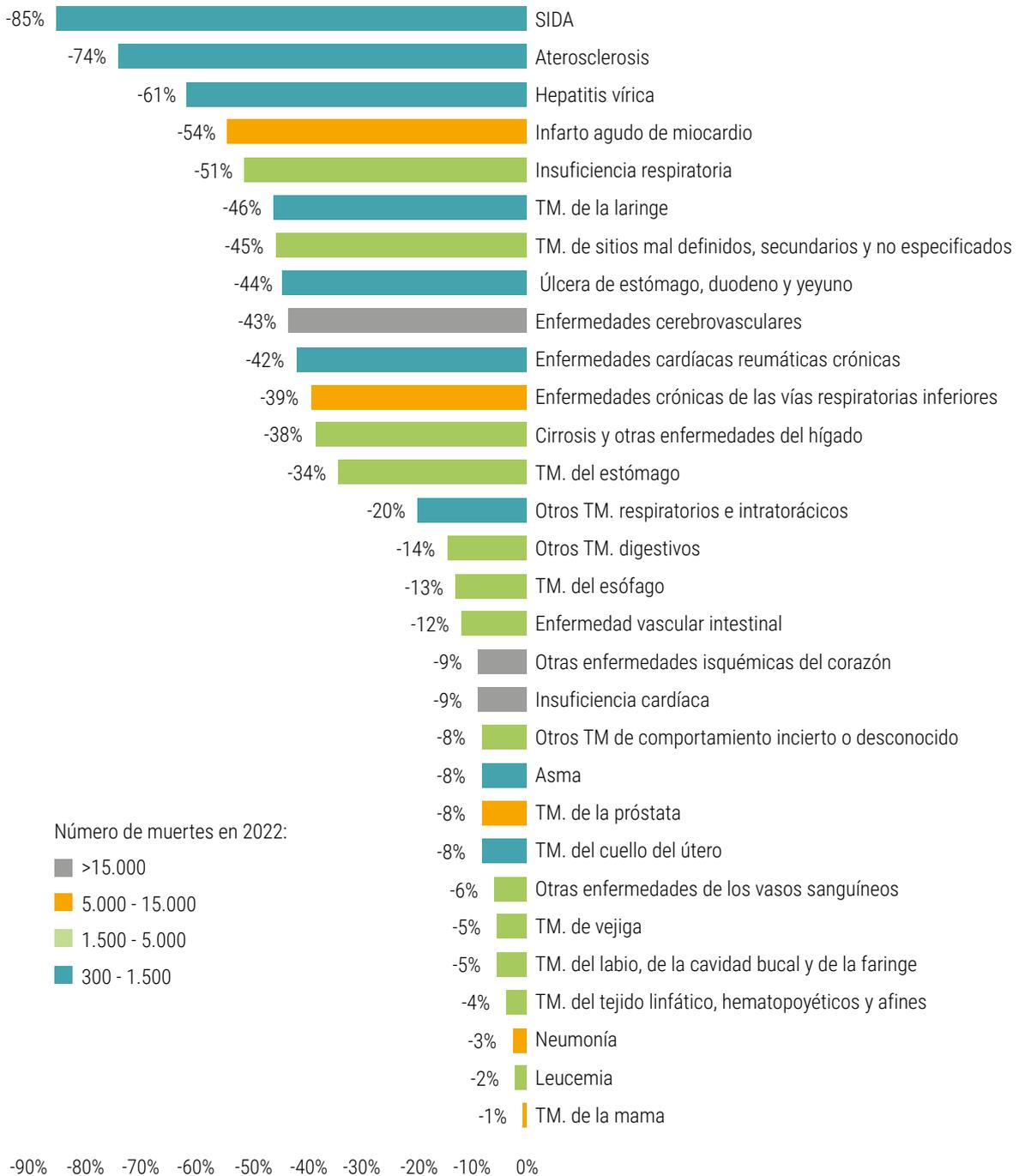


**Nota:** Se representan las causas de defunción no externas recogidas en el CIE-10. No se han considerado las causas de muerte por embarazo/parto, fetales, perinatales, malformaciones congénitas y no clasificadas.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de datos del INE<sup>203</sup>

Analizando más detalladamente las diferentes patologías, se observa que el SIDA, la aterosclerosis y la hepatitis han sido las patologías cuya tasa de mortalidad ha descendido de manera más pronunciada durante el periodo 2000-2022, con una disminución del 85%, 74% y 61%, respectivamente (Figura 81)<sup>203</sup>. Así mismo, destaca la disminución de la mortalidad en enfermedades que suponen más de 15.000 defunciones al año, como es el caso de las enfermedades cerebrovasculares, otras enfermedades isquémicas del corazón y la insuficiencia cardíaca, con una disminución del 43%, 9% y 9%, respectivamente<sup>203</sup>.

**FIGURA 81. CAUSAS NO EXTERNAS DE MUERTE EN LAS QUE DISMINUYÓ LA TASA DE MORTALIDAD (POR 100.000 HABITANTES), ESPAÑA, 2000-2022**



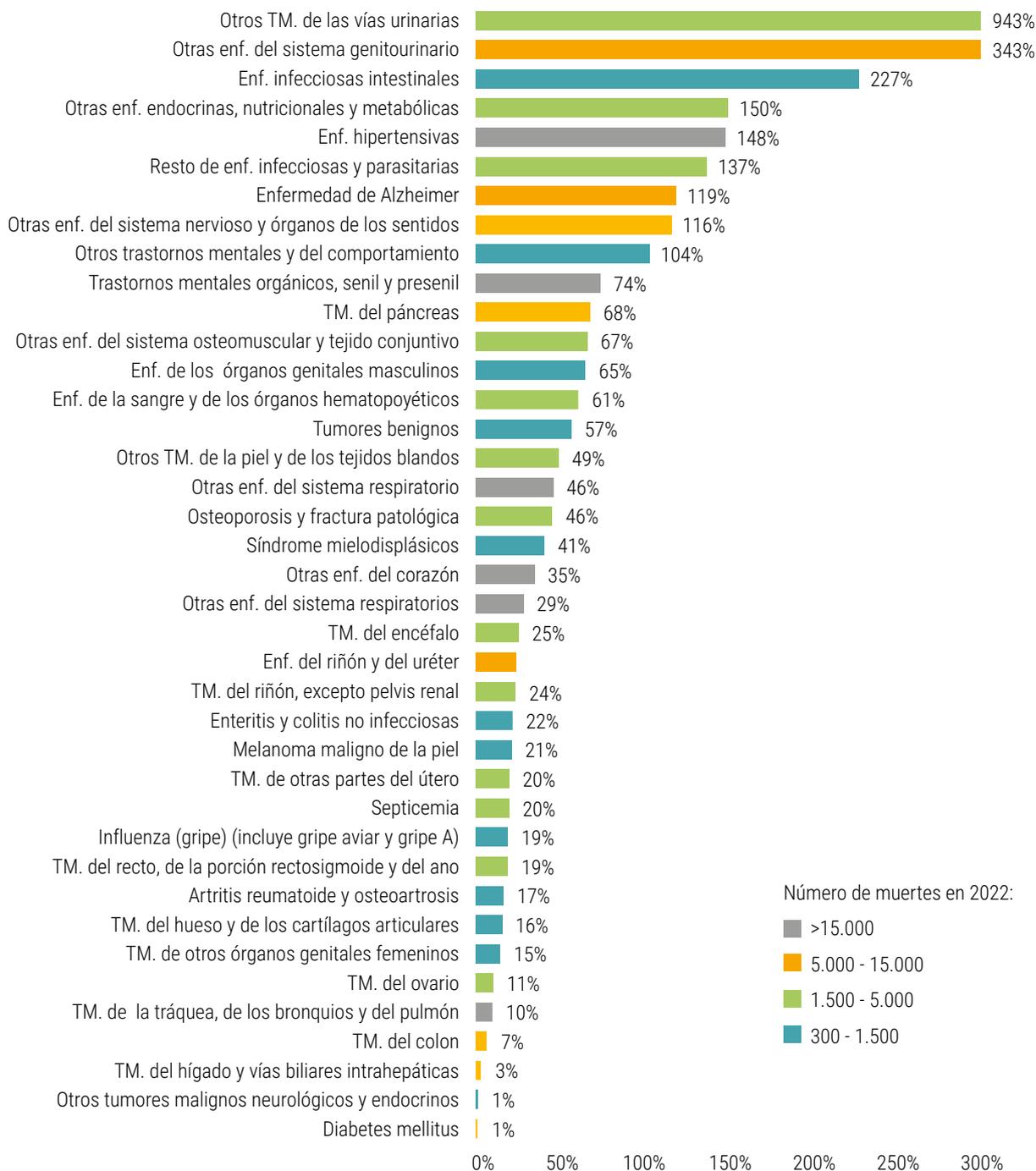
**Nota:** Se representan las causas de defunción no externas recogidas en el CIE-10. No se han considerado las causas de muerte que supusieron menos de 300 muertes en el año 2022 ni las siguientes causas de muerte: COVID-19, embarazo/parto, fetales, perinatales, malformaciones congénitas y no clasificadas.

**Abreviaturas:** TM: Tumor maligno; Enf: Enfermedades

**Fuente:** Elaboración propia a partir de datos del INE<sup>203</sup>

Por el contrario, las patologías cuya tasa de mortalidad más ha aumentado en el periodo 2000-2022 son los tumores relacionados con las vías urinarias, con un aumento de más del 940%, seguido de otras enfermedades del sistema genitourinario (343%) y otras las enfermedades infecciosas intestinales (227%) (Figura 82)<sup>203</sup>.

**FIGURA 82. CAUSAS NO EXTERNAS DE MUERTE EN LAS QUE AUMENTÓ LA TASA DE MORTALIDAD (POR 100.000 HABITANTES), ESPAÑA, 2000-2022**



**Nota:** Se representan las causas de defunción no externas recogidas en el CIE-10. No se han considerado las causas de muerte que supusieron menos de 300 muertes en el año 2022 ni las siguientes causas de muerte: COVID-19, embarazo/parto, fetales, perinatales, malformaciones congénitas y no clasificadas.

**Abreviaturas:** TM: Tumor maligno; Enf: Enfermedades

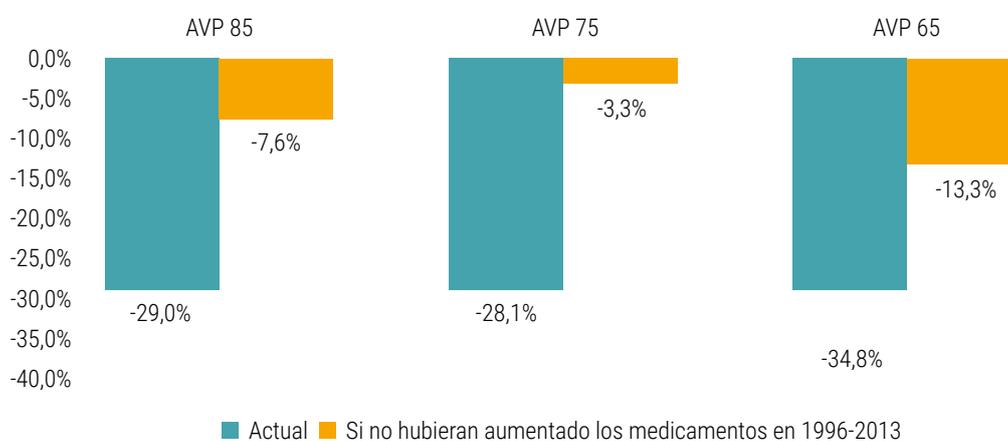
**Fuente:** Elaboración propia a partir de datos del INE<sup>2023</sup>

Otro ejemplo lo encontramos en un estudio publicado en el año 2018, realizado para 9 países de África y Oriente Medio<sup>49</sup>. Según los cálculos realizados por Lichtenberg, y analizando la mortalidad prematura generada por 17 patologías, cuanto mayor es el número de fármacos comercializados en dichas regiones, mayor es la reducción experimentada en la mortalidad prematura para cada enfermedad. Además, se estima que, en ausencia de los fármacos comercializados desde 1992, se habrían perdido 2,8 millones de años de vida potencial

adicionales antes de la edad de 75 años, lo que equivale a cerca de la mitad de la reducción experimentada en el periodo 1992-2015 en la región. Así mismo, a los nuevos medicamentos se les atribuye en torno a un tercio de la reducción en la tasa de mortalidad prematura de la región durante el periodo analizado.

Estudios más recientes (publicados en 2022) realizados en Australia y Suiza, han demostrado también el impacto de los medicamentos en la mortalidad y los años de vida perdidos. En Australia la disminución de los años de vida perdidos (AVP) antes de los 85 años fue del 29,0%, frente al 7,6% si no se hubieran comercializado medicamentos en el país durante el periodo 1996-2013. Estas cifras son similares para AVP75 (28,1% frente a 3,3%) y para AVP65 (34,8% frente a 13,3%) (Figura 83). En el caso de AVP75 y AVP65, esta disminución asociada a los medicamentos sería del 88% y 62%, respectivamente<sup>56</sup>.

**FIGURA 83. CAMBIO EN LOS AÑOS DE VIDA PERDIDOS ANTES DE LOS 85, 75 Y 65 AÑOS, ACTUAL FRENTE A ESTIMADA SI NO SE HUBIERAN INCREMENTADO EL NÚMERO DE MEDICAMENTOS EN EL PAÍS, AUSTRALIA, 2002-2019**



**Abreviaturas:** AVP: años de vida perdidos

**Fuente:** Lichtenberg (2022)<sup>56</sup>

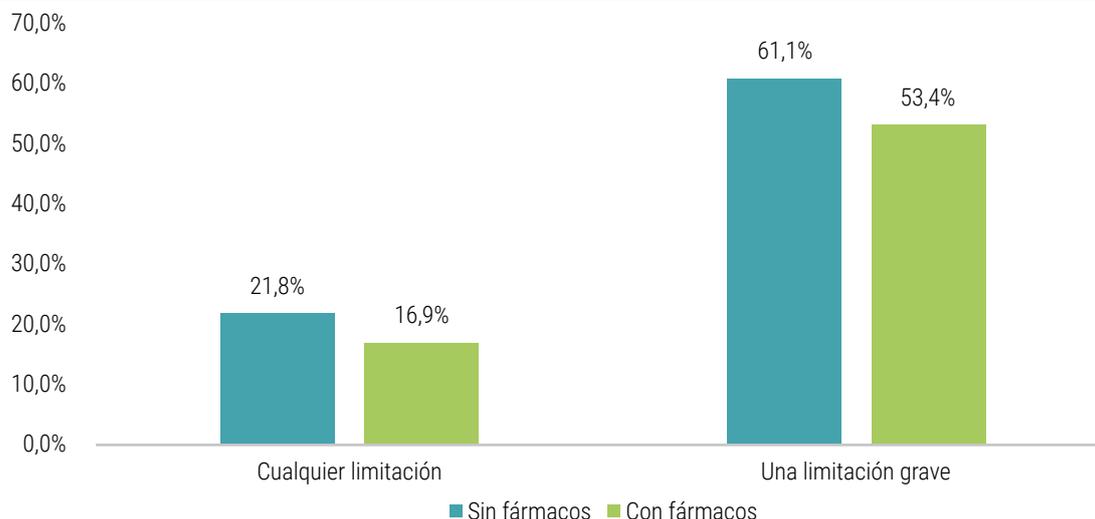
En el caso de Suiza, las estimaciones de Lichtenberg muestran que el número de años de vida potencial perdidos (AVPP) antes de los 85, 75 y 65 años está inversamente relacionado con el número de medicamentos registrados 6-9, 3-9 y 0-9 años antes, respectivamente. Es decir, a mayor número de medicamentos lanzados entre 6 y 9 años antes, menor es el número de AVPP antes de los 85 años. Así mismo, las nuevas terapias registradas durante el período 1990-2011 están asociadas a una reducción de 257 mil años de AVPP antes de los 85 años. Esta reducción sería de 163 mil años y 102 para los AVPP antes de los 75 y 65 años, respectivamente<sup>204</sup>.

Uno de los últimos estudios publicados por Lichtenberg se centró en medir el efecto de los medicamentos, tanto nuevos (comercializados después de 2002) como antiguos (comercializados con anterioridad a 2003) en Tailandia. El estudio estima que la entrada de un nuevo medicamento para una determinada patología en el país asiático redujo un 25% el número de muertes por esa enfermedad dos años después. Así mismo, la entrada de un medicamento antes de 2003 habría reducido el número de muertes dos años después en un 5%<sup>205</sup>.

Por otra parte, además el impacto de los nuevos medicamentos no solo es importante como factor determinante en la reducción de la mortalidad y el aumento de la esperanza de vida, sino que también es importante tener en cuenta su beneficioso impacto sobre la calidad de vida de los pacientes. Algunos trabajos han ejemplificado esta contribución analizando el efecto que han tenido ciertos fármacos comercializados sobre los años de vida ajustados por discapacidad. Así, según un estudio realizado en 11 países europeos, el lanzamiento de diferentes fármacos en 31 patologías durante el periodo 1982-2015 redujo la probabilidad de

sufrir una limitación severa en 4,9 puntos porcentuales, pasando de 21,8% a 16,9% (Figura 84). Por otro lado, el lanzamiento de fármacos redujo el número medio de limitaciones para realizar actividades cotidianas en un 29%, con un efecto positivo en el índice de calidad de vida y bienestar<sup>206</sup>.

**FIGURA 84. PROBABILIDAD DE SUFRIR CUALQUIER TIPO DE LIMITACIÓN O UNA LIMITACION GRAVE EN FUNCIÓN DE LOS FÁRMACOS COMERCIALIZADOS EN 1982-2015, 11 PAÍSES EUROPEOS**



Fuente: elaboración propia a partir de Lichtenberg (2019)<sup>206</sup>

Estudios similares han sido realizados en diferentes países con resultados similares. Por ejemplo, cabe destacar otros estudios recientes sobre este tema, realizados en este caso para Canadá e Irlanda, respectivamente. En el trabajo aplicado a Canadá se estima que los medicamentos lanzados entre 1986 y 2001 redujeron en 2,3 millones (un 21% del total) los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)<sup>i</sup> correspondientes a 2016, reduciendo en un 28% los años de vida perdidos (AVP) y en un 16% la duración promedio de días ingresados en hospital<sup>55</sup>. Por su parte, el estudio realizado en Irlanda cuantificó en 234.600 los años de vida ajustados por discapacidad evitados anualmente gracias a los fármacos comercializados entre 1983 y 1997 en el país, lo que equivale a una reducción del 22,1%<sup>208</sup>.

## ANÁLISIS POR PATOLOGÍA

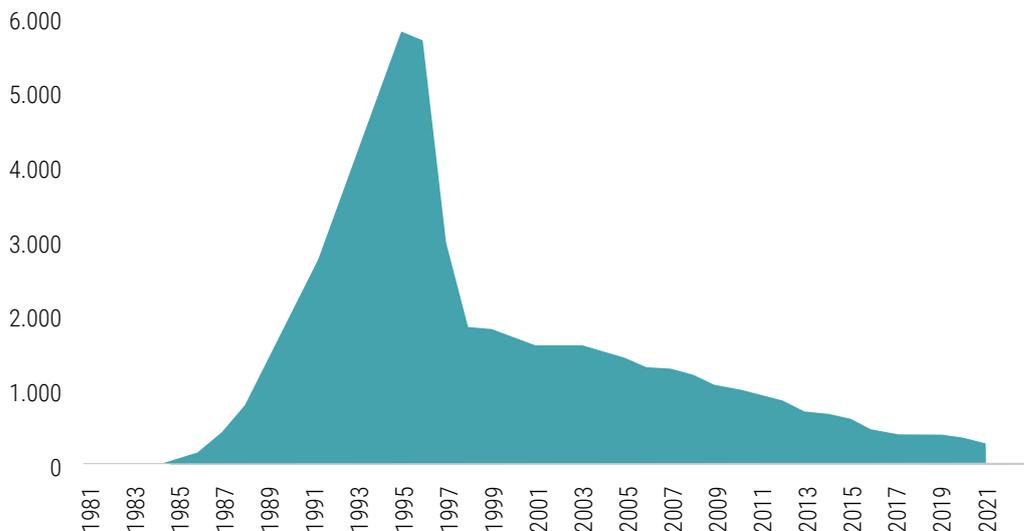
### VIH / SIDA

La infección por VIH ha sido uno de los problemas de salud más importantes del siglo XX, habiéndose cobrado más de 40 millones de vidas desde 1981 hasta la fecha. Se estima que, en 2022, alrededor de 630.000 personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con el SIDA. A finales de ese año había aproximadamente 39 millones de personas infectadas globalmente por el VIH, y se produjeron 1,3 millones de nuevas infecciones<sup>209</sup>. En España, el número de personas que actualmente viven con el VIH se cifra en 162.000, con 2.786 nuevos casos anuales diagnosticados y un total de 306 muertes anuales (un 16% menos que el año anterior)<sup>210-212</sup>.

En España, la epidemia del SIDA alcanzó su cénit a mediados de la década de los 90, con casi 6.000 muertes al año y una incidencia de casi 7.500 nuevos casos anuales. A partir de 1996, la tendencia se revierte drásticamente y se experimenta un rápido descenso tanto en el número de nuevos casos reportados como en el número de muertes anuales producidas (Figura 85)<sup>211</sup>.

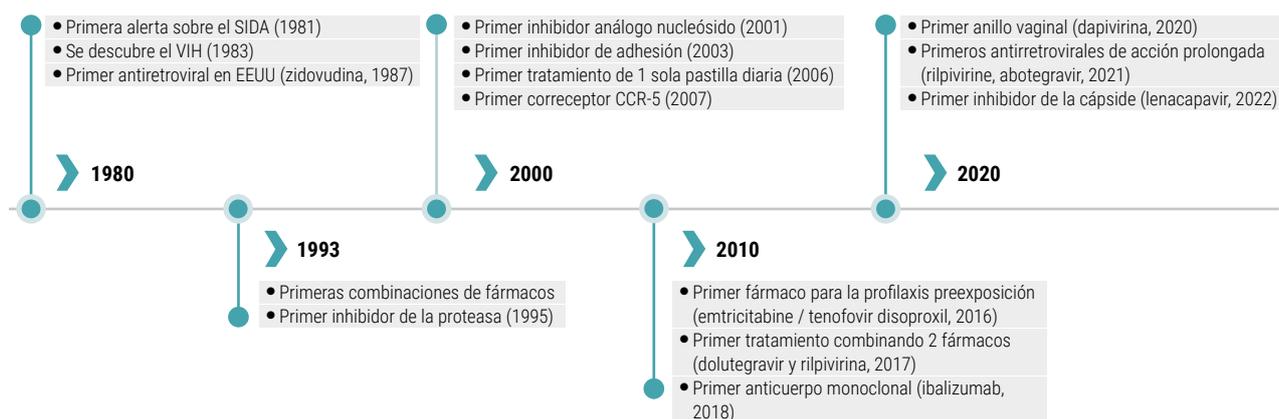
<sup>i</sup> AVAD: Expresa años de vida perdidos por muerte prematura, y años vividos con una discapacidad de severidad y duración especificadas. Un AVAD es, por tanto, un año de vida saludable perdido<sup>207</sup>.

FIGURA 85. EVOLUCIÓN DE LAS DEFUNCIONES POR SIDA EN ESPAÑA, 1981-2021

Fuente: Elaboración propia a partir del ISCIII (2023)<sup>211</sup>

Aunque en la actualidad la infección por VIH sigue sin tener cura, el SIDA es una de las enfermedades en cuyo tratamiento ha habido un mayor progreso durante los últimos 25 años. Las principales innovaciones terapéuticas en el ámbito del VIH se produjeron a partir de 1995 (Figura 86)<sup>213</sup>, conocida como la “Era HAART” (*High Active Anti-Retroviral Therapy* o Terapia Antirretroviral de Gran Actividad). Destacan la aprobación del primer inhibidor de la proteasa (en 1995), el primer inhibidor análogo nucleósido (2001), el primer inhibidor de adhesión (2003), el primer tratamiento de una sola pastilla al día (2006), el primer correceptor CCR-5 (2007) y el primer fármaco para la profilaxis preexposición o “PrEP” (*pre-exposure prophylaxis medicines*) (2012)<sup>214</sup>.

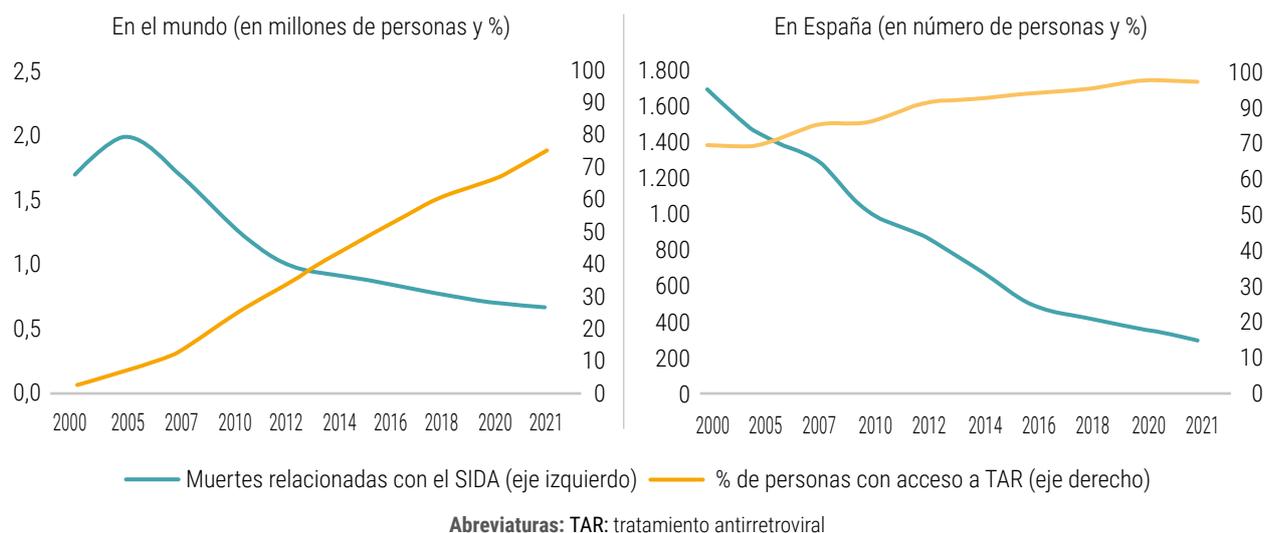
FIGURA 86. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA EL VIH/SIDA, 1980-2023

Fuente: Elaboración propia a partir de ONUSIDA (2023)<sup>213</sup>, FDA y EMA

La detección temprana del VIH y la disminución de su propagación fueron establecidos como uno de los Objetivos del Milenio de las Naciones Unidas<sup>215</sup>. Para el año 2030, el objetivo es alcanzar un 95% de personas diagnosticadas; un 95% de personas diagnosticadas en tratamiento; y un 95% de casos tratados con carga viral indetectable. Actualmente, España supera el segundo de esos objetivos, con un cumplimiento del 97%, y está más cerca del primero (se estima que el 7,5% de quienes viven con VIH no han sido diagnosticadas) que del tercero (hay casi un 10% de los pacientes tratados que no logra la supresión de la carga viral)<sup>216</sup>.

Los avances en el tratamiento antirretroviral han potenciado la prevención de su transmisión, ralentizado su progresión y aumentado la supervivencia y calidad de vida, propiciando que el VIH/SIDA pase de ser una enfermedad aguda y fatal a corto plazo a convertirse en una condición crónica en la que los afectados pueden llevar una vida prácticamente normal. El acceso a estos tratamientos se correlaciona de manera clara con la reducción de muertes causadas por esta enfermedad (Figura 87).

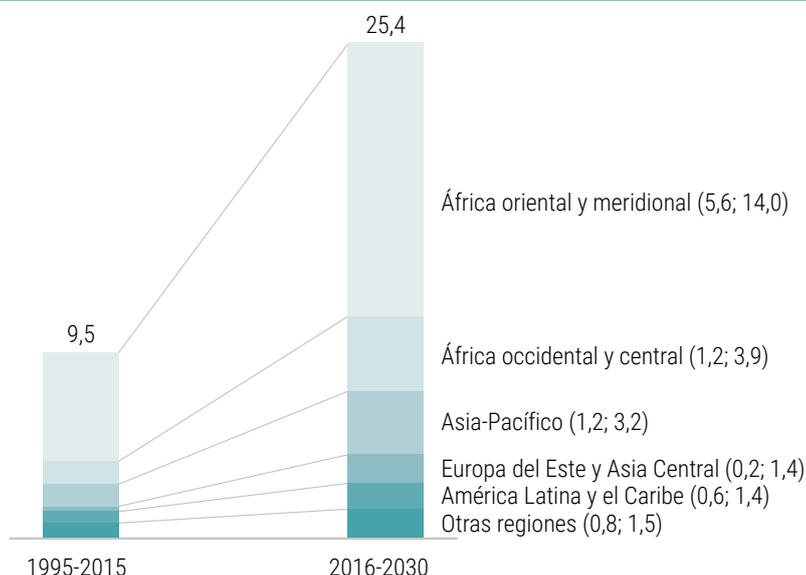
**FIGURA 87. RELACIÓN ENTRE EL ACCESO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y EL NÚMERO DE MUERTES RELACIONADAS CON EL SIDA. GLOBAL Y ESPAÑA, 2000-2021**



**Fuentes:** Elaboración propia a partir de ONUSIDA (2023)<sup>217</sup> y el Instituto de Salud Carlos III (2022)<sup>218</sup> y (2023)<sup>219</sup>

Diversos estudios han analizado el impacto, de manera agregada, de la utilización de los tratamientos antirretrovirales (TAR) sobre el número de muertes evitadas. Así, se estima que el número de muertes evitadas globalmente por los TAR entre 1995 y 2015 fue de 9,5 millones, y se espera que, hasta 2030, la utilización de estos fármacos evite unos 25,4 millones de muertes más, la mayor parte de ellas en África (Figura 88)<sup>220</sup>.

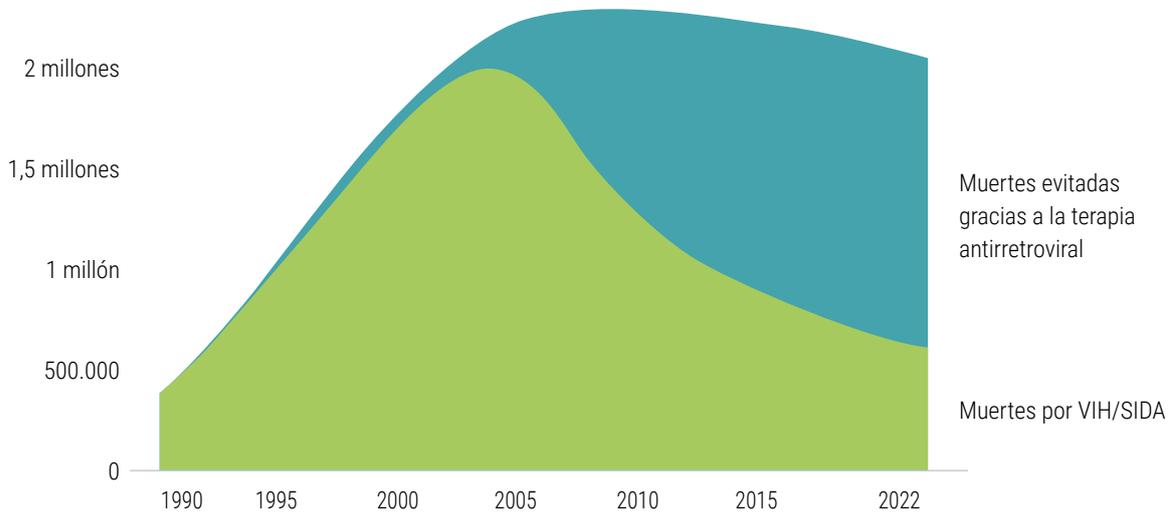
**FIGURA 88. ESTIMACIONES DEL NÚMERO DE MUERTES POR SIDA EVITADAS POR EL TRATAMIENTO CON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, GLOBAL, 1995-2030 (MILLONES)**



**Fuente:** Elaboración propia a partir de Forsythe (2019)<sup>220</sup>

Estimaciones más recientes indican que el tratamiento del VIH ha evitado en el mundo casi 21 millones de muertes relacionadas con el SIDA entre 1996 y 2022 (Figura 89). Sin la terapia antirretroviral, más del doble de personas habrían muerto de VIH/SIDA<sup>214,221</sup>.

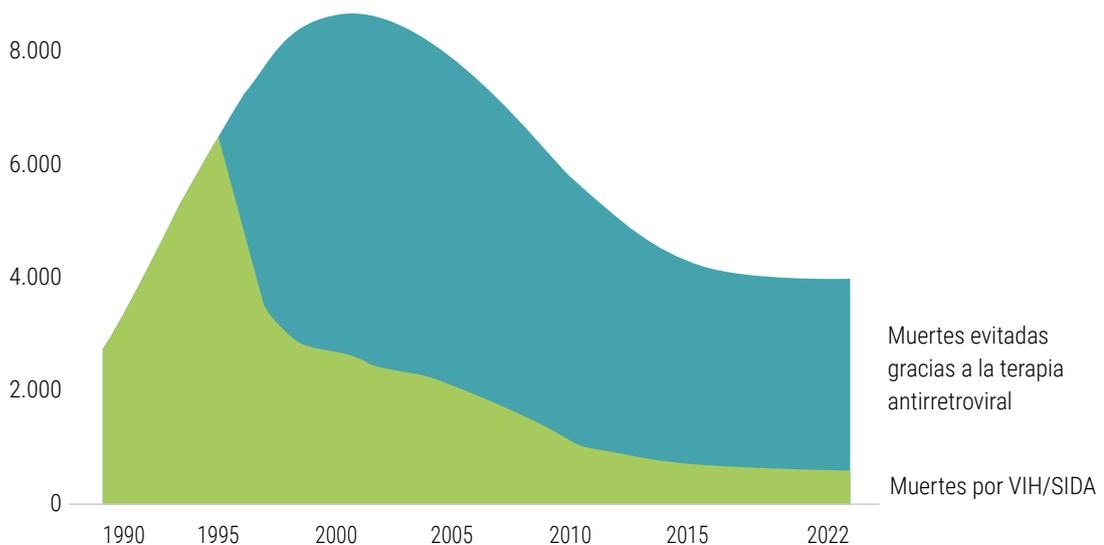
**FIGURA 89. NÚMERO DE MUERTES RELACIONADAS CON EL SIDA EN EL ESCENARIO ACTUAL VERSUS EL ESCENARIO SIN TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN EL MUNDO, 1990-2022**



Fuente: ONUSIDA (2023)<sup>214</sup> y Our World in Data (2023)<sup>221</sup>

Según las estimaciones de ONUSIDA, el uso de antirretrovirales habría evitado en España unas 122.000 muertes entre 1995 y 2022 (Figura 90)<sup>221</sup>.

**FIGURA 90. NÚMERO DE MUERTES RELACIONADAS CON EL SIDA EN EL ESCENARIO ACTUAL VERSUS EL ESCENARIO SIN TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN ESPAÑA, 1990-2022**



Fuente: Our World in Data (2023)<sup>221</sup>

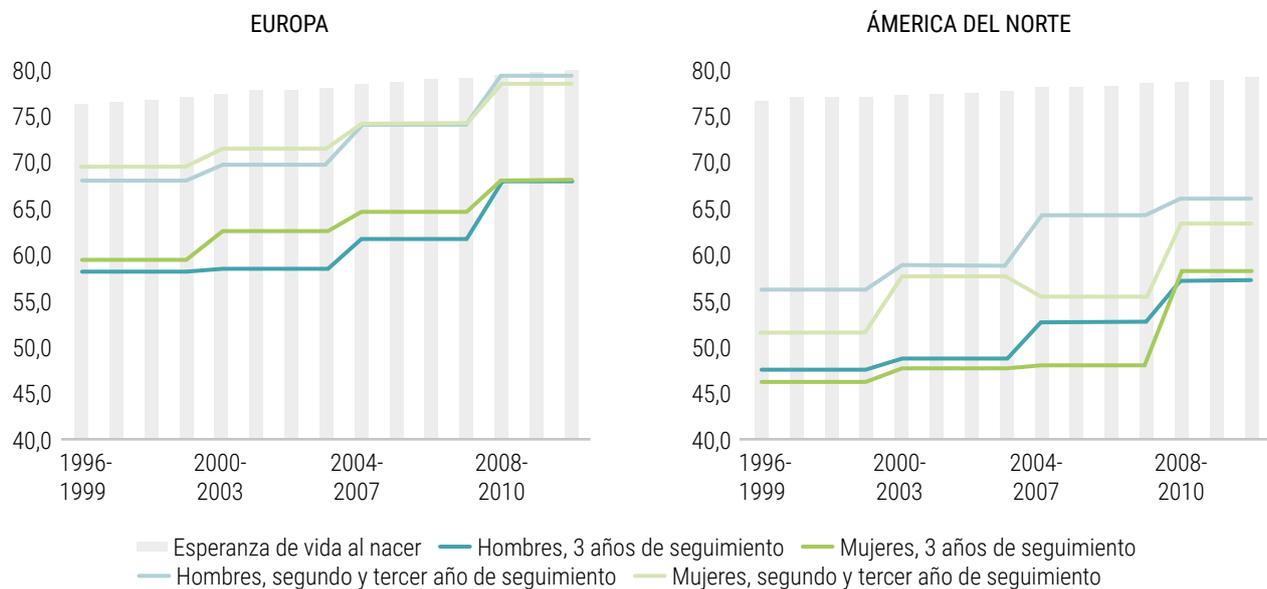
Igualmente, distintos estudios han analizado los efectos de la implementación de las TAR sobre la supervivencia a 10 años de los pacientes infectados por VIH. Por ejemplo, Pierre et al. (2016) estimaron, en uno de los mayores estudios de larga duración, con 910 pacientes (la mitad de los cuales vivía en situación de extrema pobreza),

que la tasa de supervivencia a 10 años de las personas tratadas con TAR oscilaba entre el 63% y 71%<sup>222</sup>. Por su parte, un metaanálisis realizado a partir de datos de 57 estudios y 294.662 participantes obtuvo conclusiones similares. Según lo observado, la mayoría de los pacientes (un 61%) que desarrollan el SIDA sobrevivirán durante un periodo de más de 10 años gracias a la utilización de las TAR. En cambio, más de la mitad de los pacientes que no reciben TAR morirán antes de los 2 años desde la infección por esta enfermedad<sup>223</sup>.

En todo caso, y pese al tratamiento, la mortalidad en los pacientes infectados por VIH sigue siendo más alta que la de los no infectados. En concreto, según dos estudios observacionales que han analizado datos de un total de 102.723 pacientes en el Reino Unido y Canadá, en un periodo de 15 años, la tasa de mortalidad de estas personas era de 3 a 6 veces mayor que de la población general<sup>224,225</sup>.

El diagnóstico precoz de la enfermedad es clave para aumentar la esperanza de vida de los pacientes con VIH. Esto queda patente en trabajos como el de Trickey et al. (2017) que estimaron la esperanza de vida en pacientes de 18 cohortes de Europa y América del Norte<sup>226</sup>. Observaron que el diagnóstico precoz (representado por los pacientes estudiados en el último periodo del análisis, 2008-2010) estaba correlacionado con un aumento de la esperanza de vida, y basado en las estimaciones realizadas a partir de los datos del segundo y tercer año de tratamiento, la esperanza de vida de los pacientes en Europa alcanzaba los mismos niveles que los de la población general (Figura 91)<sup>226</sup>.

**FIGURA 91. COMPARACIÓN ENTRE LA EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA DE PACIENTES INFECTADOS CON VIH CON LA DE LA POBLACIÓN GENERAL, POR SEXO Y PERIODO DE INICIACIÓN, EUROPA Y AMÉRICA DEL NORTE, 1996-2010**

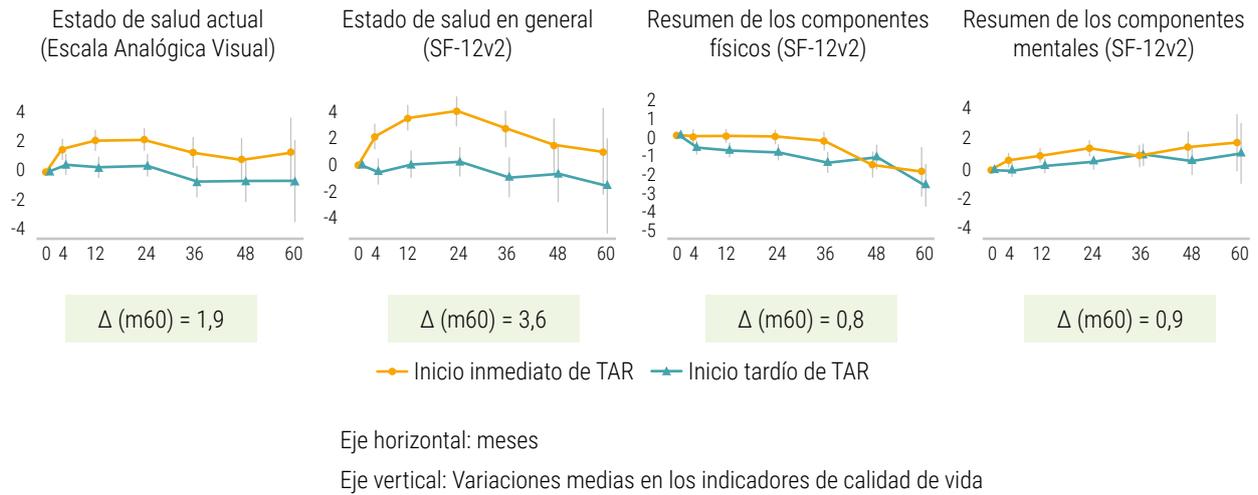


Fuente: Elaboración propia a partir de Trickey (2017)<sup>226</sup> y Banco Mundial (2018)<sup>227</sup>

Por su parte, las nuevas terapias no solo han mejorado las cifras de mortalidad y esperanza de vida, sino también la morbilidad y calidad de vida de los pacientes. La inmunodeficiencia que ocasiona el VIH da lugar a infecciones y otro tipo de enfermedades, también denominadas eventos no asociados al SIDA (ENAS), que merman la calidad de vida de los pacientes seropositivos. Los ENAS son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad de los pacientes con VIH/SIDA, especialmente los relacionados con eventos psiquiátricos, hepáticos, tumorales, cardiovasculares y renales<sup>228,229</sup>. Un estudio realizado en España con pacientes seropositivos tratados con TAR por primera vez sugiere que dicha terapia ejerce un efecto beneficioso en la incidencia de ENAS, de una manera especial sobre los eventos psiquiátricos y renales<sup>229</sup>.

Por otro lado, el efecto sobre la calidad de vida será mayor cuanto más anticipadamente se administre el tratamiento. Así, un estudio aleatorizado, realizado con 4.684 participantes en 35 países, en un periodo de 5 años de seguimiento, observó que el inicio inmediato del TAR en pacientes infectados por VIH tiene efectos positivos sobre la calidad de vida frente a un inicio tardío. Las diferencias medias observadas entre ambos grupos eran mayores (1,9-3,6 puntos) en los indicadores relacionados con el estado de salud, y más modestas (0,8-0,9 puntos), aunque significativas, en los componentes físico y mental (Figura 92)<sup>230</sup>.

**FIGURA 92. MEJORÍAS EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON VIH EN FUNCIÓN DEL INICIO DEL TAR. GLOBAL, SEGUIMIENTO DE 5 AÑOS**

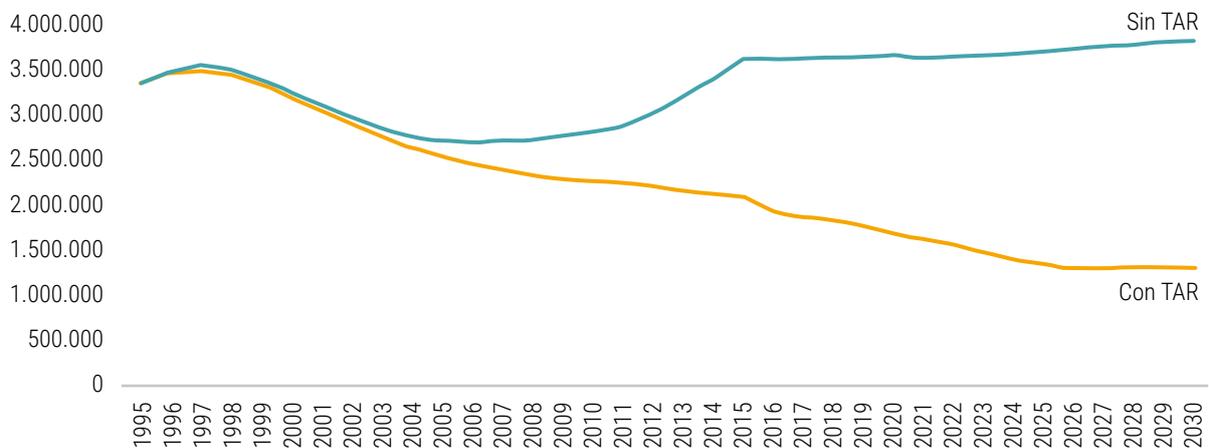


**Notas:** SF-12v2: Cuestionario de salud SF-12 versión 2. TAR: tratamiento antirretroviral.

**Fuente:** Lifson (2017)<sup>230</sup>

Además de los beneficios mencionados anteriormente, relacionados con la mortalidad, esperanza de vida y calidad de vida, la aparición de los TAR también ha beneficiado la prevención del VIH, evitando nuevos casos. Así, se estima que los TAR han evitado un total de 7,9 millones de infecciones por VIH a nivel mundial en el periodo comprendido entre 1995 y 2015, y que entre 2016 y 2030, estos medicamentos habrán evitado 32,3 millones de nuevas infecciones, si se cumplen los Objetivos del Milenio (Figura 93)<sup>220</sup>.

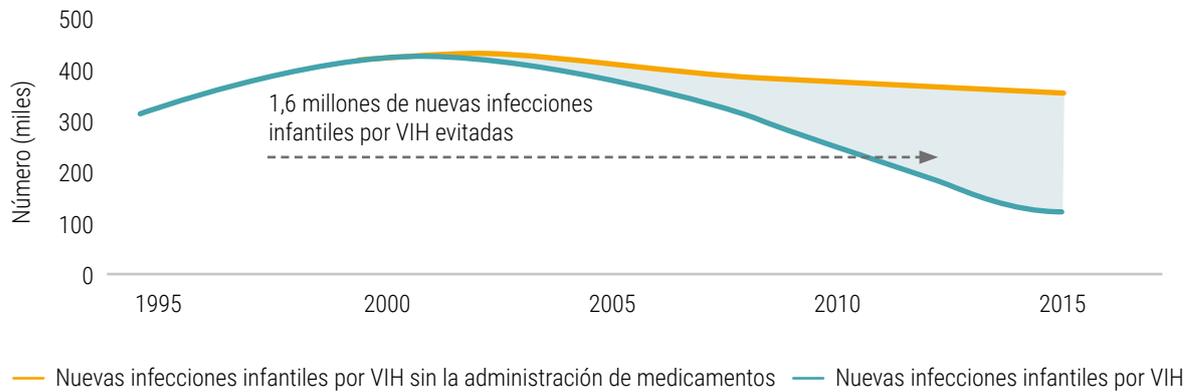
**FIGURA 93. EVOLUCIÓN DE LAS NUEVAS INFECCIONES POR VIH CON Y SIN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL. GLOBAL, 1995-2030**



**Fuente:** Forsythe (2019)<sup>220</sup>

Por otro lado, en el periodo comprendido entre 2000-2015, los TAR evitaron también que 1,6 millones de niños nacieran siendo portadores de la enfermedad, ya que el control de la carga viral asociado al tratamiento materno durante el embarazo previene la transmisión vertical de la enfermedad (Figura 94)<sup>231</sup>.

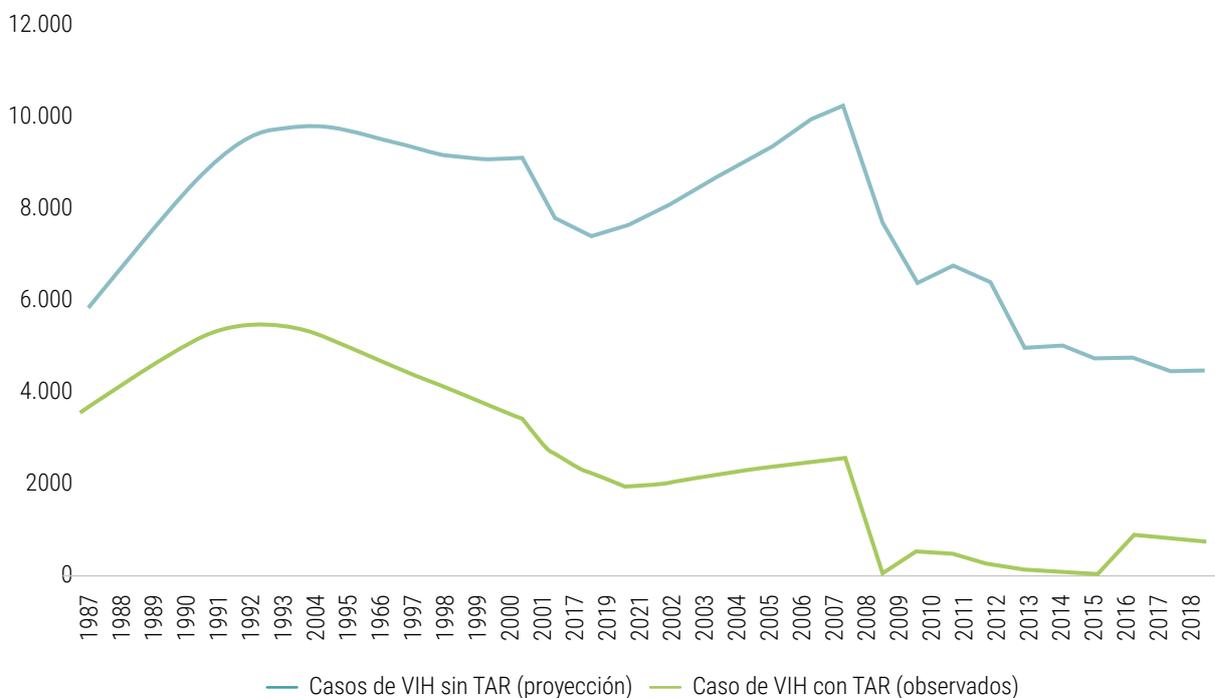
**FIGURA 94. COMPARACIÓN DE LAS NUEVAS INFECCIONES DE VIH EN NIÑOS DE 0 A 14 AÑOS CON Y SIN TAR. GLOBAL, 1995-2015**



Fuente: IQVIA (2018)<sup>231</sup>

En España, se estima que, durante el periodo 1987-2018, el tratamiento antirretroviral ha evitado 323.651 muertes por SIDA, 500.129 casos de sida y 161.417 casos de VIH (Figura 95)<sup>232</sup>.

**FIGURA 95. CASOS DE VIH CON TAR (OBSERVADOS) Y SIN TAR (ESTIMADOS) EN ESPAÑA, 1987-2018**



Abreviaturas: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TAR: tratamiento antirretroviral

Fuente: Pérez-Elías (2022)<sup>232</sup>

En el periodo más reciente, los avances en el desarrollo de nuevos fármacos se han traducido en la aprobación de cinco medicamentos por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU (FDA) y de

la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En 2017, se introdujo el primer tratamiento para el VIH con la combinación de dos fármacos (dolutegravir y rilpivirina) en lugar del habitual tratamiento con tres fármacos. Esto ha permitido minimizar la exposición acumulada a medicamentos causantes del incremento del riesgo a largo plazo de fracturas, osteoporosis, trastornos renales y metabólicos, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad cardiovascular o enfermedades hepáticas<sup>233,234</sup>.

En el año de 2018, se aprobaron 3 nuevos fármacos. Uno de ellos, el ibalizumab, está indicado para pacientes con resistencia a múltiples tratamientos. Su eficacia ha quedado demostrada en un ensayo clínico realizado con 40 pacientes con VIH que habían sido tratados con múltiples TAR anteriormente, sin la obtención de mejorías. Tras 25 semanas de tratamiento, se observó una reducción de la carga viral en el 83% de los pacientes tratados, y en el 43-44% de los pacientes se encontraron niveles de VIH indetectables (<50 copias/ml)<sup>235</sup>.

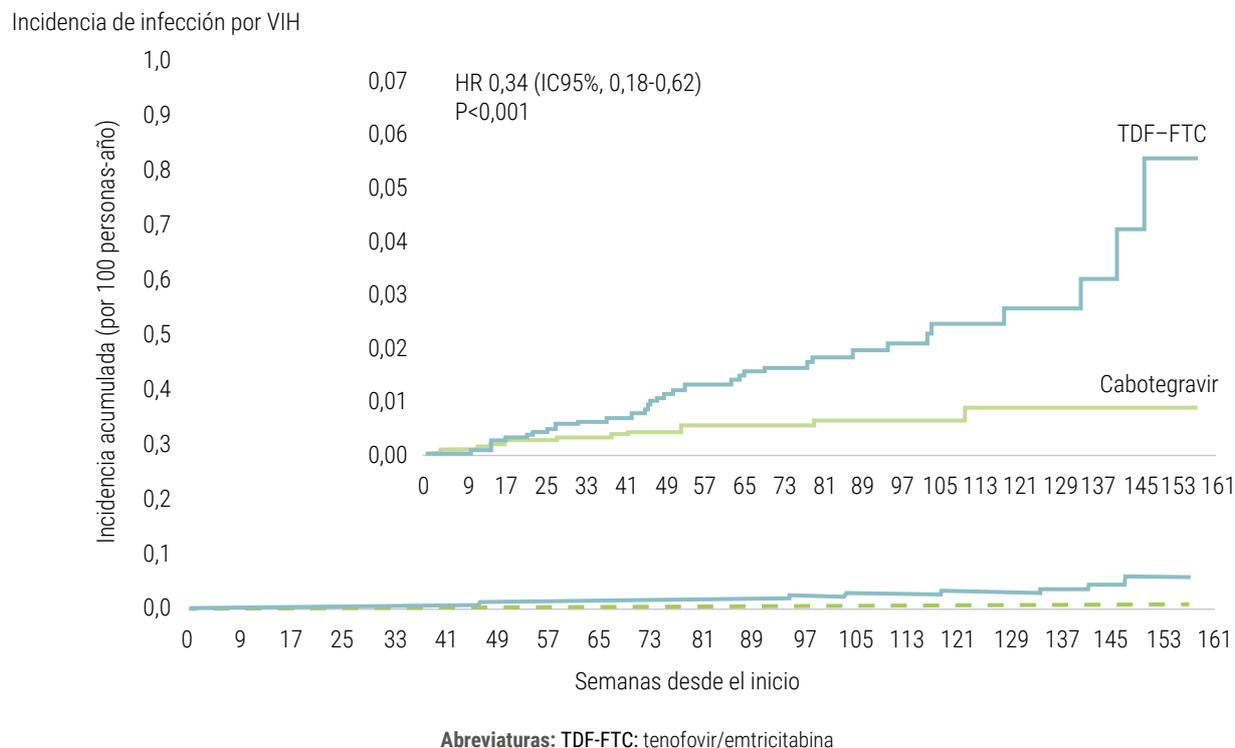
Por su parte, en 2018 también se aprobó una combinación de 3 compuestos (bictegravir sodio, emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato), cuyo tratamiento está indicado para adultos infectados por el VIH sin tratamiento previo, o virológicamente suprimidos. En los ensayos clínicos realizados con casi 2.500 pacientes en más de 10 países (incluyendo España), con periodos de entre 1 y 3 años de seguimiento, la combinación ha demostrado la no-inferioridad al tratamiento estándar en eficacia, medida por la supresión de la carga viral, presenta una alta barrera al desarrollo de resistencias y un perfil favorable de interacciones farmacológicas<sup>236-238</sup>.

En 2019 se introduce una nueva combinación de dos fármacos (dolutegravir sodio y lamivudina), como un único comprimido a dosis fija indicado para personas sin tratamiento de TAR previo. Este régimen simplificado brinda a los pacientes una eficacia no-inferior al tratamiento estándar, así como una menor exposición acumulativa a los medicamentos y a sus toxicidades, además de la comodidad que aporta el tratamiento con un único comprimido<sup>239</sup>.

La profilaxis preexposición (PrEP) es una intervención biomédica dirigida a prevenir la transmisión del VIH en personas seronegativas con alto riesgo de contraer la infección. Las directrices de la OMS recomiendan el uso diario de PrEP tanto para hombres como para mujeres que corren un riesgo considerable de contraer el VIH<sup>240</sup>. A finales de 2019, se autorizó en España la financiación de la profilaxis preexposición (PrEP) con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, como estrategia de prevención de la infección por el VIH en población de alto riesgo. Según un estudio en vida real realizado en Francia, la efectividad de este tratamiento aumentó con el grado de consumo, oscilando entre el 18% (IC95%: -18 a 43) para el consumo bajo, el 69% (IC95%: 41 a 84) para el consumo intermedio y el 93% (IC95%: 84 a 97) para el consumo alto. La eficacia de la PrEP alcanzó el 86% (IC95%: 78 a 92) si se excluían los periodos posteriores a la interrupción de la PrEP<sup>241</sup>.

En 2023, la EMA aprobó cabotegravir en combinación con rilpivirina, el primer tratamiento de profilaxis preexposición inyectable de acción prolongada para la prevención del VIH<sup>242</sup>. Según un ensayo clínico que comparó su eficacia con una alternativa oral diaria en hombres cisgénero y mujeres transexuales que tienen relaciones sexuales con hombres en situación de riesgo en EEUU, con un seguimiento durante 153 semanas, en el grupo de tratamiento la tasa de incidencia de infecciones por VIH fue del 0,41 por 100 personas-año frente a 1,22 por 100 personas-año en el grupo de control (HR de 0,34; IC95% 0,18 a 0,62), con un efecto consistente en todos los subgrupos preespecificados (Figura 96)<sup>243</sup>.

**FIGURA 96. INCIDENCIA ACUMULADA DE INFECCIONES POR VIH (POR 100 PERSONAS-AÑO) ENTRE EL GRUPO TRATADO CON PREP DE ACCIÓN PROLONGADA VERSUS PREP ORAL**



Fuente: Landovitz (2021)<sup>243</sup>

Actualmente, el arsenal terapéutico del VIH/SIDA contiene 65 medicamentos innovadores aprobados por la EMA para el tratamiento de infecciones por VIH. Existen además distintos microbicidas tópicos que reducen la posibilidad de contraer el VIH. Así, la dapivirina (anillo vaginal) probablemente reduce el riesgo de contraer la infección por el VIH: razón de riesgos (RR) 0,71; (Intervalo de Confianza del 95% [IC95%]: 0,57 a 0,89)<sup>244</sup>.

Por lo tanto, aunque sigue sin existir un tratamiento curativo para el VIH, existe un amplio arsenal terapéutico de combinaciones de antirretrovirales orales e inyectables altamente eficaces, que consiguen la supresión del virus y, por tanto, evitan la transmisión y reduce significativamente la morbi-mortalidad asociada a la infección. Los avances más recientes se han dirigido al desarrollo de regímenes simplificados que presentan perfiles de seguridad más favorables, terapias dirigidas a pacientes con infecciones multirresistentes y formulaciones depot que favorecen la adherencia a los tratamientos, así como tratamientos que reducen el riesgo de contagios en población de riesgo no VIH. Además, actualmente hay un centenar de ensayos clínicos en marcha que incluyen nuevos medicamentos dirigidos al tratamiento y la prevención (vacunas) del VIH.

*Los avances en el tratamiento antirretroviral han permitido la prevención de la transmisión del virus VIH, han ralentizado su progresión y han aumentado la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, propiciando que el VIH/SIDA pase de ser una enfermedad aguda y fatal a corto plazo a convertirse en una enfermedad crónica con una buena calidad de vida.*

Trickey (2017)<sup>226</sup> , Lifson (2017)<sup>230</sup> , Forsythe (2019)<sup>220</sup> , Llibre (2018)<sup>233</sup> , Emu (2018)<sup>235</sup> , Cahn (2019)<sup>239</sup>

*En los últimos años, los avances se han dirigido a la simplificación de los regímenes de tratamiento, nuevas formulaciones depot y estrategias de prevención del VIH, que aportan un perfil de seguridad más favorable y una mayor adherencia al tratamiento, lo que supone no solo un beneficio individual, sino que tiene implicaciones en la salud pública.*

Obiero (2021)<sup>244</sup>, Pérez-Elías (2022)<sup>232</sup> ●

## CÁNCER

En las últimas décadas, la investigación ha logrado una comprensión más profunda sobre los mecanismos que desencadenan y hacen progresar las enfermedades oncológicas. Estos hallazgos han propiciado el desarrollo de moléculas específicas para distintas formas de cáncer, así como la mejora de métodos para prevenir, detectar, tratar y curar la enfermedad, conduciendo a mejores resultados en términos de salud.

Recientemente, el progreso más significativo en la lucha contra el cáncer ha estado vinculado al descubrimiento de diversas mutaciones celulares que promueven su desarrollo<sup>245</sup>. Gracias a la identificación de mutaciones celulares y al surgimiento de la medicina de precisión, los tratamientos se están personalizando según las características genéticas de cada paciente y de su tumor, lo que mejora significativamente las tasas de éxito y reduce los efectos secundarios asociados al tratamiento<sup>246</sup>. Además, se han descubierto nuevas vías terapéuticas y se están explorando enfoques innovadores, como el uso de biomarcadores específicos, las terapias avanzadas o las terapias dirigidas, que están allanando el camino hacia una nueva era de la enfermedad.

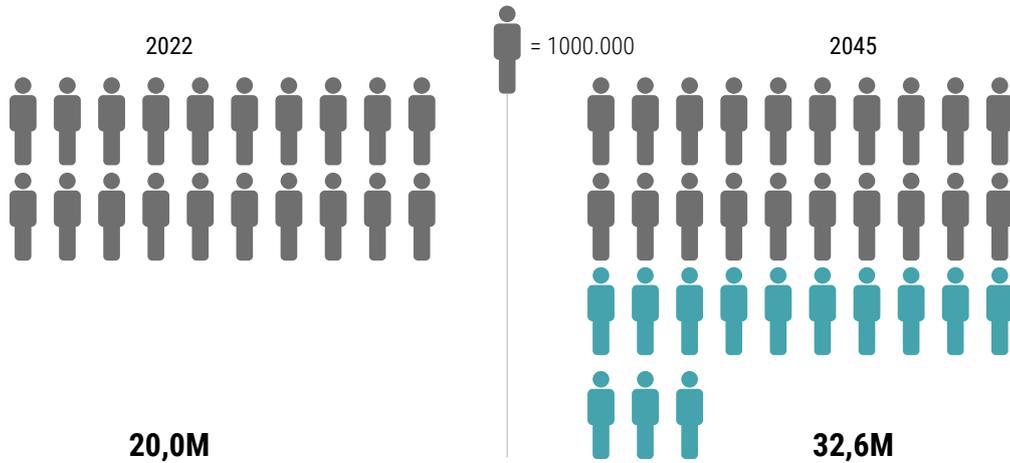
En esta sección examinaremos los avances terapéuticos más significativos en el campo de la oncología, centrándonos en las últimas innovaciones. Comenzaremos por revisar los principales indicadores del cáncer en cuanto a su incidencia, mortalidad y tasa de supervivencia a cinco años. Luego, analizaremos algunos de los fármacos más recientes y revolucionarios en el tratamiento de esta enfermedad, los cuales han representado un importante progreso tanto en la morbi-mortalidad asociada a la enfermedad como de calidad de vida de los pacientes.

### El cáncer en cifras

#### Incidencia

Se estima que en el año 2022 se diagnosticaron 20 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo (incidencia de 2.532 por millón de habitantes) y se espera que el número de casos aumente en las dos próximas décadas hasta alcanzar los 32,6 millones de casos nuevos al año en 2045 (incidencia de 3.835 por millón de habitantes), principalmente debido a los cambios demográficos (Figura 97)<sup>247</sup>.

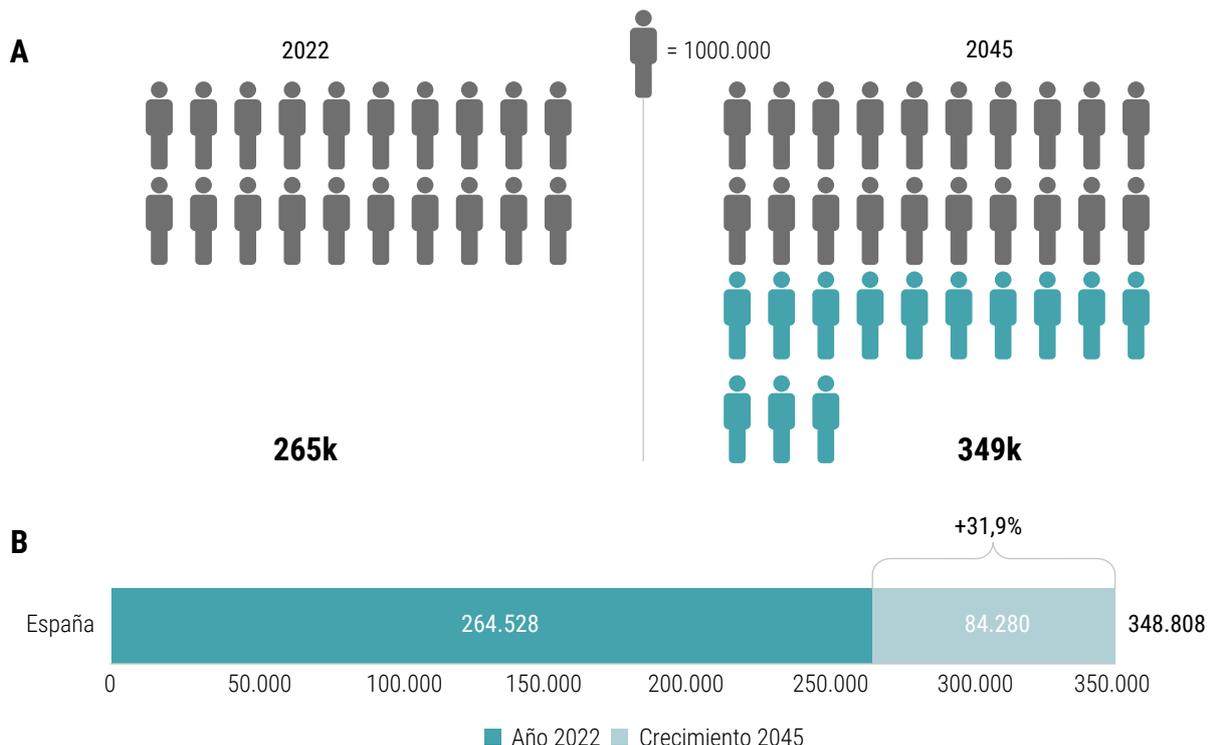
**FIGURA 97. INCIDENCIA ESTIMADA DEL CÁNCER (POR MILLÓN DE HAB.) PARA LOS AÑOS 2022 Y 2045, AMBOS SEXOS, MUNDO**



Fuente: IQVIA (2018)<sup>213</sup>

En España, la incidencia del cáncer también ha sido creciente durante las últimas décadas y se espera que este aumento continúe hasta alcanzar los 349.000 nuevos casos anuales en el año 2045 (incidencia de 7.756 por millón de habitantes), frente a los 265.000 nuevos casos de 2022 (incidencia de 5.638 pacientes por millón de habitantes). Este incremento vendría explicado por la mejora de las técnicas de diagnóstico y, sobre todo, por los cambios demográficos que se espera que se produzcan en España en los próximos años (Figura 98A). De manera más detallada, el incremento en la incidencia del cáncer se estima que alcance el 31,9%, lo que supondría que en 2045 en España se diagnostiquen 84.000 casos de cáncer más que con respecto al año 2022 (Figura 98B)<sup>247</sup>.

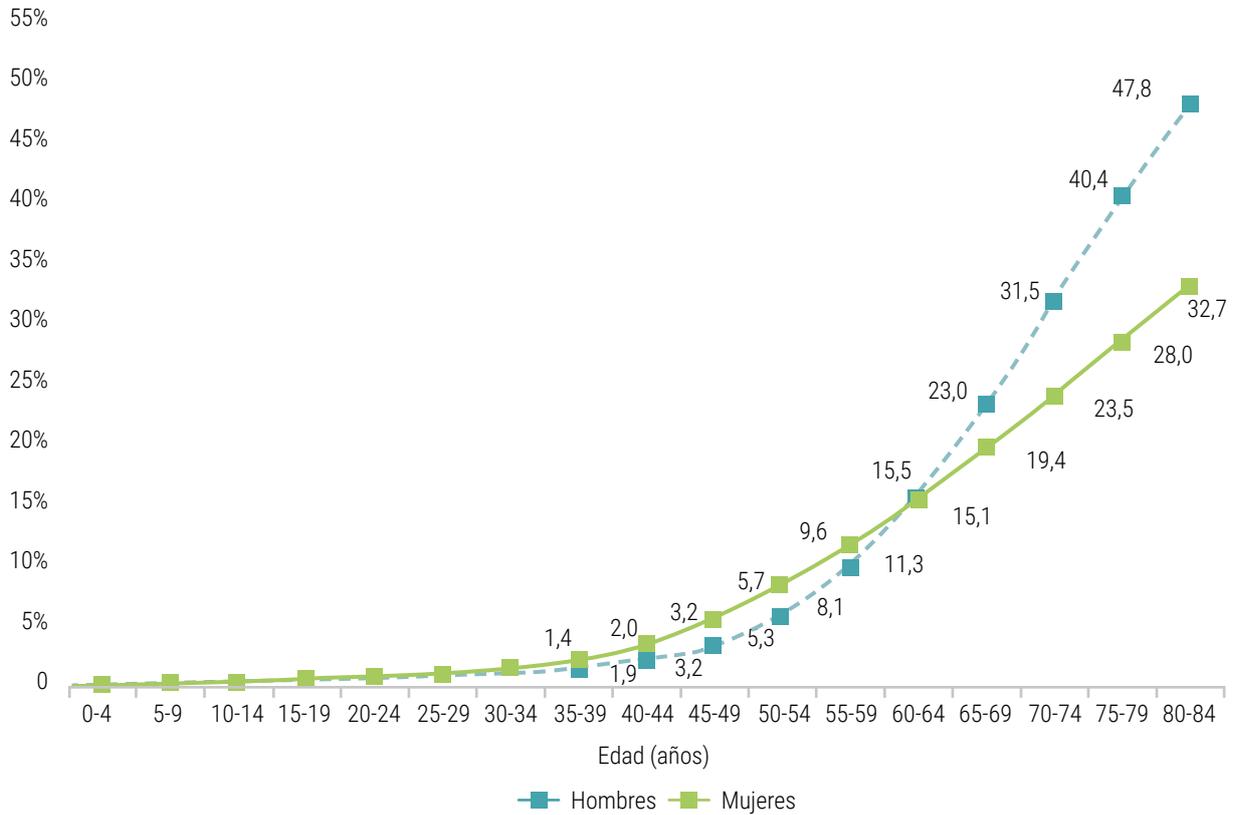
**FIGURA 98. INCIDENCIA ESTIMADA DEL CÁNCER (POR 10.000 HAB.) PARA LOS AÑOS 2022 Y 2045, AMBOS SEXOS (EXCLUIDOS LOS CÁNCERES CUTÁNEOS NO MELANOMA), ESPAÑA**



Fuente: IARC/WHO (2024)<sup>247</sup>

De hecho, el riesgo de desarrollar tumores aumenta con la edad, especialmente entre los varones (Figura 99)<sup>248</sup>.

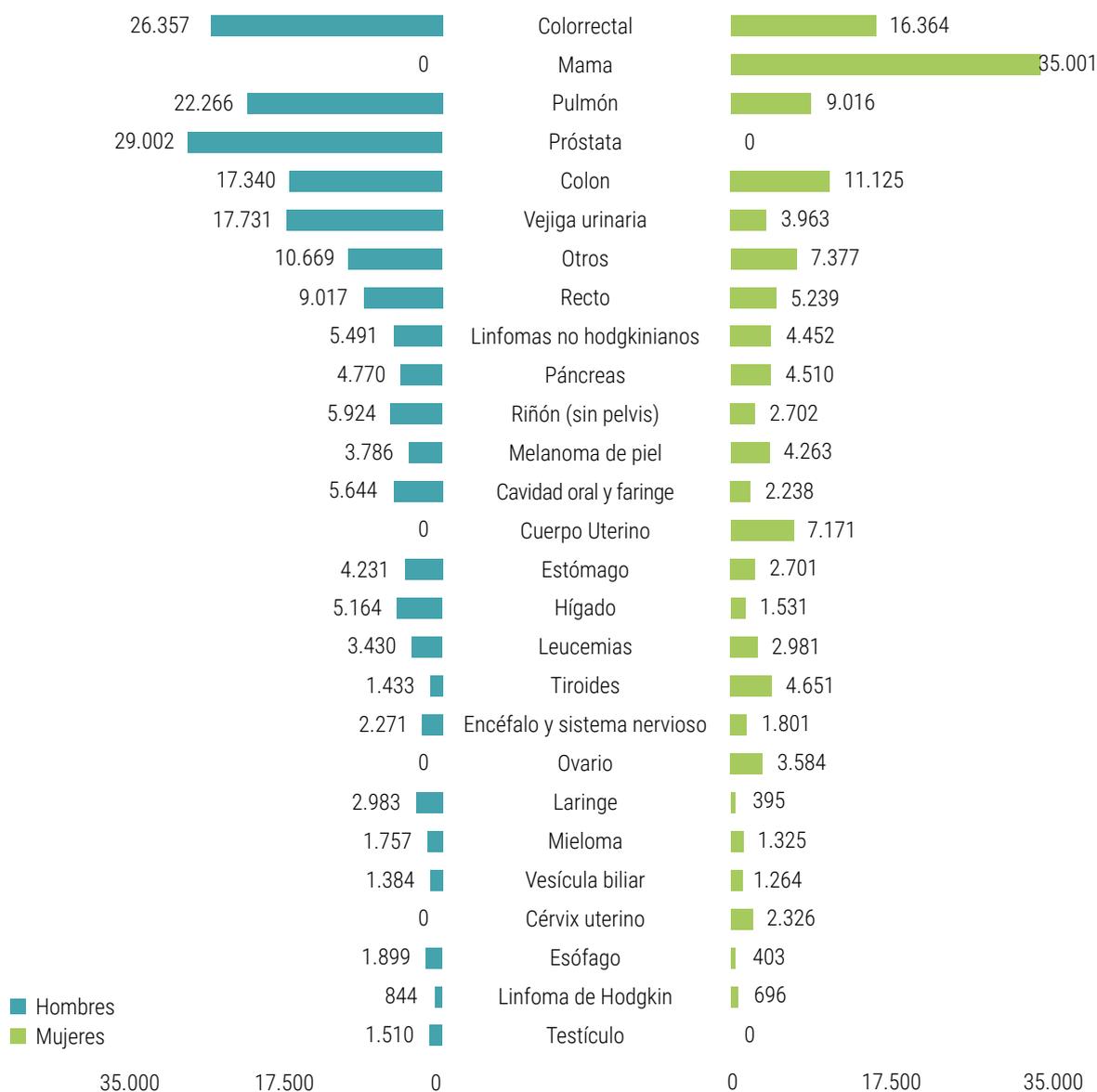
**FIGURA 99. PROBABILIDAD (%) DE DESARROLLAR UN CÁNCER (EXCLUIDOS CUTÁNEOS NO MELANOMA) EN ESPAÑA POR SEXO Y GRUPO DE EDAD, ESTIMACIONES 2024**



Fuente: SEOM (2024)<sup>248</sup>

Según los datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), el tipo de tumor con mayor incidencia en España es el cáncer colorrectal, con 42.721 nuevos casos, seguido de mama (35.001 casos), pulmón (31.282 casos) y próstata (29.002 casos). En un análisis por sexos, el cáncer diagnosticado más frecuentemente en hombres es el cáncer de próstata (29.002 casos), colorrectal (26.357 casos), pulmón (22.266 casos) y vejiga urinaria (17.731 casos). Por su parte, los tumores con una mayor incidencia en mujeres son el de mama (35.001 casos), colorrectal (16.364 casos), colon (11.125 casos) y pulmón (9.016 casos) (Figura 100)<sup>249</sup>.

FIGURA 100. INCIDENCIA ESTIMADA DE CÁNCER SEGÚN SU TIPO POR SEXO 2023, ESPAÑA

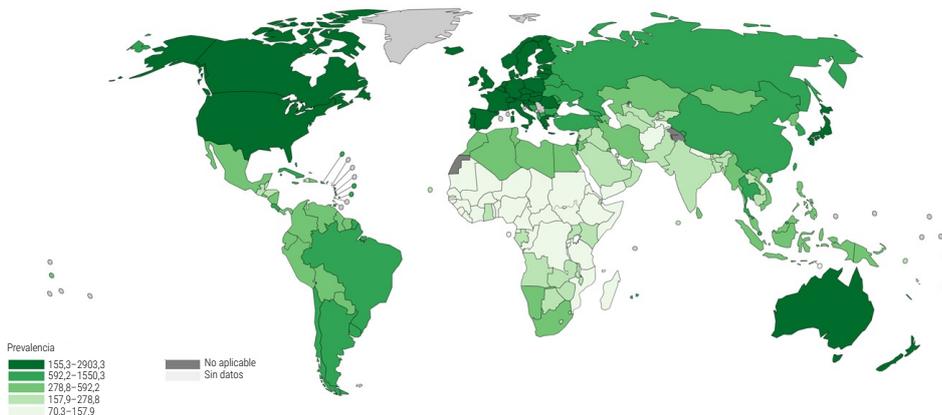
Fuente: elaboración propia a partir de REDECAN (2023)<sup>249</sup>

### Prevalencia

Un aspecto a tener en cuenta es que la prevalencia se encuentra determinada por la supervivencia, es decir la prevalencia es más elevada en los cánceres con mayor supervivencia mientras que los cánceres con tasas de supervivencia más bajas podrían tener una menor prevalencia, aunque se diagnostiquen más frecuentemente<sup>250</sup>.

Según la tasa por 100.000 habitantes, los países europeos, junto a EEUU., Canadá, Japón, Australia y Nueva Zelanda son las zonas con una mayor prevalencia de cáncer en el mundo. Según el país, Australia (2.903 por 100.000 habitantes), Dinamarca (2.723) y Países Bajos (2.532) son los países con una mayor prevalencia por cáncer a los 5 años (Figura 101). Diferenciando entre sexos y tipo de cáncer, en hombres los tipos de cáncer más prevalentes a los 5 años son el cáncer de próstata (5.033.178 casos), el colorrectal (3.183.756) y el de tráquea, bronquios y pulmón (1.898.235). En el caso de las mujeres, el tipo de tumor más prevalente es el cáncer de mama, con 8.178.393 casos a los 5 años, seguido del cáncer colorrectal con 5.767.781 casos y el de tiroides con 2.911.382<sup>251</sup>.

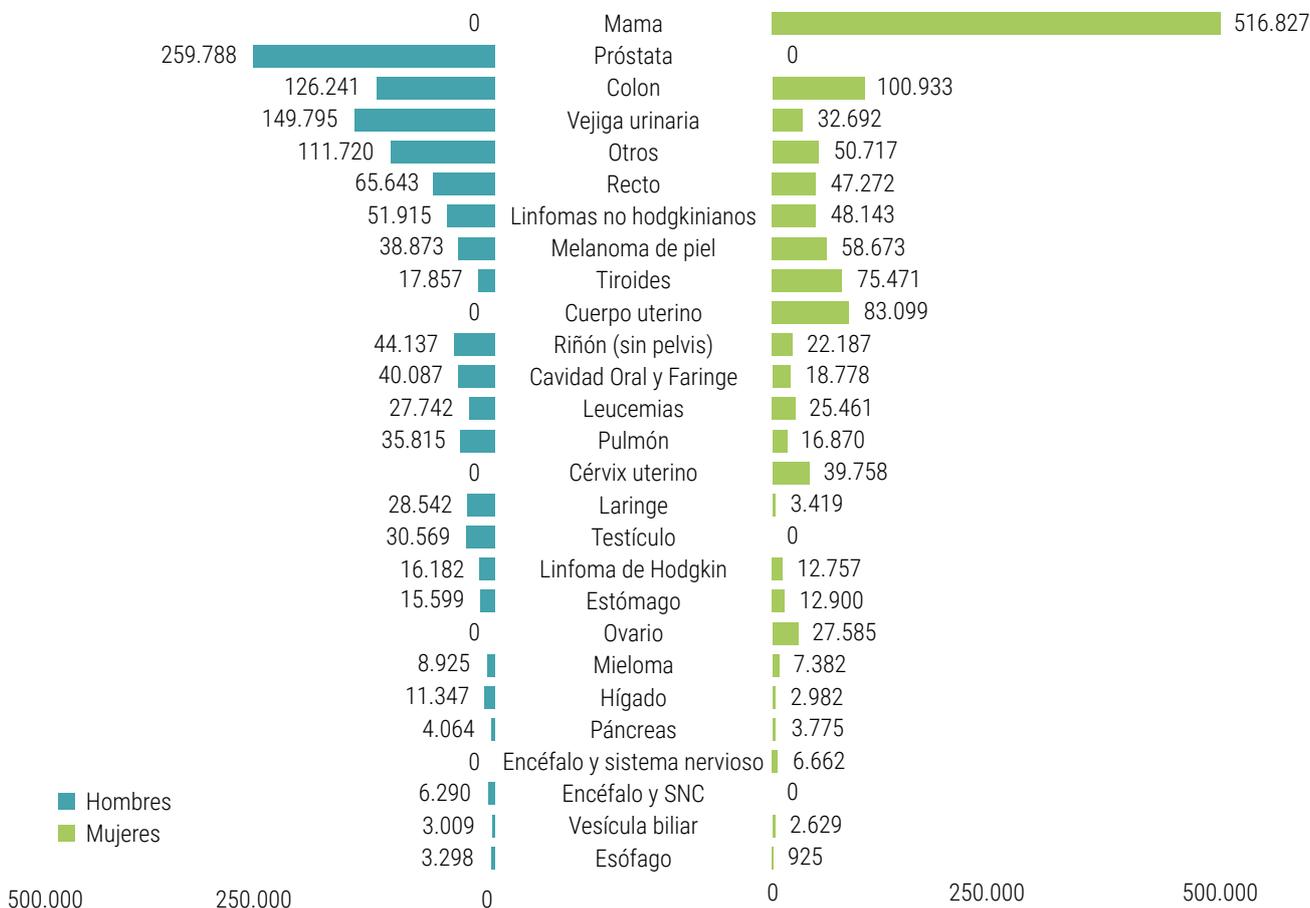
**FIGURA 101. NÚMERO ESTIMADO DE CASOS PREVALENTES DE CÁNCER A LOS 5 AÑOS (POR 100.000 HABITANTES), AMBOS SEXOS, 2022**



Fuente: IARC/WHO (2024)<sup>251</sup>

En España, el número estimado de casos prevalentes totales en 2020 es de 2.265.152 (1.066.959 en hombres y 1.198.193 en mujeres). Esto representa un total de 4.611 casos por cada 100.000 hombres y de 4.961 casos por cada 100.000 mujeres. Como los principales factores que influyen en la prevalencia del cáncer son la incidencia y la supervivencia, en la prevalencia están especialmente representados los tumores más frecuentes de buen pronóstico. Los cánceres más prevalentes son los de mama (516.827 casos), próstata (259.788), colon (227.174), vejiga urinaria (182.487) y recto (112.915) y los linfomas no Hodgkin (100.058) (Figura 102)<sup>250</sup>

**FIGURA 102. PREVALENCIA ESTIMADA DE CÁNCER SEGÚN SU TIPO POR SEXO 2020, ESPAÑA**

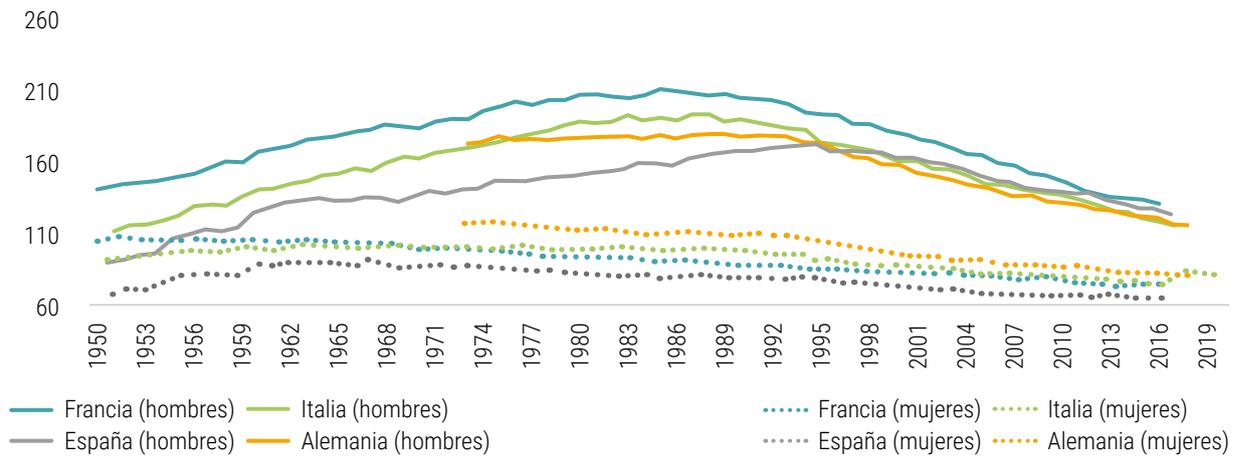


Fuente: elaboración propia a partir de REDECAN (2021)<sup>250</sup>

### Mortalidad

A nivel mundial, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en el mundo, siendo responsable de casi 10 millones de muertes en 2020, lo que representa 1 de cada 6 muertes producidas en el mundo<sup>252</sup>. Pese al aumento de la incidencia, las tasas de mortalidad han seguido una tendencia decreciente, tanto en España como en los países de su entorno, especialmente a partir de la década de los 70 en mujeres y mediados de los 80 en hombres (Figura 103)<sup>253</sup>.

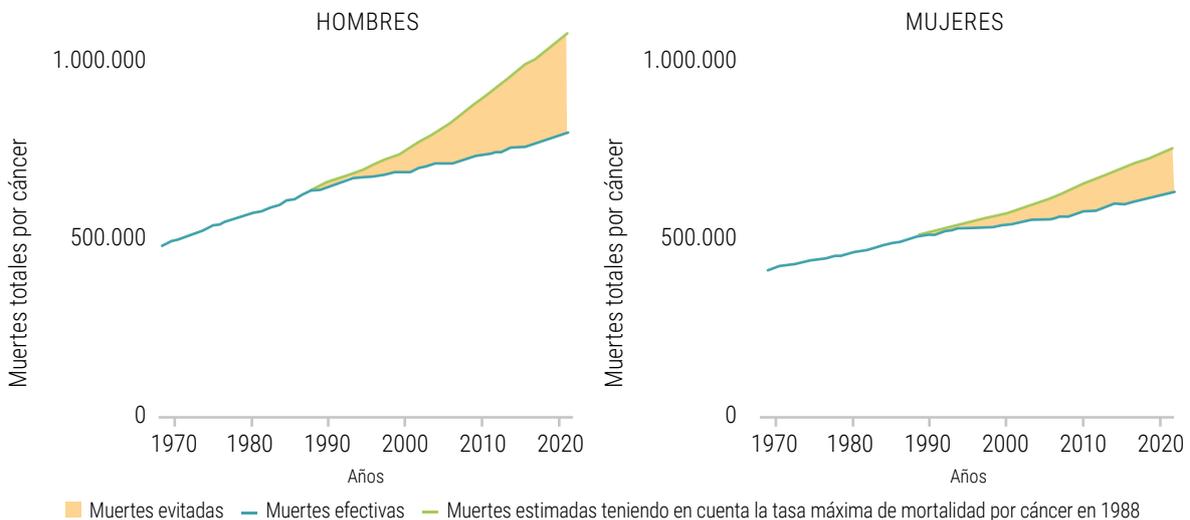
**FIGURA 103. TENDENCIA DE LA TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER ESTANDARIZADA POR EDAD EN ALGUNOS PAÍSES EUROPEOS, POR SEXO, 1950 Y 2019**



Fuente: IARC/WHO (2024)<sup>253</sup>

En Europa, el descenso en la tasa de mortalidad por cáncer se ha traducido en 5,8 millones de muertes menos por esta causa durante los últimos 35 años (3,9 millones en hombres y 1,9 en mujeres) y 400.800 muertes sólo en el año 2023 (286.800 en hombres y 114.000 en mujeres) (Figura 104)<sup>254</sup>. Este descenso de la mortalidad viene producido, entre otros factores, por las mejoras en las terapias contra la enfermedad, los progresos en las técnicas de diagnóstico y la mejora en la detección temprana del cáncer. Sin embargo, aunque la tasa de mortalidad ha disminuido, en términos absolutos las muertes totales han aumentado, debido principalmente al aumento y envejecimiento de la población europea.

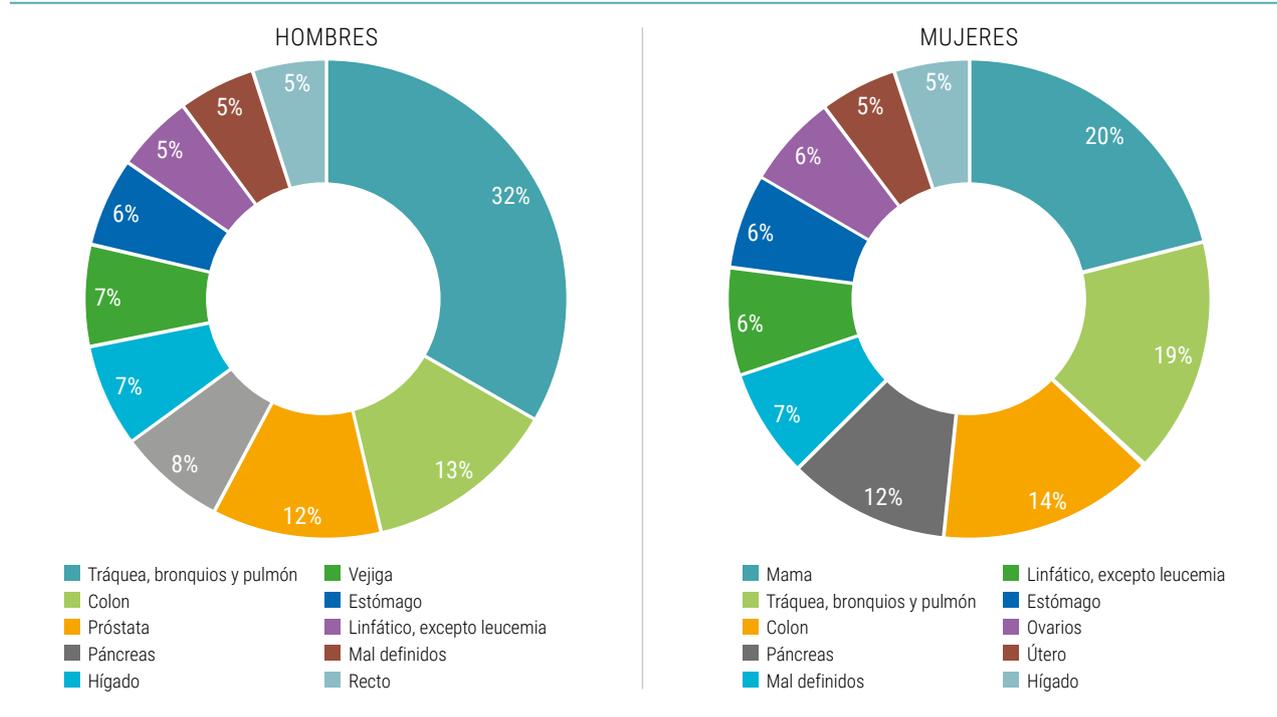
**FIGURA 104. NÚMERO TOTAL DE MUERTES EVITADAS POR CÁNCER, POR SEXO, EUROPA, 1988-2023**



Fuente: Malvezzi (2023)<sup>254</sup>

En España, según los datos recogidos por el INE, en 2022 los tumores causaron 114.828 muertes, lo que supone un 24,7% de las muertes totales registradas dicho año. Por tipos, el tumor que representa una mayor mortalidad es el cáncer de pulmón, con una tasa de 47,3 muertes por cada 100.000 habitantes, seguido del cáncer de colon. Según la mortalidad de los 10 primeros tumores por sexo, el cáncer de pulmón, tráquea y bronquios es el que representa una mayor mortalidad en hombres, correspondiendo al 32%, seguido del cáncer de colon, con un 13%. En mujeres, los tipos de tumores con mayor mortalidad son los de mama (20%) y los de tráquea, bronquios y pulmón (19%) (Figura 105)<sup>203</sup>.

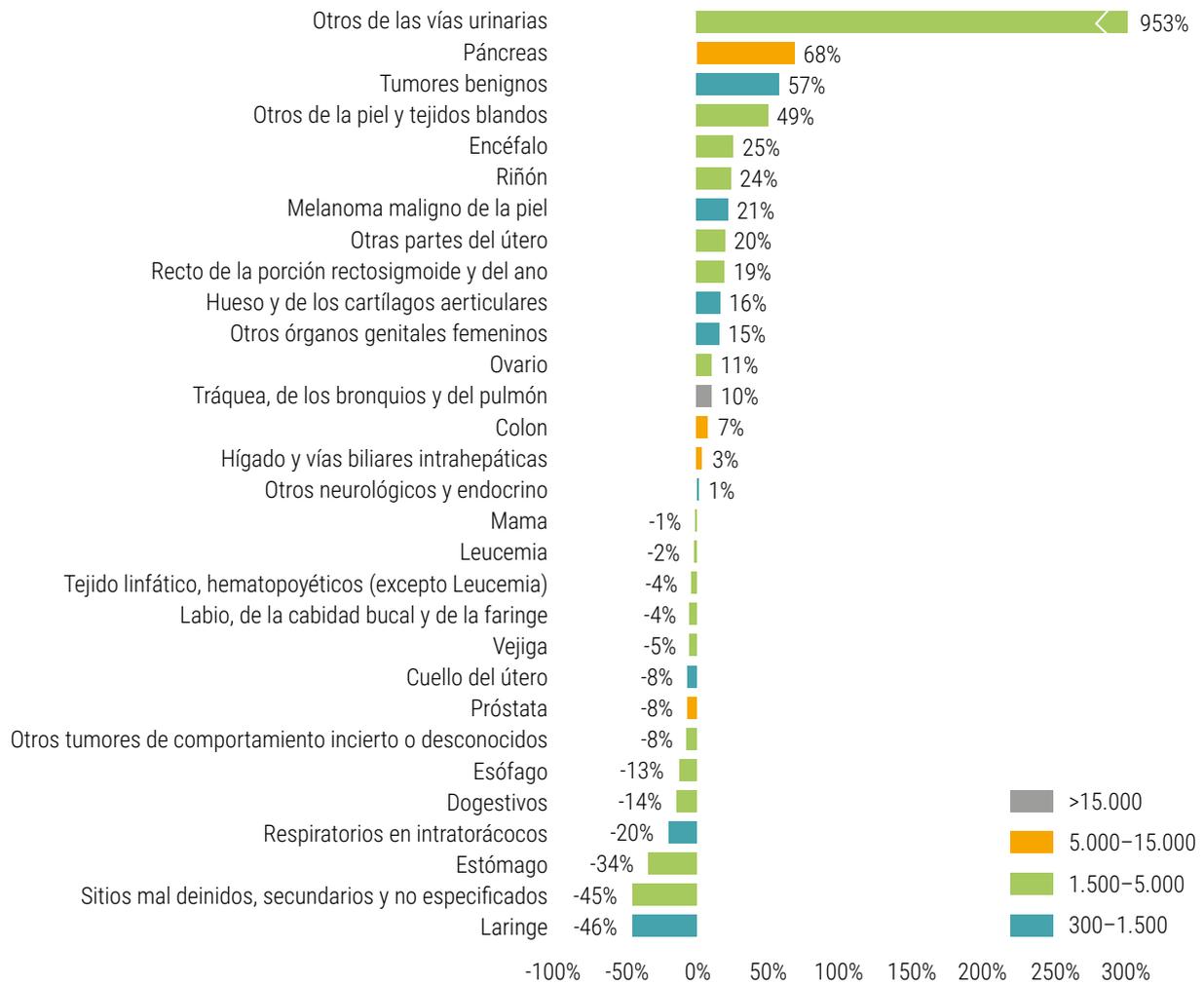
**FIGURA 105. DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD DE LOS PRIMEROS 10 TIPOS DE CÁNCER, POR SEXO, ESPAÑA, 2022**



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE (2024)<sup>203</sup>

En cuanto a la evolución en el tiempo, el tipo de cáncer cuya tasa de mortalidad se ha reducido de manera más acentuada en España durante el periodo 2000-2022 ha sido el tumor de laringe (46%) y el grupo de tumores mal definidos y no especificados (45%), con una tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes de 2,4 y 9,47 para 2022, respectivamente (Figura 106)<sup>203</sup>. Por el contrario, el mayor aumento de la tasa relativa de mortalidad se ha producido en otros tumores de las vías urinarias (entre los que se encuentran el tumor de uréter, de uretra y entre otros), que han pasado de una mortalidad de 148 personas en el año 2000 a 1.833 en el año 2022.

**FIGURA 106. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD (POR 100.000 HABITANTES) DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TUMORES, ESPAÑA, 2000-2022**



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE (2024)<sup>203</sup>

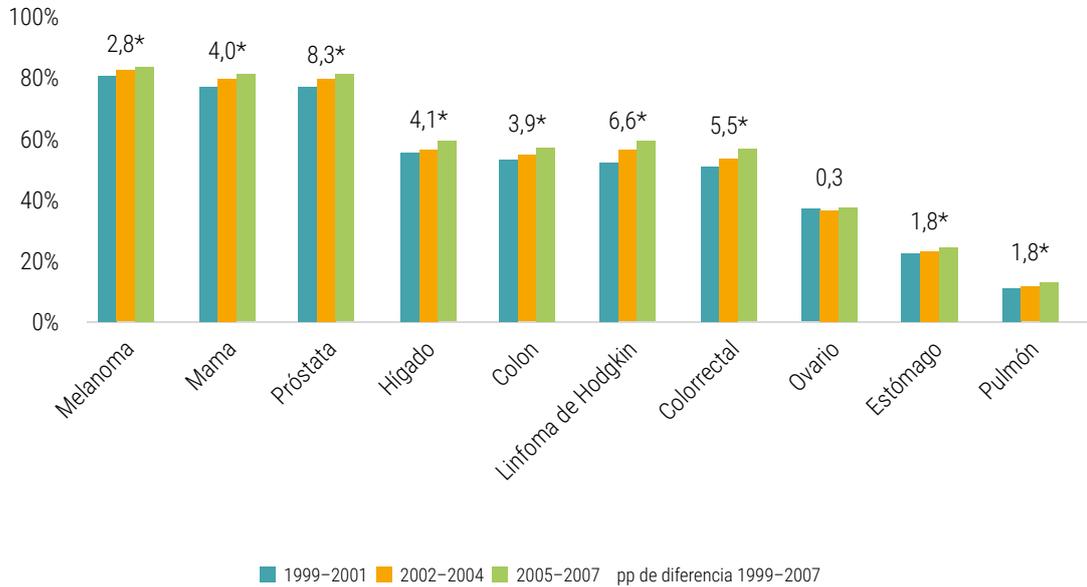
### Supervivencia

La supervivencia es uno de los indicadores más utilizados para conocer la situación de los diferentes tipos de cáncer, más allá de la incidencia, prevalencia y la mortalidad. El uso de este indicador es posible gracias al descenso de la mortalidad, haciendo que la medida de supervivencia a largo plazo (5 años) cobre sentido.

Según los datos del estudio CONCORD-3, que recoge un análisis de más de 37,5 millones de pacientes diagnosticados con cáncer en más de 71 países, la supervivencia a 5 años ha aumentado en las últimas décadas en la mayoría de los tumores, incluidos aquellos con una tasa de mortalidad más alta. Estas mejoras en la supervivencia (entre 2000 y 2014) han sido especialmente importantes en el cáncer de mama, próstata y linfoma infantil, con una mejora del 78%, 85% y 88% respectivamente<sup>255</sup>. En este aspecto, EEUU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda y los países nórdicos son los países con mayores tasas de supervivencia en cáncer.

Los tipos de tumor con tasas más altas de supervivencia a los 5 años en Europa fueron el cáncer testicular (88,6%) y el cáncer de labio (88,1%), seguidos del cáncer de tiroides (86,5%), próstata (83,4%), melanoma cutáneo (83,2%), mama (solo mujeres; 81,8%) y linfoma de Hodgkin (80,8%). Alrededor de un tercio de todos los casos de cáncer mantuvieron una supervivencia superior al 80%, mientras que fue inferior al 30% en alrededor de un cuarto de los casos (Figura 107)<sup>256</sup>.

**FIGURA 107. EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE SUPERVIVENCIA RELATIVA A LOS 5 AÑOS EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER, EUROPA, 1999-2007**

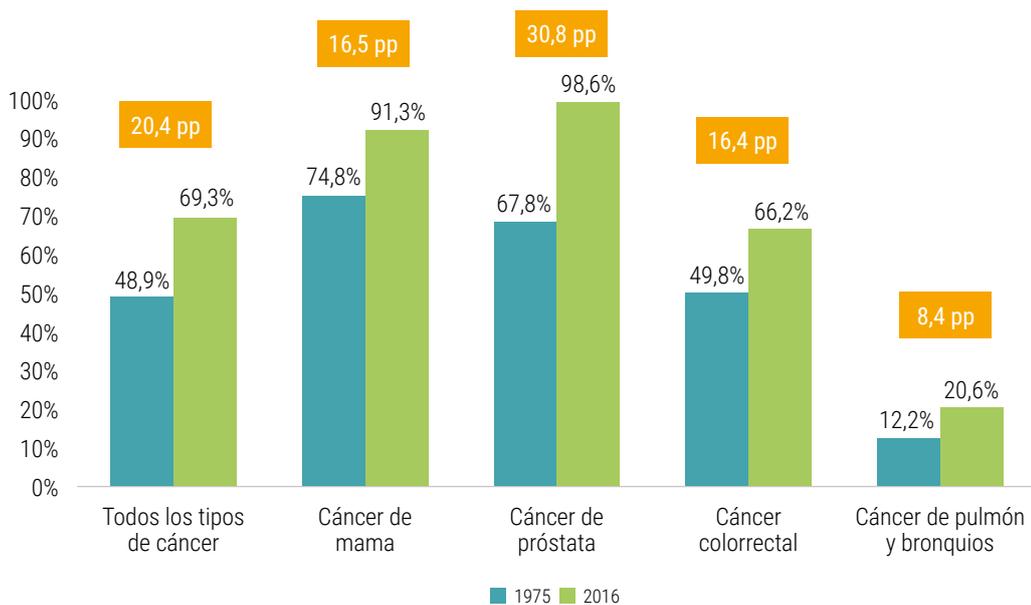


**Nota:** Tasas de supervivencia a 5 años estandarizadas por edad. Las diferencias entre el primer y último periodo de seguimiento se presentan en puntos porcentuales. \*:  $p < 0,001$ .

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los datos del EUROCORE-5<sup>256</sup>.

En EEUU., la supervivencia a 5 años también ha seguido una tendencia positiva, aumentando en más de 20 puntos porcentuales en el periodo 1975-2016 (Figura 108)<sup>257,258</sup>.

**FIGURA 108. TASAS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS ESTANDARIZADA POR EDAD EN LOS TUMORES MÁS COMUNES, EEUU., 1975-2016**

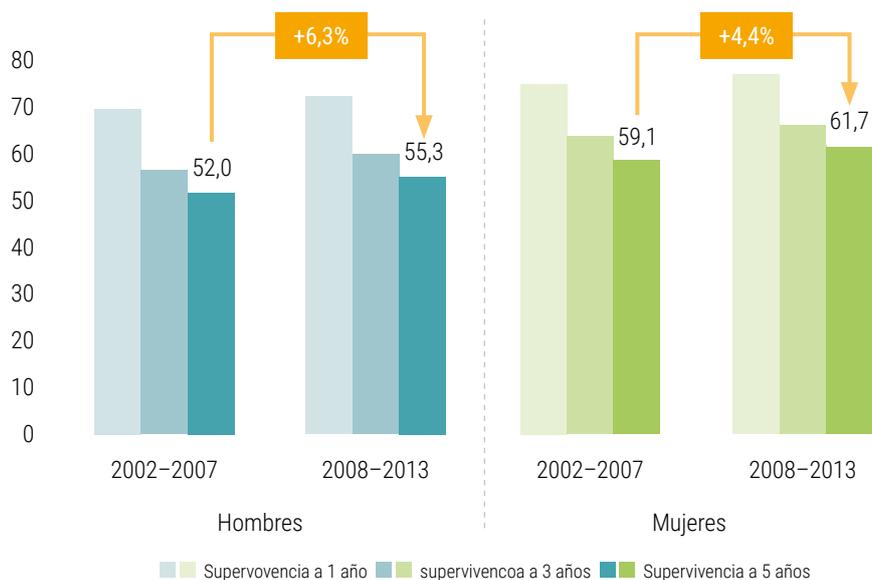


**Abreviatura:** pp: puntos porcentuales.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los datos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (2020)<sup>258</sup> y Howlander (2019)<sup>257</sup>

En España, la supervivencia de los pacientes con cáncer no ha dejado de aumentar en los últimos años, ya sea a 1, 3 o 5 años. Entre los periodos 2002-2007 y 2008-2013, la supervivencia a 1 año ha pasado del 70% al 72,7% entre los hombres y del 75,3% al 77,4% entre las mujeres. La medida que más ha aumentado en ambos sexos ha sido la supervivencia a 5 años (un aumento de 3,3 puntos porcentuales en hombres y 2,6 puntos porcentuales en mujeres), si bien existen diferencias entre tipos de tumor (Figura 109)<sup>259</sup>. Así, entre los hombres, la supervivencia a 5 años ha aumentado hasta el 90% en cáncer de próstata y el 86% en tiroides, mientras que en las mujeres, el cáncer de mama y el melanoma cutáneo alcanzaron una supervivencia del 86% y 89%, respectivamente<sup>260</sup>.

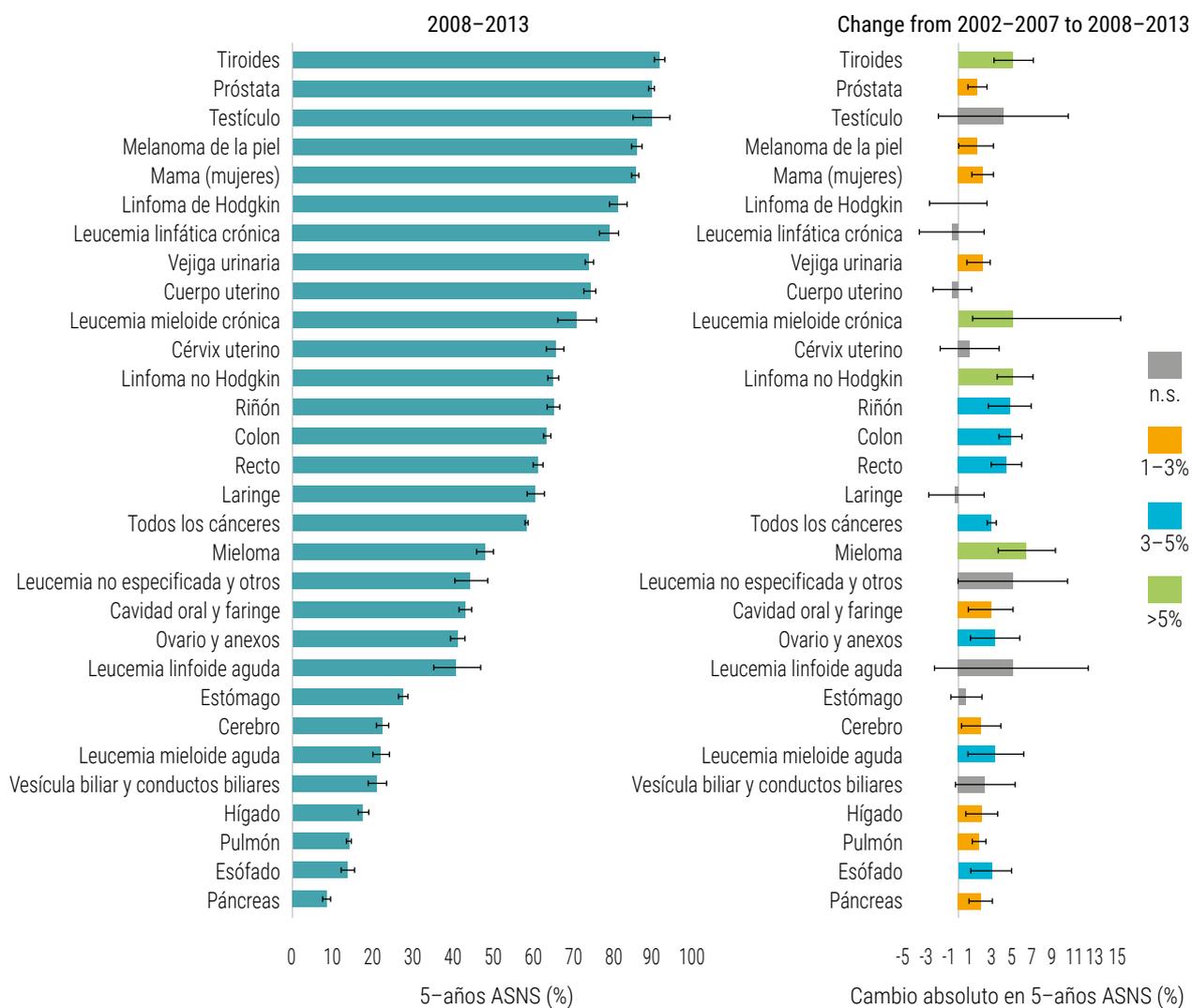
**FIGURA 109. SUPERVIVENCIA (%) A 1, 3 Y 5 AÑOS DE CÁNCER (EXCEPTO PIEL NO MELANOMA) POR SEXO, ESPAÑA, 2002-2007 Y 2008-2013**



Fuente: elaboración propia a partir de REDECAN (2020)<sup>259</sup>

En ambos sexos juntos, hubo aumentos significativos en la supervivencia general y para la mayoría de los grupos de cáncer entre 2002-2007 y 2008-2013 como se observa en la Figura 110. La supervivencia neta estandarizada por edad a 5 años aumentó en más del 5% en pacientes con cáncer de tiroides, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin y mieloma. Se observaron aumentos absolutos de entre el 3-5% en riñón, colon, recto, ovario y anexos, leucemia mieloide aguda y cáncer de esófago. Además, se encontraron aumentos del 1-3% en la supervivencia neta estandarizada por edad (ASNS, por sus siglas en inglés) a 5 años en pacientes con cáncer de próstata, melanoma de piel, mama femenina, vejiga urinaria, cavidad oral y faringe, cerebro, hígado, pulmón y páncreas<sup>261</sup>.

**FIGURA 110. SUPERVIVENCIA NETA ESTANDARIZADA POR EDAD A CINCO AÑOS POR GRUPO DE CÁNCER EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER EN ESPAÑA EN 2008-2013 (PANEL IZQUIERDO) Y CAMBIO ABSOLUTO DE 2002-2007 A 2008-2013 (PANEL DERECHO)**



Abreviatura: ASNS: supervivencia neta estandarizada por edad

Fuente: Guevara (2022)<sup>262</sup>

### Avances en las opciones de tratamiento

Los avances en la prevención y diagnóstico precoz del cáncer, así como la mejora en la calidad de la asistencia, han contribuido de manera significativa a mejorar el pronóstico del cáncer. En este sentido, cabe resaltar el papel del tratamiento farmacológico tanto en prevención, con la implementación de estrategias de vacunación frente a virus responsables del desarrollo de tumores como el VPH y el virus de la hepatitis B (VHB), como en el abordaje terapéutico del cáncer<sup>248,263</sup>. Así, la ciencia ha avanzado sustancialmente en el tratamiento contra el cáncer, mejorando el arsenal terapéutico de los distintos tipos de tumores. Este avance queda patente con el lanzamiento a nivel mundial de un total de 237 nuevas sustancias activas frente al cáncer en los últimos 20 años, 115 de las cuáles fueron autorizadas en los últimos cinco años (Figura 111)<sup>264</sup>. Además, se espera que en los próximos 5 años se incorporen más de 100 nuevos medicamentos oncológicos, que incluyen tratamientos innovadores mediante terapia celular, terapia de ARN y tratamientos inmuno-oncológicos<sup>265</sup>.

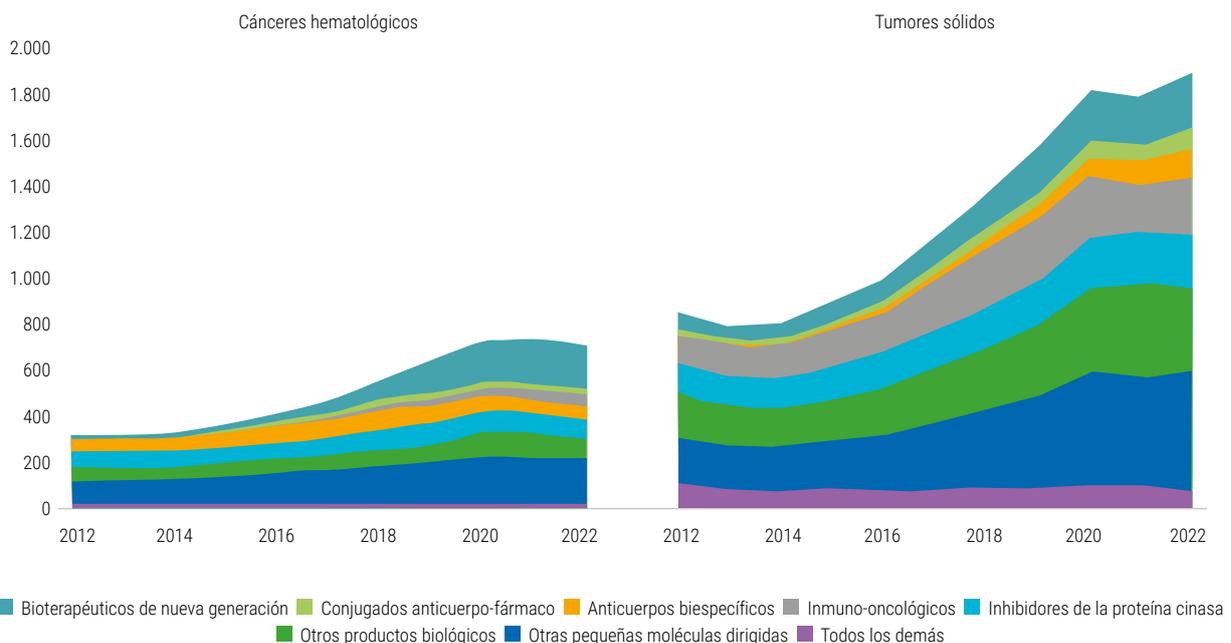
**FIGURA 111. EVOLUCIÓN EN EL NÚMERO DE LANZAMIENTO MUNDIAL DE NUEVAS TERAPIAS FRENTE AL CÁNCER, 2013-2022**



Fuente: IQVIA (2023)<sup>264</sup>

Mientras que el desarrollo de fármacos para cánceres hematológicos disminuyó un 4% en 2022, el desarrollo clínico de medicamentos para tumores sólidos creció un 5%. El desarrollo de anticuerpos biespecíficos para el tratamiento del cáncer ha crecido significativamente, y ahora representa el 7% de los medicamentos en fase de desarrollo tanto de cáncer hematológico como de tumores sólidos, mientras que los anticuerpos conjugados han tenido un crecimiento del 65% en los últimos cinco años. Por otra parte, las terapias biológicas de nueva generación (basadas en nucleótidos, ARNm, etc.) son un grupo novedoso de medicamentos que se están investigando cada vez más tanto en cáncer hematológico como tumores sólidos, y que en el caso de los tumores hematológicos representan el 28% de los medicamentos en desarrollo en el año 2022. (Figura 112)<sup>264</sup>.

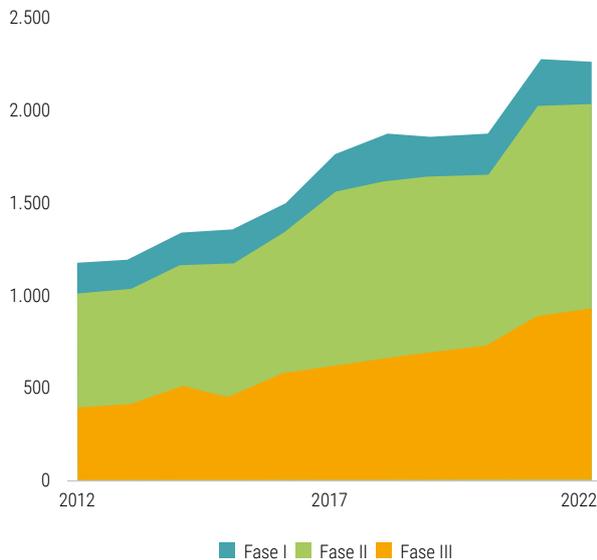
**FIGURA 112. EVOLUCIÓN EN EL NÚMERO DE MOLÉCULAS EN PRIMERA FASE EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER, 2012-2022**



Fuente: IQVIA (2023)<sup>264</sup>

Además de las aprobaciones de los últimos años, el futuro del tratamiento contra el cáncer es prometedor, ya que en el año 2022 se encontraban activos más de 2.000 ensayos clínicos en diferentes fases, a los que se tienen que sumar los nuevos ensayos iniciados en el año 2023 (Figura 113)<sup>264</sup>.

**FIGURA 113. NÚMERO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA POR FASE, 2012-2022**



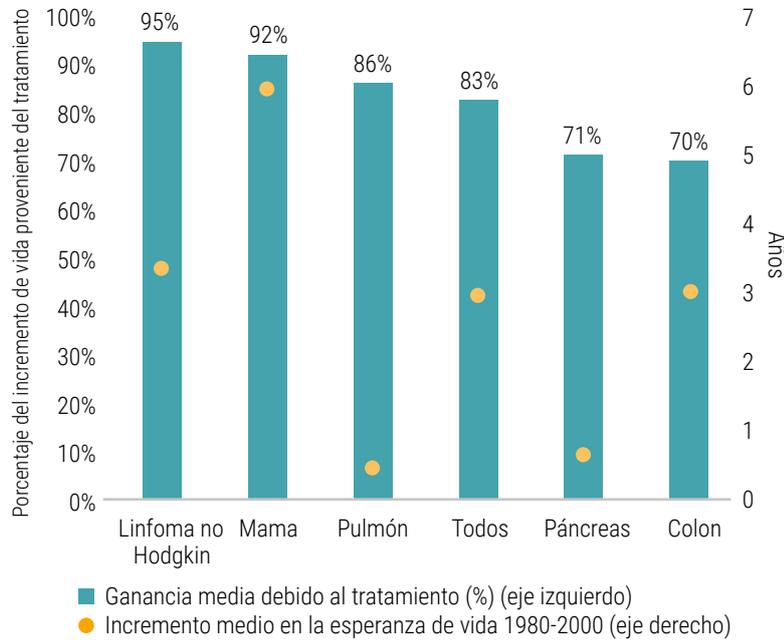
Fuente: IQVIA (2023)<sup>264</sup>

Tradicionalmente, en el ámbito oncológico, los tumores se han identificado por su origen, clasificando a los pacientes por el tipo histológico y el estadio tumoral. En la actualidad, gracias a la implementación de las nuevas técnicas de secuenciación, es posible la identificación rápida de alteraciones genómicas en los tumores, ayudando a comprender la evolución y función del genoma humano y permitiendo disponer de información muy valiosa para el tratamiento de enfermedades<sup>266-268</sup>. La aplicabilidad de la secuenciación masiva en la práctica clínica es una revolución médica y científica en todo el mundo que ha dado lugar a un nuevo modelo de medicina personalizada, más efectiva<sup>269</sup>. Así, el conocimiento de la biología del cáncer permite obtener un conocimiento más profundo del perfil biológico tumoral de cada paciente, así como la forma en que dichas alteraciones condicionan el comportamiento de la enfermedad<sup>270</sup>. La inmunoterapia y, más recientemente, las terapias avanzadas y las dirigidas con radioligandos, son claros ejemplos del desarrollo de la innovación farmacológica en oncología.

Como hemos mencionado, los avances farmacológicos han mejorado considerablemente la salud de los pacientes. Así, según un estudio de Lichtenberg (2004), los nuevos medicamentos oncológicos son directamente responsables de buena parte (entre un 50 y 60%) del aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer. El trabajo especifica que aquellos tipos de cáncer para los cuales el arsenal terapéutico de medicamentos creció más rápidamente, mantuvieron unos mayores incrementos en las tasas de supervivencia. En concreto, estima que el arsenal terapéutico de nuevos medicamentos lanzados en Estados Unidos entre 1975 y 1995 generó un incremento de 6,7 puntos porcentuales (pp) en la supervivencia a 1 año, 5,8 pp en la supervivencia a 5 años y 3,9 pp en la supervivencia a 10 años<sup>271</sup>.

Siguiendo con el impacto producido por los nuevos tratamientos y abordajes farmacológicos en la supervivencia de los pacientes con cáncer, un estudio analizó la relación entre la mejora de los tratamientos durante el periodo 1980-2000 y el incremento en la esperanza de vida. El estudio examinó las ganancias para todos los tipos de cáncer, y concretamente, para el cáncer de mama, pulmón, colon, linfoma no Hodgkin y páncreas. Los resultados del estudio indicaron que durante este periodo se produjo un incremento medio de 3 años en la esperanza de vida para todos los tumores estudiados, y que el 83% de dicho aumento provino del efecto de los tratamientos farmacológicos. Desglosado por tipos, los tratamientos con mayor impacto en la esperanza de vida fueron los indicados para el linfoma no Hodgkin y cáncer de mama, con un impacto del 95% y 92%, respectivamente, seguidos de cáncer de pulmón (86%), páncreas (71%) y colon (70%) (Figura 114)<sup>272</sup>.

**FIGURA 114. GANANCIA MEDIA EN LA ESPERANZA DE VIDA DEBIDA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (%) E INCREMENTO DE LA ESPERANZA DE VIDA MEDIA EN CIERTOS TIPOS DE TUMORES, 1980-2000**

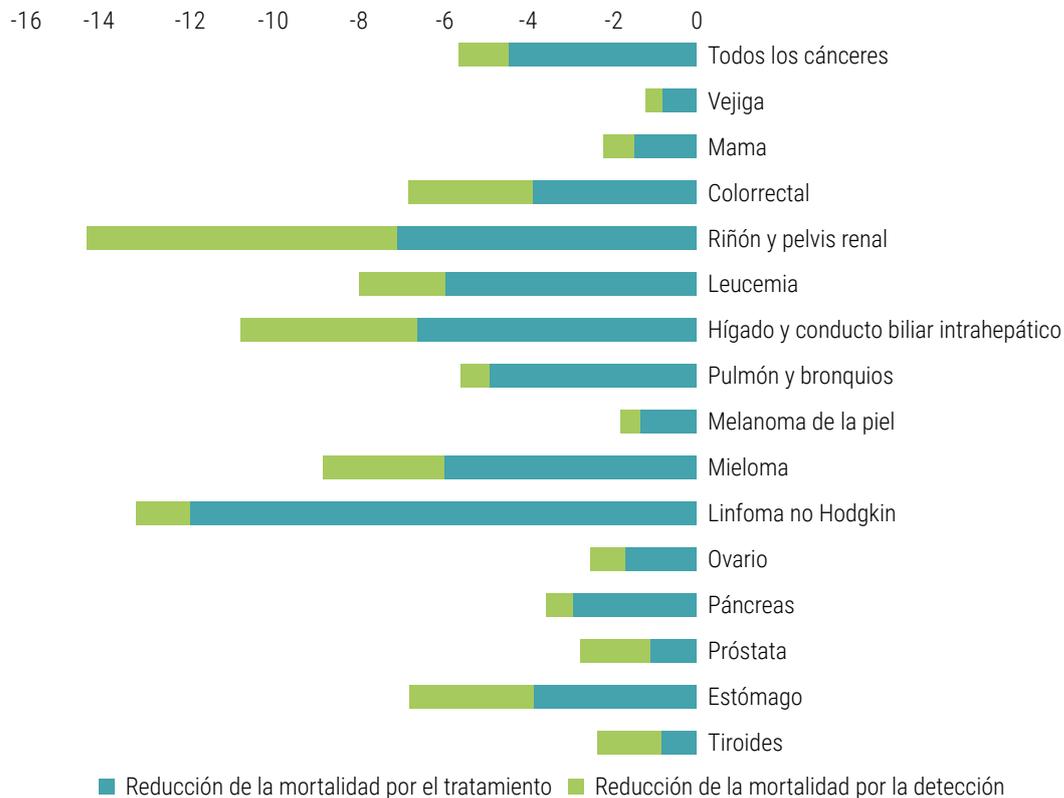


Fuente: elaboración propia a partir de Sun (2008)<sup>272</sup>

Otro estudio va más allá y concluye que el 73% de la reducción en mortalidad por cáncer (a 3 años) del periodo 1997-2007 en Estados Unidos es atribuible a los nuevos tratamientos, mientras que el resto se debe a los avances en la detección temprana (Figura 115)<sup>273</sup>.

En los últimos años, Lichtenberg ha completado su línea de investigación con estudios similares realizados para países como Corea del Sur, Nueva Zelanda o España (Tabla 6). Para Corea del Sur, estima que los nuevos medicamentos oncológicos aumentaron la tasa de supervivencia relativa a cinco años de todos los tipos de cáncer combinados en 23,2 puntos porcentuales (78,5 % del aumento total) entre 1993-1995 y 2011-2015<sup>199</sup>. En el caso de Nueva Zelanda, los nuevos medicamentos contra el cáncer aprobados durante 1985-2001 redujeron la canti-

**FIGURA 115. REDUCCIONES EN LA MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA (A 3 AÑOS) DEBIDO AL TRATAMIENTO Y LA DETECCIÓN POR TIPO DE TUMOR, EEUU, 1997-2007**



Fuente: Seabury (2015)<sup>273</sup>

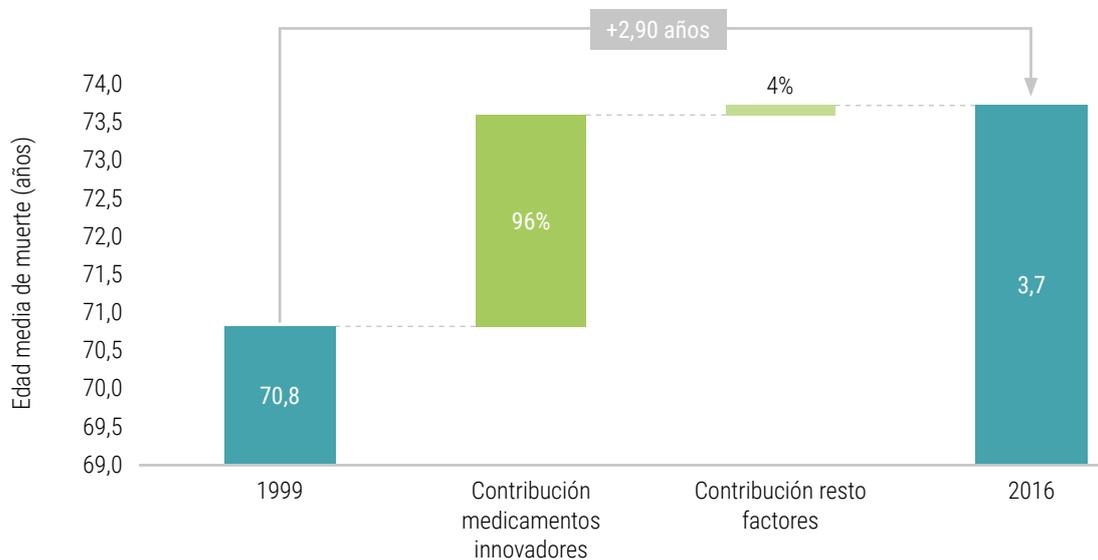
dad de años de vida potencial perdidos antes de los 85 años en 2017 en un 67%. Además, las probabilidades de sobrevivir al menos 5 años después del diagnóstico están significativamente relacionadas con el número de terapias aprobadas previamente<sup>72</sup>.

PAÍS	AÑO DE PUBLICACIÓN	CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO
Estados Unidos <sup>271</sup>	2004	La introducción de fármacos oncológicos en 1975-1995 implicó un incremento en 6,7, 5,8 y 3,9 pp en la supervivencia a 1, 5 y a 10 años, respectivamente. Esto supone que entre un 50% y 60% del incremento de la supervivencia en ese período está asociado directamente a los nuevos medicamentos oncológicos.
Francia <sup>274</sup>	2012	La introducción de nuevos tratamientos oncológicos está relacionada con una reducción de la mortalidad en el período 2002-2006 de entre el 1% y 3% (entre un 16% y 50% sobre la reducción total en mortalidad para ese período en Francia).
Estados Unidos <sup>275</sup>	2015	La introducción de la quimioterapia en 1997 para tratar a pacientes con mieloma resultó en un incremento de la esperanza de vida de 0,99 años (65% del incremento total) en el período 1997-2005.
Canadá <sup>276</sup>	2015	El lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1985-1996 generó una ganancia acumulada de 105.366 años de vida antes de los 75 años en 2011.
Eslovenia <sup>277</sup>	2015	Aproximadamente dos tercios de la disminución de la mortalidad prematura por cáncer entre 2000 y 2010 se debió a la innovación farmacéutica. Si no se hubiera dado tal innovación, el número de fallecidos habría sido un 12,2% superior.
Suiza <sup>60</sup>	2016	Se ganaron 17.000 años de vida antes de los 75 años en 2012, fruto del lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1990-2007.
Bélgica <sup>278</sup>	2016	La mortalidad por cáncer se redujo en un 20% en 2012 (incremento de la esperanza de vida en 1,52 años), gracias a los fármacos oncológicos lanzados en 1987-1995.
Australia <sup>279</sup>	2017	El 60% del descenso en la mortalidad prematura en el periodo 1998-2007 se debió a la innovación farmacéutica previa. Dicha innovación fue la responsable del 40% del aumento de la supervivencia a 5 años durante dicho periodo.
Colombia <sup>280</sup>	2017	Los resultados específicos para cáncer estiman que el número de años potencialmente perdidos por los pacientes es inversamente proporcional al número de medicamentos oncológicos lanzados 3-4 años antes.
México <sup>281</sup>	2017	El lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1991-2001 generó una ganancia de 105.661 años de vida antes de los 70 años en 2013.
Rusia <sup>71</sup>	2018	La reducción de 243.774 años de vida potencialmente perdidos antes de los 75 años en el año 2011 proviene del lanzamiento de medicamentos oncológicos, que son responsables del 94% de la reducción de la tasa de mortalidad entre 2001 y 2011.
36 países <sup>282</sup>	2018	El lanzamiento de nuevos medicamentos oncológicos entre 1982 y 2010 evitó un 23% de los años de vida perdidos en pacientes con 19 tipos de cáncer en 2015 (equivalentes a 6.049.000 años de vida ganados).
Estados Unidos <sup>283</sup>	2018	El 70% de la ganancia en la supervivencia a 5 años para todos los tipos de cáncer durante el periodo 1994-2008 proviene del incremento de las innovaciones médicas producido 12-24 años antes.
Estados Unidos <sup>70</sup> ○	2020	Los medicamentos oncológicos aprobados durante 2000-2014 han reducido en 719.133 los años de vida potencialmente perdidos antes de 75 años en 2014.
Corea del Sur <sup>199</sup>	2020	Los nuevos medicamentos aumentaron la tasa de supervivencia relativa a cinco años de todos los tipos de cáncer combinados en 23,2 puntos porcentuales (78,5 % del aumento total) entre 1993-1995 y 2011-2015.
Nueva Zelanda <sup>72</sup>	2021	Los nuevos medicamentos oncológicos aprobados durante 1985-2001 redujeron la cantidad de años de vida potencial perdidos antes de los 85 años en 2017 en un 67%.
España <sup>73</sup> ○	2023	La innovación farmacéutica en oncología se asoció con un aumento de 2,77 años (el 96% del aumento observado) en la edad media de muerte por cáncer entre 1999 y 2016.

Fuente: Elaboración propia basada en Lichtenberg (referencias detalladas en la tabla).

En el estudio de Lichtenberg sobre el impacto de los medicamentos oncológicos en España, el autor concluye que los medicamentos oncológicos innovadores aprobados en el periodo 1999-2016 para 58 tipos de cáncer, se asoció con un aumento promedio de 2,77 años en la edad media de muerte por cáncer en 2016, lo que supone un 96% del aumento observado (Figura 116). Así, los nuevos medicamentos oncológicos aprobados en ese periodo se asociaron con una reducción de 42.138 muertes por cáncer en el año 2016. El autor estima que las nuevas autorizaciones de medicamentos producidas entre 1997 y 2014 se asociaron con una reducción del 29,2% en el número de muertes producidas por cáncer en 2016. Esto implica que, si en ese periodo no hubiera habido nuevas incorporaciones de fármacos, el número de muertes en 2016 habría sido un 41,2% mayor que actualmente (es decir, 42.138 muertes más). De igual manera, las nuevas autorizaciones de medicamentos se asociaron con una reducción del 29,7%, 35,1% y 35,2%, respectivamente en el número de años de vida potencialmente perdidos antes de los 65 años, 75 años y 85 años en 2016<sup>73</sup>.

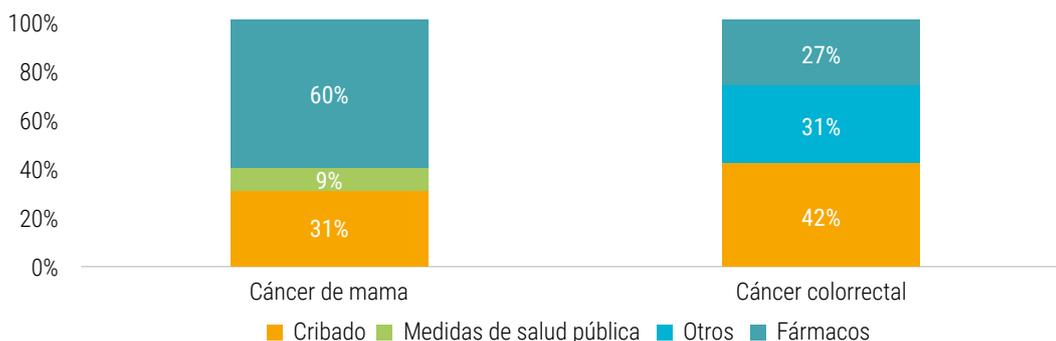
**FIGURA 116. CONTRIBUCIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS A LA EDAD MEDIA DE MUERTE POR CÁNCER, ESPAÑA 1999-2016**



Fuente: Lichtenberg (2023)<sup>73</sup>

Otro ejemplo en la misma línea se encuentra con los resultados de Buxbaum, que mostró que el 60% de la prolongación de la vida en cáncer de mama y el 30% en cáncer colorrectal puede atribuirse a los medicamentos (Figura 117)<sup>284</sup>. Además, otros autores también han indicado que una parte importante de estos avances en mortalidad se debe a los nuevos fármacos<sup>285-287</sup>.

**FIGURA 117. IMPACTO ESTIMADO DE LOS FÁRMACOS, OTROS CUIDADOS MÉDICOS Y MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA EN LOS CAMBIOS DE LA MORTALIDAD EN CÁNCER DE MAMA Y COLORRECTAL, EEUU.**



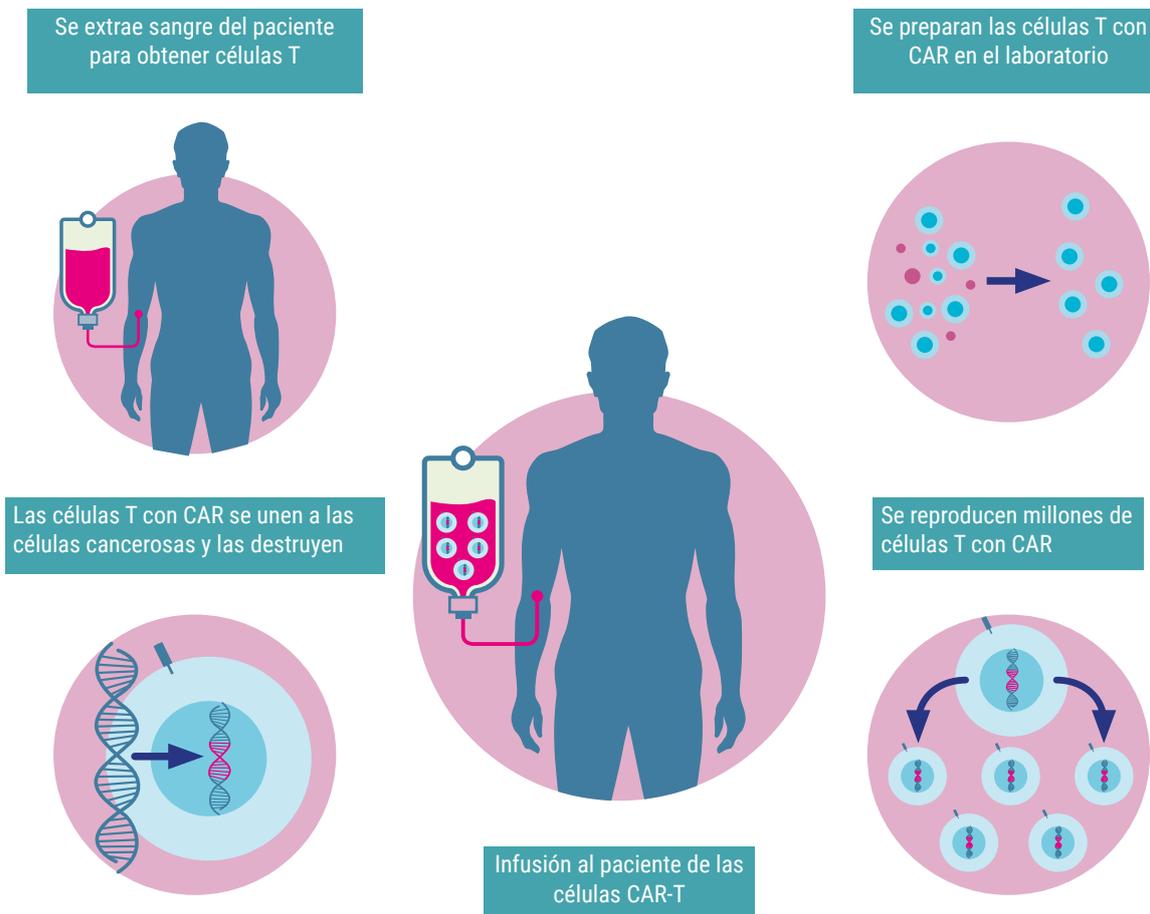
Fuente: elaboración propia a partir de Buxbaum (2020)<sup>284</sup>

Por otro lado, resulta importante conocer el impacto que ha tenido la entrada de nuevos medicamentos oncológicos sobre la calidad de vida de los pacientes. Según un estudio de Lichtenberg (2018), la comercialización de fármacos oncológicos entre 1982 y 2010 evitó un 23% de los años de vida perdidos ajustados por discapacidad en pacientes con cáncer en 2015 en 36 países. Así mismo, el lanzamiento de un medicamento oncológico para un determinado tipo de tumor durante el periodo 2006-2010 redujo el número de años de vida perdidos debido a la discapacidad por ese tumor en un 5,8%. Esto implica que, de no haberse lanzado ningún medicamento oncológico durante ese periodo, se habrían perdido un total de 8,04 millones de años de vida en los pacientes afectados por esa enfermedad<sup>282</sup>.

### Ejemplos de avances concretos en algunos tipos de cáncer

En las últimas décadas, la comprensión más profunda de la naturaleza de las células cancerosas ha facilitado el desarrollo de terapias más efectivas<sup>270</sup>. La aparición primero de la inmunoterapia y las terapias dirigidas y después de las terapias avanzadas (CAR-T) y las terapias dirigidas con radioligandos, han abierto un nuevo marco de acción en la era de la medicina personalizada de precisión, traduciéndose en mejores resultados en salud de los pacientes.

**FIGURA 118. FUNCIONAMIENTO DE LA TERAPIA DE CÉLULAS T CON CAR (CAR-T)**



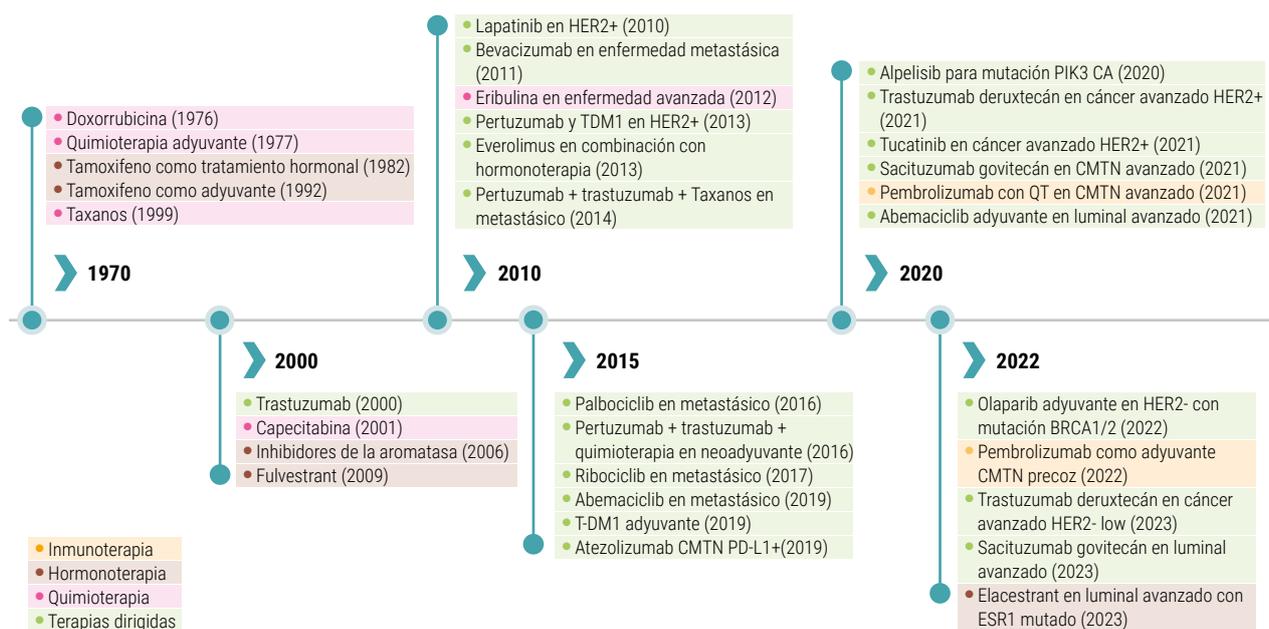
Fuente: elaboración propia a partir de CADIME (2020)<sup>288</sup>

A continuación, vamos a ejemplificar distintos casos de avance, por tipos de tumor.

Los avances en tumores sólidos han ido de la mano de la investigación en medicina de precisión, creando nuevas sustancias que focalizan su acción en las mutaciones específicas de cada cáncer, dejando atrás las terapias basadas en quimioterapia sistémica en determinadas condiciones.

En cáncer de mama, la tasa de supervivencia a 5 años ha alcanzado el 90%, lo que ha mejorado significativamente en los últimos 20 años debido al diagnóstico de clasificación molecular y al tratamiento personalizado del cáncer de mama, así como al avance de los fármacos antineoplásicos<sup>289</sup>. Más detalladamente, la incorporación de nuevos fármacos al tratamiento del cáncer de mama ha mejorado la supervivencia de las pacientes con los 3 subtipos fundamentales de cáncer de mama<sup>290</sup>. Desde 2020, la llegada de nuevas terapias biológicas como abemaciclib, olaparib o sacituzumab, así como nuevas formas de quimioterapia e inmunoterapia, ha supuesto nuevas vías de tratamiento que ofrecen mejoras en salud para las mujeres con cáncer de mama (Figura 119).

**FIGURA 119. AVANCES PRODUCIDOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA, 1970-2023**



**Abreviaturas:** CMTN: cáncer de mama triple negativo; QT: quimioterapia

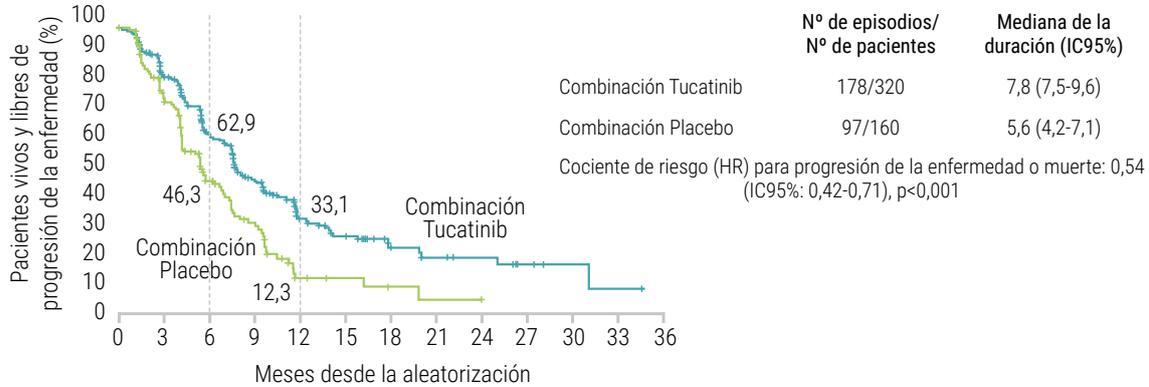
**Fuente:** elaboración propia a partir de SEOM (2023)<sup>290</sup> y el Instituto Nacional del Cáncer (2024)<sup>291</sup>

El descubrimiento de los tumores que expresan el gen HER2 ha permitido el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, como trastuzumab y pertuzumab. La combinación de estos dos anticuerpos monoclonales ha demostrado mejoras en eficacia reduciendo el riesgo de recaída un 19% vs el tratamiento de trastuzumab y quimioterapia<sup>292</sup>. En los últimos años, la combinación de diferentes fármacos ha demostrado mejoras en salud con respecto a los regímenes en monoterapia. Por ejemplo, los pacientes tratados con la combinación de pembrolizumab más quimioterapia habían mejorado la SLP en comparación con quimioterapia sola (9,7 frente a 5,6 meses)<sup>293</sup>.

Por otro lado, otra combinación de trastuzumab/pertuzumab, esta vez con quimioterapia y la molécula tucatinib, ha demostrado una mejora en el porcentaje de pacientes supervivientes a los 2 años (45% vs 27% del grupo de control) y libres de progresión (33% vs 12%) (Figura 120)<sup>294</sup>.

**FIGURA 120. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON TUCATINIB EN COMBINACIÓN CON TRASTUZUMAB Y CAPECITABINA**

Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión



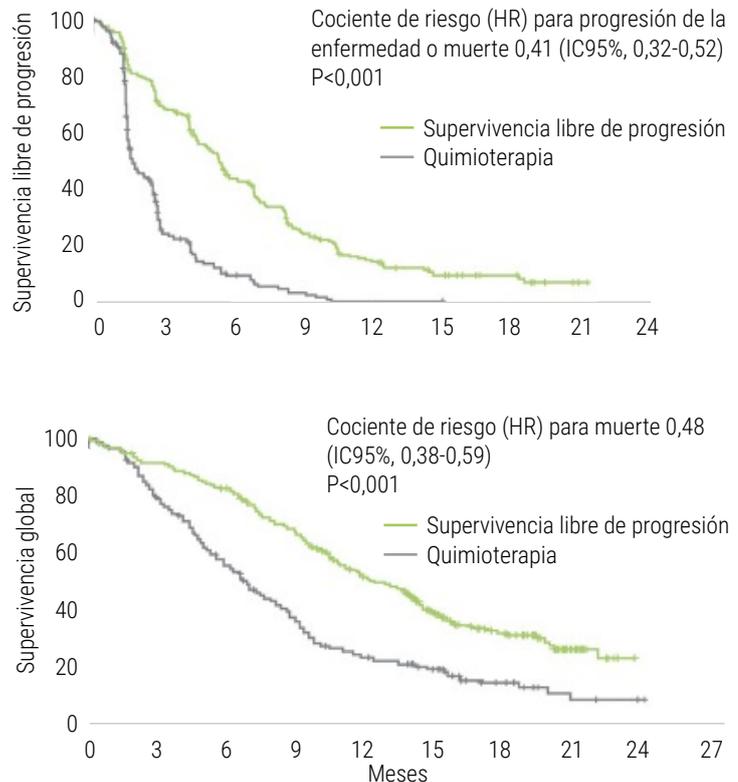
Fuente: Murthy (2019)<sup>294</sup>

También se han producido avances relevantes en pacientes hormonosensibles, con la llegada de fármacos biológicos que, junto a los tratamientos convencionales como la hormonoterapia, han logrado avances significativos en la enfermedad. Por ejemplo, la llegada de everolimus, seguido de los inhibidores CDK4/CDK6 como palbociclib, ribociclib o abemaciclib han mejorado más la supervivencia de este subgrupo de pacientes<sup>295</sup>.

Unas de las últimas innovaciones en el tratamiento del cáncer de mama es la aprobación del anticuerpo monoclonal sacituzumab govitecan por parte de la EMA en el año 2021 para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irreseccable o metastásico que hayan recibido dos o más tratamientos previos<sup>296</sup>. En un estudio con 468 pacientes, la mediana de supervivencia libre de progresión entre las pacientes tratadas con sacituzumab govitecan fue de 5,6 meses (IC95%: 4,3 a 6,3) frente a los 1,7 meses (IC95%: 1,5 a 2,6) del grupo de control tratado con quimioterapia. Además, la mediana de SG fue de 12,1 meses (IC95%, 10,7 a 14,0) con sacituzumab govitecan y de 6,7 meses (IC95%, 5,8 a 7,7) con quimioterapia (Hazard Ratio [HR] de muerte, 0,48; IC95%, 0,38 a 0,59; P <0,001) (Figura 121)<sup>297</sup>.

En el ámbito del cáncer de pulmón, las investigaciones han permitido mejorar el conocimiento de la enfermedad, incorporando nuevos fármacos y combinaciones de fármacos que han permitido un gran avance en la lucha contra la enfermedad

**FIGURA 121. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (A) Y SUPERVIVENCIA GLOBAL (B) EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADOS CON SACITUZUMAB GOVITECAN**



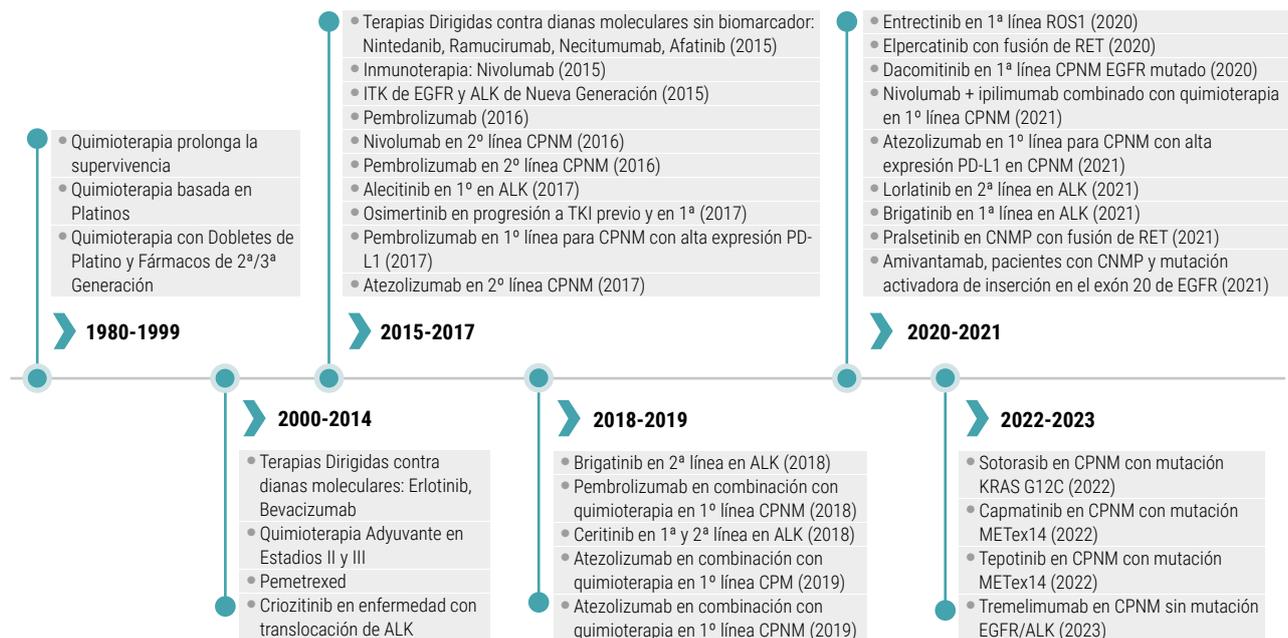
Fuente: Bardia (2021)<sup>297</sup>

de este tipo de tumor tan prevalente. En este sentido la inmunoterapia, en particular los inhibidores de PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab) con o sin la combinación de inhibidores CTLA-4 (ipilimumab), ha revolucionado el tratamiento del cáncer de pulmón en sus etapas localizadas y avanzadas, demostrando mejoras significativas en la supervivencia de los pacientes. Actualmente, la inmunoterapia se ha establecido como una opción de primera línea en combinación con quimioterapia, o como tratamiento de segunda línea en monoterapia para pacientes con enfermedad metastásica<sup>298</sup>.

Por otro lado, los avances en la identificación de dianas moleculares en el cáncer de pulmón han impulsado el desarrollo de la medicina de precisión, con numerosos fármacos dirigidos que han transformado el pronóstico de muchos pacientes. Desde la aprobación de los primeros fármacos para mutaciones en EGFR, como erlotinib y gefitinib, se ha avanzado significativamente en el tratamiento dirigido de estos tumores. Nuevos fármacos como afatinib y más recientemente osimertinib, dacomitinib, mobocertinib y amivantamab han demostrado ser altamente efectivos para pacientes con mutaciones específicas de EGFR<sup>298</sup>.

Para los pacientes con reordenamientos de ALK, se han desarrollado numerosos fármacos como crizotinib, seguido de alectinib, brigatinib, ceritinib, ensartinib y lorlatinib. En el tratamiento de tumores con reordenamientos de ROS1, se han aprobado crizotinib y entrectinib, mientras que para las fusiones del gen RET, han sido aprobados los fármacos selpercatinib y pralsetinib. Además, entrectinib y larotrectinib se utilizan para tumores con fusión NTRK(Figura 122)<sup>298</sup>.

**FIGURA 122. AVANCES PRODUCIDOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN, 1980-2023**

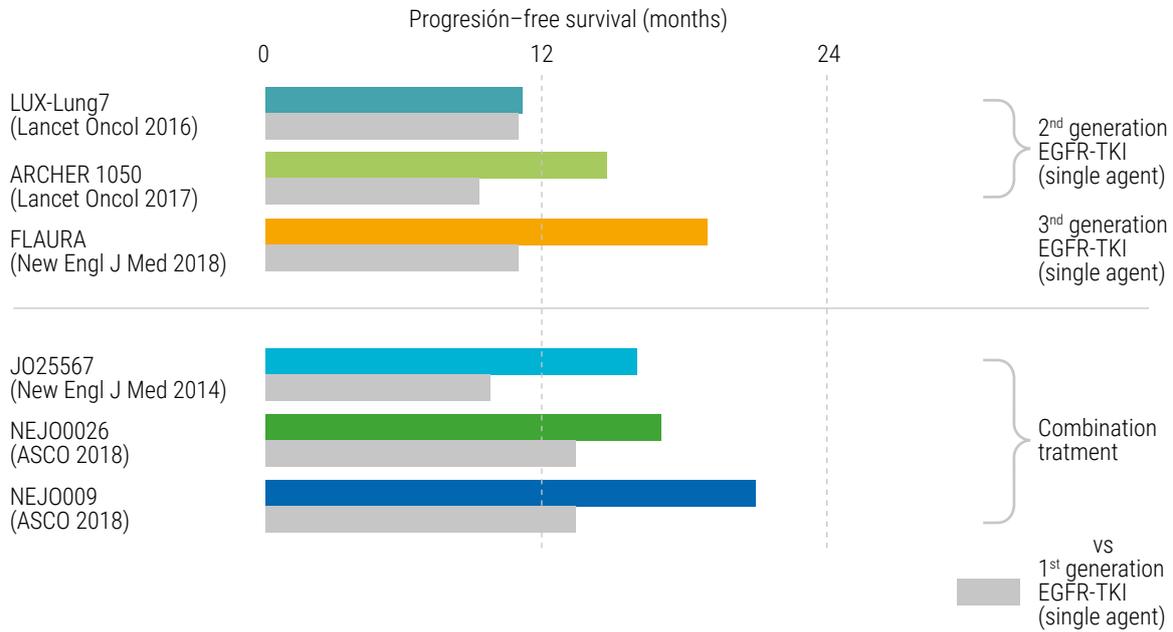


**Abreviaturas:** CPM: carcinoma pulmonar microcítico; CPNM: carcinoma pulmonar no microcítico

**Fuente:** elaboración propia a partir de SEOM (2021)<sup>298</sup> y EMA (2024)<sup>299</sup>

El estudio del perfil genómico del paciente se ha situado en el centro de los avances, investigando qué moléculas son más efectivas para determinadas mutaciones génicas expresadas en las células tumorales de los pacientes. En este ámbito, la aparición reciente de los inhibidores de la tirosina quinasa de nueva generación ha conseguido avances muy significativos en las traslocaciones ALK y ROS1, así como en la mutación EGFR<sup>300-302</sup>. Igualmente, se están investigando otras dianas moleculares como BRAF, HER2, HER3, KRAS, MET, PD-L1 o RET, entre otras<sup>301,303</sup>.

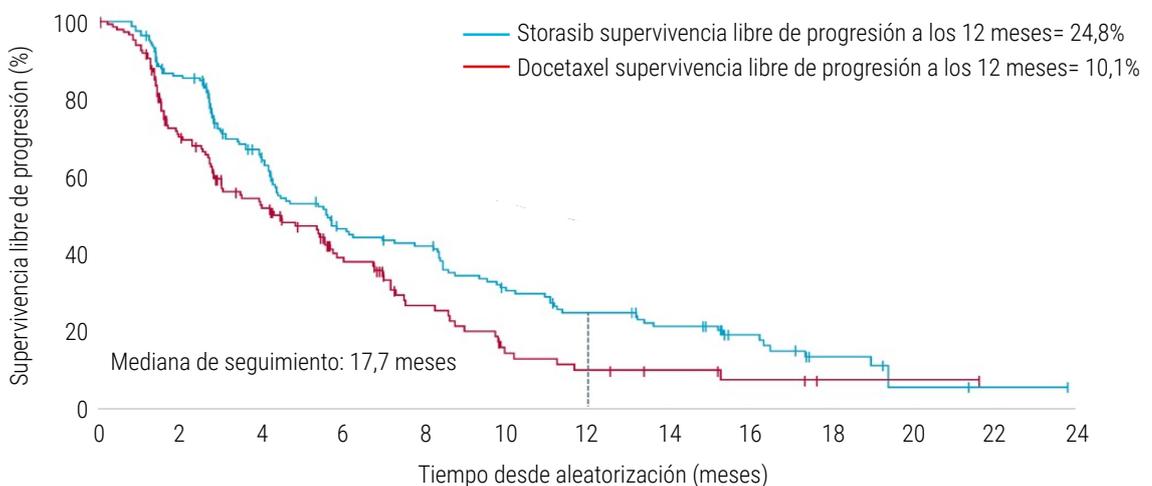
**FIGURA 123. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA CON MUTACIÓN EGFR-TKI**



Fuente: Yoneda (2019)<sup>302</sup>

Los últimos tratamientos aprobados para este tipo de cáncer también aportan beneficios, incluso para aquellos pacientes en un estado de la enfermedad avanzado o con metástasis. Es el caso de sotorasib, que fue aprobado por la EMA en el año 2022 para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación KRAS G12C<sup>304</sup>. El tratamiento con sotorasib produjo una mediana de duración de la respuesta de 12,3 meses, una supervivencia libre de progresión de 6,3 meses, una SG de 12,5 meses y una tasa de SG a 2 años del 33 %<sup>305</sup>. Así mismo, sotorasib ha demostrado mejores resultados en salud que el tratamiento con quimioterapia (docetaxel). Sotorasib logró una mayor SLP que docetaxel (5,6 meses vs 4,5), así como menos eventos adversos de grado 3 o peores (33% vs 40%) y graves relacionados con el tratamiento en comparación con docetaxel (11% vs 23%) (Figura 124)<sup>306</sup>.

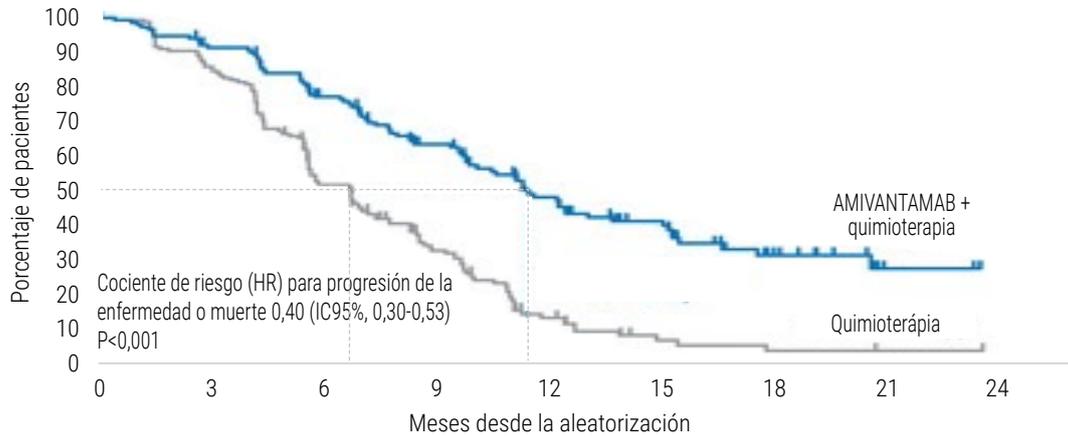
**FIGURA 124. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN TRATADOS CON SOTORASIB FRENTE A DOCETAXEL**



Fuente: de Langen (2023)<sup>306</sup>

Otro de los últimos tratamientos aprobados por la EMA para el cáncer de pulmón ha sido el anticuerpo monoclonal amivantamab, enfocado en las mutaciones activadoras de inserción del exón 20 del EGFR<sup>307</sup>. En un estudio con 308 pacientes, la terapia conjunta de amivantamab junto con quimioterapia mostró mejores resultados que la quimioterapia sola. En concreto, se obtuvo una mediana de supervivencia libre de progresión de 11,4 meses versus 6,7 meses, respectivamente, y a los 18 meses de seguimiento, se informó una supervivencia libre de progresión en el 31 % de los pacientes del grupo de quimioterapia con amivantamab y en el 3 % del grupo de quimioterapia (Figura 125)<sup>308</sup>.

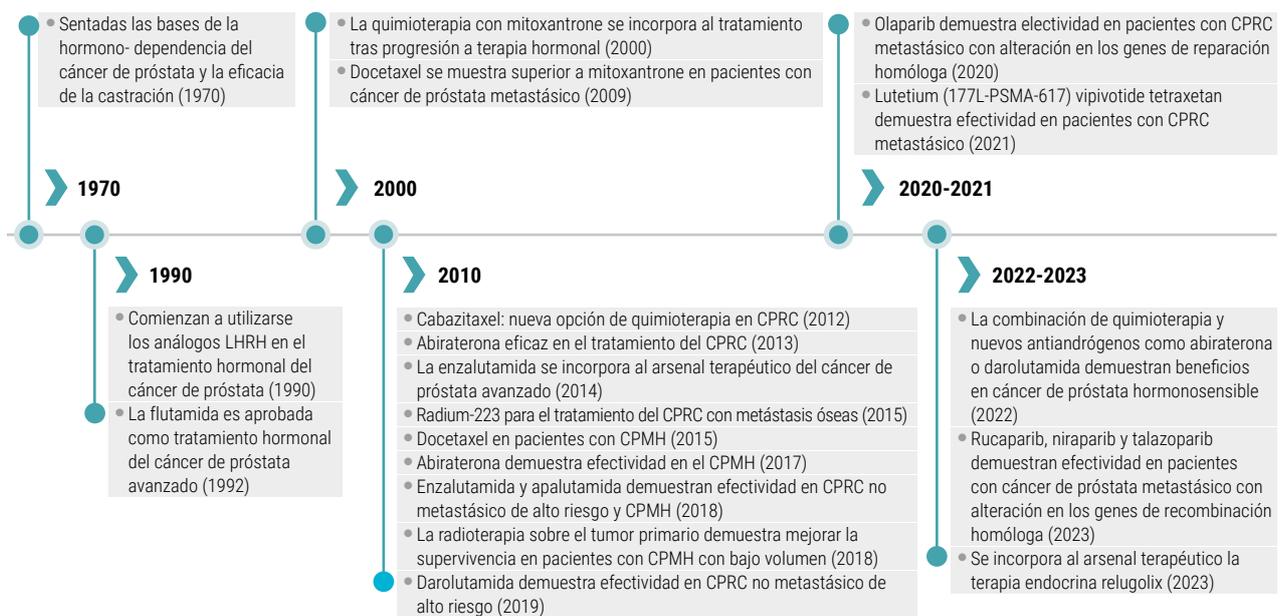
**FIGURA 125. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN TRATADOS CON AMIVANTAMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA FRENTE A QUIMIOTERAPIA**



Fuente: Zhou (2023)<sup>308</sup>

En el **cáncer de próstata** también se han logrado avances terapéuticos significativos, encaminados a tratar aquellos tumores resistentes a las terapias hormonales convencionales y/o a la castración o la enfermedad hormonosensible metastásica. Un ejemplo del avance producido en el tratamiento del cáncer de próstata se puede ver en la (Figura 126)<sup>309</sup>.

**FIGURA 126. AVANCES PRODUCIDOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, 1970-2023**



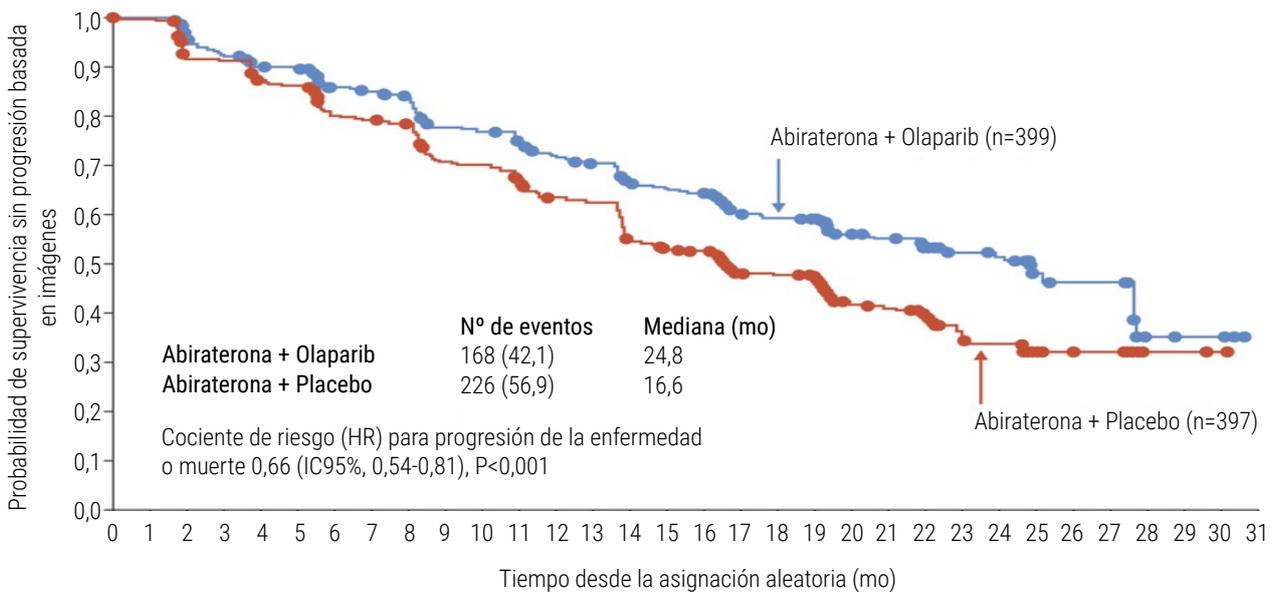
**Abreviaturas:** CPMH: cáncer de próstata metastásico hormonosensible; CPRC: cáncer de próstata resistente a la castración

Fuente: elaboración propia a partir de SEOM (2023)<sup>309</sup> y EMA (2024)<sup>299</sup>

Además, el valor del tratamiento tanto de quimioterapia como de estos nuevos agentes hormonales, como la abiraterona, apalutamida o enzalutamida, en combinación con la terapia de privación androgénica (hormonoterapia), ha sido demostrado en nuevos estudios en pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico. A través de diferentes ensayos clínicos, estos agentes han demostrado una reducción del riesgo de muerte de hasta un 38%, incluso en pacientes de alto riesgo, y un incremento de la mediana de supervivencia desde los 32 hasta los 50 meses<sup>310</sup>. La mejora en el tratamiento de la enfermedad provino fundamentalmente del descubrimiento y posterior desarrollo de las terapias modificadoras de la testosterona, como los agonistas y antagonistas de la hormona LHRH, relacionada con la enfermedad. En este contexto, los tratamientos con abiraterona y enzalutamida alcanzaron resultados muy positivos en el cáncer resistente a la castración, demorando hasta dos años la aparición de metástasis, así como reduciendo el riesgo de aparición de sintomatología en más de un 50%<sup>310</sup>.

Por otro lado, las terapias combinadas de varios medicamentos también han demostrado mejores resultados en el cáncer de próstata que las monoterapias. Un ejemplo de ello es el estudio comparativo de abiraterona + olaparib versus abiraterona + placebo para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. La mediana de SLP fue significativamente más larga para el grupo de abiraterona y olaparib que para el grupo de abiraterona y placebo (24,8 frente a 16,6 meses) (Figura 127)<sup>311</sup>.

**FIGURA 127. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON ABIRATERONA + OLAPARIB VERSUS ABIRATERONA + PLACEBO**



Fuente: Clarke (2022)<sup>311</sup>

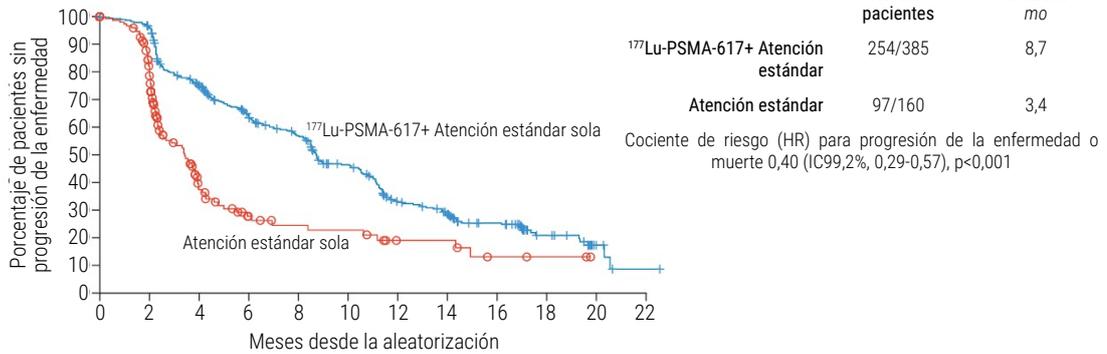
Uno de los últimos tratamientos aprobados para el tratamiento del cáncer de próstata es relugolix, un medicamento oral perteneciente a los antagonistas de la hormona LHRH. En un estudio de 48 semanas de duración, que aleatorizó a 934 pacientes con cáncer de próstata avanzado sensible a los andrógenos, el 96,7% (IC 95%: 94,9%, 97,9%) de los hombres que recibieron relugolix lograron y mantuvieron la castración durante 48 semanas en comparación con el 88,8% del grupo que recibió un antagonista de la hormona LHRH inyectable<sup>312</sup>.

Otro hito ha sido la aprobación, en 2022, de la primera terapia dirigida con radioligandos para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (lutetium-177 vipivotide tetraxetan)<sup>313</sup>. El ensayo pivotal de la terapia se realizó sobre 831 pacientes de 84 centros de Norteamérica y Europa, comparando un tratamiento de 177Lu-PSMA-617 cada 6 semanas junto con el tratamiento estándar frente a solo el tratamiento estándar. En el grupo de tratamiento experimental se observó un incremento de la SLP de 5,3 meses (mediana de 8,7 frente a 3,4 meses en el grupo experimental y control, respectivamente), lo que supone una reducción del

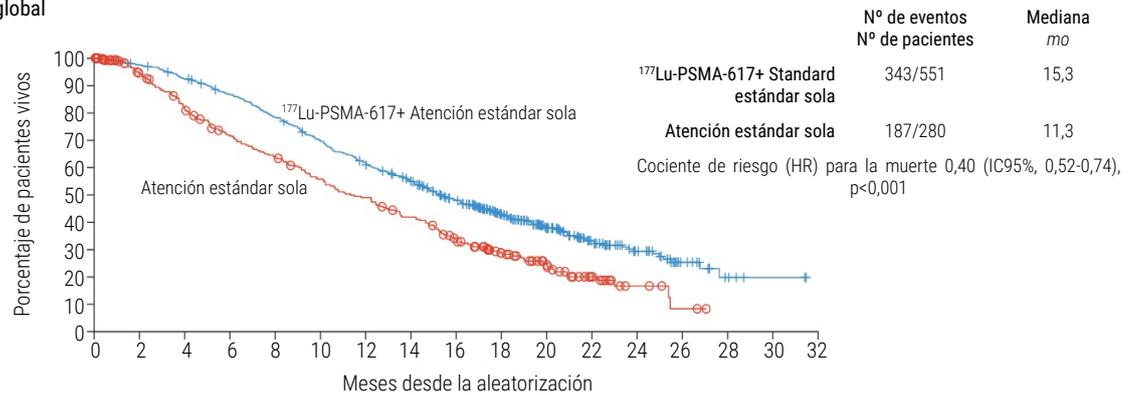
riesgo de progresión del 60% (HR de 0,40; IC95%: 0,29–0,57;  $p < 0.001$ ), y una mejora en la SG de 4 meses (mediana de 15,3 vs 11,3 meses en grupo experimental y control, respectivamente), con una reducción del riesgo de muerte del 38% (HR de 0,62; IC95%: 0,52–0,74;  $p < 0.001$ ) (Figura 128)<sup>314</sup>.

**FIGURA 128. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (A) Y SUPERVIVENCIA GLOBAL (B) DE LUTECIO (<sup>177</sup>Lu) VIPIVOTIDE TETRAJETAN EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN**

**Supervivencia libre de progresión basada en imágenes**



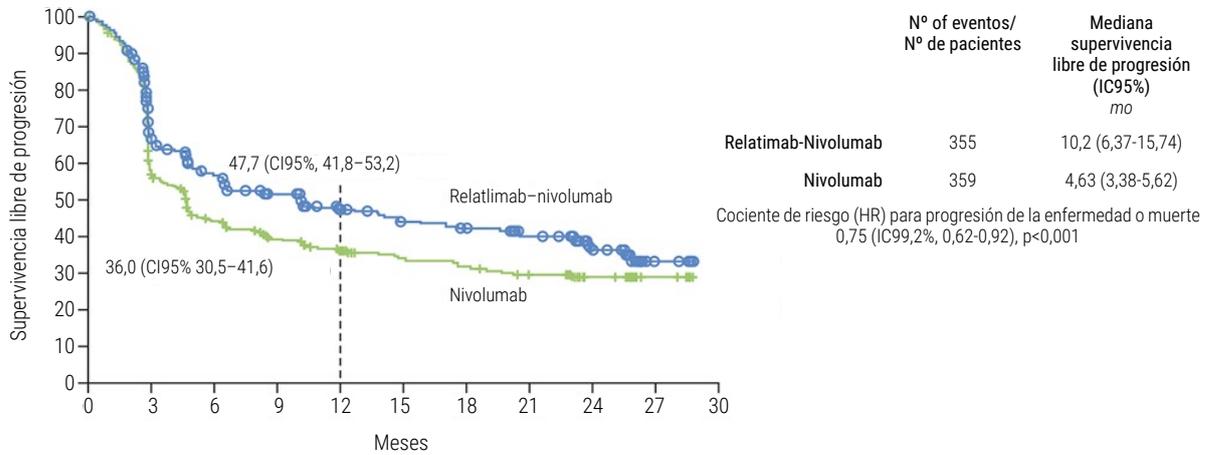
**Supervivencia global**



Fuente: Sartor (2021)<sup>314</sup>

Respecto al **melanoma cutáneo**, los primeros tratamientos basados en dosis altas de interferón alfa y en periodos prolongados de tiempo en los años 90 habían obtenido algunas mejoras, pero con una toxicidad muy elevada. La aparición años después de la inmunoterapia favoreció la activación del sistema inmune frente al tumor, logrando aumentos significativos en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global de los pacientes. El desarrollo de medicamentos inhibidores de la quinasa del gen BRAF ha permitido mejorar los resultados obtenidos frente a la terapia habitual en aquellos tumores que presentan esa mutación. Otros tratamientos enfocados esta vez en la mutación del gen PD-L1, son nivolumab e ipilimumab<sup>315,316</sup>. En el año 2022 llegó a Europa una nueva terapia, la combinación de relatlimab y nivolumab, que ha demostrado mejores resultados que la monoterapia con nivolumab en la SLP. Concretamente, la mediana de SLP fue de 10,1 meses (IC95%: 6,4 a 15,7) con relatlimab-nivolumab en comparación con 4,6 meses (IC95%: 3,4 a 5,6) con nivolumab, lo que supone una reducción media del riesgo de progresión o muerte del 25% (HR 0.75, IC95% 0.62-0.92) (Figura 129)<sup>317</sup>.

**FIGURA 129. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON MELANOMA TRATADOS CON RELATLIMAB JUNTO CON NIVOLUMAB FRENTE A NIVOLUMAB**



Fuente: Tawbi (2023)<sup>317</sup>

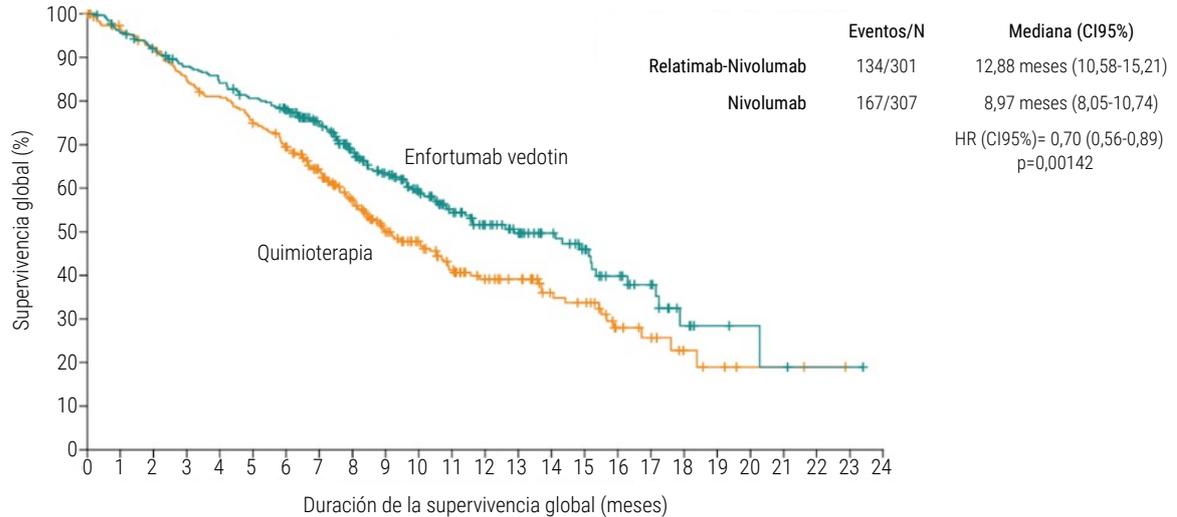
La medicina de precisión también ha llegado al tratamiento del **cáncer colorrectal**. En este ámbito, los anticuerpos monoclonales cetuximab y bevacizumab han demostrado mejores resultados que el tratamiento estándar basado en quimioterapia. Por ejemplo, en pacientes metastásicos con la mutación BRAF V600E la combinación de encorafenib, cetuximab y binimetinib está asociada con una mayor supervivencia global (9 meses) frente al grupo de control<sup>318</sup>. Por otro lado, la combinación de bevacizumab más quimioterapia obtuvo mejores resultados en salud que la quimioterapia sola. En concreto, la SLP de bevacizumab + quimioterapia fue de 9,6 meses frente a los 8,4 meses de la quimioterapia<sup>319</sup>. De igual manera, pembrolizumab ha demostrado mayores ganancias en salud que la quimioterapia en pacientes con inestabilidad de microsatélites (MSI-H), o cambios en uno de los genes de reparación de discordancias (MMR). Específicamente, la SLP estimada a los 36 meses fue del 42,3% (IC del 95 %: 34,0-50,4) para pembrolizumab frente al 11,1% (IC del 95 %: 6,1-17,9) del grupo de quimioterapia<sup>320</sup>.

De igual forma, en cáncer de riñón, un ejemplo de la eficacia de las terapias dirigidas se encuentra en un estudio sobre 886 pacientes, la mayoría con tumores PD-L1 positivos, en el tratamiento en combinación de avelumab y axitinib frente al tratamiento estándar. La mediana de supervivencia libre de progresión de la terapia en combinación fue de 18,3 meses frente a los 8,4 meses del comparador<sup>321</sup>. Por otro lado, otras terapias dirigidas como sorafenib, sunitinib, pazopanib y everolimus han demostrado beneficios significativos en la salud de los pacientes. En este sentido, un estudio analizó el impacto de las terapias dirigidas examinando las diferencias en supervivencia absoluta y en el porcentaje de supervivientes, tratados antes (2000-2003) y después (2005-2008) del uso de estas terapias. En él se observó que la supervivencia en el periodo pasó de 15 a 20 meses ( $p < 0,001$ ), y el porcentaje de supervivientes de 52,9% a 57,5% ( $p < 0,001$ ), concluyendo, por tanto, que la terapia dirigida tiene un efecto positivo sobre los resultados clínicos en el carcinoma de células renales avanzado<sup>322</sup>. También las diferentes combinaciones de inmunoterapia con inhibidores de tirosina-quinasa (TKI), como pembrolizumab + lenvatinib o nivolumab + cabozantinib, entre otras, han demostrado beneficios en SLP y SG<sup>323,324</sup>.

En el cáncer urotelial también ha habido avances en los últimos años, como la aprobación de enfortumab vedotin, un anticuerpo conjugado, por parte de la EMA en 2022<sup>325</sup>. En el ensayo pivotal, los pacientes tratados con enfortumab vedotin alcanzaron una SG de 12,88 meses (IC95%: 10,58 a 15,21 meses) frente a los 8,97 meses (IC95%: 8,05 a 10,74 meses) con quimioterapia (Figura 130). De igual manera, las tasas de supervivencia estimadas a 12 meses (IC95%) fueron del 51,5% (44,6-58,0) y del 39,2% (32,6-45,6) con enfortumab vedotin y quimioterapia, respectivamente<sup>326</sup>. Así mismo, otro anticuerpo monoclonal como nivolumab en combinación

con quimioterapia ha demostrado beneficios en SG frente a la quimioterapia sola. En un seguimiento medio de 33,6 meses, la SG fue mayor con la terapia de combinación con nivolumab que con gemcitabina-cisplatino sola (HR:0,78; IC95%: 0,63 a 0,96; P= 0,02). La SLP también fue mayor con la terapia de combinación con nivolumab que con quimioterapia sola (HR: 0,72; IC95%, 0,59 a 0,88; P= 0,001). A los 12 meses, la supervivencia libre de progresión fue del 34,2% y del 21,8%, respectivamente<sup>327</sup>.

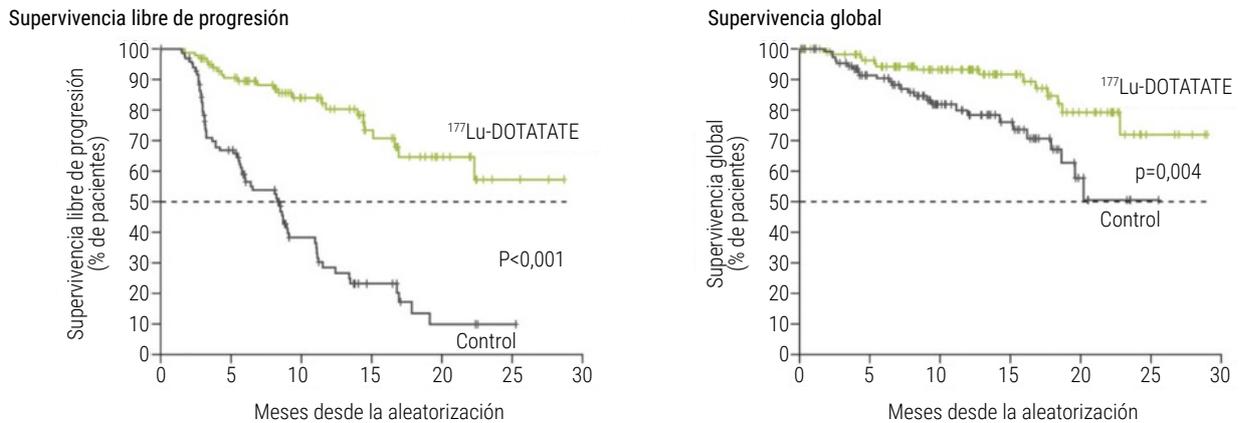
**FIGURA 130. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES TRATADOS CON ENFORTUMAB VEDOTIN FRENTE A QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER UROTELIAL**



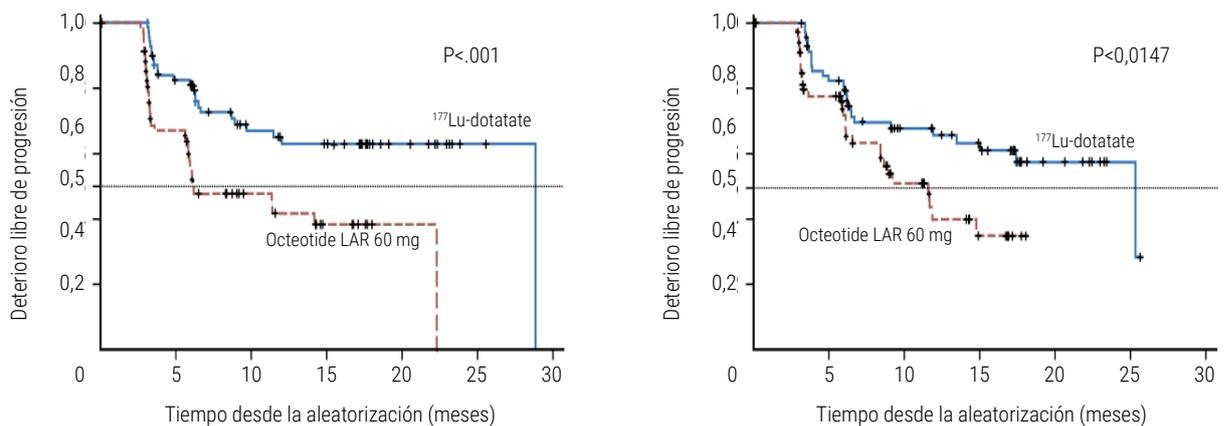
Fuente: Powles (2021)<sup>326</sup>

Como ya se ha comentado, uno de los últimos avances en el tratamiento frente al cáncer es la terapia dirigida con radioligandos, que utilizan las características específicas de las células tumorales como base para su mecanismo de acción. La terapia consiste en administrar una sustancia (el radioligando) que combina un compuesto de precisión, el ligando, localizador de las células cancerosas, con una partícula radioactiva terapéutica, el radioisótopo. De esta manera, el radioligando ubica las células cancerosas en cualquier parte o partes del cuerpo y emite radiación concreta y específicamente dirigida a dichas células. El radioisótopo daña el tumor, alterando su capacidad para replicarse y/o desencadenando el mecanismo de muerte celular<sup>328</sup>.

Un ejemplo de la eficacia de estas terapias lo encontramos en el lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretotida, aprobado por la EMA en 2017 para el tratamiento de **tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos** bien diferenciados progresivos, irreseccables o metastásicos<sup>329,330</sup>. La eficacia de este tratamiento se evaluó en un ensayo realizado en 229 pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con el radioligando intravenoso más el mejor tratamiento de soporte o el tratamiento con octreotida sola, demostrando un efecto clínicamente relevante en la SLP (mejor medianas, y ganancia en meses, así como el HR de reducción del riesgo, no las tasas de respuesta a los 20 meses), y una tendencia favorable en supervivencia global, aunque no se alcanzó la significación estadística en las diferencias observadas (Figura 131)<sup>331</sup>. En un posterior estudio realizado a más largo plazo (seguimiento de 76,3 meses), mediana de supervivencia global fue de 48,0 meses (IC95%: 37,4-55,2) en el grupo de tratamiento y de 36,3 meses (25,9-51,7) en el grupo de control (HR 0,84 [IC95%: 0,60-1,17]; p=0-30)<sup>332</sup>.

**FIGURA 131. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (A) Y SUPERVIVENCIA GLOBAL (B) DE LUTECIO (<sup>177</sup>Lu) OXODOTREOTIDA EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS**Fuente: Strosberg (2017)<sup>331</sup>

Esta terapia también demostró tener un efecto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes frente al tratamiento estándar, tanto en términos del estado de salud global (HR: 0,41) y el funcionamiento físico (HR: 0,52) (Figura 132) como en el rol físico (HR: 0,58), fatiga (HR: 0,62), dolor corporal (HR: 0,57), diarrea (HR: 0,47), preocupaciones relacionadas con la enfermedad (HR: 0,57) e imagen corporal (HR: 0,43). Las diferencias en el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida fueron significativas en todos los ámbitos: 28,8 meses frente a 6,1 meses para el estado de salud general, y 25,2 meses frente a 11,5 meses para el funcionamiento físico<sup>333</sup>.

**FIGURA 132. DETERIORO DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DE LUTECIO (<sup>177</sup>Lu) OXODOTREOTIDA EN EL ESTADO DE SALUD GLOBAL (A) Y FUNCIONAMIENTO FÍSICO (B) EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS**Fuente: Strosberg (2017)<sup>333</sup>

Más allá de los tumores sólidos, en el ámbito **oncohematológico** también se han producido avances muy notables, especialmente gracias a las terapias avanzadas, que han supuesto un importante cambio en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, linfoma difuso de células B grandes, linfoma primario de células B del mediastino, linfoma folicular o mieloma múltiple, que eran refractarios o no respondedores a las alternativas terapéuticas disponibles<sup>334</sup>. Los avances logrados en estos ámbitos se detallan en el apartado de enfermedades raras oncológicas.

Por último, es crucial destacar que los avances terapéuticos en oncología no solo prolongan la supervivencia, sino que también mejoran la calidad de vida de los pacientes<sup>335</sup>. Estos avances ofrecen opciones de tratamien-

to que, en muchos casos, tienen un perfil de seguridad más favorable y son mejor tolerados que la quimioterapia estándar, lo que se traduce en una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes. También es crucial subrayar que el verdadero valor de los medicamentos innovadores en oncología se revelará con el tiempo, a medida que se disponga de datos de vida real a largo plazo. También es necesario considerar que una parte significativa de las mejoras en los resultados de salud puede atribuirse a estos medicamentos innovadores, pero que otra parte de estas mejoras provendrá de otras medidas preventivas, diagnósticas y socioeconómicas, así como de innovaciones organizativas y de procesos.

*Los avances en el tratamiento oncológico, que abarcan quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas, han propiciado, junto con el diagnóstico temprano de la enfermedad, mejoras sustanciales en la supervivencia de casi todos los tipos de cáncer.*

Vaishampayan (2014)<sup>322</sup>, Toschi (2017)<sup>301</sup>, Lichtenberg (2018)<sup>282</sup>

*En los últimos años, la medicina personalizada de precisión y su avance contra dianas terapéuticas específicas ha revolucionado el arsenal terapéutico de los distintos tipos de tumores sólidos y hematológicos, logrando mejores resultados de salud y calidad de vida de los pacientes.*

Buxbaum (2020)<sup>284</sup>, Lichtenberg (2023)<sup>73</sup> , Bardia (2021)<sup>297</sup> , de Langen (2023)<sup>306</sup>, Sartor (2021)<sup>314</sup>

## ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

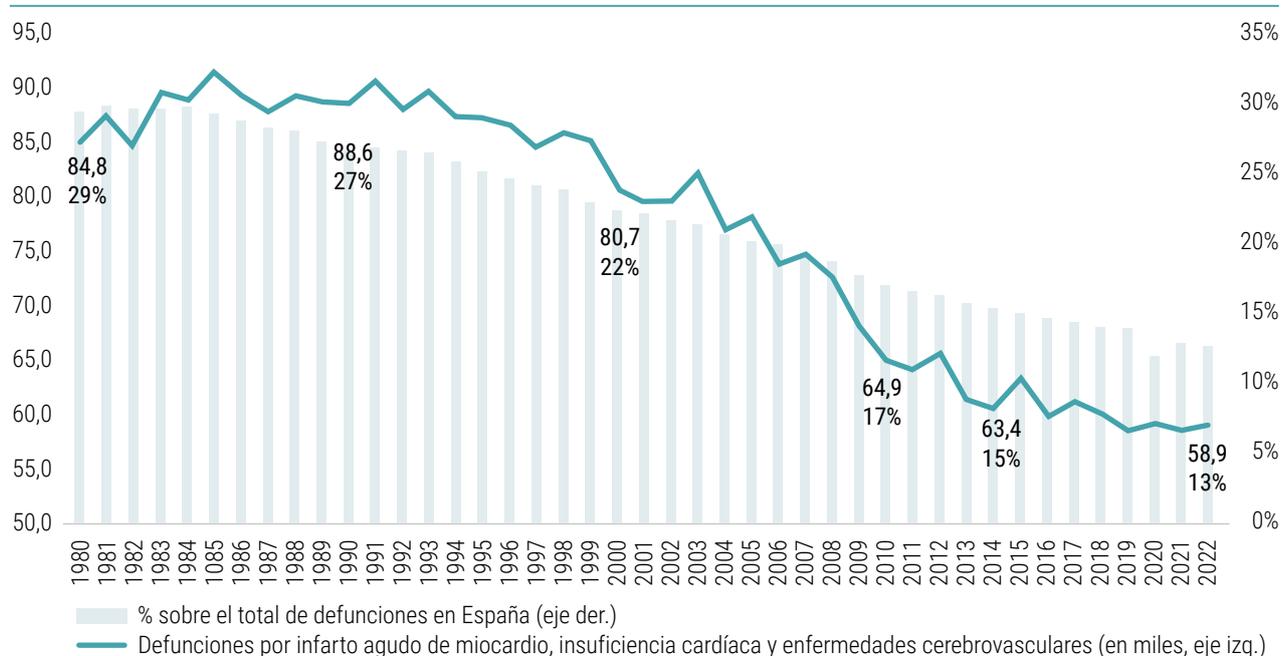
Las enfermedades cardiovasculares (ECV) comprenden una serie de trastornos que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos, incluyendo la hipertensión arterial, la cardiopatía coronaria (infarto de miocardio), la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía reumática, la cardiopatía congénita y las miocardiopatías<sup>336</sup>. La obstrucción del flujo sanguíneo hacia el corazón o el cerebro, así como las hemorragias cerebrales o los coágulos sanguíneos, son responsables de episodios agudos como el infarto de miocardio o los accidentes cerebrovasculares (ACV)<sup>337,338</sup>. Estos eventos suelen vincularse a una combinación de factores de riesgo, como el tabaquismo, las dietas poco saludables, la obesidad, la inactividad física, el consumo perjudicial de alcohol, la hipertensión arterial, la diabetes y la hiperlipidemia<sup>339</sup>.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de fallecimiento a nivel global. En el año 2022, 19,8 millones de personas perdieron la vida debido a estas afecciones, representando una tasa de mortalidad del 2,6%. Se estima que alrededor de 775 millones de individuos en el mundo sufren de estas patologías. En particular, la enfermedad cardíaca isquémica, los accidentes cerebrovasculares y la hemorragia intracerebral se destacan como las principales causas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares a nivel mundial, abarcando el 82% de estas defunciones en el año 2022. Estas tres enfermedades también presentan las tasas más elevadas de años de vida vividos con discapacidad por cada 100.000 personas afectadas entre todas las enfermedades cardiovasculares: 2.275, 819 y 923, respectivamente. Europa contribuye con el 18% de las muertes a nivel mundial, registrando 3,6 millones de defunciones de origen cardiovascular anuales en el continente<sup>340</sup>.

En España, las enfermedades cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca y el infarto agudo de miocardio se encuentran entre las 10 principales causas de muerte, con 24.688, 20.584 y 13.643 fallecimientos en 2022,

respectivamente, representando el 13% del total de defunciones. No obstante, el número de decesos por estas tres enfermedades ha experimentado una disminución del 30% desde 1980, cuando constituían el 29% del total de muertes en el país (Figura 133)<sup>341</sup>.

**FIGURA 133. EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES SELECCIONADAS, ESPAÑA, 1980-2022**



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE (2023)<sup>341</sup>

El abordaje de las enfermedades cardiovasculares debe contemplar los factores de riesgo asociados. Además de adoptar hábitos saludables, la terapia principal implica tratar con medicamentos factores de riesgo, como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes. Es esencial no pasar por alto el tratamiento de ningún factor de riesgo, ya que sus beneficios no se suman, sino que se potencian<sup>342-344</sup>.

Así, a lo largo de los años se ha evaluado un resultado crucial en el ámbito de la salud para medir la efectividad tanto de las estatinas como de los antihipertensivos: la incidencia de eventos cardiovasculares y la tasa de mortalidad asociada. En este contexto, diversos estudios se han llevado a cabo, y sus hallazgos han sido consolidados en diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis.

### Estatinas y antihipertensivos

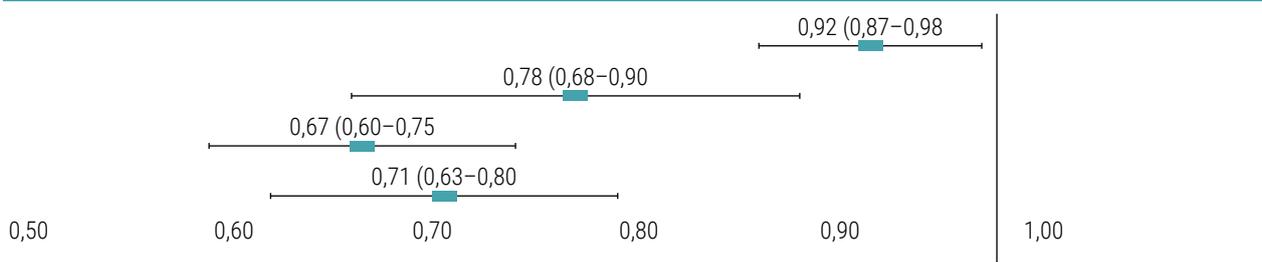
Un ejemplo de esto es el metaanálisis realizado por Armitage y sus colaboradores (2019), que concluyó que el uso de estatinas o un tratamiento más intensivo con estatinas redujo en un 21% (RR: 0,79; IC95%: 0,77 a 0,81) el riesgo de episodios vasculares mayores por cada reducción de 1,0 mmol/L en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), en personas de 75 años o más. Para pacientes de todas las edades, el mismo análisis obtuvo resultados similares: el uso de estatinas redujo un 24% el riesgo de padecer infarto de miocardio no mortal (RR: 0,76; IC 95%, 0,73 a 0,79), un 25% el riesgo de necesitar cirugía vascular (RR: 0,75; IC95%: 0,73 a 0,78) y un 12% la mortalidad causada por eventos cardiovasculares (RR: 0,88; IC95: 0,85 a 0,91)<sup>345</sup>.

Resultados análogos se han observado en el estudio clínico denominado SPARCL, cuyos resultados se publicaron en 2020, en relación con los efectos de la atorvastatina sobre episodios vasculares (periféricos, coronarios y cerebrovasculares). En los 4.731 pacientes analizados que habían sufrido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio reciente, la utilización de estatinas redujo el riesgo de episodios vasculares totales a 6 años en un 32% (HR: 0,68; IC95%: de 0,60 a 0,77). Este medicamento ha disminuido el riesgo de

episodios vasculares coronarios (HR: 0,54; IC95%: de 0,42 a 0,70) y periféricos (HR: 0,56; IC95%: de 0,35 a 0,89) casi a la mitad, y en un 24% el riesgo de episodios cerebrovasculares (HR: 0,76; IC95%, de 0,66 a 0,88)<sup>346</sup>.

Un ejemplo más reciente se presenta en el metaanálisis realizado por Chou et al. en 2022. Sus resultados indican que las estatinas reducen el riesgo de mortalidad por todas las causas en un 8% (RR: 0,92 [IC95%: 0,87-0,98]) en pacientes con antecedentes cardiovasculares. Además, se observa una disminución del 22% en el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (RR: 0,78 [IC95%: 0,68-0,90]), una reducción significativa del 33% en el riesgo de infarto de miocardio (RR: 0,67 [IC95%: 0,60-0,75]) y del 29% en episodios de revascularización (RR: 0,71 [IC95%: 0,63-0,80]) (Figura 134)<sup>347</sup>.

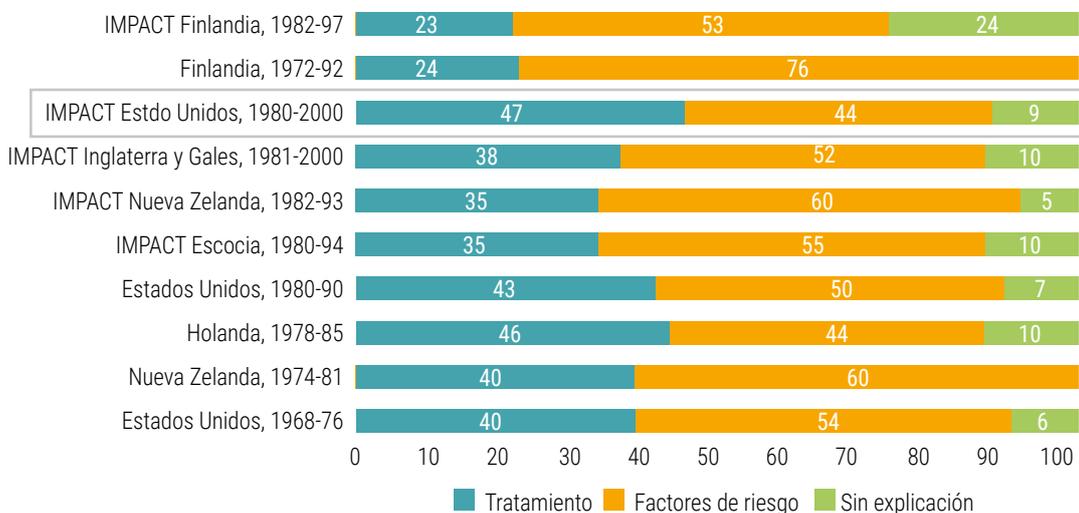
**FIGURA 134. REDUCCIÓN DEL RIESGO EN MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES PRODUCIDA POR LAS ESTATINAS, EN PACIENTES CON ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES, RR**



Fuente: Chou (2022)<sup>347</sup>

Por su parte, en un estudio realizado por Ford et al. (2007), se examinó el impacto de fármacos y otras intervenciones médicas en la reducción de la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en diversos países y períodos, todos anteriores a 2000. Según los resultados, el rango de muertes evitadas atribuidas a los beneficios terapéuticos de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos fue del 23% al 47%. Además, entre el 44% y el 60% de las muertes evitadas se asociaron con mejoras en los factores de riesgo, mientras que entre el 6% y el 24% se atribuyó a otros factores (Figura 135). Es relevante señalar que muchos de los tratamientos identificados fueron farmacológicos, como las estatinas, lo que sugiere que desempeñaron un papel crucial en la reducción del colesterol y la presión arterial. Esto podría indicar que el beneficio del uso de fármacos podría ser aún más significativo en la disminución de la tasa de mortalidad por estas enfermedades<sup>348</sup>.

**FIGURA 135. PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE LAS MUERTES POR ENFERMEDAD CORONARIA ATRIBUIDO A TRATAMIENTOS Y CAMBIOS EN LOS FACTORES DE RIESGO EN DIVERSAS POBLACIONES Y PERÍODOS**



Fuente: Ford (2007)<sup>348</sup>

La terapia con medicamentos antihipertensivos ha sido asociada con la reducción de eventos cardiovasculares, aunque los datos a largo plazo sobre su impacto en la esperanza de vida son limitados. Sin embargo, el estudio SHEP (Programa de Hipertensión Sistólica en la Edad Avanzada) se destaca como una excepción, proporcionando evidencia de que el tratamiento con antihipertensivos durante 4,5 años previno significativamente eventos cardíacos, incluyendo 1 de cada 2 ingresos por insuficiencia cardíaca, 1 de cada 3 infartos (fatales y no fatales) y 1 de cada 4 eventos cardiovasculares<sup>349</sup>.

En un seguimiento realizado más de 20 años después, se examinaron los mismos participantes, cuya edad media al inicio fue de 72 años, diferenciando entre aquellos que recibieron tratamiento y los que recibieron placebo. Se observó un aumento en la esperanza de vida de 105 días (IC 95%: 39-242;  $p=0,07$ ) para todas las causas de mortalidad y de 158 días (IC 95%: 36-287;  $p=0,009$ ) para la mortalidad por eventos cardiovasculares en el grupo tratado. Después de 22 años, el 59,9% del grupo tratado falleció en comparación con el 60,5% del grupo placebo, siendo las muertes por eventos cardiovasculares menores en el grupo tratado (28,3% vs. 31,0%). En otras palabras, cada mes de terapia con antihipertensivos se vincula con un incremento de alrededor de 1 día en la expectativa de vida<sup>350</sup>.

Por su parte, un metaanálisis realizado a partir de 123 estudios y 613.815 participantes constató que cada reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica producida por el uso de antihipertensivos redujo significativamente el riesgo de eventos importantes de enfermedad cardiovascular (riesgo relativo [RR] 0,80, IC95% 0,77–0,83), enfermedad coronaria (0,83, 0,78–0,88), accidente cerebrovascular (0,73, 0,68–0,77) e insuficiencia cardíaca (0,72, 0,67–0,78), lo que, en las poblaciones estudiadas, provocó una reducción significativa del 13% en la mortalidad por todas las causas (0,87, IC 95% 0,84–0,91)<sup>351</sup>.

*Para cada reducción de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica producida por el uso de antihipertensivos, se reduce en un 13% el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares.*

Ettehad (2016)<sup>351</sup>

Por su parte, Fang et al. llevaron a cabo un estudio acerca de la incidencia de ACV en pacientes mayores de 65 años beneficiarios del programa Medicare en Estados Unidos, durante el periodo comprendido entre 1988 y 2008. En dicho análisis, se observó que, en coincidencia con el aumento en la utilización de estatinas (de 4% a 41,4%) y antihipertensivos (de 53,0% a 73,5%) en esta población, la incidencia de ACV isquémico disminuyó de 927 a 545 por cada 100.000 individuos, mientras que el ACV hemorrágico pasó de 112 a 94 por cada 100.000. Este descenso representa una disminución de alrededor del 40% a lo largo de esas dos décadas<sup>352</sup>.

En el contexto de la medicación preventiva, como ocurre con las estatinas y los antihipertensivos, la adherencia al tratamiento desempeña un papel fundamental. Se ha observado que hasta el 60% de los pacientes con hipertensión y hasta el 90% de aquellos con dislipidemia muestran una baja adherencia a la medicación. De acuerdo con una revisión sistemática realizada por Kengne et al. (2024), la falta de adherencia a estos medicamentos aumenta entre un 10% y un 90% el riesgo de eventos cardiovasculares (HR: 1,1-1,9) y entre un 40% y un 80% el riesgo de mortalidad (HR: 1,4-1,8) en pacientes con hipertensión y dislipidemia<sup>353</sup>.

### Otros medicamentos en el tratamiento cardiovascular

Varios estudios han evidenciado mejoras en la salud mediante la utilización de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades cardiovasculares, distintos de las estatinas y los antihipertensivos. Un análisis llevado a cabo por Szummer et al. (2019) a través de una revisión sistemática de la literatura revela que la im-

plementación de diversas terapias, como la reperfusión farmacológica combinada con aspirina, la colocación de stent seguida de inhibición plaquetaria y tratamientos complementarios, redujo la mortalidad a un año por síndromes coronarios a la mitad, disminuyendo del 22% al 11%, entre 1995 y 2014<sup>354</sup>.

Adicionalmente, Hansen et al. (2020), mediante un metaanálisis, concluyeron que el uso de fármacos como betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas de la aldosterona aumentó significativamente la esperanza de vida en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se observó un incremento de 43,7 días (IC95%; 20,8 a 66,5) con betabloqueantes, 41,0 días (IC95%; 18,8 a 63,3) con inhibidores de la ECA y 41,3 días (IC95%; 14,3 a 68,4) con antagonistas de la aldosterona<sup>355</sup>.

Otro ejemplo se encuentra en un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina, utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Según ensayos clínicos, este fármaco, comparado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, redujo el riesgo de mortalidad, hospitalización e infarto de miocardio entre un 17% y 20% [HR: 0,80 a 0,83; IC95% de 0,73 a 0,90], y demostró mejoras en calidad de vida (+1,13 frente a -0,14 puntos;  $P < 0,001$ ) según el cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ)<sup>356-358</sup>.

Entre los tratamientos hipolipemiantes con impacto en la supervivencia, cabe resaltar los nuevos anticuerpos monoclonales inhibidores de la proteína PCSK9, para su uso en pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento con estatinas, que han demostrado reducciones muy significativas del colesterol LDL (horquilla de aproximadamente un 60%, en comparación con el placebo). Uno de estos ejemplos es el caso de evolocumab, cuyo tratamiento produjo una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares clínicamente significativa (HR: 0,47; IC95% de 0,28 a 0,78.  $P = 0,003$ ) en pacientes que no habían logrado reducir su colesterol mediante el tratamiento exclusivo con estatinas<sup>359</sup>.

### El impacto de la innovación: el ejemplo de Suiza

Un estudio realizado por Lichtenberg (2015) en Suiza (en pacientes de 65 años y más) evaluó la relación del impacto de la innovación en medicamentos cardiovasculares con el incremento de la esperanza de vida de estos pacientes. Según este estudio, las personas que consumieron medicamentos cardiovasculares innovadores vivieron más tiempo que los que recibieron medicamentos cardiovasculares más antiguos. Las estimaciones más conservadoras señalaban que las innovaciones representaron casi una cuarta parte de la mejora en longevidad de estas personas, aumentando su esperanza de vida entre 2002 y 2012 en casi 3 meses, a un coste por año de vida ganado de menos de 10.000 dólares<sup>360</sup>.

### La evolución reciente de tratamientos cardiovasculares (2020-2023)

En el periodo comprendido entre 2020 y 2023, la FDA y la EMA han otorgado la aprobación a seis medicamentos innovadores en el ámbito cardiovascular, marcando hitos significativos en el progreso del manejo de la enfermedad. Entre ellos se encuentra el ácido bempedoico, aprobado en 2020 para adultos con hipercolesterolemia primaria. El icosapento de etilo, que obtuvo la aprobación en 2020 por la FDA y en 2021 por la EMA, está dirigido a reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes adultos tratados con estatinas y con alto riesgo cardiovascular y triglicéridos elevados. El evinacumab, aprobado en 2021, que se utiliza junto con una dieta baja en grasas y otros medicamentos para reducir los niveles de colesterol en la sangre. Por su parte, inclisiran y vericiguat, aprobados entre 2020 y 2021, se destacan por sus aplicaciones en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria y la insuficiencia cardíaca crónica, respectivamente, mientras que el mavacamten ha sido aprobado en 2022 y 2023 para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva en pacientes adultos. Además, se han aprobado por parte de estas instituciones 9 nuevas indicaciones para medicamentos ya existentes (Tabla 7).

**TABLA 7: FÁRMACOS FIRST IN CLASS APROBADOS POR LA FDA Y LA EMA EN EL ÁMBITO CARDIOVASCULAR, 2020-2023**

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN	FDA	EMA
Nuevas sustancias o "first in class"			
Ácido bempedoico	Adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta	2020	2020
Icosapento de etilo	Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes adultos tratados con estatinas con riesgo cardiovascular alto con triglicéridos altos	2020	2021
Evinacumab	Se utiliza junto con una dieta baja en grasas y otros medicamentos para reducir los niveles de colesterol en la sangre.	2021	2021
Inclisirán	Adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta	2021	2020
Vericiguat	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida que están estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa	2021	2021
Mavacamten	Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática ( <i>New York Heart Association</i> , NYHA, clase II-III) en pacientes adultos	2022	2023

**ND:** No disponible. **Notas:** (1) En 2023 se aprobaron tres medicamentos genéricos para tratar enfermedades cardiovasculares, los cuales no figuran en la tabla: Dabigatran Etexilate Accord, Dabigatran Etexilate Leon Pharma, e Ibuprofen Gen.Orph. (2) Aunque la EMA incluyó a Finerenona en la categoría de enfermedades cardiovasculares, su indicación tanto en la FDA como en la EMA es para el tratamiento renal. Por esta razón, no se incluyó este medicamento en la tabla. (3) A pesar de que la FDA aprobó la semaglutida y la dulaglutida para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, la EMA solo les otorgó autorización para el tratamiento de la diabetes mellitus. Por lo tanto, no se han incluido en la tabla.

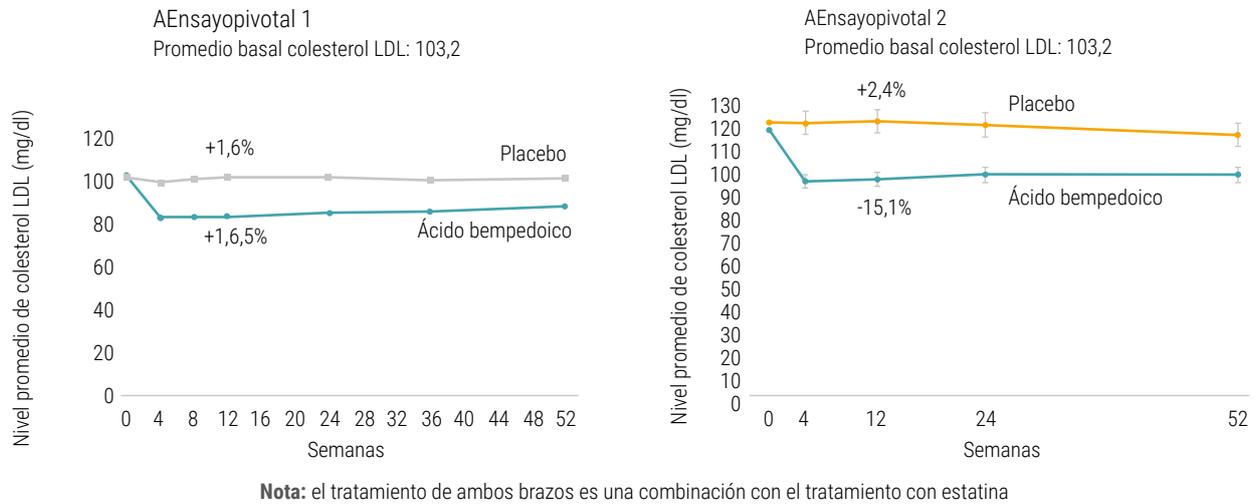
**Fuentes:** EMA (2020<sup>361</sup>, 2021<sup>362</sup>, 2022<sup>363</sup>, 2023<sup>364</sup>) y FDA (2020<sup>365</sup>, 2021<sup>366</sup>, 2022<sup>367</sup>)

El ácido bempedoico está indicado para pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, enfermedades que provocan niveles elevados de lípidos, incluido el colesterol, en la sangre. Se utiliza en combinación con una estatina, ya sea sola o con otros medicamentos hipolipidemiantes, en pacientes cuyos niveles de colesterol no han disminuido suficientemente con la dosis máxima de estatina<sup>368,369</sup>.

Su eficacia ha sido demostrada a través de dos ensayos pivotaes, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterocigota o ambas<sup>368,369</sup>.

En el primer ensayo pivotal, que incluyó a 2.230 pacientes (1.488 en el grupo de control y 742 en el grupo de placebo), con un promedio inicial de niveles de colesterol LDL de 103,2 mg/dl, el fármaco redujo el nivel promedio de colesterol en 19,2 mg/dl a la semana 12. Esto representó un cambio del -16,2% respecto al estado basal, mientras que en los pacientes del grupo placebo, hubo un aumento del 1,6% en los niveles de colesterol (diferencia frente a placebo en el cambio respecto al estado basal: -18,1%; IC95%, -20,0 a -16,1; p<0,001)<sup>368</sup>. En el segundo ensayo pivotal, que incluyó a 779 pacientes, el nivel de colesterol basal era más alto que en el primero, de 120,4 mg/dl. El ácido bempedoico redujo significativamente los niveles de LDL-C en comparación con el placebo en la semana 12 (-15,1% frente a 2,4%, respectivamente; diferencia, -17,4% [IC95%, -21,0% a -13,9%]; P < 0,001) (Figura 136)<sup>369</sup>.

**FIGURA 136. EFICACIA DEL ÁCIDO BEMPEDOICO FRENTE A PLACEBO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA O DISLIPIDEMIA MIXTA, SEMANA 12**



Fuentes: Ray (2019)<sup>368</sup> y Goldberg (2019)<sup>369</sup>

Por su parte, el inclisiran tiene la misma indicación que el ácido bempedoico. La diferencia radica en su forma de administración. Mientras que el ácido bempedoico se presenta en forma de comprimidos de 180 mg, con una dosis recomendada de un comprimido al día, el inclisiran se administra mediante inyección subcutánea, generalmente en el vientre, pero también en la parte superior del brazo o en el muslo. Después de la primera inyección, la siguiente dosis se administra al cabo de 3 meses y a continuación cada 6 meses.

Tres estudios en los que participaron un total de 3.660 pacientes revelaron la eficacia del inclisiran en la reducción de los niveles de colesterol LDL. Más del 94% de los participantes también estaban tomando estatinas u otros medicamentos para controlar los niveles de lípidos en la sangre. Los estudios incluyeron pacientes con hipercolesterolemia familiar y aquellos con niveles elevados de colesterol LDL que tenían enfermedad aterosclerótica cardiovascular o estaban en riesgo de desarrollarla. Después de 18 meses de tratamiento, los resultados fueron consistentes en todos los estudios, demostrando que los niveles de colesterol LDL disminuyeron en 51,4% [95% CSI (-53,4% a -49,4%);  $P < 0.0001$ ] en los pacientes tratados con inclisiran en comparación con los que recibieron un placebo<sup>370</sup>.

El **icosapento de etilo** es un fármaco destinado a reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y otras complicaciones derivadas de la obstrucción del flujo sanguíneo. Este medicamento se emplea como complemento en el tratamiento de adultos que ya estén bajo terapia con estatinas y que presenten niveles elevados de triglicéridos en la sangre. La administración de icosapento de etilo se recomienda en pacientes que o bien padezcan una enfermedad cardiovascular o que tengan diabetes y otra enfermedad que aumente el riesgo de episodios cardiovasculares. Así mismo, el icosapento de etilo, también funciona como fármaco complementario al tratamiento con estatinas. Según una publicación que evaluó esta combinación frente a placebo, todos los indicadores clínicos presentaron reducciones significativas en adultos con niveles elevados de triglicéridos (de 150 mg/dl o más): mortalidad (HR: 0,70; IC95% de 0,55 a 0,90), infarto de miocardio (HR: 0,72; IC95% de 0,56 a 0,93) y accidente cerebrovascular (HR: 0,63; IC95% de 0,43 a 0,93)<sup>371</sup>.

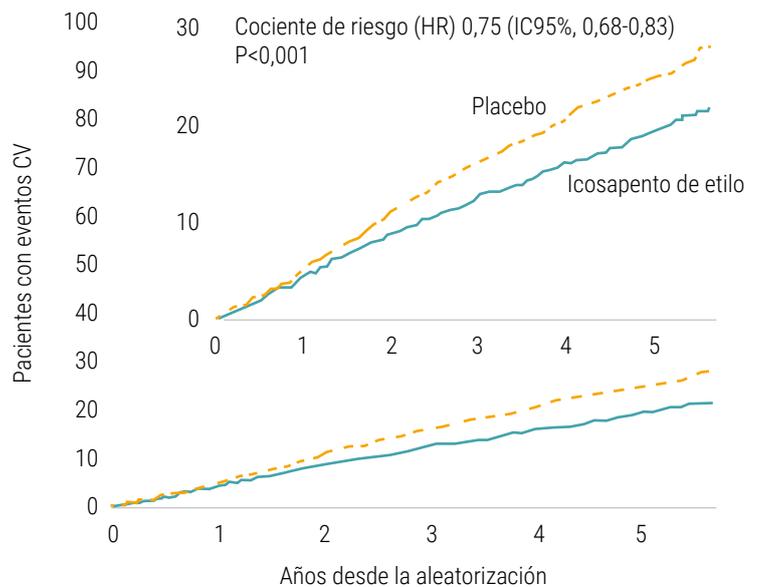
El ensayo pivotal que determinó su eficacia incluyó a 8.179 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con diabetes y otros factores de riesgo, que estaban recibiendo terapia con estatinas y que tenían un nivel de triglicéridos de 135 a 499 mg/dl y un nivel de colesterol LDL de 41 a 100 mg/mg. En un seguimiento medio de 4,9 años, donde la variable mediana fue un compuesto de eventos cardiovasculares, incluyendo muerte, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, revascularización coronaria o angina inestable, el 17,2% de los pacientes en el grupo control tuvieron algún evento cardiovascular, en comparación con el 22,0% de los pacientes en el grupo de placebo, lo que indica que los pacientes con icosapento de etilo tienen un 25% menos de riesgo de sufrir un evento cardiovascular (HR: 0,75; IC95% de 0,68 a 0,83;  $P < 0,001$ ) (Figura 137)<sup>372</sup>.

El evinacumab se usa junto con una dieta baja en grasas y otros medicamentos para reducir los niveles de colesterol en la sangre. Está indicado para adultos, adolescentes, y niños a partir de 5 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una enfermedad hereditaria que eleva los niveles de colesterol LDL, un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

En el ensayo pivotal, evinacumab demostró reducir efectivamente los niveles de colesterol LDL en adultos y adolescentes de 12 años en adelante con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Los 65 participantes recibieron evinacumab o placebo junto con otros tratamientos para el colesterol. Después de 24 semanas, los niveles medios de colesterol LDL en los pacientes tratados con evinacumab disminuyeron aproximadamente un 47 % desde el inicio, en comparación con un aumento de alrededor del 2 % en el grupo placebo. Esta reducción se mantuvo durante otras 24 semanas de tratamiento<sup>373</sup>.

El vericiguat se utiliza en el tratamiento de adultos que padecen insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida y han recibido recientemente tratamiento intravenoso debido al empeoramiento de sus síntomas. La eficacia de este medicamento en el manejo de la insuficiencia cardíaca se respalda mediante los resultados de un estudio pivotal que incluyó a más de 5.000 pacientes. Este estudio, con una duración de 10,8 meses, comparó el tratamiento con vericiguat y un placebo, ambos administrados junto con otros medicamentos para la insuficiencia cardíaca. En el grupo de control, el 35,5% de los pacientes experimentaron eventos que resultaron en fallecimiento debido a problemas cardíacos y circulatorios o requirieron hospitalización por insuficiencia cardíaca. Estos resultados contrastan con el 38,5% observado en el grupo de pacientes que recibieron placebo y experimentaron eventos similares. En otras palabras, los pacientes tratados con vericiguat presentaron un riesgo de fallecimiento por problemas cardíacos y circulatorios un 10% menor en comparación con aquellos que recibieron placebo (HR: 0,90; IC95%: 0,82-0,98; P=0,02) (Figura 138)<sup>374</sup>.

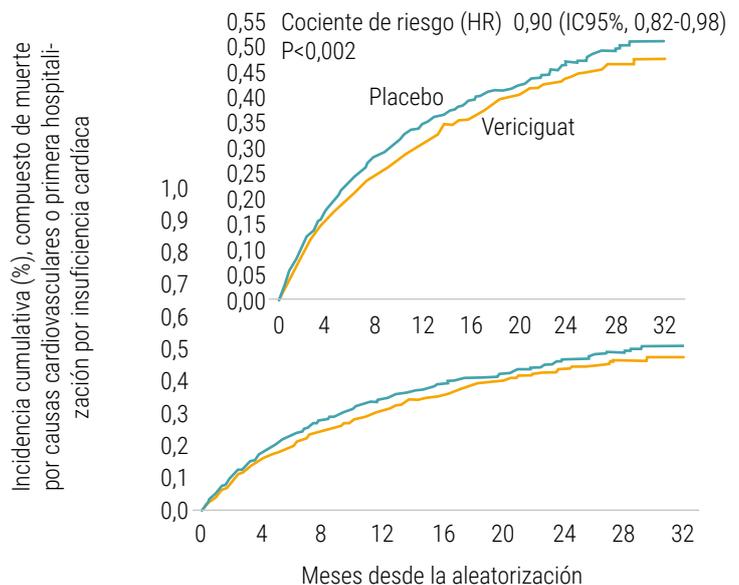
**FIGURA 137. EFICACIA DEL ICOSAPENTO DE ETILO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR O FACTORES DE RIESGO, 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO**



**Nota:** el tratamiento de ambos brazos es una combinación con el tratamiento con estatina.

**Fuente:** Bhatt (2019)<sup>372</sup>

**FIGURA 138. EFICACIA DEL VERICIGUAT PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA**

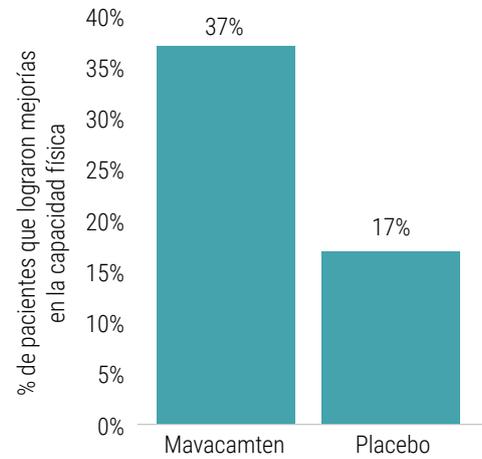


**Fuente:** Armstrong (2020)<sup>374</sup>

Mavacamten es un medicamento indicado para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) en adultos. Esta enfermedad se caracteriza por el engrosamiento o agrandamiento del músculo en la principal cavidad de bombeo del corazón, lo cual puede dificultar el flujo de sangre desde el corazón al resto del cuerpo. Se receta específicamente a adultos que experimentan síntomas de la enfermedad, ya sea en la clase II o clase III de MCHO. La clasificación por "clase" refleja la gravedad de la enfermedad, siendo la "clase II" asociada con una leve limitación en la actividad física, mientras que la "clase III" implica una limitación importante en la actividad física.

La efectividad de este fármaco se evaluó mediante la comparación con un placebo en un estudio pivotal, que contó con 251 pacientes con MCHO, y cuya variable de evaluación se centró en la proporción de pacientes que alcanzaron un nivel predefinido de mejoría en la capacidad física<sup>ii</sup>. Después de 30 semanas de tratamiento, se constató que el 37 % de los pacientes tratados con mavacamten lograron dicha mejora, en comparación con el 17 % de aquellos que recibieron el placebo (diferencia vs placebo: + 19,4%, IC95%: 8,7 a 30,1; p=0,0005) (Figura 139)<sup>375</sup>

**FIGURA 139. EFICACIA DE MAVACAMTEN PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA, 30 SEMANAS**



**Nota:** Aumento de la capacidad física: aumento de 1,5 mL/kg por minuto o más en el consumo pico de oxígeno (pVO<sub>2</sub>), junto con al menos una reducción en la clase funcional de la NYHA o un aumento de 3,0 mL/kg por minuto o más en el pVO<sub>2</sub> sin empeoramiento en la clase funcional de la NYHA.

**Fuente:** Olivotto (2020)<sup>375</sup>

*En las últimas décadas, la inclusión de fármacos como las estatinas y los antihipertensivos en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares ha resultado en mejoras significativas en los resultados de salud, incluida la reducción del riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares asociados.*

Lichtenberg (2015)<sup>360</sup>, Ettehad (2016)<sup>351</sup>, Chou (2022)<sup>347</sup>

*En años recientes, el tratamiento cardiovascular ha evolucionado significativamente. Se han desarrollado medicamentos que abordan la falta de respuesta a dosis máximas de estatinas, logrando reducciones de colesterol de entre el 15% y el 50%. Además, se han aprobado fármacos para tratar condiciones específicas, como la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en adultos con fracción de eyección reducida y la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática, que han demostrado reducir la morbilidad y mortalidad asociadas.*

Ray (2019)<sup>368</sup>, Ray (2023)<sup>370</sup>, Bhatt (2019)<sup>372</sup>, Armstrong (2020)<sup>374</sup>, Olivotto (2020)<sup>375</sup>

<sup>ii</sup> El criterio principal de valoración fue un aumento de 1,5 mL/kg por minuto o más en el consumo pico de oxígeno (pVO<sub>2</sub>), junto con al menos una reducción en la clase funcional de la NYHA o un aumento de 3,0 mL/kg por minuto o más en el pVO<sub>2</sub> sin empeoramiento en la clase funcional de la NYHA

## DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción o en la acción de la insulina o de ambos mecanismos, lo que ocasiona una importante morbilidad y mortalidad cardiovascular prematura en todo el mundo<sup>376</sup>. La diabetes tipo 1 (DT1) aparece cuando el sistema inmunitario del cuerpo ataca y destruye las células del páncreas encargadas de producir insulina, mientras que en la diabetes tipo 2 (DT2), el tipo más común de diabetes, el organismo produce insulina, pero o no lo hace en la cantidad adecuada o no es capaz de responder a sus efectos<sup>377</sup>.

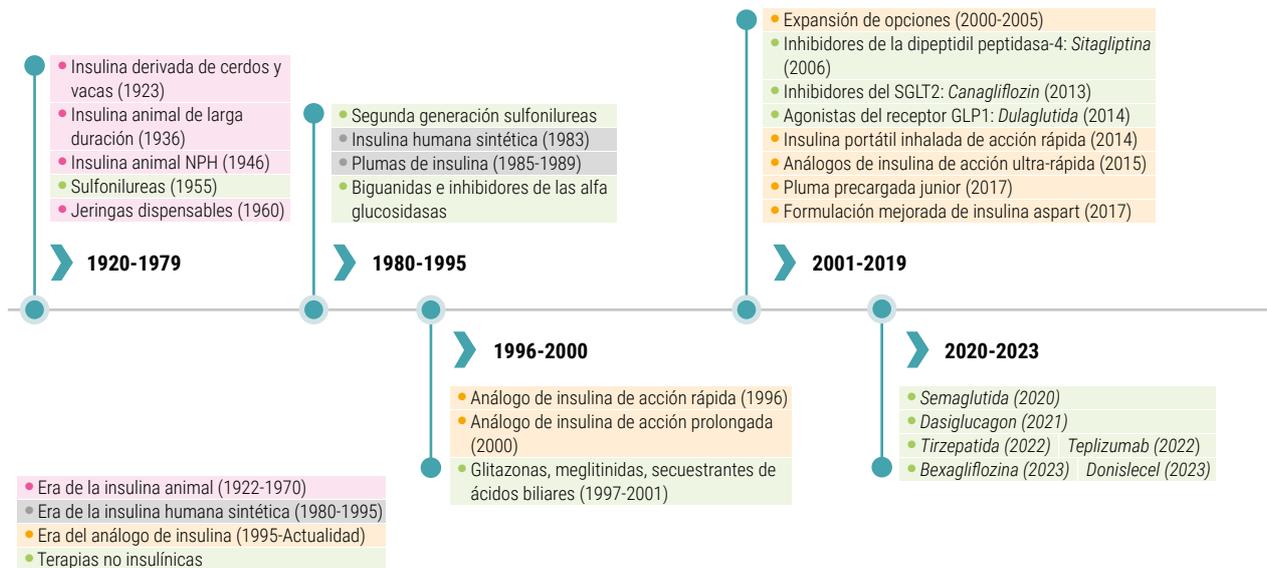
Los efectos específicos a largo plazo de la diabetes incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía, entre otras complicaciones<sup>378</sup>. Además, un paciente con diabetes tiene un riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular hasta 4 veces mayor al de una persona sin esta enfermedad<sup>379-381</sup>. La reducción de la probabilidad de desarrollar complicaciones de la diabetes pasa por la realización de un mejor control de los niveles de glucosa en sangre, así como de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, y por una reducción del consumo de tabaco<sup>382-386</sup>.

Según la OMS, unos 537 millones de adultos (entre 20 y 79 años) padecen diabetes en la actualidad en todo el mundo, y se prevé que esta cifra aumente a 643 millones en 2030 y a 783 millones en 2045<sup>387</sup>. Excluyendo los riesgos de mortalidad asociados a la pandemia de COVID-19, se estima que alrededor de 6,7 millones de adultos perdieron la vida como consecuencia de la diabetes o sus complicaciones en 2021. Esta cifra equivale al 12,2% de todas las muertes mundiales por cualquier causa, donde Europa contribuyó con el 2% (111.000) del total de muertes relacionadas con la diabetes<sup>388</sup>.

Con un total de 295.000 menores, Europa cuenta con el mayor número de niños y adolescentes que padecen DT1. Además, se estima que uno de cada once adultos (61 millones) vive con diabetes en Europa. En el caso de España, 5,1 millones de adultos entre 20 y 79 años padecen diabetes. De hecho, se estima que la DM afecta a uno de cada siete adultos, posicionándose como la segunda tasa más alta de Europa. Se ha reportado que el número de personas con diabetes se ha incrementado en España en un 42% desde el 2019<sup>387,388</sup>. Se ha estimado que cerca de 25.000 personas fallecen al año en España a causa de la diabetes y las cifras continúan en aumento<sup>389</sup>. Se trata además de una enfermedad asociada a un elevado infra-diagnóstico, y se estima que casi un tercio (30,3%) de las personas que viven con diabetes en España no están diagnosticadas, lo que puede causar complicaciones graves y potencialmente mortales<sup>388</sup>.

Los tratamientos para un adecuado control de la diabetes han experimentado una considerable evolución a lo largo del último siglo (Figura 140). El incremento de la prevalencia de la diabetes producido en los últimos años ha ido de la mano de un mejor control de la enfermedad, del desarrollo de nuevas formas de insulina y de avances en el control de la glucemia. Además, los gobiernos y legisladores han implementado medidas comprobadas y efectivas para controlar y prevenir la enfermedad, tales como promover estilos de vida saludables mediante campañas de salud pública y programas comunitarios, así como medidas para fortalecer la infraestructura sanitaria que permitan proporcionar una atención integral de la diabetes, incluyendo el acceso a medicamentos como la insulina y a dispositivos médicos de monitoreo de glucosa<sup>390,391</sup>.

FIGURA 140. EVOLUCIÓN DE LOS FÁRMACOS PARA TRATAR LA DIABETES MELLITUS, 1920-2023



**Abreviaturas:** GLP1: receptor del péptido similar al glucagón-1; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa 2.

**Notas:** La cronología muestra los principales medicamentos para tratar la diabetes mellitus por año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea. Era de la insulina animal: Antes de 1922, los pacientes con DM mueren al cabo de 2 años. Con la insulina derivada de cerdos y vacas, la esperanza de vida aumenta, pero sigue siendo 25 años menor que la población general. La insulina animal NPH permite un manejo más flexible de la enfermedad. Las primeras jeringas dispensables mejoran la conveniencia de la entrega. Era de la insulina humana sintética: Menor frecuencia de inyección y de reacciones alérgicas. Primeras plumas de insulina, más portables y convenientes, menos dolorosas, menos margen de error humano. Era del análogo de la insulina: Primer análogo de insulina de acción rápida (insulina lispro): mayor flexibilidad en su administración. Primer análogo de insulina de acción prolongada (insulina glargina): efecto más estable, dosis una vez al día. Expansión de opciones. Insulina portátil inhalada de acción rápida: más flexibilidad. Análogos de insulina de acción ultrarrápida ofrecen cobertura 24h y mayor flexibilidad. Pluma precargada junior: más precisión, menor fuerza de inyección y función memoria de dosis. Formulación mejorada de insulina aspart: mayor flexibilidad de administración. Terapias no insulínicas: Primera generación de sulfonilureas: aumento de la secreción de insulina. Segunda generación: compuestos más potentes. Aparición de las biguanidas, que reducen la producción hepática y la absorción de glucosa. Inhibidores de las alfa glucosidasas, que disminuyen la absorción de glucosa por el trato digestivo. Surgimiento de las glitazonas: disminución de la insulino-resistencia. Meglitinidas: estimulan las células beta del páncreas para que liberen insulina. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, agonistas del receptor de GLP1 e inhibidores del SGLT2: reducción de riesgo de muerte cardiovascular y episodios adversos cardiovasculares mayores.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de Feingold (2000)<sup>392</sup>, Zinman (2015)<sup>393</sup>, Marso (2016)<sup>394</sup>, Neal (2017)<sup>395</sup>, Deeb (2018)<sup>396</sup>, Pratley (2018a)<sup>397</sup>, 2018b<sup>398</sup>, Tran (2018)<sup>399</sup>, PhRMA (2019)<sup>400</sup>, Tamborlane (2019)<sup>401</sup>, FDA (2018-2023)<sup>365-367,402-404</sup> y EMA (2019-2023)<sup>361-364,405</sup>

Hemos pasado de la era de la insulina animal, vivida hasta los años 70, a la era de la insulina humana sintética hacia los años 80, lo que ha representado una revolución en el tratamiento de la enfermedad, pues permitió la reducción de la frecuencia de inyección y los efectos adversos, así como desarrollar las primeras plumas de insulina, más portables, menos dolorosas y con menos margen de error humano que los tratamientos anteriores<sup>406</sup>.

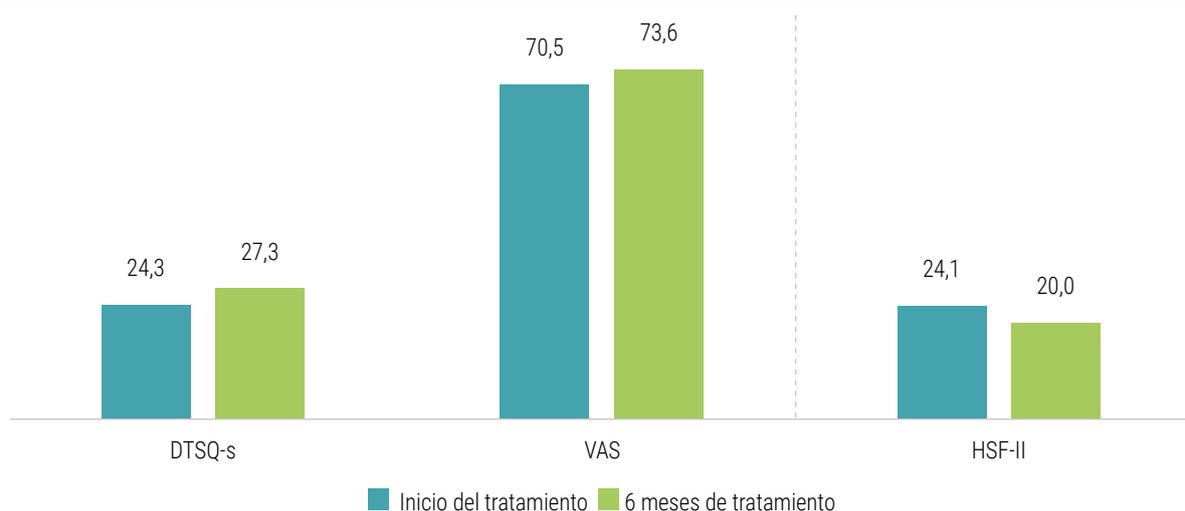
A mediados de los 90 se desarrollan los análogos de la insulina humana, con características que permitan mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales. Existen varios tipos de análogos de insulina, pudiendo ser de acción lenta, intermedia, rápida y prolongada. Los análogos de insulina de acción rápida consiguen una concentración plasmática dos veces más elevada y en la mitad de tiempo que la insulina regular. Además, reducen el riesgo a largo plazo de complicaciones cardiovasculares, permiten una mayor flexibilidad en las pautas de administración y presentan una menor variabilidad de absorción<sup>407</sup>. Por su parte, los análogos de acción prolongada presentan una mayor capacidad de absorción que las insulinas convencionales de acción prolongada, con un inicio de acción más lento y un efecto más prolongado, con una concentración casi constante, así como un menor riesgo de hipoglucemias<sup>408,409</sup>.

Además de los distintos tipos de insulinas mencionadas, se desarrollaron nuevas formas de liberación de la insulina, como las plumas precargadas, las bombas de infusión o la insulina inhalada. Estos avances han facilitado su utilización, aumentado la satisfacción de los pacientes y elevado las tasas de cumplimiento del tratamiento, mejorando así el grado de control de la enfermedad y reduciendo las comorbilidades asociadas.

Son múltiples las ventajas que ofrecen las plumas sobre los viales y jeringas tradicionales, en términos de resultados clínicos, adherencia, precisión y utilización<sup>410-413</sup>. Además, se han desarrollado las plumas de insulina inteligentes que registran de forma precisa el momento y la dosis de las inyecciones de insulina, permitiendo integrar estos datos con la monitorización continua de la glucosa. Esto mejora el autocontrol de la diabetes respondiendo a una necesidad no cubierta de los pacientes de participar más activamente en su cuidado. Según datos de su uso en la práctica clínica real, a lo largo de la vida de los pacientes con DT1, el uso de estas plumas inteligentes se ha asociado con mejoras significativas en la esperanza de vida media (+0,90 años) y en la esperanza de vida ajustada por calidad (+1,15 años de vida ajustados por calidad), además de un ahorro medio de costes en comparación con la atención estándar<sup>414</sup>.

La terapia con insulina es la base del tratamiento para las personas con DT1, pero los efectos secundarios como la hipoglucemia y el aumento de peso son habitualmente factores limitantes para lograr los objetivos glucémicos y disminuir riesgos de complicaciones relacionadas con la diabetes<sup>415</sup>. Se ha demostrado el efecto beneficioso de las nuevas formas de insulina sobre los resultados en salud de los pacientes con DT1, por ejemplo, el cambio de tratamiento con insulina basal a insulina degludec en pacientes con DT1 resultó en diversas mejoras en resultados en salud y reportados por los pacientes (Figura 141)<sup>416</sup>. En un estudio con pacientes de Madrid, a los 6 meses de tratamiento con degludec, se obtuvo una reducción de un 16,5% en la glucosa plasmática basal en ayunas, de 2,8% en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), así como una disminución significativa de un 70,6% en el número de episodios graves de hipoglucemia. Como muestra la Figura 141, estos resultados se tradujeron en mejoras de satisfacción con el tratamiento, calidad de vida y resultados reportados por los pacientes. Hubo un incremento del 12,3% en los niveles de satisfacción con el tratamiento, medidos por el cuestionario *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version* (DTSQ-s), así como un aumento del 4,4% en la calidad de vida medida a través de la *Visual Analog Scale* (VAS) del EuroQol- 5 Dimension (EQ-5D). El miedo a episodios de hipoglucemias también se redujo significativamente en un 17%, valorado por el instrumento *Hypoglycemia Fear Survey type II* (HFS-II).

**FIGURA 141. RESULTADOS REPORTADOS POR LOS PACIENTES CON DT1 TRAS 6 MESES DE TRATAMIENTO CON INSULINA DEGLUDEC, ESPAÑA 2018**



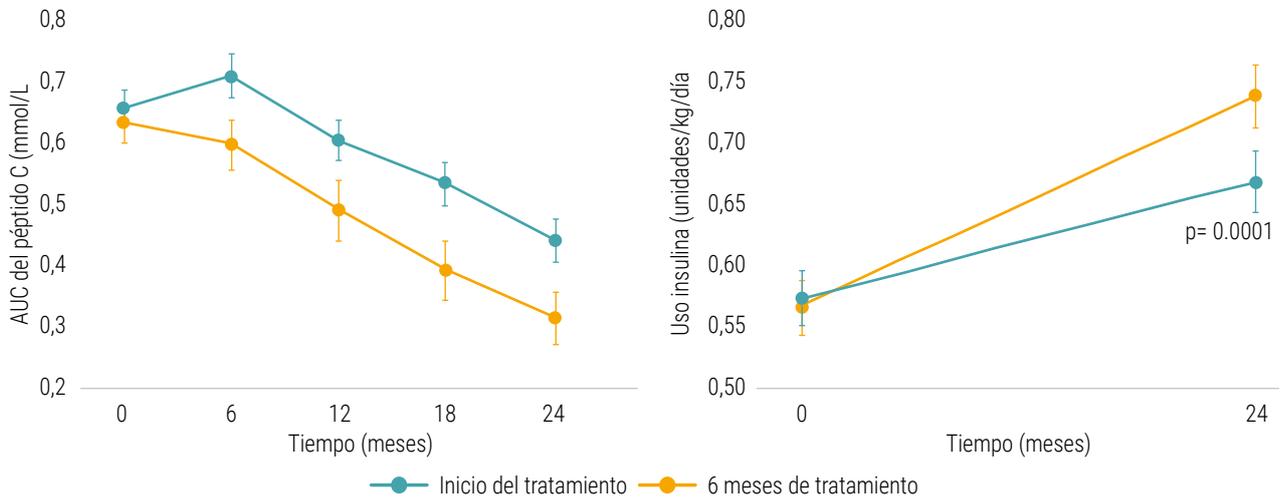
**Abreviaturas:** DTSQ-s: Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento, versión status (*Treatment Satisfaction Questionnaire status version*); VAS: Escala Visual Analógica (*Visual Analog Scale*); HSF-II: Cuestionario tipo II sobre el Miedo a Hipoglucemia (*Hypoglycemia Fear Survey type II*).

Fuente: Lecumberri (2018)<sup>416</sup>

También cabe mencionar la aprobación por la FDA en 2022 de teplizumab, una innovadora terapia diseñada para modificar el curso de la enfermedad en pacientes con DT1. Se trata del primer fármaco aprobado para retrasar la aparición de la DT1, que se ha basado en los datos en múltiples ensayos clínicos que confirman la consistencia de la preservación de la función de las células productoras de insulina, medida por el péptido C.

En estudios con datos de 2 años, el descenso desde los niveles basales del péptido C fue del 34% y del 51% en los grupos de teplizumab y control, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Además, se observó un uso significativamente menor de insulina (0,66 frente a 0,74 unidades/kg/día;  $p = 0,0001$ ) (Figura 142)<sup>417</sup>.

**FIGURA 142. MEDIA OBSERVADA DE PÉPTIDO C (A) Y USO DE INSULINA (B) EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON EL TRATAMIENTO TEPLIZUMAB EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO CONTROL EN PACIENTES CON DT1**



**Notas:** (A) Niveles AUC de péptido C a los 2 años de los estudios con datos a 2 años. El valor p a los 2 años se obtuvo a partir de ANCOVA para los datos integrados observados a los 2 años. (B) Uso medio de insulina a los 2 años. El valor p a los 2 años se obtuvo a partir de ANCOVA para los datos integrados observados a los 2 años.

**Abreviatura:** AUC: área bajo la curva.

**Fuente:** Herold (2023)<sup>417</sup>

Por último, en la sección de terapias avanzadas se han descrito los beneficios de una nueva terapia aprobada para la DT1. Se trata de donislecel, la primera terapia celular alogénica de islotes pancreáticos, aprobada en 2023 por la FDA<sup>418</sup>.

Por su parte, el manejo de la DT2 se basa en tres pilares fundamentales: seguimiento de un plan de alimentación equilibrado, práctica de ejercicio físico regular y tratamiento farmacológico personalizado, que puede requerir insulina o bien otro tipo de tratamiento farmacológico en función de cada paciente<sup>419</sup>.

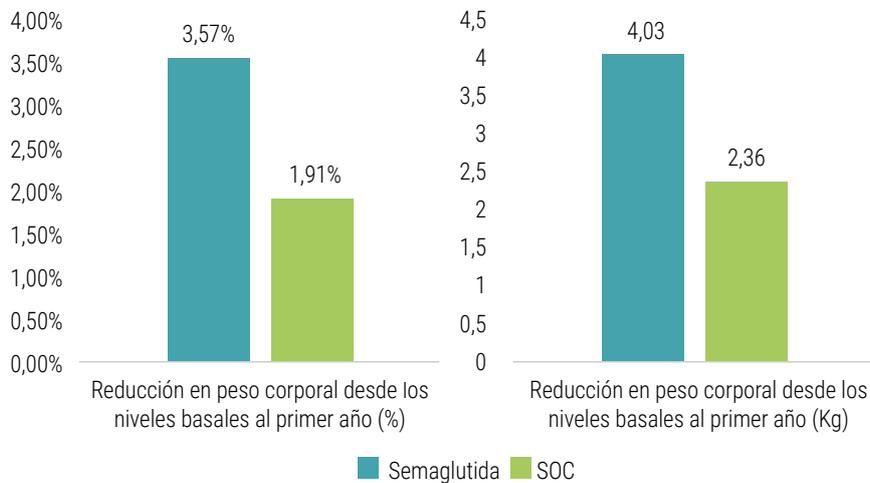
Las terapias antidiabéticas no insulínicas han permitido la ampliación del arsenal terapéutico disponible<sup>392</sup>. Entre los mecanismos de acción más importantes destacan los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), que han demostrado no solo controlar la glucosa en sangre, sino también reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Respecto a los agonistas del receptor del GLP-1 destaca la aprobación en 2020 de la semaglutida para mejorar el control glucémico como complemento de la dieta y el ejercicio físico en pacientes con DT2<sup>361</sup>. La disponibilidad de una opción por vía oral de este grupo terapéutico puede suponer un avance significativo para mejorar el tratamiento de los pacientes con DT2 controlando su enfermedad sin la necesidad de inyecciones<sup>420</sup>. Distintos estudios han demostrado que el uso de semaglutida oral se asocia a mejoras en calidad de vida (ganancias del 70% en el índice de componentes físicos y mentales del cuestionario SF-36), cuando se compara con placebo<sup>421-424</sup>.

Más recientemente, en el estudio SEpra, un estudio pragmático, aleatorizado, abierto, de 2 años de duración se han comparado los efectos de administrar semaglutida subcutánea una vez a la semana frente al estándar de atención a elección del médico cuando se añade a al menos dos medicamentos an-

tidiabéticos orales para la intensificación del tratamiento en adultos con DT2 en EEUU (Figura 143)<sup>425</sup>. Según los resultados del estudio, el uso de semaglutida dio lugar a una proporción significativamente mayor ( $p=0,0033$ ) de pacientes que lograron una HbA1c  $<7\%$  (53%, IC95%: 0,48-0,58) en comparación con el tratamiento estándar (46%, IC95%: 0,41-0,50). Además, los resultados del primer año mostraron una pérdida de peso de 4,03 kg con semaglutida en comparación con 2,36 kg con el tratamiento estándar, que consistía principalmente en otros agonistas del GLP-1 (71,3%) o inhibidores del SGLT-2 (15,5%). El porcentaje de reducción de peso corporal fue significativamente mayor ( $p=0,010$ ) en los pacientes que recibieron semaglutida (3,57% vs 1,91%) (Figura 143). Además, una menor proporción de pacientes que recibieron semaglutida (52%, DE: 8,2) requirió una intensificación adicional del tratamiento en el año 1 del estudio frente al comparador (81%, DE: 13,0).

**FIGURA 143. CAMBIOS EN EL PESO CORPORAL DE PACIENTES CON DT2 QUE RECIBIERON SEMAGLUTIDA SUBCUTÁNEA UNA VEZ A LA SEMANA EN COMPARACIÓN CON EL ESTÁNDAR DE ATENCIÓN**



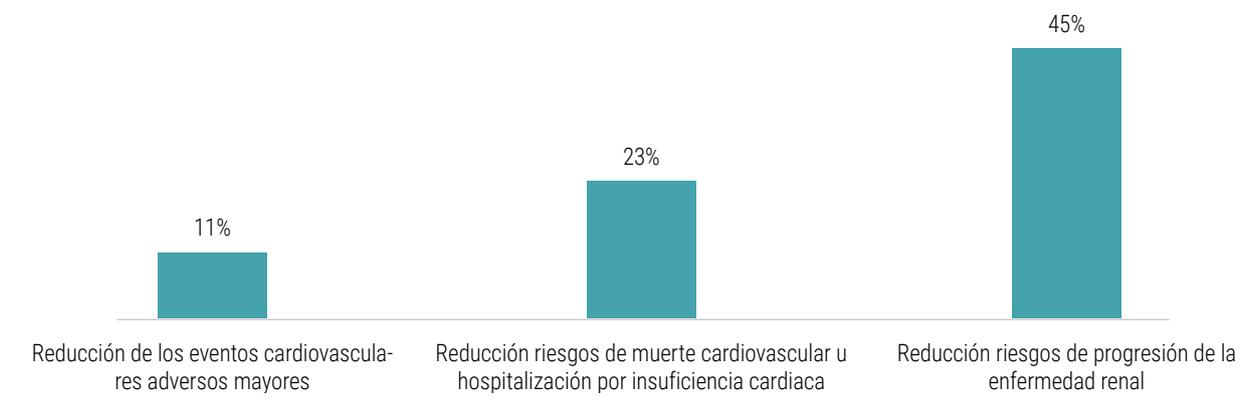
Abreviatura: SOC: estándar de atención.

Fuente: Kurtzhals (2023)<sup>425</sup>

También destaca la aprobación en 2022 de tirzepatida, el primer agonista dual de acción prolongada de los receptores polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y GLP-1, diseñado para mejorar el control glucémico en la DT2<sup>363,367</sup>. La actividad agonista dual puede ser el mecanismo por el que la tirzepatida reduce significativamente los niveles de HbA1c y el peso corporal en pacientes con DT2, como se ha observado en los ensayos clínicos de fase III<sup>426</sup>. En el ensayo SURPASS-4 en adultos con DT2 y alto riesgo cardiovascular inadecuadamente controlados con medicación oral hipoglucemiante se ha reportado que, a las 52 semanas, los cambios medios de HbA1c con tirzepatida fueron de -2,43% (DE: 0,05) con 10 mg y -2-58% (DE: 0,05) con 15 mg, frente a -1,44% (DE: 0,03) con insulina glargina<sup>427</sup>.

Por otro lado, entre los inhibidores del SGLT2 destaca la aprobación por la FDA en 2023 de bexagliflozina para mejorar el control glucémico de la DT2 como complemento de la dieta y el ejercicio<sup>404</sup>. Este grupo terapéutico ha demostrado una reducción del 23% en el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,77 [IC95%: 0,71-0,84],  $p<0,0001$ ) independientemente de la existencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o de antecedentes de insuficiencia cardíaca. Además, reducen el riesgo de progresión de la enfermedad renal en un 45% (0,55 [0,48-0,64],  $p<0,0001$ ), con beneficios similares en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Figura 144)<sup>428</sup>.

**FIGURA 144. EFECTO EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR Y RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CON EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DEL SGLT2 EN PACIENTES CON DT2**



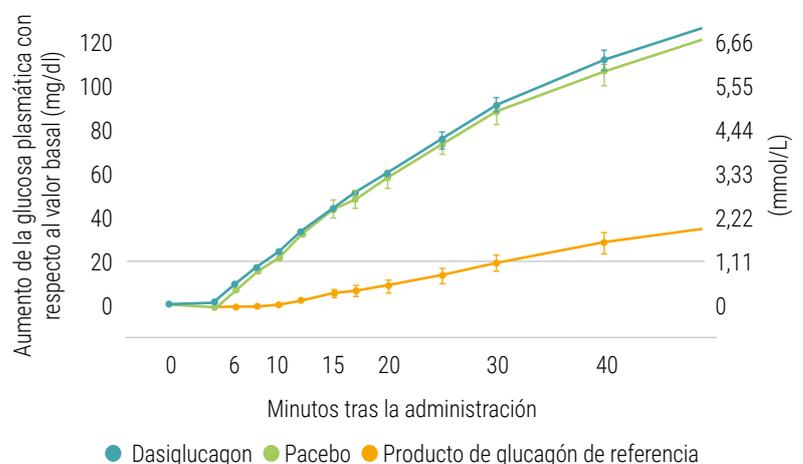
Fuente: Zelniker (2019)<sup>428</sup>

Recientemente, se ha reconceptualizado el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT2 como agentes protectores de órganos más que por su acción antihiper glucémica. Se ha descrito que presentan una amplitud de efectos, que pueden llegar a alcanzar una reprogramación adaptativa de las células estresadas de forma que se favorece la homeostasis y la supervivencia en pacientes con DT2<sup>429</sup>.

También se han aprobado nuevas indicaciones para algunos fármacos, como la dulaglutida, con el objetivo reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal) en adultos con DT2 con o sin enfermedad cardiovascular establecida<sup>365</sup>. Además, se han ampliado algunas indicaciones para pacientes pediátricos a partir de 10 años con DT2, como dapagliflozina para aquellos cuya enfermedad no esté suficientemente controlada<sup>362</sup>, así como la empagliflozina y clorhidrato de metformina como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar la glucemia<sup>404</sup>.

Por otro lado, en 2021 se ha aprobado en Estados Unidos un agonista de los receptores de glucagón que consiste en una inyección de dasiglucagón para tratar la hipoglucemia grave en pacientes de 6 años o más con diabetes<sup>366</sup>. En un ensayo aleatorizado y doble ciego que involucró a 170 participantes adultos con DT1, durante una hipoglucemia controlada inducida por insulina, se observaron incrementos medios de la glucosa plasmática después de 30 minutos. Estos aumentos fueron de 90,9 mg/dL para dasiglucagón, en comparación con 19,1 mg/dL para el placebo. Para el producto de glucagón de referencia, el aumento medio correspondiente fue de 88,5 mg/dL. Se encontró que el cambio en la glucosa plasmática con respecto al valor basal fue significativamente mayor para dasiglucagón que para el placebo a los 10, 15, 20 y 30 minutos ( $p < 0,001$  para cada punto temporal) (Figura 145)<sup>430</sup>.

**FIGURA 145. AUMENTO MEDIO DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA (MG/DL) MOSTRADO COMO CAMBIO RESPECTO AL VALOR BASAL CON IC95% TRAS UNA DOSIS ÚNICA DE 0,6 MG DE DASIGLUCAGÓN, PLACEBO O 1,0 MG DEL PRODUCTO GLUCAGÓN DE REFERENCIA EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS DT1**



**Nota:** La línea horizontal representa la definición de recuperación de la glucosa plasmática utilizada para el criterio de valoración primario (un aumento con respecto al valor basal de al menos 20 mg/dL).

Fuente: Pieber (2021)<sup>430</sup>

Existen otros fármacos aprobados recientemente para reducir complicaciones de la diabetes como la finerenona para reducir el riesgo de varias complicaciones graves en adultos con enfermedad renal crónica asociada a DT2<sup>366</sup>. Este medicamento ha mostrado beneficios renales sólidos y consistentes en pacientes con pruebas hepáticas alteradas, y profundos beneficios cardiovasculares incluso en pacientes con puntuaciones de fibrosis (FIB-4) más altas que presentaban un alto riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares. En concreto, redujo el riesgo de aparición de alguno de los siguientes eventos CV incluidos en la variable primaria compuesta (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca) frente a placebo en los subgrupos FIB-4 en un 52% (puntuación FIB-4: >3,25), 39% (>2,67) y 24% (>1,30) (valores de p para la interacción = 0,01, 0,13 y 0,03, respectivamente)<sup>431</sup>.

Además, han surgido nuevas mejoras en los dispositivos de infusión de insulina para hacerlos más efectivos y fáciles de usar. Estas mejoras incluyen un diseño más cómodo, mejoras específicas para dispositivos de uso pediátrico, funciones de memoria y la incorporación de monitores continuos de glucosa<sup>399,414</sup>. Esto significa que cada vez hay más opciones de tratamiento que permiten a las personas con diabetes controlar mejor su nivel de azúcar en la sangre, tomando menos pastillas, necesitando menos inyecciones o simplificando sus rutinas diarias.

Los medicamentos actualmente en desarrollo para la diabetes tienen como objetivo proporcionar otros beneficios además de un mejor control glucémico, incluida la pérdida de peso y/o una reducción de los daños en los órganos finales del sistema cardiovascular y el hígado. Los agonistas duales con actividad en los receptores del GLP-1 y el glucagón (por ejemplo, la cotadutida), y los triagonistas con actividad agonista en los receptores del GLP-1, el GIP y el glucagón (por ejemplo, el triple agonista LAPS), se están investigando como terapias prometedoras para pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, muchos de los cuales tienen sobrepeso u obesidad y padecen DT2<sup>432</sup>. Por último, cabe destacar que las terapias celulares para reemplazar las células productoras de insulina dañadas podrían transformar el tratamiento de la DT1 y formar parte de una futura cura para esta enfermedad<sup>433</sup>.

*El avance farmacológico en diabetes comenzó con el descubrimiento inicial de la insulina en 1922, y se ha seguido con el desarrollo de nuevas insulinas y formas de liberación para mejorar el control de la enfermedad y prevenir complicaciones vasculares a medio y largo plazo. A esto se añade la diversidad de terapias antidiabéticas no insulínicas, que han permitido ampliar el arsenal terapéutico y ofrecer alternativas orales, mejorando el control de la enfermedad y la calidad de vida de estos pacientes.*

Espinosa (2007)<sup>407</sup>, Wang (2003)<sup>408</sup>, Pratley (2018)<sup>397,398</sup>

*Recientemente, para la diabetes tipo 2 destaca la ampliación de las indicaciones a poblaciones pediátricas y la llegada de fármacos que ofrecen beneficios adicionales como pérdida de peso y reducción de complicaciones cardiovasculares, además de controlar la glucemia. Para la diabetes tipo 1, la aprobación del primer fármaco modificador de la enfermedad y la primera terapia avanzada tienen el potencial de cambiar el manejo terapéutico de esta enfermedad, incluso de lograr su curación en un futuro.*

Radcliffe Department of Medicine (2023)<sup>433</sup>, Cho (2023)<sup>426</sup>, Herold (2023)<sup>417</sup> , FDA (2020-2023)<sup>365-367,404</sup> y EMA (2020-2023)<sup>361-364</sup>

### ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Los avances en medicamentos innovadores han generado impactos positivos en el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas, las cuales representan una carga significativa para la salud a nivel global, siendo las principales causas de mortalidad y morbilidad en todo el mundo.

En el año 2019, las enfermedades respiratorias crónicas (ERC) fueron responsables de 4 millones de defunciones, siendo la tercera causa de muerte en todo el mundo, solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer<sup>434</sup>. Las dos patologías respiratorias crónicas más comunes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma<sup>435</sup>. En concreto, la EPOC ha sido la que más ha contribuido a la tasa mundial de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD) y a la mortalidad, ya que fue la principal causa de muerte durante el año 2019 con 3,3 millones de fallecimientos, mientras que el asma se posicionó como la patología respiratoria crónica de mayor prevalencia, con 262,4 millones de casos prevalentes<sup>436</sup>. Otras patologías respiratorias incluyen la hipertensión pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática y diversas conectivopatías, que pueden comprometer la capacidad respiratoria y la función pulmonar en general.

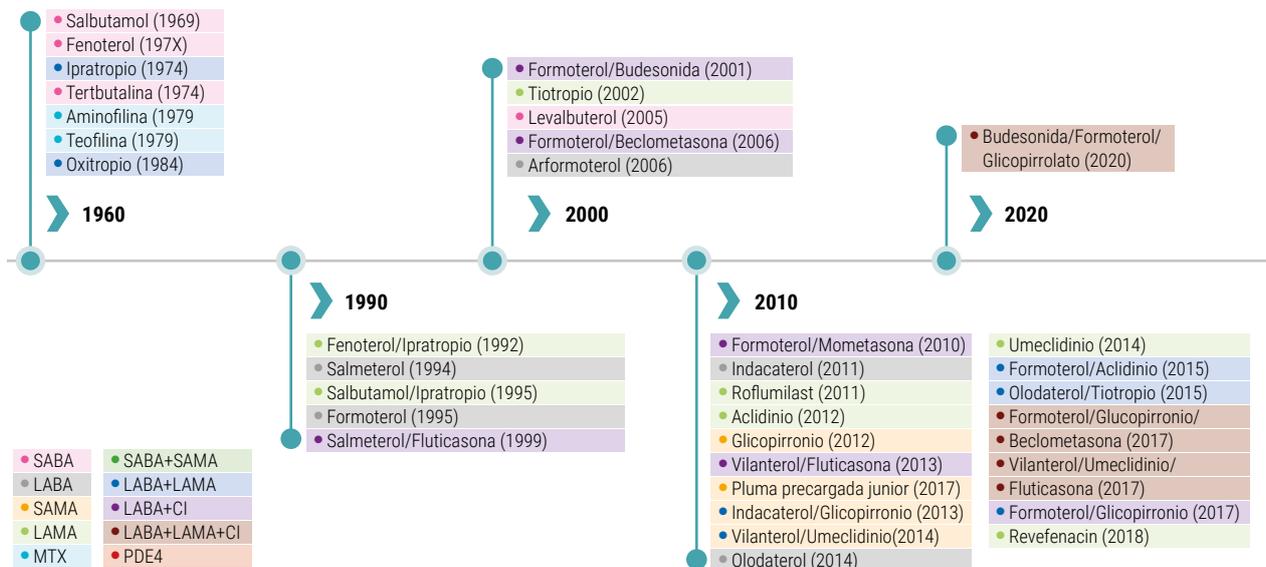
Según las proyecciones, el número de casos de EPOC aumentará en 112 millones hasta alcanzar un total de 592 millones en 2050, lo que se correspondería con un 9,5% de la población total elegible globalmente, suponiendo un aumento relativo del 23,3% de 2020 a 2050 a nivel mundial<sup>437</sup>. En España, la evolución de la prevalencia se ha mantenido estable en torno al 3,4% en los últimos años, con estimaciones que cifran que cinco de cada 100 hombres y dos de cada 100 mujeres de 40 años o más padecen EPOC en España<sup>438</sup>. Además, se ha reportado una tendencia descendente en la mortalidad, en concreto, desde 2001 a 2019 la mortalidad por la EPOC ha disminuido aproximadamente un 43%, con un total de 13.808 defunciones en el año 2019 en España<sup>439</sup>.

Promover la prevención temprana de la EPOC mediante medidas como la reducción del tabaquismo y la exposición a contaminantes ambientales es fundamental. Dado que, por el momento, la EPOC no es una enfermedad curable, las estrategias de actuación tras el diagnóstico se centran en prevenir las exacerbaciones, alcanzar y mantener un control aceptable de los síntomas y reducir la obstrucción bronquial<sup>440</sup>. Distintos estudios han demostrado que las agudizaciones de la EPOC, además de elevar el coste de la enfermedad, producen un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, afectan significativamente a la progresión de la enfermedad y aumentan el riesgo de muerte<sup>441,442</sup>.

Los avances en el conocimiento de la EPOC han ido acompañados de una evolución en el tratamiento farmacológico de la enfermedad. Los medicamentos más utilizados para tratar la EPOC son los corticosteroides, para reducir la inflamación pulmonar, y los broncodilatadores con distintos mecanismos de acción (agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos, anticolinérgicos y metilxantinas como la teofilina) tanto de corta duración para pacientes leves como de larga duración para aquellos pacientes con mayor sintomatología. Además, se ha demostrado que la combinación de broncodilatadores con diferentes mecanismos de acción y duraciones puede aumentar el grado de broncodilatación, con un menor riesgo de efectos secundarios en comparación con el aumento de la dosis de un solo broncodilatador<sup>443,444</sup>.

Desde su aparición, los broncodilatadores de larga duración han supuesto la base del tratamiento frente a la EPOC. Este tipo de fármacos se dividen en anticolinérgicos de acción prolongada y agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción prolongada (LAMA y LABA, por sus siglas en inglés respectivamente), usándose primero en monoterapia y, en los últimos años, también en combinación<sup>442,445</sup>. Los broncodilatadores inhalados de acción prolongada son prácticos y más efectivos para aliviar los síntomas que los broncodilatadores de acción corta, mejorando el estado de salud y disminuyendo las exacerbaciones y las hospitalizaciones asociadas<sup>446</sup>. La aparición de los LAMA supuso uno de los cambios de paradigma más importantes dentro del tratamiento de la EPOC, destacando el tiotropio, por ser el primer broncodilatador de acción prolongada que se administró en inhalador una vez al día<sup>447</sup>. Este medicamento ha demostrado ser capaz de reducir las exacerbaciones de la EPOC y mejorar la función pulmonar, la capacidad inspiratoria y los síntomas en reposo y con ejercicio, mejorando la calidad de vida<sup>448</sup>. La evolución de los tratamientos frente a la EPOC se puede visualizar en la (Figura 146)<sup>449,450</sup>.

FIGURA 146. EVOLUCIÓN DE LA MEDICACIÓN DE MANTENIMIENTO DE USO FRECUENTE EN LA EPOC



**Nota:** La cronología muestra los principales medicamentos para la EPOC por clase y año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea.

**Abreviaturas:** SABA: Agonistas  $\beta_2$  de acción corta; LABA: Agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada; SAMA: Antagonistas muscarínicos de acción corta; LAMA: Antagonistas muscarínicos de acción prolongada; MTX: Metilxantinas; LABA+LAMA: Agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada+Antagonistas muscarínicos de acción prolongada; LABA+CSI: Agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada+Corticosteroides inhalados; LABA+LAMA+CSI: Agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada+Antagonistas muscarínicos de acción prolongada+Corticosteroides inhalados; PDE4: Inhibidores de la fosfodiesterasa 4.

**Fuente:** Elaboración propia adaptado de van Haarst (2019)<sup>449</sup> y Chronic Obstructive Lung Disease (2023)<sup>450</sup>

Respecto a otros LAMA, en 2013 se comercializaron en España el bromuro de acilidinio y el bromuro de glicopirronio en dispositivos de inhalación. El primero de ellos se desarrolló para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC, y ha demostrado ventajas en términos de mejoría en la función pulmonar, calidad de vida e índice transicional de disnea<sup>451</sup>. Por su parte, el bromuro de glicopirronio demostró una mejora en la función pulmonar frente a placebo, así como una reducción del 34% en el riesgo de reagudizaciones<sup>452,453</sup>. Posteriormente, en el año 2014 se comercializó en España el bromuro de umeclidinio que ha demostrado, tanto solo como en combinación con un LABA (vilanterol), una mejora de la función pulmonar, de la calidad de vida relacionada con la salud y de la frecuencia de las exacerbaciones<sup>454</sup>. Por último, el revefenacin se aprobó en Estados Unidos en el año 2018, convirtiéndose en el único LAMA aprobado para administración nebulizada una vez al día. Hasta su aprobación, tan solo dos LABA (arformoterol y formoterol) y el agente anticolinérgico glicopirrolato eran los únicos broncodilatadores de acción prolongada disponibles para administración nebulizada, y todos requerían una administración dos veces al día<sup>455</sup>.

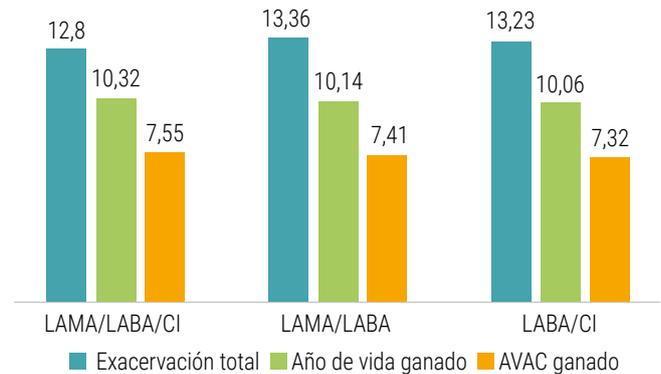
De manera similar, se han realizado grandes avances en la evolución de los LABA con algunos medicamentos de acción ultra-prolongada. Un ejemplo relevante es el olodaterol, que tiene un inicio de acción rápida, y cuando se añade al tiotropio potencia la mejoría en la función pulmonar, la calidad de vida y la reducción de la disnea. Además, la combinación de tiotropio con olodaterol representa una nueva perspectiva en el tratamiento de la EPOC<sup>448</sup>. Los efectos beneficiosos de esta doble broncodilatación de larga acción se han demostrado en distintos estudios pivotaes<sup>456-459</sup>. Por otro lado, cabe destacar el vilanterol por ser el primer LABA aprobado únicamente para su uso en combinación con otros medicamentos respiratorios. En general, se ha comprobado que los LABA mejoran los indicadores de calidad de vida y disminuyen las hospitalizaciones en comparación con el placebo. Sin embargo, no se observa un impacto significativo en las exacerbaciones ni en la mortalidad, según los resultados combinados de 26 estudios que involucraron a aproximadamente 15.000 participantes<sup>460,461</sup>.

Según las recomendaciones de la Iniciativa Mundial contra la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD, por sus siglas en inglés) del 2023<sup>450</sup>, el tratamiento con la triple terapia LABA/LAMA/CSI ha demostrado mejorar la función pulmonar, los síntomas y la calidad de vida del paciente, así como reducir las exacerbaciones en

comparación con el tratamiento combinado LABA/CSI o la monoterapia con LAMA<sup>462-468</sup>. Además, la evidencia más reciente sugiere que la triple terapia inhalada supera a las combinaciones de LABA/LAMA en la reducción de la mortalidad en pacientes con EPOC sintomática y con historial de exacerbaciones frecuentes y/o graves<sup>469</sup>.

El aumento del número y la gravedad de las exacerbaciones se asocia con un mayor riesgo de exacerbaciones posteriores, mortalidad por todas las causas y mortalidad relacionada con la EPOC<sup>470</sup>. Por ese motivo, la disminución de las exacerbaciones es un objetivo fundamental en el tratamiento para muchos pacientes con EPOC<sup>471</sup>. A este respecto, en un estudio llevado a cabo en pacientes con EPOC moderada-grave en España, se ha demostrado que la triple terapia LABA/LAMA/CSI se asocia con una menor tasa de exacerbaciones (12,80) que la terapia dual con LAMA/LABA (13,36) y LABA/CSI (13,23), así como con más años de vida ganados (10,32 frente a 10,14 y 10,06, respectivamente) y AVAC (7,55 frente a 7,41 y 7,32, respectivamente) (Figura 147)<sup>472</sup>.

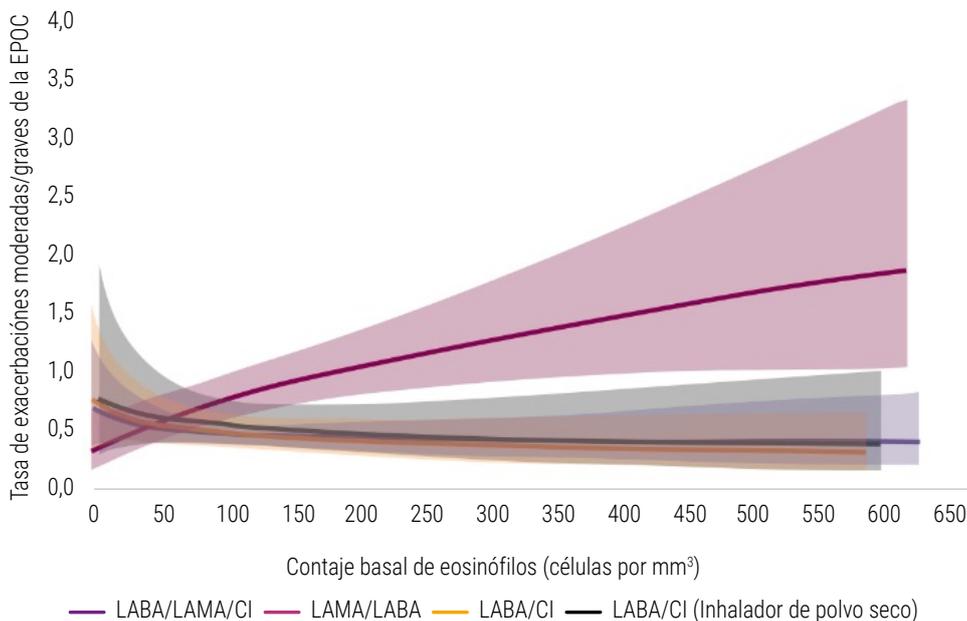
**FIGURA 147. EFECTOS DE TERAPIA LABA/LAMA/CSI FRENTE A LAMA/LABA Y LABA/CSI EN LAS EXACERBACIONES TOTALES, LOS AÑOS DE VIDA Y LOS AVAC GANADOS POR PACIENTE**



Fuente: Trigueros (2022)<sup>472</sup>

La combinación de budesonida/formoterol/glicopirrolato es la triple terapia aprobada más recientemente por la EMA. Los beneficios de esta triple terapia LABA/LAMA/CSI en la reducción de las tasas de exacerbaciones moderadas/graves en relación con la terapia dual de glicopirrolato/formoterol (LAMA/LABA), se han demostrado incluso entre los pacientes con EPOC sin antecedentes de exacerbaciones en el año anterior<sup>473</sup> ○. El impacto del tratamiento con corticosteroides en la reducción de las exacerbaciones moderadas/graves se observó en todos los preparados que contenían budesonida (Figura 148)<sup>473</sup> ○.

**FIGURA 148. TASA DE EXACERBACIONES MODERADAS/GRAVES EN PACIENTES QUE DECLARARON NINGUNA EXACERBACIÓN PREVIA EN FUNCIÓN DE LOS EOSINÓFILOS BASEALES Y DEL GRUPO DE TRATAMIENTO (TERAPIA LABA/LAMA/CSI FRENTE A LAMA/LABA Y LABA/CSI)**



Fuente: Martínez (2021)<sup>473</sup> ○

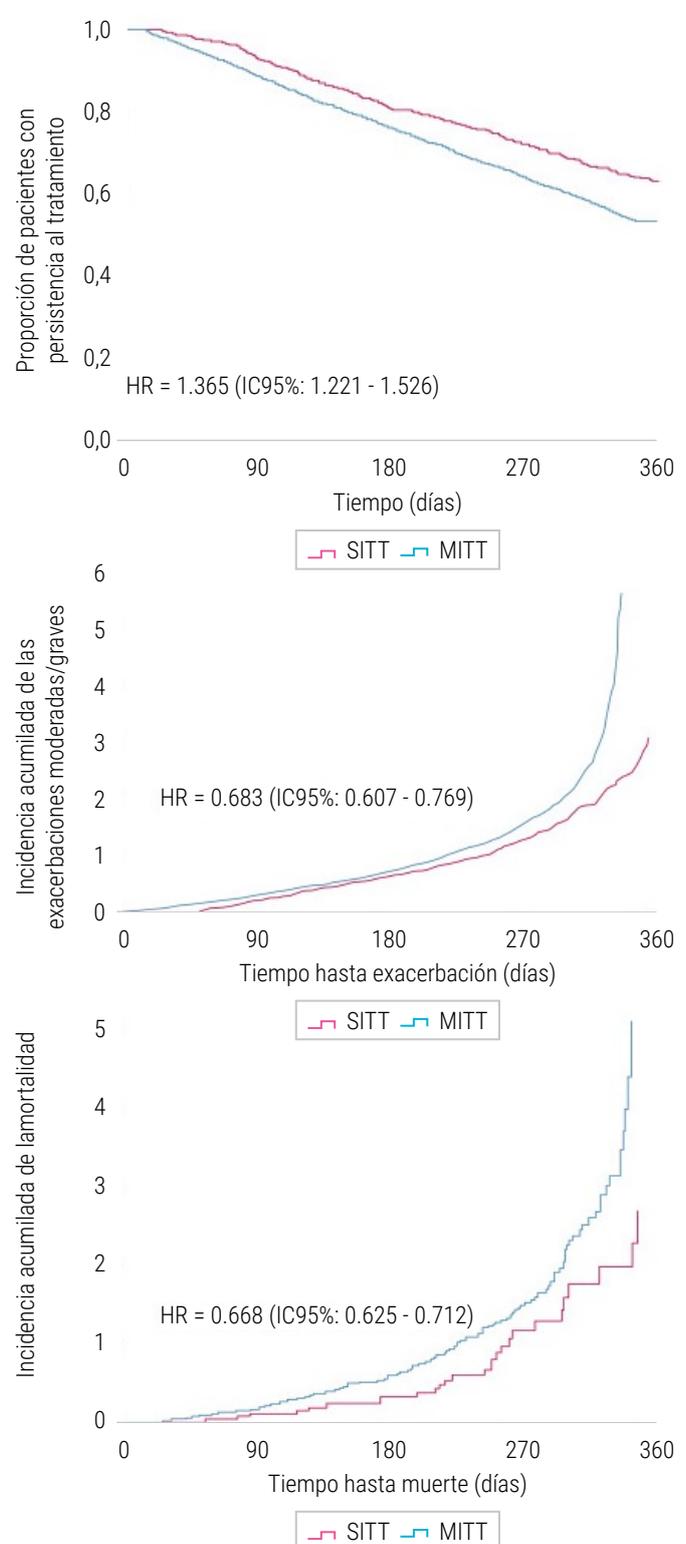
El éxito de la terapia inhalada y su impacto en la calidad de vida dependen directamente de la adherencia al régimen prescrito. De hecho, se ha reportado que la puntuación global del St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) como medida de la calidad de vida fue significativamente peor en los pacientes con una adherencia intermedia/pobre ( $p = 0,036$ ), según un estudio transversal de 318 pacientes con EPOC en tratamiento con inhaladores en los últimos 3 meses de 53 farmacias comunitarias<sup>474</sup>.

En este sentido, el uso de inhaladores únicos en comparación con múltiples inhaladores para la administración de la triple terapia ha demostrado una adherencia significativamente mejor<sup>475</sup>. Además, se ha reportado una mayor persistencia (discontinuaciones del tratamiento <60 días) al tratamiento, junto con una disminución en el riesgo de experimentar exacerbaciones y en la mortalidad<sup>476</sup>. Todo ello se ha comprobado en un estudio llevado a cabo en España en el que se ha reportado que la persistencia terapéutica es superior con el inhalador único frente a la triple terapia con múltiple inhalador, mientras que la incidencia acumulada de exacerbaciones moderadas/graves y la mortalidad son inferiores (Figura 149)<sup>477</sup>.

Además de la eficacia de la triple terapia, se dispone de pruebas que respaldan la eficacia de la combinación de LABA y LAMA como un enfoque efectivo para potenciar la broncodilatación. Estas combinaciones ofrecen beneficios comprobados tanto en el tratamiento a corto como a largo plazo para pacientes con asma o EPOC. Además, disminuyen la necesidad de aumentar las dosis de los componentes individuales, lo que, a su vez, reduce el riesgo de eventos adversos<sup>478</sup>.

La prevención de exacerbaciones en pacientes con EPOC es crucial, ya que su frecuencia y gravedad aumentan con el grado de obstrucción, y un historial previo de exacerbaciones es el principal factor de riesgo para futuras crisis. La mayoría de las exacerbaciones son causadas por infecciones virales o bacterianas, siendo una causa importante de hospitalización. En EPOC grave, la incidencia de infecciones virales puede

**FIGURA 149. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA TRIPLE TERAPIA EN INHALADOR ÚNICO EN COMPARACIÓN CON MÚLTIPLES INHALADORES EN LA A) PERSISTENCIA AL TRATAMIENTO B) EXACERBACIONES Y C) MORTALIDAD EN PACIENTES CON EPOC, ESPAÑA**



**Abreviaturas:** SITT: Terapia triple con inhalador único; MITT: Terapia triple con inhaladores múltiples; HR: Riesgo relativo; CSI: Intervalo de confianza.

Fuente: Alcázar-Navarrete (2022)<sup>477</sup>

superar el 40%, con el virus de la influenza siendo el segundo más común después del rinovirus. Por ello, las recomendaciones no farmacológicas en los pacientes con EPOC incluyen la vacunación, destacando la vacuna antineumocócica, que reduce la incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior, y la vacuna antigripal anual, esencial para disminuir la morbimortalidad cardiovascular y prevenir infecciones graves, especialmente en pacientes con comorbilidades. Además, la vacunación contra el SARS-CoV-2 es crucial en estos pacientes donde la enfermedad por COVID-19 se asocia con mayor mortalidad y mayores tasas de ventilación mecánica. Por último, en los últimos años, se ha dado importancia a la vacunación contra el virus respiratorio sincitial (VRS) por estar relacionado con infecciones respiratorias, como bronquiolitis y neumonías<sup>479</sup>.

Por otro lado, además de las dificultades respiratorias derivadas de la propia patología, los pacientes con EPOC a menudo padecen otros problemas relacionados con la enfermedad, como diabetes, anemia y problemas cardiovasculares o metabólicos, entre otros<sup>480</sup>. El caso de los problemas cardiovasculares es especialmente preocupante, debido a que la EPOC está relacionada con una mortalidad cardiovascular de 2 a 3 veces mayor que la población general<sup>481</sup>.

Recientemente, se ha observado una conexión entre el empleo de estatinas y resultados mejorados, como una reducción en las exacerbaciones y la mortalidad, en estudios observacionales con pacientes que las utilizaron por indicaciones cardiovasculares y metabólicas en el contexto de la EPOC. Además, la suplementación con vitamina D redujo la frecuencia de exacerbación en pacientes con niveles basales bajos de vitamina D<sup>450</sup>.

La investigación de la EPOC ha permitido conocer de una manera más clara y precisa las características de la enfermedad, que está representada por diferentes fenotipos y mecanismos patobiológicos. Tal y como sucede en otras enfermedades, la medicina de precisión y la búsqueda de moléculas dirigidas a unas determinadas poblaciones abren un nuevo abanico de posibilidades para tratar la enfermedad. Se están desarrollando nuevos compuestos de acción dual que son a la vez antagonistas muscarínicos y agonistas  $\beta 2$  (MABA) para el tratamiento de pacientes con EPOC estable. Además, como la deficiencia de  $\alpha 1$ -antitripsina se ha asociado a la EPOC se están desarrollando nuevos compuestos de  $\alpha 1$ -antitripsina humana recombinante intravenosa mejorada y  $\alpha 1$ -antitripsina recombinante inhalada. Por último, cabe destacar el desarrollo de nuevos antivirales inhalados ya que la administración precoz de agentes antivirales al inicio de una infección vírica respiratoria puede tener el potencial de reducir la gravedad o incluso prevenir las exacerbaciones de la EPOC<sup>482</sup>.

Más recientemente, bajo la premisa de que los CSI pueden tener efectos beneficiosos en un subconjunto de pacientes con EPOC y que el recuento de eosinófilos en sangre predice la respuesta al tratamiento con CSI en la EPOC, pero no es un biomarcador perfecto, se ha propuesto que la secuenciación del ARN puede ayudar a predecir mejor la respuesta al tratamiento con corticosteroides, pero esto debe confirmarse en futuros estudios. Hasta la fecha, mediante el uso de perfiles de expresión génica de todo el genoma en el ensayo SYMBEXCO, se identificaron nueve genes que se expresan de forma diferencial en pacientes con EPOC que desarrollaron una exacerbación precoz tras la retirada de los CSI<sup>478</sup>.

*Los tratamientos y las distintas combinaciones existentes para la EPOC han reducido de manera significativa tanto el riesgo de sufrir exacerbaciones como el riesgo de mortalidad asociada a la enfermedad, reduciendo además los síntomas y elevando la calidad de vida de los pacientes.*

Kerwin (2012)<sup>452</sup>, Jones (2012)<sup>451</sup>, Burguel (2014)<sup>456</sup>, Singh (2016)<sup>468</sup>

*Los últimos tratamientos aprobados para la EPOC y las formas de administración con inhalador único han demostrado mejorar la adherencia, reducir las exacerbaciones y mejorar el control de la enfermedad, aunque el futuro del tratamiento pasa por la búsqueda de moléculas dirigidas y biomarcadores que abran un nuevo abanico de posibilidades para tratar la enfermedad y predecir la respuesta a los tratamientos.*

Soltz (2023)<sup>478</sup>, Lin. (2023)<sup>476</sup> y Alcázar-Navarrete (2022)<sup>477</sup>

Por su parte, el **asma** es otra enfermedad respiratoria crónica cuyos principales síntomas son tos, sibilancias y disnea, entre otros<sup>483-485</sup>. En general, tiene una importante repercusión clínica y económica, se asocia con una elevada morbilidad y con un impacto significativo en la actividad laboral, ya que más de 25% de los asmáticos tiene algún episodio de incapacidad laboral debido al asma a lo largo del año, y se posiciona entre las 11 causas más frecuentes de incapacidad<sup>486</sup>. Actualmente, se estima que el asma afecta a unas 262,4 millones de personas en todo el mundo<sup>436</sup> y en el año 2019 ocasionó 461.000 muertes. Además, padecer la enfermedad, especialmente entre menores de 15 años, supone un incremento de la mortalidad del 46%<sup>486</sup>.

Se ha reportado una significativa variabilidad en la prevalencia global del asma entre diferentes zonas geográficas. Un estudio reciente ha evidenciado la variabilidad en la prevalencia del asma entre las comunidades autónomas en España, estimando una prevalencia desde 1% hasta un 18% en distintas regiones. En este sentido, la reciente introducción de fármacos biológicos altamente efectivos para un subgrupo de pacientes con asma grave no controlada resalta la importancia de conocer esta prevalencia para estimar cuántos pacientes podrían beneficiarse de esta opción terapéutica<sup>487</sup>.

El objetivo principal del tratamiento ha ido evolucionando desde controlar los síntomas del broncoespasmo a tratar la inflamación hasta la búsqueda de una remisión clínica lo antes posible, así como prevenir las exacerbaciones, la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir la mortalidad, evitando efectos adversos del tratamiento y permitiendo alcanzar un estilo de vida normal<sup>488-491</sup>.

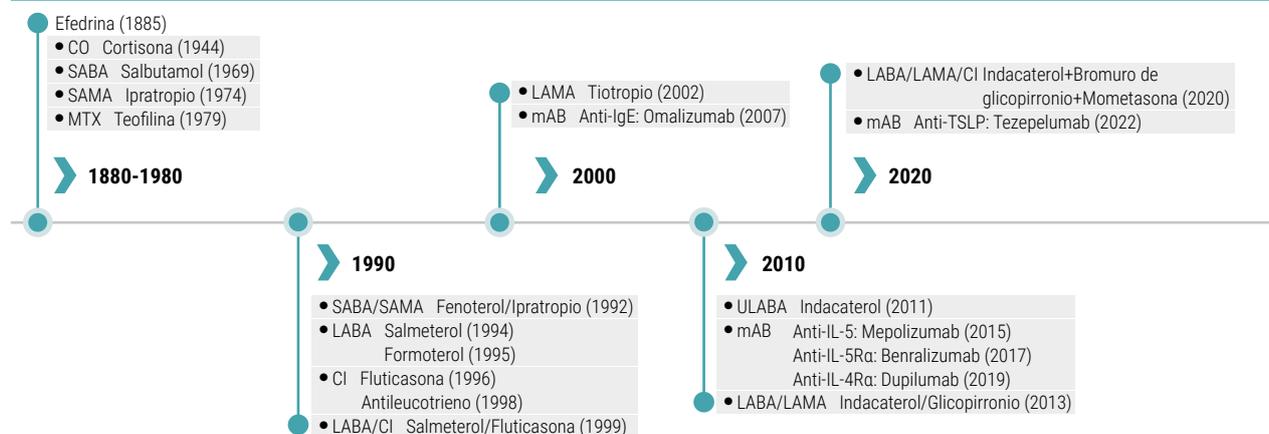
Aunque el término "control" es amplio y puede englobar todos los aspectos clínicos y fisiopatológicos del asma, a efectos prácticos incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones) y las pruebas de función pulmonar. El control de la enfermedad refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento farmacológico para el asma en cada paciente, que permita por un lado controlar los síntomas diarios (dominio de control actual) y, por otro lado, prevenir las exacerbaciones y la pérdida excesiva de la función pulmonar (dominio de riesgo futuro). Estos objetivos pueden lograrse en la mayoría de los pacientes con un manejo farmacológico adecuado, que puede incluir terapias de control/mantenimiento o de alivio/rescate.

Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio, también llamados "de rescate". Los medicamentos de control o mantenimiento, que deben administrarse de forma continua durante periodos prolongados, incluyen corticosteroides inhalados (CSI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y, más recientemente, anticuerpos monoclonales (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab).

La evolución de los tratamientos del asma pasa por el uso de estrategias comunes con la EPOC como los broncodilatadores inhalados que son fundamentales para el tratamiento óptimo de los pacientes con asma, en concreto, los CSI son la piedra angular del abordaje terapéutico del asma<sup>450,490</sup>. Históricamente, el manejo terapéutico de la enfermedad comenzó con el uso de efedrina para prevenir y tratar el broncoespasmo, evolucionó con moléculas con propiedades antiinflamatorias como el antileucotrieno y, en los últimos años, se han desarrollado anticuerpos monoclonales, destacando el tezepelumab como el más reciente que ofrece por pri-

mera vez una opción de tratamiento a los pacientes con asma sin limitaciones de biomarcadores<sup>489</sup>. También destaca la reciente aprobación de la triple terapia de indacaterol/glicopirronio/mometasona, convirtiéndose en la primera combinación LABA/LAMA/CSI de dosis fija para el tratamiento del asma (Figura 150)<sup>492</sup>.

FIGURA 150. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS DEL ASMA



**Nota:** La cronología muestra algunos de los medicamentos para el asma por clase y año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea.

**Abreviaturas:** CO: Corticosteroides orales; CSI: Corticosteroides inhalados; IL: interleucina; LABA: Agonistas β2 de acción prolongada; LABA+CSI: Agonistas β2 de acción prolongada+Corticosteroides inhalados; LABA+LAMA: Agonistas β2 de acción prolongada+Antagonistas muscarínicos de acción prolongada; LABA+LAMA+CSI: Agonistas β2 de acción prolongada+Antagonistas muscarínicos de acción prolongada+Corticosteroides inhalados; mAb: anticuerpo monoclonal; MTX: Metilxantinas; SABA: Agonistas β2 de acción corta; SAMA: Antagonistas muscarínicos de acción corta.

**Fuente:** elaboración propia a partir de Nolasco (2023)<sup>489</sup> y van Haarst (2019)<sup>499</sup>

Se ha demostrado que el uso regular de corticosteroides es efectivo en la reducción de síntomas, la mejora de la función pulmonar, la disminución de la hiperrespuesta bronquial y la reducción del número de exacerbaciones<sup>493-496</sup>. El uso de CSI supuso un adelanto en el tratamiento de la enfermedad, ya que ha confirmado una disminución en la frecuencia y gravedad de los síntomas de la enfermedad, así como una reducción en la necesidad de inhaladores de emergencia y de exacerbaciones que requieren visitas a urgencias u hospitalización<sup>497</sup>. Por ejemplo, según un estudio, el uso regular de CSI puede evitar a largo plazo entre 5 y 27 readmisiones hospitalarias anuales por cada mil pacientes con asma<sup>494</sup>. Además, otros estudios han demostrado que existe una relación entre la llegada de estos medicamentos y la mortalidad asociada a la enfermedad<sup>498,499</sup>.

Por su parte, el uso regular de LABA, como salmeterol o formoterol, puede mejorar el control del asma y reducir las exacerbaciones<sup>500-502</sup>. Por ejemplo, según un estudio, añadir formoterol al tratamiento del asma con budesonida reduce en 2,3 veces el número anual de exacerbaciones en comparación con el tratamiento de mantenimiento con budesonida<sup>503</sup>. Respecto a los LAMA, el tiotropio, añadido a un tratamiento de fondo de al menos un CSI o terapia dual LABA/CSI, mejoró significativamente la función pulmonar y redujo las tasas de exacerbación<sup>504</sup>.

El uso de anticuerpos monoclonales abrió una nueva vía de tratamiento para los pacientes con asma, sobre todo en pacientes no respondedores a la terapia convencional, o cuyas exacerbaciones no estaban controladas. En este sentido, existe todo un arsenal terapéutico dirigido ante las diferentes vías causantes de la inflamación pulmonar. Se aprobó el omalizumab (anti-IgE) para pacientes con asma alérgica que presentan valores séricos elevados de IgE. Además, se emplean mepolizumab, reslizumab y benralizumab (anti-IL-5/Rα) en el tratamiento de pacientes con asma eosinofílica grave. Por otro lado, dupilumab (anti-IL-4Rα) se utiliza en pacientes con valores elevados de eosinófilos y/o concentraciones elevadas de FeNO, un biomarcador cuyos niveles elevados pueden indicar inflamación de las vías respiratorias.

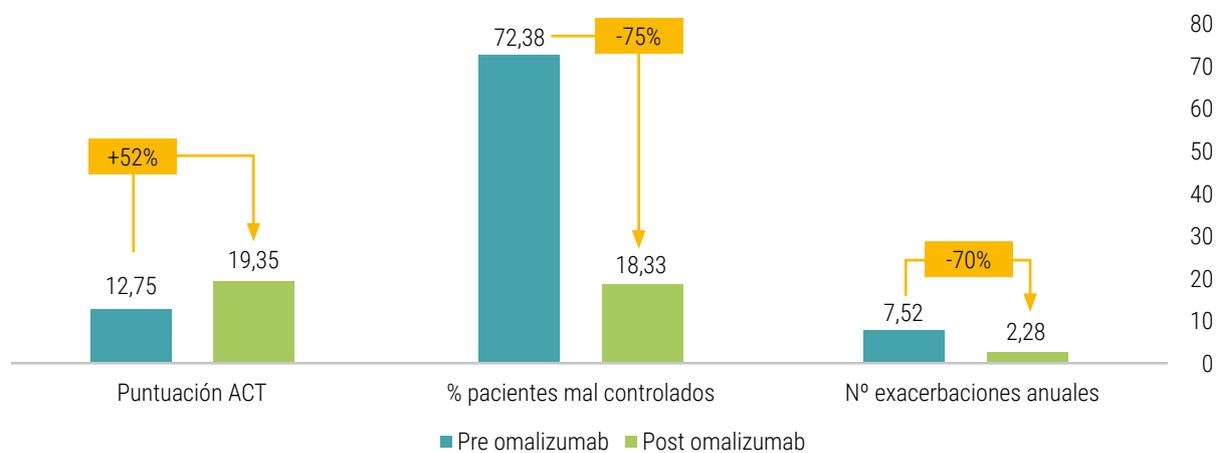
El asma grave no controlada tiene un impacto clínico por las exacerbaciones que provoca en los pacientes no controlados<sup>488,505,506</sup>. En este sentido, diferentes estudios han demostrado que los anticuerpos monoclonales

como omalizumab, mepolizumab y benralizumab, entre otros, han reducido las exacerbaciones en pacientes con asma<sup>507-510</sup>. Además, la terapia biológica ha demostrado ser particularmente eficaz en el asma grave no controlada, definida como enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de CSI a dosis elevadas junto con un  $\beta$ 2-adrenérgico de acción larga (LABA) (+/-LAMA) en el último año, o bien corticosteroides orales durante al menos seis meses del mismo periodo. En general, estos fármacos han demostrado beneficios significativos para las personas con asma no controlada que incluyen la reducción de las crisis asmáticas y las visitas a urgencias, así como mejoras en la función pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud<sup>511</sup>.

La terapia biológica aprobada más recientemente, el tezepelumab, ha mostrado ser efectivo en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave no controlada, tanto con recuentos altos como bajos de eosinófilos en sangre. Además, al administrarse junto con dosis medias a altas de la combinación dual LABA/CSI, ha demostrado una disminución significativa en las tasas de exacerbaciones, mejorando el control del asma, la función pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud, independientemente del nivel basal de eosinófilos en sangre<sup>504,512</sup>.

También el omalizumab se ha mostrado eficaz en el tratamiento del asma severa como adyuvante para reducir las dosis de corticoides orales y se asocia con un menor número de exacerbaciones (13% vs 31% en la fase a dosis fija de esteroides y 16% vs 30% en la fase de supresión), un menor uso de la medicación de rescate y un descenso en el grado de severidad del asma<sup>513,514</sup>. Según un estudio realizado en España, el tratamiento con omalizumab mejoró la puntuación de control del asma según el Test de Control del Asma (ACT, por sus siglas en inglés) un 52%, mientras que redujo el porcentaje de pacientes mal controlados y el número de exacerbaciones anuales un 75% y 70%, respectivamente (Figura 151)<sup>509</sup>.

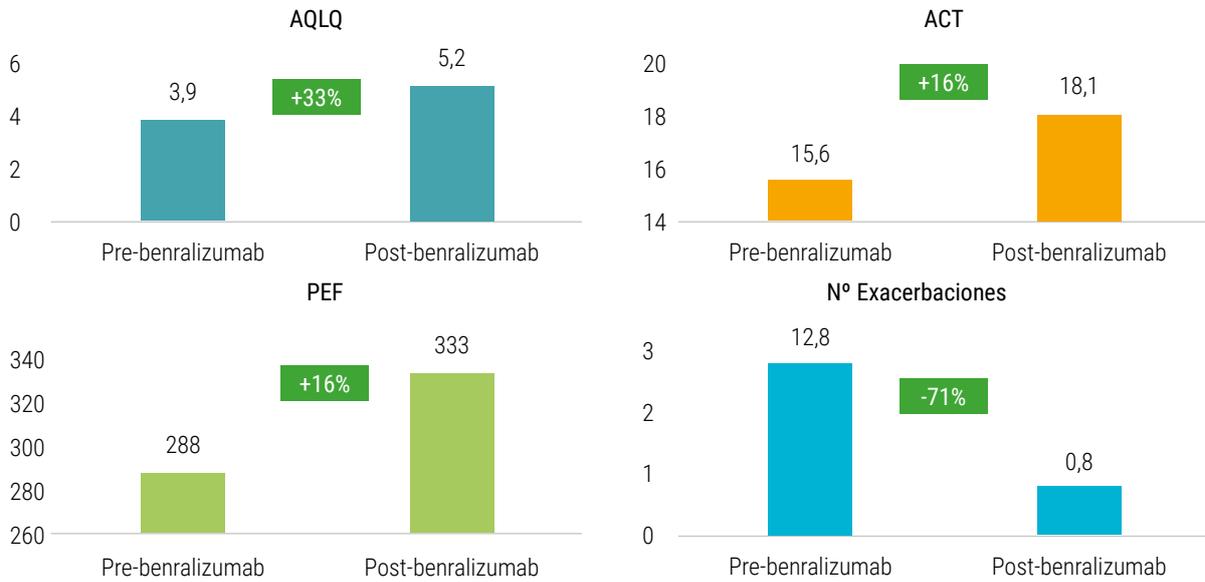
**FIGURA 151. EFECTIVIDAD DE OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ASMA EN ESPAÑA**



**Abreviaturas:** ACT: Test de Control del Asma.

**Fuente:** Martínez-Moragón (2019)<sup>509</sup>

De manera similar, el uso de benralizumab ha demostrado mejorar los resultados reportados por los pacientes y los parámetros funcionales en pacientes con asma grave difícil de tratar. Específicamente, se observó un aumento del 33% en las puntuaciones del cuestionario sobre la calidad de vida con asma (AQLQ) y del 16% en el ACT. Los pacientes informaron una menor limitación en actividades como el trabajo, hablar, caminar y participar en actividades sociales. Además, el fármaco logró mejorar los resultados funcionales y redujo significativamente en un 71% el número de exacerbaciones que requirieron cursos de corticosteroides orales (Figura 152)<sup>515</sup>.

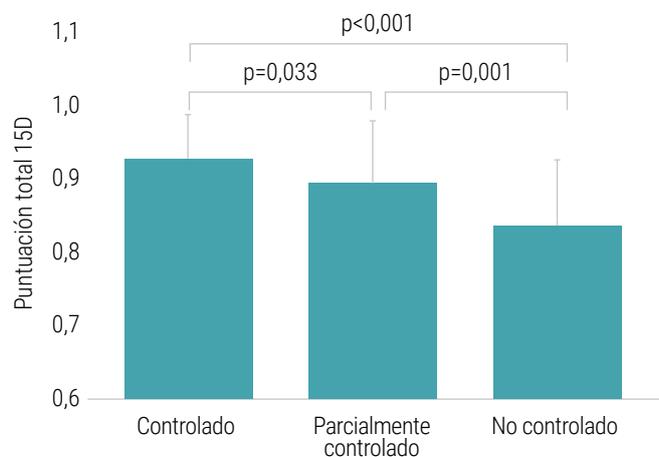
**FIGURA 152. EFECTO DEL BENRALIZUMAB EN LA PUNTUACIÓN AQLQ, PUNTUACIÓN ACT, EL PEF Y NÚMERO DE EXACERBACIONES EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA**

**Abreviaturas:** AQLQ: Cuestionario sobre la calidad de vida con asma; ACT: Test de Control del Asma; PEF: flujo espiratorio máximo.

**Fuente:** Di Bona (2020)<sup>515</sup>

Algunos pacientes asmáticos experimentan una forma leve/moderada de la enfermedad que se gestiona eficazmente con el uso de corticosteroides y agonistas  $\beta 2$  inhalados. No obstante, otros pacientes asmáticos enfrentan dificultades en el control de la enfermedad, incluso con dosis elevadas de corticosteroides inhalados o incluso con corticosteroides orales. Se ha considerado que varios mecanismos relacionados con la inflamación son responsables de la aparición de la resistencia relativa a los corticosteroides observada en estos pacientes<sup>516</sup>.

El grado de control de la enfermedad resulta un factor determinante de la calidad de vida del paciente asmático. Por ejemplo, un estudio observacional en España reveló que existen diferencias significativas entre los pacientes controlados y los no controlados en términos de comorbilidades, uso de recursos sanitarios y calidad de vida relacionada con la salud<sup>517</sup>. Por su parte, algunos estudios internacionales también avalan el efecto positivo de los CSI sobre la mejora de la calidad de vida del paciente en relación con las cifras previas al tratamiento<sup>518-520</sup>. De manera similar, en un estudio con 203 pacientes asmáticos adultos demostraron que aquellos con asma no controlada y parcialmente controlada presentaban una menor calidad de vida relacionada con la salud genérica determinada por el instrumento 15D en comparación con el grupo controlado (Figura 153)<sup>521</sup>. Más detalladamente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con asma controlada y no controlada en 10 de las 15 dimensio-

**FIGURA 153. CALIDAD DE VIDA PROMEDIO DEL PACIENTE CON ASMA, SEGÚN EL GRADO DE CONTROL DE LA ENFERMEDAD**

**Nota:** La 15D es una medida genérica, exhaustiva, estandarizada y autoadministrada de 15 dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

**Fuente:** Ilmarinen (2019)<sup>521</sup>

nes medidas con el instrumento 15D; la movilidad, la respiración, el sueño, las actividades habituales, la función mental, las molestias y los síntomas, la depresión, la angustia, la vitalidad y la actividad sexual fueron menores en los pacientes con asma no controlada.

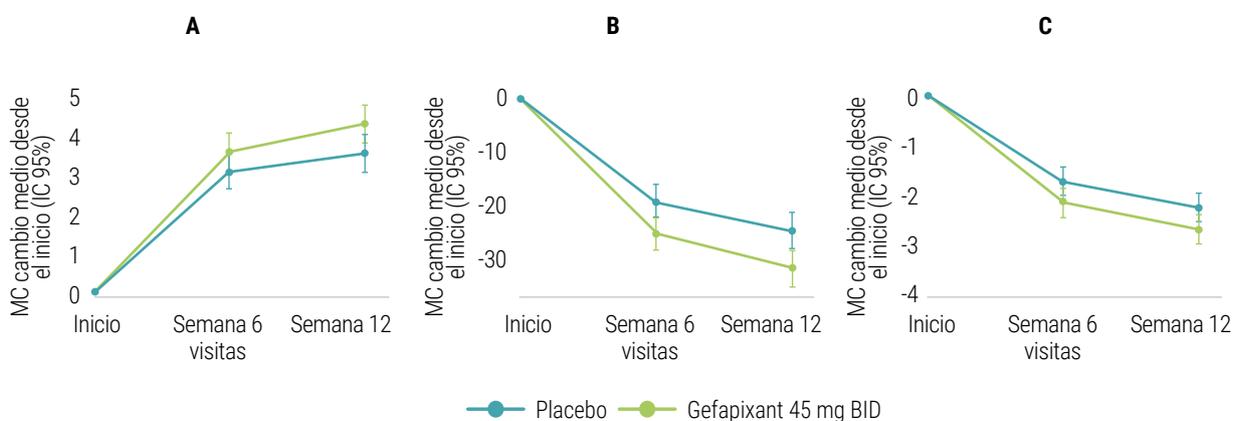
La evaluación de los biomarcadores es fundamental en el proceso de creación de un tratamiento personalizado. Por ejemplo, una concentración elevada de FeNO ( $> 50$  partes por billón [ppb]) en adultos se asocia con la capacidad de respuesta a los CSI. El FeNO también se ha identificado como un factor predictivo de la respuesta a los biológicos, por ejemplo, el anti-IgE omalizumab ha demostrado una mayor reducción de las exacerbaciones en los pacientes con una concentración elevada de FeNO ( $\geq 19,5$  ppb) en comparación con aquellos con una concentración baja de FeNO ( $< 19,5$  ppb)<sup>504</sup>.

Sin embargo, hasta ahora, solo los pacientes con asma grave que reciben anticuerpos monoclonales se benefician de un enfoque más personalizado, donde la medición de biomarcadores y la evaluación de comorbilidades son cruciales para la prescripción y la predicción de la respuesta al tratamiento<sup>489</sup>. Solamente cuando todas las terapias inhaladas y orales recomendadas resultan ineficaces, se recomienda realizar un fenotipado y tener en cuenta las pruebas de biomarcadores para determinar la terapia más adecuada utilizando un enfoque de toma de decisiones compartida con el paciente<sup>504</sup>.

Por otro lado, cabe destacar que la tos crónica, considerada tradicionalmente como un síntoma persistente de otras condiciones, ahora se clasifica como una condición clínica específica en la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión (ICD-11)<sup>522</sup>. Se ha definido como una tos persistente que dura más de 8 semanas en adultos y más de 4 semanas en niños, sin mejoría significativa y que no responde al tratamiento convencional. En este contexto, es relevante señalar la aprobación de gefapixant como el primer tratamiento autorizado en la Unión Europea para adultos que padecen tos crónica refractaria o inexplicada, entre los cuales se incluyen pacientes que no muestran respuesta al tratamiento de condiciones subyacentes como el asma o el reflujo gastroesofágico<sup>523</sup>.

En pacientes con tos crónica, cuando se comparó la eficacia de gefapixant frente a placebo se demostró que el medicamento produjo mejoras en la frecuencia de la tos, la gravedad de la tos medida mediante la escala visual analógica de gravedad de la tos y la calidad de vida medida a través del Cuestionario sobre la tos en Leicester (LCQ, por sus siglas en inglés) (Figura 154)<sup>524</sup>.

**FIGURA 154. IMPACTO EN LOS CRITERIOS DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA A LO LARGO DE 12 SEMANAS CON EL TRATAMIENTO CON GEFAPIXANT EN COMPARACIÓN CON PLACEBO EN PACIENTES CON TOS CRÓNICA**



**Notas:** A) Puntuación total del LCQ a lo largo de 12 semanas; B) Puntuación media semanal de la EVA de la gravedad de la tos a lo largo de 12 semanas; C) Puntuación media semanal de la gravedad diaria de la tos a lo largo de 12 semanas.

**Abreviaturas:** BID: Dos veces al día; EVA: Escala visual analógica; MC: Mínimos cuadrados; LCQ: Cuestionario sobre la tos en Leicester.

**Fuente:** McGarvey (2023)<sup>524</sup>

Recientemente, algunos investigadores han sugerido la posibilidad de utilizar un enfoque personalizado contra el asma grave incluso en pacientes con asma leve. Este enfoque innovador tiene como objetivo prevenir la remodelación de las vías respiratorias y la progresión de la enfermedad, aspirando a una remisión completa de la enfermedad. De hecho, la introducción de tratamientos biológicos en el asma grave ha permitido en algunos pacientes revertir completamente la obstrucción del flujo de aire, que antes se consideraba irreversible. Esto resalta la diferencia crucial entre una obstrucción "fija", causada por cambios estructurales que no responden a tratamientos actuales, y una obstrucción "reversible", que se normaliza durante el tratamiento con biológicos, algo que no se lograba con altas dosis de corticosteroides sistémicos<sup>525</sup>.

En la actualidad, la medicina de precisión para abordar los procesos inflamatorios subyacentes abre nuevos horizontes en el tratamiento del asma. Por todo ello, el futuro se presenta prometedor tanto para los pacientes con asma grave, que podrán beneficiarse de terapias más efectivas, como para los médicos, quienes contarán con más información para comprender y manejar la enfermedad<sup>489</sup>.

*El enfoque terapéutico del asma ha evolucionado desde el alivio sintomático con broncodilatadores al abordaje de la inflamación con un enfoque más personalizado gracias a las terapias biológicas, que han demostrado reducir las exacerbaciones y mejorar los resultados funcionales y la calidad de vida en pacientes con asma grave no controlada.*

Di Bona (2020)<sup>515</sup>, Edris (2019)<sup>508</sup> y Rabe (2018)<sup>505</sup>

*Los avances recientes en el tratamiento del asma han sugerido la viabilidad de un enfoque personalizado incluso en pacientes con formas leves de la enfermedad, buscando prevenir la remodelación de las vías respiratorias y la progresión de la enfermedad hacia una remisión completa.*

Varrichi (2022)<sup>525</sup>

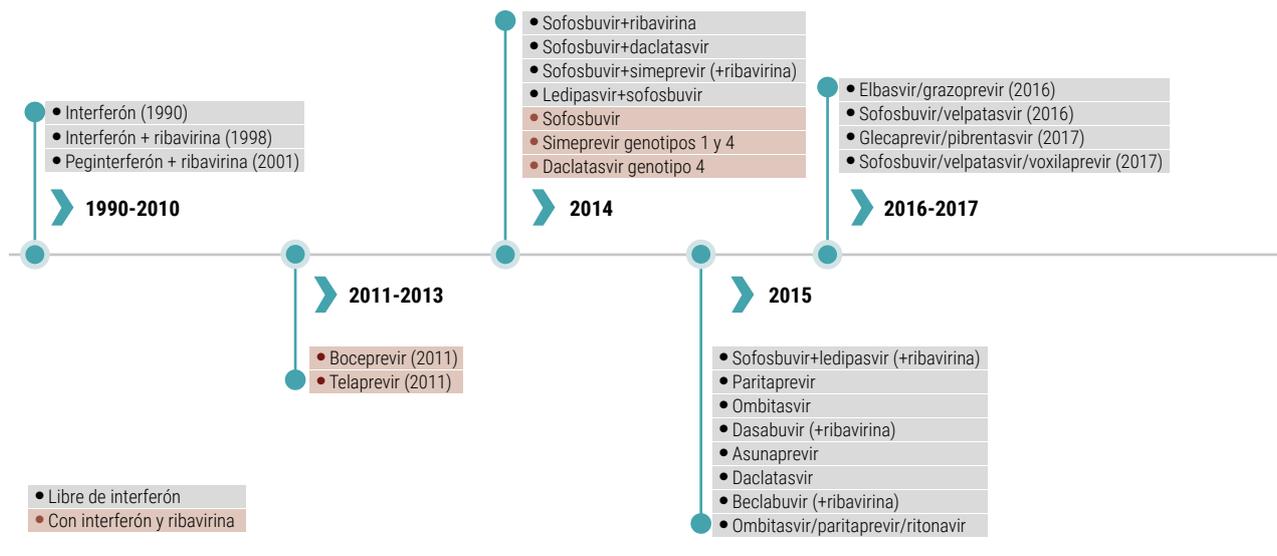
## HEPATITIS C

El virus de la Hepatitis C (VHC), descubierto en 1989, puede causar hepatitis aguda y crónica, cuya gravedad varía desde una enfermedad leve hasta una enfermedad grave de por vida que incluye cirrosis hepática y cáncer. Actualmente, se estima que cerca de 58 millones de personas en el mundo están infectadas por el VHC, produciéndose unos 1,5 millones de nuevas infecciones anuales, y 290.000 muertes relacionadas con la enfermedad<sup>526</sup>. En España, se estima que actualmente existen aproximadamente unas 55.000 personas con hepatitis C activa, de las cuales el 29% no están diagnosticadas<sup>527</sup>.

Durante las décadas de los 90 y 2000, el objetivo principal del tratamiento frente al VHC era prevenir las complicaciones y, en última instancia, evitar la muerte del paciente, si bien hasta 2011 la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) de los tratamientos disponibles era inferior al 50%<sup>528</sup>. El tratamiento estándar consistía en una combinación de inyecciones semanales de interferón alfa pegilado y ribavirina oral, durante un periodo variable de entre 24 y 72 semanas, que estaba asociado a efectos adversos clínicamente relevantes y tasas de respuesta marginales en pacientes con estados avanzados de la enfermedad<sup>529</sup>.

A partir de 2011 comienza a cambiar radicalmente el panorama terapéutico, gracias al mejor conocimiento molecular del ciclo vital del virus. Se comercializan entonces los nuevos medicamentos antivirales libres de interferón, denominados agentes antivirales directos (AAD), que han supuesto un antes y un después en el tratamiento del virus de la hepatitis C, convirtiéndose en un caso paradigmático de éxito de las innovaciones farmacéuticas (Figura 155). El año 2014 fue trascendental, al aprobarse una serie de AAD libres de interferón que supusieron un hito sin precedentes en el tratamiento de la enfermedad, al ser capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral en entre el 85% y el 100% de los casos<sup>530-534</sup>.

**FIGURA 155. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS APROBADOS EN EUROPA FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C, 1990-2023**



Fuente: Elaboración propia a partir de Webster (2015)<sup>531</sup>, EMA (2016)<sup>535</sup>, EASL (2016)<sup>536</sup> y EMA (2024)<sup>537</sup>

Los antivirales de acción directa están asociados a una eficacia muy superior a la de sus predecesores, con unas tasas de respuesta viral considerablemente superior. Además, los nuevos agentes presentan menos efectos adversos, acortan la duración del tratamiento y apenas requieren monitorización<sup>531</sup>.

Así, la eficacia y seguridad de sofosbuvir, incorporado al arsenal terapéutico público español en noviembre de 2014<sup>538</sup>, fue testada en varios ensayos clínicos, obteniéndose unas tasas globales de respuesta viral sostenida del 94% en pacientes naive y del 90% en pacientes no respondedores a anteriores tratamientos<sup>530</sup>. Además, su elevada efectividad también se ha probado en la práctica clínica, donde ha alcanzado unas tasas de RVS superiores al 80%, incluso entre pacientes con perfiles complicados<sup>539,540</sup>.

En 2014 también se aprobó en España otro AAD de última generación, simeprevir, asociado a unas tasas de respuesta muy superiores a las combinaciones de interferón-ribavirina (80% vs 50%)<sup>538,541,542</sup>. A partir del año 2015, se aprobaron nuevas terapias combinadas para formas menos comunes del VHC -genotipos 3, 4, 5 y 6, proporcionando la opción de tratamiento oral libre de interferón para todas las formas de hepatitis C. La combinación ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, además de ser el primer tratamiento oral libre de interferón disponible para pacientes con genotipo 4, ha demostrado alcanzar en ensayos clínicos unas tasas de RVS del 100%<sup>543</sup>. Así mismo, también se aprobó la combinación ledipasvir/sofosbuvir para el tratamiento de los genotipos 1,3,4,5 y 6, que permite acortar la duración del tratamiento para pacientes naive con genotipo 1 (94% de RVS)<sup>544</sup>. En datos de práctica clínica real, ledipasvir/sofosbuvir ha alcanzado tasas de RVS a las 12 semanas superiores al 89% o del 92% en el subgrupo de pacientes con el VHC con genotipo 1<sup>545</sup>.

Por su parte, en junio de 2016 se aprobó la primera combinación de dosis fijas de sofosbuvir y velpatasvir, dando comienzo a una nueva era en la terapia de los AAD, ya que permite un manejo casi único para todos los genotipos del VHC y simplifica el proceso de diagnóstico, al evitar la necesidad de determinar el genotipo antes del tratamiento<sup>546</sup>. Los estudios ASTRAL-1-5 han confirmado la eficacia pangénotípica de esta combinación (95% de RVS a las 12 semanas de tratamiento (IC95%: 89%-99%)), así como su eficacia en la coinfección del VHC con el VIH y la enfermedad hepática<sup>547</sup>. Estos resultados de eficacia han sido comprobados en un estudio basado en datos en vida real en Canadá, a partir de datos administrativos de 2.821 pacientes, que lograron alcanzar una RVS de entre el 93,7% para el genotipo 3 y el 96,4% para el genotipo 2, demostrando la elevada efectividad del tratamiento<sup>548</sup>.

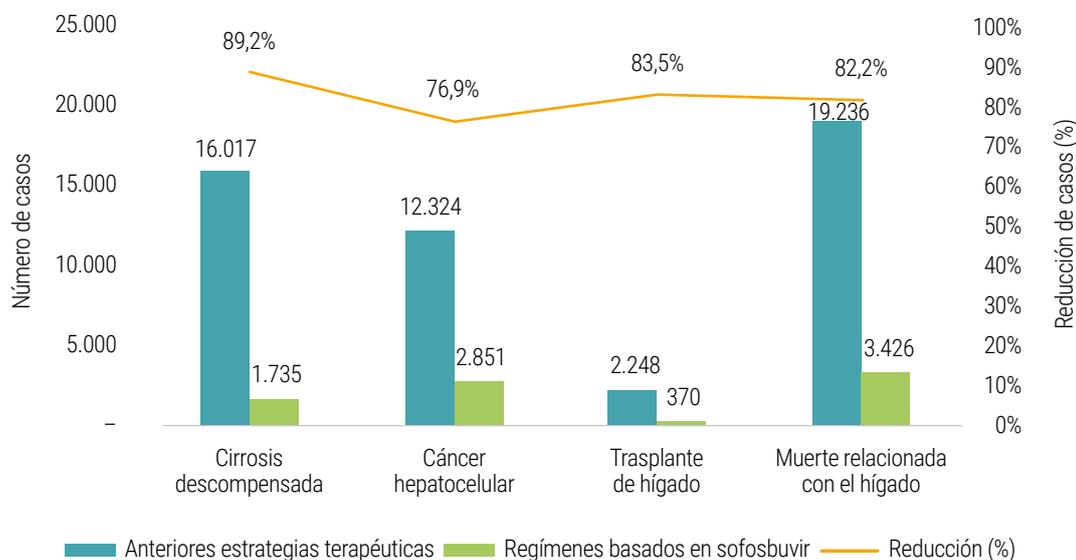
En 2017, la EMA aprobó dos nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis C crónica para pacientes que fracasaron o no pueden usar terapias previamente disponibles para la hepatitis C crónica. Ambas combinaciones de medicamentos (glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) son antivirales de acción directa contra el VHC que han cambiado la forma de tratar esta infección crónica<sup>549,550</sup>. Las combinaciones demostraron una respuesta viral sostenida superior al 90% a las 12 semanas de finalizar el tratamiento<sup>551,552</sup>. En la práctica clínica real, las tasas de RVS del uso con glecaprevir/pibrentasvir fueron superiores a las del ensayo, alcanzando un 98% en términos globales, según un estudio realizado con 2.036 pacientes de nueve países, entre ellos España<sup>553</sup>.

Los prometedores resultados de la terapia con sofosbuvir/velparasvir también se han confirmado en un estudio realizado en España en pacientes que presentaban un estado más avanzado de la enfermedad (presencia de cirrosis compensada), donde se han observado tasas de RVS del 91-96% a las 12 semanas de tratamiento<sup>554</sup>.

Estos resultados tan disruptivos han permitido que la prevalencia de la enfermedad haya caído en más de un 40% desde la entrada de los nuevos tratamientos<sup>555,556</sup>.

El valor de los regímenes basados en sofosbuvir en España ha sido demostrado en un estudio en vida real con una población diana de 85.959 pacientes con hepatitis C crónica tratados durante el periodo 2015-2019. En comparación con la terapéutica anterior, los regímenes basados en sofosbuvir redujeron la aparición de cirrosis descompensada en un 89%, el carcinoma hepatocelular en un 77%, el trasplante de hígado en un 84% y la mortalidad relacionada con el hígado en un 82% (Figura 156)<sup>557</sup>.

**FIGURA 156. NÚMERO DE EVENTOS CLÍNICOS Y REDUCCIÓN EN LOS EVENTOS CLÍNICOS ENTRE LOS PACIENTES TRATADOS CON AAD BASADOS EN SOFOSBUVIR Y LAS ANTERIORES ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS, ESPAÑA 2015-2019**

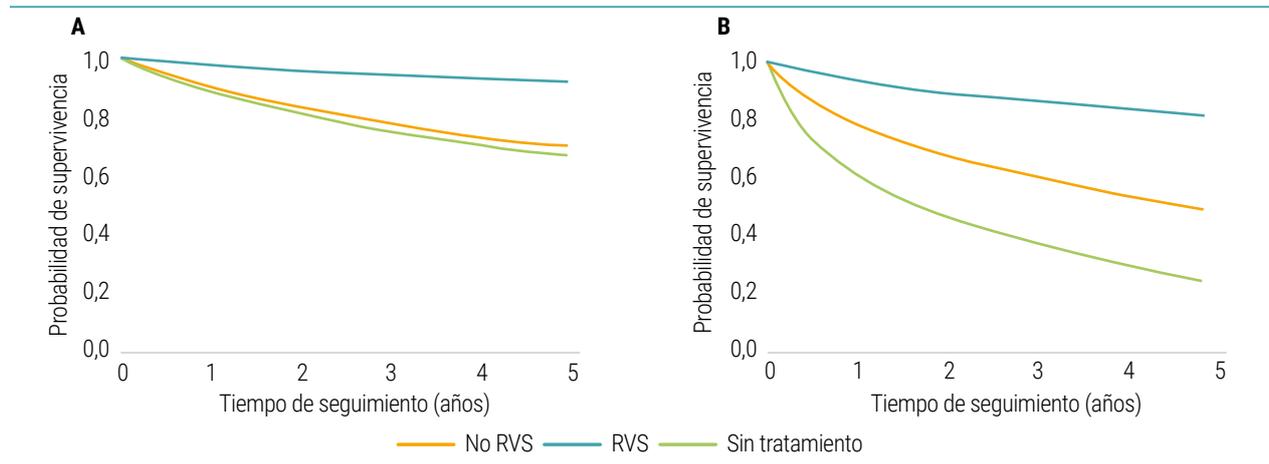


Fuente: Esteban (2022)<sup>557</sup>

En España, también se ha analizado la efectividad y seguridad en vida real de los AAD en pacientes infectados por el VHC crónica que iniciaron el tratamiento entre 2015 y 2019. De los 279 pacientes analizados, un 97,8% alcanzaron respuesta viral sostenida, confirmándose 6 fracasos virológicos. En un análisis de subgrupos según la presencia o no de cirrosis, coinfección con VIH y el genotipo, la efectividad se situó próxima o por encima del 90%. El tratamiento fue seguro y con una toxicidad leve, por lo que se concluyó que los AAD presentaron una efectividad elevada, igual e incluso superior a la descrita en los ensayos clínicos, e incluso en subpoblaciones difíciles de tratar<sup>558</sup>.

Otro ejemplo interesante en vida real a nivel internacional lo encontramos en un estudio reciente que evaluó el efecto de la respuesta viral sostenida (RVS) sobre la mortalidad de una cohorte de 10.851 personas tratadas en Canadá con AAD frente a otra cohorte similar sin tratamiento, con un periodo de seguimiento de 2,2 años<sup>559</sup>. La tasa de mortalidad por todas las causas fue de 19,5 por cada 1.000 personas en la cohorte bajo tratamiento, frente a 86,5 por cada 1.000 personas en la cohorte de comparación. Así, la RVS se asoció a una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (HR 0,19; IC95% 0,17-0,21), hepática (HR 0,22; IC95%: 0,18-0,27) y relacionada con el tratamiento (HR 0,26; IC 95%: 0,21-0,32) en comparación con la ausencia de tratamiento. La edad avanzada y la cirrosis se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el hígado (Figura 157)<sup>559</sup>.

**FIGURA 157. CURVAS DE SUPERVIVENCIA POR TODAS LAS CAUSAS EN PACIENTES CON HEPATITIS C, A NIVEL GLOBAL (A) Y EN PACIENTES CON CIRROSIS (B), CANADÁ 2017-2019**



Fuente: Janjua (2021)<sup>559</sup>

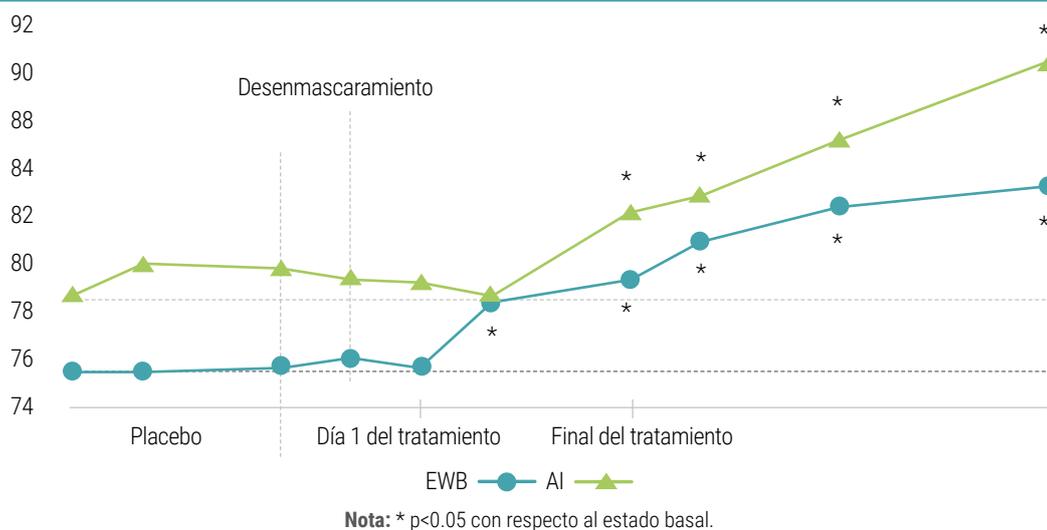
En conclusión, la entrada de nuevos medicamentos y diferentes combinaciones para hacer frente a los distintos genotipos de la enfermedad, ha permitido reducir a la mitad la prevalencia de la hepatitis C en España, lo que supone una total disrupción en la enfermedad en términos de resultados en salud y calidad de vida<sup>560</sup>. Así, el Ministerio de Sanidad cifra en 165.731 las personas con el VHC tratadas en España con AAD entre enero de 2015 y septiembre de 2023, y estima que el porcentaje de pacientes tratados con respuesta viral a las 12 semanas de finalizar el tratamiento es del 94,81%<sup>527</sup>. Además, se estima que los AAD en España evitarán unos 8.667 casos de cirrosis, unos 5.471 casos de cáncer hepatocelular y unos 1.137 trasplantes de hígado a largo plazo<sup>561</sup>.

Desde la perspectiva de la calidad de vida, juegan un papel importante no solo las propias consecuencias de la enfermedad (cirrosis, hipertensión portal, descompensación hepática y desarrollo de carcinoma hepatocelular) y los potenciales efectos adversos producidos por el tratamiento, sino también el componente mental y la estigmatización social que sufren los pacientes<sup>531</sup>.

En este sentido, un estudio muestra que, tras ser sometidos a terapia antiviral, solo se producía una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), medida a través del SF-36, en los pacientes infectados por el VHC con respuesta al tratamiento. Entre los pacientes con respuesta viral sostenida, la CVRS mejoró 6,1 puntos, mientras que entre los no respondedores al tratamiento, ésta se redujo en 6,3 puntos<sup>562</sup>. Otros determinantes de la CVRS fueron la gravedad de la enfermedad hepática, la edad, el género y el centro al que pertenecían.

Por su parte, en un estudio sobre las últimas terapias aprobadas, los pacientes reportaban mejoras significativas en la calidad de vida después de un seguimiento de 24 semanas siguiendo distintos cuestionarios de calidad de vida como el SF-36, el Cuestionario de Deterioro de la Productividad y Actividad Laboral (FACIT, por sus siglas en inglés) o el Cuestionario de Deterioro de la Productividad y Actividad Laboral (WPAI, por sus siglas en inglés). Las mayores mejoras percibidas por los pacientes fueron las referidas al bienestar emocional y al deterioro en la actividad en el trabajo (Figura 158)<sup>563</sup>.

**FIGURA 158. CALIDAD DE VIDA REPORTADA POR LOS PACIENTES CON HEPATITIS C EN TRATAMIENTO CON TERAPIA AAD**



Fuente: Younossi (2019)<sup>563</sup>

Un meta-análisis más reciente mostró resultados en esta misma línea, demostrando que a los 12 meses de tratamiento con AAD se obtuvieron mejoras en todas las dimensiones del cuestionario SF-36, excepto en la de dolor corporal (diferencia de medias: 1,16; IC95%: -0,43-2,74) y limitaciones de rol-emocionales (diferencia de medias: 4,10; IC95%: -1,32-9,52), respecto al periodo previo al tratamiento. A las 24 semanas de seguimiento, se produjeron mejoras en todos los ítems del cuestionario SF-36, excepto el dominio limitaciones del rol-emocional<sup>564</sup>.

*Los agentes antivirales directos aprobados entre 2014 y 2017 han supuesto una nueva era en el tratamiento del virus de la hepatitis C, logrando una respuesta viral sostenida muy elevada, incluso entre los pacientes con perfiles más difíciles de tratar.*

Webster (2015)<sup>531</sup>, Gaetano (2014)<sup>532</sup>, Wyles (2017)<sup>547</sup>, Spengler (2017)<sup>552</sup>

*En los últimos años, los datos en vida real han demostrado el cambio de pronóstico de la enfermedad, con reducción de la morbi-mortalidad asociada a esta enfermedad tan prevalente en España, y que ocasiona cirrosis y cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático, mortalidad total y mortalidad relacionada con el hígado, además de una clara mejoría de la calidad de vida de los pacientes tanto en el corto como a largo plazo.*

Janjua (2021)<sup>559</sup>, Esteban (2022)<sup>557</sup>, He (2022)<sup>564</sup>

### TRASTORNOS MENTALES

Los trastornos mentales se refieren a una serie de patologías que se caracterizan por una combinación de alteraciones en el pensamiento, la percepción, la conducta y las emociones de la persona que la padece<sup>568</sup>. Todos estos síntomas tienen un gran impacto en las relaciones laborales y personales, lo que tiene un efecto negativo muy significativo en la calidad de vida de las personas afectadas<sup>566-568</sup>. Se trata de enfermedades con una alta morbilidad que no sólo perjudican la salud por sí mismas, sino que además tienen una esperanza de vida reducida debido, principalmente, al mayor riesgo de muerte por causas no naturales (accidentes o suicidio) y muerte cardiovascular por la elevada frecuencia de factores de riesgo asociados en esta población<sup>569,570</sup>.

Se ha registrado un aumento de trastornos mentales a nivel global del 48,1% entre 1990 y 2019. Además, la proporción de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) globales perdidos atribuidos a trastornos mentales en este periodo pasaron del 3,1% al 4,9%. En concreto, en 2019 los trastornos depresivos representaron la mayor proporción de AVAD globales perdidos por trastornos mentales (37,3%), seguidos de los trastornos de ansiedad (22,9%) y la esquizofrenia (12,2%). Hay que destacar que, en el año 2020, el número de personas que padecían trastornos de ansiedad y depresivos aumentó considerablemente debido a la pandemia de COVID-19. De hecho, las estimaciones muestran un aumento del 26% y el 28%, respectivamente, de los trastornos de ansiedad y depresivos graves en tan solo un año<sup>569</sup>.

Los trastornos mentales están vinculados a una mortalidad prematura, afectando a diversos diagnósticos de manera transversal. Para abordar las desigualdades en la esperanza de vida de las personas con trastornos mentales, es crucial implementar enfoques de intervención integrales y a múltiples niveles<sup>571</sup>. El manejo de estas enfermedades requiere de un equipo multidisciplinar e integrado de médicos especialistas en psiquiatra, enfermeros, psicólogos, educadores y trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales y otros profesionales. Así mismo, dependiendo de cada caso, necesita de la administración de psicofármacos como método paliativo de los síntomas más pronunciados. Las órdenes de tratamiento comunitario han demostrado reducir la mortalidad en las personas con trastornos mentales, estas órdenes implican asegurar que el paciente siga un plan de tratamiento, incluyendo la adherencia a cualquier medicación y visitas ambulatorias psiquiátricas. En un estudio de análisis de registros poblacionales de todos los pacientes con órdenes de tratamiento comunitario en Australia Occidental durante un período de 11 años, se incluyeron 2.958 pacientes con órdenes de tratamiento comunitario y 2.958 controles emparejados (pacientes con trastornos psiquiátricos que no habían recibido una orden de tratamiento comunitario). El estudio mostró que, en comparación con los controles, los pacientes con órdenes de tratamiento comunitario tenían una mortalidad por todas las causas significativamente menor a 1, 2 y 3 años, con una razón de riesgo ajustada de 0,62 (IC95%: 0,45–0,86) a los 2 años<sup>572</sup>.

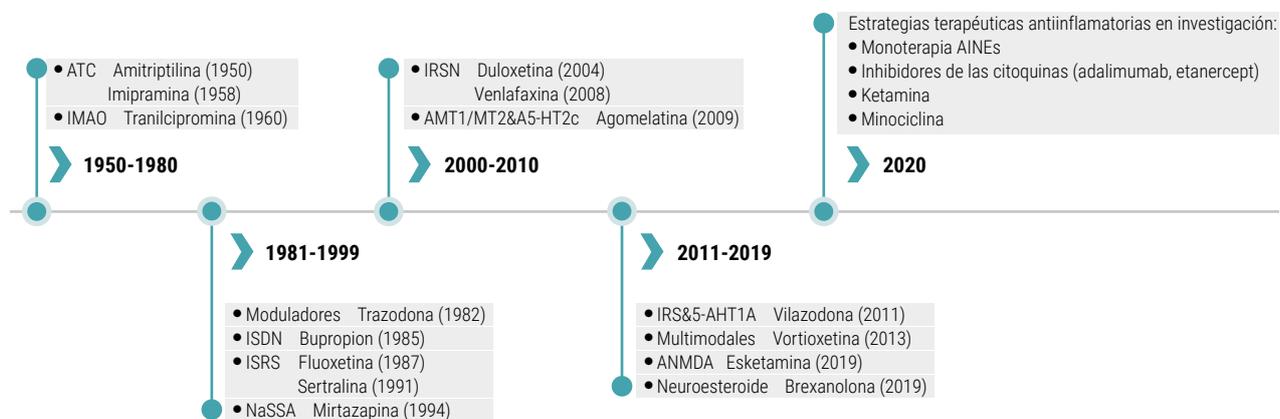
En la actualidad, existen tratamientos eficaces para controlar los síntomas de los trastornos mentales y mejorar la calidad de vida de las personas que los padecen. Debido a la heterogeneidad, tanto de los síntomas como de las causas que los producen, es necesario realizar un análisis de los resultados en salud de los medicamentos innovadores separado por cada una de las enfermedades de mayor relevancia.

Dentro de las enfermedades mentales, una de las de mayor prevalencia y morbilidad asociada es el **trastorno depresivo mayor** (TDM)<sup>573</sup>. Según datos de la OMS, en el año 2021 cerca de 246 millones de personas se veían afectadas por TDM en el mundo (frente a 193 millones en 2019, periodo anterior a la pandemia ocasionada por la COVID-19). Además, en 2019, la depresión fue la principal causa de pérdida de AVAD de todos los trastornos mentales<sup>574</sup>. En España, el trastorno depresivo aparece en el 4,1% de la población, con predominio femenino en los adultos (3 veces más) y su prevalencia se va incrementando con la edad<sup>575</sup>.

La evolución de los fármacos para el tratamiento del TDM se inicia en los años 50, con la llegada de los antidepresivos tricíclicos (ATC). Más adelante, se introdujeron los inhibidores de la monoaminoxidasa

(IMAO), aunque su perfil de seguridad y tolerabilidad representaba una limitación a la hora de emplearlos. Por ese motivo, la verdadera innovación terapéutica para estos pacientes fue la que se produjo en la década de los años 80, con la introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Figura 159)<sup>576</sup>.

FIGURA 159. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIDEPRESIVOS



**Nota:** La cronología muestra los principales medicamentos antidepresivos por clase y año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea.

**Abreviaturas:** **ATC:** Antidepresivos tricíclicos; **AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos; **ANMDA:** Antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato; **AMT1/MT2&A5-HT2c:** Agonista de los receptores de melatonina (MT1 y MT2) y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT2c; **IRS&5-AHT1A:** Inhibidor de la recaptación de serotonina y agonista parcial del receptor 5-HT1A; **IMAO:** Inhibidores de la monoaminoxidasa; **ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **IRSN:** Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina; **IRDN:** Inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina; **NaSSA:** Antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos específicos.

**Fuente:** elaboración propia adaptado de Roman e Irwin (2020)<sup>577</sup>, Li (2021)<sup>578</sup> y Pílc (2022)<sup>579</sup>

En general, la eficacia de los antidepresivos se ha evidenciado en una revisión sistemática con un metaanálisis que examinó 522 ensayos clínicos realizados con 21 fármacos antidepresivos frente a placebo y otros fármacos, en 116.477 sujetos adultos con TDM. Todos los antidepresivos incluidos en el análisis demostraron una eficacia significativamente superior al placebo, además, los ISRS como escitalopram, paroxetina y sertralina tuvieron una respuesta relativamente más alta y una tasa de abandono más baja que los otros antidepresivos<sup>580</sup>.

Los ISRS comparten la capacidad de reducir los síntomas de depresión con otros antidepresivos, aunque destacan por su mayor selectividad en el proceso, lo que resulta en menos efectos secundarios físicos, como sequedad de boca, somnolencia o arritmia cardíaca<sup>581-583</sup>. Según los resultados de un ensayo aleatorizado, pragmático, doble ciego y controlado realizado en 550 pacientes adultos entre 18 y 74 años con TDM, en 179 centros de atención primaria de Reino Unido, con 6 semanas de seguimiento, se concluyó que la sertralina frente a placebo reduce en un 13% los síntomas de la depresión en estos pacientes, medidos a través del instrumento *Patient Health Questionnaire*, 9-item version (PHQ-9)<sup>584</sup>.

Otro tratamiento para el TDM con un mecanismo de acción diferente a otros antidepresivos es la agomelatina. En un estudio observacional francés, llevado a cabo durante 12 meses, se observó una disminución significativa en la puntuación media total en la Escala de Evaluación de Hamilton para la Depresión (HAM-D17) y la Escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (CGI-S), con reducciones del 68% y 40%, respectivamente (Figura 160). Además de los beneficios en la sintomatología depresiva, se evidenció una mejora en la calidad de vida y el funcionamiento diario de los pacientes que recibieron agomelatina<sup>585</sup>.

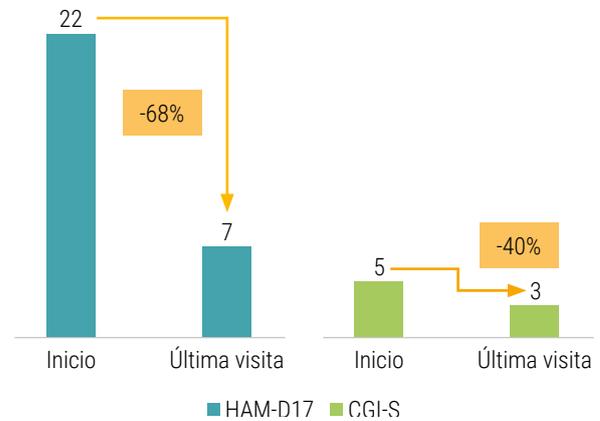
A pesar de las numerosas opciones de tratamiento actualmente disponibles para el TDM, una proporción relevante de pacientes, hasta un tercio, no responde adecuadamente a las terapias farmacológicas, y hasta el 20% son considerados no respondedores, incluso si hay una buena adherencia y el tratamiento se ha administrado durante el tiempo suficiente y con una dosis adecuada<sup>586</sup>. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos antidepresivos que tienen el potencial de abordar esta necesidad médica no cubierta para la depresión resistente al tratamiento. En 2019, la FDA y la EMA aprobaron el uso de la esketamina en forma de aerosol intranasal para el tratamiento del TDM en adultos resistentes a tratamientos con otros medicamentos<sup>405,587</sup>. Hasta la fecha, este tratamiento supone la única opción terapéutica para estos pacientes y ha demostrado ofrecer una rápida reducción de los síntomas depresivos mantenida en el tiempo, disminuyendo el riesgo de recaída y con un perfil favorable de tolerabilidad<sup>588</sup>.

Los ensayos clínicos TRANSFORM 1-3, realizados para la valoración de la eficacia de esketamina han demostrado resultados positivos como en el cambio en la puntuación de la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), en concreto, se ha reportado que en los pacientes tratados con esketamina más antidepresivo el cambio en la puntuación MADRS fue significativamente mayor que en el grupo tratado con antidepresivo más placebo en el día 28 (diferencia de medias de mínimos cuadrados = 24,0; SE = 1,69; IC95% = 27,31; 20,64)<sup>589-591</sup>. Además, en el estudio clínico SUSTAIN-1, se demostró que la esketamina intranasal, cuando se combina con un antidepresivo oral, redujo el riesgo de recaída en un 51% para pacientes en remisión estable y del 70% para aquellos con respuesta estable, en comparación con aquellos que recibieron un antidepresivo y un placebo intranasal<sup>592</sup>. Por otro lado, el estudio SUSTAIN-2 corroboró la seguridad y tolerabilidad de la esketamina intranasal más un antidepresivo oral en el largo plazo, mostrando que el 76,5% consiguió la repuesta y el 58,2% de los pacientes obtuvo la remisión, según la puntuación MADRS<sup>593</sup>.

Más allá de los tratamientos para el TDM, cabe destacar la aprobación en el año 2019 de la brexanolona para el tratamiento de la depresión posparto. En los ensayos clínicos, esta terapia intravenosa ha demostrado reducir los síntomas depresivos, mediante la disminución de las puntuaciones en la Escala HAM-D17, en comparación con placebo. En uno de los grupos de tratamiento de los estudios, la disminución media de la puntuación HAM-D fue de 21,0 puntos, frente a una reducción de 8,8 puntos en el grupo de control. Además, a lo largo de todo el tratamiento y el seguimiento, más pacientes lograron una reducción del 50% o más de los síntomas depresivos en el grupo de tratamiento en comparación con el placebo<sup>594</sup>. Algunos estudios ponen de manifiesto el hecho de que, si bien los antidepresivos son eficaces en la reducción de la gravedad de los síntomas que causa la depresión, e incluso pueden hacerlos desaparecer, esto no es suficiente para restablecer los niveles estándar de calidad de vida y mantenerlos a lo largo del tiempo una vez terminado el tratamiento<sup>595</sup>.

La siguiente enfermedad con mayor carga en AVAD es el **trastorno de ansiedad generalizada (TAG)**. La ansiedad se asocia normalmente con otros trastornos psiquiátricos como el pánico, el trastorno depresivo mayor o distímico, la fobia social y otras fobias específicas<sup>596-598</sup>. A lo largo de un periodo prolongado de ansiedad y preocupación, los pacientes con TAG pueden experimentar una gran variedad de síntomas como inquietud, astenia, dificultad para concentrarse, irritabilidad, trastornos del sueño y síntomas somáticos<sup>599,600</sup>. Por todo ello, el TAG contribuye en gran medida a la pérdida de calidad de vida en las personas que la sufren, con con-

**FIGURA 160. CAMBIO MEDIO DE HAM-D17 Y CGI-S DESDE EL INICIO HASTA LA ÚLTIMA VISITA PARA LOS PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR QUE RECIBIERON AGOMELATINA**



**Abreviaturas:** HAM-D17: Escala de Evaluación de Hamilton para la Depresión; CGI-S: Escala Clínica Global de Impresión-Severidad

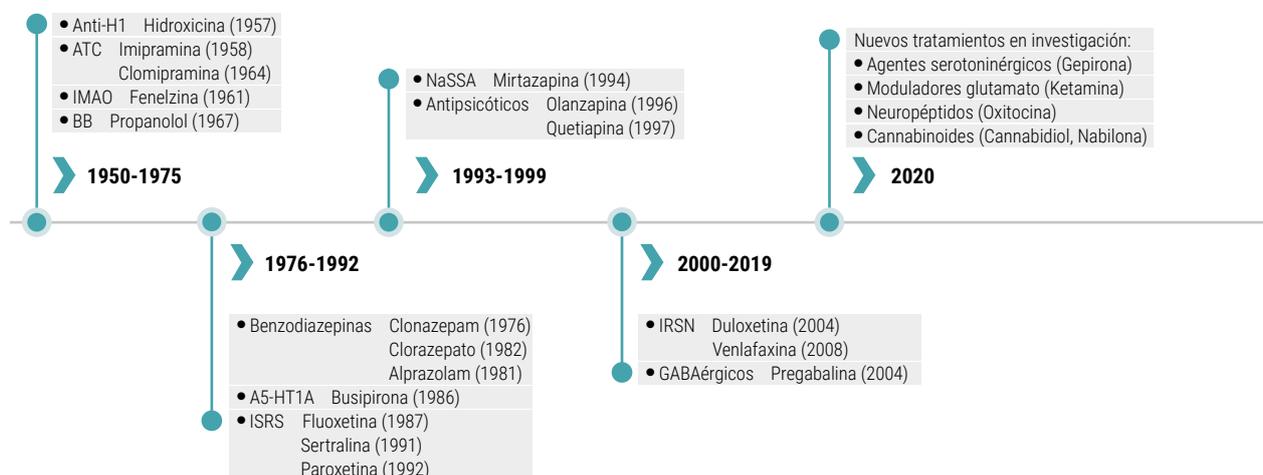
**Fuente:** Gorwood (2020)<sup>585</sup>

secuencias negativas en varios ámbitos de su vida, como más días reportados de discapacidad, deficiencias en la actividad psicosocial o pérdida de productividad laboral<sup>597,601-603</sup>.

Se ha estimado una prevalencia de TAG a lo largo de la vida del 4,3% en la población general<sup>604</sup>. Al igual que sucede con la depresión, los TAG son más comunes entre las mujeres que entre los hombres (8,8% vs. 4,5%). En España, se ha convertido en el problema de salud mental más frecuente, afectando a un 6,7% de la población<sup>575</sup>.

En el pasado, los ansiolíticos como las benzodiazepinas solían ser el principal tratamiento farmacológico del TAG. Sin embargo, la evidencia clínica sugiere que los antidepresivos de distintas clases: ATC como la imipramina; los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) como la venlafaxina y los ISRS como la paroxetina son más efectivos, demostrando ser superiores frente a placebo para tratar el TAG. Más recientemente, se están investigando nuevos agentes serotoninérgicos, moduladores de glutamato y otro tipo de estrategias terapéuticas con neuropéptidos y cannabinoides (Figura 161)<sup>600</sup>.

**FIGURA 161. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS CONTRA LA ANSIEDAD**



**Nota:** La cronología muestra los principales medicamentos para la ansiedad por clase y año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea.

**Abreviaturas:** ATC: Antidepresivos tricíclicos; Anti-H1: Antihistamínico anti-H1; A5HT-1A: Agonista receptores 5-HT1A; IMAO: Inhibidores de la monoaminooxidasa; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina; NaSSA: Antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos específicos.

**Fuente:** elaboración propia adaptado de Garakani (2020)<sup>605</sup>

Se ha demostrado que el tratamiento farmacológico es eficaz para mejorar la calidad de vida en los trastornos de ansiedad, y cuanto mayor es la reducción de los síntomas, mayor es el impacto en la calidad de vida<sup>606</sup>. Además, los tratamientos que reducen los síntomas de ansiedad no solo mejoran la calidad de vida, sino que también están asociados con mejoras en la discapacidad y los resultados reportados por los pacientes<sup>607</sup>.

La eficacia del tratamiento del TAG con fármacos ha sido comprobada en una revisión sistemática con metaanálisis<sup>608</sup>. En este análisis se incluyeron 89 ensayos clínicos, representando 25.441 pacientes adultos con esta patología. A excepción de 1 de los 22 fármacos analizados, todos los medicamentos utilizados tuvieron resultados positivos frente a placebo, y 16 de ellos presentaron significación estadística, con cambios en la Escala Hamilton de Ansiedad (HAM-A) entre -7,9 y -0,77 (IC95% -14,68 a -0,19). Los autores concluyeron que existen varias opciones efectivas de tratamiento para el TAG, en todas las clases de medicamentos analizados, y que el fracaso de la terapia farmacológica inicial no debería suponer una razón para el abandono de la estrategia de tratamiento farmacológico.

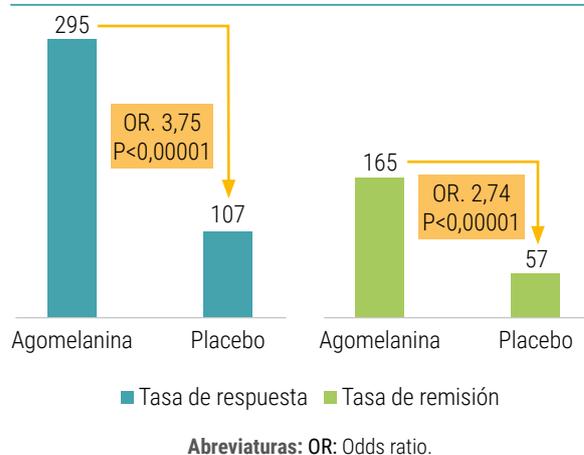
Entre las opciones para el tratamiento farmacológico de la ansiedad, existen tratamientos para la depresión que también han demostrado mejoras en la calidad de vida de los pacientes con TAG. Por ejemplo, en un estudio clínico prospectivo multicéntrico se analizaron 682 pacientes diagnosticados con TDM y TAG durante un periodo de 9 meses, concluyendo que la utilización de ISRS (fluoxetina, paroxetina y escitalopram), resultó en mejoras en el índice de calidad de vida y satisfacción (pasando del 12-17% en el inicio del tratamiento al 43-49% en el final del periodo de tratamiento) y calidad del sueño (índice de problemas con el sueño pasando de 59,7-63,9 en el inicio del tratamiento a 21,1-24,9 en el final del periodo de tratamiento) de estos pacientes, frente a la situación inicial de su tratamiento, medidas por los cuestionarios *Quality of Life and Satisfaction Questionnaire Short Form (Q-LES-Q SF)* y *Medical Outcomes Study sleep scale (MOS)*, respectivamente<sup>609</sup>.

Más recientemente, se ha publicado un metaanálisis sobre la eficacia de la agomelatina, un antidepresivo aprobado en el 2009, para el TAG<sup>610</sup>. La agomelatina demostró una mejora significativa en las puntuaciones totales de la Escala de Evaluación de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A) en comparación con el placebo (diferencia de medias estandarizada = -0,56;  $p = 0,004$ ). Además, la probabilidad de que un paciente responda al tratamiento con agomelatina es aproximadamente 3,75 veces mayor que con placebo. Asimismo, la probabilidad de que un paciente alcance la remisión del TAG con agomelatina es aproximadamente 2,74 veces mayor que la probabilidad de que lo logre con placebo (Figura 162)<sup>610</sup>.

Entre las opciones farmacológicas para la ansiedad, las benzodiacepinas han sido tradicionalmente utilizadas, pero su perfil de efectos secundarios y riesgo de dependencia han llevado a explorar alternativas como la quetiapina, un antipsicótico atípico. Existe un debate sobre si los beneficios de las benzodiacepinas se están infravalorando y que el sesgo actual contra las benzodiacepinas puede no estar justificado refiriendo una sobreestimación de los riesgos y resaltando su valor cuando se usan con una pauta posológica adecuada y adaptada a cada caso. Además, se ha defendido que las propiedades ansiolíticas de las benzodiacepinas que impulsaron su aprobación inicial siguen manteniendo a esta clase de medicamentos como un tratamiento muy eficaz para la ansiedad<sup>611</sup>.

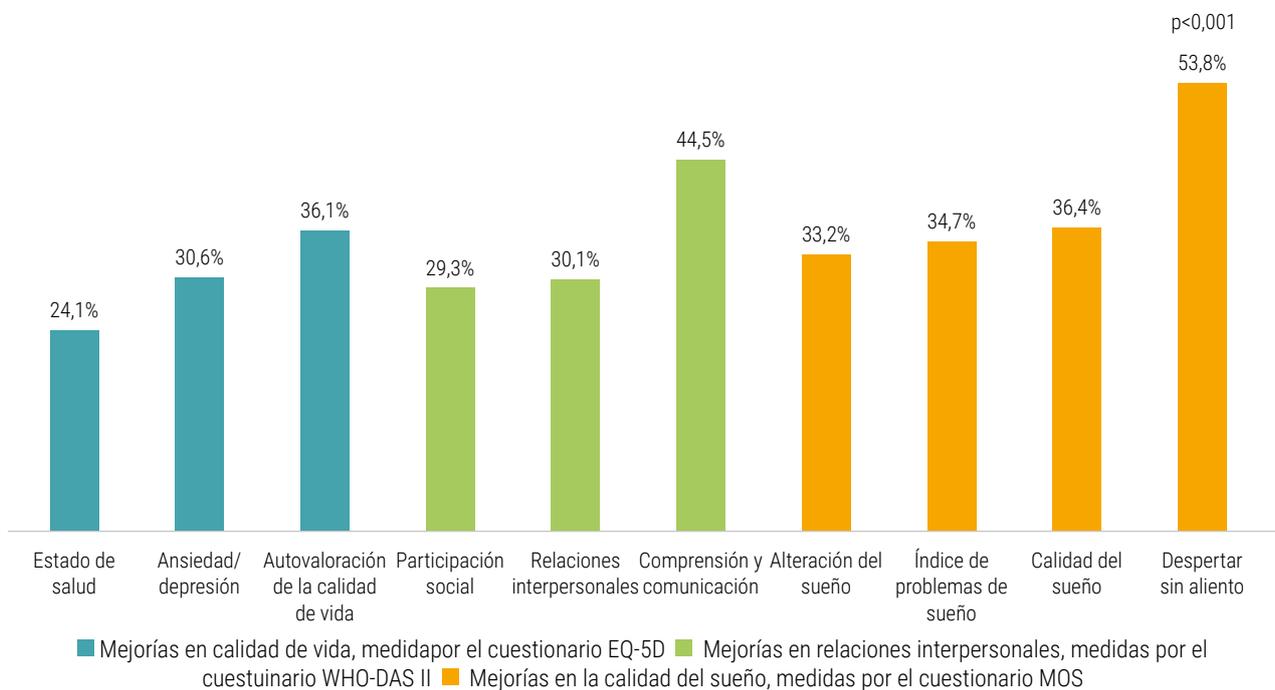
Por otro lado, los anticonvulsivantes, como la pregabalina y la gabapentina, que tienen propiedades GABAérgicas, también pueden emplearse en el tratamiento de trastornos de ansiedad. Aunque la investigación sobre su uso para tratar la ansiedad es limitada, hay evidencia que respalda la eficacia de la pregabalina en el TAG. Un metaanálisis de múltiples ensayos clínicos ha demostrado su superioridad sobre el placebo y efectos comparables a las benzodiacepinas en el tratamiento de este trastorno<sup>612</sup>. Además, la inclusión de pregabalina como terapia complementaria a pacientes adultos que responden parcialmente a los ISRS ha demostrado efectos positivos en indicadores de calidad de vida en un estudio llevado a cabo en España<sup>613</sup>. De acuerdo con este estudio, la inclusión de pregabalina produjo mejoras de entre un 24% y un 54% frente al tratamiento habitual anterior en los distintos indicadores utilizados, que incluyeron la calidad del sueño, relaciones sociales, aspectos relacionados con la comunicación y comprensión, y la autovaloración de la calidad de vida y estado de salud (Figura 163)<sup>613</sup>.

**FIGURA 162. EFECTO EN LAS TASAS DE RESPUESTA Y REMISIÓN EN LOS PACIENTES CON TAG TRATADOS CON AGOMELATINA EN COMPARACIÓN CON AQUELLOS QUE RECIBIERON PLACEBO**



Fuente: Wang (2020)<sup>610</sup>

**FIGURA 163. MEJORÍAS EN RESULTADOS REPORTADOS POR LOS PACIENTES CON TAG, TRAS 6 MESES DE UTILIZACIÓN DE PREGABALINA DE FORMA COMPLEMENTARIA FRENTE A TRATAMIENTOS HABITUALES, ESPAÑA**



**Abreviaturas:** MOS: Escala de Sueño. WHO-DAS II: Cuestionario de Evaluación de Discapacidades de la OMS; EQ-5D: EuroQoL-5D; EQ-VAS: Escala Análoga Visual.  $p < 0,001$

**Fuente:** Elaboración propia a partir de Álvarez (2015)<sup>613</sup>

Un enfoque integral que aborde tanto los síntomas de ansiedad como los factores subyacentes puede tener un impacto positivo significativo en la calidad de vida de las personas afectadas<sup>614</sup>. En este sentido, se ha observado entre las personas con comorbilidades como fobia social y TDM, que aquellos que lograron la remisión del TDM tras la farmacoterapia presentaron mejoras significativas en la calidad de vida y el funcionamiento que los que no lograron la remisión del TDM<sup>615</sup>. Así pues, la depresión como comorbilidad puede ser especialmente relevante para los resultados de la calidad de vida en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Recientemente, se están investigando nuevas estrategias terapéuticas para el TAG, entre las que destacan: agentes serotoninérgicos como la gepirona, un antidepresivo que ha mostrado propiedades ansiolíticas; moduladores de glutamato como la ketamina, que ha reportado beneficios en pacientes con depresión y ansiedad; neuropéptidos como la oxitocina, que puede tener efectos positivos generales sobre la ansiedad en función de la frecuencia y el contexto de la administración; y los cannabinoides como el cannabidiol, el más estudiado para la ansiedad<sup>605</sup>.

Por su parte, la **esquizofrenia** es una enfermedad mental que se caracteriza por distorsiones inapropiadas y/o intrusivas del pensamiento, de la percepción y del afecto sin afectación de la consciencia ni de las capacidades intelectuales<sup>575</sup>. Los pacientes que la padecen pueden experimentar alucinaciones, delirios, incoherencia en el discurso y alteraciones en las emociones, como apatía o desconexión entre las emociones declaradas y sus manifestaciones objetivas. Esta enfermedad está asociada a una discapacidad importante, con probabilidad alta de afectar al desempeño educativo y laboral. Las personas con esta patología tienen el doble de riesgo de morir a una edad temprana que el conjunto de la población. En un metaanálisis de 109 estudios provenientes de 24 países o regiones, que incluyó a 12.171.909 pacientes con trastornos mentales, los trastornos del espectro de la esquizofrenia mostraron una pérdida de años potenciales de vida (YPLL) de 15,37 años (IC del 95%: 14,18–16,55), ocupando el tercer puesto en términos de YPLL entre todos los trastornos mentales incluidos en el estudio<sup>571</sup>.

La esquizofrenia afecta aproximadamente a 24 millones de personas, es decir, a 1 de cada 300 (0,32%) en todo el mundo<sup>616</sup>. En España, se estima que el trastorno aparece en un 3,7% de la población<sup>575</sup>. Aunque la enfermedad afecta a una proporción menor de la población mundial que los trastornos depresivos y de ansiedad, el peso de la discapacidad para un episodio agudo de psicosis fue el más alto, según el estudio *Global Burden of Disease* (GBD) que analiza la carga de 12 trastornos mentales en 204 países y territorios en el periodo de 1990-2019<sup>569</sup>.

Aunque es una enfermedad que afecta a diversas áreas psicosociales y hasta la fecha no se ha desarrollado una cura, un porcentaje significativo de pacientes puede llevar una vida relativamente normal con los tratamientos farmacológicos<sup>617</sup>. De manera similar a los tratamientos para otros trastornos mentales, el surgimiento de terapias farmacológicas para la esquizofrenia se remonta a los años 50, con los denominados antipsicóticos de primera generación, como la clorpromazina, el haloperidol, la perfenazina y la flufenazina, cuya eficacia debía compaginarse con efectos extrapiramidales, como problemas neurológicos. Posteriormente, en la década de los 90, la introducción de los antipsicóticos de segunda generación aportó mejoras en la eficacia y en la reducción de efectos secundarios<sup>618,619</sup>. La eficacia de los antipsicóticos se ha reportado en un metaanálisis en el que se examinaron 402 estudios clínicos, analizando la eficacia de 32 antipsicóticos sobre 53.463 pacientes adultos con esquizofrenia<sup>620</sup>. El análisis ha sugerido, según las estimaciones de los efectos, que todos los antipsicóticos redujeron los síntomas de la patología en mayor grado que placebo.

En la evolución de los tratamientos para la esquizofrenia hay que destacar la aparición de formulaciones inyectables de liberación prolongada (ILP), que surgieron para mejorar la adherencia con el potencial asociado de reducir el riesgo de recaídas. Los primeros antipsicóticos ILP se comercializaron en España en la década de 1970, siendo pioneros el enantato de flufenazina en 1966 y el decanoato de flufenazina en 1968. La falta de cumplimiento con la medicación es una de las principales razones de recaída en individuos con esquizofrenia, afectando a más del 40% de los pacientes<sup>621,622</sup>. Además, se ha observado que una adherencia mejorada está vinculada a una mayor remisión de síntomas, mejoría psicosocial e integración más exitosa en la comunidad. Sin embargo, aunque estos fármacos han estado disponibles durante varias décadas y tienen ventajas potenciales, su uso es mucho menos frecuente en el tratamiento de la esquizofrenia en comparación con el uso de antipsicóticos orales<sup>623</sup>.

En una revisión sistemática y un metaanálisis del riesgo relativo y factores que agravan o atenúan los síntomas de la esquizofrenia, se ha reportado que el uso de antipsicóticos fue protector contra la mortalidad por todas las causas en comparación con no usar antipsicóticos (RR=0,71, IC 95%: 0,59-0,84, n=11), con los efectos más significativos observados en los antipsicóticos en formulaciones ILP de segunda generación (RR=0,39, IC 95%: 0,27-0,56, n=3), la clozapina (RR=0,43, IC 95%: 0,34-0,55, n=3), cualquier formulación ILP (RR=0,47, IC 95%: 0,39-0,58, n=2), y cualquier antipsicótico de segunda generación (RR=0,53, IC 95%: 0,44-0,63, n=4)<sup>624</sup>.

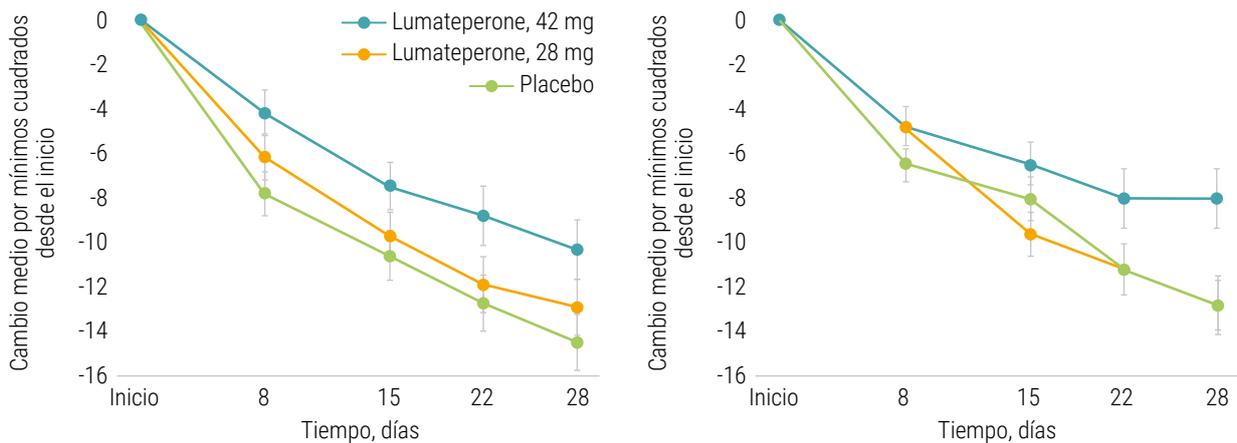
Entre las innovaciones terapéuticas más destacadas para la esquizofrenia, en el inicio de los años 2010, se aprobó el inhalador de loxapina, la primera terapia no inyectable para el tratamiento de la agitación asociada con la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Su eficacia terapéutica fue probada en más de 1.600 pacientes, en dos ensayos clínicos, donde se demostraron reducciones de agitación estadísticamente significativas en comparación con placebo<sup>625,626</sup>. También destacaron la rapidez de los efectos, con diferencias estadísticamente significativas ya desde los 10 primeros minutos de administración, en comparación con el grupo control.

Más adelante, en 2018 se aprobó el aripiprazol lauroxil, una inyección intramuscular de acción y liberación prolongada indicada para el tratamiento de adultos de 18 a 65 años con esquizofrenia<sup>627</sup>. Aripiprazol lauroxil es el primer y único antipsicótico atípico de acción prolongada con tres periodos de dosificación y la capacidad de iniciar el tratamiento en cualquier dosis o duración. La eficacia del fármaco fue validada en un ensayo clínico con 622 pacientes adultos, observándose una mejoría estadísticamente significativa cuando fue comparada con el placebo, con cambios de puntuación de entre -11,9 a -10,9 (IC95%: -15,4 a -7,3) en la Escala de Componentes de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS, por sus siglas en inglés)<sup>628</sup>.

Posteriormente, en 2019, la FDA aprobó la lumateperona, un nuevo antipsicótico atípico de entidad molecular, para el tratamiento de la esquizofrenia<sup>587</sup>. Los ensayos clínicos demostraron la eficacia y la seguridad del tra-

tamiento, a través de la comparación de la terapia con placebo por 4 semanas, en pacientes adultos con esquizofrenia<sup>629,630</sup>. La eficacia ha sido medida a través de las variaciones medias en la PANSS y en la Impresión Global Clínica de Gravedad de la enfermedad (CGI-S). En concreto, el tratamiento con 42 mg de lumateperona demostró una mejoría estadísticamente significativa desde el inicio hasta el día 28 en la puntuación total de la PANSS frente a placebo (diferencia de medias por mínimos cuadrados [DMPC], -4,2; IC95%, -7,8 a -0,6) y en la puntuación CGI-S (DMPC, -0,3; IC95%, -0,5 a -0,1) (Figura 164)<sup>630</sup>.

**FIGURA 164. CAMBIOS EN LA PUNTUACIÓN TOTAL DE LA (A) ESCALA DE SÍNDROME POSITIVO Y NEGATIVO (PANSS) Y DE LA (B) IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL-SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD (CGI-S) EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA CON EL TRATAMIENTO DE LUMATEPERONA A DISTINTAS DOSIS FRENTE A PLACEBO**



Notas: A)  $p < 0,05$  vs. placebo. B)  $p < 0,01$  vs. placebo.

Abreviaturas: PANSS: Escala de Síndrome Positivo y Negativo; CGI-S: Impresión Clínica Global-Severidad de la Enfermedad

Fuente: Correll (2020)<sup>630</sup>

Más recientemente, en el 2021 la FDA aprobó la combinación de olanzapina y samidorfano, para tratar la esquizofrenia y aspectos del trastorno bipolar<sup>366</sup>. En un estudio realizado entre 2015 y 2017, se analizó el efecto de esta terapia en adultos con esquizofrenia diagnosticada clínicamente que estaban experimentando un episodio agudo de psicosis. Los resultados mostraron una mejoría significativa en la puntuación de la PANSS y de la CGI-S en el plazo de 4 semanas de los pacientes que recibieron la combinación de olanzapina y samidorfano frente a placebo<sup>631</sup>.

Las personas con esquizofrenia presentan unos parámetros de calidad de vida entre el 6% y el 32% menores que los de la población general en los cuatro ámbitos de la salud considerados en el *WHO Quality of Life Measure Abbreviated Version*<sup>632</sup>. Por esta razón, el control de los síntomas contribuye a estabilizar y mejorar las relaciones personales y sociales de los pacientes<sup>633</sup>.

En este contexto, en un estudio observacional con pacientes con esquizofrenia en Reino Unido analizaron los resultados asociados a calidad de vida, a través de la terapia con antipsicóticos durante un periodo de 3 años, concluyendo que las puntuaciones medias del EuroQoL-5D (EQ-5D) aumentaron con el tiempo, y que la mayor mejora se produjo en los 6 primeros meses, con un aumento medio de 0,19 puntos<sup>634</sup>. Además, personas mayores o que llevaban más tiempo enfermas tenían una peor puntuación en el EQ-5D en el inicio del tratamiento.

Por último, el **trastorno bipolar** es una enfermedad crónica y recurrente que se caracteriza por oscilaciones anómalas del estado de ánimo. Se clasifica como un tipo de psicosis afectiva y se caracteriza por presentar distintos ciclos, que pueden incluir episodios hipomaniacos, maniacos y depresivos, interfiriendo de manera significativa en el día a día de estos pacientes, con un importante impacto en su salud y calidad de vida<sup>635</sup>.

La OMS estima que en el año 2019 aproximadamente 40 millones de personas estaban afectadas por esta patología en todo el mundo<sup>568</sup>. En España, se ha estimado que alrededor de 1 millón de personas padece trastorno bipolar, representando el 2% de la población<sup>636,637</sup>.

Como se ha visto a lo largo del capítulo, los antidepresivos, los ansiolíticos y los antipsicóticos son medicamentos que se utilizan en el tratamiento de diversas condiciones de salud mental. Estos medicamentos se conocen como psicofármacos, entre los que se incluyen también los estabilizadores del estado de ánimo. De hecho, el tratamiento de primera línea del trastorno bipolar es con estabilizadores del estado de ánimo y, ocasionalmente, su combinación con antidepresivos y antipsicóticos. En general, las personas que padecen esta enfermedad continúan el tratamiento con estabilizadores de estado de ánimo durante un largo periodo. El litio fue el primero de estos fármacos en ser aprobado por la FDA, en los años 70, para el tratamiento de episodios maníacos y depresivos<sup>619</sup>. En Europa, el uso de litio para el tratamiento del trastorno bipolar también comenzó en la década de 1970, y su aceptación y regulación han variado según el país europeo.

Algunos anticonvulsivos también son utilizados como estabilizadores del estado de ánimo, como es el caso del ácido valproico, la carbamazepina, la lamotrigina y la oxcarbazepina. Los antipsicóticos más comunes utilizados para tratar el trastorno bipolar, frecuentemente como terapia complementaria, son la olanzapina, el aripiprazol, la risperidona, la ziprasidona y la clozapina. Esta última, en general, se utiliza para personas que no responden a la terapia con litio<sup>619</sup>.

La eficacia de los estabilizadores del ánimo se ha demostrado en el estudio de Oya et al. (2019)<sup>638</sup>, en el que sintetizaron los escasos ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados existentes en relación a la utilización de litio (2 ensayos, n=218) y lamotrigina (4 ensayos, n=706) frente a placebo en personas que padecen trastorno bipolar. Ambos fármacos fueron superiores a placebo, ya que redujeron entre un 19% y un 48% las tasas de recaída asociadas a cualquier episodio de alteraciones del estado de ánimo (Litio: RR de 0,52; IC95% 0,41 a 0,66, P<0,00001. Lamotrigina: RR de 0,81; IC95% 0,70 a 0,93, P=0,004). Además, se ha reportado que el tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo puede influir positivamente en la calidad de vida en los pacientes diagnosticados con trastorno bipolar<sup>639</sup>.

Algunos antidepresivos también son utilizados con el objetivo de mejorar los síntomas de las personas que sufren trastorno bipolar, como es el caso de la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina, si bien hay controversia sobre su efecto. De hecho, un estudio ha demostrado que los antidepresivos no eran más eficaces que un placebo para ayudar a tratar la depresión en personas con trastorno bipolar que estaban recibiendo un estabilizador del ánimo<sup>619</sup>.

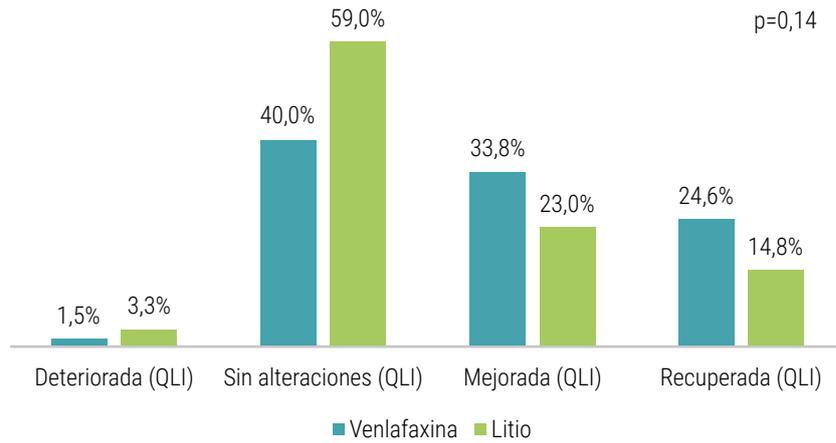
Respecto a los antipsicóticos, en los estudios de Prajapati et al. (2018)<sup>640</sup> y Keramatian et al. (2019)<sup>641</sup> han analizado los efectos de los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada, concluyendo que estos fármacos brindaron mejorías en los síntomas de las personas que padecen trastorno bipolar cuando fueron comparados con placebo. Más recientemente, el estudio de Keramatian et al. (2021) se trata de una revisión que proporciona una visión general de los ensayos controlados aleatorios publicados recientemente sobre la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar. En concreto, destaca la quetiapina que logró una mejora significativamente mayor en los síntomas depresivos, así como mayores tasas de respuesta y remisión, en comparación con placebo en el trastorno bipolar<sup>642</sup>.

Entre los últimos avances para el tratamiento del trastorno bipolar, se encuentran las aprobaciones en 2018 por la FDA de compuestos ya existentes para el tratamiento de pacientes pediátricos que padecen esta enfermedad<sup>627</sup>. Como ya se ha comentado, la combinación de olanzapina y samidorfano aprobada en el 2021 para tratar la esquizofrenia, también se ha indicado para tratar aspectos del trastorno bipolar por lo que se prescribe en combinación con medicamentos como el litio o el valproato<sup>643</sup>. Sin embargo, esta terapia no ha sido aprobada aún en Europa y en la actualidad el tratamiento del trastorno bipolar sigue siendo insatisfactorio<sup>644</sup>.

Aunque el trastorno bipolar tiene un impacto significativo en la calidad de vida, incluso más que otros trastornos del estado de ánimo o la ansiedad, la investigación sobre cómo los antipsicóticos afectan la calidad de vida de los pacientes es limitada. En la mayoría de los casos de trastorno bipolar, los episodios depresivos prevalecen sobre los maníacos, siendo estos últimos los principales contribuyentes a la morbilidad y mortalidad.

Uno de los estudios sobre el impacto de los fármacos sobre la calidad de vida y, específicamente, sobre la reducción de la depresión en pacientes con trastorno bipolar, se ha realizado por Lorenzo-Luaces et al. (2018), demostrando que la venlafaxina es superior al tratamiento con litio en la reducción de los síntomas de depresión en pacientes con trastorno bipolar y, en consecuencia, una mayor proporción (58,4% versus 37,8%) de pacientes con venlafaxina reportó una mejoría en calidad de vida al final del tratamiento (Figura 165)<sup>645</sup>.

**FIGURA 165. RESULTADOS REPORTADOS POR LOS PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR, TRAS 12 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON LITIO Y VENLAFAXINA, MEDIDOS POR EL ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA (QLI), %**

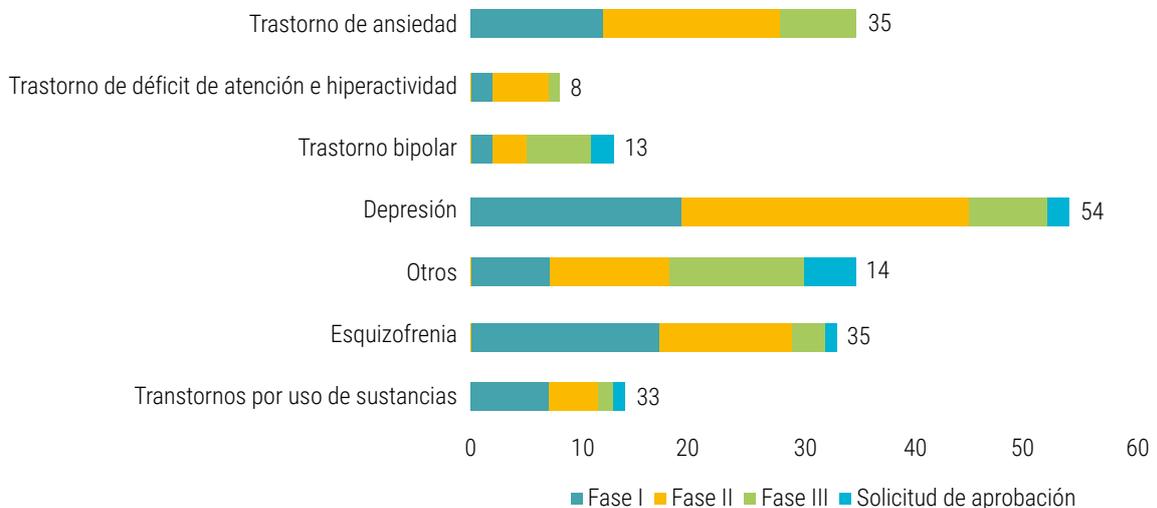


Abreviatura: QLI: Índice de Calidad de Vida.

Fuente: Lorenzo-Luaces (2018)<sup>645</sup>

Por último, cabe destacar que actualmente se están desarrollando más de 160 medicamentos contra las enfermedades mentales, entre los cuales se incluyen 54 para la depresión, 35 para la esquizofrenia, 35 para los trastornos de ansiedad y 13 para los trastornos bipolares<sup>646,647</sup>. Estos tratamientos pretenden aportar avances terapéuticos para aquellos pacientes que no encuentran beneficios en la estrategia terapéutica convencional o que experimentan efectos secundarios negativos con las terapias actuales (Figura 166)<sup>647</sup>.

**FIGURA 166. MEDICAMENTOS EN DESARROLLO PARA LOS TRASTORNOS MENTALES, 2023**



Fuente: Adaptado de PhRMA (2023)<sup>647</sup>

Dentro de los avances más notables en el tratamiento de los trastornos mentales cabe señalar el uso de biomarcadores, los cuales están siendo investigados para mejorar el diagnóstico y evaluar la respuesta de los pacientes a las terapias, así como para conocer nuevas dianas terapéuticas<sup>648</sup>. Se espera que los avances en la identificación de biomarcadores periféricos podrán mejorar la eficacia de la atención a la salud mental y abordar algunas de las necesidades no cubiertas en el tratamiento clínico de los trastornos mentales graves<sup>649</sup>.

*Los psicofármacos como los antidepresivos, los antipsicóticos y los estabilizadores del estado de ánimo, para el tratamiento de trastornos mentales como el trastorno depresivo mayor, el trastorno de ansiedad generalizada, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, han demostrado mejoras significativas en los síntomas y en la calidad de vida de las personas que los padecen.*

Cipriani (2018)<sup>580</sup>, Slee (2019)<sup>608</sup>, Huhn (2019)<sup>620</sup>

*Los medicamentos existentes para los trastornos mentales, como los antipsicóticos, reducen la mortalidad en personas con esquizofrenia, mientras que los medicamentos en desarrollo amplían las posibilidades de terapia para estas enfermedades. Además, algunos de los fármacos introducidos recientemente mejoran las perspectivas para la depresión resistente a otros tratamientos y la depresión posparto.*

PhRMA (2023)<sup>647</sup>; González-Pinto (2020)<sup>589</sup>; Cornett (2021)<sup>594</sup>; Correl (2022)<sup>624</sup>; Potkin (2020)<sup>631</sup> ●; Correll (2020)<sup>630</sup>

## ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno crónico degenerativo causado por la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en el sistema nervioso central, afectando la transmisión de información esencial para el control adecuado de los movimientos. Los síntomas incluyen temblor, rigidez, lentitud de movimiento e inestabilidad postural<sup>650</sup>. Aunque previamente se creía que esta enfermedad afectaba exclusivamente al sistema motor, ahora se reconoce que también provoca alteraciones en los sistemas autonómico (cambios en la sudoración, problemas gastrointestinales), límbico (procesamiento de emociones y conducta) y somatosensitivo (responsable de percepciones como el tacto, la temperatura y el dolor)<sup>651</sup>.

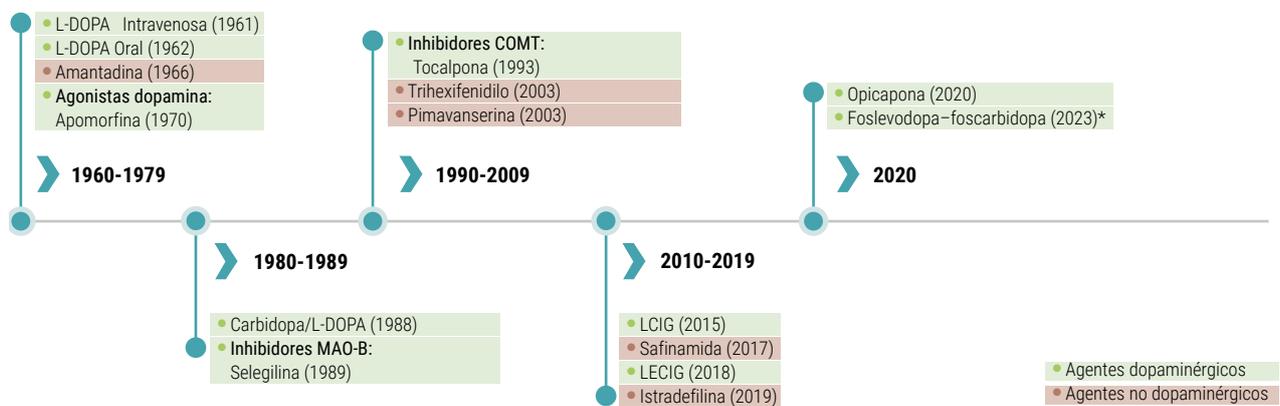
En los últimos años, la EP ha experimentado un crecimiento más rápido en prevalencia y discapacidad que otros trastornos neurológicos, y se ha convertido en una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. A nivel mundial, se ha registrado un aumento de la prevalencia de la enfermedad del 160% en el periodo 1990-2019<sup>652</sup>. En España, la prevalencia de la EP también sigue una tendencia de aumento, estimando que se duplicará en el año 2028 y se triplicará en 2050<sup>653</sup>. Actualmente en España se diagnostican cada año unos 10.000 nuevos casos de EP, alcanzando unas 160.000 personas afectadas en 2021<sup>654</sup>.

La evolución del manejo terapéutico de la EP comenzó con la introducción en los años 60 del tratamiento con levodopa, el precursor metabólico de la dopamina. Debido a efectos secundarios causados por la utilización de levodopa en monoterapia, como discinesias, fluctuaciones motoras y náuseas, se introdujo, en 1988, el uso de la combinación levodopa-carbidopa. Con el fin de controlar los efectos secundarios y aumentar la actividad de la levodopa, a partir de finales de los años 90, ésta comienza a administrarse junto con otros agentes dopa-

minérgicos, como, por ejemplo, agonistas de dopamina, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) o la monoamino oxidasa B (MAO-B).

En el periodo comprendido entre 2015 y 2020, la EMA ha aprobado dos nuevos agentes para reducir los episodios off en el tratamiento con levodopa-carbidopa (la safinamida, aprobada en 2015, y la opicapona, en 2016). Por su parte, la FDA ha aprobado nuevos tratamientos para la EP como la istradefilina en 2019 (rechazada por la EMA en 2022) y otro que no han recibido ni aprobación ni opinión por parte de la EMA, en concreto, un antipsicótico atípico para el tratamiento de la psicosis de la EP (pimavanserina, en 2016). También se han desarrollado formulaciones que aumentan la biodisponibilidad de la levodopa con una nueva forma de administración: gel intestinal de levodopa-carbidopa, aprobado por la EMA en 2005 y por la FDA en 2015; y el gel intestinal de levodopa-carbidopa-entacapona, aprobado en el 2018 en Suecia y posteriormente en otros países europeos<sup>655</sup>. Por último, a finales del 2023, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en Inglaterra ha recomendado el profármaco foslevodopa-foscarbidopa como opción de tratamiento para la EP avanzada (Figura 167)<sup>656,657</sup>.

**FIGURA 167. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**



**Nota:** La cronología muestra los principales medicamentos antidepresivos por clase y año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea. \*Aprobado en Inglaterra

**Abreviaturas:** L-DOPA: Levodopa; MAO-B: monoamino oxidasa B; COMT: catecol-O-metiltransferasa; LCIG: gel intestinal de levodopa-carbidopa; LECIG: gel intestinal de levodopa-carbidopa-entacapona

**Fuente:** elaboración propia adaptado de Charvin (2018)<sup>657</sup> y NICE (2023)<sup>656</sup>

Más allá de los síntomas motores de la EP, hay que tener en cuenta que más del 50% de los pacientes con Parkinson padecen psicosis en algún momento, con síntomas de alucinaciones y delirios, lo que puede causar gran angustia a los que padecen esta patología y a sus cuidadores, ya que son de difícil tratamiento, aumentan la probabilidad de necesidad de permanencia en residencias, y están asociados a una mayor mortalidad<sup>658</sup>. Distintos antipsicóticos han sido probados anteriormente, sin embargo, su eficacia en estos pacientes no había sido comprobada por distintas razones, como la baja tolerancia, el empeoramiento del parkinsonismo, los eventos adversos o la ausencia de mejoras significativas en los síntomas<sup>659,660</sup>.

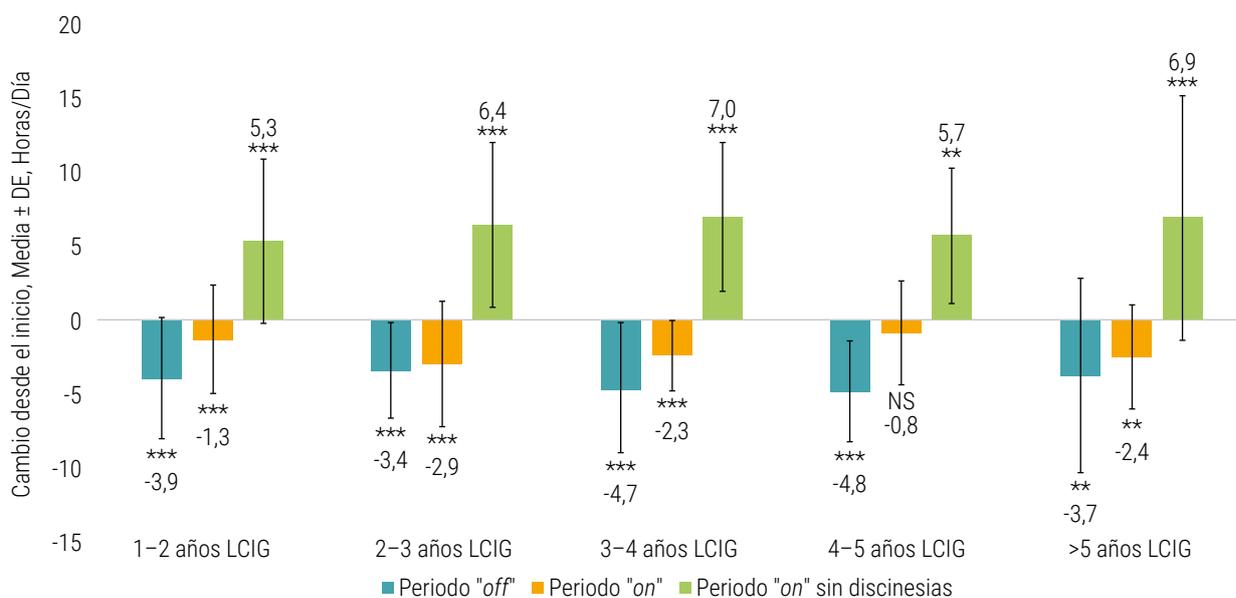
La pimavanserina, aprobada bajo la categoría de "terapia innovadora" por la FDA en 2016, tiene un mecanismo de acción distinto al habitual en los antipsicóticos clásicos, ya que actúa como un bloqueador de un receptor nervioso específico serotoninérgico, el denominado THT2A o 5HT2A. Su eficacia ha sido probada en un estudio aleatorizado, controlado, con 199 pacientes de 40 años o más con psicosis por enfermedad de Parkinson, durante un periodo de 43 días de tratamiento con este fármaco, frente a placebo. Tras el periodo de tratamiento, se observó una reducción de 5,79 puntos en la escala de valoración de síntomas positivos en la enfermedad de Parkinson (SAPS-PD, por sus siglas en inglés) en el grupo con pimavanserina, frente a -2,73 en el grupo placebo (diferencia de -3,06; IC95% -4,91 a -1,20, p=0,001)<sup>661</sup>.

La levodopa sigue siendo el fármaco más eficaz para el tratamiento de la EP<sup>662</sup>. A pesar de ello, su uso suele retrasarse hasta etapas avanzadas de la enfermedad, debido a que su administración a largo plazo produce las llamadas fluctuaciones motoras, periodos en los que la medicación hace efecto (periodos *on*) y periodos en los que no (periodos *off*). Esto provoca que las dosis deban ser cada vez mayores y que, en consecuencia, aumenten los efectos secundarios producidos por la propia medicación (trastornos psíquicos, aumento del apetito sexual, hipotensión ortostática, alteraciones gastrointestinales, etc.) e incluso que aparezcan discinesias o movimientos involuntarios anormales y excesivos, propios de los periodos *on*<sup>663,664</sup>.

Por su parte, el gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCIG) aprobado en el 2015 consiste en un método invasivo en el que, a través de una comunicación directa con el intestino, se administra la medicación desde una bomba programable. La administración intraduodenal de levodopa permite mantener unos niveles estables de dopamina, reduciendo las fluctuaciones motoras y mejorando las discinesias, logrando un mejor control clínico, administrándolo como fármaco único<sup>665</sup>.

El tratamiento con LCIG produce un aumento del tiempo del día en estado *on* y una reducción del tiempo en estado *off*<sup>666</sup>. Esto se ha confirmado por los resultados de un estudio internacional y prospectivo que evaluó la eficacia de del tratamiento con LCIG, durante un periodo de 54 semanas, en 354 pacientes con EP de 30 años o más, y que presentaban períodos *off* iguales o superiores a 3 horas diarias<sup>667</sup>. Estos pacientes vieron reducido su periodo *off* en 4,4 horas diarias (un 65,6%), y notaron un incremento significativo del periodo *on* sin discinesia (+4,8 horas diarias, un 62,9% de aumento), con un ligero incremento del periodo *on* con discinesia (+0,4 horas diarias, un 22,5%). Más recientemente, se ha comprobado que el LCIG también funciona a largo plazo en la reducción de los síntomas motores, según un estudio observacional multinacional, retrospectivo y transversal posterior a la comercialización del LCIG realizado en 387 pacientes de 14 países, estratificados en 5 grupos según la duración del tratamiento, de 1-2 a > 5 años. Durante la visita, se observó una reducción significativa en el tiempo sin medicación efectiva (*off*) en todos los grupos ( $p < 0,001$ ). También se registró una disminución en la duración de la discinesia en todos los grupos ( $p < 0,001$ ), excepto en el grupo de 4-5 años de terapia LCIG ( $p = 0,1378$ ). Por otro lado, el tiempo con medicación efectiva, pero sin discinesia aumentó en todos los grupos ( $p < 0,0001$  para todos, excepto para 4-5 años LCIG [ $p = 0,0002$ ]) (Figura 168)<sup>668</sup>.

**FIGURA 168. CAMBIO DE PERIODO "OFF" Y PERIODO "ON" CON Y SIN DISCINESIA DURANTE LAS HORAS DE VIGILIA SEGÚN LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON LCIG EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON**



**Notas:** Significación de los cambios respecto al valor basal como sigue: NS:  $p > 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p < 0,0001$ .

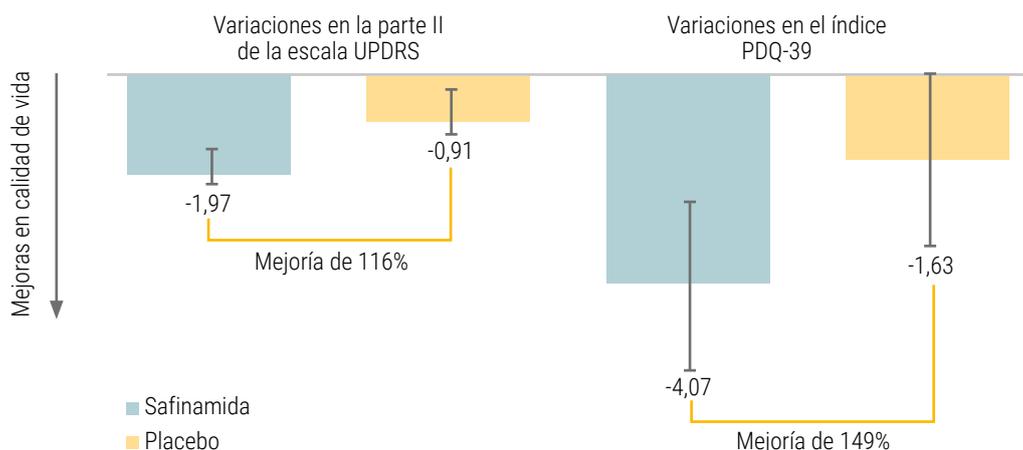
**Abreviaturas:** DE: Desviación estándar; NS: no significativo; LCIG: gel intestinal de levodopa-carbidopa

Fuente: Fasano (2023)<sup>668</sup>

Los periodos *off* pueden causar fluctuaciones motoras, como temblor y rigidez, así como fluctuaciones no motoras, como ansiedad, fatiga o depresión. Afectan a un 40% de las personas con Parkinson tras periodos de entre 4 y 6 años de tratamiento, y casi a la totalidad de los pacientes tras un periodo de 10 años, con un importante impacto en la calidad de vida de las personas que los padecen<sup>669,670</sup>. Por esta razón, se han producido avances farmacológicos enfocados en reducir estos efectos tanto mediante un mecanismo de acción dopaminérgico como no dopaminérgico.

La safinamida, comercializada en España desde el 2015, es un fármaco multimodal, con un mecanismo de acción que incluye la inhibición reversible de la MAO-B y la modulación del glutamato, que es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro. Un estudio con 352 pacientes con EP demostró que el tratamiento con este fármaco reduce los periodos *off* en un 67% frente al placebo, con mejoras significativas de entre el 116% y el 149% en la calidad de vida de estas personas. Tras el uso de este medicamento, se observó una reducción de 1,97 puntos (IC95% -2,11 a -1,40;  $p = 0,0068$ ) en la parte II (actividades de la vida diaria) de la escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS, por sus siglas en inglés), frente a una reducción de 0,91 puntos en el grupo placebo (IC95% -1,11 a -0,28;  $p = 0,0390$ ;  $p = 0,0068$ ). En el cuestionario PDQ-39, específico para medir la calidad de vida de personas con EP, las reducciones observadas fueron del -4,07 en el grupo con safinamida (IC95% -5,68 a -2,45,  $p = 0,0390$ ) y del -1,63 en el grupo placebo (IC95% -3,29 a 0,03;  $p = 0,0390$ ) (Figura 169)<sup>671,672</sup>.

**FIGURA 169. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON SAFINAMIDA FRENTE A PLACEBO, EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON EP Y EPISODIOS OFF. VARIACIONES EN LA PARTE II DE LA ESCALA UPDRS Y EN EL CUESTIONARIO PDQ-39. INDIA, RUMANÍA, ITALIA**



**Abreviaturas:** UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson; PDQ-39: Cuestionario de calidad de vida para la enfermedad de Parkinson.

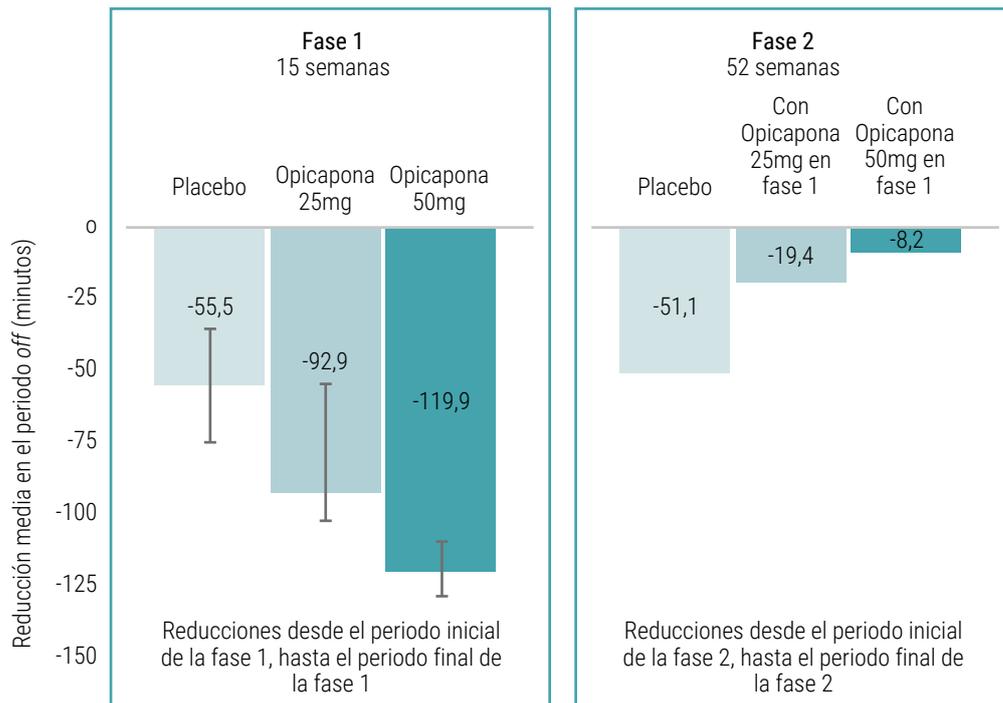
**Fuente:** Elaboración propia a partir de Cattaneo (2020)<sup>672</sup>

La istradefilina es un medicamento no dopaminérgico, antagonista de los receptores de adenosina A2A, que también está orientado a la reducción de los periodos *off* en pacientes con EP. Su eficacia ha sido comprobada en un estudio en Japón (el primer país en aprobar este fármaco) con 476 pacientes<sup>673</sup>. Se observaron reducciones en el periodo *off* en el 38,2% de los pacientes estudiados, y mejorías en los síntomas presentados durante el periodo *off* en casi la mitad (un 44,7%) de las personas que participaron del estudio. Igualmente, la puntuación media de la parte III (exploración de aspectos motores) de la escala UPDRS mejoró en un 10%, pasando de 33,7 en el inicio del estudio a 30,3 al final del periodo de tratamiento.

Por su parte, la opicapona, un inhibidor de la COMT, comercializado en España desde el 2017, ha demostrado producir reducciones significativas del periodo *off* en los pacientes con EP en dos estudios (BIPARK-I y BIPARK-II), cada uno de los cuales comprendían dos fases diferenciadas<sup>674,675</sup>. En el análisis agregado de los efectos de estos dos estudios, observaron que, en la primera fase, la utilización de opicapona redujo en 119,9 y 92,9 minutos el tiempo *off* de estos pacientes en relación al periodo inicial del estudio para las dosis de 25mg

y 50mg, respectivamente, frente a una reducción de apenas 55,5 minutos para el grupo placebo<sup>676</sup>. En la segunda fase, se observó que los pacientes que anteriormente estaban en el grupo placebo obtuvieron una reducción importante del tiempo *off* (51,1 minutos) con la utilización de la opicapona. Los pacientes que en la primera fase estaban con la dosis de 25mg se beneficiaron de la optimización del tratamiento (19,4 minutos de reducción adicionales), mientras que los pacientes que iniciaron el estudio con 50mg han mantenido los tiempos de reducción iniciales (reducción adicional de 8,2 minutos) (Figura 170)<sup>676</sup>.

**FIGURA 170. EFICACIA A LARGO PLAZO DE LA UTILIZACIÓN DE OPICAPONA EN PACIENTES ADULTOS CON EP, MEDIDA POR LA REDUCCIÓN DE TIEMPO EN EL PERIODO OFF. ANÁLISIS AGREGADO DE 2 ESTUDIOS BIFÁSICOS, MULTICÉNTRICOS Y MULTI-PAÍSES**



**Notas:** Estudio 1: 71 centros y 12 países (Bélgica, Reino Unido, Israel, Estonia, República Checa, Rusia, Sudáfrica, Australia, Corea del Sur, India, Argentina y Chile. Estudio 2: 106 centros y 20 países (19 en Europa + Rusia)

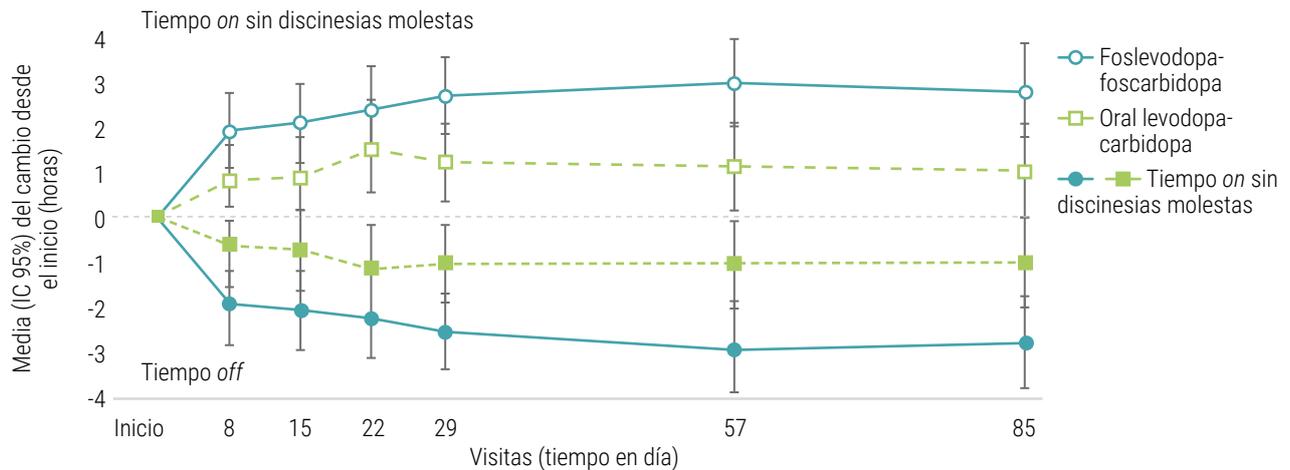
**Fuente:** Elaboración propia a partir de Ferreira (2019)<sup>676</sup>

Se ha demostrado que la combinación de la infusión de LCIG con un inhibidor oral de la COMT permite reducir la dosis de LCIG en al menos un 20%, al tiempo que se mantienen estables las concentraciones de levodopa y la función motora. En este contexto, cabe destacar la aprobación en 2018 del gel intestinal de levodopa-carbidopa-entacapona (LECIG) que incluye el inhibidor de la COMT, la entacapona. Debido a la presencia de entacapona, la biodisponibilidad de la levodopa a partir de la infusión de LECIG es mayor que a partir de la infusión de LCIG y, por lo tanto, pueden administrarse dosis diarias totales reducidas de levodopa para alcanzar los mismos niveles plasmáticos eficaces y estables de levodopa<sup>677</sup>. La experiencia clínica inicial en el "mundo real" hasta la fecha con la infusión de LECIG en Suecia se ha evaluado en un estudio observacional de 24 pacientes con EP. Según los resultados, la mayoría de los pacientes informaron de una mejora en su capacidad para realizar las actividades diarias y en su calidad de vida autoevaluada con el tratamiento de infusión de LECIG y una alta proporción de pacientes (70%) que no habían utilizado ningún tipo de infusión de levodopa anteriormente percibieron que sus síntomas habían mejorado<sup>678</sup>.

Por último, en 2023 se aprobó en Inglaterra la foslevodopa/foscarbidopa para su uso en pacientes con EP avanzada<sup>656</sup>. Según los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas de duración, con un total de 114 pacientes con la EP, el nuevo tratamiento administrado mediante infusión subcutánea continua ha demostrado mejorar las fluctuaciones motoras, con beneficios tanto en el periodo *on* sin discinesias molestas como en el periodo *off*. En comparación con levodopa-carbidopa oral, el tratamiento con foslevodopa-foscar-

bidopa mostró una mejora (disminución) significativa en el periodo *off* en la semana 12 en comparación con la levodopa-carbidopa oral (cambio medio [desviación estándar] basado en el modelo desde el inicio: -2,75 [0,50] frente a -0,96 [0,49] horas; diferencia -1,79 horas, IC95% (-3,03 a -0,54);  $p=0,0054$ ) (Figura 171)<sup>679</sup>. La terapia con foslevodopa/foscarbidopa fue segura y bien tolerada, en línea con el perfil de seguridad bien establecido de los medicamentos que contienen levodopa.

**FIGURA 171. MEDIA DE MÍNIMOS CUADRADOS (IC 95%) DEL CAMBIO RESPECTO AL VALOR BASAL EN EL TIEMPO MEDIO DIARIO DE PERMANENCIA SIN DISCINESIA PROBLEMÁTICA Y EL TIEMPO DE DESCANSO EN PACIENTES CON EP CON EL TRATAMIENTO CON FOSLEVODOPA-FOSCARBIDOPA EN COMPARACIÓN CON LEVODOPA-CARBIDOPA ORAL**



Fuente: Soileau (2022)<sup>679</sup>

Así, aunque en la actualidad no existe cura para la EP, los tratamientos modificadores de la enfermedad tienen el potencial de retrasar la aparición de los síntomas motores y mejorar la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad. Actualmente, se están investigando tratamientos dirigidos a vías biológicas específicas implicadas en el proceso de la enfermedad, como la alfa-sinucleína, una proteína que se acumula en el cerebro de los pacientes con EP. Por otro lado, se ha mostrado un creciente interés en el diseño de micro y nanosistemas que puedan mejorar el transporte de fármacos al cerebro a través de su capacidad para sortear la barrera hematoencefálica, mejorando las características farmacológicas y terapéuticas de moléculas de fármacos tanto convencionales como novedosos<sup>680</sup>.

*Los tratamientos para la enfermedad de Parkinson introducidos en las últimas décadas han logrado reducciones significativas en los períodos sin medicación efectiva (off) y en los síntomas de la psicosis, además de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.*

Cummings (2014)<sup>661</sup>, Fernandez (2015)<sup>667</sup>, Ferreira (2019)<sup>676</sup>, Cattaneo (2020)<sup>672</sup>

*Las nuevas formulaciones en gel de levodopa-carbidopa y su combinación con otros medicamentos que aumentan su biodisponibilidad son la principal innovación terapéutica en los últimos años para la enfermedad de Parkinson, junto con un profármaco que se ha convertido en una nueva opción terapéutica eficaz, segura y bien tolerada para los pacientes en fases avanzadas.*

Nyholm (2022)<sup>677</sup>; Fasano (2023)<sup>668</sup>; Soileau (2022)<sup>679</sup>

### ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica degenerativa, crónica e inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que genera una serie de síntomas que merman la salud y la calidad de vida de los pacientes. Algunos de los síntomas más comunes son la inflamación, el dolor, los problemas de visión y de movilidad, la fatiga o la disfunción cognitiva. Además, la EM produce frecuentemente episodios de disfunción neurológica que duran días o semanas y se conocen como brotes, que suelen remitir parcial o totalmente, sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad. De hecho, tan solo un porcentaje pequeño de pacientes, en torno a un 10%, tiene un comienzo de deterioro neurológico progresivo sin brotes<sup>681</sup>.

Se trata de la enfermedad neurológica más frecuente entre los adultos jóvenes, tras la epilepsia, y supone la primera causa de discapacidad en este grupo de población, con una mayor prevalencia en mujeres<sup>682,683</sup>. Se calcula que 2,8 millones de personas padecen EM en todo el mundo y su prevalencia está en aumento<sup>684</sup>. En Europa afecta a unas 700.000 personas y en España su prevalencia también ha ido aumentando a lo largo del tiempo, afectando actualmente a alrededor de 55.000 personas, con 2.500 nuevos casos diagnosticados cada año<sup>683,685</sup>.

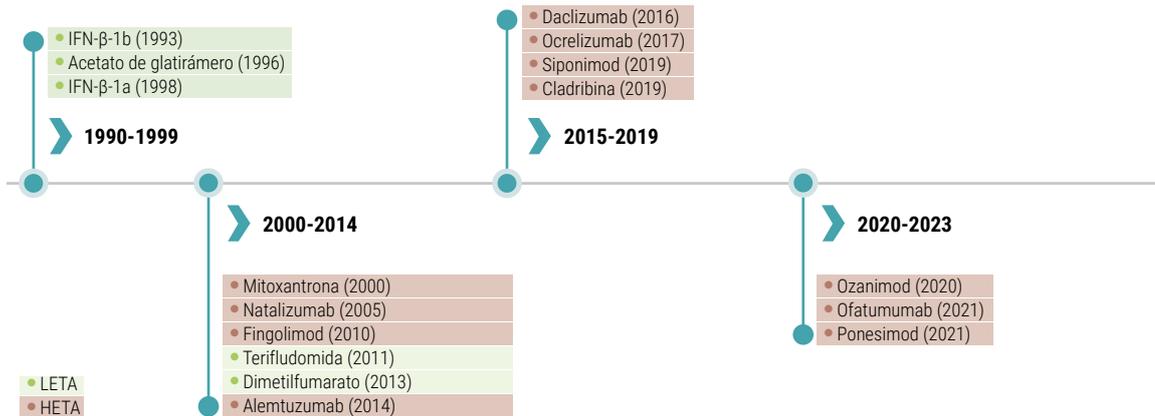
En la actualidad, no existe una cura para la EM ni una estrategia efectiva para prevenir su aparición. Por tanto, el manejo terapéutico de la enfermedad se basa en la reducción de la carga inflamatoria, que incluye las recaídas y las lesiones inflamatorias del SNC, ya que el aumento de la inflamación y de las lesiones provoca discapacidad física, fatiga y deterioro cognitivo a largo plazo, lo cual reduce significativamente la calidad de vida del paciente así como su esperanza de vida<sup>686</sup>.

En las dos últimas décadas, el campo de la EM se ha visto transformado por la rápida expansión del arsenal de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad (TME) cuyo objetivo es modular las respuestas inmunitarias para reducir la inflamación y mejorar el pronóstico de estos pacientes a largo plazo<sup>687</sup>. Las recomendaciones actuales van dirigidas a un inicio temprano del tratamiento en pacientes con EM activa para evitar la producción de lesiones irreversibles del SNC e intentar prevenir la progresión de la discapacidad<sup>681</sup>.

Hasta mediados de los años 90, los esteroides fueron el tratamiento central contra la EM para desacelerar el avance de la enfermedad, permitiendo una recuperación más rápida después de una recaída, controlando los síntomas, si bien no modificaban el curso de la enfermedad a largo plazo<sup>688</sup>. El año 1993 supuso un cambio en el tratamiento de la enfermedad con la llegada del primer fármaco dirigido a modificar el curso de la enfermedad, el interferón  $\beta$ -1b<sup>689</sup>. Su objetivo principal era reducir la frecuencia de los brotes, así como disminuir la discapacidad asociada a los mismos, y prevenir la acumulación de lesiones en el cerebro y la médula espinal.

Actualmente hay más de 20 medicamentos aprobados como TME para su uso en la EM<sup>690</sup>. Se suelen dividir en agentes terapéuticos de eficacia baja o moderada (LETA), empleados tradicionalmente como primera línea (interferones, acetato de glatiramer, teriflunomida, fumaratos), y agentes terapéuticos de alta eficacia (HETA) con distintos mecanismos de acción, incluyendo moduladores del receptor S1P como fingolimod, siponimod, ozanimod y ponesimod; inmunosupresores como la mitoxantrona; distintos tipos de anticuerpos monoclonales como natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab y ofatumumab; y otros fármacos como cladribina (Figura 172)<sup>687,690</sup>.

FIGURA 172. EVOLUCIÓN DE LAS TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD MÁS RELEVANTES PARA LA EM



**Nota:** La cronología muestra los principales medicamentos para la esclerosis múltiple por clase y año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea. \*Daclizumab fue retirado por seguridad en la UE en el año 2018

**Abreviaturas:** LETA: agentes terapéuticos de eficacia baja o moderada; HETA: agentes terapéuticos de alta eficacia

**Fuente:** Elaboración propia adaptado de Selmaj (2024)<sup>690</sup> y Melamed (2020)<sup>687</sup>

En los ensayos clínicos, los LETA han mostrado ser eficaces en la reducción de los brotes y sus consecuencias clínicas. Por ejemplo, interferón β-1a ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recaídas en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (pasando de una tasa anual de 0,90 con placebo a una de 0,61) y para retrasar la progresión de la discapacidad medida por la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)<sup>691-693</sup>. El principal estudio clínico realizado con pacientes con esclerosis múltiple recurrente activa tratados con acetato de glatiramero estima que el tratamiento redujo el número de brotes en un 29%<sup>694</sup>.

Por su parte, el tratamiento oral con dimetilfumarato supuso una nueva opción terapéutica eficaz y más conveniente para los pacientes con EM, al mejorar sustancialmente la inflamación (reducción del 90% en las lesiones inflamatorias en resonancia magnética) y la neuroprotección (un 53% menos de brotes y un 38% menos de progresión de la discapacidad)<sup>695</sup>. Estudios realizados sobre los efectos en la práctica clínica real han confirmado su efectividad demostrando que reduce la tasa anual de recaídas más de un 76%, a la vez que mejora la calidad de vida en un seguimiento a más de un año<sup>696</sup>.

Por otro lado, en la práctica clínica real, el tratamiento oral con teriflunomida durante 24 meses, ha demostrado ser capaz de estabilizar la calidad de vida percibida por los pacientes, según los cambios en las puntuaciones de la SF-36 desde el inicio hasta la última visita. Esta percepción positiva del tratamiento se debe a que la actividad de recaída disminuyó significativamente en comparación con el periodo previo al inicio del tratamiento ( $p < 0,001$ ). Además, los dominios de conveniencia y efectos secundarios del Cuestionario de satisfacción con la medicación (TSQM) registraron las puntuaciones medias más altas, lo que indica la aceptabilidad de la teriflunomida oral en esta cohorte<sup>697</sup>.

Comparado con los pacientes con EM que no reciben ningún tratamiento, el uso de TME se asoció con un 26% menos de riesgo de mortalidad (Riesgo relativo ajustado 0,74; IC95% 0,56-0,98)<sup>698</sup>. En un estudio observacional internacional retrospectivo se compararon los resultados del tratamiento en función del momento en que se inició la terapia con HETA: 0-2 años (grupo precoz,  $n = 213$ ) frente a 4-6 años (grupo tardío,  $n = 253$ ). Los resultados en la discapacidad se evaluaron al cabo de 6-10 años. En el sexto año tras el inicio de la enfermedad, la puntuación media EDSS (escala ordinal de 0 a 10, en la que las puntuaciones más altas indican una mayor discapacidad) fue de 2,2 en el grupo de tratamiento precoz y de 2,9 en el grupo de tratamiento tardío. La superioridad del tratamiento precoz persistió en cada año de seguimiento hasta el año 10. La diferencia media ajustada en la puntuación EDSS entre los grupos

durante todo el periodo de seguimiento (6-10 años tras el inicio de la enfermedad) fue de - 0,98 puntos (IC95%: - 1,51 a - 0,45;  $p < 0-000,1$ )<sup>699</sup>.

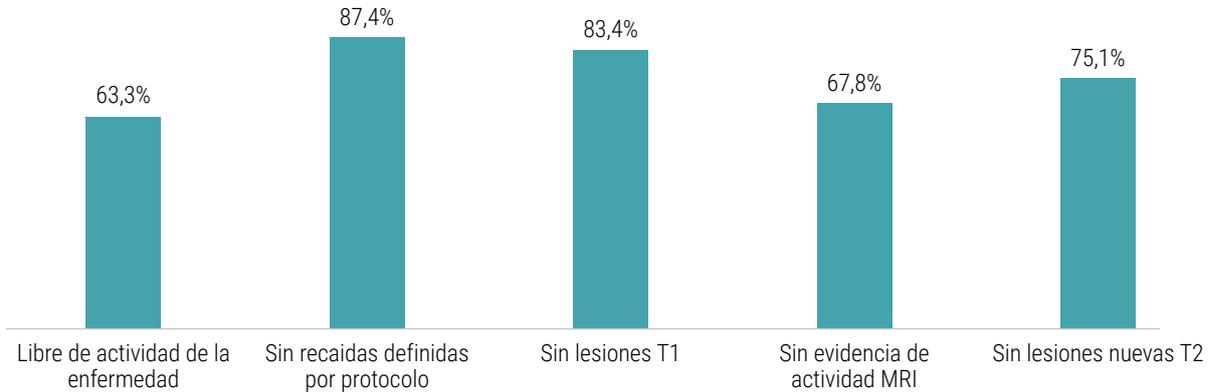
Recientemente, se ha propuesto como estrategia para el manejo de la EM el tratamiento temprano con HETA para la mayoría de los pacientes, con el objetivo de detener el proceso patológico inflamatorio lo antes posible para evitar la acumulación de daño tisular y la carga de enfermedad en todas las formas de EM. La mayoría de los HETA suprimen los procesos inflamatorios focales con mayor eficacia que los fármacos moderadamente eficaces. Sin embargo, este enfoque todavía no se ha generalizado en la mayoría de los pacientes debido a un extenso debate. Por un lado, es crucial considerar la seguridad implicando al paciente en la toma de decisiones para evaluar los beneficios y riesgos en cada caso individual. Además, surge la preocupación sobre la pérdida de opciones terapéuticas de rescate cuando los tratamientos de menor eficacia no tienen éxito<sup>690</sup>.

Los TME orales comportan ventajas para el paciente en cuanto a comodidad y adherencia al tratamiento y suponen avances en el manejo de la enfermedad. La primera TME oral aprobada clasificada como HETA fue el fingolimod, que demostró en ensayos clínicos reducir la tasa de recaídas (hasta en un 60%), el riesgo de progresión de la discapacidad a lo largo de 2 años (-70%) y las lesiones acumuladas<sup>700</sup>. En un ejemplo de práctica clínica real en España, el tratamiento con fingolimod redujo más de un 83% la tasa de recaídas después de 3 años de tratamiento. Además, el porcentaje de pacientes sin recaídas después de 12 y 24 meses de tratamiento con fingolimod fue del 78,2% y 69,2%, respectivamente, mientras que un 66,4% de los pacientes no tuvo recaídas durante el periodo de estudio, lo que confirma su efectividad a largo plazo<sup>701</sup>.

En las últimas dos décadas, se ha observado un creciente interés en comprender más profundamente la percepción de los pacientes sobre su calidad de vida y sus experiencias sanitarias, especialmente en patologías como la EM en la que la calidad de vida de los pacientes se ve afectada por la acumulación progresiva de discapacidad física y cognitiva a lo largo del tiempo. Existen HETA para el tratamiento de la EM mediante otras vías de acción como los anticuerpos monoclonales humanizados que han demostrado ser efectivos en reducir las recaídas y generar beneficios tangibles en la calidad de vida de los pacientes afectados por EM<sup>702</sup>. Por ejemplo, con el tratamiento con natalizumab en una cohorte de pacientes con EM en vida real, se observó una mejora estadísticamente significativa en 9 de los 12 dominios de NeuroQoL, abordando aspectos clave como el estado de ánimo, el sueño y la ansiedad<sup>703</sup> .

Para las formas secundariamente progresivas con actividad, los medicamentos disponibles son INF  $\beta$ -1b, INF  $\beta$ -1a y siponimod. En 2018, la EMA autorizó el uso de ocrelizumab para el tratamiento de las formas primarias progresivas. El estudio PRO-MSACTIVE, realizado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante (EMR) activa que recibieron ocrelizumab, es un ensayo clínico francés de fase IV, multicéntrico y abierto. En el estudio se encontró que 267/422 (63,3%, IC95% 58,5; 67,9%) de los pacientes estaban libres de actividad de la enfermedad en la semana 48 del estudio. La mayoría de los pacientes, el 67,8%, no presentaban signos de actividad en la resonancia magnética cerebral, lo que incluía la ausencia de lesiones T1 realzadas con gadolinio (GdE) (83,4%) y sin lesiones T2 nuevas/ampliadas (75,1%) (Figura 173). Además, los cuestionarios de resultados reportados por los pacientes (PROs) utilizados para evaluar la gravedad de la enfermedad, la calidad de vida, el impacto en la productividad laboral y la satisfacción con el tratamiento de los pacientes mostraron una tendencia estable en las puntuaciones totales y por dimensión en todas las escalas, desde el inicio hasta el final del estudio<sup>704</sup>.

**FIGURA 173. PACIENTES SIN ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (CRITERIO DE VALORACIÓN PRIMARIO) CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECIDIVANTE (EMR) ACTIVA TRATADOS CON OCRELIZUMAB**



**Nota:** Las recaídas definidas en el protocolo se definieron como síntomas atribuibles únicamente a la EM en ausencia de fiebre o infección, persistentes durante más de 24 h, precedidos de una estabilidad neurológica durante  $\geq 30$  días, acompañados de un empeoramiento neurológico objetivo coherente con un aumento de al menos 0,5 escalón en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), o 2 puntos en una de las siguientes puntuaciones del sistema funcional (FSS) de la EDSS (piramidal, deambulación, cerebelosa, tronco cerebral, sensorial o visual), o 1 punto en cada una de  $\geq 2$  puntuaciones del sistema funcional de la EDSS en la FSS descrita previamente (piramidal, deambulación, cerebelosa, tronco cerebral, sensorial o visual)

**Abreviaturas:** MRI: imágenes por resonancia magnética

**Fuente:** Manchon (2022)<sup>704</sup>

Por último, cabe destacar ofatumumab, el primer anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 (IgG1) anti-CD20 completamente humano que recibió aprobación por la EMA en 2020 para tratar la EMR. Los datos del estudio de extensión abierto ALITHIOS mostraron que las tasas anualizadas de recaída se mantuvieron bajas ( $<0,05$ ) hasta cinco años después de iniciar el tratamiento continuo con ofatumumab. Los pacientes con EMR experimentaron tasas de recaída profundamente suprimidas, reducción de las lesiones en la resonancia magnética cerebral y altas tasas de ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad<sup>705</sup>.

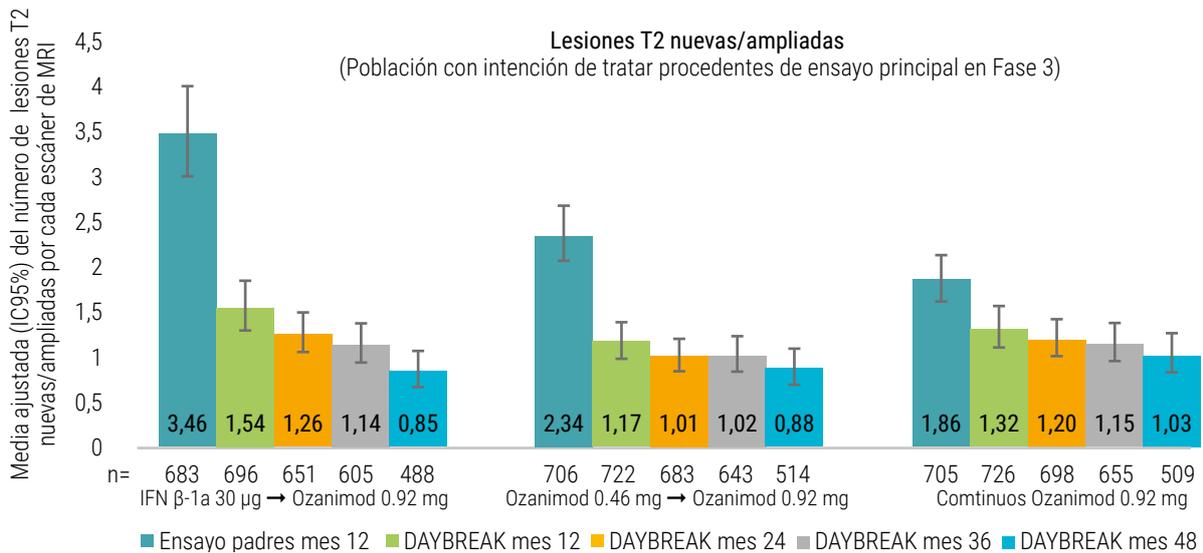
Respecto a otros mecanismos de acción, en el caso de los bloqueantes de los receptores de esfingosina-1-fosfato, siponimod ha sido autorizado por la EMA en 2020 para el tratamiento de la EM en un estado avanzado de la enfermedad<sup>706</sup>. En el ensayo pivotal, siponimod demostró mejoras frente a placebo, tanto en el porcentaje de pacientes con nuevas lesiones reconocidas por resonancia magnética T1 (0% siponimod vs 67% placebo) como en T2 (43% siponimod vs 63% placebo)<sup>707</sup>. En pacientes con enfermedad activa, siponimod se comparó con placebo y demostró una reducción relativa estadísticamente significativa del 31% (HR 0,69; IC95%: 0,53-0,91) y 37% (HR 0,63; IC95%: 0,47-0,86) en el riesgo de progresión de la discapacidad a los 3 (variable principal) y 6 meses (variable secundaria), respectivamente. En términos absolutos, la proporción de pacientes con progresión confirmada a los 6 meses en la Escala de Estado Expandido de Discapacidad (EDSS) fue de 19% en siponimod y 28,1% en placebo<sup>708</sup>. A lo largo de la vida, el efecto de siponimod frente a ningún tratamiento fue favorable en términos de años de vida ganados (7,9 frente a 4,9) y años de vida ajustados por calidad (4,2 frente a 2,0 AVAC) en pacientes con EM secundaria progresiva<sup>709</sup>.

Entre los compuestos de esta clase terapéutica también han recibido una respuesta positiva para su comercialización por parte de la EMA el ozanimod en 2020<sup>710</sup> y el ponesimod en 2021<sup>711</sup>. Ozanimod había demostrado una tasa de recaídas menor (0,17) que interferón  $\beta$ -1a (0,28) así como un 42% menos de lesiones reconocidas por T2 frente a interferón<sup>712</sup>. Por su parte, ponesimod demostró reducir el número acumulado de nuevas lesiones GdE frente a placebo<sup>713</sup>. La tasa anualizada de brotes (TAB) ha sido utilizada como variable principal en los estudios pivotaes que evalúan estos medicamentos. En los estudios SUNBEAM y RADIANCE, ozanimod ha demostrado una reducción significativa del 48% y 38% en la TAB, respectivamente, durante períodos de tratamiento de al menos 12 meses y 24 meses, comparado con interferón  $\beta$ -1 a intramuscular. Asimismo, ha demostrado una reducción significativa del número de lesiones activas en RMN en comparación con interferón  $\beta$ -1 a intramuscular, con una reducción relativa del 48,3% a los 12 meses y del 42,4% a los 24

meses<sup>714</sup>. Mientras tanto, ponesimod en el estudio OPTIMUM ha mostrado una reducción relativa del 30,5% en la TAB comparado con teriflunomida. Además, redujo el número acumulado de lesiones activas únicas combinadas (LAUC) en un 56%, con un número medio de 1,41 LAUC por año en comparación con 3,16 en el grupo de teriflunomida ( $p < 0,0001$ )<sup>715</sup>.

Para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de ozanimod se ha llevado a cabo un estudio de extensión abierto llamado DAYBREAK, un ensayo de fase 3, abierto y de un solo brazo. Este análisis incluyó a 2.494 participantes con EMR que habían completado un ensayo de referencia. Según los resultados, la tasa de recaída anualizada ajustada en estos pacientes fue de 0,103 (IC95% 0,086-0,123). A lo largo de 48 meses, el 71% de los pacientes permanecieron libres de recaídas. Entre los subgrupos de tratamiento del ensayo principal, el 35,0% del grupo de interferón  $\beta$ -1a y el 37,7% de los grupos de ozanimod 0,46 mg y 0,92 mg no presentaron lesiones T2 nuevas/ampliadas desde el inicio de DAYBREAK hasta el mes 48 (Figura 174)<sup>716</sup>. Además, el 88,9%, 88,5% y 87,0%, respectivamente, no presentaron lesiones GdE en el escáner del mes 48.

**FIGURA 174. NÚMERO DE LESIONES T2 NUEVAS/AMPLIADAS POR ESCÁNER A LOS MESES 12, 24, 36 Y 48 DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN DAYBREAK POR SUBGRUPO DE TRATAMIENTO DEL ENSAYO PRINCIPAL PARA EVALUAR LA EFICACIA DE OZANIMOD EN PACIENTES CON EMR**



**Nota:** Las lesiones T2 nuevas/ampliadas se analizaron únicamente en el subconjunto de pacientes que entraron en DAYBREAK procedentes de un ensayo de fase 3 controlado y activo.

**Abreviaturas:** IC: intervalo de confianza; MRI: imágenes por resonancia magnética.

**Fuente:** Cree (2022)<sup>716</sup>

Finalmente, además de identificar y desarrollar tratamientos dirigidos a nuevas dianas para la EM, se están realizando esfuerzos para mejorar la especificidad y tolerabilidad de las estrategias disponibles. Entre los nuevos medicamentos en investigación destaca ublituximab, un nuevo anticuerpo monoclonal anti-CD20 en revisión por la FDA, que ha mostrado resultados favorables en pacientes con EMR en un ensayo de fase II controlado con placebo. Entre las semanas 24 y 48, los resultados mostraron un 93% de ausencia de recaídas, ninguna lesión GdE ( $p = 0,003$ ) y un 74% de pacientes sin evidencia de actividad de la enfermedad<sup>717</sup>.

En la actualidad, existe una laguna en el tratamiento de la EM progresiva no activa, y se considera una de las necesidades médicas no cubiertas más importantes en este campo. Por ello, los esfuerzos se están centrande en abordar la patología neurodegenerativa empleando cribados de alto rendimiento para el descubrimiento de fármacos para estos pacientes<sup>718</sup>.

*El tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple ha experimentado un notable avance con la introducción de las nuevas terapias modificadoras de la enfermedad, con mayor eficacia y un mejor perfil de seguridad, además de una cartera en expansión de agentes con mecanismos de acción novedosos que ofrecen más opciones a los pacientes con esta enfermedad.*

Voge (2019)<sup>702</sup>; Kappos (2018)<sup>707</sup> ; Cohen (2019)<sup>712</sup>

*Los agentes terapéuticos de alta eficacia autorizados en los últimos años para la esclerosis múltiple han abierto nuevas posibilidades para los pacientes con formas recidivantes, reduciendo las recaídas a largo plazo y la discapacidad neurológica, mejorando así su calidad de vida. El desarrollo de tratamientos dirigidos a nuevas dianas, junto con la mejora de la especificidad y tolerabilidad de las estrategias disponibles, supone un futuro prometedor en el tratamiento de la enfermedad.*

Amin y Hersh (2023)<sup>718</sup>; Silva (2020)<sup>709</sup>; Cree (2022)<sup>716</sup>; Kappos (2023)<sup>705</sup>

## ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, degenerativa y sistémica, de las denominadas autoinmunes, que se caracteriza por provocar la inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones y los tejidos circundantes, causando dolor, movimientos limitados, hinchazón y rigidez<sup>719</sup>. Es una enfermedad fuertemente discapacitante debido a la actividad inflamatoria que genera sobre las articulaciones<sup>720</sup>. Los problemas para moverse con facilidad pueden reducir la forma física y provocar pérdida de independencia, incapacidad laboral, disminución del bienestar y problemas de salud mental<sup>721</sup>. Esto conlleva a que los pacientes con AR vean reducida su calidad de vida con respecto a la población general<sup>722</sup>.

Aunque en sí misma la AR no es una enfermedad mortal, los pacientes que la padecen tienen un mayor riesgo de padecer otras enfermedades, como diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer y ciertas infecciones<sup>723</sup>. Se estima que a nivel mundial en 2020 esta patología afectaba a 17,6 millones (IC95%: 15,8-20,3) de personas. Según datos de siete países, incluyendo a España, la tasa de mortalidad estandarizada por edad de la AR fue de 0,47 (0,41-0,54) por 100.000 habitantes, lo que supone un descenso del 23,8% entre 1990 y 2020<sup>724</sup>. En España, la prevalencia estimada de la AR fue del 0,82% (IC95%: 0,59-1,15) para el año 2016 y, extrapolando a toda la población, se calcula que hay entre 220.000 y 430.000 personas mayores de 20 años con AR<sup>725</sup>.

El tratamiento de la AR ha cambiado intensamente a lo largo de los últimos 25 años. Tradicionalmente, el tratamiento farmacológico se limitaba a medicamentos sintomáticos para disminuir el dolor y la inflamación, tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los corticoides y otros medicamentos antiinflamatorios, como las sales de oro. Posteriormente, se desarrollaron fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Los FAME son fármacos de acción lenta con diferentes mecanismos de acción que se utilizan en la AR para reducir la inflamación, aliviar los síntomas como el dolor y evitar la progresión del daño estructural. Se dividen en dos grandes grupos: sintéticos y biológicos.

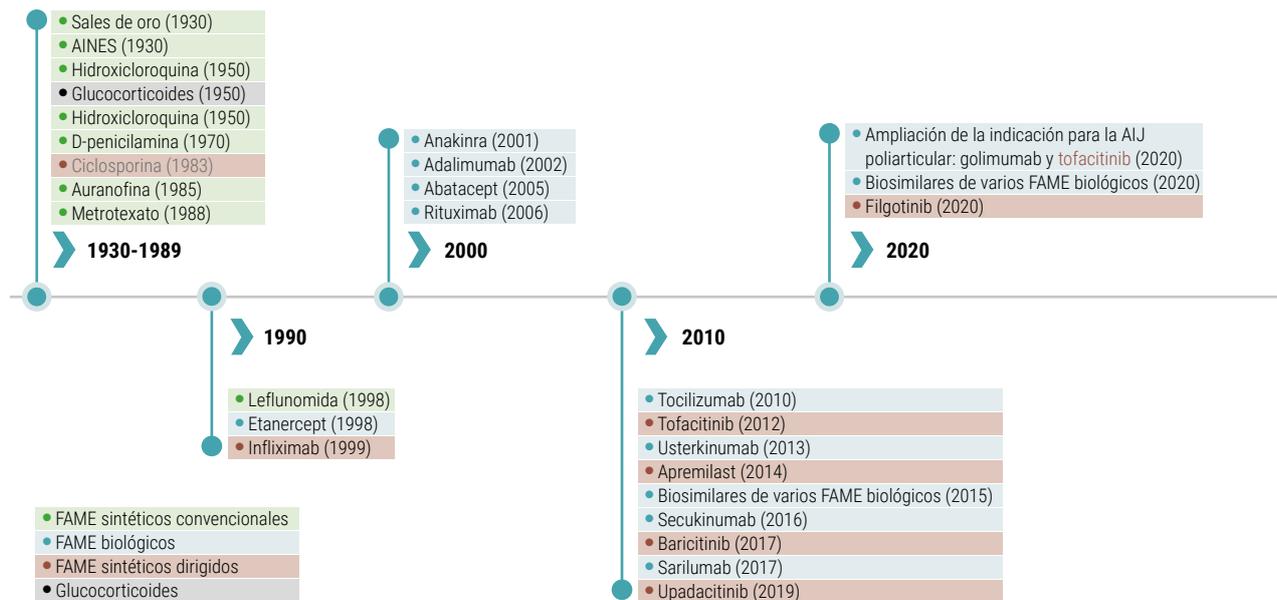
A finales de la década de los 90 se produjo un cambio significativo en el manejo de la enfermedad, con la introducción de los medicamentos modificadores de la respuesta biológica, que atacan a los componentes es-

pecíficos de la respuesta del sistema inmunológico que contribuyen a la enfermedad, preservando al mismo tiempo las funciones inmunológicas. Entre los FAME biológicos (FAMEb) se incluyen los inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab), los inhibidores de la IL-1 (anakinra), los inhibidores de la IL-6 (tocilizumab y sarilumab), los inhibidores de CD20 (rituximab) y los bloqueadores de la activación de los linfocitos T (abatacept)<sup>726</sup>.

Los FAME sintéticos, a su vez, se clasifican en FAME sintéticos convencionales y dirigidos. Entre los FAME sintéticos convencionales (FAMEsc) el más utilizado es metotrexato, administrado tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes, pero también existen otros como leflunomida, sulfasalazina, minociclina, azatioprina o ciclosporina.

En los últimos años, se han logrado nuevos avances en el tratamiento de la AR, con la incorporación de los inhibidores de la quinasa Janus (también conocidos como inhibidores de JAK o iJAKs). Se trata de FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd), administrados por vía oral, que inducen inhibición de la actividad de una o más de las enzimas quinasas (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), logrando una eficacia similar a la de los medicamentos modificadores de la respuesta biológica. Los iJAKs aprobados para la AR incluyen tofacitinib, filgotinib, baricitinib y upadacitinib<sup>727-729</sup>. Más recientemente, se han ampliado algunas indicaciones para la forma poliarticular de la artritis idiopática juvenil (AIJ)<sup>365</sup> (Figura 175).

**FIGURA 175. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS FRENTE A LA ARTRITIS REUMATOIDE**



**Nota:** La cronología muestra los principales medicamentos para la artritis reumatoide por clase y año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea.

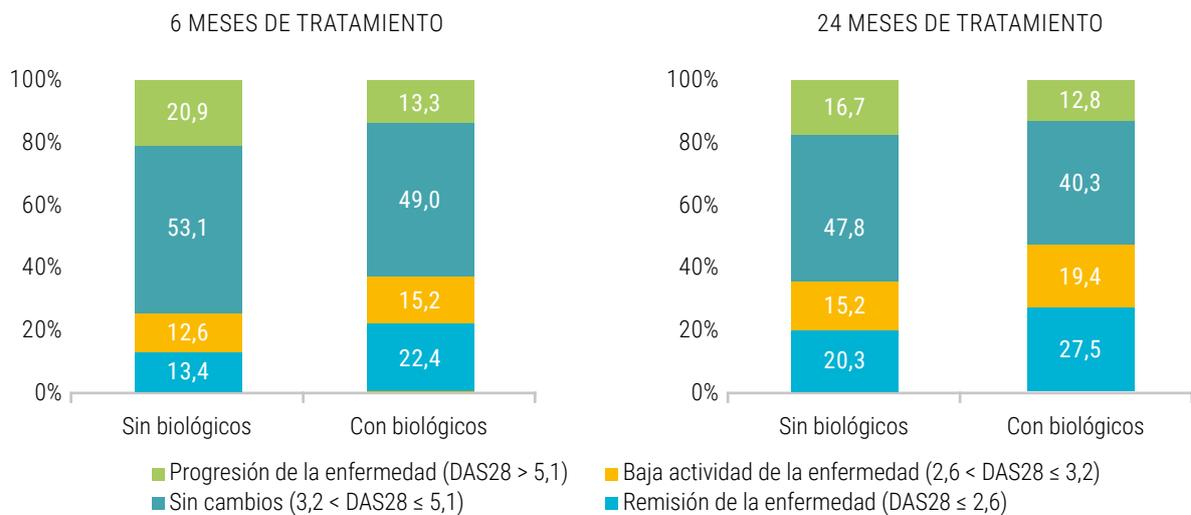
**Abreviaturas:** FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; AIJ: artritis idiopática juvenil.

**Fuente:** adaptación de FDA (2020)<sup>365</sup>, FDA (2022)<sup>367</sup>, Burmester (2017)<sup>727</sup> y EMA (2020)<sup>299</sup>

En general, los tratamientos buscan reducir la inflamación, preferentemente alcanzando una remisión completa o un bajo nivel de actividad. Lograr la remisión y mantener un bajo nivel de actividad es muy relevante desde el punto de vista clínico, ya que se asocia con la reducción del riesgo de progresión radiológica, daño articular y discapacidad<sup>730</sup>. En este sentido, las terapias biológicas han supuesto un gran avance en el manejo de la enfermedad, al demostrar ser eficaces en pacientes que no responden al tratamiento con FAME convencionales, reduciendo síntomas, retrasando la progresión de la enfermedad, e incluso reduciendo el riesgo de muerte. Todo ello asociado a un buen perfil de seguridad y con potenciales beneficios sobre la calidad de vida de los pacientes<sup>731-733</sup>.

Un ejemplo de la superioridad de los biológicos en términos de respuesta al tratamiento y remisión de la enfermedad lo encontramos en un estudio británico, que compara dos cohortes de pacientes con AR moderada. Según este trabajo, la remisión de la enfermedad fue estadísticamente más frecuente entre los pacientes tratados con FAME biológicos que entre aquéllos a los que se les aplicaban modificadores no biológicos. A los 6 meses de seguimiento, la remisión de la enfermedad se produjo en el 22% de los pacientes bajo biológicos, frente al 13% de los pacientes del grupo de control, porcentajes que ascienden hasta los 27,5% y 20%, respectivamente, tras 24 meses de tratamiento (Figura 176)<sup>734</sup>. Asimismo, el estudio encuentra una mejora significativa en el grado de discapacidad de los pacientes tratados con biológicos.

**FIGURA 176. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE MODERADA TRATADOS CON Y SIN BIOLÓGICOS, TRAS DISTINTOS MESES DE SEGUIMIENTO, SEGÚN EL ESTADO DE LA ENFERMEDAD, REINO UNIDO**



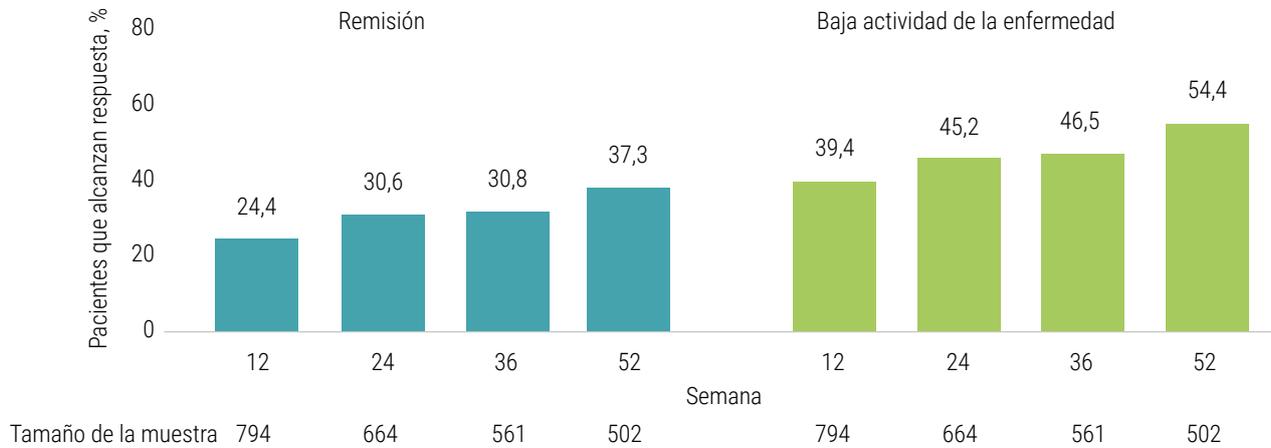
**Abreviatura:** DAS28: Puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de Kotak (2015)<sup>734</sup>

En una encuesta de la Sociedad Nacional de Artritis Reumatoide en el Reino Unido se analizaron 612 respuestas de pacientes con AR con una edad media de 59 años, de los cuales 88% fueron mujeres, 37,7% con una duración de la enfermedad de 2 a 5 años y 27,9% con una duración de la enfermedad de 5 a 10 años. Según los resultados de la encuesta, los pacientes con AR no tratados con las nuevas terapias (FAME biológicos y sintéticos) experimentan profundas dificultades en la vida diaria, en un amplio abanico de aspectos, por ejemplo, el 70% señaló la necesidad de cambiar de horario laboral. Además, los análisis multivariantes revelaron que el aumento de las dificultades con las actividades físicas cotidianas y la reducción del bienestar emocional y físico en la última semana se asociaron significativamente con el dolor, el número de brotes y la capacidad para hacer frente a la enfermedad ( $p < 0,005$ )<sup>735</sup>.

La efectividad de los FAME biológicos se ha demostrado en un estudio alemán no intervencionista con datos reales en el que se incluyeron a un total de 824 adultos con diagnóstico confirmado de AR sin tratamiento previo con etanercept. Tras 12 semanas de tratamiento con etanercept, el 24% (194/794) de los pacientes con AR alcanzaron la remisión y el 39% (313/794) de los pacientes alcanzaron la baja actividad de la enfermedad. Esta proporción aumentó constantemente con el tiempo, con un 37% (187/502) que alcanzaron la remisión en la semana 52 de tratamiento y la proporción de pacientes que alcanzaron la baja actividad de la enfermedad hasta el 54% (273/502) (Figura 177). Además, se observó una reducción clínicamente relevante del dolor a lo largo del estudio. La fatiga y la puntuación media del Cuestionario de salud del paciente (PHQ-2), que indica depresión, también disminuyeron de forma constante a lo largo del estudio, observándose las reducciones más pronunciadas durante las primeras 12 semanas de tratamiento con etanercept (Figura 177)<sup>736</sup>.

**FIGURA 177. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBIERON ETANERCEPT QUE LOGRAN UNA REMISIÓN Y BAJA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD**



**Nota:** La remisión y la baja actividad de la enfermedad se definieron como DAS28<2,6 y DAS28≤3,2, respectivamente.

**Fuente:** Feist (2022)<sup>736</sup>

Por otra parte, distintos estudios han demostrado que la adición de fármacos biológicos al tratamiento con FAME convencionales como metotrexato es más eficaz que metotrexato aplicado en monoterapia para la AR. Por ejemplo, adalimumab en combinación con metotrexato logra unas tasas de respuesta muy superiores a las alcanzadas con metotrexato en monoterapia (59% vs 24% en ACR20; 42% vs 10% en ACR50; 23% vs 5% en ACR70)<sup>737</sup>. Según el estudio COMET, el 50% de los pacientes tratados con etanercept en combinación con metotrexato lograron remisión clínica, frente al 28% de los tratados únicamente con el modificador sintético<sup>738</sup>. Asimismo, un metaanálisis realizado con 158 ensayos clínicos demostró que las tasas de respuesta de terapias combinadas de metotrexato con fármacos biológicos como abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, o tocilizumab, resultaron superiores a las obtenidas con metotrexato en monoterapia (entre 56%-67% vs. 41% en ACR50)<sup>739</sup>.

Más recientemente, se ha publicado un metaanálisis con datos de 3.790 pacientes con AR. Según los resultados, la adición de un FAME biológico como certolizumab, un inhibidor del TNF- $\alpha$ , al tratamiento convencional de la AR se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar una baja actividad de la enfermedad en general. En concreto, los pacientes tratados con certolizumab tienen aproximadamente 6,31 veces más probabilidades de experimentar el resultado de interés en comparación con los pacientes que no lo recibieron (IC95%: 2,22-15,25)<sup>740</sup>.

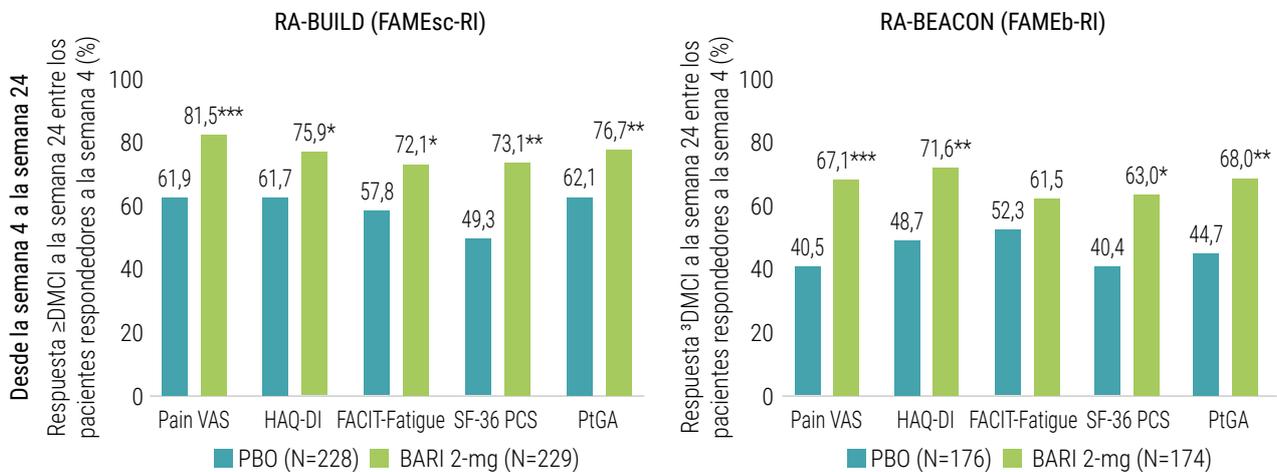
Respecto a los FAME sintéticos dirigidos para el tratamiento de la AR, destacan los iJAKs como baricitinib y upadacitinib, y sarilumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente a los receptores IL-6. Estos fármacos han demostrado mejores resultados en el control de signos y síntomas, y en la mejoría de la actividad funcional en pacientes con AR moderada-grave, con respuesta inadecuada (o intolerancia) a FAME sintéticos convencionales y/o con respuesta inadecuada (o intolerancia) a FAME biológicos (principalmente anti-TNF)<sup>741-743</sup>.

Un ejemplo del valor aportado por estos nuevos fármacos se evidencia en un estudio realizado sobre sarilumab, en el que queda demostrada su eficacia en combinación con metotrexato tanto en pacientes sin tratamientos previos como en aquellos pacientes con una respuesta inadecuada a otros FAME, abriendo nuevas posibilidades de tratamiento para estos pacientes<sup>744</sup>. Otro estudio, realizado en Alemania, ha demostrado la efectividad de sarilumab en pacientes con AR que han tenido una respuesta inadecuada (RI) a otros FAME o a un tratamiento previo con iJAKs (grupo iJAK-RI) y tocilizumab (grupo tocilizumab-RI), así como aquellos tratados previamente con cualquier otro FAME biológico (grupo FAMEb) y pacientes

que no habían recibido ningún FAME biológico o FAME sintético dirigido (grupo FAME naive). Durante 6 meses de tratamiento con sarilumab, el índice de actividad clínica de la enfermedad mejoró en el grupo iJAK-RI [de 26,2 (14,18) a 12,8 (11,27)] y el grupo tocilizumab-RI [de (22,4 (14,60) a 11,2 (12,56)] en la misma medida que en el grupo FAMEb [de 22,8 (12,69) a 10,7 (9,79)] y en los pacientes FAME naive [de 24,5 (13,32) a 9,9 (9,43)]<sup>745</sup>.

También baricitinib ha demostrado ser capaz de mejorar los resultados comunicados por los pacientes con AR que no responden adecuadamente a los FAME sintéticos y biológicos convencionales. La eficacia de la terapia se ha probado en los ensayos RA-BUILD y RA-BEACON, donde se analizaron pacientes con AR que presentaban respuesta inadecuada a FAME sintéticos convencionales y FAME biológicos, respectivamente. Según los resultados de estos ensayos, un número significativamente mayor de pacientes tratados con baricitinib mantuvieron la mejoría en la diferencia mínima clínica importante en distintas PROMs (respuestas en dolor, función física, fatiga, calidad de vida relacionada con la salud y evaluación global del paciente) en la semana 24 en aquellos que respondieron al tratamiento con baricitinib en la semana 4 respecto a los que recibieron placebo (Figura 178)<sup>746</sup>. Así mismo, en el ensayo RA-BEACON, en el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, baricitinib mostró mejoras estadísticamente significativas en ACR20 en comparación con placebo, indicando que este iJAK podría ser una opción válida para esta población de pacientes con alta necesidad terapéutica. Además, para aquellos que no son candidatos a anti-TNF, baricitinib podría considerarse como una alternativa oral entre los tratamientos disponibles<sup>747</sup>.

**FIGURA 178. PROPORCIÓN DE PACIENTES QUE MANTIENEN MEJORAS EN LOS PROMS SUPERIORES O IGUALES A LA DMCI EN LA SEMANA 24 ENTRE LOS RESPONDEDORES A LA SEMANA 4 CON EL TRATAMIENTO BARICITINIB FRENTE A PLACEBO EN PACIENTES CON AR NO RESPONDEDORES A FAME SINTÉTICOS CONVENCIONALES EN EL ESTUDIO RA-BUILD (A) Y FAME BIOLÓGICOS EN EL ESTUDIO RA-BEACON (B)**



Notas: \*p≤ 0,05, \*\*p≤ 0,01, \*\*\*p≤ 0,001.

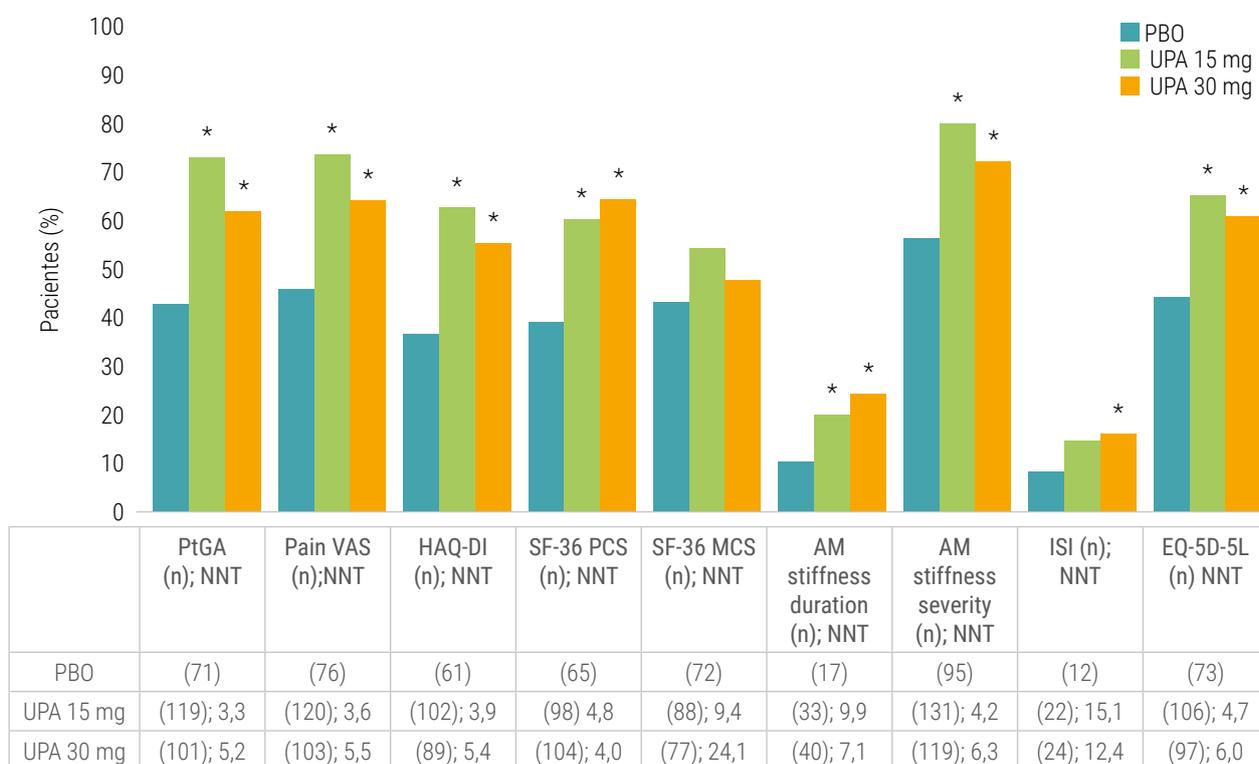
**Abreviaturas:** DMCI: Diferencia mínima clínica importante; RI: respuesta inadecuada; FAMEsc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; FAMEb: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; PBO: placebo; BARI: baricitinib; Pain VAS: escala analógica visual del dolor; HAQ-DI: cuestionario de evaluación de la salud - índice de discapacidad (Health Assessment Questionnaire Disability Index); FACIT-Fatigue: evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue); SF-36 PCS: componente físico del Short Form-36; PtGA: evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (Patient Global Assessment of Disease Activity).

Fuente: Sholter (2022)<sup>746</sup>

Por su parte, el upadacitinib también ha demostrado ganancias en resultados en salud en pacientes no respondedores a FAME biológicos. Se ha demostrado que con upadacitinib mejoraron múltiples aspectos de la calidad de vida, y más pacientes alcanzaron mejoras clínicamente significativas en comparación con el placebo. Según los resultados de SELECT-BEYOND, un ensayo aleatorizado de fase 3 en pacientes con AR y respuestas inadecuadas a los FAME biológicos, en comparación con placebo, se evidenciaron mejoras estadísticamente significativas en la

semana 12 tanto con upadacitinib 15 mg como con 30 mg para la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (PtGA), la escala visual analógica del dolor, el cuestionario de evaluación de la salud - índice de discapacidad (HAQ-DI), el componente físico (PCS) y la rigidez por la mañana (todas  $p \leq 0,001$ ) (Figura 179)<sup>748</sup>.

**FIGURA 179. PROPORCIÓN DE PACIENTES QUE MANTIENEN MEJORAS EN LOS PROMS SUPERIORES O IGUALES A LA DMCI EN LA SEMANA 12 EN PACIENTES CON AR NO RESPONDEDORES A FAME BIOLÓGICOS QUE RECIBIERON UPADACITINIB FRENTE A PLACEBO**



**Nota:** \*  $p < 0,05$  para UPA frente a PBO.

**Abreviaturas:** PM: por la mañana; EQ-5D-5L: Euro Qol 5-Dimension 5-Level Questionnaire; GH: salud general; HAQ-DI: cuestionario de evaluación de la salud - índice de discapacidad (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*); ISI: índice de la severidad de insomnia; DMCI: diferencia mínima clínicamente importante; MCS: resumen del componente mental (*Mental Component Summary*); MH: salud mental; NNT: número necesario a tratar; PBO: placebo; PCS: resumen del componente físico (*Physical Component Summary*); PF: funcionamiento físico; PtGA: evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente (*Patient Global Assessment of Disease Activity*); SF-36: Short Form-36 Health Survey; UPA: upadacitinib; Pain VAS: escala visual analógica del dolor

**Fuente:** Strand (2019)<sup>748</sup>

Los modificadores biológicos de la enfermedad han demostrado ser superiores a los sintéticos convencionales en términos de calidad de vida<sup>749-751</sup>. Tanto los FAME sintéticos dirigidos como tofacitinib como otros FAME biológicos (FAMEb) en condiciones reales han reportado mejoras en la calidad de vida en pacientes con AR que tenían una respuesta inadecuada a los FAME sintéticos convencionales<sup>752</sup>. El control satisfactorio de la actividad de la enfermedad con estos fármacos mejoró la calidad de vida de los pacientes con AR de 0,77 a 0,83 tras un año de seguimiento, medida con el EuroQuol 5D-3L (EQ5D)<sup>753</sup>.

Las ganancias en calidad de vida producidas por los medicamentos biológicos también se han visto reproducidas en la vida real en España. Un ejemplo de ello se encuentra en un estudio que muestra que el tratamiento con certolizumab, pasadas 12 semanas, mejora la calidad de vida de los pacientes, siguiendo el cuestionario SF-35, pasando de 32 y 42 puntos en el estado basal en los componentes físico y mental a 38 y 50, respectivamente<sup>754</sup> ○.

Además, otros estudios han comprobado que los pacientes tratados con biológicos tienen menos problemas laborales que los pacientes tratados con FAME convencionales<sup>755,756</sup>. Por ejemplo, la combinación de adalimu-

mab junto a metotrexato disminuyó la productividad durante el tiempo de trabajo (disminución media del 18% y 21% con adalimumab a dosis semanales de 7,5 mg y 20 mg, respectivamente) así como el impacto de la enfermedad en las actividades relacionadas con el trabajo (reducción del 15% con adalimumab 7,5mg y 20% con el régimen de 20 mg)<sup>757</sup>.

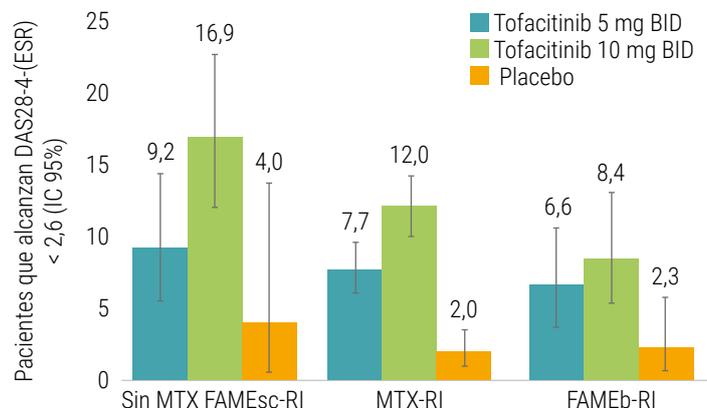
Otro ejemplo de cómo el uso de medicamentos biológicos mejora el desempeño laboral de los pacientes se observa en un estudio sobre etanercept, en el que el 71% de los pacientes tratados mantuvieron el empleo al cabo de 1 año de tratamiento, frente al 55% del grupo de control. Además, trabajaron un promedio de 7,4 horas más a la semana que los tratados con placebo<sup>758</sup>.

Las innovaciones proporcionadas en el ámbito farmacológico no sólo se deben medir por su capacidad de proporcionar resultados en salud, sino también por abrir posibilidades de tratamiento a los pacientes que presentan intolerancias a los tratamientos actuales y más recientemente, su ampliación para otras indicaciones como para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular, un tipo de artritis juvenil que causa inflamación en cinco o más articulaciones en los primeros seis meses de la enfermedad. En este aspecto, los iJAKs se presentan como una alternativa de tratamiento especialmente importante para los pacientes que no responden adecuadamente a las terapias biológicas y, en el caso de tofacitinib y golimumab, también para aquellos pacientes afectados por las formas de artritis juvenil<sup>365</sup>.

En primer lugar, para evaluar la eficacia de tofacitinib en pacientes que no responden adecuadamente a las terapias biológicas se ha llevado a cabo un análisis de datos agrupados de ensayos de fase II/III de pacientes que recibieron tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día o placebo, donde se realizaron evaluaciones separadas para tres poblaciones con una respuesta inadecuada (RI) previa a: sólo FAME sintéticos convencionales sin metotrexato (MTX) (sin MTX FAMEsc-RI; n = 537); MTX (MTX-RI; n = 3113); y otros FAMEb biológicos (FAMEb-RI; n = 782). Por un lado, se ha demostrado que las proporciones de pacientes que alcanzaron la remisión fueron numéricamente mayores con tofacitinib 10 mg frente a 5 mg. Independientemente del grupo de tratamiento, la tasa de remisión definida por la DAS28-4(ESR) fue numéricamente mayor en la población FAMEsc-RI sin MTX que en las poblaciones MTX-RI o FAMEb-RI, aunque los IC95% se solaparon (Figura 180). Además, en las tres poblaciones de pacientes analizadas, las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en el mes 3 fueron numéricamente superiores con tofacitinib frente a placebo<sup>759</sup>.

Por otro lado, tofacitinib es el primer inhibidor oral de JAK evaluado en pacientes con AIJ que ha demostrado mejorar los signos y síntomas de la enfermedad de forma rápida y sostenida<sup>760</sup>. Su eficacia y seguridad se ha probado en la segunda parte de un ensayo aleatorio doble ciego, controlado con placebo de fase 3, donde se han evaluado 142 pacientes con AIJ de curso poliarticular que fueron asignados aleatoriamente a tofacitinib (n=72) o placebo (n=70). Según los resultados, la tasa de brotes en la semana 44 fue significativamente inferior con tofacitinib (21 [29%] de 72 pacientes) que con placebo (37 [53%] de 70 pacientes; cociente de riesgos 0,46, IC95%: 0,27-0,79; p=0,0031) (Figura 181).

**FIGURA 180. PROPORCIÓN DE PACIENTES CON AR QUE ALCANZARON LA REMISIÓN DEFINIDA POR DAS28-4 (ESR) EN EL MES 3 CON TOFACITINIB FRENTE A PLACEBO**

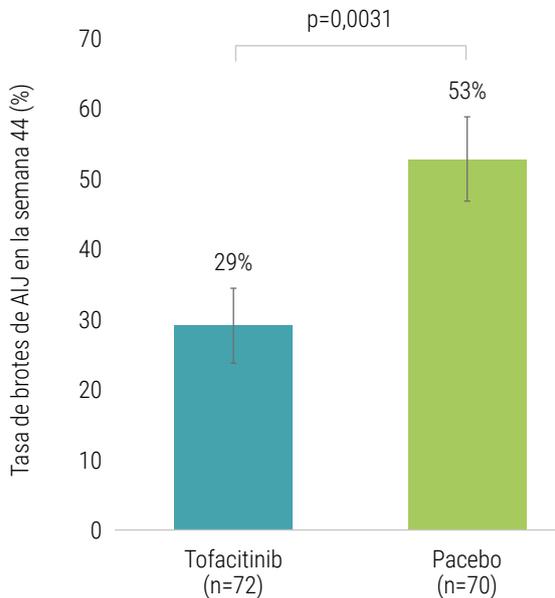


**Nota:** DAS28-4(ESR): Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones derivada de 4 medidas, velocidad de eritrosedimentación.

**Abreviaturas:** BID: dos veces al día; MTX: metotrexato; RI: respuesta inadecuada; FAMEsc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; FAMEb: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos.

Fuente: Tesser (2023)<sup>759</sup>

**FIGURA 181. EFICACIA DE TOFACITINIB FRENTE A PLACEBO EN PACIENTES CON AIJ DE CURSO POLIARTICULAR EN LA TASA DE BROTES DE AIJ EN LA SEMANA 44 (CRITERIO DE VALORACIÓN PRIMARIO)**



Abreviatura: AIJ: artritis idiopática juvenil

Fuente: Ruperto (2021)<sup>760</sup>

tamientos dirigidos<sup>762,763</sup>. Un estudio realizado en Reino Unido, utilizando la base de datos de registros médicos electrónicos THIN, con más de 10 millones de registros médicos, observó una mejora significativa en la tasa de mortalidad en pacientes con AR en comparación a la de pacientes crónicos sin AR, para los periodos 1999-2006 y 2007-2014. Las diferencias en las tasas de mortalidad entre pacientes con y sin AR fueron de 11,0 muertes por cada 1.000 pacientes (IC95%: 9,0 - 13,0) para el primer periodo y de 4,1 (IC95%: 2,6 - 5,6) en el segundo periodo<sup>762</sup>.

Un estudio realizado en Australia que incluyó a 17.125 pacientes con AR investigó los cambios temporales en las tasas de mortalidad estandarizadas (TME) para pacientes con AR durante el período de 1980 a 2015. La TME disminuyó desde el año 2000 a 1,59 (IC95%: 1,39-1,81) para el período 2011-2015, aunque resaltaron que la mortalidad sigue siendo 1,59 veces superior a la de sus equivalentes comunitarios, lo que indica que aún puede mejorar. La comorbilidad es el principal factor de riesgo modificable para reducir aún más la mortalidad de los pacientes con AR<sup>763</sup>.

Finalmente, cabe mencionar que los avances han sido posibles gracias al mejor conocimiento sobre los mecanismos moleculares de las patologías autoinmunes, permitiendo desarrollar fármacos más específicos y eficaces no solo contra la AR, sino también contra otros tipos de artritis y otras enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis o la espondilitis anquilosante<sup>764</sup>.

Actualmente, el tratamiento de la AR está evolucionando hacia un enfoque de medicina de precisión con terapias más precisas, ya sea mediante métodos de administración mejorados o terapias individualizadas que sean cada vez más específicas y efectivas, minimizando los efectos secundarios y maximizando los resultados para cada paciente. Este paradigma, similar a los regímenes terapéuticos personalizados en la oncología, aspira a establecer un estándar de atención específico para cada individuo, ofreciendo eficacia óptima con mínima incidencia de efectos secundarios. En el futuro, el uso de nanopartículas y la terapia celular son muy prometedoras para desarrollar opciones terapéuticas precisas, que permitan reducir efectos secundarios al dirigirse específicamente a las áreas afectadas<sup>765</sup>.

De manera similar, el ensayo GO-VIVA examinó por primera vez la seguridad y eficacia de golimumab administrado por vía intravenosa en 127 pacientes pediátricos de entre 2 y <8 años con AIJ de curso poliarticular persistente que anteriormente no habían mostrado mejoría con la monoterapia de metotrexato. Según los resultados, el golimumab funciona como una opción de tratamiento eficaz para la AIJ de curso poliarticular con un buen perfil de seguridad. En total, el 84%, 80%, 70% y 47% de los pacientes tratados con golimumab alcanzaron ACR 30, 50, 70 y 90 de AIJ, respectivamente, demostrando una mejoría clínicamente relevante de los signos y síntomas de la enfermedad<sup>761</sup>.

Desde otra perspectiva, diversos estudios han registrado un descenso de la mortalidad en los pacientes con AR, especialmente después del año 2000 y se plantea la posible relación de esta reducción de la mortalidad con los cambios en el abordaje de la AR hacia un tratamiento precoz e intenso con FAME, la introducción de la terapia biológica y estrategias de tra-

*Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos y sintéticos dirigidos como los inhibidores JAK han supuesto un avance terapéutico sin precedentes en el ámbito de la artritis reumatoide, logrando no solo avances en la remisión de la enfermedad, el estado funcional y el riesgo de muerte de los pacientes, sino también logrando mejoras en su calidad de vida y aumentando las opciones de tratamiento efectivas en aquellos pacientes que no respondían adecuadamente a los tratamientos habituales.*

Yamaoka (2016)<sup>729</sup>, Burmester (2018)<sup>765</sup>, Genovese (2018)<sup>741</sup>, Wu (2018)<sup>742</sup>, Donahue (2008)<sup>731</sup>

*En los últimos años, las terapias biológicas han demostrado su efectividad en la remisión de la artritis reumatoide en la práctica clínica real. Además, se ha ampliado la indicación de los inhibidores JAK para formas de artritis juvenil, donde logran mejorar los signos y síntomas de la enfermedad. Gracias a las terapias biológicas y sintéticas dirigidas estos pacientes han podido ver reducidas las dificultades en su vida diaria.*

Nikiphorou (2021)<sup>735</sup>; Feist (2022)<sup>736</sup> ; Sholter (2022)<sup>746</sup> ; Ruperto (2021)<sup>760</sup>; McIntosh (2023)<sup>761</sup>

## PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel con un curso clínico variable y crónico, caracterizada por recaídas y remisiones impredecibles, pudiendo asociarse a artritis en un 30% de los pacientes<sup>766</sup>. Puede manifestarse a cualquier edad, con dos picos de incidencia entre los 20-30 años y los 50-60 años, y un 10-15% de casos nuevos en niños menores de 10 años<sup>767</sup>. Sus causas incluyen factores genéticos y ambientales como estrés o infecciones<sup>768</sup>. Presenta diversas formas clínicas, siendo la más común la psoriasis en placas (90% de los casos), caracterizada por placas rojizas cubiertas de escamas<sup>769</sup>. A menudo progresiva, afecta áreas como el tronco, extremidades y cuero cabelludo, causando picazón y afectando significativamente la calidad de vida en casos moderados a graves<sup>770,771</sup>.

A nivel global, más de 60 millones de personas padecen psoriasis<sup>767</sup>. En España, se estima que hay alrededor de 900.000 pacientes adultos con psoriasis, de los cuales el 90% presentan psoriasis en placas y aproximadamente el 29% tienen formas moderadas a graves<sup>772</sup>.

El objetivo del tratamiento es conseguir un control mantenido de la afectación cutánea, así como el control de la inflamación sistémica a largo plazo, la prevención de la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas y la mejora de la calidad de vida<sup>773,774</sup>. A nivel cutáneo, el objetivo es conseguir mantener a largo plazo un aclaramiento completo o casi completo de la piel, o en su defecto una mínima afectación localizada<sup>775</sup>.

El parámetro más aceptado para medirlo es el Índice del Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés)<sup>776</sup>. La escala PASI mide la superficie afectada y su gravedad (eritema, induración y descamación) en cada zona corporal. La respuesta PASI 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejora (reducción) en la puntuación basal del PASI  $\geq 75\%$  y  $\geq 90\%$ , respectivamente. Un PASI100 significa un aclaramiento completo de las lesiones. Tradicionalmente, el indicador más utilizado en los ensayos clínicos es el

PASI 75, que significa una reducción del 75% en el área afectada por la psoriasis, pero actualmente el objetivo principal del tratamiento es obtener un PASI 90 o 100<sup>776</sup>.

La Evaluación Global del Médico (PGA, por sus siglas en inglés) es otra herramienta comúnmente empleada en los ensayos clínicos para evaluar la gravedad de la psoriasis de manera integral desde la perspectiva del médico. La escala del PGA varía de 0 a 5, donde 0 indica una piel clara (sin enfermedad) y los valores superiores representan niveles crecientes de gravedad, siendo 1 o 2 indicativos de enfermedad muy leve o leve, y 4 o 5 de enfermedad grave. Los médicos utilizan el PGA para evaluar globalmente la severidad de las lesiones psoriásicas basándose en el eritema, la induración y la descamación de la piel. En ensayos clínicos, se considera que se ha alcanzado una respuesta terapéutica significativa cuando los pacientes logran un PGA de 0 o 1, lo que indica un aclaramiento completo o casi completo de la piel<sup>776</sup>.

Otro de los objetivos es evitar, en la medida de lo posible, los efectos secundarios de los tratamientos y mejorar la calidad de vida. Desde el punto de vista de los pacientes, figuran la eliminación de los síntomas, la no afectación de su vida diaria, la conveniencia del tratamiento y una mejora en su situación emocional<sup>776,777</sup>.

El tratamiento de la psoriasis ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas. Esta evolución en los enfoques terapéuticos constituye un destacado ejemplo de éxito en la investigación traslacional, donde una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad ha impulsado el desarrollo de terapias específicas con una precisión creciente<sup>778</sup>.

La determinación de la gravedad de la psoriasis, que incluye factores como la extensión de la enfermedad, la localización de las lesiones, el grado de inflamación y el impacto en la calidad de vida, es crucial para decidir el enfoque terapéutico. En la segunda mitad del siglo XX, se lograron avances significativos en el tratamiento de la psoriasis. Esto incluyó la introducción de terapias sistémicas convencionales como el metotrexato y la ciclosporina, así como tratamientos tópicos y la fototerapia. Además, se desarrollaron terapias orales como los ésteres de ácido fumárico<sup>778</sup>.

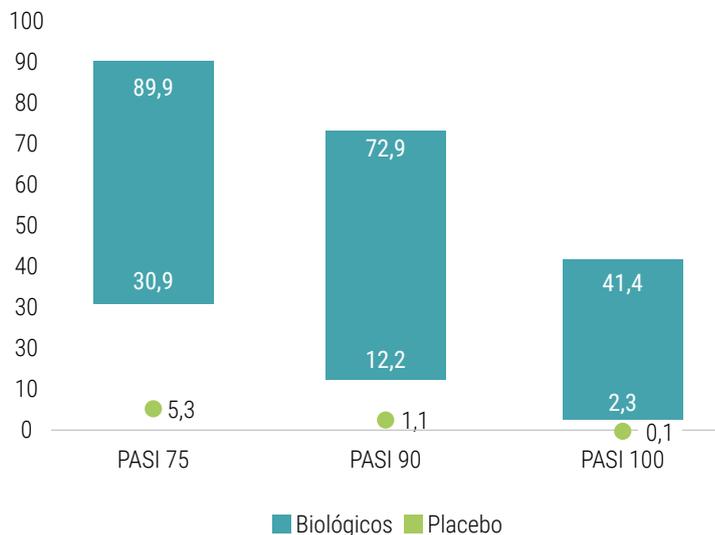
En la actualidad, el tratamiento de la psoriasis leve o de extensión limitada se realiza predominantemente mediante terapias tópicos debido a su seguridad y buena tolerancia. Los glucocorticoides tópicos y los derivados de la vitamina D, o su combinación, son preferidos<sup>779</sup>. Sin embargo, en casos donde la psoriasis no puede ser controlada con tratamientos tópicos, afecta áreas de compromiso funcional o está asociada con artritis psoriásica, puede ser necesario recurrir a terapias sistémicas convencionales. Estas terapias a veces se combinan con fototerapia, que incluye radiación ultravioleta A, ultravioleta B o ultravioleta B de banda estrecha<sup>780</sup>.

A partir de los años 2000, la introducción de terapias biológicas, como los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión del receptor, ha revolucionado el tratamiento de la psoriasis moderada a grave. Estos biológicos se dirigen a componentes específicos del sistema inmunológico relacionados con la patogénesis de la enfermedad. Los primeros biológicos, desarrollados entre 2000 y 2005, como infliximab, etanercept y adalimumab, inhiben el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), una citocina clave en enfermedades mediadas por el sistema inmunológico<sup>778</sup>.

Posteriormente, se introdujo el certolizumab pegol. En 2009, se lanzó el primer inhibidor de las interleucinas (IL) 12/23, ustekinumab. La comprensión de que la psoriasis es una enfermedad mediada por IL-23 e IL-17 llevó al desarrollo de inhibidores más avanzados de IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab) y de IL-23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab). Además, el deucravacitinib, un inhibidor selectivo de la tirosina-quinasa 2 (TYK2), ha sido recientemente autorizado para su uso<sup>778</sup>.

La efectividad de los tratamientos biológicos, que en general se utilizan como terapia de segunda línea<sup>780</sup>, ha sido demostrada en varios ensayos clínicos. El rango de pacientes que alcanzan un PASI75 en hasta 16 sema-

**FIGURA 182. EFICACIA A 16 SEMANAS DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE, % DE PACIENTES QUE LOGRAN GRADOS ESPECÍFICOS DE ACLARAMIENTO**

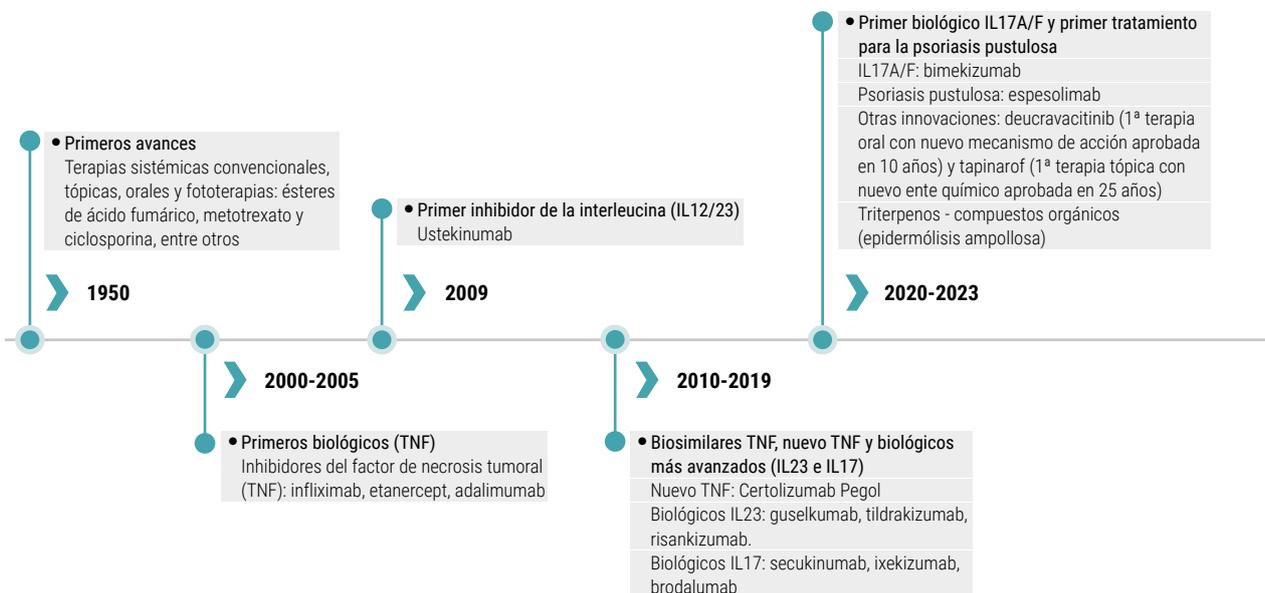


Fuente: Elaboración propia a partir de Armstrong (2015)<sup>781</sup>

nas varía del 31% al 90%. Asimismo, el rango de pacientes que logran un aclaramiento casi completo (PASI90) con estos medicamentos oscila entre el 12% y el 73%. Por último, la proporción de pacientes que alcanza un aclaramiento completo (PASI100) después de usar estas terapias varía del 2% al 41% (Figura 182)<sup>781</sup>.

Entre 2020 y 2023, la EMA y la FDA han aprobado cuatro nuevas sustancias para el tratamiento de la psoriasis. Estas incluyen **bimekizumab** (EMA: 2021; FDA: 2023), el primer biológico IL17A/F para tratar la psoriasis en placas; **espesolimab** (EMA y FDA: 2022), el primer tratamiento para la psoriasis pustulosa; **deucravacitinib** (EMA: 2023; FDA: 2022), la primera terapia oral con un nuevo mecanismo de acción aprobada en una década; y **tapinarof** (FDA: 2022), la primera terapia tópica con un nuevo compuesto químico aprobada en 25 años (Figura 183).

**FIGURA 183. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA PSORIASIS**



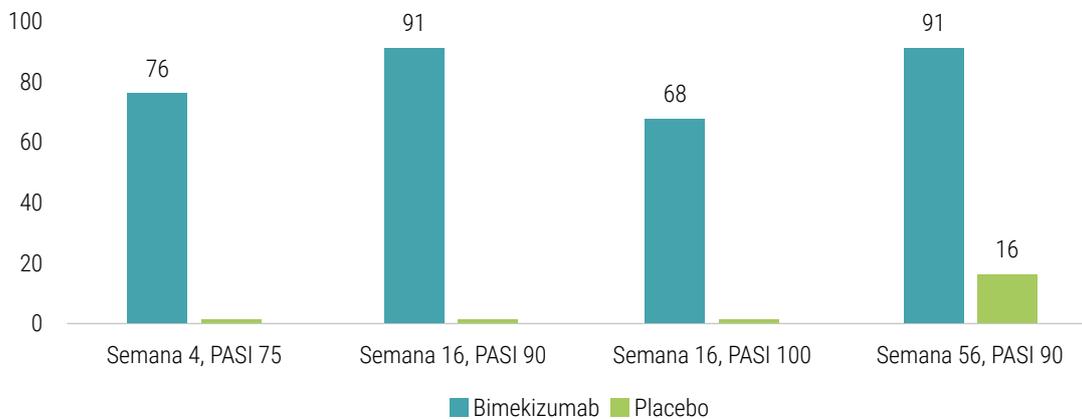
Fuentes: Reid (2020)<sup>778</sup>, EMA (2020<sup>361</sup>, 2021<sup>362</sup>, 2022<sup>363</sup>, 2023<sup>364</sup>) y FDA (2020<sup>365</sup>, 2021<sup>366</sup>, 2022<sup>367</sup>, 2023<sup>404</sup>)

**Bimekizumab** es un anticuerpo monoclonal IgG1 que inhibe de forma selectiva tanto la IL-17A como la IL-17F, dos citocinas fundamentales en la mediación de procesos inflamatorios<sup>782</sup>. Está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a recibir tratamiento sistémico.

En su estudio pivotal frente a placebo (BE READY), se demostró que bimekizumab es un fármaco que proporciona un alto grado de aclaramiento de manera rápida y sostenida en el tiempo. A la semana 4, tras una dosis

de bimekizumab, el 76% (n=265) de los pacientes tratados alcanzaron un grado de aclaramiento de las lesiones  $\geq 75\%$  (PASI 75), en contraste con solo un paciente en el grupo de placebo (1%). A la semana 16, el 91% (n=317) de los pacientes tratados con bimekizumab lograron un grado de aclaramiento casi completo (PASI 90), en comparación con solo un paciente (1%) en el grupo de placebo ( $p < 0,0001$ ). Además, el 68% (n=238) de los pacientes tratados con bimekizumab alcanzaron un grado de aclaramiento completo (PASI 100), en contraste con solo un paciente (1%) en el grupo de placebo ( $p < 0,0001$ ). De los pacientes tratados con bimekizumab que alcanzaron un PASI 90 en la semana 16 y que se sometieron a una nueva aleatorización (asignados nuevamente a grupos de bimekizumab y placebo), la proporción de pacientes que alcanzaron un PASI 90 en la semana 56 fue significativamente mayor en el grupo tratado con bimekizumab (91%) en comparación con el grupo de placebo (16%) (Figura 184)<sup>783</sup>.

**FIGURA 184. EFICACIA DE BIMEKIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE, SEMANAS 4, 16 Y 56, % DE PACIENTES QUE LOGRARON GRADO DE ACLARAMIENTO**



**Nota:** Los pacientes del grupo placebo de la semana 56 recibieron bimekizumab hasta la semana 16.

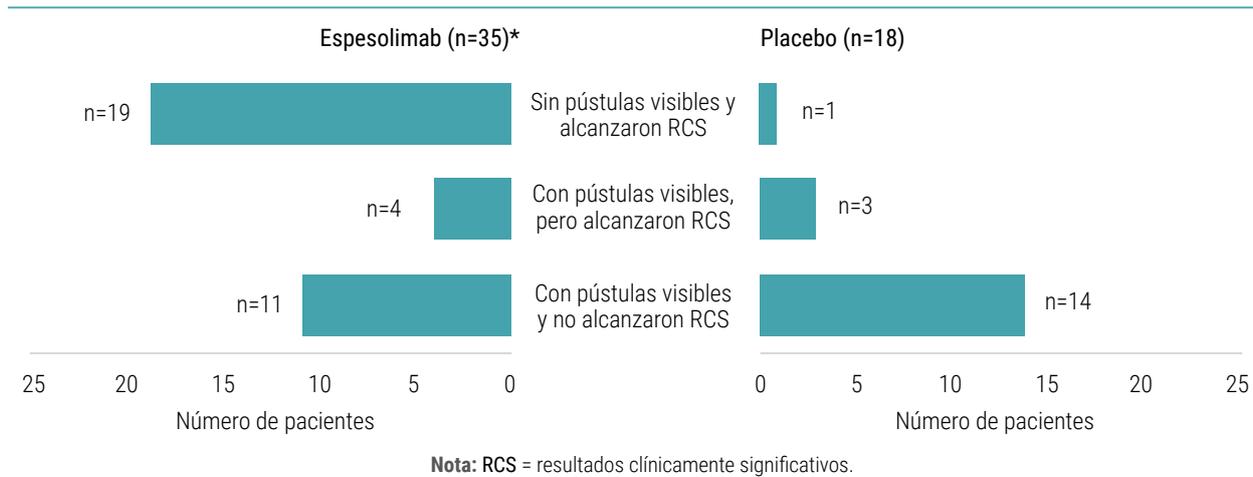
**Fuente:** Gordon (2021)<sup>783</sup>

En este mismo ensayo clínico, bimekizumab demostró no solo una eficacia notable en el aclaramiento de las lesiones de psoriasis, sino también una mejora significativa en la CVRS de los pacientes. A la semana 16, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con bimekizumab reportó que la psoriasis no afectaba a su CVRS, con un 76% de los pacientes alcanzando una puntuación DLQI de 0-1, en comparación con solo el 6% de los pacientes que recibieron placebo ( $p < 0,0001$ )<sup>783</sup>.

Espesolimab es un fármaco que modula el sistema inmunológico. Se emplea en adultos para tratar los brotes de psoriasis pustulosa generalizada, una afección inflamatoria de la piel que se caracteriza por la aparición de pústulas (lesiones llenas de pus) en áreas extensas de la dermis.

Un estudio pivotal, en el que participaron 53 adultos con brotes de psoriasis pustulosa generalizada de intensidad moderada a grave, demostró la superioridad de espesolimab frente al placebo en la mejoría de los síntomas de la enfermedad. Después de una semana, el 54% (19 de 35) de los pacientes que recibieron una dosis única de espesolimab no presentaban pústulas visibles, en contraste con el 6% (1 de 18) de los pacientes que recibieron placebo. Estos resultados se evaluaron utilizando la subpuntuación de pustulación del GPPGA (una medida de la gravedad de las pústulas) (Figura 185)<sup>784</sup>.

**FIGURA 185. EFICACIA DE ESPESOLIMAB FRENTE EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON PSORIASIS PUSTULOSA GENERALIZADA DE INTENSIDAD MODERADA A GRAVE, SEMANAS 1, SEGÚN VISIBILIDAD DE PÚSTULAS**



Fuente: Elewski (2023)<sup>784</sup>

**Deucravacitinib** marca un hito como la primera terapia oral con un innovador mecanismo de acción aprobada en una década para tratar a adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica. En uno de los estudios pivotaes en los que participaron pacientes con esta condición, se comparó deucravacitinib con placebo. Los resultados revelaron una notable mejoría en los síntomas de los pacientes tras 16 semanas de tratamiento. El 58,4% de los pacientes tratados con deucravacitinib lograron un PASI75, en comparación con 12,7% de aquellos que recibieron placebo ( $P < 0,0001$ )<sup>785</sup>.

**Tapinarof**, por su parte, representa la primera terapia tópica con un nuevo compuesto químico aprobada por la FDA en los últimos 25 años<sup>iii</sup>. Su eficacia ha sido demostrada en dos amplios ensayos de fase III de 12 semanas, conocidos como PSOARING 1 y 2. Estos ensayos revelaron que entre el 35,4% y el 40,2% de los pacientes que utilizaron la crema de tapinarof al 1% lograron alcanzar el criterio de valoración principal (que consistía en una Evaluación Global del Médico de 0 o 1 y una disminución de  $\geq 2$ -5 puntos en la semana 12), en comparación con el 6,0%-6,3% para el grupo que utilizó la crema vehículo (similar al placebo utilizado en ensayos con pastillas o inyecciones), respectivamente<sup>786</sup>.

Diversos estudios han corroborado la traslación del aclaramiento de las lesiones a una mejor calidad de vida de los pacientes. Así, según un trabajo, los pacientes con psoriasis que mantienen un aclaramiento completo (PASI100) obtienen mejores puntuaciones en los índices de calidad de vida DLQI y PSS a corto y largo plazo y mayores mejoras a largo plazo, frente a los pacientes con PASI90-99 y PASI75-89. En estos grupos, el 91%, el 75% y el 43% informaron de un DLQI = 0/1 (ningún efecto sobre la CVRS), y el 83%, el 49% y el 21% informaron de un PSS = 0 (ningún síntoma) a largo plazo, respectivamente (todas las  $p < 0,05$ )<sup>787</sup>. En otro caso, de los pacientes con aclaramiento cutáneo completo (sPGA de 0), el 61,4-91,1% declararon un DLQI de 0, lo que indica que la psoriasis no tiene un impacto detectable en la calidad de vida, en comparación con el 45,7-48,3% que estaban casi aclarados. Los pacientes que estaban completamente limpios consideraban que la psoriasis afectaba menos a sus actividades de ocio y a su vida diaria<sup>788</sup>.

*Las terapias biológicas introducidas en los años 2000 permitieron que entre 4 y 7 de cada 10 pacientes con psoriasis moderada a grave lograsen aclaramiento completo o casi completo de sus lesiones en la piel.*

Armstrong (2015)<sup>781</sup>, Reid (2020)<sup>778</sup>

iii No aprobada por la EMA hasta la fecha de la redacción de este apartado.

En los años recientes se ha ampliado el arsenal terapéutico disponible para la psoriasis moderada a grave, mejorando el grado de aclaramiento alcanzado, su rapidez y persistencia en el tiempo. Esto ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes. Además, se aprobó por primera vez un tratamiento para la psoriasis pustulosa.

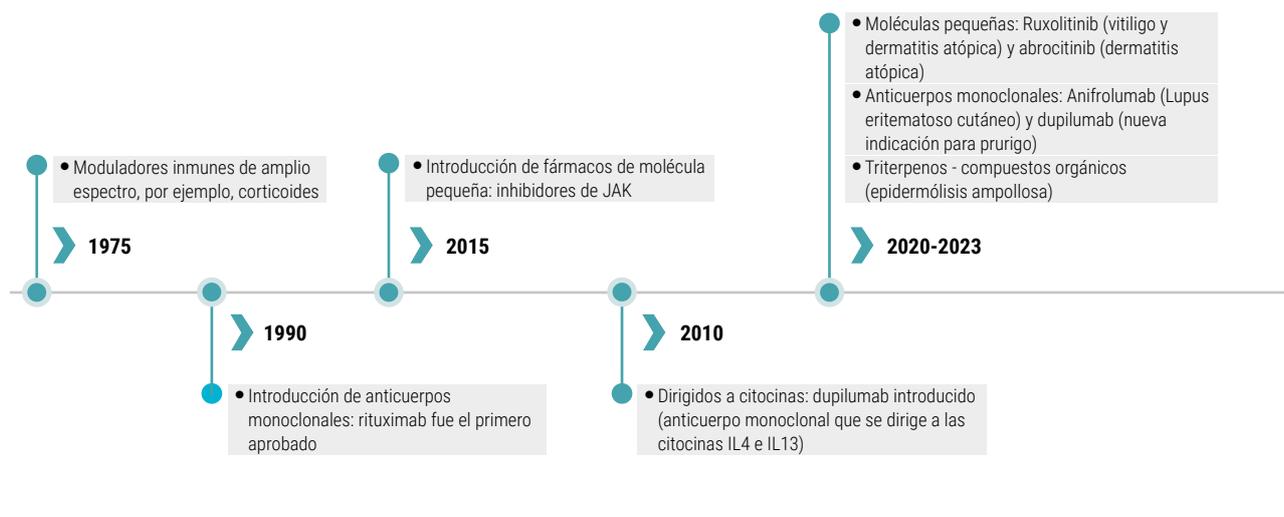
Gordon (2021)<sup>783</sup> ●, Elewski (2023)<sup>784</sup> ●

### OTRAS ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS DERMATOLÓGICAS

Las enfermedades autoinmunes son trastornos en los que el sistema inmunológico, encargado de defender al cuerpo contra infecciones y daños, comienza a atacar erróneamente a las células, tejidos u órganos propios del organismo<sup>789</sup>. Afectan aproximadamente al 5% de la población, siendo más comunes entre las mujeres. Por su parte, las enfermedades autoinmunes dermatológicas son aquellas que afectan específicamente a la piel y sus estructuras. Estas condiciones pueden presentarse en diversas formas, como erupciones cutáneas, ampollas, lesiones y cambios en la pigmentación. Algunas de las enfermedades autoinmunes dermatológicas que abordaremos en este apartado incluyen el vitíligo, la dermatitis atópica, el lupus eritematoso cutáneo y el prurigo nodular<sup>iv</sup>. Estas enfermedades pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y requieren un manejo clínico adecuado para controlar los síntomas y prevenir complicaciones<sup>789</sup>.

El tratamiento de las enfermedades autoinmunes de la piel depende de la condición específica. El arsenal de tratamientos tradicionales, basado en inmunomoduladores de amplio espectro, ha evolucionado gracias a la introducción de agentes con alta especificidad, surgidos de la biotecnología monoclonal y molecular y la síntesis de moléculas pequeñas altamente dirigidas. Sin embargo, su manejo a menudo sigue siendo un desafío debido a su compleja patogénesis y diversa gama de manifestaciones clínicas<sup>790</sup>.

**FIGURA 186. EVOLUCIÓN DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS PARA LAS ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS DERMATOLÓGICAS**



Fuente: Elaboración propia a partir de McInnes (2021)<sup>791</sup> y Alaibac (2023)<sup>790</sup>

<sup>iv</sup> No se abordaron otras enfermedades como el penfigoide, la dermatitis herpetiforme, la esclerodermia/morfea, la vasculitis, entre otras. Esto se debe a que no cuentan con tratamientos farmacológicos disponibles, o bien debido a sus múltiples ramificaciones y subtipos, lo que dificultaría su explicación, o al nivel de evidencia publicado sobre los tratamientos existentes.

### Vitíligo

El vitíligo es un trastorno cutáneo adquirido causado por una pérdida de pigmentación. Se caracteriza por parches despigmentados bien delimitados que resultan de la pérdida funcional o disminución del número de melanocitos en la mucosa, epidermis y otros tejidos. El vitíligo puede ocurrir en personas de cualquier edad o género y afecta al 0,5%–2% de la población mundial. Se estima que la prevalencia del vitíligo es del 0,76%–1,11% en los Estados Unidos, 1,6% en Europa y alrededor del 2,0% en España<sup>792,793</sup>.

Aunque el vitíligo no pone en riesgo la vida del paciente, puede ser estigmatizante debido a la diferencia de color entre la lesión y la piel normal, lo que causa trastornos psicológicos, aumenta el riesgo de trastornos psiquiátricos y estrés social, y afecta a la calidad de vida de los pacientes, especialmente en edad infantil y adolescencia. Además, el vitíligo supone una carga social sustancial, incluidos los costes directos destinados a los servicios de atención sanitaria del vitíligo y los costes indirectos debido al absentismo<sup>792</sup>.

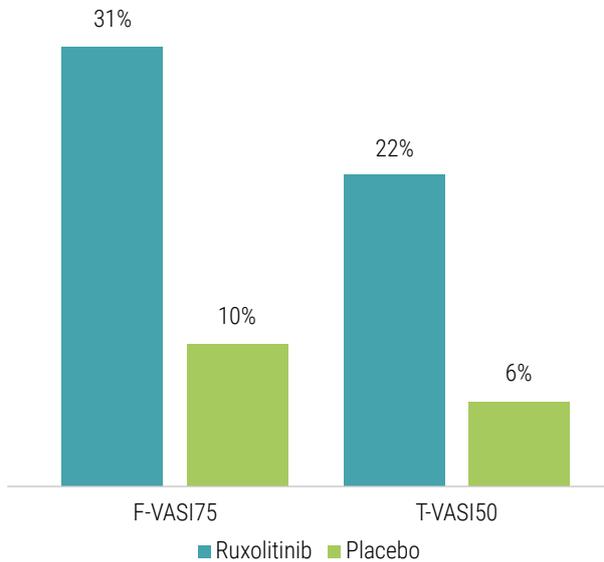
En términos generales, los tratamientos incluyen el uso de esteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus), que son más adecuados en el tratamiento de casos de la enfermedad limitada, por lo general cuando afecta hasta un 10% de la superficie corporal (SC). Los tratamientos de segunda línea implican fototerapia (con NB-UVB y PUVA) y el uso de esteroides sistémicos. En etapas más avanzadas, se consideran opciones de tratamiento de última línea como las técnicas quirúrgicas de injerto y los tratamientos despigmentantes<sup>792</sup>.

La terapia combinada con tacrolimus tópico muestra ser efectiva en el tratamiento del vitíligo, especialmente en lesiones sobre prominencias óseas. Diversos estudios indican que esta combinación logra una repigmentación significativa en comparación con terapias individuales (repigmentación de al menos 75% en el 50% de los pacientes con tacrolimus + EL vs. 19% en los tratados solo con EL), con resultados destacados en áreas corporales usualmente resistentes a la radiación UV (reducción de las lesiones en 42% de los pacientes con tacrolimus + NB-UVB, vs. 29% de los pacientes solo con la NB-UVB). Además, el tacrolimus demuestra eficacia en lesiones faciales, aunque su efectividad puede variar según la ubicación.

Recientemente se han producido avances significativos, con la aprobación de ruxolitinib por parte de la FDA (en 2022) y la EMA (en 2023) para tratar el vitíligo no segmentario. Este fármaco actúa inhibiendo las enzimas JAK 1 y 2, las cuales están involucradas en la actividad del interferón-gamma (IFN $\gamma$ ). En el vitíligo, el IFN-gamma juega un papel en la actividad de las células del sistema inmunológico que atacan a los melanocitos. Al bloquear JAK1 y JAK2, el ruxolitinib reduce la capacidad del sistema inmunológico para atacar a los melanocitos, permitiendo así la producción de pigmento.

En los estudios que compararon ruxolitinib con placebo, se evaluaron dos aspectos principales para medir la mejoría en la repigmentación facial y corporal. Uno de ellos fue la puntuación estándar de vitíligo facial (F-VASI75), que indica una mejora de al menos el 75% en la pigmentación facial, mientras que el otro (T-VASI50) evalúa una mejora de al menos el 50% en la pigmentación corporal. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con ruxolitinib tenían una probabilidad significativamente mayor de alcanzar un F-VASI75 (RR 3,38; IC95%: 2,0 a 5,72;  $p < 0,00001$ ; I<sub>2</sub> = 14%) y un T-VASI50 (RR 2,96; IC95%: 1,96 a 4,57;  $p < 0,00001$ ; I<sub>2</sub> = 34%) en comparación con aquellos que recibieron placebo. En términos generales, aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con ruxolitinib experimentaron una mejora de al menos el 75% en la pigmentación facial después de 6 meses, en contraste con alrededor del 10% de los que recibieron placebo. Además, al menos el 22% de los pacientes tratados con ruxolitinib mostraron una mejora del 50% en la pigmentación corporal total, en comparación con el 6% de los que recibieron placebo (Figura 187)<sup>794</sup>.

**FIGURA 187. EFICACIA DE RUXOLITINIB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON VITÍLIGO NO PIGMENTARIO, 661 PACIENTES, 6 MESES, % DE PACIENTES QUE LOGRARON MEJORÍAS**



**Nota:** F-VASI75: puntuación estándar de vitiligo facial, que mide una mejoría de al menos el 75% en la pigmentación facial. T-VASI50: puntuación estándar de vitiligo corporal, que mide una mejoría de al menos el 50% en la pigmentación corporal.

**Fuente:** Ehsan (2024)<sup>794</sup>

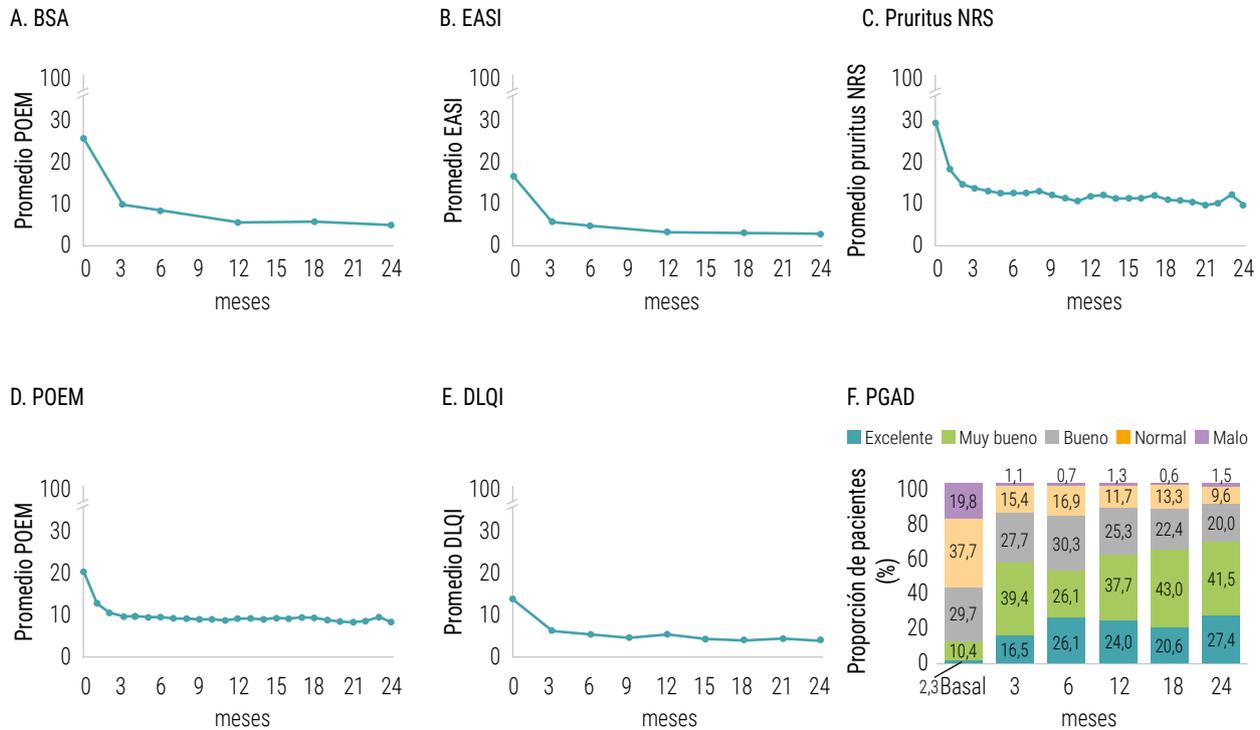
### Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA), también conocida como eczema, es una enfermedad crónica que causa inflamación, enrojecimiento e irritación de la piel. Suele comenzar en la infancia, pero puede afectar a personas de cualquier edad. Los síntomas incluyen picor intenso, enrojecimiento, hinchazón, grietas y descamación. Aunque la causa exacta es desconocida, se cree que los genes, el sistema inmunológico y el entorno desempeñan un papel importante<sup>795</sup>. Es una de las afecciones inflamatorias crónicas de la piel más comunes, afectando aproximadamente al 15-20% de los niños y al 1-3% de los adultos<sup>796</sup>.

Aunque la dermatitis atópica no tiene una cura definitiva, es manejable mediante los tratamientos apropiados. Existen diversas terapias que pueden contribuir al control de los síntomas asociados a la dermatitis atópica, incluyendo cremas esteroides tópicas, inmunosupresores sistémicos (corticosteroides orales o ciclosporina, para el tratamiento a corto plazo), fármacos dirigidos biológicos (dupilumab, tralokinumab) y JAKi (upadacitinib, baricitinib, abrocitinib)<sup>797</sup>.

Durante los últimos 15-20 años, los corticosteroides tópicos y los inhibidores de la calcineurina seguían siendo considerados los pilares de los tratamientos tópicos en el manejo de las formas leves de dermatitis atópica. Sin embargo, a pesar de su eficacia indiscutible, estos medicamentos al igual que los inmunosupresores sistémicos convencionales, no están indicados para un uso continuo a largo plazo, debido a su perfil de seguridad. Existe consenso sobre la necesidad de usar tratamiento sistémico en todos los pacientes con DA moderada-grave (paciente con eccema extenso y sequedad, prurito intenso que conduce a rascado incesante y limitación severa del sueño y la actividad diaria) en los que las lesiones y/o el prurito no se controlen con tratamiento tópico, asociado o no a fototerapia UV de banda estrecha (UVB-BE)<sup>798</sup>.

El anticuerpo monoclonal dupilumab, dirigido a las citocinas IL4 e IL13 y lanzado en 2017, ha demostrado ofrecer una variedad de beneficios a largo plazo a los pacientes con dermatitis atópica en la práctica clínica real. En un estudio de registro que incluyó a más de 600 pacientes y con un seguimiento medio de 18 meses, se observaron mejoras rápidas y sostenidas en los signos, síntomas y calidad de vida de la dermatitis atópica con el tratamiento de dupilumab, como se ilustra en la (Figura 188)<sup>799</sup> ○.

**FIGURA 188. MEJORA DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA DA, DE LA CALIDAD DE VIDA Y DE LA PERSPECTIVA DE LA ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES TRATADOS CON DUPILUMAB CON RESPECTO A LA SITUACIÓN BASAL**

**abreviaturas:** BSA: superficie corporal, DLQI: índice de calidad de vida dermatológica, EASI: índice de área y gravedad del eczema, NRS: escala de calificación numérica, POEM: medida del eczema orientada al paciente, PGAD: evaluación global del paciente de la enfermedad:

Fuente: Simpson (2024)<sup>799</sup>

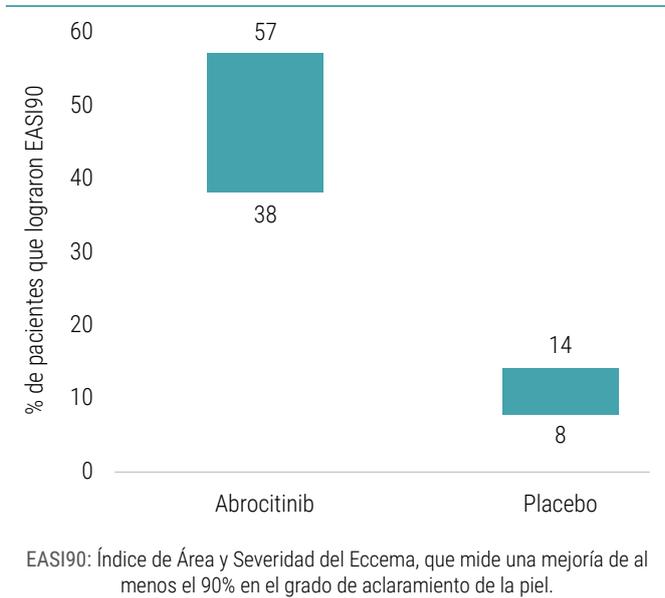
Entre 2020 y 2023, se han aprobado dos nuevos medicamentos para tratar la dermatitis atópica, como son ruxolitinib (por la FDA en 2021) y abrocitinib (por la EMA en 2021 y por la FDA en 2022).

Ruxolitinib es un inhibidor de JAK indicado en Estados Unidos para el tratamiento tópico a corto plazo y no continuo de la dermatitis atópica leve a moderada en pacientes no inmunocomprometidos de 12 años en adelante, cuya enfermedad no está adecuadamente controlada con terapias tópicas recetadas o cuando esas terapias no son aconsejables. Con este fármaco, entre el 62% y el 67% de los pacientes lograron un aclaramiento completo o casi completo de la piel, medido por el Índice de Evaluación Global del Investigador (IGA 0/1), después de dos meses de tratamiento, en comparación con entre el 22% y el 24% de los pacientes con placebo<sup>800</sup>.

Por su parte, abrocitinib, utilizado para tratar la dermatitis atópica moderada a grave en adultos, se administra a pacientes para los cuales no es viable un tratamiento tópico o cuando los resultados del tratamiento han sido insuficientes. Este medicamento bloquea la acción de las enzimas conocidas como cinasas Janus, que desempeñan un papel importante en el proceso inflamatorio asociado con la dermatitis atópica. Al bloquear estas enzimas, abrocitinib contribuye a reducir el picor y la inflamación de la piel. En estudios pivotaes y observacionales en la práctica clínica habitual, entre el 38% y el 57% de los pacientes tratados con abrocitinib presentaron una piel libre o casi libre de lesiones, según lo medido por el Índice de Área y Severidad del Eczema (EASI90), en comparación con entre el 8% y el 14% en el grupo placebo. En otras palabras, abrocitinib aumentaba en 3,3 veces la probabilidad de los pacientes de lograr un aclaramiento completo o casi completo de las lesiones en comparación con el placebo (Figura 189)<sup>801,802</sup>.

Diversos estudios también han corroborado la traslación del aclaramiento de las lesiones a una mejor calidad de vida de los pacientes con DA. Por ejemplo, según un estudio en vida real, la proporción de pacientes que notificaron un POEM 0-2 y un DLQI 0/1 fue mayor entre los que no presentaban picor o presentaban un picor mínimo (73%

**FIGURA 189. EFICACIA DE ABROCITINIB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA, % DE PACIENTES QUE LOGRARON ACLARAMIENTO COMPLETO O CASI COMPLETO DE LA PIEL**



Fuente: Elaboración propia a partir de Zheng (2023)<sup>801</sup> y Kamphuis (2024)<sup>802</sup>

POEM 0-2; 72% DLQI 0/1) y tenían la piel clara o casi clara (46% POEM 0-2; 45% DLQI 0/1)<sup>803</sup>.

**Lupus eritematoso cutáneo**

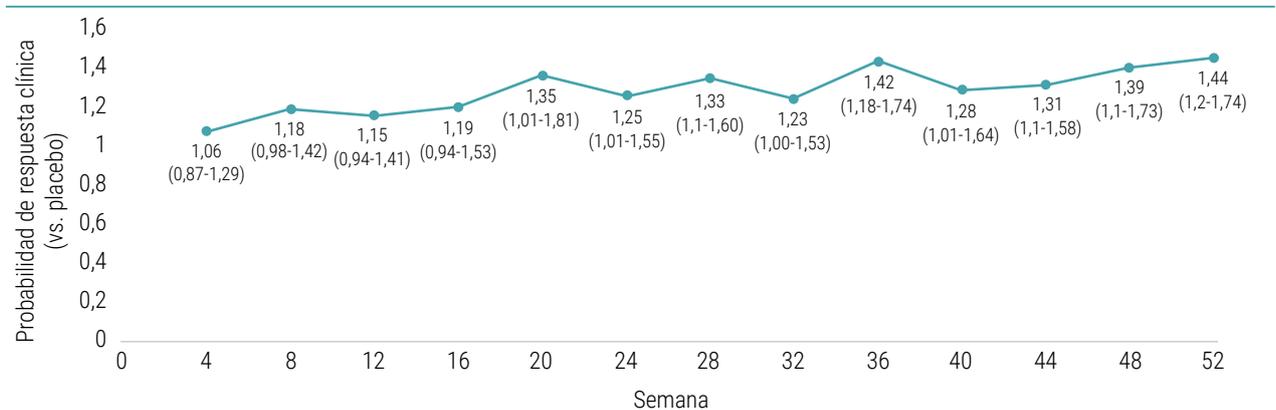
El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es un grupo diverso de trastornos autoinmunes del tejido conectivo localizados en la piel que pueden estar asociados con el lupus eritematoso sistémico (LES) en diversos grados. Se clasifica en distintos tipos, que son agudo, subagudo, intermitente, o crónico. El LEC tiene una prevalencia de 73 casos por cada 100.000 personas<sup>804</sup>. Al igual que con el LES, hay una marcada predominancia femenina y afecta particularmente a mujeres de 20 a 50 años. Sin embargo, todos los grupos de edad y ambos sexos pueden verse afectados. Hasta el 75% de los pacientes con LES desarrollan signos cutáneos, y hasta un 50% de los pacientes con LES desarrollan manifestaciones renales<sup>804,805</sup>.

El tratamiento del lupus eritematoso incluye terapia local (esteroides tópicos, esteroides intralesionales) y terapia sistémica (antimaláricos, generalmente hidroxicloroquina; moduladores inmunológicos como metotrexato, micofenolato, dapsona, ciclosporina; corticosteroides sistémicos; belimumab; y anifrolumab, un bloqueador de la subunidad 1 del receptor del interferón de tipo I)<sup>804</sup>.

El tratamiento del lupus eritematoso incluye terapia local (esteroides tópicos, esteroides intralesionales) y terapia sistémica (antimaláricos, generalmente hidroxicloroquina; moduladores inmunológicos como metotrexato, micofenolato, dapsona, ciclosporina; corticosteroides sistémicos; belimumab; y anifrolumab, un bloqueador de la subunidad 1 del receptor del interferón de tipo I)<sup>804</sup>.

El lupus puede ser una fuente continua de malestar, sin embargo, con el tratamiento adecuado y un seguimiento clínico frecuente, se estima que entre el 80 y el 90 por ciento de las personas con lupus tendrán una expectativa de vida normal<sup>806</sup>. Un ejemplo de tratamiento que produce beneficios a pacientes con LEC (con o sin LES) se evidencia en el uso de belimumab, un fármaco aprobado por la EMA en 2011, y para el que se ha observado que su uso se asocia con una sólida respuesta clínica del 44%, con un riesgo de recaída un 49% menor durante un año de tratamiento en comparación con aquellos que no utilizan este medicamento (OR: 0,51 [IC 95%, 0,31-0,84]; P <0,001, I<sup>2</sup>=0%)<sup>807,808</sup>. La respuesta clínica se observó por primera vez después de 20 semanas de iniciar el tratamiento con una respuesta clínica sostenida a partir de entonces que alcanzó su punto máximo al año (Figura 190)<sup>808</sup>.

**FIGURA 190. EFICACIA DE BELIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO, PROBABILIDAD DE RESPUESTA CLÍNICA FRENTE A PLACEBO**



Fuente: Kneeland (2022)<sup>808</sup>

Además, recientemente se ha aprobado un nuevo fármaco como tratamiento adyuvante en adultos con LES, el anifrolumab, que demostró reducir la actividad de la enfermedad entre 47%-48% frente al 30%-32% de los pacientes con placebo<sup>809</sup>.

### Prurigo nodular

El prurigo nodular (PN) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y pruriginosa caracterizada por numerosos nódulos hiperqueratósicos distribuidos simétricamente, más comúnmente en las superficies extensoras de las extremidades y el tronco. El PN es una condición relativamente rara, con una prevalencia estimada de 72 por cada 100.000 individuos, siendo la mayoría entre 51 y 65 años de edad<sup>810</sup>. El PN fue caracterizado por primera vez a principios del siglo XX. La afección está asociada con mayores tasas de trastornos de salud mental, endocrinos, cardiovasculares y renales, así como con VIH y malignidad<sup>810</sup>.

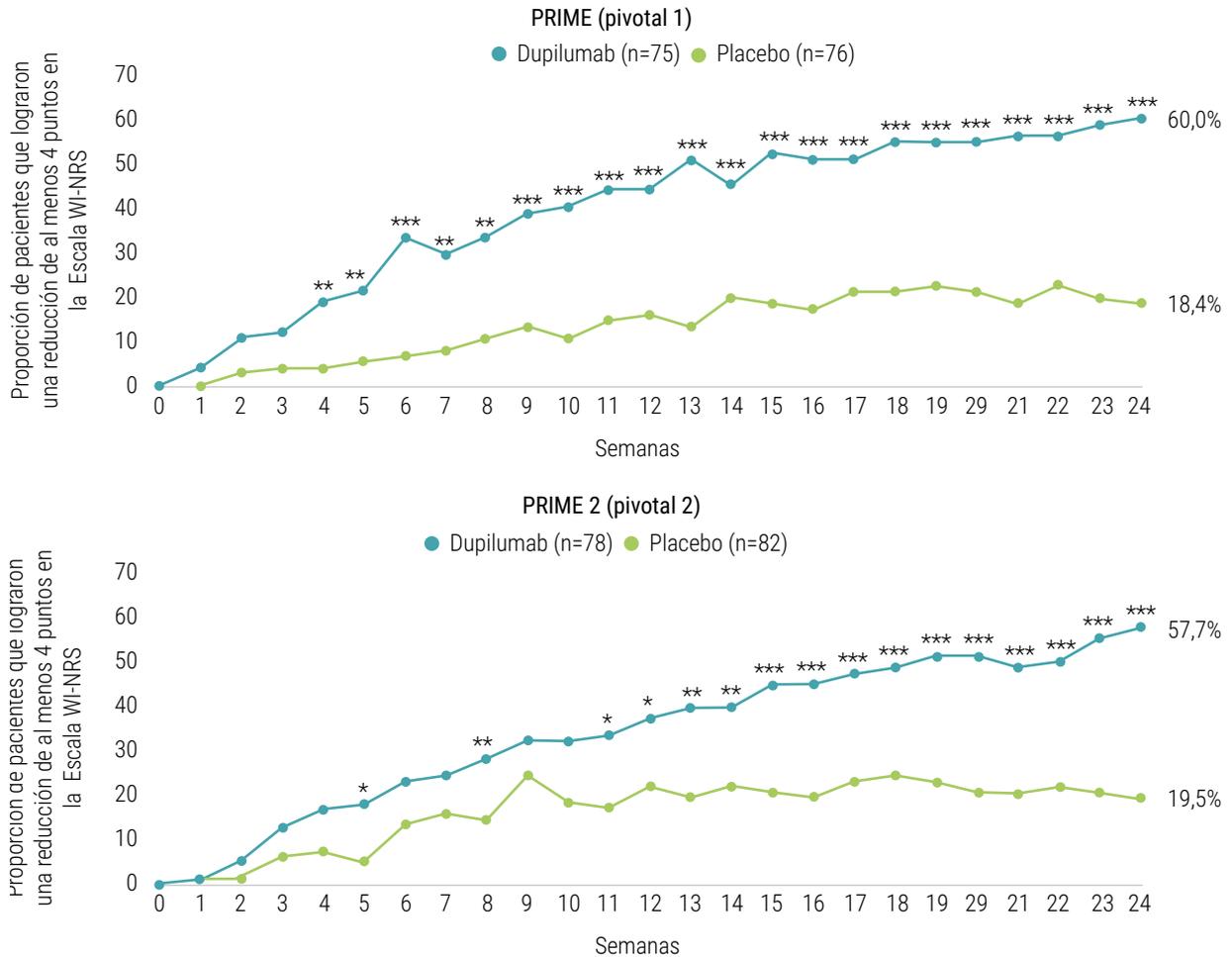
Los tratamientos para el prurigo nodular están orientados a detener el picor de la piel e incluyen corticosteroides tópicos, pomada de tacrolimus al 0,1%, emolientes, antihistamínicos, fototerapia, tratamientos inmunosupresores sistémicos (corticoides orales o ciclosporina), y fármacos biológicos (nemolizumab, dupilumab)<sup>811</sup>.

Los beneficios de los diversos tratamientos para esta condición son impredecibles. Los corticosteroides y los inhibidores de la calcineurina no han sido efectivos en casos moderados a graves, aunque pueden proporcionar alivio para algunos síntomas. Los inmunosupresores pueden ser utilizados como terapias sistémicas, pero no abordan los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. La fototerapia ultravioleta podría ser beneficiosa en pacientes mayores que toman varios medicamentos, aunque no existe un tratamiento estándar establecido<sup>812</sup>.

La aprobación por la FDA de Estados Unidos de nemolizumab en 2019 ha arrojado datos prometedores al dirigirse a la IL-31 y su receptor IL-31RA. En pacientes con una puntuación de 7-8 de 10 en la escala de gravedad de la enfermedad, se ha observado una reducción de más del 50% después de 4 semanas de tratamiento, en comparación con el 20% en pacientes sin tratamiento. También se han registrado mejoras en la calidad del sueño y de vida, así como una disminución en el número de lesiones<sup>812</sup>.

En 2022, tanto la FDA como la EMA aprobaron el uso de dupilumab para tratar el prurigo nodular de moderado a grave en adultos. Este fármaco puede emplearse tanto de forma independiente como en combinación con corticosteroides tópicos. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal diseñado para bloquear los receptores de IL-4 y IL-13. Después de seis meses de tratamiento, se observó que entre el 58% y el 60% de los pacientes experimentaron mejoras significativas en sus síntomas, lo cual se evaluó mediante una reducción de al menos 4 puntos en la Escala Numérica de Calificación de Picazón más Intensa (WI-NRS), en comparación con el 18% y el 19% de los pacientes que recibieron placebo (Figura 191)<sup>813</sup> .

**FIGURA 191. EFICACIA DE DUPILUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON PRURIGO NODULAR, % DE PACIENTES QUE LOGRAN MEJORAS SIGNIFICATIVAS EN SUS SÍNTOMAS**



Fuente: Yosipovitch (2023)<sup>813</sup> ●

*Tradicionalmente, los tratamientos para las enfermedades inmunomediadas dermatológicas se basaban en inmunomoduladores de amplio espectro, con limitaciones en eficacia y seguridad. La introducción de otros agentes, como anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas demostraron mejoras clínicas significativas.*

Alaibac (2023)<sup>790</sup>, Simpson (2024)<sup>799</sup> ●, Li (2024)<sup>792</sup>

*Los fármacos aprobados en los años recientes ofrecen una mayor especificidad y eficacia en el control de enfermedades dermatológicas autoinmunes y se asocian a mejoras en la calidad de vida de los pacientes, al reducir la carga de enfermedad y minimizar los efectos secundarios asociados con los tratamientos menos específicos y más invasivos, como los corticosteroides sistémicos.*

Yosipovitch (2023)<sup>813</sup> ●, Zheng (2023)<sup>801</sup>, Ehsan (2024)<sup>794</sup>, Kamphuis (2024)<sup>802</sup>

## ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESINALES

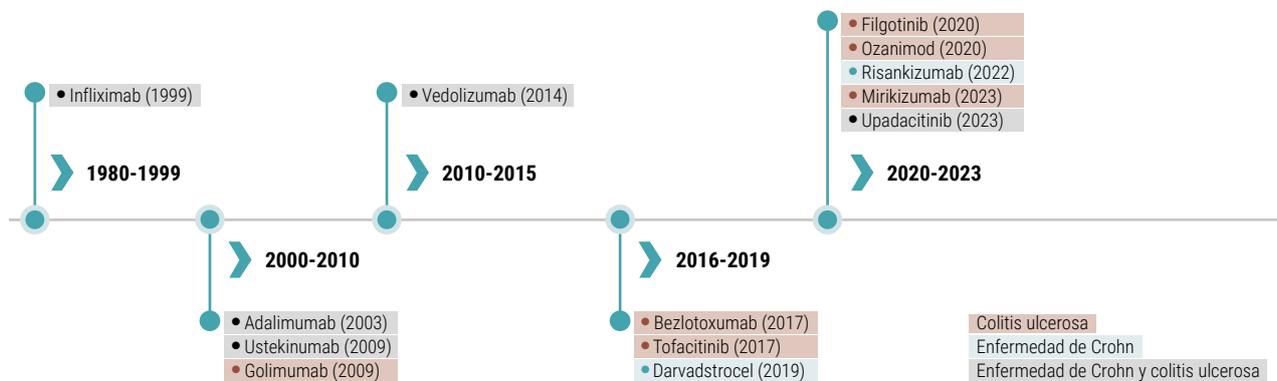
Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son una serie de patologías que se caracterizan por producir inflamación y lesiones a través del tracto gastro-intestinal, afectando principalmente al intestino<sup>814,815</sup>. Además de estas lesiones, las EII pueden producir complicaciones extraintestinales, como complicaciones musculoesqueléticas (en el 20-30% de los pacientes aproximadamente)<sup>816</sup>, cutáneas (aproximadamente 10-20%)<sup>817</sup>, oculares (10%)<sup>817</sup> y tromboembólicas que, aunque con una incidencia menor (1,2%-6,1%)<sup>817</sup>, son la mayor causa de mortalidad por EII<sup>816</sup>. Asimismo, las EII también se asocian con una mayor incidencia de enfermedades hepáticas (10-50% de los pacientes) aunque éstas pueden producirse por otros factores ajenos a la enfermedad, como el uso de algunos medicamentos, trastornos nutricionales o al uso de nutrición parenteral<sup>818</sup>. Asimismo, diversos estudios muestran que los pacientes afectados por estas enfermedades presentan una mayor probabilidad de padecer cáncer colorrectal que la población general<sup>819,820</sup>. La EII engloba principalmente dos patologías similares, aunque presentan marcadas diferencias, como son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

La prevalencia mundial de la EII ha aumentado en los últimos años, pasando de 3,3 millones de casos en 1990 a 4,9 millones en el año 2019, y se estima que actualmente se producen 40.998 muertes por esta causa<sup>821</sup>. En España, un estudio poblacional reciente sitúa las cifras de incidencia de las EII en 16 casos por 100.000 habitantes, por encima de trabajos anteriores y de otros países europeos<sup>822</sup>. La tendencia al alza también se ha demostrado en un estudio en el que se concluía que tanto la prevalencia como la incidencia de la EII ha aumentado en los últimos años, y que se espera que lo siga haciendo en los próximos años<sup>823</sup>.

Aunque las EII no se ha asociado a un riesgo elevado de muerte, su carga de la enfermedad ha aumentado en todo el mundo. Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn, debido a su sintomatología, cronicidad y a que ambas enfermedades suelen aparecer durante la época más productiva de la vida, afectan a todos los ámbitos de la vida del paciente: los estudios, el trabajo y las relaciones sociales y familiares<sup>824</sup>.

Si bien todavía no existe un tratamiento curativo para las EII, los diferentes tratamientos disponibles están enfocados en tratar de reducir la actividad de la enfermedad, minimizar las recaídas, mejorar la calidad de vida y evitar el paso por el quirófano<sup>825</sup>. El tratamiento específico depende del tipo, gravedad y situación de las lesiones, y ha ido evolucionando a lo largo de las últimas décadas (Figura 192)<sup>826</sup>.

**FIGURA 192. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS APROBADOS EN EUROPA PARA LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESINALES, 1980-2024**



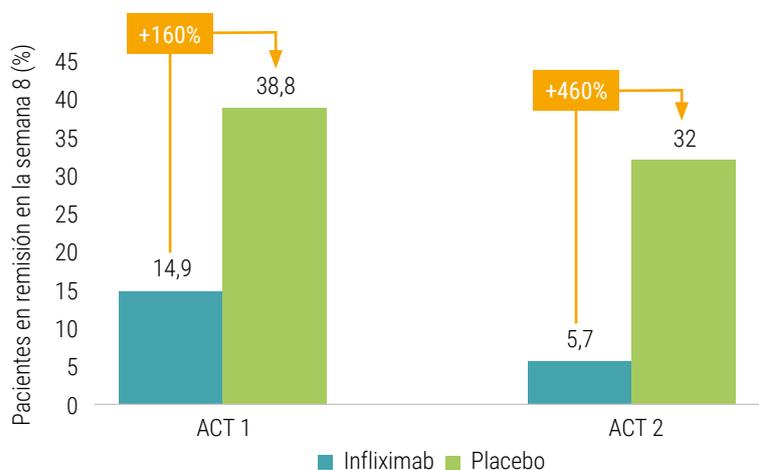
Fuente: Elaboración propia a partir de EMA (2024)<sup>826</sup>

Para la **colitis ulcerosa**, los primeros tratamientos que ofrecieron resultados positivos surgieron durante la segunda mitad del siglo XX, con el desarrollo de la mesalazina y los corticosteroides<sup>827</sup>. En los últimos años se

han desarrollado diferentes tratamientos para aquellos pacientes que no responden a las terapias de primera línea o que se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad, como los anticuerpos monoclonales infliximab, adalimumab, ustekinumab, golimumab, vedolizumab, bezlotoxumab y mirikizumab, inhibidores de las vías JAK como tofacitinib o filgotinib y, más recientemente, un modulador de los receptores de la esfingosina 1-fosfato (ozanimod).

Así, infliximab fue el primer anticuerpo monoclonal anti TNF aprobado (en 1999) para la colitis ulcerosa. En el ensayo pivotal demostró una mejora del 160% en el porcentaje de pacientes en remisión en la semana 8 frente a placebo. En pacientes pediátricos, infliximab mejoraba los resultado un 461%, obteniendo remisión clínica en el 32% de los pacientes frente al 5,7% del grupo placebo (Figura 193)<sup>828</sup>.

**FIGURA 193. PORCENTAJE DE PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON REMISIÓN CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA CON INFlixIMAB**

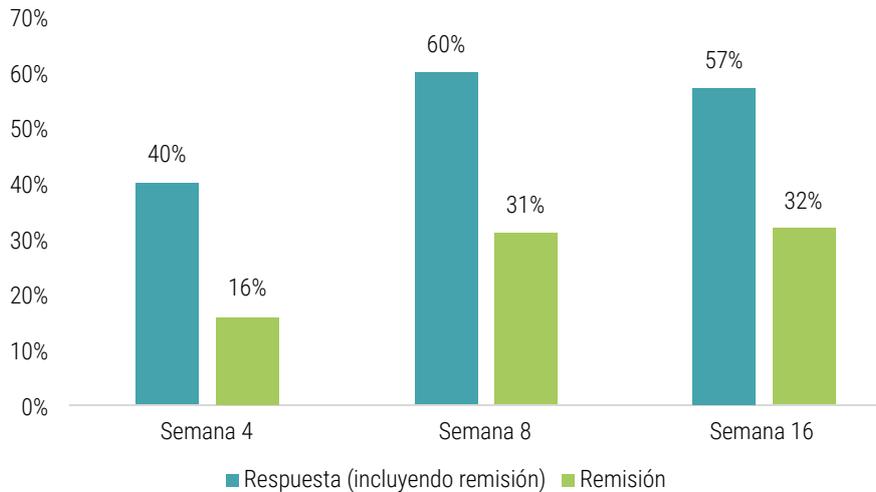


Fuente: adaptación de Rutgeerts (2005)<sup>828</sup>

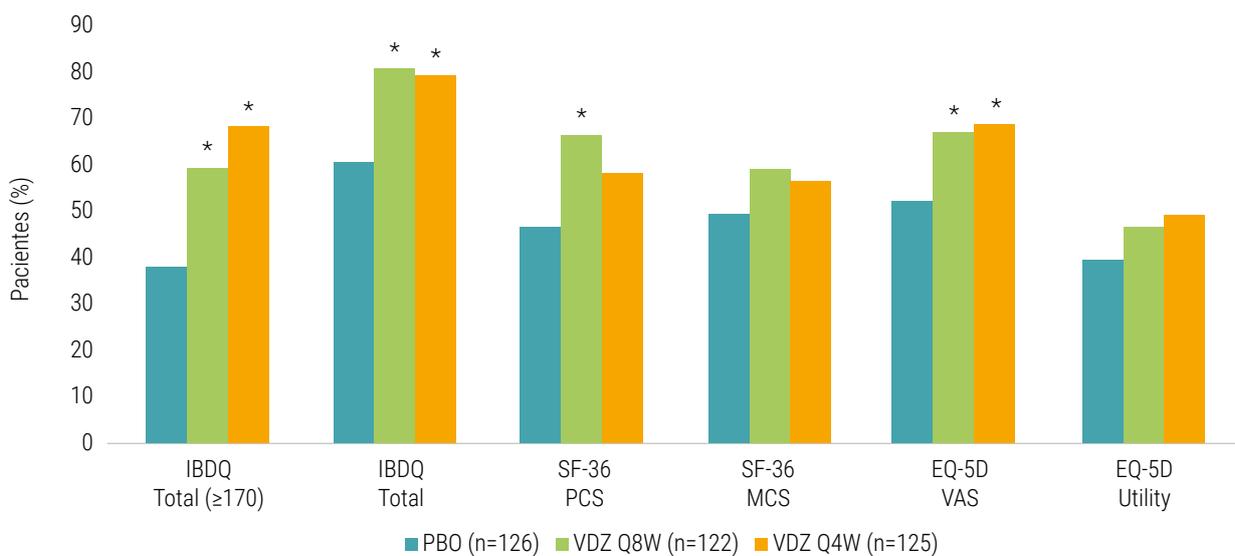
En el contexto español, un estudio con el medicamento biológico golimumab realizado en 124 pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave demostró que el 65% de los pacientes obtuvieron respuesta clínica a corto plazo, mientras que en el largo plazo, el 57,7% de los pacientes mantuvieron un beneficio clínico sostenido después de una mediana de seguimiento de 12 meses<sup>829</sup>.

Además de las mejoras en el descenso de los episodios de reagudización graves y las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad, un aspecto fundamental del tratamiento de la colitis ulcerosa es la mejora de la calidad de vida de los pacientes, sobre todo en aquellos casos en los que la enfermedad se manifiesta en sus formas más graves. En este aspecto, una revisión sistemática realizada sobre los anticuerpos monoclonales infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab y el inhibidor JAK tofacitinib, expone que estos tratamientos mejoran, en al menos 16 puntos, la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con un grado de la enfermedad de moderado a grave, usando el cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal o IBDQ por sus siglas en inglés<sup>830</sup>.

Por su parte, filgotinib fue aprobado por la EMA en 2020 para pacientes refractarios con colitis ulcerosa de moderada a gravemente activa. El ensayo pivotal de la terapia, realizado en 40 países, demostró que, tras 58 semanas de tratamiento, el 37% de los pacientes tratados con filgotinib presentaban remisión clínica frente al 11% en el grupo placebo<sup>831</sup>. La efectividad en vida real en España de otro inhibidor JAK como es tofacitinib ha sido evaluada en un estudio realizado en 82 centros con pacientes refractarios al tratamiento biológico. En la semana 8 de tratamiento, aproximadamente un tercio de los pacientes lograron la remisión de la enfermedad, y cerca de dos tercios obtuvieron respuesta al tratamiento. También se obtuvieron resultados positivos a las 4 semanas, confirmando la rapidez de respuesta del tratamiento (Figura 194)<sup>832</sup>.

**FIGURA 194. EFECTIVIDAD A CORTO PLAZO DE TOFACITINIB EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA, ESPAÑA**Fuente: Chaparro (2021)<sup>832</sup>

Un ejemplo de mejora del tratamiento de la colitis ulcerosa en términos de calidad de vida se encuentra en un estudio que evalúa la variación en la calidad de vida percibida por el paciente en dos cuestionarios genéricos de calidad de vida (SF-36 y EQ-5D) y otro específico de las EII (IBDQ). Dicho estudio muestra que el tratamiento con vedolizumab está relacionado con una mayor proporción de pacientes que alcanzan puntuaciones elevadas en el IBDQ, ya sea en regímenes cada 4 u 8 semanas. Así mismo, una mayor cantidad de pacientes alcanzaron los umbrales mínimos de diferencia clínicamente importante en el IBDQ. Utilizando cuestionarios genéricos de calidad de vida, el tratamiento con vedolizumab en ambos regímenes obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la escala VAS del EQ-5D y en la escala física del SF-36 (solo en el tratamiento cada 8 semanas) (Figura 195)<sup>833</sup>.

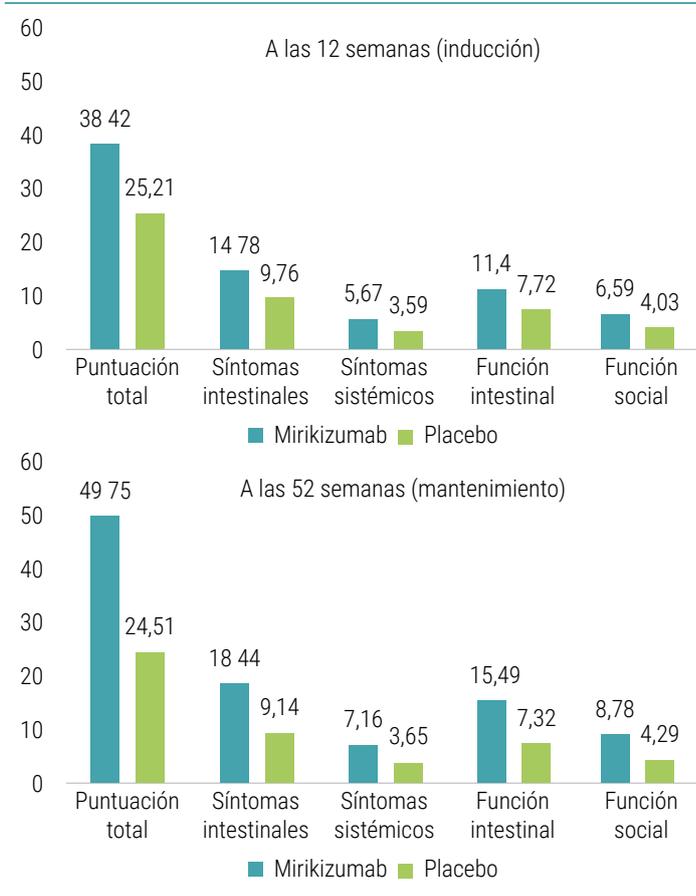
**FIGURA 195. RESULTADOS EN CALIDAD DE VIDA SEGÚN DIFERENTES CUESTIONARIOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA CON VEDOLIZUMAB**

**Nota:** EQ-5D: EuroQol 5 dimensiones; IBDQ: Cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal; MCS: resumen del componente mental; PBO: placebo; PCS: resumen de componentes físicos; SF-36: Encuesta de salud de forma corta de 36 artículos; VAS: escala analógica visual; VDZ Q4W: vedolizumab cada 4 semanas; VDZ Q8W: vedolizumab cada 8 semanas.

\*: estadísticamente significativo

Fuente: Feagan (2017)<sup>833</sup>

**FIGURA 196. RESULTADOS EN CALIDAD DE VIDA (IBDQ) DE LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA MODERADA-GRAVE, A LAS 12 Y 52 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON MIRIKIZUMAB Y PLACEBO**



Fuente: Sands (2023)<sup>834</sup>

Otro ejemplo es un trabajo que evaluó la eficacia de mirikizumab sobre la calidad de vida de los pacientes, a las 12 y a las 52 semanas de tratamiento. La puntuación total en el cuestionario IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) mejoró significativamente ( $p < 0,001$ ) en el grupo de mirikizumab frente al de placebo tanto en el periodo de inducción como en el periodo de seguimiento, mostrando una mejoría significativa en todas las puntuaciones del IBDQ en comparación con placebo (Figura 196)<sup>834</sup>.

Por su parte, el tratamiento tradicional de la **enfermedad de Crohn**, basado en aminosalicilatos como la mesalazina, corticosteroides y fármacos inmunosupresores convencionales, no ofrece una respuesta adecuada a largo plazo<sup>835</sup>, dando entrada a la introducción de fármacos biológicos.

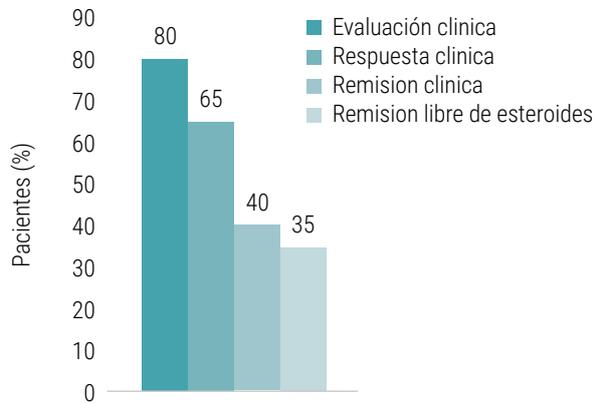
El primer fármaco biológico aprobado para la enfermedad de Crohn fue infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF, cuya utilización en diversos estudios reportó remisión de la enfermedad, una mayor curación de la mucosa intestinal y un mejor estado clínico de los pacientes con fístulas<sup>836,837</sup>.

Aunque los primeros anticuerpos monoclonales supusieron un gran avance en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, algunos pacientes experimentaban intolerancia o falta de respuesta, por lo que estos pacientes suelen pasar por diferentes tratamientos, en la búsqueda del que le reporte mayores mejoras en salud. En este aspecto, un estudio elaborado en España valoró el efecto de adalimumab durante un año en pacientes intolerantes o sin respuesta a infliximab. El ensayo mostró que el 85% de los pacientes lograba una respuesta clínica y el 42% alcanzaba la remisión en la semana 4. Además, el empleo de este fármaco no conllevó efectos adversos graves o infecciosos<sup>838</sup>.

En otro estudio, en este caso realizado en España, el tratamiento con ustekinumab en la enfermedad de Crohn en pacientes altamente refractarios a los tratamientos anteriores, reveló una remisión clínica en el 90% de los pacientes que tenían una puntuación menor a 4 según el índice Harvey-Bradshaw ( $n=88$ ). En el resto de pacientes del estudio ( $n=217$ ) el 58% de los pacientes alcanzó la remisión clínica<sup>839</sup>. Trabajos en vida real han demostrado que este tratamiento no solo es efectivo y seguro a corto plazo, sino también a largo plazo, con una probabilidad de mantener la remisión clínica del 84%, 74% y 66% a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente<sup>840</sup>.

Otro anticuerpo monoclonal lanzado al mercado en la última década para el tratamiento de la enfermedad de Crohn ha sido vedolizumab que, al ir dirigido a una diana terapéutica diferente a otros anticuerpos monoclonales, abrió una nueva vía de tratamiento para aquellos pacientes sin respuesta con los biológicos disponibles. En este sentido, un estudio realizado en 149 pacientes con intolerancia o falta de respuesta a tratamientos biológicos demostró que después de 14 semanas de seguimiento, el 80% de los pacientes había demostrado respuesta clínica según la evaluación del médico, mientras que el 65% de los pacientes demostraba respuesta en base a la puntuación del índice de la enfermedad de Crohn. Igualmente, el 40% alcanzaba la remisión clíni-

**FIGURA 197. EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN A LAS 14 SEMANAS CON VEDOLIZUMAB**



Fuente: adaptación de De Vos (2018)<sup>841</sup>

(azatioprina o mercaptopurina) y/o anti-TNF. Sin embargo, estas células madre expandidas alogénicas extraídas de tejido adiposo permiten alcanzar unos mejores resultados. Según el último informe de seguimiento disponible en Valthermed (junio 2022), a los seis meses de tratamiento se consiguió el cierre de todas las fístulas en el 69% de los pacientes tratados y en el 96% se observó una ausencia de abscesos mayores de 2 cm<sup>843</sup>.

Asimismo, la EMA aprobó risankizumab, un anticuerpo monoclonal diseñado para unirse a la interleucina-23 (IL-23) y bloquear su actividad. Un estudio con 542 pacientes que respondieron al tratamiento analizó la eficacia del tratamiento de mantenimiento administrado de forma subcutánea cada 8 semanas. Al cabo de un año, alrededor del 52% de los que recibieron risankizumab estaban en remisión y el 47% presentaban una respuesta endoscópica, frente al 40% y el 22%, respectivamente, de los que recibieron placebo<sup>844</sup>.

En 2023 la EMA aprobó la indicación de upadacitinib para la Enfermedad de Crohn. La eficacia de este JAK se evaluó en la semana 52 clasificando a los pacientes en respondedores (con respuesta clínica en la semana 16) y doble respondedores (respuesta clínica y endoscópica en la semana 12 y 16, respectivamente), observándose una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica (73% y 52%, respectivamente), así como una respuesta endoscópica del 50% (69% y 45%, respectivamente) y un CDAI<150 (69% y 55%, respectivamente), en comparación con el grupo de control<sup>845</sup>.

Por su parte, en lo que respecta a la calidad de vida, los medicamentos biológicos también han supuesto un avance en la enfermedad de Crohn. El tratamiento con adalimumab ha reportado mejoras en la calidad de vida en diversos estudios<sup>846,847</sup>. Uno de ellos, realizado en España, reportó mejoras en la CVRS en aquellos pacientes con un control estable de la enfermedad. En dicho estudio, y siguiendo el IBDQ, la normalización de los niveles de CVRS se observó en el 46% de los pacientes antes del tratamiento, aumentando al 68% a los 6 meses de control y estabilizándose en el 78% durante el periodo de seguimiento (36 meses)<sup>846</sup>.

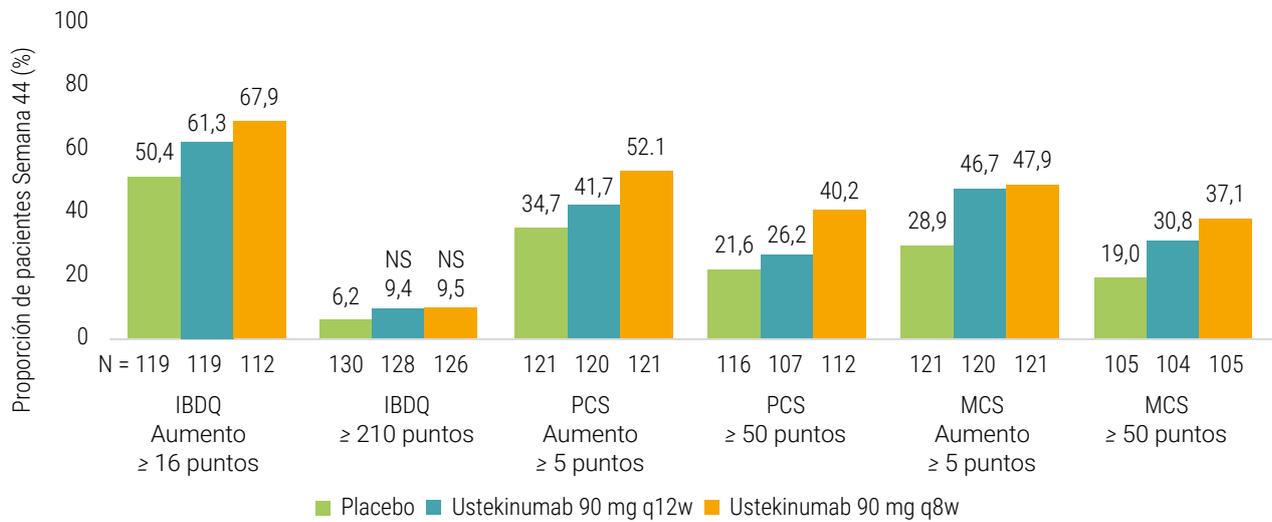
Igualmente, un estudio sobre los ensayos pivotaes UNITY-1 y UNITY-2 ha demostrado que el tratamiento con ustekinumab mejoraba la calidad de vida de los pacientes, utilizando las herramientas de medición de calidad de vida relacionadas con la salud IBDQ y SF-36 en un seguimiento de 44 semana (Figura 198). Según el IBDQ, el 67,9% de los pacientes que recibieron ustekinumab en régimen de 8 semanas obtuvieron una mejora clínica significativa con respecto a placebo (50,4%). En las puntuaciones de los componentes físico y mental del SF-36, los dos grupos de ustekinumab (infusión cada 8 y 12 semanas) obtuvieron proporciones significativamente mayores de pacientes con una mejoría clínicamente significativa (incremento >5 con respecto al estado basal) que en el brazo placebo<sup>848</sup>.

ca, mientras que el 35% alcanzaba la remisión libre de esteroides (Figura 197)<sup>841</sup>.

De igual manera, una revisión sistemática y metaanálisis realizado para comprobar la efectividad en el mundo real de vedolizumab en la enfermedad de Crohn, puso de manifiesto que el 30% de los pacientes alcanzaba la remisión clínica pasados 12 meses. Así mismo, el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión clínica libre de corticosteroides fue del 32% y 42% a los 6 y 12 meses, respectivamente<sup>842</sup>.

Por otro lado, las fístulas anales son manifestaciones comunes en la Enfermedad de Crohn que se tratan con tratamiento quirúrgico y/o farmacológico. Hasta la aprobación de darvadstrocel en 2019, el tratamiento farmacológico incluía únicamente antibióticos (metronidazol y/o ciprofloxacino), inmunosupresores

**FIGURA 198. RESULTADOS EN SALUD SEGÚN IBDQ Y SF-36 EN LA SEMANA 44 CON USTEKINUMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

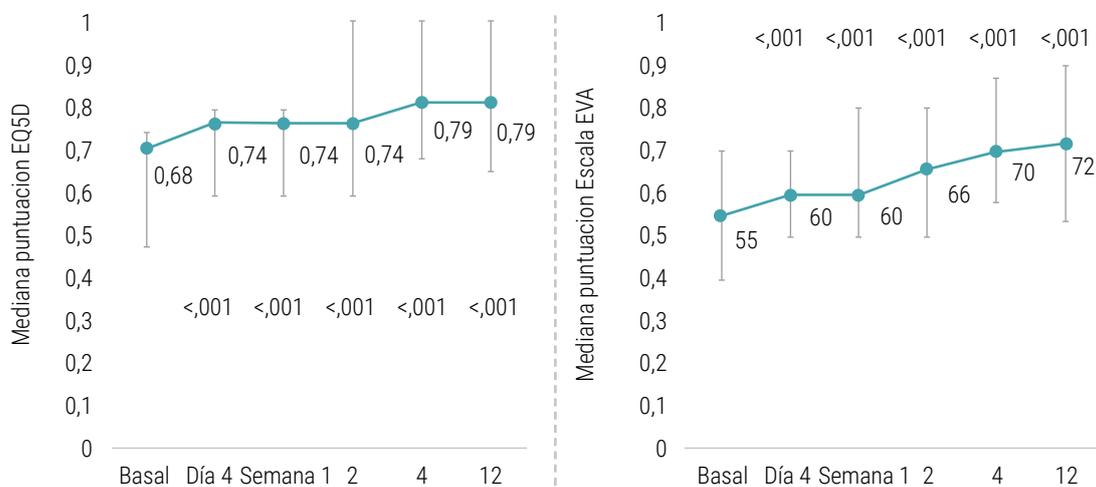


**Nota:** IBDQ: Cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal; MCS: puntuación de resumen del componente mental; NS: no estadísticamente significativo; PCS: puntuación resumen del componente físico; q8w: cada 8 semanas; q12w: cada 12 semanas; SF-36: Encuesta de salud de formulario corto de 36 ítems

Fuente: Sands (2018)<sup>848</sup>

Los fármacos biológicos permiten a los pacientes con EI llevar una vida en muchos casos normal. Esto se ha evidenciado en estudios como el de Thomas et al. (2022), donde el 65% de los pacientes con la enfermedad clínicamente activa tratados con tofacitinib reportaron una mejora de productividad a los seis meses de seguimiento<sup>849</sup>. Algunos estudios evidencian cómo la mejora en calidad de vida derivada del uso de biológicos se traslada a los cuestionarios genéricos de calidad de vida, como el Euroqol-5D. Un ejemplo lo encontramos en un trabajo que evalúa el impacto en la calidad de vida de la terapia con adalimumab en pacientes adultos con EC moderada-grave en España<sup>850</sup>, en un ensayo clínico abierto, de un solo brazo, prospectivo y multicéntrico con 86 pacientes. La actividad clínica de la enfermedad se redujo de una mediana de 9,0 a 6,0 puntos en el día 4 y todas las puntuaciones de CdV mejoraron significativamente y los biomarcadores inflamatorios disminuyeron significativamente desde el día 4 ( $p < 0,0001$ ), lográndose mejoras que se trasladaron al EQ-5D (Figura 199).

**FIGURA 199. CAMBIO EN LA PUNTUACIÓN DEL ÍNDICE EQ-5D (A) Y DE LA EVA DEL EQ-5D (B) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN TRATADOS CON ADALIMUMAB**



Fuente: Marín-Jiménez (2022)<sup>850</sup>

*El tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales ha evolucionado positivamente desde los primeros tratamientos basados en regímenes de corticoides para controlar las exacerbaciones, hasta la llegada de los medicamentos biológicos y terapias avanzadas que han permitido a los pacientes llevar una vida en muchos casos “normal”.*

Vermeire (2004)<sup>835</sup>, De Vos (2018)<sup>841</sup>, Paschos (2018)<sup>830</sup>, Marín-Jiménez (2022)<sup>850</sup>, Sands (2023)<sup>834</sup>, Chaparro (2021)<sup>832</sup> ●, Thomas (2022)<sup>849</sup>

## MIGRAÑA

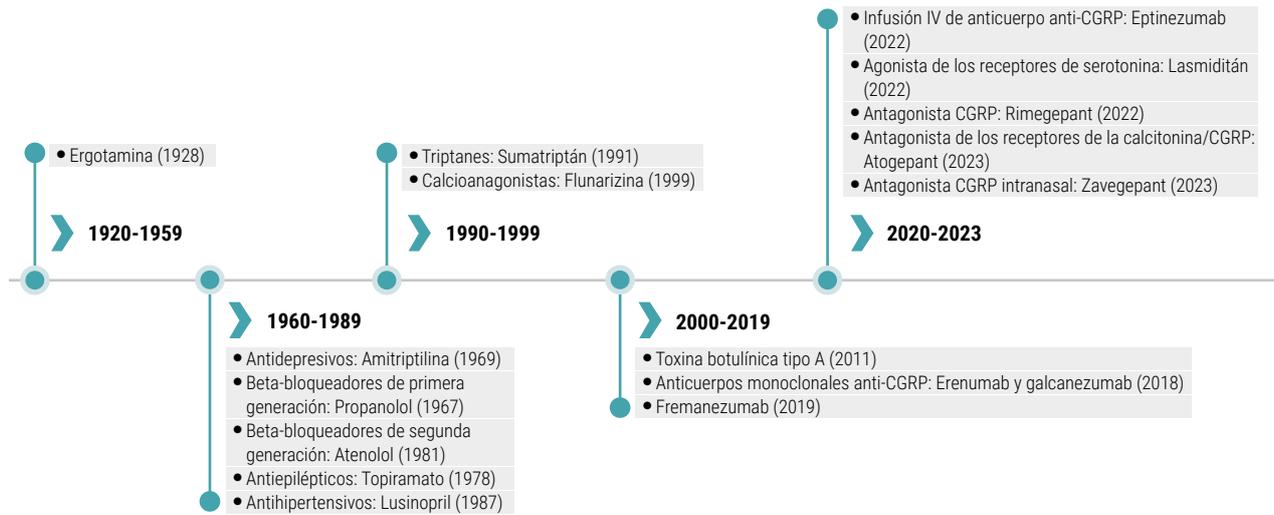
La migraña es la tercera enfermedad más frecuente del mundo y la segunda causa de discapacidad<sup>851</sup>, estimándose su prevalencia mundial en 1,1 mil millones [IC95%: 0,98-1,3] de casos en 2019<sup>852</sup>. La migraña afecta a alrededor del 14% de la población europea, principalmente a mujeres (80% de los casos, aproximadamente) de mediana edad (20–50 años). En España, la migraña afecta a más de 5 millones de personas, de los cuales 1,5 millones la sufren de forma crónica, es decir, experimentan dolor de cabeza más de 15 días al mes<sup>853</sup>.

Los episodios agudos de la migraña, así como sus comorbilidades asociadas (depresión, trastornos respiratorios y riesgos cardiovasculares, entre otros), afectan notablemente al bienestar físico, psicosocial y mental del paciente<sup>854–856</sup>. La migraña crónica también tiene notables implicaciones en el ámbito laboral. Los resultados de un estudio realizado en Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido, expusieron que estos pacientes reportaban niveles más altos de absentismo (14,4% vs 9,5%) y deterioro laboral general (38,7% vs 23,3%) que los pacientes sin migraña<sup>857</sup>. La migraña es la principal causa de días perdidos por incapacidad en el mundo entre los menores de 50 años<sup>858</sup>. Además de las pérdidas de tiempo en el trabajo remunerado, la migraña causa pérdidas socioeconómicas sustanciales en las actividades laborales no remuneradas debido a su alta prevalencia entre las mujeres<sup>137</sup>.

El abordaje terapéutico se fundamenta en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña y en la prevención de las mismas. Los objetivos principales del tratamiento sintomático son la recuperación rápida y consistente de síntomas como el dolor sin que se produzcan recurrencias, así como del estado funcional del paciente, la minimización de la necesidad de dosis repetidas o de medicación de rescate y conseguir un autocuidado óptimo evitando el uso de recursos sanitarios, todo ello con los mínimos eventos adversos (EA) posibles.

El mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad ha permitido el desarrollo de terapias más específicas y eficaces para la migraña. El principal avance terapéutico en esta patología se produjo con la aparición de los fármacos agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, comúnmente conocidos como “triptanes”, que fueron los primeros fármacos específicos para el tratamiento sintomático de la migraña, y que presentan un mayor nivel de eficacia y un mejor perfil de seguridad que los ergóticos<sup>859</sup>. En los años posteriores se aprobó la toxina botulínica A como opción de tratamiento de los pacientes con migraña episódica (ME) o migraña crónica (MC) refractarios al tratamiento que no logran ser controlados con los tratamientos habituales. Generalmente, el arsenal terapéutico preventivo es similar para la ME y la MC, incluyendo betabloqueantes (metoprolol, propranolol), antiepilépticos (topiramato, ácido valproico), calcioantagonistas (flunarizina), antidepresivos (amitriptilina, venlafaxina) y antihipertensivos (candesartán, lisinopril). Más adelante, se han producido avances con el desarrollo de la medicina personalizada, con anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), incluyendo cuatro anticuerpos monoclonales parenterales (erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab)<sup>860,861</sup>. Más recientemente, se ha aprobado un fármaco más selectivo, que a diferencia de los triptanes, solo estimula uno de los receptores de serotonina, el 5-HT<sub>1F</sub>, y nuevas terapias anti-CGRP conocidas como “gepanetes” incluyendo dos fármacos orales (rimegepant y atogepant), y la primera opción inhalada (zavegepant) (Figura 200).

FIGURA 200. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS DE LA MIGRAÑA



**Nota:** La cronología muestra los principales medicamentos para la migraña por clase y año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea.

**Abreviaturas:** CGRP: receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina; IV: intravenosa.

**Fuente:** elaboración propia adaptado de Mínguez-Olaondo (2024)<sup>862</sup>; Medical News Today (2022)<sup>863</sup>; FDA (2020-2023)<sup>365-367,404</sup>

Varios ensayos clínicos demostraron que la terapia con toxina botulínica A puede suponer una mejora en la duración de la migraña y en el número de ataques totales y graves producidos al mes<sup>859,864-867</sup>. Por ejemplo, según datos del ensayo PREEMPT, que ha involucrado a 1.400 pacientes en Estados Unidos, el uso de la toxina botulínica A (onabotulinumtoxin A, ONA) ha permitido que el 49% de los pacientes tratados en un primer ciclo (24 semanas) vean reducida en más de un 50% la frecuencia de los días con dolor, con un 11% adicional en un segundo ciclo<sup>866</sup>. En un seguimiento a largo plazo de la seguridad y eficacia de esta terapia (estudio REPOSE), se puso de manifiesto que el tratamiento con ONA mejoraba el estado de salud de los pacientes, reduciendo la frecuencia de los días con dolor de cabeza (de 20,6 a 7,4 días) al final del estudio. Así mismo, este tratamiento ha mejorado significativamente tanto la mediana de puntuaciones según el cuestionario de calidad de vida EQ-5D como los resultados obtenidos en el cuestionario de calidad de vida específico de la migraña (MSQ)<sup>868</sup>. Posteriormente, se ha llevado a cabo un estudio observacional multicéntrico en una población de 725 pacientes residentes en España. En el seguimiento a un año, el 79,3% de los pacientes con migraña crónica tratados con ONA demostraron una reducción del 50% en el número de dolores de cabeza<sup>869</sup>.

Más recientemente, se ha publicado un estudio que investigó los efectos durante 3 meses de una sesión de tratamiento con ONA en pacientes con migraña crónica. Tras el tratamiento, la intensidad del dolor de cuello y las migrañas disminuyó casi a la mitad ( $p < 0,001$ ). La mediana del número de días de cefalea al mes disminuyó de 20 a 6 días ( $p < 0,000$ ). Además, el nivel de calidad de vida, que se veía gravemente afectado marcando 68 puntos antes del tratamiento medidos por la prueba de impacto de la cefalea, HIT-6, disminuyó hasta un efecto sustancial con 58 puntos después del tratamiento ( $p < 0,001$ )<sup>870</sup>.

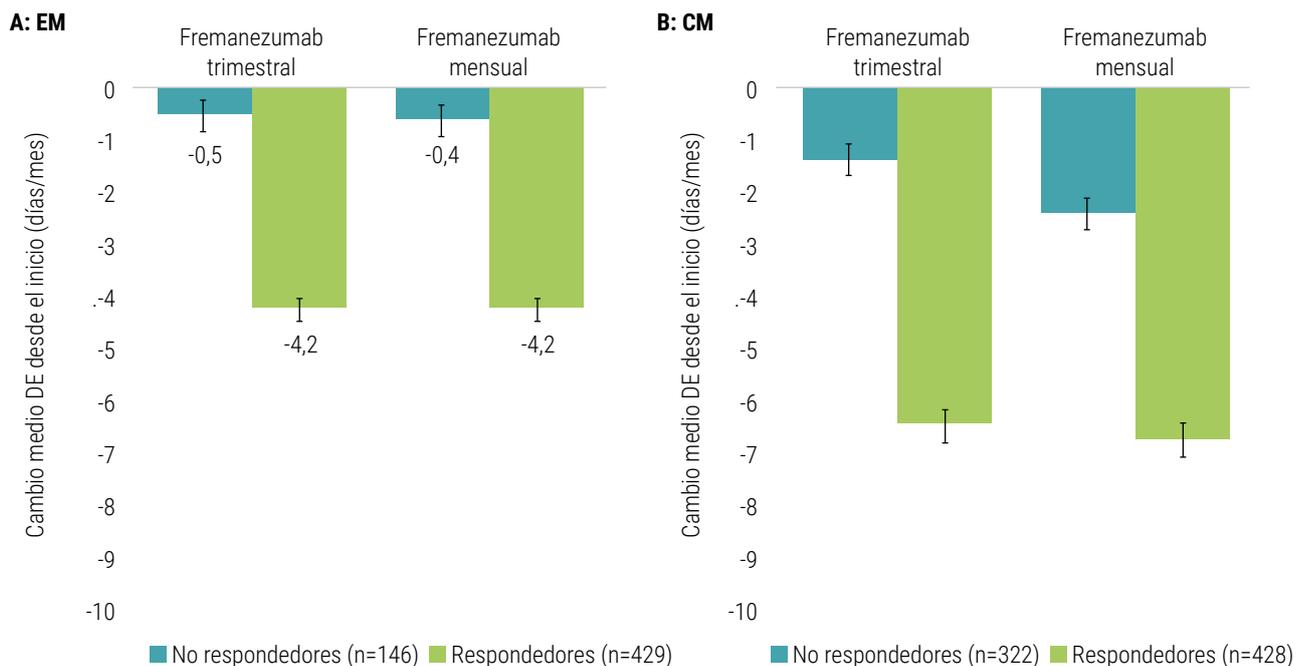
Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP (erenumab<sup>871</sup>, galcanezumab<sup>872</sup> y fremanezumab<sup>873</sup>) actúan como inhibidores del receptor CGRP, reduciendo significativamente los episodios de migraña, tanto episódicos como crónicos en aquellos pacientes que padecen la enfermedad al menos 4 días al mes<sup>874</sup>. Estas aprobaciones abrieron un abanico de posibilidades para los pacientes, dotando a los profesionales de más opciones para el tratamiento de la enfermedad, sobre todo en aquellos pacientes cuyas terapias anteriores no han producido resultados sostenidos en el tiempo o presentaban problemas de adherencia<sup>733</sup>.

La profilaxis de la migraña a menudo requiere tratamiento a largo plazo, lo que puede afectar la adherencia debido a la necesidad de dosis diarias múltiples y baja tolerabilidad de tratamientos clásicos como betabloqueantes, anti-

depresivos y antiepilépticos. Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP, administrados mensual o trimestralmente, prometen mejorar la adherencia gracias a su menor frecuencia de administración y mejor tolerabilidad. Un ejemplo de la eficacia de este grupo terapéutico es galcanezumab reportado en un estudio sobre 3 ensayos clínicos (EVOLVE-1, EVOLVE-2 y REGAIN). El estudio, realizado sobre 1.773 pacientes de diferentes países (entre ellos, España), muestra que más del 40% de los pacientes tratados con el fármaco obtiene una respuesta durante 3 meses consecutivos por encima del 50%<sup>875</sup>. El 89,3% de los participantes declararon que el tratamiento con galcanezumab les había resultado beneficioso. Con el tratamiento con galcanezumab se observó una disminución de la frecuencia (80,0%), la gravedad (85,7%) y el uso de medicación aguda para las crisis de migraña (71,4%)<sup>876</sup>.

Respecto al fremanezumab, se ha demostrado su eficacia en pacientes con ME o MC que recibieron este anticuerpo monoclonal trimestral o mensualmente durante los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo HALO EM y HALO CM, de 12 semanas de duración. En un análisis posterior, se seleccionaron 857 participantes de los ensayos HALO que fueron identificados como respondedores (ME: 429 [73,8%]; MC: 428 [56,7%]) para analizar el beneficio clínico en esta cohorte con respecto a la población general con la patología. A lo largo de 12 semanas de tratamiento, las medias mensuales de días de migraña (MDD) en los respondedores a la terapia con ME disminuyó en 5,4 días con fremanezumab trimestral y en 5,5 días con fremanezumab mensual (reducciones del 58,5% y el 60,2%, respectivamente), que fueron superiores a las observadas en la población general de ME (trimestral: - 3,4 días, reducción del 37,0%; mensual: - 3,7 días, 41,6% de reducción). Entre los respondedores al tratamiento con MC, la MDD disminuyó en 8,7 días con fremanezumab trimestral y en 9,1 días con fremanezumab mensual durante el periodo de estudio (reducciones del 53,7% y el 57,0%, respectivamente). Estas reducciones también fueron superiores a las de la población general de MC (trimestral: - 4,9 días, reducción del 30,2%; mensual: - 5,0 días, 31,3% de reducción) (Figura 201)<sup>877</sup>. Además, se observaron mayores reducciones en el número medio de días de uso de medicación para la cefalea aguda, mayores reducciones en las puntuaciones de discapacidad relacionada con la cefalea y mejoras superiores en la CVRS entre los pacientes que respondieron a la terapia tanto con migraña episódica como crónica en comparación con las poblaciones generales<sup>877</sup>.

**FIGURA 201. CAMBIO MEDIO DESDE EL INICIO EN EL PROMEDIO MENSUAL DE DÍAS DE MIGRAÑA ENTRE LOS PARTICIPANTES RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES AL TRATAMIENTO CON FREMANEZUMAB EN PACIENTES CON MIGRAÑA EPISÓDICA (A) Y MIGRAÑA CRÓNICA (B)**



**Abreviaturas:** EM: migraña episódica; DE: desviación estándar; CM: migraña crónica.

**Fuente:** Silberstein (2021)<sup>877</sup>

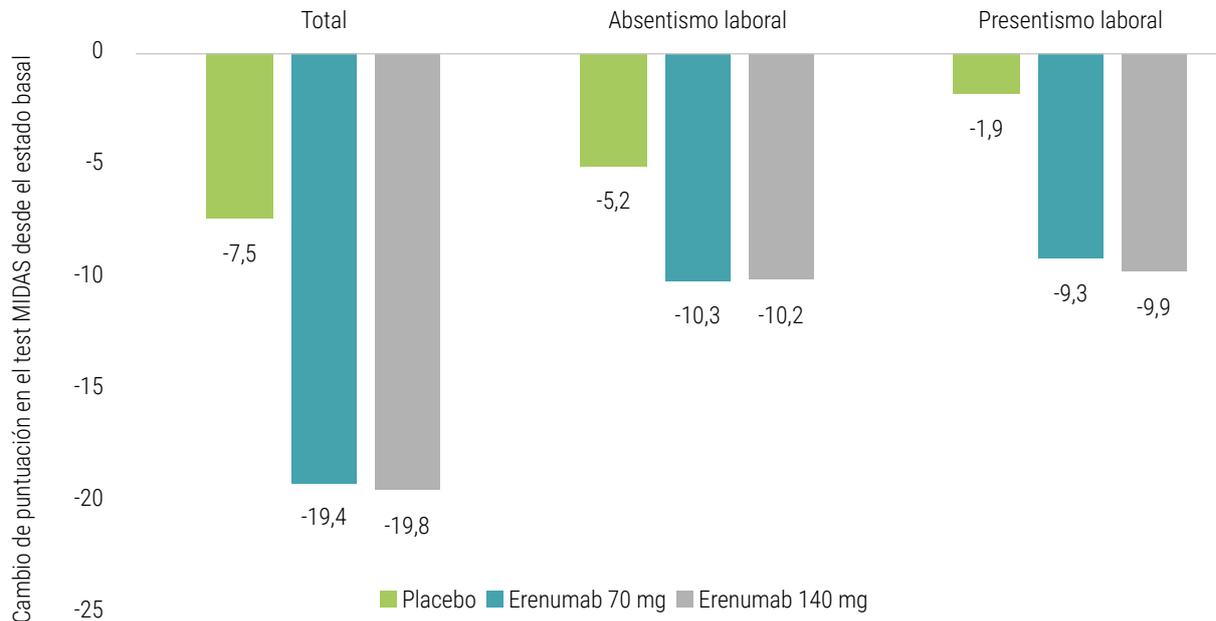
El tratamiento preventivo está indicado en los pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes ya que la cronicidad de la cefalea es lo que más reduce la calidad de vida. En este contexto, la terapia preventiva trata de reducir la frecuencia y gravedad de las crisis, mejorando la calidad de vida auto percibida y el grado de discapacidad<sup>878-880</sup>. Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP se dirigen específicamente a la fisiopatología de la migraña y son opciones de tratamiento eficaces y seguras, en particular para los pacientes que tienen contraindicaciones o no han respondido previamente a otras terapias<sup>881</sup>. Se ha demostrado que el tratamiento preventivo de la migraña con anticuerpos monoclonales anti-CGRP tiene un efecto positivo en la CVRS de los pacientes<sup>882</sup>.

Distintos estudios han demostrado los beneficios de la terapia farmacológica, tanto preventiva como de tratamiento agudo de las crisis, sobre la salud y la calidad de vida de los pacientes<sup>883-889</sup>. Uno de ellos, realizado a partir de datos de 9 países desarrollados, entre ellos España, mostró que la medicación específica para la migraña reduce en más de un 60% la duración tanto de la cefalea crónica como de la episódica<sup>855</sup>.

Según otro ejemplo, recogido en un estudio realizado en Portugal, aplicar durante seis meses un tratamiento farmacológico preventivo de la migraña episódica sin aura no solo redujo a menos de un tercio la frecuencia de los ataques de migraña, sino que mejoró sustancialmente la calidad de vida de los pacientes. Tras el tratamiento, se observaron mejoras significativas en el rol físico del paciente, su dolor corporal, su vitalidad, su función social, su salud mental y su salud en general<sup>890</sup>. Por otro lado, según un estudio realizado en España, la utilización de rizatriptán durante los ataques de migraña ha demostrado mejorar la calidad de vida autopercibida por los pacientes tras solo 3 meses de tratamiento, aliviando los síntomas, mejorando el rol físico y reduciendo el dolor, así como potenciando la función social del paciente<sup>889</sup>.

Más recientemente, se ha demostrado un deterioro significativo del impacto del dolor de cabeza y de la CVRS genérica de los pacientes con migraña tras la interrupción del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CGRP. La CVRS se evaluó en el momento de la última inyección de estas terapias (V1), ocho semanas después (V2) y dieciséis semanas después (V3). El deterioro observado está por encima de las diferencias mínimas clínicamente importantes establecidas para cada uno de los cuestionarios y, por lo tanto, puede considerarse clínicamente significativo. La cohorte del estudio estaba formada por n= 61 pacientes (n= 29 tratados con erenumab y n= 32 con galcanezumab o fremanezumab). La puntuación total del HIT-6 fue de 59,69±6,90 en V1 y aumentó en 3,69±6,21 en V3 (p< 0,001), lo que indica un mayor impacto del dolor de cabeza en la vida de los pacientes. La puntuación media total EQ-D5-L5 disminuyó de 0,85±0,17 en V1 a -0,07±0,18 en V3 (p= 0,013). Las puntuaciones de los componentes mental y físico del SF-12 empeoraron significativamente durante la interrupción del tratamiento, en concreto, la puntuación total PCS-12 disminuyó en -4,04± 7,90 de V1 a V3 (p= 0,013) y la puntuación MCS-12 en - 2,73±9,04 (p= 0,003)<sup>882</sup>.

En relación con los beneficios en la calidad de vida de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP, un estudio demostró que el tratamiento con erenumab obtenía mejoras respecto al estado basal mediante la Escala de Evaluación de la Discapacidad por Migraña (MIDAS), una herramienta diseñada para medir el impacto de la migraña en la vida diaria de una persona. Consta de cinco preguntas que cuantifican el número de días en los últimos tres meses en los que la migraña ha afectado en tres áreas principales: el trabajo o la escuela, las tareas domésticas y las actividades sociales o recreativas. Siguiendo esta escala, los pacientes tratados con erenumab obtenían una disminución de la puntuación de discapacidad de 19,4 en el régimen de 70mg y de 19,8 en 140mg frente a la disminución de 7,5 puntos de placebo en un seguimiento de 3 meses. Igualmente, erenumab presentaba mejores puntuaciones en las medidas de absentismo y presentismo laboral (Figura 202)<sup>891</sup>. Cabe destacar que recientemente se han publicado los resultados de un estudio que simula los beneficios incrementales de erenumab frente al tratamiento estándar, los resultados muestran que la prescripción de erenumab para la población indicada en Alemania podría conducir a una reducción de 166 millones de días de migraña al año<sup>137</sup>.

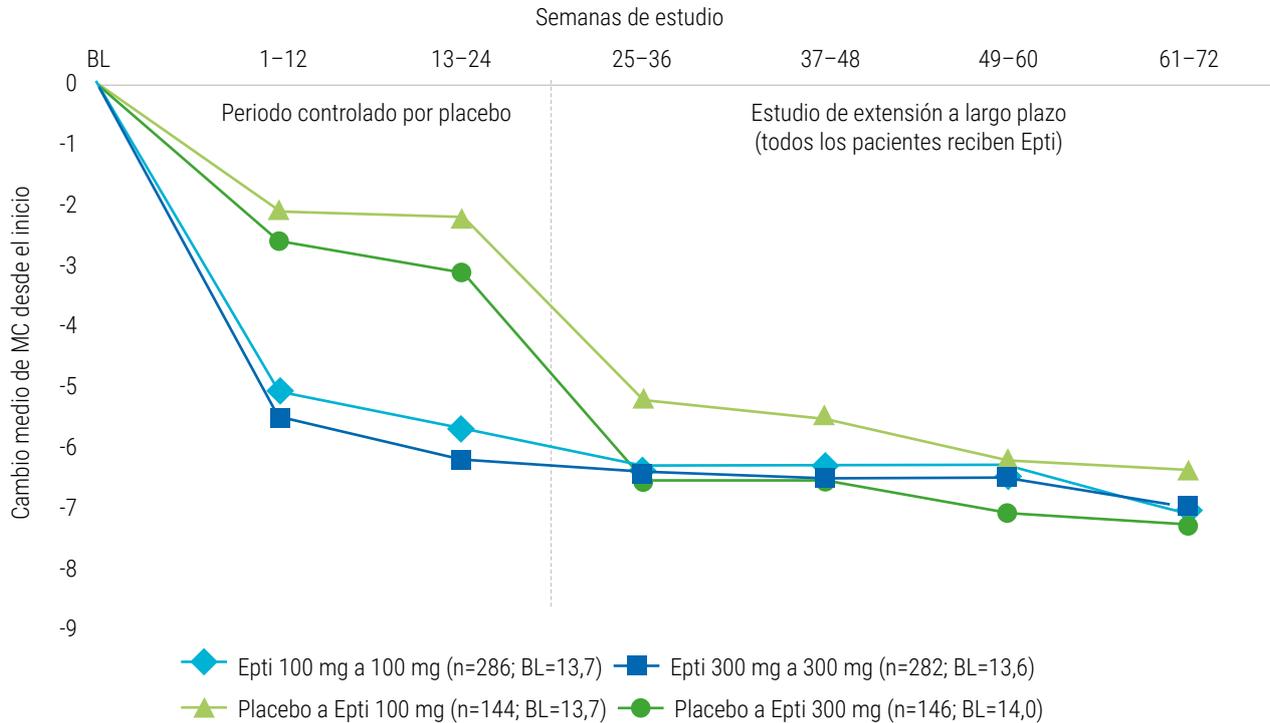
**FIGURA 202. IMPACTO DEL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA CON ERENUMAB EN LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE (ESCALA MIDAS)**Fuente: adaptación de Lipton (2019)<sup>891</sup>

Además de mejorar la calidad de vida, es importante conseguir mejoras en otros aspectos como la mejora de la adherencia que permita llevar un mejor control del tratamiento por parte de los pacientes. En este aspecto se comercializó en 2008 por la FDA una única pastilla donde se combinan el sumatriptán y naproxeno sódico, en monoterapia. Al cabo de 1 año, un 83% de los pacientes tratados con esta pastilla estaban satisfechos o muy satisfechos con la eficacia de la misma, lo que supone una mejora sustancial en el grado de satisfacción con el tratamiento, ya que solo el 35% estaba satisfecho o muy satisfecho con la eficacia de su tratamiento anterior<sup>892</sup>.

En los últimos años, se han aprobado medicamentos innovadores para el tratamiento de la migraña que también han supuesto una mejora significativa en términos de calidad de vida y en la disminución de número medio mensual de días de migraña. En primer lugar, hay que mencionar la aprobación del eptinezumab en 2022 en Europa para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos<sup>893</sup>, siendo el primer anticuerpo monoclonal anti-CGRP administrado por infusión intravenosa a una dosis de 100 mg cada 3 meses<sup>894</sup>.

El eptinezumab demostró su eficacia en adultos con migraña y fracasos de tratamientos preventivos previos en la fase controlada con placebo del ensayo clínico DELIVER y su eficacia a largo plazo en esta población se ha probado en un estudio de extensión a largo plazo. Para los pacientes asignados al azar a placebo durante el período controlado con placebo, que sólo iniciaron el tratamiento con eptinezumab en la extensión a largo plazo, la primera dosis de eptinezumab produjo en promedio una disminución pronunciada de las MMD en relación con el valor basal (semanas 25-28: -5,8 [0,50] MMD, placebo/100 mg; -7,2 [0,50] MMD, placebo/300 mg), similar a lo observado con el primer tratamiento con eptinezumab en el período controlado con placebo. En todos los grupos, las reducciones medias de las MMD se mantuvieron hasta la evaluación final (Figura 203). Además, se observaron reducciones de la gravedad de la cefalea y del uso de medicación para los episodios agudos, así como mejoras notificadas por los pacientes que recibieron eptinezumab en la mayoría de los síntomas molestos, el estado de la enfermedad, la calidad de vida y la productividad laboral<sup>895</sup>.

**FIGURA 203. CAMBIO DESDE EL INICIO EN DÍAS DE MIGRAÑA MENSUALES DE PACIENTES QUE RECIBIERON EPTINEZUMAB EN LA FASE CONTROLADA CON PLACEBO Y EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN A LARGO PLAZO**



Abreviaturas: BL: inicio; MC: mínimos cuadrados; Epti: eptinezumab.

Fuente: Ashina (2023)<sup>895</sup>

Por otro lado, destaca la aprobación de lasmiditán, un fármaco del grupo de los “ditanes” con alta selectividad para el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1F</sub>, con una baja afinidad para otros receptores serotoninérgicos, lo que se ha asociado con un bajo o nulo efecto vasoconstrictor, que es mediado por la activación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, por lo que el perfil de seguridad cardiovascular de estos nuevos tratamientos es favorable<sup>896</sup>. Además, la estimación del efecto global mostró que el lasmiditán fue significativamente superior al placebo en cuanto a la ausencia de dolor (RR 1,71; IC95%: 1,55-1,87), el alivio del dolor (RR 1,40; IC95%: 1,33-1,47), la impresión global (mucho/mucho mejor) (RR 1,55; IC95%: 1,44-1,67) y la ausencia de discapacidad o discapacidad leve (RR 1,15; IC95%: 1,10-1,20) a las 2 h<sup>897</sup>.

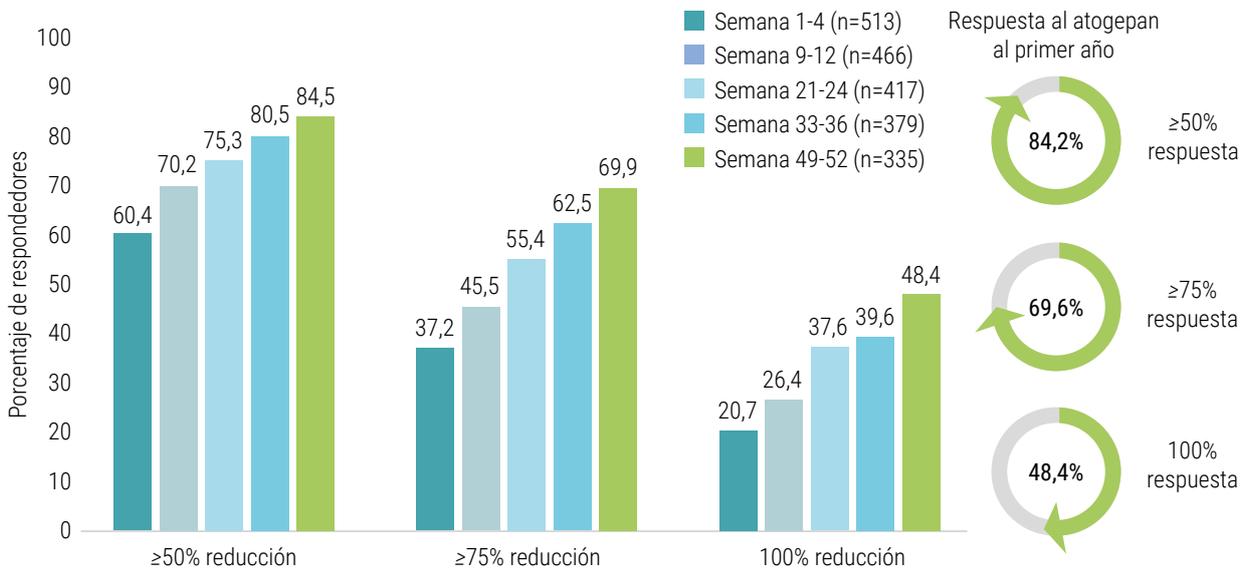
Por último, destacan los nuevos fármacos conocidos como gepantes, de los cuales dos han recibido autorización por la EMA: rimegepant en 2022 como el único gepante con acción dual como tratamiento agudo y preventivo de la ME con y sin aura (experiencias visuales u otras experiencias sensoriales inusuales) en adultos<sup>898</sup> y atogepant en 2023 como el primer y único antagonista oral para el tratamiento preventivo de la migraña que ha demostrado eficacia en la profilaxis de la ME y la MC<sup>899</sup>. El resto de los gepantes incluyen fármacos aprobados exclusivamente por la FDA: ubrogepant (2019) y zavegepant (2022)<sup>862</sup>.

La terapia con rimegepant se ha evaluado en un estudio en el que se agruparon 3.827 pacientes de cuatro ensayos clínicos aleatorizados, y los criterios de valoración primarios fueron la ausencia de dolor, el síntoma más molesto y el alivio del dolor a las 2 horas después de la dosis. Se observó que 75 mg de rimegepant condujo a una ausencia significativa de dolor ( $p < 0,001$ ), alivio del dolor ( $p < 0,001$ ) y ausencia del síntoma más molesto ( $p < 0,001$ ) a las 2 horas de la dosis en comparación con el placebo. Además, no hubo un aumento estadísticamente significativo de los acontecimientos adversos en comparación con el placebo<sup>900</sup>.

Respecto al atogepant, cabe destacar un reciente ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico y de 52 semanas de duración en adultos (18-80 años) con migraña donde las evaluaciones de eficacia incluyeron el cambio res-

pecto al valor basal en la media mensual de días de migraña y la proporción de participantes con reducciones respecto al valor basal de  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  y  $100\%$  en MMD. En las semanas 49-52, el  $84,2\%$  (282/335), el  $69,9\%$  (234/335) y el  $48,4\%$  (162/335) de los participantes tratados con atogepant informaron de una reducción  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  y  $100\%$  de los MMD, respectivamente (Figura 204)<sup>901</sup>.

**FIGURA 204. PROPORCIÓN DE RESPONDEDORES CON REDUCCIÓN  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  Y  $100\%$  DE LOS DÍAS DE MIGRAÑA MENSUALES EN PACIENTES CON MIGRAÑA TRATADOS CON ATOGEPANT**

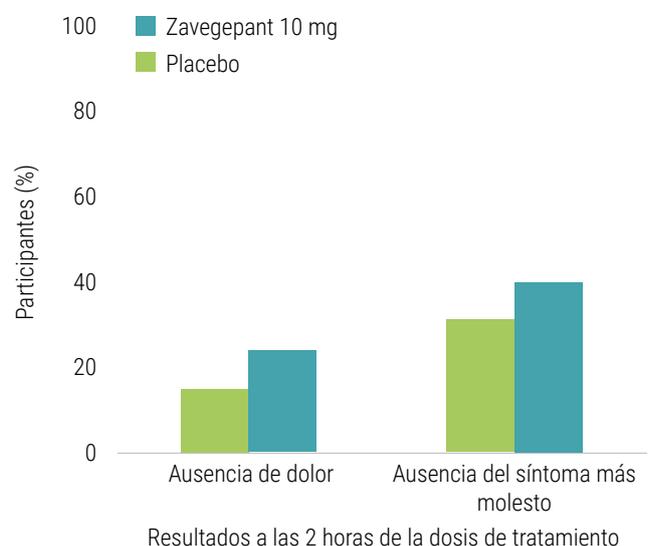


Fuente: Ashina (2023)<sup>901</sup>

Por su parte, zavegepant logra un alivio rápido y sostenido del dolor y otros síntomas molestos, según un reciente metaanálisis<sup>902</sup>. Su eficacia se ha evaluado en un estudio en el que, entre el 27 de octubre de 2020 y el 20 de agosto de 2021, se seleccionaron 1.405 participantes (703 fueron asignados a zavegepant y 702 a placebo), y se incluyeron 1.269 en el conjunto de análisis de eficacia (623 en el grupo de zavegepant y 646 en el grupo de placebo). Según los resultados, tras 2h de la dosis de tratamiento, más participantes del grupo de zavegepant que del grupo de placebo estaban libres de dolor (147 [24%] de 623 participantes frente a 96 [15%] de 646 participantes, diferencia de riesgo 8-8 puntos porcentuales, IC95% 4-5-13-1;  $p < 0,0001$ ) y libres de su síntoma más molesto (247 [40%] frente a 201 [31%], diferencia de riesgo 8-7 puntos porcentuales, 3-4-13-9;  $p = 0,0012$ ) (Figura 205)<sup>903</sup>.

Finalmente, cabe resaltar que estas innovadoras terapias no solo buscan mejorar la efectividad del tratamiento de la migraña, sino también proporcionar diversas opciones y plazos de administración, con un enfoque primordial en mejorar la tolerabilidad para los pacientes. Estas nuevas terapias podrían representar un cambio significativo en el abordaje de la migraña<sup>904</sup>.

**FIGURA 205. ZAVEGEPANT FRENTE A PLACEBO PARA LA AUSENCIA DE DOLOR Y LA AUSENCIA DEL SÍNTOMA MÁS MOLESTO A LAS 2H DE LA DOSIS DE TRATAMIENTO CON LA MIGRAÑA AGUDA**



Fuente: Lipton (2023)<sup>903</sup>

*El mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la migraña ha permitido el desarrollo de tratamientos farmacológicos más específicos y eficaces que han reducido la duración de los ataques de migraña y han alargado el periodo entre los mismos. El abanico de terapia farmacológica disponible, tanto preventiva como de tratamiento agudo de las crisis, ha supuesto mejoras significativas sobre la salud y la calidad de vida de los pacientes, incluso ofrecen opciones para aquellos con formas crónicas que no han respondido o son intolerantes a ciertas terapias.*

Santos-Lasaosa (2019)<sup>733</sup>, Urits (2019)<sup>874</sup>, Blumenfeld (2011)<sup>855</sup>, Láinez (2005)<sup>889</sup>, Láinez (2007)<sup>859</sup>, Bordini (2005)<sup>890</sup> , Raggi (2015)<sup>884</sup>

*En los últimos años se han aprobado nuevas terapias preventivas para la migraña, con la primera opción oral que ha demostrado disminuir el número y la frecuencia de los ataques y mejorar la calidad de vida. También se han introducido nuevos tratamientos agudos para el alivio inmediato y duradero del dolor y otros síntomas que pueden acompañar a las migrañas, incluso una terapia con doble acción para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña.*

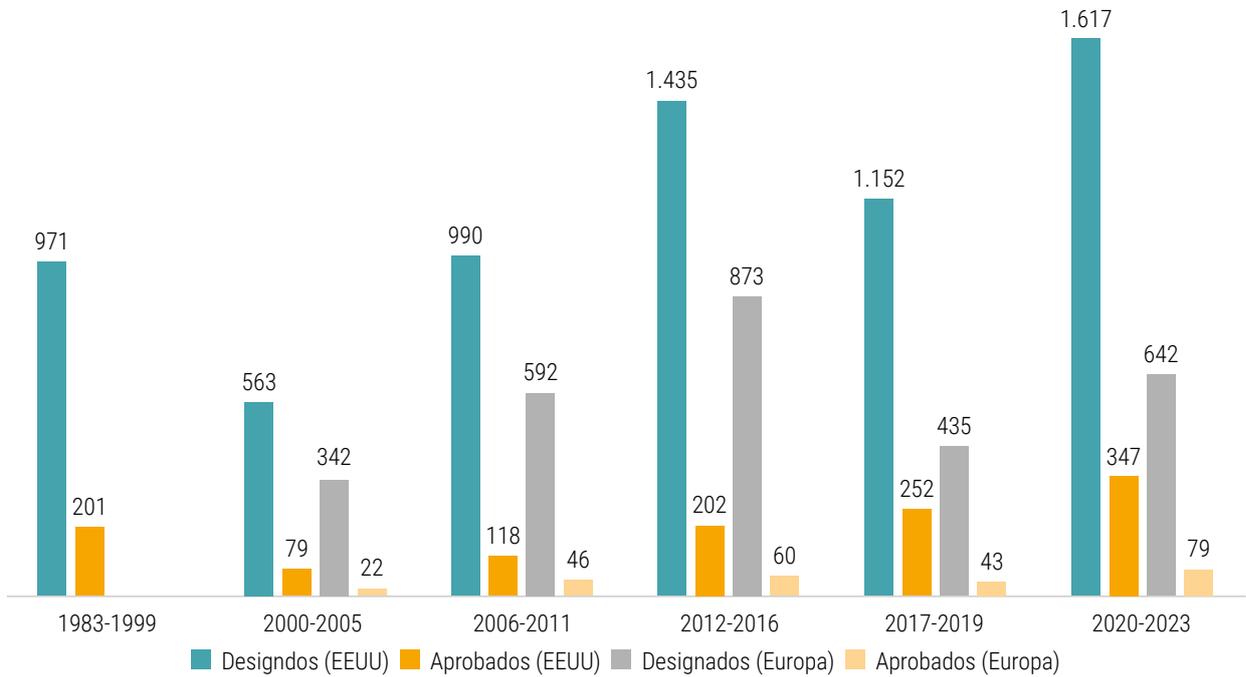
Mínguez-Olaondo (2024)<sup>962</sup>; Ashina (2023)<sup>901</sup> ; Ashina (2023)<sup>895</sup> ; Gao (2020)<sup>900</sup>

### ENFERMEDADES RARAS

Las enfermedades raras (EERR) se caracterizan por ser dolencias crónicas y degenerativas que comprometen la vida de los pacientes y que presentan una baja prevalencia (menos de 5 de cada 10.000 personas en la UE)<sup>905</sup>. Además, a menudo carecen de tratamiento específico. En conjunto, se estima que existen entre 5.000 y 8.000 EERR distintas, de las cuales, apenas el 5% tiene tratamiento disponible<sup>906</sup>, y que en su conjunto afectan aproximadamente a más de 36 millones de personas en la Unión Europea<sup>907</sup>.

La designación de un medicamento huérfano es un reconocimiento preliminar otorgado por las autoridades reguladoras, como la EMA o la FDA, a tratamientos destinados a enfermedades raras, con el fin de incentivar su desarrollo mediante beneficios como exenciones de tasas y apoyo científico. La aprobación, en cambio, es el proceso final en el que el medicamento ha superado con éxito los ensayos clínicos necesarios y ha demostrado ser seguro y eficaz, permitiendo su comercialización y uso clínico en pacientes. En general, la regulación europea y americana establecen procedimientos en dos etapas, fijando primero la designación de huérfano (para que la empresa pueda obtener financiación y apoyo regulatorio para llevar a cabo la investigación y el desarrollo de medicamentos) y después, en el momento de la autorización de comercialización, las agencias reguladoras deben verificar que se cumplen los criterios que permiten su comercialización como medicamento huérfano y beneficiarse de los periodos de exclusividad de mercado que marca la regulación (10 años de manera general en la UE, o 12 si son de uso pediátrico)<sup>908</sup>. Desde la aprobación de la legislación específica para EERR (*Orphan Drug Act* 1983 en EEUU y resolución CE 141/2000 sobre medicamentos huérfanos en la UE) hasta 2023, en Estados Unidos se han designado 6.728 medicamentos huérfanos (MMHH), de los cuales se habían aprobado un total de 1.119. Por su parte, en Europa se han designado como huérfanos 2.883 medicamentos, de los cuales 250 habían recibido autorización de comercialización (Figura 206).

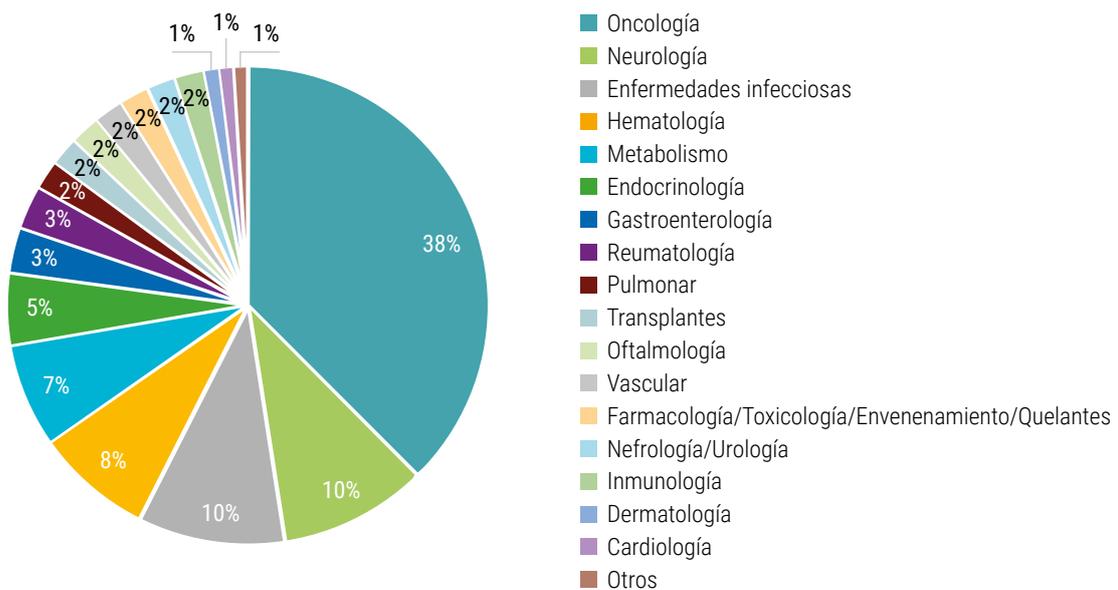
**FIGURA 206. DESIGNACIONES Y APROBACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS. EUROPA Y ESTADOS UNIDOS, 1983-2023**



Fuente: elaboración propia a partir de FDA (2024)<sup>909</sup>; EMA (2019-2023)<sup>361-364,405</sup> y EMA (2024)<sup>910</sup>

En los últimos años, se ha reportado que el cáncer sigue siendo el área terapéutica dominante para los MMHH (Figura 207), por lo que en esta sección haremos un análisis diferenciado para enfermedades raras oncológicas y no oncológicas<sup>911</sup>.

**FIGURA 207. APROBACIONES DE MMHH POR LA FDA (PERIODO 1983-2022), POR ÁREA TERAPÉUTICA**



Nota: Otros incluye ortopedia, obstetricia y ginecología, otorrinolaringología y nutrición.

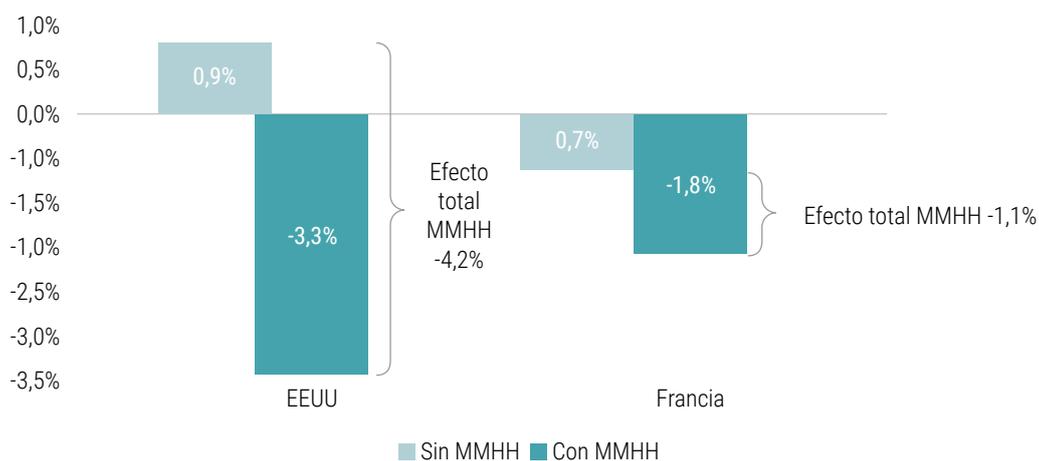
Fuente: Adaptado de Fermaglich (2023)<sup>911</sup>

Las innovaciones farmacéuticas han logrado unos avances sin precedentes en el ámbito de las EERR, al introducir opciones terapéuticas para dolencias graves que hasta entonces carecían de tratamiento específico. Esto ha permitido reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes, y en algunos casos también se han logrado mejoras sustanciales en la supervivencia<sup>912</sup>. El impacto en los resultados en salud y la calidad de vida que han logrado los MMHH ha sido estudiado por diversos autores, tanto de manera agregada para todos los MMHH disponibles como de manera individual en enfermedades específicas.

Los estudios que han examinado de manera agregada el efecto de la introducción de los MMHH se han centrado en evaluar cómo estos fármacos impactan en la mortalidad y calidad de vida de la población. Por ejemplo, respecto al impacto en la mortalidad, Lichtenberg (2001) realizó un análisis cuyo objetivo era estimar el impacto de la introducción de MMHH en Estados Unidos, en el periodo comprendido entre los años 1983 (*Orphan Drug Act*) y 1999, sobre la mortalidad en las personas con EERR, concluyendo que cada MMHH introducido evitaba un total de 499 muertes (211 de ellas en el primer año), y que los 216 MMHH lanzados en este periodo evitaron un total de 108 mil defunciones<sup>913</sup>.

Años más tarde, este mismo autor analizó el potencial efecto que ha tenido el arsenal terapéutico de MMHH aprobados en Estados Unidos y Francia sobre la mortalidad prematura, concluyendo que tal efecto existe a partir del tercer año desde la aprobación del fármaco y que es mayor en el país americano que en el europeo<sup>914</sup>. De su análisis se desprende que los MMHH han permitido que la mortalidad prematura se redujera a un mayor ritmo de lo que lo habría hecho si no hubiesen existido. Así, en ausencia de nuevos MMHH, la mortalidad prematura se habría reducido a un ritmo del 0,6% anual en Francia entre 2000 y 2007, pero gracias a estos fármacos finalmente se redujo a un ritmo mayor (del 1,8% anual medio). Por su parte, en ausencia de MMHH la mortalidad prematura se habría incrementado a un ritmo del 0,9% anual en EEUU, pero gracias a estos fármacos finalmente se redujo un 3,3% anual. Por lo tanto, el efecto total de los MMHH sobre la tasa de crecimiento de la mortalidad prematura fue del -4,2% en EEUU y del -1,1% en Francia (Figura 208)<sup>914</sup>.

**FIGURA 208. EFECTO DE LOS MMHH APROBADOS SOBRE LA TASA DE CRECIMIENTO ANUAL DE LA MORTALIDAD PREMATURA, ESTADOS UNIDOS Y FRANCIA (%)**



**Nota:** mortalidad prematura aproximada a través de los Años Potenciales de Vida Perdidos antes de los 65 años. Periodo de 2000-2007 para Francia y de 1999-2006 para EEUU.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2013)<sup>914</sup>

Por su parte, Chambers et al. (2017) compararon los beneficios obtenidos en calidad de vida por la introducción de medicamentos especiales (*specialty drugs*), indicados para enfermedades con bajas prevalencias, con el de los medicamentos tradicionales, que suelen tener indicaciones para enfermedades que afectan a un mayor número de personas<sup>915</sup>. La conclusión de los autores fue que, pese a su indicación para una población de menor prevalencia, los beneficios obtenidos en calidad de vida tras el primer año de la introducción del

fármaco fueron entre 3 y 6 veces mayores en los pacientes que utilizaron los fármacos especiales lanzados en el periodo comprendido entre los años 1999 y 2011.

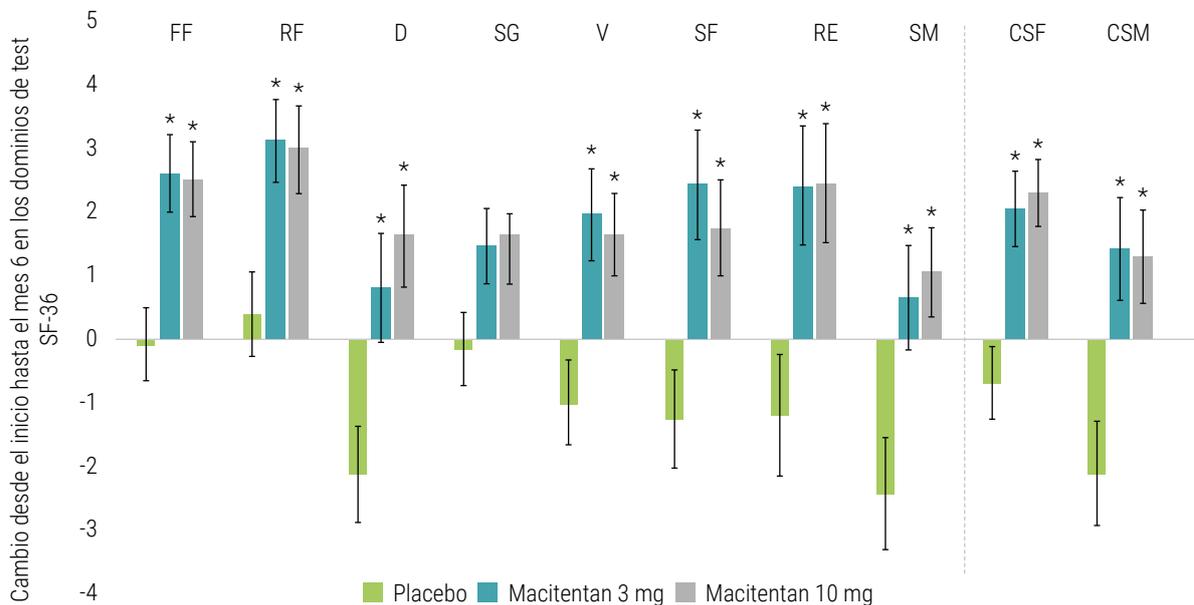
La evolución de los tratamientos para las EERR comprende distintas modalidades terapéuticas que difieren en su capacidad para dirigirse a los mecanismos moleculares de la enfermedad, abarcando diversas dianas biológicas y mecanismos de acción. Entre ellas, a lo largo de las últimas décadas se han aprobado distintas moléculas químicas, junto con una variedad de terapias biológicas que incluyen terapias de sustitución enzimática, terapias basadas en oligonucleótidos y anticuerpos y, más recientemente, las terapias avanzadas<sup>916</sup>.

### Moléculas químicas

Entre las moléculas químicas más innovadoras para las EERR, cabe destacar la defibrotida, que se aprobó en 2013 en Europa para la enfermedad venooclusiva hepática grave. Este fármaco ha demostrado mejorar la respuesta completa (23,5% de los tratados en el ensayo vs 9,4% en el control histórico) y la tasa de supervivencia (38,2% vs 25% del control histórico) de los pacientes<sup>917</sup>.

En el caso de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), la terapia con la molécula química macitentan, aprobada en el 2013, ha mostrado no solo reducir la morbi-mortalidad asociada a la enfermedad de los pacientes, sino también mejorar su calidad de vida. Usando el cuestionario SF-36, el tratamiento con macitentan 10 mg mejoró significativamente siete de los ocho dominios del SF-36 en comparación con placebo. También se mostraron mejoras significativas en siete de ocho dominios individuales del SF-36 y en las puntuaciones del componente físico y mental después del tratamiento con macitentan 3 mg en comparación con placebo (Figura 209)<sup>918</sup>.

**FIGURA 209. MEDICIONES DE CALIDAD DE VIDA MEDIANTE EL CUESTIONARIO SF-36 CON PLACEBO, MACITENTAN 3 MG O MACITENTAN 10 MG EN EL TRATAMIENTO DE LA HAP**



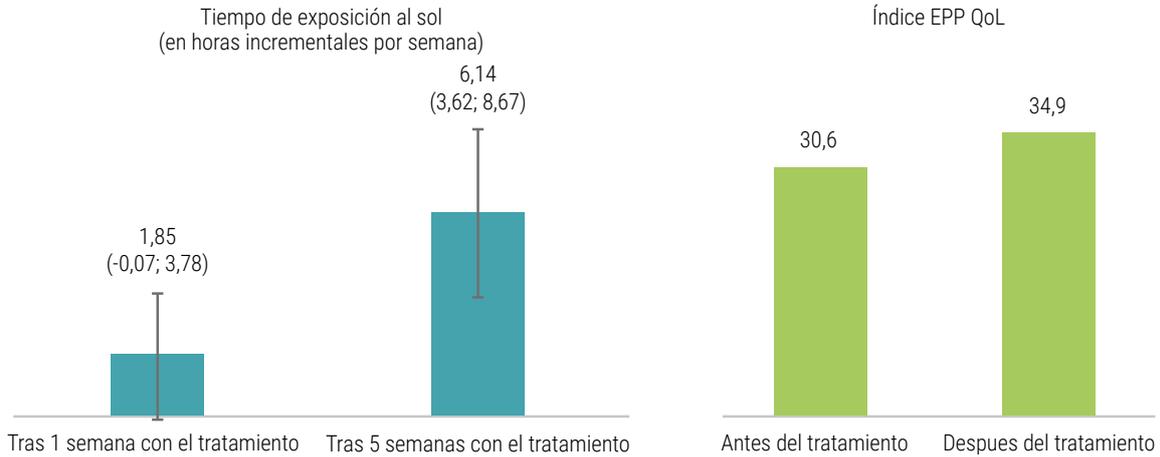
**Nota:** D: dolor corporal; FF: función física; FS: función social; RE: limitaciones de rol por problemas emocionales; RF: limitaciones de rol por problemas físicos; CSM: sumario componente físico; CSM: sumario componente mental; SG: salud general; SM: salud mental; V: vitalidad.

Fuente: Mehta (2017)<sup>918</sup>

Más adelante, en 2014, se aprobó la afamelanotida para pacientes con sensibilidad a la luminosidad causada por la fotorporfiria eritropoyética (EPP, por sus siglas en inglés). Estos pacientes pueden experimentar deterioros significativos en su calidad de vida, ya que una breve exposición al sol puede provocar lesiones extremadamente dolorosas en la piel. Este tratamiento innovador permite a estos pacientes un aumento del tiempo en el que pueden estar expuestos a la luz del sol, y consecuentemente, una mejora en su calidad de vida. Esto se ha demostrado en un estudio con 117 personas realizado en Holanda, en el que, tras la utilización

de afamelanotida, se observó un aumento de 6,1 horas semanales en el tiempo que estos pacientes pudieron permanecer bajo la exposición de la luz solar (IC95%; 3,62 a 8,67;  $p < 0,01$ ), además de un incremento del 14% en el índice de calidad de vida (IC95%; 4,53% a 23,50%) (Figura 210)<sup>919</sup>.

**FIGURA 210. IMPACTO DEL USO DE AFAMELANOTIDA EN PACIENTES CON EPP, EN EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN AL SOL Y CALIDAD DE VIDA, TRAS UN PERIODO DE 5 SEMANAS, HOLANDA**

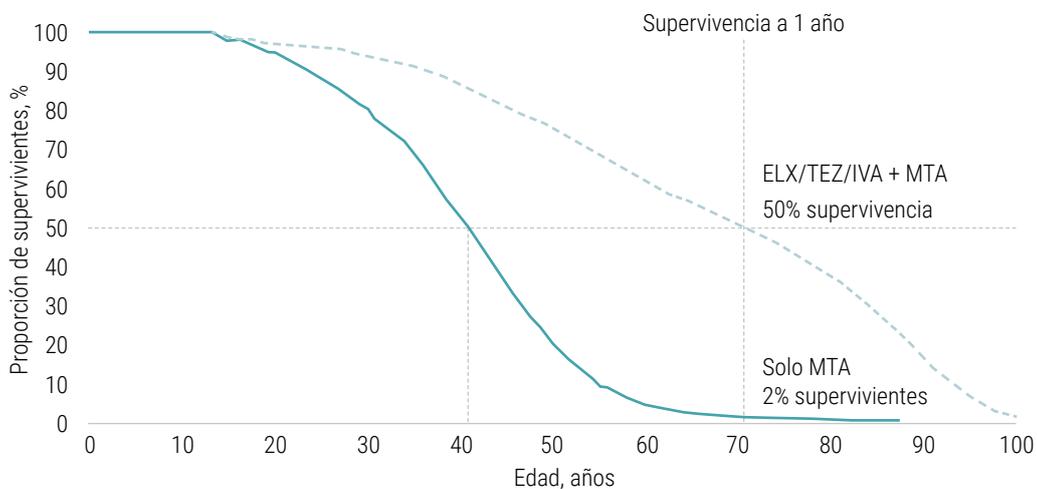


**Nota:** EPP: Fotoporfiria eritropoyética. EPP QoL: Cuestionario de Calidad de Vida para la enfermedad fotoporfiria eritropoyética.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de Wensink (2020)<sup>919</sup>

Por otro lado, en el tratamiento de la fibrosis quística, la terapia conjunta de las moléculas químicas elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, aprobada en el 2019, es la primera terapia combinada para esta enfermedad. Este tratamiento innovador ha demostrado, junto con el tratamiento de apoyo (limpieza de las vías respiratorias, broncodilatadores, mucolíticos, antibióticos y manejo nutricional) aumentar la mediana de supervivencia de los pacientes con fibrosis quística en 29,7 años (70,4 años frente a 40,8), con respecto al tratamiento de apoyo (Figura 211), lo que supone un cambio radical en la práctica clínica<sup>920</sup>.

**FIGURA 211. IMPACTO DE LA TERAPIA ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA**



**Nota:** ELX/TEZ/IVA: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; MTA: mejores tratamientos de apoyo (limpieza de las vías respiratorias, broncodilatadores, mucolíticos, antibióticos y manejo nutricional).

**Fuente:** Adaptación de Rubin (2022)<sup>920</sup>

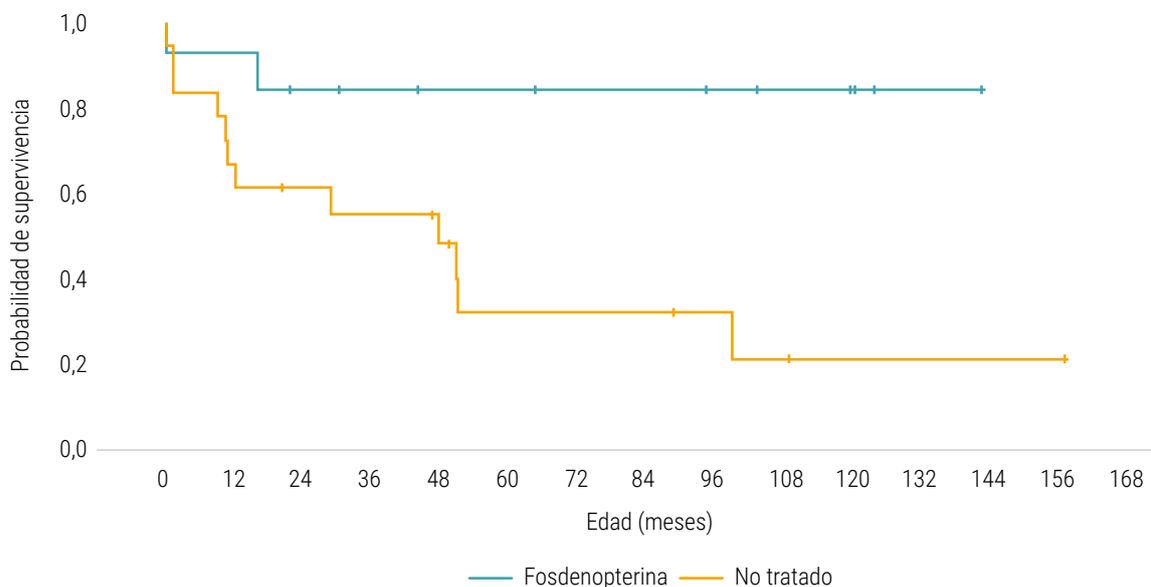
En los últimos años se han aprobado otras moléculas con potencial para beneficiar significativamente a pacientes con EERR para los que no existen otras terapias. Por ejemplo, risdiplam se aprobó en 2020, convirtiéndose en el primer tratamiento oral para pacientes con determinados tipos de atrofia muscular espinal (AME)<sup>921</sup>. El estudio FIREFISH es un estudio en curso, multicéntrico y abierto, donde se reclutaron lactantes de entre 1 y 7 meses de edad con diagnóstico genético confirmado de AME, en 14 hospitales ubicados en diez países de Europa, Norteamérica, Sudamérica y Asia. Según los resultados preliminares, el tratamiento con risdiplam durante 24 meses dio lugar a mejoras continuas de la función motora y a la consecución de los hitos motores del desarrollo<sup>922</sup>.

También destaca la aprobación en 2021 de tagraxofusp, una molécula diseñada específicamente para la neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (BPDCN) que ha demostrado beneficios a largo plazo. La monoterapia con tagraxofusp en pacientes sin tratamiento previo ha demostrado tasas de respuesta global del 75% y ha logrado respuestas completas o con anomalía cutánea residual no indicativa de enfermedad activa en un 57% de los pacientes, siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta la remisión de 39 (IC95% 14-131) días.<sup>923</sup>

Durante el año 2021 también se aprobaron otros fármacos innovadores, como fosdenopterina para mejorar la supervivencia de un determinado trastorno genético (deficiencia de enzima molibdoflavoproteína combinada o MoCD Tipo A); avacopan para el tratamiento de adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica grave y activa, un tipo raro de inflamación de los vasos sanguíneos; vosoritida para tratar la acondroplasia, una enfermedad que impide el crecimiento óseo y causa enanismo; y, por último, selumetinib para el tratamiento de pacientes pediátricos de 2 años o más con neurofibromatosis tipo 1, tal y como se describe a continuación.

La mejora de la supervivencia con fosdenopterina en la MoCD Tipo A se demostró en una cohorte de 13 pacientes tratados de dos estudios clínicos y un estudio observacional retrospectivo en comparación con una cohorte observacional de 18 pacientes no tratados. El tiempo medio de supervivencia a los 3 años fue de 32 meses para los pacientes tratados con fosdenopterina, en comparación con 24 meses para los pacientes no tratados. A los 3 años, la probabilidad de supervivencia fue del 84% (IC95%: 49% - 96%) para los pacientes tratados y del 55% (30% -74%) para los pacientes no tratados (Figura 212)<sup>924</sup>.

**FIGURA 212. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER DE LOS GRUPOS TRATADOS CON FOSDENOPTERINA FRENTE A LOS NO TRATADOS PARA LA MOCD TIPO A**



Fuente: Farrell (2021)<sup>924</sup>

Por otro lado, los ensayos clínicos realizados con avacopan para la vasculitis asociada a autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) demostraron que el tratamiento era capaz de lograr la remisión y mejorar la función renal en pacientes con vasculitis asociada a la enfermedad, sin aumentar el riesgo de acontecimientos adversos durante el tratamiento, al tiempo que reducían los efectos tóxicos asociados al uso de corticosteroides<sup>925</sup>. Además, los pacientes con vasculitis asociada a ANCA que recibieron avacopan informaron de mejoras estadísticamente y clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud a las 26 y 52 semanas y en las puntuaciones de utilidad para la salud EQ-5D y SF-6D a las 52 semanas<sup>926</sup>.

Respecto a la vosoritida, los resultados del ensayo clínico pivotal mostraron que la diferencia media ajustada en la velocidad de crecimiento anualizada entre los pacientes del grupo de vosoritida y los del grupo placebo fue de 1,57 cm/año a favor de la vosoritida (IC95%: 1,22-1,93;  $p < 0,0001$ )<sup>927</sup>. Además, un grupo de expertos ha valorado que cuanto antes se inicie el tratamiento a largo plazo, mayor será la probabilidad de que la vosoritida tenga un efecto positivo en la incidencia a lo largo de la vida de las complicaciones clínicamente más importantes de la acondroplasia debido a su alto impacto en la comorbilidad, la mortalidad y/o la calidad de vida (estenosis espinal sintomática, cifosis, apnea obstructiva del sueño y estenosis del foramen magnum)<sup>928</sup>.

Por su parte, la eficacia de selumetinib se ha probado en un ensayo clínico de fase 2. Después de un año de tratamiento, se registró una reducción promedio de 2 puntos en las puntuaciones de intensidad del dolor tumoral informadas por los niños, lo que se considera una mejora clínicamente significativa. Además, se observaron mejoras clínicamente significativas en la interferencia del dolor en el funcionamiento diario, según lo reportado tanto por los niños (38%) como por los padres (50%), así como en la CVRS (48% y 58%, respectivamente). También se registraron mejoras en los resultados funcionales, con un 56% de los pacientes mostrando mejoras en la fuerza y un 38% en la amplitud de movimiento<sup>929</sup>.

Más recientemente, destaca la aprobación en 2022 de lonafarnib, ya que se ha convertido en el primer tratamiento para niños con síndromes progeroides, una enfermedad genética ultra-rara que causa envejecimiento prematuro y muerte. Los ensayos clínicos han demostrado que el lonafarnib prolonga la vida de los pacientes afectados por el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, una enfermedad devastadora que acelera muchas características del envejecimiento y provoca la muerte prematura por secuelas cardiovasculares<sup>930</sup>.

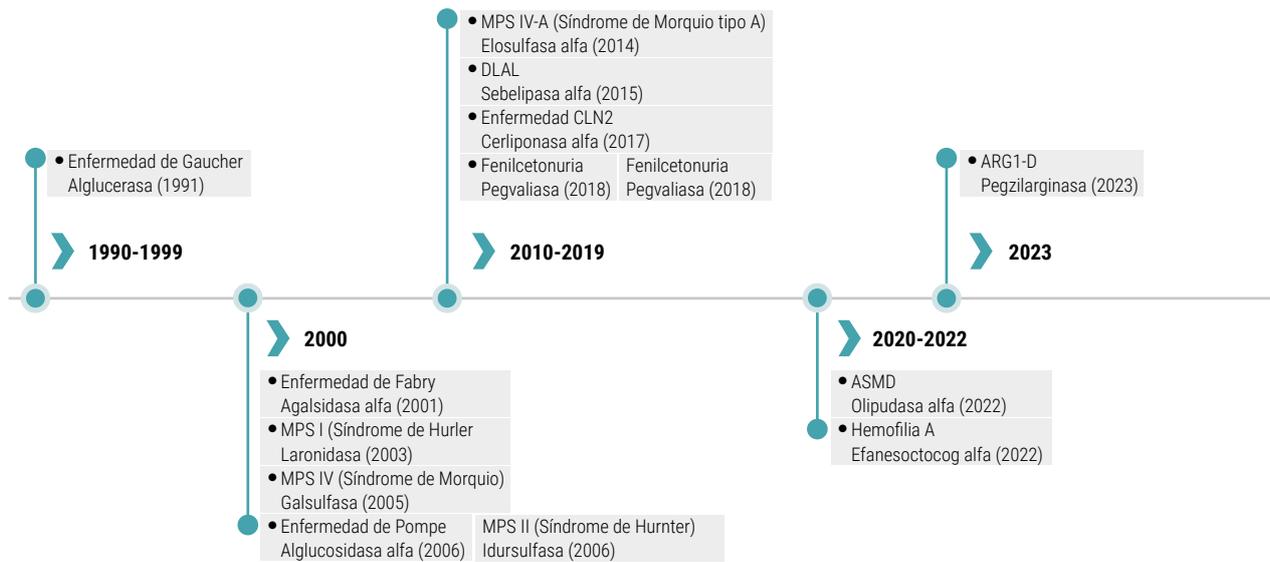
Otro ejemplo de innovación oncohematológica lo encontramos en momelotinib, aprobado en 2023 como el primer tratamiento de la mielofibrosis (MF), un tipo de cáncer hematológico que afecta a la médula ósea, en pacientes con anemia. La necesidad de transfusiones de glóbulos rojos es un factor de riesgo adverso tanto para la supervivencia global como para la transformación leucémica y existe una falta de opciones terapéuticas para abordarla. Esta necesidad médica no cubierta se puede abordar con esta molécula innovadora que, además, puede tener beneficios para la supervivencia global en pacientes con MF en primera y segunda línea de tratamiento<sup>931</sup>. Según los resultados de SIMPLIFY-2, un estudio de fase 3, aleatorizado, para evaluar la eficacia de momelotinib frente a la mejor terapia disponible en sujetos anémicos o trombocitopénicos con MF, se ha demostrado que, durante todo el período de tratamiento, el 40% (42/104) de los pacientes tratados con momelotinib frente al 27% (14/52) de la cohorte con la mejor terapia disponible no requirieron transfusiones de glóbulos rojos<sup>931</sup>.

### Terapias biológicas

#### Terapias de sustitución enzimática

Otra estrategia para el tratamiento de EERR es la terapia de sustitución enzimática (TSE) o de reemplazo proteico. La evolución de este tipo de terapias ha permitido resolver las necesidades médicas no cubiertas en diversas EERR para las que no había tratamientos previos (Figura 213).

FIGURA 213. EVOLUCIÓN DE LAS TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA PARA EERR



**Abreviaturas:** ARG1-D: Deficiencia de arginasa 1; ASMD: Déficit de esfingomielinasa ácida; CLN2: Enfermedad de Batten (Neuronal ceroid lipofuscinosis tipo 2); DLAL: Deficiencia de lipasa ácida lisosomal; MPS I: Mucopolisacaridosis tipo I (Síndrome de Hurler); MPS II: Mucopolisacaridosis tipo II (Síndrome de Hunter); MPS IV: Mucopolisacaridosis tipo IV (Síndrome de Morquio); MPS IV-A: Mucopolisacaridosis tipo IV-A (Síndrome de Morquio tipo A); PKU: Fenilcetonuria

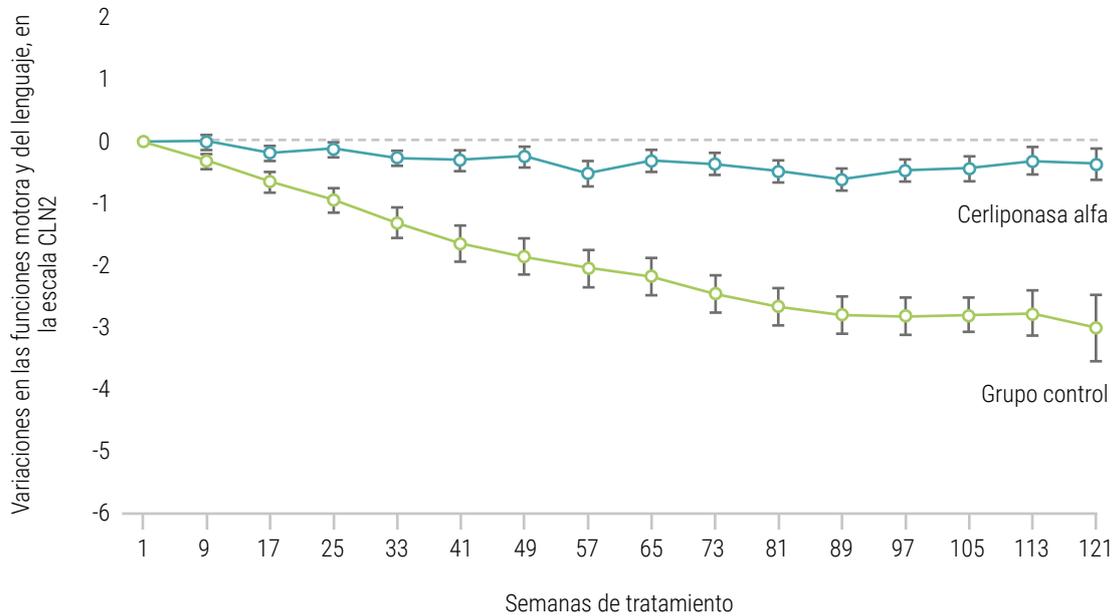
**Fuente:** elaboración propia adaptado de Safary (2018)<sup>932</sup>; FDA (2023)<sup>933</sup> y EMA (2019-2023)<sup>361-364,405</sup>

Uno de los ejemplos más destacados de esta modalidad terapéutica se encuentra en la enfermedad de Pompe, donde el tratamiento con alglucosidasa alfa, aprobada en 2006, ha demostrado importantes mejoras con respecto al registro histórico de pacientes para los cuales no había tratamiento. La enfermedad de Pompe es una enfermedad metabólica infantil rara que produce problemas respiratorios y alimentarios, infecciones de las vías respiratorias y debilidad muscular generalizada, que, en conjunto provocan mortalidad prematura en estos pacientes. La terapia con alglucosidasa alfa ha demostrado aumentar la esperanza de vida en 13,4 años (13,8 versus 0,4) así como una mejora en AVAC de 6,8 años (7,0 versus 0,2). Además, se ha reportado que el 65% de los niños se mantienen con vida pasados 5 años de recibir la TSE, no observándose muertes a partir de esa fecha<sup>934</sup>.

Más adelante, la sebelipasa alfa, aprobada en el 2015, se convirtió en el primer tratamiento para la deficiencia de la lipasa ácida lisosómica (DLAL). Este fármaco resultó en una reducción de múltiples anomalías hepáticas (tasas de normalización del nivel de alanina aminotransferasa 70% mejores frente a placebo) y lipídicas (resultados 56% y 78% mejores en los niveles de triglicéridos y de colesterol, respectivamente, frente al placebo) relacionadas con esta patología, potencialmente letal, en niños y adultos<sup>935</sup>.

También cabe destacar la aprobación en 2017 de la cerliponasa alfa, una TSE para la enfermedad CLN2. Se trata de una enfermedad rara que causa deterioros neurológicos progresivos en niños, como convulsiones, trastornos de personalidad, demencia y pérdida de la capacidad de caminar, hablar y comunicarse. En un estudio con 24 niños de entre 3 y 16 años, se evaluó el efecto de la infusión intraventricular de cerliponasa alfa cada 2 semanas, durante 96 semanas, concluyendo que las tasas de deterioro de las funciones motora y de lenguaje fueron significativamente menores en los pacientes bajo este tratamiento que en los pertenecientes al grupo control (-0,2 vs -1,9 en la semana 49; -0,5 frente a -2,8 en la semana 97) (Figura 214)<sup>936</sup>.

**FIGURA 214. IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON CERLIPONASA ALFA EN LAS FUNCIONES MOTORAS Y DEL LENGUAJE DE NIÑOS DE ENTRE 3 Y 16 AÑOS CON CLN2. ALEMANIA, INGLATERRA, ESTADOS UNIDOS E ITALIA, VARIACIONES EN LA ESCALA CLN2**



**Abreviatura:** CLN2: Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea tipo 2.

**Fuente:** Schulz (2018)<sup>936</sup>

Otro ejemplo de mejoras en salud provenientes de la TSE se encuentra en la fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés), una enfermedad causada por la deficiencia en la fenilalanina hidroxilasa, que puede resultar en altas concentraciones de fenilalanina en la sangre, causando deterioro en la función y desarrollo cerebrales. La aprobación de pegvaliasa en 2018 fue, sin duda, un hito significativo para resolver las necesidades médicas no cubiertas en el tratamiento de la PKU. La eficacia de este tratamiento ha sido demostrada en un estudio con 261 pacientes adultos. En comparación con el periodo inicial del tratamiento, tras periodos de 1 y 2 años, el tratamiento con pegvaliasa demostró una reducción de entre el 54% y 75% en los niveles de fenilalanina en la sangre (1.232  $\mu\text{mol/L}$  en el inicio del tratamiento, frente a 564,5 y 311,4 tras 1 y 2 años, respectivamente)<sup>937</sup>. Esta reducción es clínicamente relevante porque niveles superiores a 360  $\mu\text{mol/L}$  de fenilalanina pueden causar daño neurológico y cognitivo; por lo tanto, disminuir estos niveles mejora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con PKU<sup>938</sup>.

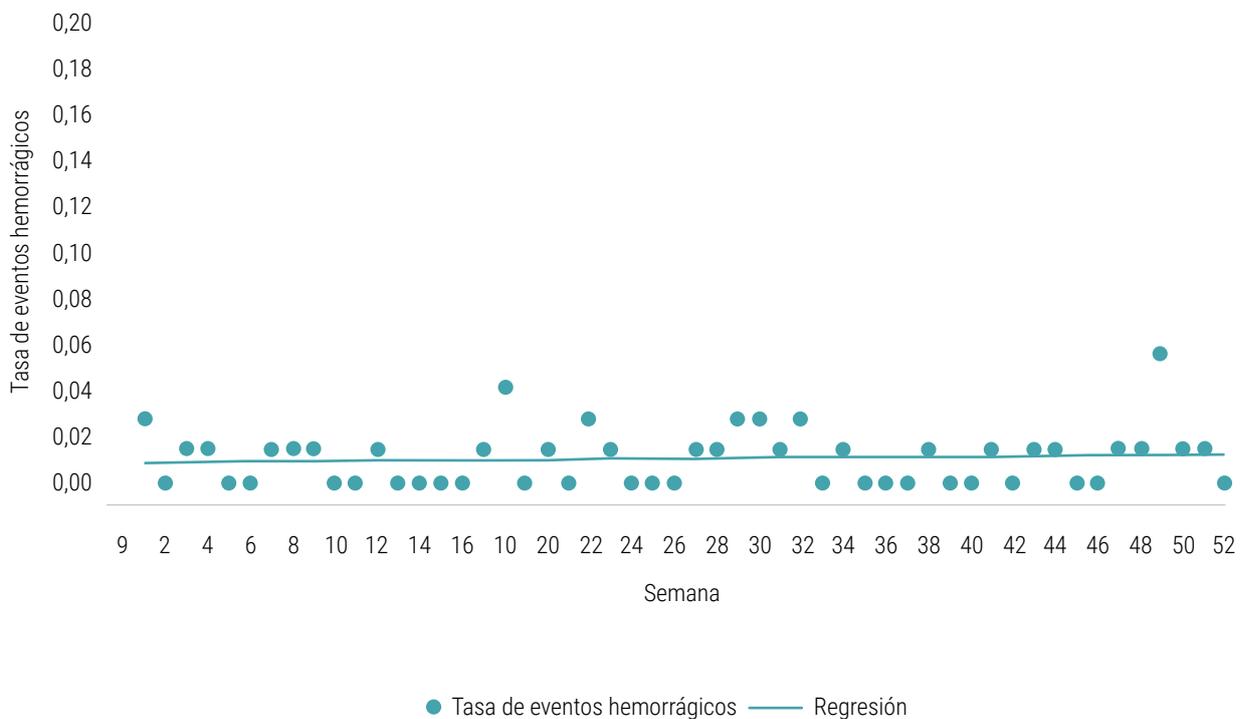
También en 2018 se aprobó la velmanasa alfa para el tratamiento de pacientes con manifestaciones no neurológicas de la alfa-manosidosis (AM) leve a moderada. Los resultados de un estudio de fase 2 multicéntrico y abierto demostraron mejoras significativas en niños menores de 6 años con AM tratados con esta TSE innovadora, reflejadas en disminuciones en las concentraciones séricas de oligosacáridos, junto a mejoría en la audición, perfil inmunológico y calidad de vida, sugiriendo un efecto beneficioso del tratamiento temprano<sup>939</sup>.

Más recientemente, en 2022, se aprobó la olipudasa alfa, que se ha convertido en la primera y única TSE para el tratamiento de pacientes con déficit de esfingomielinasa ácida (ASMD), una enfermedad genética conocida históricamente como enfermedad de Niemann-Pick de tipo A, A/B y B. Los resultados de una encuesta destinada a comprender el impacto real de la ASMD en pacientes y cuidadores, así como a evaluar cómo la TSE con olipudasa alfa influye en la calidad de vida de los pacientes pediátricos y sus cuidadores, revelaron que la terapia se asoció con mejoras en todas las manifestaciones no neurológicas observadas por pacientes y familiares. Éstas incluyeron cansancio y fatiga, dolor abdominal, aumento del tamaño de los órganos, vómitos

y náuseas, dolor óseo, hematomas, dolores de cabeza crónicos, infecciones durante un período de 6 meses, y dificultad para respirar. Por ejemplo, el dolor abdominal al comienzo del estudio estaba presente en 7/10 de los participantes y se redujo tras el tratamiento, siendo reportado por tan solo 2/10 de los participantes. Además, tras recibir olipudasa alfa, 8/10 participantes no notaron agrandamiento y 2/10 notaron órganos algo agrandados<sup>940</sup>.

También cabe mencionar la aprobación en 2022 en Estados Unidos de efanesoctocog alfa, la primera terapia de reemplazo de factor VIII recombinante de larga duración para la hemofilia A grave. Esta terapia es eficaz en la prevención y el control de episodios hemorrágicos en niños con hemofilia A grave previamente tratados, según lo demuestran los resultados de un estudio de fase 3. La tasa de hemorragias semanales a lo largo del estudio se mantuvo constantemente baja (Figura 215). Efanesoctocog alfa mostró una alta eficacia hemostática, resolviendo el 95% de las hemorragias en niños menores de 12 años, con una calificación de excelente o buena en casi todas las primeras inyecciones evaluadas (97%)<sup>941</sup>.

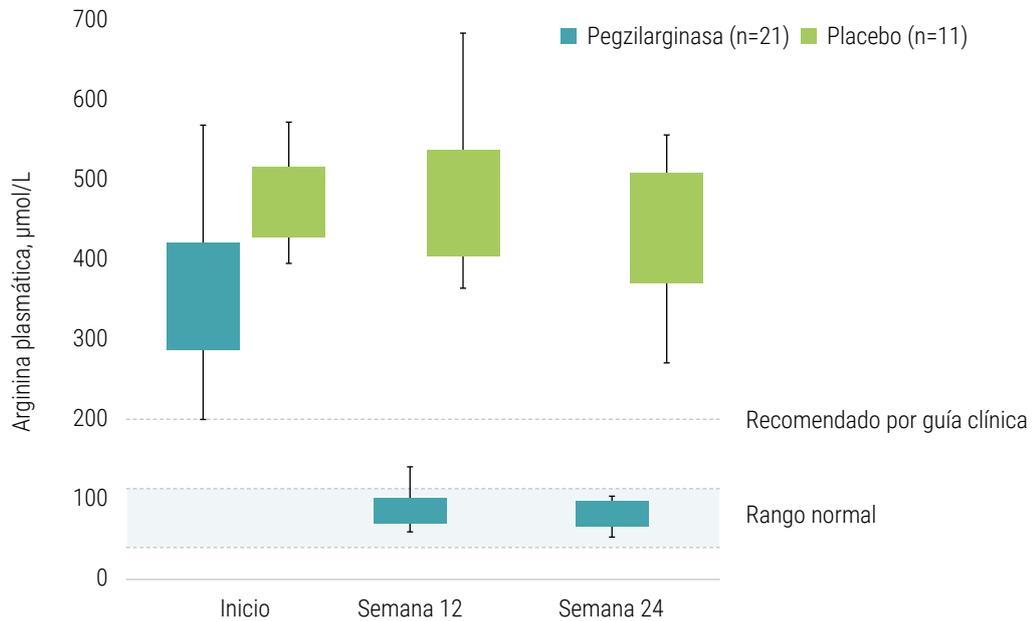
**FIGURA 215. TASA DE EVENTOS HEMORRÁGICOS ENTRE PACIENTES CON HEMOFILIA A GRAVE TRATADOS CON LA TERAPIA DE EFANESOCTOCOG ALFA**



Fuente: Malec (2023)<sup>941</sup>

Por último, cabe mencionar la reciente aprobación de la pegzilarginasa en 2023, una nueva terapia de sustitución basada en la enzima arginasa 1 humana recombinante para el tratamiento de la deficiencia de arginasa 1 (ARG1-D). El tratamiento fue eficaz en la reducción de los niveles de arginina plasmática (pArg) a largo plazo en pacientes con ARG1-D. Niveles elevados de pArg resultan en hiperargininemia persistente, que es el principal impulsor de retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y espasticidad en estos pacientes<sup>942</sup>. Según los resultados de un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego en el que participaron 32 pacientes (pegzilarginasa, n= 21; placebo, n= 11), el tratamiento con pegzilarginasa redujo la media geométrica de pArg de 354,0  $\mu\text{mol/L}$  a 86,4  $\mu\text{mol/L}$  en la semana 24 frente a 464,7 a 426,6  $\mu\text{mol/L}$  con placebo (IC95%: -67,1%, -83,5%;  $p < 0,0001$ ). En otras palabras, la terapia logró una reducción del 76,7% y, además, normalizó los niveles en el 90,5% de los pacientes (frente al 0% con placebo) (Figura 216)<sup>943</sup>.

**FIGURA 216. EFECTO DE LA PEGZILARGINASA EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ARGININA EN PACIENTES CON ARG1-D**



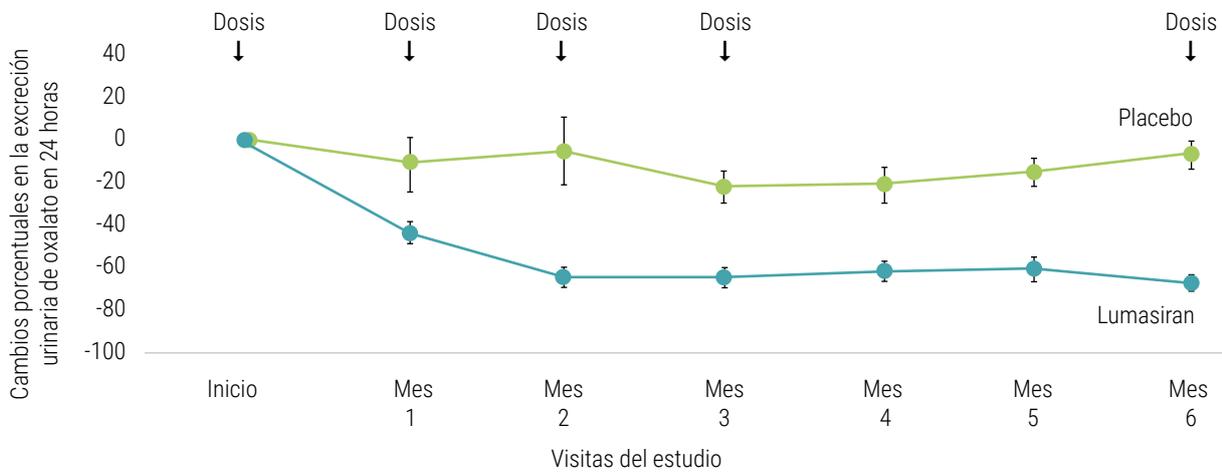
Fuente: Russo (2024)<sup>943</sup>

### Terapias basadas en oligonucleótidos

Por otro lado, las terapias biológicas para las EERR incluyen **terapias basadas en oligonucleótidos**. En esta modalidad terapéutica destaca el primer fármaco indicado para la atrofia muscular espinal (AME) (nusinersen), aprobado en 2016, que ha demostrado mejorar tanto la supervivencia global como la función motora de los pacientes participantes en los ensayos clínicos, reduciendo en un 47% el riesgo de muerte o ventilación mecánica respiratoria permanente respecto al grupo placebo<sup>944</sup>. Recientemente, se han publicado datos que revelan que el tratamiento con nusinersen detuvo la progresión de la enfermedad y produjo mejoras funcionales reales en pacientes con AME. Se observaron mejoras clínicamente significativas en la visita a los 30 meses, como un cambio en la puntuación de 3 puntos o más en la Escala Motora Funcional Ampliada de Hammersmith (HFMSE) en 76% de los pacientes, 4 puntos o más en la Prueba Infantil de Trastornos Neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (CHOP-INTEND) en el 80% de los pacientes y 2 puntos o más en Módulo Revisado de Miembros Superiores (RULM) en el 43,5% de los pacientes. Además, la Escala de Impresión Global de Mejora del Paciente (PGI-I) también mostró resultados positivos, con el 75% de los pacientes reportando mejoría en la visita de seguimiento a los 14 meses y un 85% a los 30 meses, sin que ninguno informara de empeoramiento en la visita a los 30 meses<sup>945</sup>.

Más recientemente, en 2020, se aprobó el lumasiran, el primer ARN de interferencia dirigido al hígado para el tratamiento de la hiperoxaluria primaria de tipo 1 (PH1), una enfermedad en la que el exceso de oxalato que se produce en el hígado es un determinante primario de la progresión a la insuficiencia renal terminal y el daño a otros órganos. La eficacia de la terapia se ha demostrado en un ensayo doble ciego de fase 3 donde los pacientes recibieron lumasiran o placebo durante 6 meses (con dosis administradas al inicio y en los meses 1, 2, 3 y 6)<sup>946</sup>. Según los resultados, la reducción promedio en el cambio porcentual de la excreción urinaria de oxalato en 24 horas desde el inicio hasta el mes 6 fue de -53,5 puntos porcentuales para el grupo que recibió lumasiran en comparación con el placebo (IC95%: -62,3 a -44,8;  $p < 0,001$ ). El cambio porcentual medio con respecto al valor inicial fue de -65,4% en el grupo de lumasiran y de -11,8% en el grupo de placebo (Figura 217).

**FIGURA 217. CAMBIOS PORCENTUALES EN LA EXCRECIÓN URINARIA DE OXALATO EN 24 HORAS DEL GRUPO QUE RECIBIÓ LUMASIRAN O PLACEBO DURANTE 6 MESES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPOOXALURIA PRIMARIA DE TIPO 1 (PH1)**



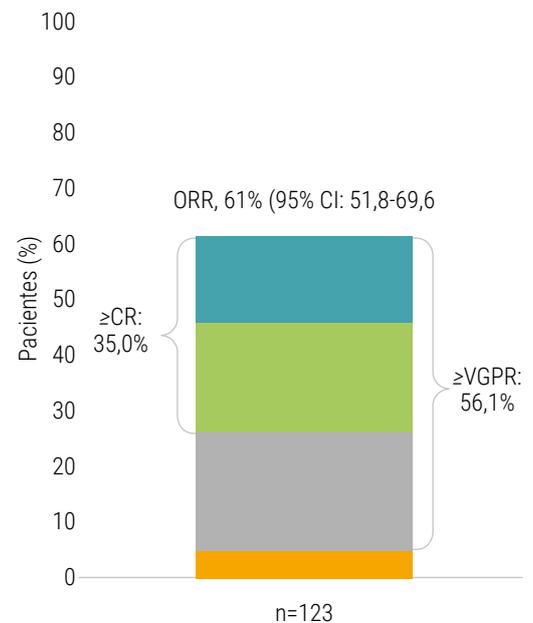
Fuente: Garrelfs (2021)<sup>946</sup>

### Terapias basadas en anticuerpos

Las **terapias con anticuerpos** también han sido una gran innovación terapéutica para los pacientes con EERR. Por ejemplo, el anticuerpo eculizumab, aprobado en 2007, ofrece mejores resultados en salud que la práctica habitual observada en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), una enfermedad rara que provoca la desintegración de los glóbulos rojos<sup>947</sup>. La mediana de supervivencia de la HPN desde el diagnóstico es de 14,6 años, siendo la trombosis y la insuficiencia renal responsables del 60% de todas las muertes. Eculizumab ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con HPN, consiguiendo 2,4 AVAC más que el tratamiento habitual, así como un aumento de la esperanza de vida de 1,1 años<sup>948</sup>.

Los avances más recientes en las terapias basadas en anticuerpos han tenido un gran impacto en el mieloma múltiple (MM). El daratumumab ha sido una revolución en el tratamiento del MM y ha sido aprobado en muchos países para su uso como monoterapia en MM en recaída/refractario (MMRR), y en combinación con regímenes de tratamiento estándar en MMRR y en el MM de diagnóstico temprano no susceptible de trasplante. En el estudio PERSEUS se ha reportado que añadir daratumumab al tratamiento estándar produjo una disminución de casi el 60% en el riesgo de progresión del cáncer o de muerte (cociente de riesgos instantáneos de 0,42)<sup>949</sup>. Por otro lado, respecto al elranatamab, el primer anticuerpo biespecífico humanizado que se dirige tanto al BCMA de las células del mieloma como al CD3 de las células T (anti BCMA-CD3), en el ensayo en curso de fase 2 MagnetisMM-3, se evaluó la eficacia de esta terapia innovadora en pacientes con MMR sin tratamiento previo con BCMA. Se consiguió una respuesta completa o mejor ( $\geq$ CR) en el 35,0% de los pacientes, y al menos una muy buena respuesta parcial ( $\geq$ VGPR) en el 56,1% (Figura 218)<sup>950</sup>.

**FIGURA 218. TASA DE RESPUESTA EN 123 PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON ELRANATAMAB**

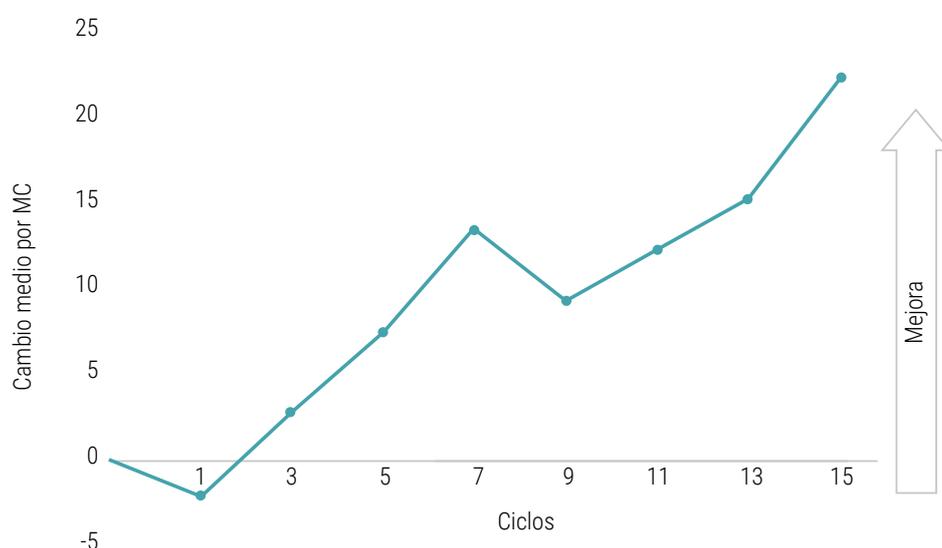


**Abreviaturas:** CR: respuesta completa; PR: respuesta parcial; MR: respuesta mínima; sCR: respuesta completa estricta; VGPR: respuesta parcial muy buena.

Fuente: Lesokhin (2023)<sup>950</sup>

Por su parte, el talquetamab es el primer anticuerpo biespecífico redireccionador de las células T dirigido a los receptores GPRC5D y CD3. Los pacientes con MM en etapas avanzadas y con tratamientos previos intensos, generalmente experimentan una peor CVRS y las opciones de tratamiento son limitadas, lo que reduce las perspectivas de mejora. El impacto en los resultados comunicados por los pacientes sobre CVRS, síntomas y funcionamiento de esta innovadora terapia se han recogido de las cohortes del estudio MonumentAL-1 de fase 2<sup>951</sup>. Se valoraron 122 pacientes tratados con dosis semanales de talquetamab que habían recibido  $\geq 3$  líneas previas con fármacos de las tres clases terapéuticas ( $\geq 1$  inhibidor del proteosoma/ $\geq 1$  fármaco inmunomodulador, y  $\geq 1$  anticuerpo monoclonal anti-CD38). Con el tratamiento, la proporción de pacientes con una mejoría significativa fue alta, por ejemplo, en el ciclo 9 para la cohorte que recibió 0,4 mg/kg de la terapia, el 42% experimentó mejoría en el estado de salud global, el 34% en funcionamiento físico, el 40% en funcionamiento de roles, el 86% en síntomas de dolor y el 78% en síntomas de fatiga (Figura 219)<sup>951</sup>.

**FIGURA 219. CAMBIO MEDIO POR MÍNIMOS CUADRADOS EN EL ESTADO DE SALUD GLOBAL DEL EORTC QLQ-C30 EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO EXPUESTO A TRIPLE CLASE TRATADOS CON TALQUETEMAB 0,4 MG/KG**



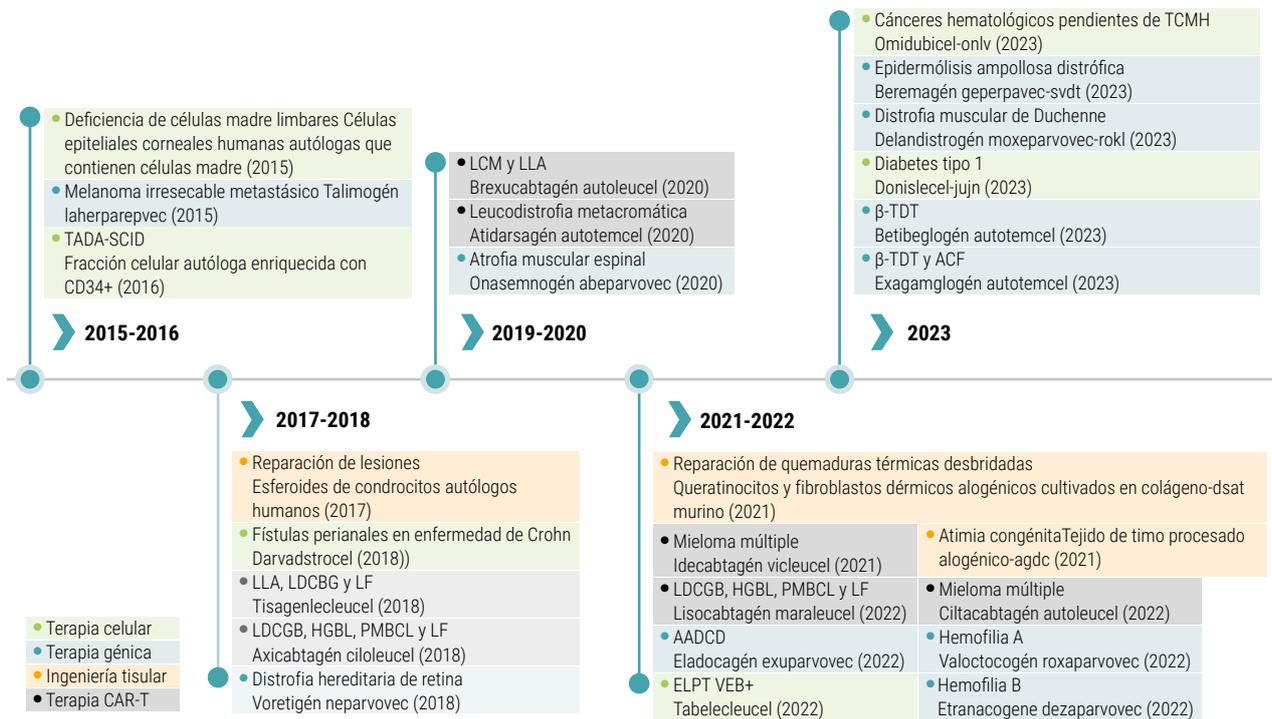
**Abreviatura:** MC: mínimos cuadrados; EORTC QLQ-C30: Cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de la Calidad de vida en Cáncer básica 30 ítems (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 items*).

**Fuente:** van de Donk (2023)<sup>951</sup>

### Terapias avanzadas

Las terapias avanzadas para el tratamiento de las EERR se encuentran en un momento de expansión, siendo en la actualidad uno de los enfoques terapéuticos más innovadores para el tratamiento de este conjunto de enfermedades. Las terapias avanzadas incluyen terapias génicas, terapias celulares y terapias basadas en la ingeniería de tejidos y sus combinaciones, tales como las terapias de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) que combinan terapia génica con celular. Todas las terapias avanzadas aprobadas hasta la fecha por la EMA habían recibido previamente la designación como medicamento huérfano y se dirigen a tratar EERR u otro tipo de enfermedades graves de baja prevalencia, muchas de ellas de índole oncológica (Figura 220).

FIGURA 220. EVOLUCIÓN DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

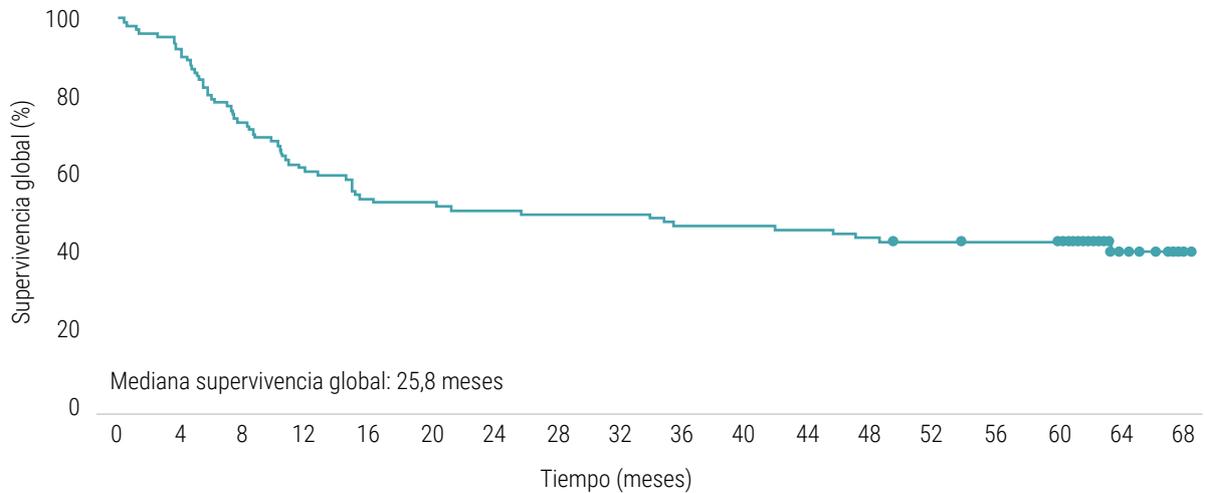


**Abreviaturas:** AADC: Deficiencia de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos; ACF: Anemia de células falciformes; ADA-SCID: Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de adenosina-desaminasa; AME: Atrofia muscular espinal; DHR: Distrofia hereditaria de retina; DMD: Distrofia muscular de Duchenne; DT1: Diabetes tipo 1; EAD: Epidermólisis ampollosa distrófica; ELPT EBV+: Enfermedad linfoproliferativa postrasplante positiva asociada al virus de Epstein-Barr; HGBL: Linfoma de células B de alto grado; LCM: Linfoma de células del manto; LDM: Leucodistrofia metacromática; LF: Linfoma folicular; LF3B: Linfoma folicular de grado 3B; LBDCG: Linfoma difuso de células B grandes; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; MIM: Melanoma irreseccable metastásico; MMR: Mieloma múltiple en recaída/refractario; PMBCL: Linfoma primario de células B del mediastino; TCMH: Trasplante de células madre hematopoyéticas; β-TDT: β-talasemia dependiente de transfusiones.

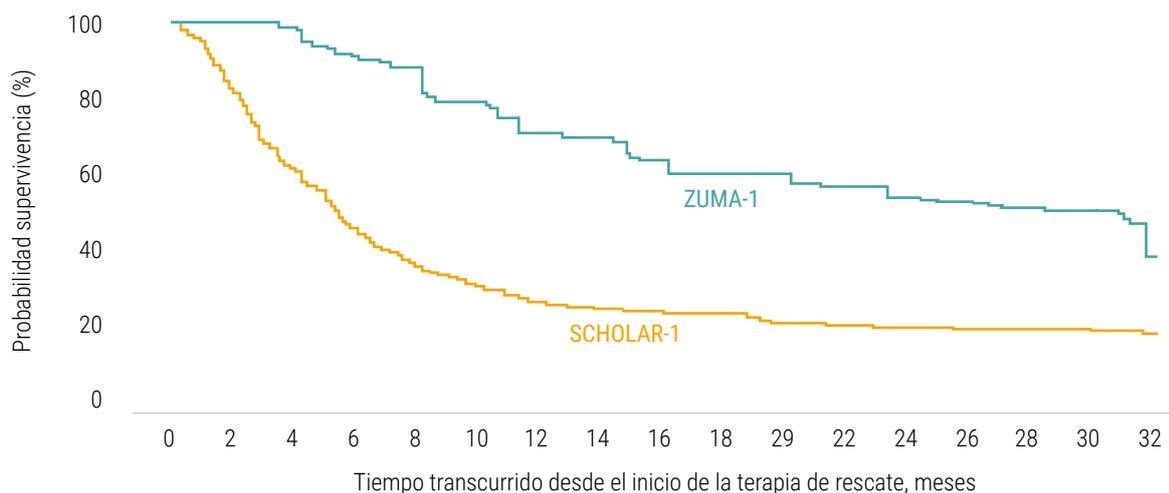
**Fuente:** Elaboración propia adaptado de FDA (2023)<sup>933</sup> y EMA (2019-2023)<sup>361-364,405</sup>

La aprobación por parte de la FDA<sup>952,953</sup> y la EMA<sup>954</sup> de las dos primeras terapias CAR-T (axicabtagén ciloleucel<sup>955</sup> y tisagenlecleucel<sup>956</sup>) representa un cambio de paradigma que abre el camino a una medicina personalizada, cubriendo una importante necesidad terapéutica en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma difuso de células B grandes (LBDCG), linfoma primario de células B del mediastino (PMBCL) y linfoma folicular (LF), refractarios o no respondedores a las alternativas terapéuticas disponibles.

La eficacia de axicabtagén ciloleucel se ha probado en el estudio ZUMA-1 en 101 pacientes con LBDCG refractarios y con un seguimiento de 27,1 meses. Según los resultados, el 83% de los pacientes obtuvo una respuesta objetiva y el 58% (59 pacientes) una respuesta objetiva completa al tratamiento. La mediana de duración de la respuesta fue de 11,1 meses, la de supervivencia no se alcanzó y la supervivencia libre de progresión fue de 5,9 meses<sup>957</sup>. Más recientemente, se publicaron los resultados a largo plazo del estudio ZUMA-1, mostrando resultados sostenidos a largo plazo con la terapia de axicabtagén ciloleucel en este grupo de pacientes (Figura 221)<sup>958</sup>.

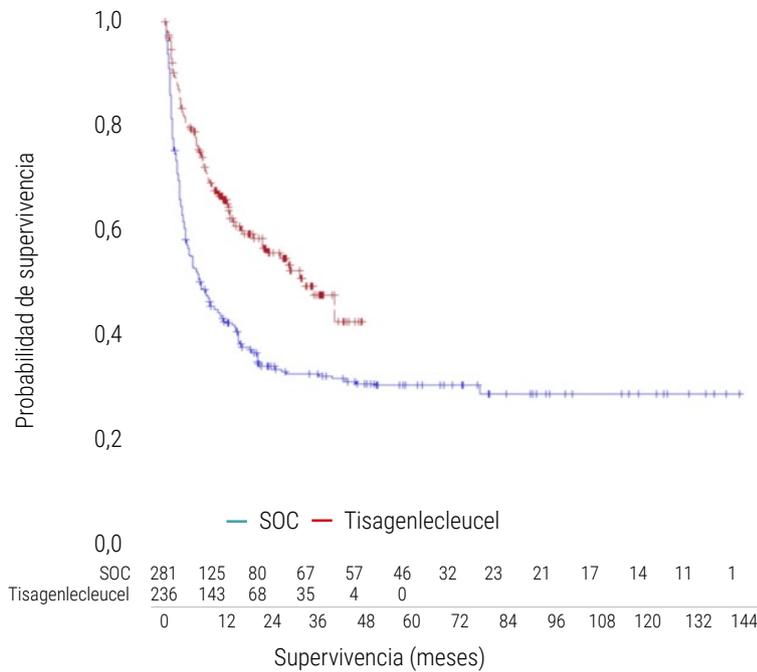
**FIGURA 221. SUPERVIVENCIA GLOBAL A 4 AÑOS DE PACIENTES CON LBDCG TRATADOS CON AXICABTAGÉN CILOLEUCEL (ESTUDIO ZUMA-1)**Fuente: Neelapu (2023)<sup>958</sup>

El cambio de paradigma también se observa en la Figura 222, que compara la probabilidad de supervivencia de los pacientes tratados con axicabtagén ciloleucel (estudio ZUMA-1) frente a la terapia estándar de rescate (estudio SCHOLAR-1). La mediana de supervivencia global fue de 31,0 meses en ZUMA-1 y de 5,4 meses en SCHOLAR-1. La diferencia de tratamiento sugirió una reducción del 73% en el riesgo de muerte en ZUMA-1 frente a SCHOLAR-1. La tasa de supervivencia a los 2 años fue del 54% y el 20% en ZUMA-1 y SCHOLAR-1, respectivamente (Figura 222)<sup>959</sup>.

**FIGURA 222. SUPERVIVENCIA PROLONGADA CON AXICABTAGÉN CILOLEUCEL (ZUMA-1) Y TERAPIA DE RESCATE ESTÁNDAR (SCHOLAR-1) EN EL TRATAMIENTO DEL LBDCG**Fuente: Neelapu (2021)<sup>959</sup>

Los resultados de tisagenlecleucel en pacientes con LLA se evidencian con datos de su uso en la práctica clínica real que, según lo reportado, muestran una probabilidad de supervivencia global ajustada a los 2 años del 59,49% (IC95%: 52,08 - 66,13) para tisagenlecleucel frente al 36,16% (IC95%: 30,38 - 41,95) para la población que recibió el estándar de atención (Figura 223). También se reportaron mejoras en la supervivencia libre de acontecimientos (SLE) y en la supervivencia libre de recaída (SLR), con un 42,31% frente a 30,23% y 59,60% frente a 54,57%, respectivamente<sup>960</sup>.

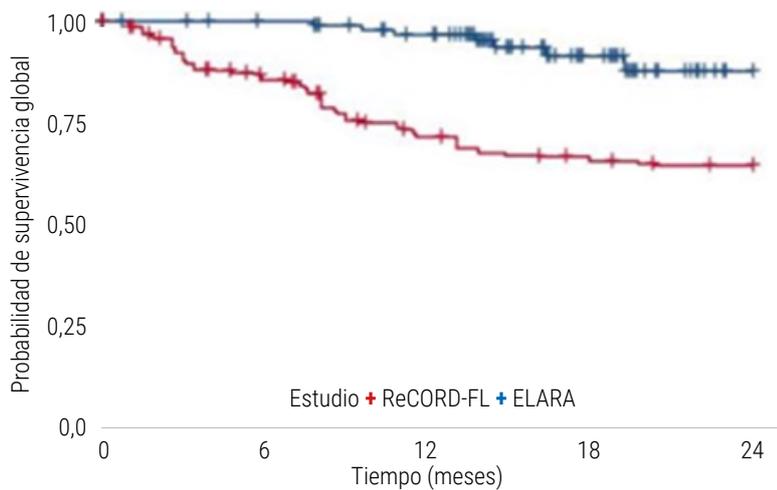
**FIGURA 223. EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES CON LLA TRATADOS CON TISAGENLECLEUCEL FRENTE AL ESTÁNDAR DE ATENCIÓN**



Abreviatura: SOC: estándar de atención.

Fuente: Stackelberg (2023)<sup>960</sup>

**FIGURA 224. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL LF CON TISAGENLECLEUCEL (ELARA) FRENTE AL TRATAMIENTO HABITUAL (RECORD-FL)**



Fuente: Salles (2022)<sup>961</sup>

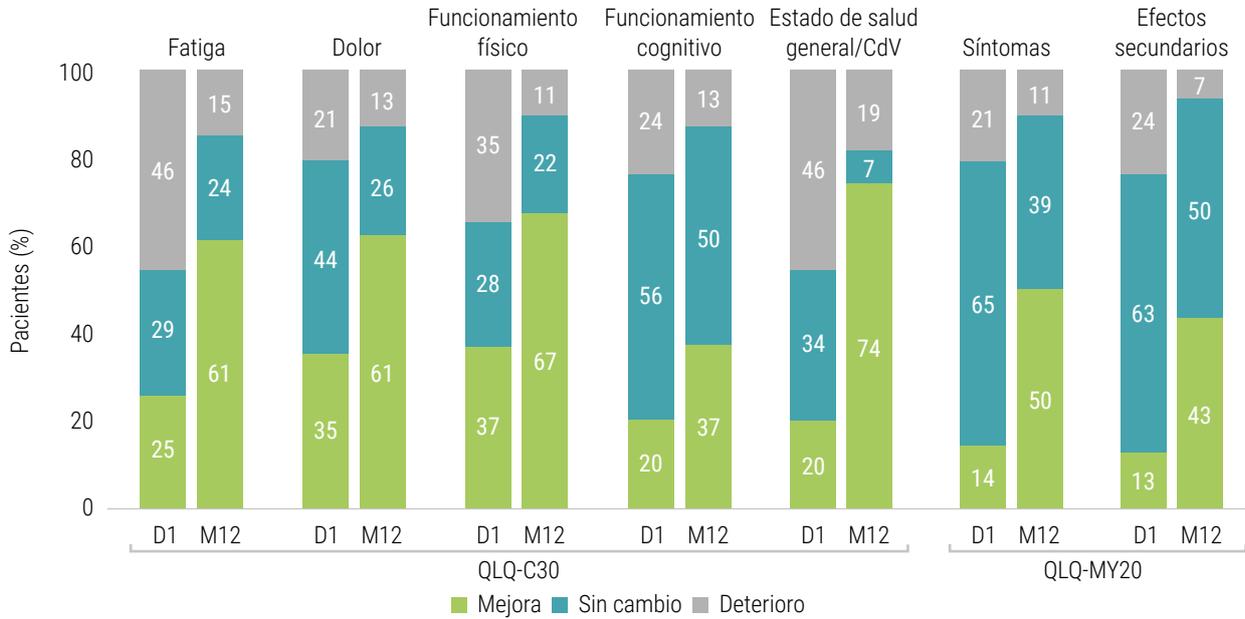
Además, tisagenlecleucel también está indicado en el tratamiento del LF, donde obtiene mejores resultados en salud que la terapia habitual. Concretamente, la probabilidad de estar libre de progresión/evento a los 12 meses fue del 70,5% para tisagenlecleucel frente al 51,9% para el cuidado habitual. Así mismo, la supervivencia global a los 12 meses fue del 96,6% frente al 71,7%, en los grupos de tisagenlecleucel y tratamiento habitual, respectivamente (Figura 224)<sup>961</sup>.

Desde 2020, se han aprobado nuevas terapias CAR-T para indicaciones oncológicas de baja prevalencia con opciones de tratamiento limitadas. Por ejemplo, la terapia con brexucabtagén autoleucel fue la primera terapia CAR-T disponible para el linfoma de células del manto (LCM). Las opciones terapéuticas para este tipo de cáncer raro incluyen la quimioinmunoterapia tradicional para los casos recién diagnosticados, y tratamientos dirigidos (inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK)) en el contexto de la enfermedad recidivante/refractaria. El uso precoz de brexucabtagén autoleucel (antes del fracaso del tratamiento con inhibidores BTK) en pacientes de alto riesgo y mal pronóstico, es una nueva opción de tratamiento potencialmente viable para retrasar la progresión de la enfermedad. Su eficacia se ha probado en el estudio de fase II (ZUMA-2), que evaluó a pacientes con LCM que ya habían recibido múltiples tratamientos, todos ellos con un inhibidor BTK, observándose una tasa de respuesta objetiva del 93%, con un 67% de los pacientes con una respuesta completa<sup>962</sup>.

También destacan los beneficios de las terapias CAR-T para el mieloma múltiple refractario (MMR), por ejemplo, idecabtagén vicleucel mostró respuestas duraderas en pacientes con MMR expuesto a las tres clases de medicamentos que constituyen el estándar en MM (fármacos inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y anticuerpos anti-CD38), en el estudio de fase 2 KarMMa<sup>963</sup>. Las proporciones de pacientes con mejoras clínicamente significativas a lo largo del tiempo aumentaron desde el día 1 para la fatiga, el dolor, el funcionamiento físico y el estado de salud global/la calidad de vida según el cuestionario QLQ-C30. En cuanto al QLQ-MY20, un

módulo complementario de 20 ítems para el MM, las proporciones de pacientes que experimentaron mejoras clínicamente significativas en los síntomas y los efectos secundarios aumentaron con el tiempo, mientras que las de aquellos con empeoramiento clínicamente significativo disminuyeron desde el primer día (Figura 225).

**FIGURA 225. EVALUACIONES DE CVRS EN EL DÍA 1 (D1) Y EN EL MES 12 (M12) TRAS EL TRATAMIENTO CON IDECABTAGÉN VICLEUCEL EN PACIENTES CON MMR EXPUESTO A TRIPLE CLASE**

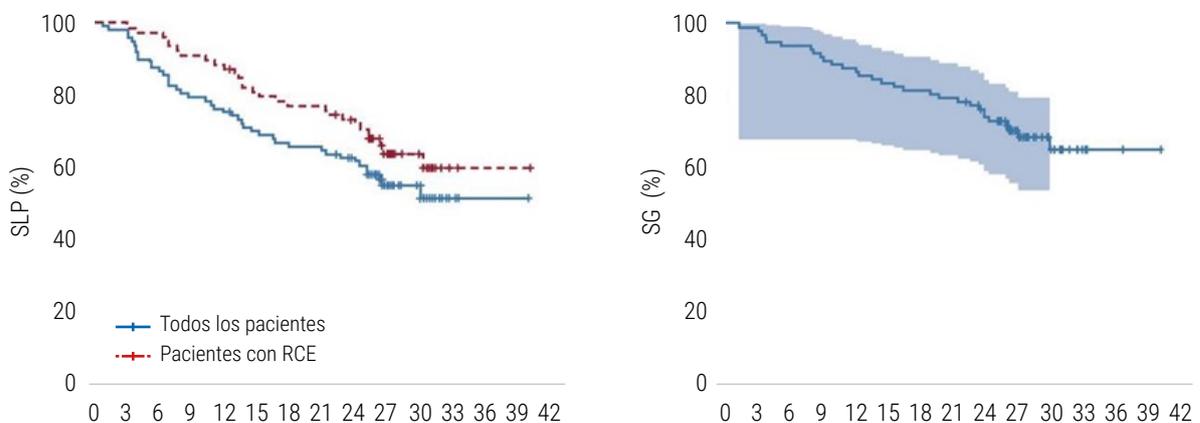


Abreviaturas: D: día; M: mes; CdV: calidad de vida.

Fuente: Delforge (2022)<sup>963</sup>

Uno de los últimos avances producidos en esta patología ha sido la aprobación en 2022 de ciltacabtagén autoleucel, una terapia CAR-T indicada para el paciente con MMR. El estudio pivotal de esta terapia (CARTITUDE-1) fue un estudio de un solo brazo, abierto, multicéntrico, de fase Ib/II que mostró que el tratamiento con esta terapia estaba relacionado con una SLP y SG a 27 meses del 54,9% (IC95%: 44,0 a 64,6) y del 70,4% (IC95%: 60,1 a 78,6), respectivamente. Estos resultados fueron consistentes tanto en el grupo estándar como en el de alto riesgo (Figura 226)<sup>964</sup>.

**FIGURA 226. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (A) Y SUPERVIVENCIA GLOBAL (B) EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON CILTACABTAGÉN AUTOLEUCEL**



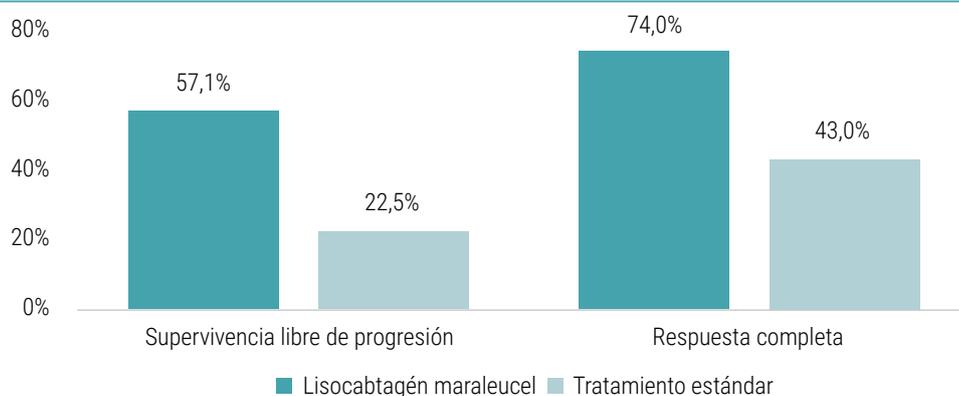
Abreviaturas: RCE: respuesta completa estricta; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

Fuente: Martin (2023)<sup>964</sup>

De manera similar, ciltacabtagén autoleucel ha logrado mejoras clínicamente significativas de la CVRS y en la reducción de los síntomas específicos de la enfermedad en pacientes con MM en poblaciones de pacientes desde primera hasta tercera línea. El estudio CARTITUDE-4 analizó 419 pacientes con MMR a lenalidomida y expuestos de uno a tres tratamientos previos que recibieron ciltacabtagén autoleucel, demostrando el potencial de esta innovadora terapia para mejorar significativamente la CVRS de los pacientes, incluidos el dolor, la fatiga y el funcionamiento emocional. En el análisis primario, una única infusión de la terapia mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (cociente de riesgo [HR], 0,26;  $p < 0,0001$ ) y aumentó la tasa y la profundidad de la respuesta frente al tratamiento estándar<sup>965</sup>.

Por otro lado, el tratamiento con la terapia CAR-T de lisocabtagén maraleucel aprobada en 2022 para el LBDCG refractario primario o con recaída temprana, ha obtenido mejor respuesta que el tratamiento estándar, tanto en supervivencia libre de progresión a los 12 meses (57,1% frente a 22,5%) como en respuesta completa al tratamiento a los 18 meses (74,0% frente a 43,0%) (Figura 227)<sup>966</sup>.

**FIGURA 227. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y RESPUESTA COMPLETA EN EL TRATAMIENTO DEL LBDCG REFRACTARIO O EN RECAÍDA CON LISOCABTAGÉN MARALEUCEL Y EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR**

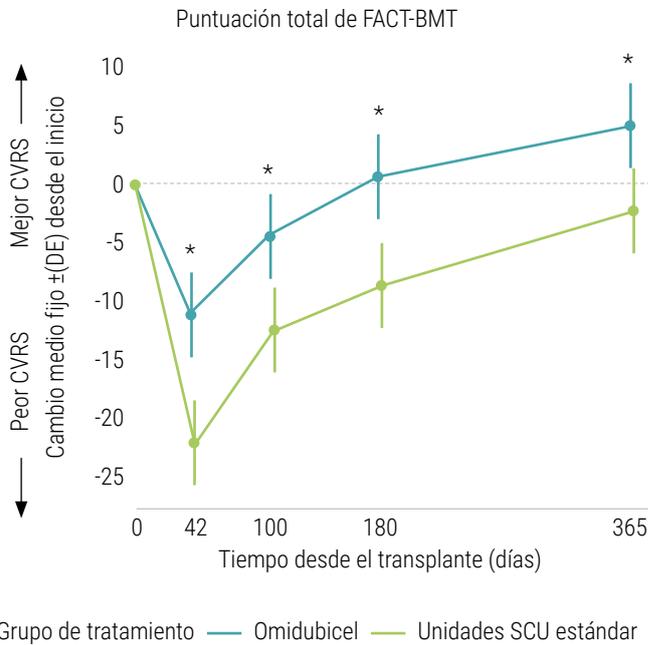


Fuente: elaboración propia a partir de Abramson (2023)<sup>966</sup>

Además de las CAR-T para indicaciones oncológicas, en 2023 también se ha aprobado en Estados Unidos una innovadora terapia celular derivada de la sangre del cordón umbilical (SCU) para su uso en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCH) en pacientes con cánceres hematológicos. En un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y prospectivo, se reclutaron 125 pacientes con una neoplasia hematológica avanzada en 33 centros de Norteamérica, Sudamérica, Europa y Singapur que fueron aleatorizados para recibir omidubicel ( $n = 62$ ) o unidades SCU ( $n = 63$ ) para el TCH alogénico. Los resultados demostraron que el omidubicel mejoró significativamente ( $p = 0,01$ ) la CVRS en receptores de TCH alogénico en comparación con los que recibieron unidades de SCU, con diferencias medias entre 7,2 y 11,0 puntos en diferentes puntos temporales de seguimiento. La evaluación funcional de la terapia se llevó a cabo mediante el cuestionario FACT-BMT, que incluye de 50 ítems específico para el cáncer que evalúa el bienestar físico, funcional, emocional, social/familiar y específico del TCH (Figura 228)<sup>967</sup>.

Aunque destacan principalmente por sus usos en oncología, las terapias avanzadas también han proporcionado nuevos tratamientos más eficaces en el ámbito de las EERR no oncológicas. En primer lugar, hay que mencionar la aprobación en 2016 de una terapia génica que modifica las células CD34+ de los pacientes con una patología grave y rara denominada ADA-SCID, en la que este medicamento innovador ha logrado resultados prometedores. La ADA-SCID es una enfermedad rara que afecta al sistema inmunitario, provocando infecciones fúngicas, bacterianas y víricas recurrentes y problemas de crecimiento. Sin tratamiento, los niños rara vez sobreviven más de 2 años. Para la fabricación de este medicamento, se modifican células madre de la médula ósea del niño/niña en el laboratorio para insertar un gen que produce la enzima que el paciente no produce de manera natural. En un estudio con dos poblaciones diferentes (en Reino Unido y en EEUU),

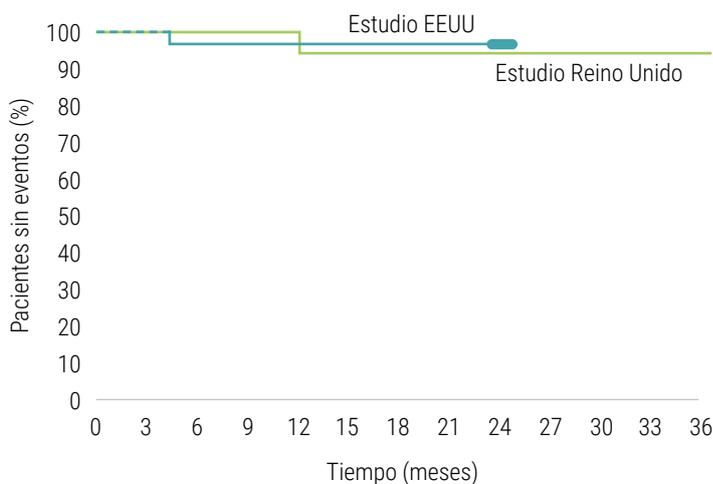
**FIGURA 228. PUNTUACIÓN TOTAL DE FACT-BMT EN PACIENTES CON NEPLASIA HEMATOLÓGICA AVANZADA QUE RECIBIERON Omidubicel (N= 62) O UNIDADES SCU (N= 63) PARA EL TCH ALOGÉNICO**



Abreviaturas: ABC: Área bajo la curva; DE: Desviación estándar; SCU: sangre del cordón umbilical.

Fuente: Lin (2023)<sup>967</sup>

**FIGURA 229. PORCENTAJE DE PACIENTES SIN EVENTOS EN EL TRATAMIENTO DE ADA-SCID CON TERAPIA CELULAR QUE MODIFICA LAS CÉLULAS CD34+, ESTADOS UNIDOS Y REINO UNIDO**



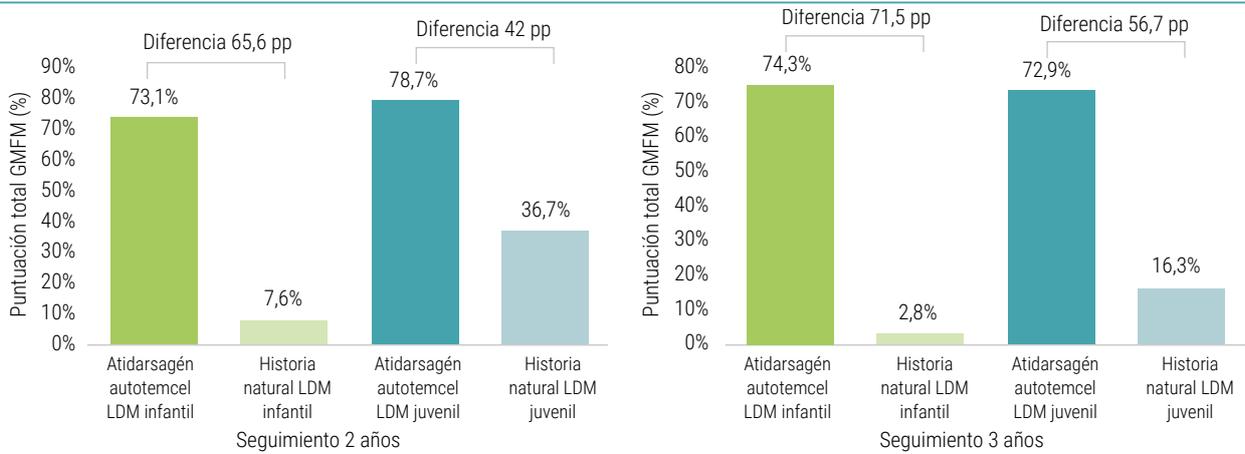
Fuente: Kohn (2021)<sup>968</sup>

los pacientes tratados con el medicamento innovador alcanzaron una supervivencia global del 100% en ambos grupos, tanto a los 24 como a los 36 meses. La supervivencia libre de eventos fue del 97% (grupo EEUU) y del 100% (grupo Reino Unido) a los 12 meses y del 97% y 95%, a los 24 meses, respectivamente (Figura 229)<sup>968</sup>.

Respecto a las terapias génicas innovadoras con indicaciones no oncológicas, encontramos un ejemplo relevante en la terapia voretigen neparvovec, aprobada en 2018 para la distrofia retiniana hereditaria (DHR), una enfermedad rara que provoca pérdida de visión nocturna, pérdida progresiva del campo visual periférico y ceguera. Después de un año, los pacientes tratados con voretigen neparvovec obtuvieron mejores resultados en la prueba de luz bilateral, alcanzando una mejora de 1,8 puntos frente a la mejora de 0,2 del grupo control. Voretigen neparvovec también consiguió mejoras con respecto al grupo control en otras pruebas, como la de la sensibilidad a la luz blanca. En este caso, el grupo control no mostró ninguna mejora con respecto al comienzo del estudio mientras que, al cabo de un año, hubo una diferencia de 2,11 puntos entre los pacientes tratados con voretigen neparvovec y el grupo control<sup>969</sup>.

Otro ejemplo para destacar es atidarsagen autotemcel, aprobado en 2020 para el tratamiento de niños con leucodistrofia metacromática (LDM). La LDM es una enfermedad rara hereditaria que provoca síntomas tales como dificultades para caminar, deterioro mental gradual y, en última instancia, la muerte. Atidarsagen autotemcel se ha mostrado eficaz, obteniendo diferencias de hasta 71,5 puntos porcentuales en la prueba del desarrollo de la función motora (GMFM), comparado con una cohorte de pacientes no tratados, que siguieron la historia natural de la enfermedad, en un seguimiento a los 3 años (Figura 230)<sup>970</sup>.

**FIGURA 230. PUNTUACIONES EN LA FUNCIÓN MOTORA EN PACIENTES CON LDM INFANTIL TARDÍA Y JUVENIL TEMPRANA TRATADOS CON ATIDARSAGÉN AUTOTEMCEL FRENTE A LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD**

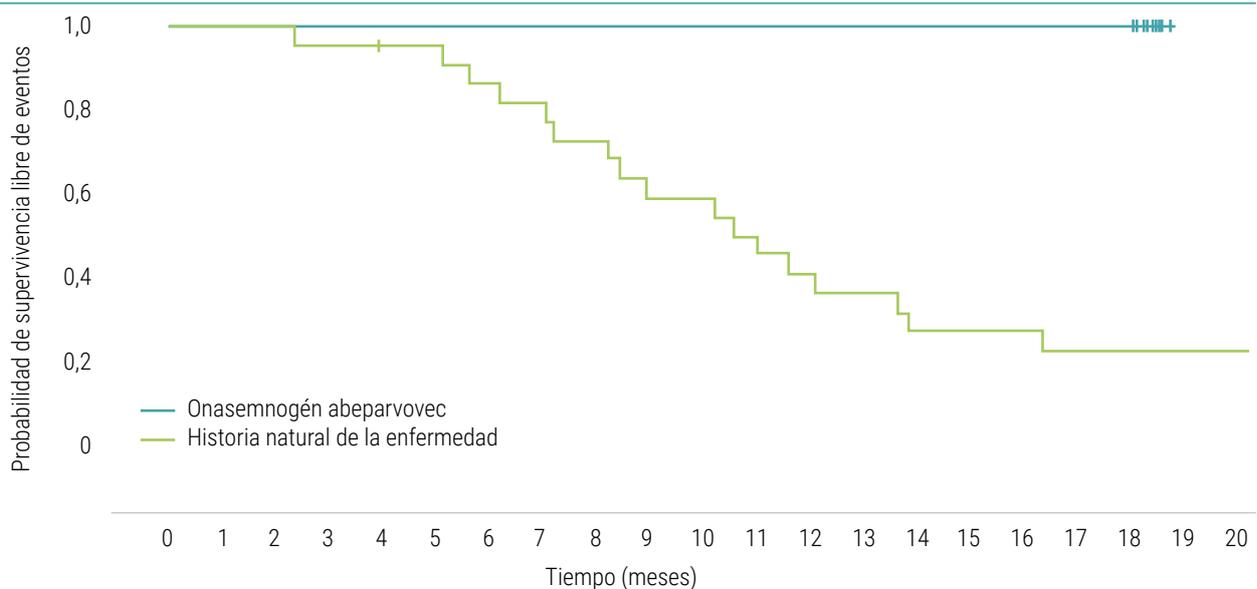


**Abreviaturas:** GMFM: prueba del desarrollo de la función motora; LDM: leucodistrofia metacromática; pp: puntos porcentuales.

Fuente: Fumagalli (2022)<sup>970</sup>

En 2020 se aprobó otra terapia génica (onasemnogén abeparvovec) que ha demostrado mejoras tanto en la supervivencia como en la consecución de hitos motores en los pacientes con AME<sup>971</sup>. En un estudio finalizado en 2020, todos los niños tratados con onasemnogén abeparvovec lograron estar sentados de forma independiente durante al menos 30 segundos en cualquier visita hasta los 18 meses de edad en comparación con ninguno en el grupo de los pacientes no tratados. Así mismo, la supervivencia libre de eventos y de necesidad de ventilación mecánica fue del 100% en los niños del grupo de onasemnogén abeparvovec frente al 26% del grupo no tratado (Figura 231)<sup>972</sup>.

**FIGURA 231. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS EN EL TRATAMIENTO DE LA AME CON ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC FRENTE AL DESARROLLO NATURAL DE LA ENFERMEDAD**



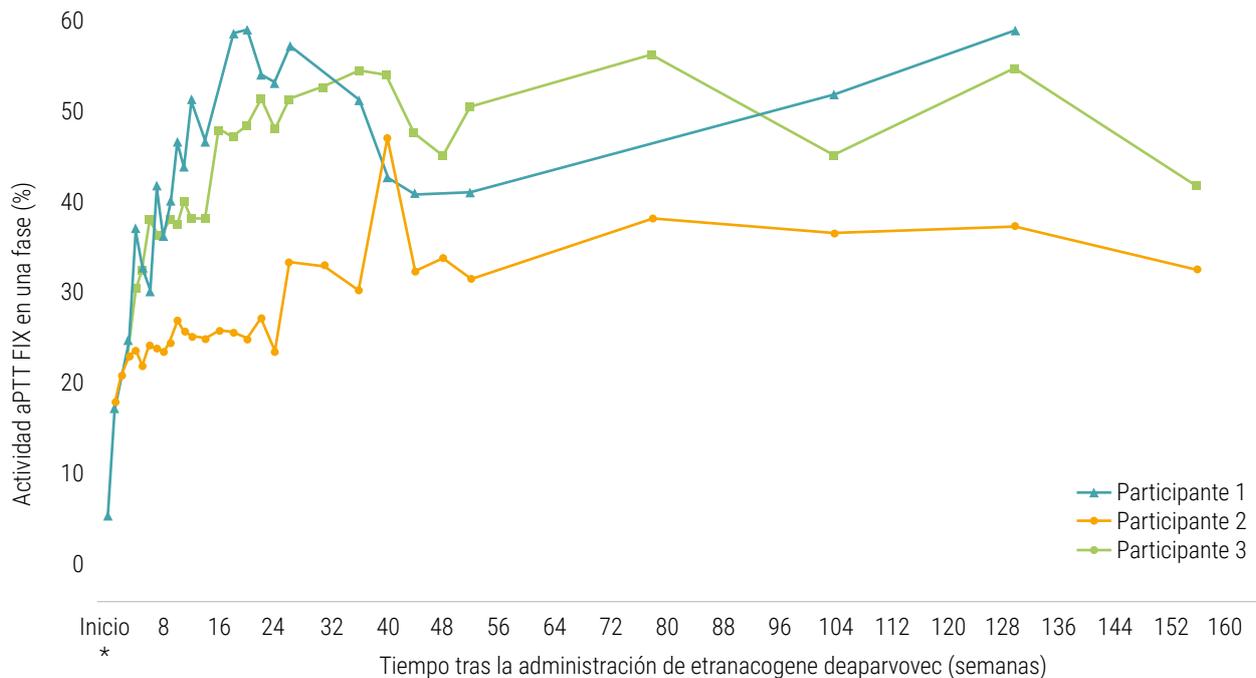
Fuente: Strauss (2022)<sup>972</sup>

En 2022, se han marcado hitos significativos en el campo de las terapias génicas, con varias aprobaciones destacadas en indicaciones hematológicas, especialmente para la hemofilia. En primer lugar, valoctocogen roxaparvovec es la primera terapia génica para tratar la hemofilia A grave, un raro trastorno hemorrágico hereditario causado por la falta de factor VIII. Se ha analizado la CVRS en hombres adultos con hemofilia A grave

sin inhibidores tras la terapia con valoctocogen roxaparvec en el ensayo de fase 3 GENE8-1. Las mejoras en la CVRS se alcanzaron a las 12 semanas y se mantuvieron durante los 2 años posteriores a la transferencia genética. Para 132 participantes seronegativos, el aumento medio desde el inicio en la puntuación total del cuestionario de calidad de vida específico para adultos con hemofilia (Haemo-QOL-A) fue de 7,0 (DE: 12,6) en la semana 104. Además, en la semana 104, los participantes declararon una menor discapacidad para la actividad y el trabajo que al inicio del estudio<sup>973</sup>.

Por su parte, etranacogen dezaparvec es la primera terapia génica para el tratamiento de la hemofilia B grave y moderadamente grave, un trastorno hereditario caracterizado por un aumento de la tendencia hemorrágica debido a una deficiencia parcial o total de la actividad del factor IX (FIX). Según los resultados de un ensayo de fase 2b, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, con 3 participantes que fueron tratados con una única infusión de la innovadora terapia, que reportaron aumentos estables, duraderos y clínicamente relevantes de la actividad FIX y, además, se evitaron las hemorragias y la necesidad de profilaxis durante 3 años. Tras la administración de la terapia, la actividad FIX aumentó hasta una media del 40,8% en el año 1 y se mantuvo en el año 3 en un 36,9% (min-máx, 32,3%-41,5%) (Figura 232)<sup>974</sup>.

**FIGURA 232. AUMENTO SOSTENIDO DE LA ACTIVIDAD DEL FACTOR IX TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE ET-RANACOGÉN DEZAPARVEVEC EN HEMOFILIA B GRAVE**



**Nota:** Actividad de FIX no contaminada medida mediante un ensayo aPTT de 1 fase. \*Las muestras al inicio y en la semana 1 pueden haber incluido actividad de sustitución de FIX exógena.

**Abreviaturas:** aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; FIX: factor IX.

**Fuente:** von Drygalski (2023)<sup>974</sup>

Entre las aprobaciones más recientes, destaca especialmente exagamglogen autotemcel, por ser la primera terapia génica en utilizar la tecnología CRISPR/Cas9, una innovadora herramienta de edición genética, para el tratamiento de la anemia de células falciformes (ACF) y la  $\beta$ -talasemia dependiente de transfusiones (TDT)<sup>975</sup>. Su eficacia en pacientes con ACF se ha probado en el reciente estudio CLIMB SCD-121, un ensayo en curso de fase 3 con pacientes que recibieron una dosis única de exagamglogen autotemcel. Se observaron mejoras sustanciales y clínicamente significativas en todas las medidas de resultados evaluadas comunicadas por los pacientes que incluyeron mejoras en la CVRS, incluido el bienestar físico, emocional, social/familiar y funcional, la experiencia del dolor y el estado de salud general<sup>976</sup>.

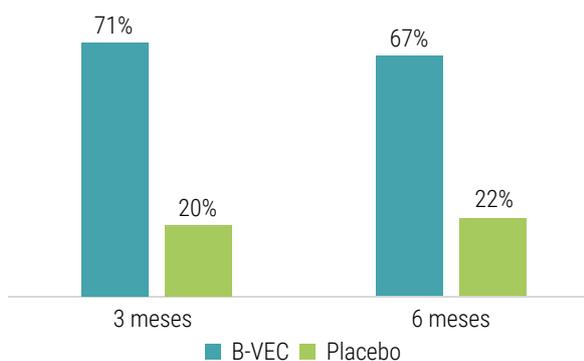
Respecto a la  $\beta$ -talasemia TDT, se trata de un trastorno hematológico hereditario que implica transfusiones crónicas de glóbulos rojos y terapia de quelación de hierro, por lo que tiene un impacto negativo en la CVRS. La llegada de la innovadora terapia génica con exagamglogén autotemcel ha supuesto beneficios significativos en la calidad de vida y la sintomatología de estos pacientes. En el estudio CLIMB TDT-111, un ensayo en curso de fase 3, de 24 meses de duración, se evaluó el impacto de esta terapia en pacientes con  $\beta$ -talasemia TDT que recibían transfusiones crónicas de glóbulos rojos. Según los resultados, la terapia logró una mejoría sustancial en las puntuaciones del EQ-5D-5L y EQ VAS (cambios medios en el mes 24 [n=15]: 0,12 [DE: 0,26] y 10,2 [DE: 20,9] puntos; diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) 0,078 y 7 a 10, respectivamente). La puntuación total del FACT-G para la evaluación funcional de la terapia oncológica mejoró desde el inicio hasta el mes 12 y se mantuvo hasta el mes 24 (cambio medio en el mes 24 [n=15] 10,3 [DE: 17,0] puntos; DMCI 3 a 7), observándose mejoras en las 4 subescalas (bienestar físico, social/familiar, emocional y funcional). También la puntuación BMTS para valorar el trasplante mejoró en el mes 12 y se mantuvo hasta el mes 24 (cambio medio en el mes 24 [n=15] 6,8 [DE: 4,7] puntos; DMCI 2 a 3)<sup>975</sup>.

También para la  $\beta$ -talasemia TDT, se ha aprobado otra terapia génica potencialmente curativa denominada betibeglogén autotemcel. Más del 90% de las personas que recibieron este tratamiento en los estudios de fase 3 no necesitaron transfusiones de glóbulos rojos durante 8 años de seguimiento. Antes de la llegada de estas terapias génicas, la única alternativa curativa disponible para la  $\beta$ -talasemia TDT era el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, que se limitaba únicamente a aquellos pacientes con un donante que tuviese antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés) compatibles<sup>977</sup>.

Por otro lado, la terapia génica eladocagén exuparvovec aprobada en 2022 ha sido clave para abordar la deficiencia de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADCD). En estos pacientes, esta terapia avanzada ha demostrado que mejora la supervivencia a largo plazo, la calidad de vida y el uso de recursos en comparación con los pacientes tratados con el tratamiento de soporte estándar, que puede aliviar determinados síntomas, pero no permitía mejorar adecuadamente la función motora a largo plazo<sup>978</sup>.

Las últimas aprobaciones de la FDA en 2023 incluyen dos terapias génicas innovadoras para EERR. En primer lugar, beremagén geperpavec para la epidermolísis ampollosa distrófica (EAD), una enfermedad cutánea genética extremadamente rara que causa la formación de ampollas y lesiones en la piel. En segundo lugar, delandistrogen moxeparvovec para tratar un determinado trastorno muscular conocido como distrofia muscular Duchenne (DMD).

**FIGURA 233. TASA DE CICATRIZACIÓN COMPLETA DE LA HERIDA (%) EN PACIENTES CON EAD TRATADOS CON BEREMAGÉN GEPERPAVEC EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO PLACEBO A LOS 3 Y 6 MESES**



Abreviatura: B-VEC: beremagén geperpavec.

Fuente: Guide (2022)<sup>979</sup>

La eficacia de beremagén geperpavec en la cicatrización de heridas se ha comprobado en un ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que participaron pacientes de 6 meses de edad o mayores con EAD confirmada genéticamente. Para cada paciente, se seleccionó un par de heridas primarias, con las heridas emparejadas según el tamaño, la región y el aspecto. A los 6 meses, se observó que el 67% de las heridas expuestas a la terapia génica lograron una cicatrización completa, en contraste con solo el 22% de las heridas expuestas al placebo (Figura 233). Esta diferencia significativa de 46 puntos porcentuales (IC95%: 24 a 68; p=0,002) subraya el impacto positivo de esta terapia génica<sup>979</sup>.

Por su parte, el delandistrogen moxeparvovec representa un avance significativo, al ser la primera

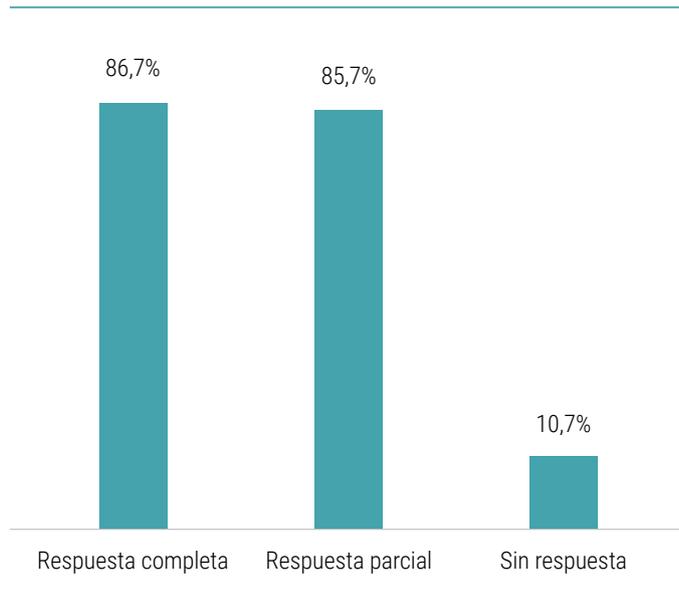
terapia génica aprobada para tratar la DMD en niños. Según los datos disponibles, esta terapia génica ha demostrado mantener globalmente la puntuación media en la North Star Ambulatory Assessment (NSAA), una escala de 17 ítems utilizada para evaluar las capacidades motoras funcionales en niños con DMD, incluso después de 96 semanas de tratamiento. Este resultado es notable, ya que se esperaría un declive funcional según la historia natural de la enfermedad. Además, los hallazgos indican un mantenimiento de la función motora durante los dos años posteriores al tratamiento con delandistrogen moxeparvovec<sup>980</sup>.

También destaca la aprobación en 2021 por la FDA de una nueva terapia tisular basada en el tejido de timo procesado alogénico para pacientes con atimia congénita. El tratamiento con la innovadora terapia tisular en 100 pacientes con atimia congénita no tratada condujo al desarrollo de células T naive con una tasa de supervivencia a 1 año del 77% y una mediana de seguimiento de 7,6 años. En concreto, las tasas de supervivencia estimadas de Kaplan-Meier al año 1 y al año 2 tras la administración de la terapia fueron del 77% (IC95%: 0,670-0,844) y del 76% (IC95%: 0,657-0,834), respectivamente<sup>981</sup>.

Por último, cabe destacar las últimas terapias celulares aprobadas para indicaciones no oncológicas, como tabeclcleucel para la enfermedad linfoproliferativa postrasplante positiva asociada al virus de Epstein-Barr (ELPT VEB+) y donislecel para la diabetes tipo 1 (DT1).

La supervivencia en la ELPT VEB+ es escasa tras el fracaso del tratamiento inicial, lo que indica una necesidad urgente de terapias. La aprobación en 2022 en la Unión Europea de tabeclcleucel marca un hito significativo en el tratamiento de esta enfermedad ultra-rara y ofrece esperanza para pacientes con enfermedad recidivante o refractaria, donde las opciones terapéuticas son limitadas. Los datos disponibles indican un beneficio clínico prometedor sin los problemas de seguridad asociados a otras terapias de células T alogénicas<sup>982</sup>. En un estudio se analizó la supervivencia global en función de la mejor respuesta al tratamiento con tabeclcleucel en 50 pacientes<sup>983</sup>. Los resultados mostraron unas tasas de SG a 1 año del 86,7% (IC95%: 64,2-95,5) para los pacientes con una respuesta completa al tratamiento y del 85,7% (IC95%: 33,4-97,9) para aquellos con una respuesta parcial (Figura 234). Además, más del 80% de los pacientes que respondieron al tratamiento con tabeclcleucel para la ELPT VEB+ seguían vivos dos años después del tratamiento inicial, según los resultados del estudio<sup>983</sup>.

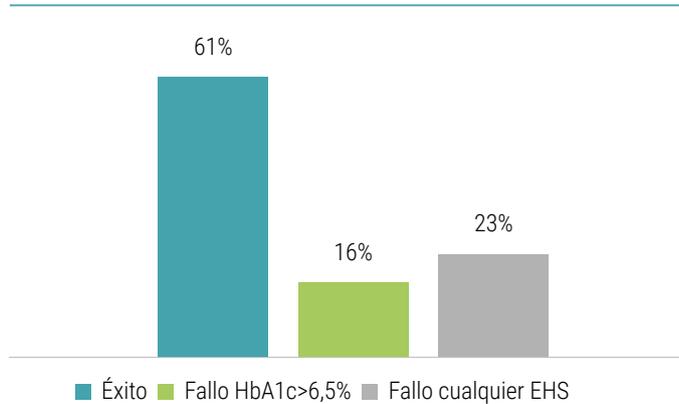
**FIGURA 234. TASAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (%) 1 AÑO DESPUÉS DE HABER RECIBIDO TABELCLEUCEL PARA LA ELPT VEB+ EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO**



Fuente: HemOncToday (2021)<sup>983</sup>

Respecto al donislecel, aprobado en 2023 por la FDA, se trata de la primera terapia celular alogénica de islotes pancreáticos que se ha convertido en un logro crucial en el tratamiento del trastorno autoinmune de la diabetes tipo 1 (DT1)<sup>418</sup>. El análisis primario de eficacia y seguridad de esta terapia deriva de sus dos estudios principales, UIH-001 y UIH-002, que utilizaron un criterio de valoración de eficacia compuesto de ausencia de eventos hipoglucémicos severos (EHS) y valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de  $\leq 6,5\%$ . El análisis combinado involucró a 30 adultos con DT1 de larga evolución que recibieron hasta tres trasplantes de la dosis total mínima prevista de 10.000 equivalentes de células islote/kg, con el objetivo de promover el éxito del injerto y lograr independencia de la insulina<sup>984</sup>.

**FIGURA 235. CUMPLIMIENTO DEL CRITERIO PRINCIPAL DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA (%) 1 AÑO DESPUÉS DEL ÚLTIMO TRASPLANTE CON LA TERAPIA CELULAR DE DONISLECEL EN PACIENTES CON DT1 (ESTUDIOS UIH-001 Y UIH-002)**



**Abreviaturas:** EHS: eventos hipoglucémicos severos.

**Fuente:** FDA (2021)<sup>984</sup>

El éxito terapéutico, definido por el criterio principal del estudio, se logró en el 63% de los pacientes, destacando una mejora sustancial en el control glucémico y la reducción de la necesidad de insulina. Sin embargo, se observaron ciertas limitaciones, con un 16,7% de pacientes que no alcanzaron el objetivo principal debido a niveles elevados de HbA1c o un 6,5% que experimentaron al menos un EHS (Figura 235)<sup>984</sup>. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes (83,3%) lograron independencia de la insulina, con algunos manteniendo este estado durante períodos prolongados, lo que respalda la eficacia a largo plazo del tratamiento<sup>984</sup>.

Finalmente, en base a los datos más recientes de ensayos clínicos en marcha con medicamentos huérfanos, se espera que en el futuro se aprueben tratamientos específicos para otras muchas EERR. Se estima que existen

casi 800 MMHH potenciales para tratar diversas EERR actualmente en desarrollo, entre los cuales las terapias oncológicas en conjunto representan el 35%<sup>985</sup>.

*El notable aumento en la aprobación de nuevos MMHH para el tratamiento de EERR ha facilitado la introducción de tratamientos en patologías que carecían de opciones terapéuticas. Aunque estas terapias innovadoras no logran la curación completa de la enfermedad, desempeñan un papel crucial en la reducción de la mortalidad prematura y en el aumento de los años de vida ganados para los pacientes afectados.*

Mehta (2017)<sup>918</sup>, Schultz (2018)<sup>936</sup>, Wensink (2020)<sup>919</sup>

*En los últimos años, se han aprobado moléculas químicas y terapias biológicas innovadoras que han mejorado la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con enfermedades raras y ultra-raras sin opciones terapéuticas. También se han aprobado terapias avanzadas que han logrado avances sin precedentes en enfermedades raras oncológicas y no oncológicas. Se espera que en el futuro próximo se aprueben, a un ritmo similar o superior, tratamientos específicos muy efectivos para otras muchas EERR.*

Murtada (2023)<sup>930</sup>; Mahadeo (2024)<sup>982</sup>; Farrell (2021)<sup>924</sup>; Russo (2024)<sup>943</sup>; Garrelfs (2021)<sup>946</sup>; van de Donk (2023)<sup>951</sup>; Lin (2023)<sup>967</sup>; HemOncToday (2022)<sup>977</sup>; PhRMA (2021)<sup>985</sup>

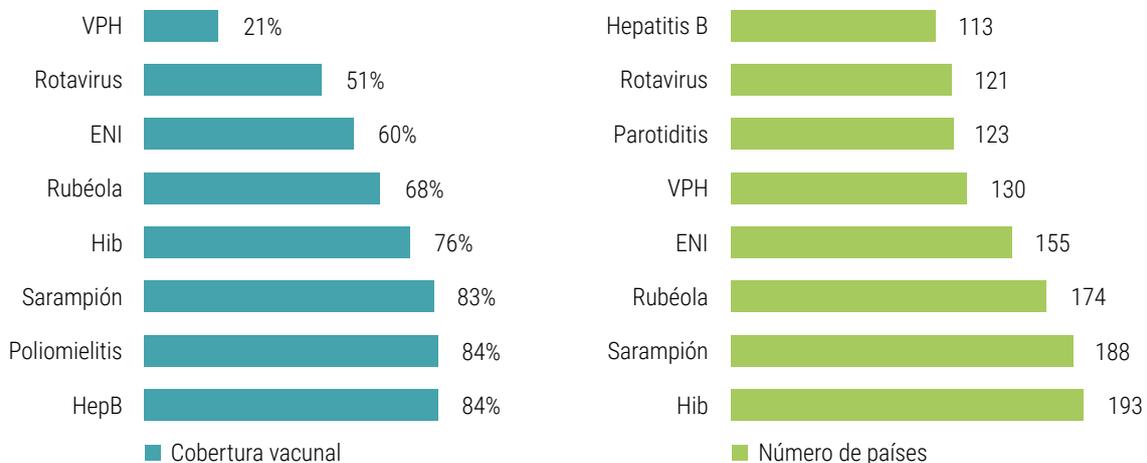
## VACUNAS

Las vacunas son un hito crucial en la prevención de las enfermedades infecciosas, y han tenido una enorme repercusión en la salud mundial. Salvo la potabilización del agua, ninguna otra medida de salud pública ha contribuido a disminuir la morbilidad y la mortalidad en la especie humana tanto como las vacunaciones. Es evidente que el panorama epidemiológico mundial ha evolucionado en consonancia con la introducción de las vacunas a nuestro arsenal profiláctico.

Paulatinamente, la mayor eficacia y seguridad vacunal han mejorado la prevención de distintas enfermedades infecciosas, sobre todo en edad infantil, que provocaban una elevada morbilidad, mortalidad y secuelas. Los programas sistemáticos de vacunación han permitido, por ejemplo, la erradicación de la viruela, la interrupción de la transmisión de la polio en gran parte del mundo, la disminución de más del 95% del sarampión en el hemisferio occidental y el control de enfermedades como el tétanos, la difteria, la rubeola, la tosferina o la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*, entre otras<sup>152</sup> [986](#).

Actualmente, existen más de 40 vacunas seguras y eficaces para prevenir enfermedades, proteger la salud a lo largo de toda la vida y ayudar a prevenir y mitigar brotes epidémicos. La vacunación infantil evita cada año 4 millones de muertes en el mundo y se estima que mediante la inmunización se podrán evitar más de 50 millones de muertes entre 2021 y 2030<sup>987</sup>. A pesar de que la vacunación es una de las intervenciones de salud pública más eficaces, la cobertura vacunal se ha estancado con respecto a la década anterior a la pandemia de COVID-19, debido a que las perturbaciones asociadas a ella y los esfuerzos de vacunación sobrecargaron los sistemas de salud en 2020 y 2021. Con todo, desde una perspectiva mundial, se vislumbra la recuperación a los valores previos a la pandemia. Se ha registrado que, en 2022, la cobertura de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) prácticamente recuperó los valores de 2019, en concreto, se administraron tres dosis de la DTP al 84% de los lactantes de todo el mundo (unos 110 millones) para protegerlos contra estas enfermedades infecciosas que podrían provocarles trastornos y discapacidades graves, e incluso la muerte. En 2022, la tasa global de vacunación ha presentado variaciones por tipo de enfermedad y número de países en la que está introducida (Figura 236). Las cifras de cobertura vacunal mundial ocultan las importantes disparidades que existen entre los países con distintos estratos de ingresos, subrayando la necesidad de un enfoque global coordinado para garantizar un acceso equitativo a las vacunas en entornos tanto de ingresos bajos como altos<sup>988</sup>.

**FIGURA 236. TASA DE VACUNACIÓN GLOBAL Y NÚMERO DE PAÍSES EN LOS QUE ESTÁN INTRODUCIDAS LAS VACUNAS, POR ENFERMEDAD, 2022**

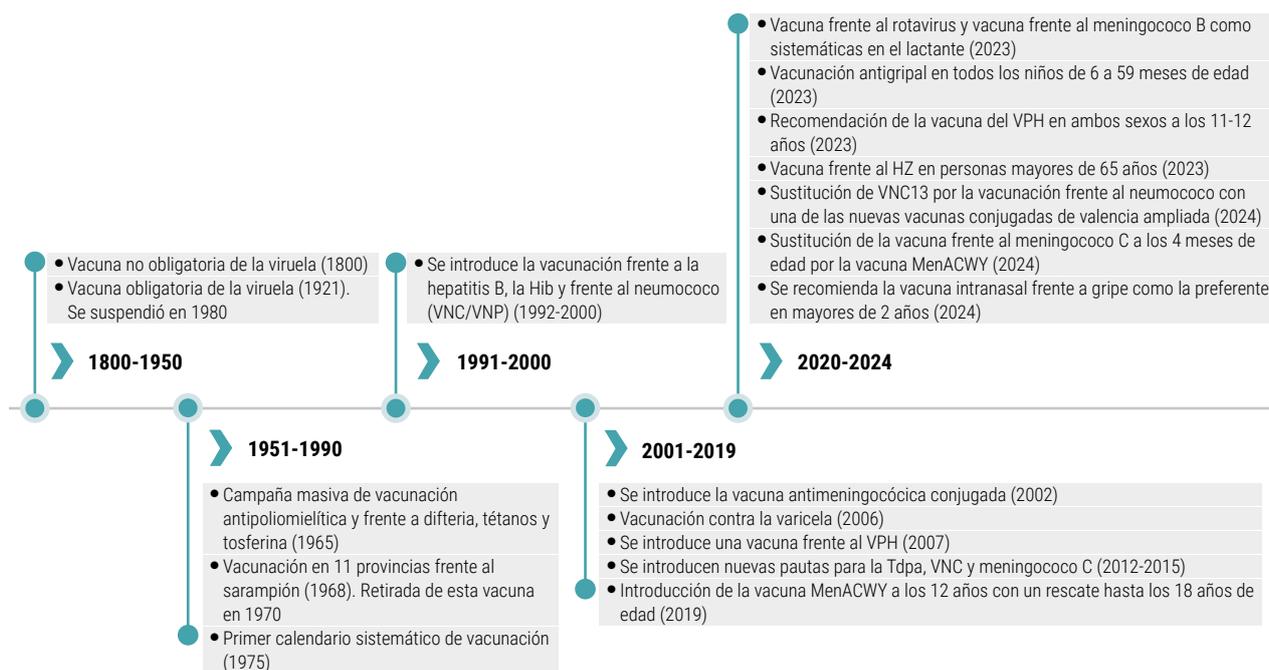


**Abreviaturas:** ENI: Enfermedades neumocócicas Invasivas; Hib: Haemophilus influenzae tipo b; VPH: Virus del Papiloma Humano.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de OMS (2023)<sup>988</sup>

La actividad vacunadora en España tiene sus orígenes alrededor del año 1800, aunque fue en 1975 cuando se implementó el primer calendario sistemático de vacunaciones<sup>986</sup>. Desde entonces, el calendario ha sufrido numerosas modificaciones a lo largo del tiempo (Figura 237). Las vacunas introducidas en España incluyen la hepatitis B (HB, 1992-1996), Haemophilus influenzae tipo b (Hib, 1996-2000), neumococo (VNC, 1999-2009), meningococo (MenC y MenACWY, 2000-2019), varicela (Var, 2006) y virus del papiloma humano (VPH, 2007). Más recientemente, se han introducido las vacunas frente al rotavirus y frente al meningococo B como sistemáticas en el lactante<sup>989</sup>. Además, se recomienda la vacunación antigripal a partir de los 6 meses de edad, con la opción intranasal como preferente a partir de los 2 años<sup>990</sup>.

**FIGURA 237. PRINCIPALES HITOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA VACUNACIÓN, ESPAÑA, 1800-2024**



**Abreviaturas:** MenACWY: vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (ACYW); Hib: Haemophilus influenzae tipo b; HZ: herpes zoster; Tdpa: Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina (baja carga antigénica); VNC/VNP: Vacuna conjugada frente al neumococo/vacuna neumocócica polisacárida; VPH: Vacuna frente al virus del papiloma humano.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de Álvarez García (2024)<sup>990</sup>; CAV-AEP (2023)<sup>989</sup>; Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2015)<sup>991</sup> y Asociación Española de Pediatría (2020)<sup>986</sup>

La infección por el virus de la **hepatitis B** (VHB) afecta a 296 millones de personas de manera crónica y se estima que cada año se producen 1,5 millones de nuevas infecciones. Según datos de la OMS, en 2019, la hepatitis B causó unas 820.000 muertes en todo el mundo, principalmente por cirrosis hepática o cáncer de hígado<sup>992</sup>. Aunque la hepatitis aguda puede ser letal en el 1-2% de los casos, las formas crónicas son las de mayor relevancia clínica debido a su frecuencia. El virus de la hepatitis B, junto con el virus del papiloma humano, son una causa demostrada de cáncer prevenible mediante vacunación. A nivel mundial, se estima que más de la mitad de los cánceres originados en las células del hígado son debidos al VHB<sup>993</sup>.

La prevención de la enfermedad se basa fundamentalmente en la inmunización, tanto activa como pasiva, el manejo adecuado de la sangre, los fluidos corporales y las transfusiones de sangre, así como en medidas de prevención frente a infecciones de transmisión sexual. A pesar de que existen vacunas seguras y muy eficaces que han sido incluidas en la mayoría de los países como parte del calendario de vacunación infantil de rutina, lograr su adopción y cobertura oportuna a nivel mundial sigue siendo un reto importante<sup>994</sup>. Se estima que la ampliación de la vacunación contra el VHB al 90% de los recién nacidos en 110 países de ingresos bajos y medios para 2030 podría prevenir 710.000 (580.000 a 890.000) muertes en las cohortes de nacimiento de 2020 a 2030 en comparación con la situación actual, con los mayores beneficios en África<sup>995</sup>.

Actualmente, España se considera un país con una baja carga de hepatitis B, con una prevalencia de infección activa que se sitúa entre el 0,1% y el 0,4% y una incidencia reducida de transmisión neonatal e infantil, lo que refleja la efectividad de las medidas de prevención y control implementadas en el país<sup>996</sup>. Este hecho se ha demostrado en un estudio que analizó el impacto de los programas de vacunación tras 20 años de utilización en España, concluyendo que, desde su incorporación, la incidencia de infección por el VHB se redujo a la mitad, pasando de 2 casos por 100.000 habitantes en 2002 a 1 caso por 100.000 habitantes en 2017<sup>997</sup>. La implementación efectiva de los programas de vacunación contra el VHB ha resultado en una disminución significativa de la tasa de portadores del VHB, así como de la morbilidad y mortalidad asociadas a la hepatitis B. Se calcula que, desde su implantación, los programas de vacunación contra el VHB han evitado 210 millones de nuevas infecciones por VHB en todo el mundo. Estas mejoras de los programas de vacunación están en consonancia con los objetivos de impacto de reducir en un 90% las nuevas infecciones por el VHB y en un 65% las muertes relacionadas con el VHB<sup>998</sup>.

Recientemente, se han analizado las repercusiones de la vacunación contra el VHB en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, distintas de la hepatitis B crónica. Los resultados mostraron que los pacientes con estas enfermedades que fueron vacunados contra el VHB, incluyendo aquellos con cirrosis hepática, tuvieron una supervivencia significativamente mejor ( $p=0,000$ )<sup>999</sup>.

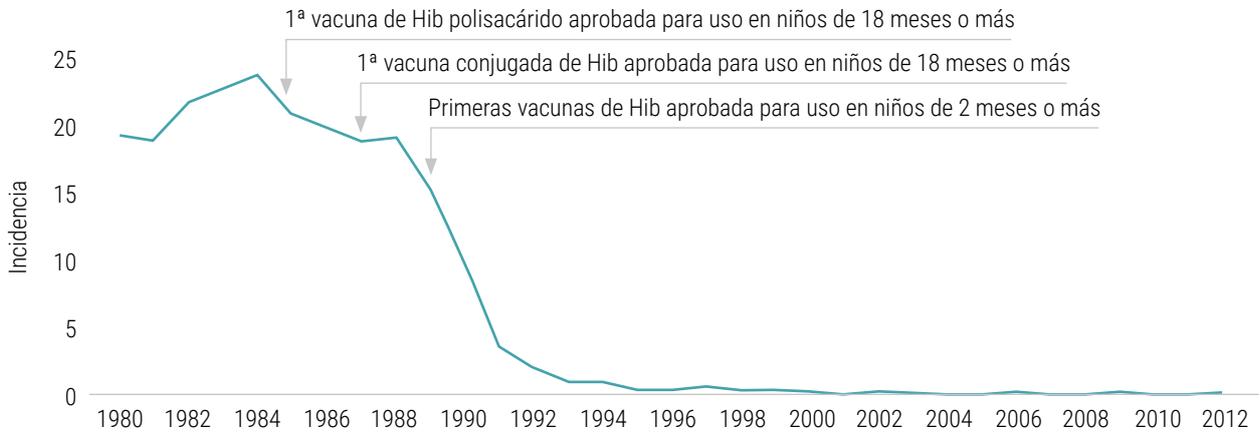
En otro estudio reciente se analizó la mortalidad en función de la respuesta inmunitaria a la vacuna en pacientes en diálisis que completaron el ciclo de vacunación contra el VHB. En comparación con los no respondedores, los respondedores a la vacuna contra el VHB presentaron un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa (riesgo relativo (RR) agrupado 0,64;  $p < 0,001$ ) y un menor riesgo de mortalidad cardiovascular (RR agrupado 0,74;  $p = 0,02$ )<sup>1000</sup>.

En cuanto a la enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), los principales cuadros clínicos incluyen meningitis, epiglotis, neumonía e infección osteoarticular, y afectan generalmente a niños menores de 5 años. La meningitis por Hib se asocia con tasas de mortalidad en los países industrializados en torno al 5%, pero puede llegar al 40% en los países en desarrollo<sup>1001</sup>. Antes de la inmunización generalizada, Hib era responsable de más del 95% de los casos de epiglotitis<sup>986</sup> y era la causa más común de meningitis bacteriana en niños en Europa. Además, sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad por meningitis en poblaciones no inmunizadas de todo el mundo<sup>1001</sup>. Según los últimos datos publicados por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, en 2018, se notificaron en Europa 3.982 casos de enfermedad invasiva por Hib, con una tasa de notificación de 0,8 casos por cada 100.000 habitantes, lo que supone un aumento en comparación con 2014, cuando fue de 0,6<sup>1002</sup>. En España, en 2021 se notificaron 179 casos con una tasa de notificación de 0,40. En 2022 se notificaron un total de 462 casos (tasa de 0,97)<sup>1003</sup>.

Han pasado más de tres décadas desde que se desarrollaron por primera vez las vacunas conjugadas contra el Hib y, en la actualidad, en el calendario de vacunación de casi todos los países del mundo se incluyen diversas formulaciones de vacunas con un componente contra el Hib<sup>1004</sup>. Las dos primeras vacunas conjugadas frente a Hib se autorizaron en España en el año 1993, habiendo sido introducidas en el calendario de vacunación en diciembre de 1997. Desde el año 2001, las coberturas de vacunación en nuestro país superan el 94%<sup>986</sup>. En 2019, la cobertura media de las tres dosis de vacuna contra el Hib en Europa fue del 85%<sup>1005</sup>.

El resultado de este proceso ha sido la disminución significativa de la tasa de incidencia de esta enfermedad, que antes de la campaña de vacunación en 1996, presentaba una incidencia de entre 8,3 y 26,3 casos por 100.000 habitantes en las diferentes Comunidades Autónomas (frente a los actuales 0,9)<sup>1006</sup>. En otros países, como Estados Unidos, esta reducción ha sido similar, pasando de cerca de 25 casos por 100.000 habitantes en el periodo prevacunal, a unos niveles cercanos a cero tras la implementación de la vacuna (Figura 238)<sup>1007</sup>.

**FIGURA 238. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INVASORA POR HIB EN LOS PERIODOS PRE Y POST-VACUNAL, ESTADOS UNIDOS, 1980-2012**

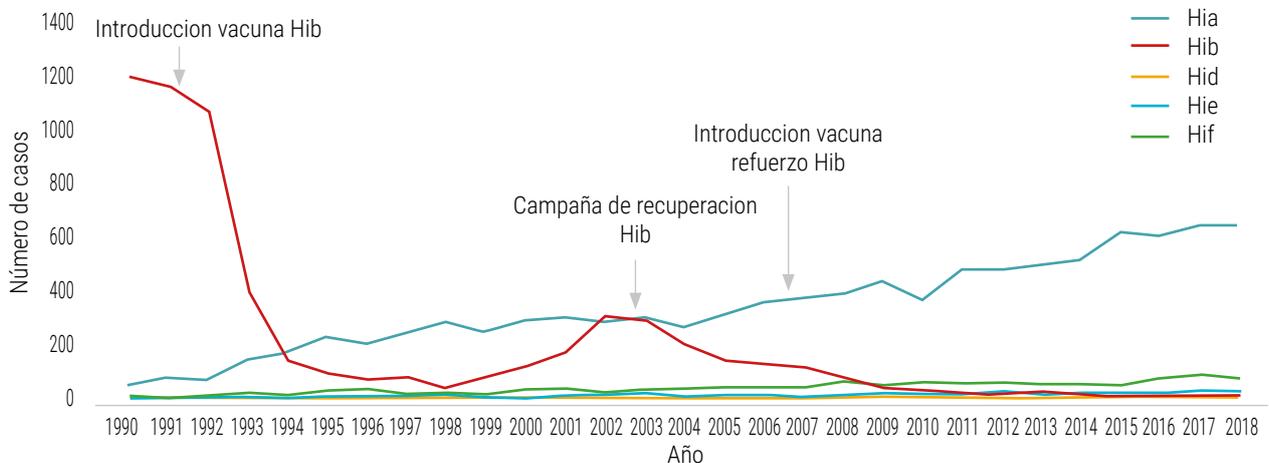


Fuente: Academia Americana de Pediatría (2018)<sup>1007</sup>

Un estudio realizado en Suecia, presenta resultados similares, tras analizar datos de 1986-2015, identificando reducciones de hasta un 95% en la tasa de incidencia de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*, como consecuencia de la introducción de la vacunación en la población de una región del país<sup>1008</sup>. Más recientemente, se ha analizado el cambio en la epidemiología de la enfermedad por Hib en Gambia tras la introducción de la vacunación. La incidencia de la enfermedad por Hib de 5,0-8,0 por 100.000 niños al año (analizado en niños de 2 a 59 meses desde mayo de 2008 hasta diciembre de 2017), representa una reducción de más del 90% respecto a la incidencia de la meningitis por Hib previa a la vacunación de 60,0-70,0 por 100.000 niños al año en el periodo 1990-1993<sup>1009</sup>.

También la introducción de la vacuna Hib en el calendario vacunal del Reino Unido en 1992 resultó en una rápida disminución de la enfermedad invasiva por Hib en niños menores de cinco años, pasando de 23,8/100.000 en 1991-1992 a 1,8/100.000 en 1993-1994. Esta disminución se extendió a otros grupos de edad debido al efecto de inmunidad de rebaño, alcanzando una incidencia de 0,63/100.000 en 1998. Sin embargo, después de 1999, los casos de infección por Hib en niños aumentaron, con 134 casos en 2002 comparados con 22 en 1998, alcanzando una incidencia de 4,60/100.000 en 2002 (Figura 239)<sup>1004</sup>.

**FIGURA 239. NÚMERO DE CASOS DE INFECCIONES INVASIVAS POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE POR SEROTIPO, INGLATERRA, 1990-2018**



Nota: Se incluyen *H. influenzae* no tipo b (es decir, tipos a, c, d, e, f y bacterias no tipificables).

Abreviatura: NTHi: *H. influenzae* no encapsulada o no tipificable.

Fuente: Slack (2021)<sup>1004</sup>

Por su parte, el **neumococo** causa dos formas de enfermedad, la invasora, como la meningitis, la bacteriemia y la sepsis, entre otras, y la no invasora, como la neumonía, la otitis media y la sinusitis. Según la OMS, la neumonía es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo y la enfermedad neumocócica es la causa más común de neumonía bacteriana en niños<sup>1010</sup>. En España, la infección neumocócica se asocia con una alta morbilidad, hospitalización relacionada y mortalidad. Según un estudio reciente, entre 2016 y 2020 se produjeron un total de 253.899 hospitalizaciones y un total de 35.716 muertes por infección neumocócica en España, con una tasa de letalidad del 14,07%<sup>1011</sup>. En concreto, la letalidad de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) se estima en un 15%-20% en adultos jóvenes y en un 30%-40% en personas mayores. En la Comunidad de Madrid, la incidencia anual media de ENI del período 2018-2021 fue de 6,36 casos por 100.000 habitantes<sup>1012</sup>.

La introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) han dado lugar a cambios drásticos en la epidemiología de las infecciones neumocócicas. En la actualidad, en España existen cuatro vacunas autorizadas: una polisacárida con 23 serotipos (VNP23) y cuatro conjugadas con 13 (VNC13), 10 (VNC10), autorizadas en 2009 y las más recientes con 15 (VNC15) y 20 serotipos (VNC20), autorizadas en 2022<sup>1013</sup>. Desde su autorización y comercialización en España en 2022, diferentes Comunidades Autónomas (CCAA) han incluido la VNC20 como vacuna financiada dentro de su calendario de vacunación sistemática<sup>1014</sup>.

Diversos estudios han tratado de analizar el impacto de estas vacunas sobre la incidencia y las hospitalizaciones causadas por la enfermedad. Un ejemplo de ello es la revisión sistemática realizada por Alicino et al. (2017), con el objetivo de analizar el impacto de la introducción de las vacunas VNC10 y VNC13 en las hospitalizaciones de pacientes con neumonía clínica o radiológica confirmadas, en niños de dos grupos etarios, menores de 2 años, y entre 2 y 5 años de edad<sup>1015</sup>. Según los autores, la introducción de estas vacunas ha reducido las hospitalizaciones entre un 17% y un 31% en los niños menores de 2 años con neumonía confirmada clínica y radiológicamente, respectivamente, y entre un 9% (neumonía confirmada clínicamente) y un 24% (neumonía confirmada radiológicamente) en los niños de entre 2 y 5 años.

Por otro lado, Picazo et al. (2017) analizaron la efectividad de la VCN13 frente a la VCN7 en la incidencia de ENI en la Comunidad de Madrid, en menores de 15 años, en periodos con distintas políticas de financiación de las vacunas, que variaron entre financiación privada, pública, o mixta. Concluyeron que la financiación pública de la vacuna VCN13 condujo a una elevada cobertura vacunal (95%), reduciendo drásticamente los ENI causados por serotipos incluidos (y no incluidos) en la vacuna VCN13. Con la retirada del programa de financiación pública de esta vacuna, hubo una reducción del 95% al 68% en la cobertura vacunal, y un estancamiento en la caída de los ENI, sugiriendo un debilitamiento inmunológico de la población<sup>1016</sup>.

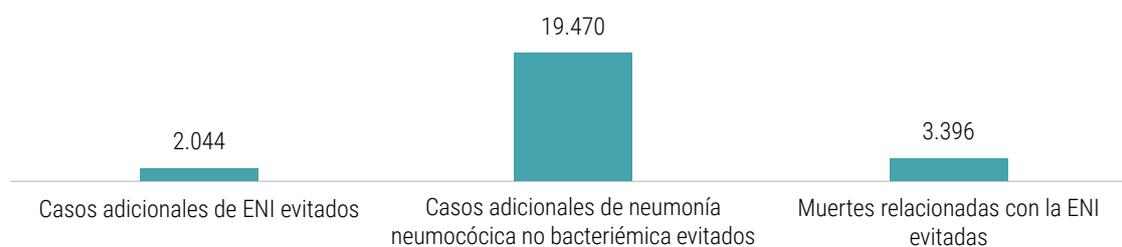
Entre 1998 y 2021 en Estados Unidos, las tasas de ENI entre los niños menores de 5 años disminuyeron un 95% en general y un 99% para la enfermedad causada por serotipos cubiertos por la VNC13. Los descensos se observaron a partir del 2001 entre los adultos y se debieron a que el uso de VNC en niños genera un efecto de inmunidad comunitaria o de rebaño<sup>1017</sup>.

A nivel nacional se han recopilado todos los casos de ENI de niños y adultos recibidos en el Laboratorio Español de Referencia de Neumococo entre 2009 y el primer semestre de 2023. Los expertos han subrayado la importancia de la vigilancia de la ENI, incluida la evolución de los serotipos prevalentes, para evaluar el impacto de las VNC actuales y futuras, así como la aparición de serotipos no contemplados en las vacunas. A pesar de la marcada reducción de los casos de la ENI en niños menores de 2 años durante el primer año de la pandemia en 2020, en 2022 se ha observado un retorno a los niveles prepandémicos (período 2009-2019). Además, entre 2022 y 2023, ha habido un aumento significativo del serotipo 3 en niños, convirtiéndose en el predominante también en adultos mayores de 65 años<sup>1018</sup>.

Más recientemente, en España se ha reportado que, en un horizonte de 10 años, la vacunación con una dosis única de VNC20 podría prevenir 2.161 casos adicionales de ENI (2.044 bacteriemias, 117 meningitis) en comparación con la vacunación secuencial con VCN15 seguida de una dosis de la VNP23 en la población

adulta española mayor de 60 años. En conjunto, una dosis única de VNC20 evitó 19.470 casos adicionales de neumonía neumocócica no bacteriémica, de los cuales el 29,26% (5.700) requerían hospitalización. Además, el uso de VCN20 redujo progresivamente las muertes relacionadas con la ENI, sumando un total de 3.396 muertes evitadas (Figura 240)<sup>166</sup>.

**FIGURA 240. IMPACTO DE UTILIZACIÓN DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA 20-VALENTE (VCN20) EN ADULTOS MAYORES DE 60 AÑOS EN ESPAÑA DURANTE 10 AÑOS**



**Abreviatura:** ENI: enfermedad neumocócica invasora.

**Fuente:** Cantarero (2023)<sup>166</sup>

Por último, cabe mencionar los resultados de una revisión sistemática en la que se seleccionaron un total de siete estudios publicados desde 2017 hasta 2021, en los que se observó que la vacuna antineumocócica VNC13 en niños se asocia con una disminución de la incidencia del 22% y de las tasas de hospitalización del 35%<sup>1019</sup>. Entre los estudios incluidos destaca el estudio de Jiménez et al. (2017)<sup>1020</sup> en el que se describieron las tendencias en la incidencia y los resultados de las hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad (NAC) entre los niños españoles de 2001 a 2014 y, además, evaluaron el efecto de la cobertura de vacunación antineumocócica en este período. Se encontró una disminución significativa del 3,67% anual en la incidencia de NAC en niños menores de 2 años, así como en aquellos de 2 a 4 años después de 2009. Además, se observó una reducción en los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* con el tiempo, junto con un aumento en los aislamientos virales. Se destacó que el aumento en la cobertura de vacunación antineumocócica se asoció con una disminución en la incidencia de hospitalizaciones por NAC en ambos grupos de edad. Además, la mortalidad hospitalaria bruta global tras una NAC descendió significativamente del 4,1% en 2001-2003 al 2,8% en 2012-2014<sup>1020</sup>.

Por su parte, la enfermedad meningocócica invasora (EMI), causada por el **meningococo** (*Neisseria meningitidis*) es la única causa de meningitis bacteriana que puede causar epidemias y que puede producir en pocas horas la muerte de un individuo previamente sano (más del 95% de los afectados no tiene factores de riesgo detectados). Las formas más comunes de la EMI son la meningitis y la sepsis, o una combinación de ambas. Actualmente en España, la EMI sigue manteniendo una mortalidad media en torno al 10%, con aparición de secuelas graves hasta en el 30% de los casos<sup>1021</sup>.

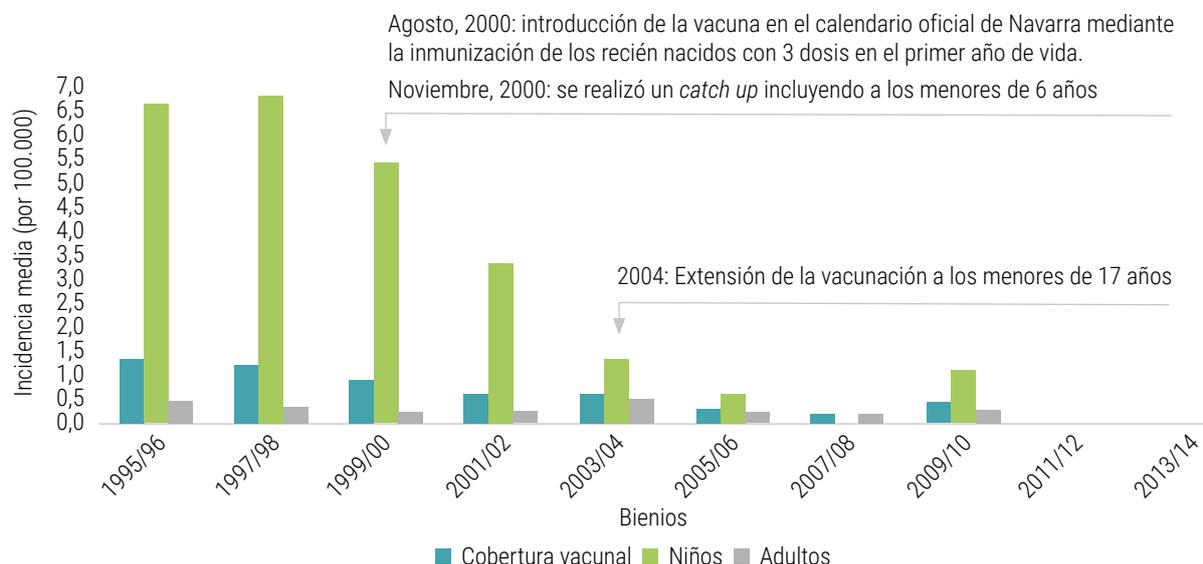
La OMS estima un número total de medio millón de casos y 50.000 muertes anuales debidas a la enfermedad meningocócica. En 2021, se notificaron 612 casos confirmados de EMI, incluidos 48 fallecimientos, en 30 países de la Unión Europea (UE). La tasa de notificación global en la UE fue de 0,1 casos por cada 100 000 habitantes en 2021, la más baja desde 2017. La tasa de notificación disminuyó un 83,3 % en 2021 en comparación con 2017 a 2019 (0,6 casos por cada 100 000 habitantes)<sup>1022</sup>. En España, en la temporada 2020-2021, hubo 61 casos confirmados de EMI frente a los 426 de la temporada previa a la pandemia (-78,8%), que corresponde a una tasa de incidencia de 0,13 casos/100 000 habitantes (0,62 en la temporada anterior). En la temporada 2021-2022, al igual que está ocurriendo en otros países, los casos de EMI están aumentando, coincidiendo con el cese de muchas de las medidas de contención de la pandemia<sup>1021</sup>.

En el año 2000, se introduce en el calendario de vacunación infantil de España la vacuna antimeningocócica C conjugada (MenC), con una pauta de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. En 2013 se autorizó, para su

uso en los países de la UE, la primera vacuna frente al serogrupo B. Las vacunas MenACWY se están incorporando en los calendarios europeos y, al igual que la del meningococo B (MenB), no están financiadas para la población general. En septiembre de 2017 se autorizó en España la comercialización en oficinas de farmacia comunitaria de las vacunas MenACWY que antes eran de uso exclusivamente hospitalario<sup>986</sup>. En 2024, desde la AEP se ha recomendado la sustitución de la vacuna frente al MenC por la vacuna MenACWY. También se ha recomendado la vacunación sistemática frente a MenB administrada a los 2, 4 y 12 meses de edad, así como su uso a cualquier edad en grupos de riesgo a partir del año de vida<sup>990</sup>. En los últimos años, varias CCAA han incluido la vacunación sistemática frente al MenB, como es el caso de Canarias y Castilla y León en 2019, o Andalucía, Cataluña y Galicia en 2022, lo que supone que la vacuna está recomendada en el calendario vacunal sistemático en el 48,4% de la población española menor de 2 años<sup>1023</sup>. Se espera que el resto de CCAA implanten la vacunación sistemática frente al MenB a lo largo de 2023 y como máximo hasta final de 2024<sup>1021</sup>.

Tras la introducción de la vacunación sistemática frente al MenC en España, se observó un importante descenso de la incidencia de la EMI por este serogrupo, pasando de tasas de 1,01 casos por 100.000 habitantes en el periodo prevacunal de 1999-2000 a tasas de 0,28 casos por 100.000 habitantes en 2004-2005 (71% de reducción)<sup>1024,1025</sup>. Un estudio realizado en Navarra demostraba un descenso significativo de la incidencia de la enfermedad, pasando de una tasa de incidencia de 7,18 casos por 100.000 habitantes en menores de 15 años antes de la vacunación (1995-1999) a no tener casos entre 2011 y 2014, estimándose una efectividad de la vacuna de entre el 96% y el 99% (Figura 241)<sup>1026</sup>. En los dos primeros años de pandemia, se registró la caída de la incidencia de la enfermedad meningocócica en España, mientras que, en la temporada 2021-22 se observó un aumento de la incidencia con 108 casos registrados que se corresponden con una tasa de 0,23 casos por 100.000 habitantes para todos los serogrupos, en concreto, el MenB causó 45 casos (0,1/100.000), MenC 3 casos, MenW 6 y MenY 5<sup>1027</sup>.

**FIGURA 241. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE INCIDENCIA DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASORA EN LOS PERIODOS PRE Y POST-VACUNAL, NAVARRA, 1995-2014**

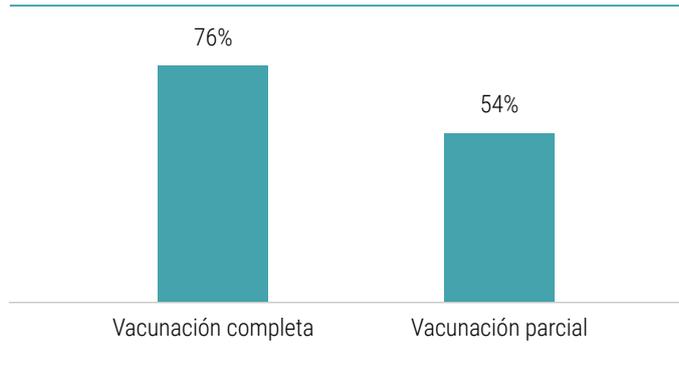


Fuente: Morales (2016)<sup>1026</sup>

Los estudios de efectividad de las vacunas MenACWY son escasos en España, debido a su reciente uso en calendarios sistemáticos, la cobertura dispar y la baja incidencia de la EMI, aunque las tasas de incidencia por 100.000 habitantes para los serotipos W e Y hayan aumentado entre 3 y 8 veces en el periodo comprendido entre 2009 y 2018<sup>986</sup>. En Inglaterra, desde finales de 2015 se recomienda esta vacuna de forma sistemática, y durante la primera temporada de vacunación (2015-2016), pese a las bajas tasas de cobertura (36%), se apreció una reducción de hasta un 69% en el número de casos por serogrupo W, y en las siguientes temporadas se produjeron descensos del 15% en el número de casos anuales<sup>1025</sup>.

Actualmente en España se dispone de dos vacunas para la prevención de la EMI por serogrupo B autorizadas por la UE: la vacuna de cuatro componentes (4CMenB) y la vacuna de dos variantes de proteínas de unión al factor H (MenB-fHbp)<sup>1023</sup>. Un nuevo estudio en España ha demostrado la efectividad de la vacuna 4CMenB en la reducción del riesgo de padecer enfermedad invasiva por meningococo en los menores de 5 años desde

**FIGURA 242. EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL MENINGOCOCO B EN LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA CAUSADA POR CUALQUIER SEROGRUPO, ESPAÑA, 2015-2019**



Fuente: Castilla (2023)<sup>1028</sup>

de el 2015 hasta el 2019. Según los resultados obtenidos, la efectividad de la vacunación completa con 4CmenB frente a la EMI causada por cualquier serogrupo fue del 76% (IC95%: 57%-87%), mientras que para la vacunación parcial se observó una eficacia del 54% (IC95%: 18%-74%) (Figura 242). Los menores de 5 años que habían recibido la pauta completa de vacunación presentaron un riesgo de padecer EMI por MenB un 71% (IC95%: 45%-85%) menor que los no vacunados. Por otro lado, la efectividad de la vacuna con al menos una dosis de 4CMenB fue del 64% (IC95%: 41%-78%) frente a la enfermedad por serogrupo B, y del 82% (IC95%: 21%-96%) frente a la enfermedad por serogrupo distinto a B<sup>1028</sup>.

La **varicela** constituye la expresión clínica de la infección primaria por el virus varicela-zóster (VVZ). En ausencia de vacunación, esta enfermedad es muy frecuente, ya que a los 12 años hasta un 95% de los niños la han padecido. En España, se estima que más del 90% de las personas adultas han desarrollado varicela y pueden tener el genoma VVZ completo latente en el 5% de sus neuronas<sup>1023</sup>. El herpes zóster (HZ) es la manifestación local que aparece cuando se reactiva una infección por el VVZ latente, cuya complicación más importante es el dolor que acompaña a la neuritis aguda y a la neuralgia posherpética, especialmente en personas inmunodeprimidas.

En revisiones sistemáticas y metaanálisis de numerosos estudios se ha encontrado que la efectividad de una dosis de la vacuna contra el VVZ en niños de 9 meses a 12 años es del 81-83% frente a cualquier forma de enfermedad y del 95-100% frente a las formas moderadas y graves<sup>1029,1030</sup>. Este hecho se ha demostrado en un estudio sobre lecciones aprendidas durante los primeros 25 años del programa de vacunación contra la varicela en Estados Unidos. Según los resultados, una dosis de la vacuna contra la varicela ofrece una protección moderada, de entre el 82% y 85%, contra la enfermedad en general y una protección alta del 100% contra casos graves. Sin embargo, esta protección puede disminuir con el tiempo. El programa de una dosis, implementado entre 1995 y 2006, redujo significativamente la incidencia de varicela y casos graves, con una disminución que oscilaba entre el 71% y el 90%, aunque no evitó completamente los brotes en comunidades altamente vacunadas. La administración de dos dosis mejoró la efectividad de la vacuna en al menos un 10%, reduciendo aún más la incidencia de la enfermedad y de casos graves, así como el número y tamaño de los brotes<sup>1031</sup>.

En un estudio reciente en Eslovenia se consideraron los beneficios a largo plazo de seis estrategias de dos dosis de vacuna contra la varicela, frente a la no vacunación, durante un periodo temporal de 50 años vista, incluyendo la vacunación monovalente a los 12 y 24 meses de edad, o la vacunación monovalente a los 15 meses seguida de la vacunación monovalente o tetravalente a los 5,5 años. A lo largo de 50 años, dependiendo de la estrategia de vacunación, la vacunación universal contra la varicela redujo los casos de varicela entre un 77% y un 85% y se asoció a reducciones sustanciales de las muertes por varicela (39%-44%), los casos ambulatorios (74%-82%) y las hospitalizaciones (74%-82%)<sup>160</sup>.

Por otro lado, un estudio llevado a cabo en España que analiza la incidencia anual de HZ en el periodo 2014-2019 estima que es de 351,6 casos por 100.000 habitantes, mostrando un incremento con la edad, especialmente a partir de los 50 años y alcanzando el valor máximo en el grupo de 80 a 84 años. Además, encontraron

que el 97,2% de las muertes por HZ ocurren en personas de 65 o más años y que el 91,4% de las hospitalizaciones por neuralgia posherpética (NPH) ocurren en personas de 50 o más años<sup>1032</sup>. En este sentido, destaca la incorporación en 2023 de la vacuna frente al HZ en personas mayores de 65 años en el calendario vacunal<sup>1023</sup>.

Actualmente, en España existen dos vacunas autorizadas: una vacuna atenuada y una vacuna de subunidades que contiene la glicoproteína E del VVZ producida por técnicas de recombinación de ADN (vacuna VVZr), ambas vacunas indicadas para la prevención del HZ y la neuralgia posherpética en personas a partir de los 50 años<sup>1023</sup>. La eficacia de la VVZr fue evaluada en 2 ensayos clínicos fase 3 aleatorizados versus placebo (ZOE-50 y ZOE-70). El análisis agrupado de los dos estudios mostró que la eficacia en los adultos de 70-79 años fue del 91,3% (IC95%: 86,0-94,9) y del 91,4% (IC95%: 80,2-97,0) en  $\geq 80$  años. Además, la vacunación redujo la incidencia de NPH significativamente, siendo la eficacia de 88,8% (IC95%: 68,7-97,1) en mayores de 70 años<sup>1031</sup>. Según datos a largo plazo, la eficacia contra el HZ y las respuestas inmunitarias de la vacuna VVZr siguieron siendo elevadas durante al menos 7 años después de la vacunación<sup>1033</sup>.

La patología más frecuente causada por la infección por el **virus del papiloma humano** (VPH) son las verrugas genitales, lesiones benignas que afectan tanto al hombre como a la mujer, producidas en más del 90% de los casos por los VPH de bajo riesgo. Además, el VPH se asocia con varios tipos de cáncer, como el cáncer recto-anal, de pene, de garganta, de cuello uterino, de vagina y de vulva. La vacunación contra el VPH ha demostrado ser una herramienta crucial en la prevención de estos tipos de cáncer. En España, la prevalencia de esta enfermedad es de 182 casos por 100.000 personas. El cáncer de cérvix es la expresión clínica de más relevancia de la infección por el VPH, siendo el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial en mujeres entre los 15-44 años, tras el cáncer de mama. Se estima que su incidencia en el conjunto de los países desarrollados es de 15 casos por 100.000 mujeres al año. En Europa se estiman unos 60.000 casos al año. En España, las tasas de incidencia y de mortalidad son de las más bajas de Europa, y se sitúan en el 7,1 y 3,1 por 100.000 mujeres al año, respectivamente (aproximadamente unos 2.000 casos y 739 muertes por año)<sup>1034</sup>.

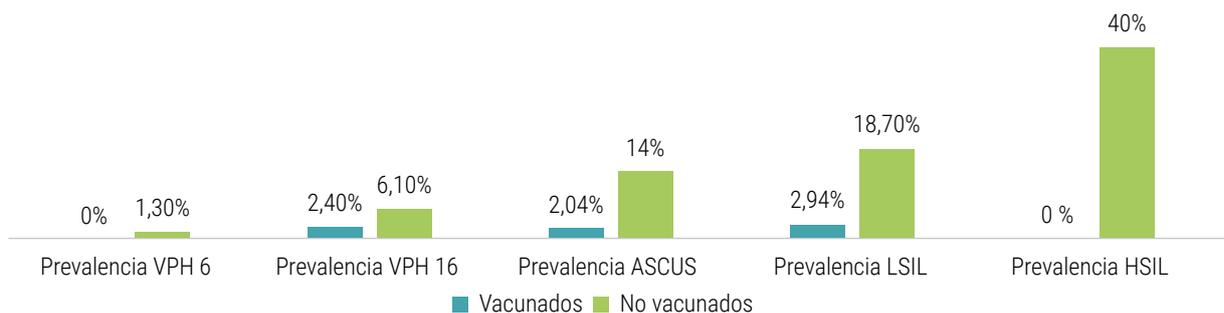
Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección por VPH. Se considera que cerca del 80% de las mujeres se habrán infectado por, al menos, un tipo de VPH a lo largo de su vida. En Europa, la prevalencia media de infección por el VPH es del 8,2%, siendo mayor en mujeres jóvenes (25% en mujeres de 25 años o menos)<sup>1034</sup>. A finales de 2007 se comercializaron en España las 2 primeras vacunas frente al VPH, una bivalente VPH 16/18 y otra tetravalente VPH 6/11/16/18 que se introdujeron en el calendario de vacunación sistemático de las niñas. Actualmente, a fecha de 2023, se cumplen 15 años del inicio de esta vacunación en España, y precisamente, coincidiendo con este aniversario, se ha extendido esta recomendación a los varones<sup>1035</sup>.

Entre las revisiones sistemáticas para evaluar el impacto de las vacunas contra el VPH sobre la prevalencia de distintas patologías causadas por el VPH en la población mundial, destaca el estudio de Drolet et al. (2019)<sup>1036</sup> en el que analizaron 65 estudios de 14 países, que incluían datos de 60 millones de personas. Observaron que, tras 5-8 años de la vacunación, la prevalencia del VPH 16 y 18 se redujo significativamente en un 83% (RR: 0,17; IC95%: 0,11-0,25) en las mujeres entre 13 y 19 años, y en un 66% (RR: 0,34; IC95%: 0,23-0,49) en mujeres de entre 20 y 24 años. En cuanto al VPH 31, 33 y 45, hubo una reducción del 54% (RR: 0,46; IC95%: 0,33-0,66) en su prevalencia en mujeres de 13 a 19 años. Los diagnósticos de verrugas genitales disminuyeron en un 67% (RR: 0,33; IC95%: 0,24 a 0,46) en mujeres entre 15 y 19 años y en un 31% (RR: 0,69; IC95%: 0,53-0,89) en mujeres de entre 25 y 29 años. Mientras que, entre los chicos de 15-19 años y los jóvenes de 20-24 años, estos diagnósticos se redujeron en un 48% (RR: 0,52; IC95%: 0,37-0,75) y 32% (RR: 0,68; IC95%: 0,47-0,98), respectivamente.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado que el uso de dos dosis de la vacuna contra el VPH da lugar a respuestas similares del sistema inmunológico que tres dosis<sup>1037-1040</sup>. Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática que demuestra que la vacuna contra el VPH es más eficaz contra los resultados de enfermedades relacionadas con el VPH cuando se administra a edades más tempranas, lo que subraya la importancia de la vacunación de forma temprana. Según los resultados, para los adolescentes más jóvenes de 9 a 14 años la eficacia de la vacuna contra el VPH osciló aproximadamente entre el 74% y el 93% y entre el 12% y el 90% para los adolescentes de 15 a 18 años<sup>1041</sup>.

Por último, cabe mencionar que se ha publicado la primera evidencia sobre la efectividad de la vacuna tetravalente frente al VPH en España<sup>1042</sup>. Se trata de un estudio de cohortes ambispectivo, realizado en 790 mujeres de 25 y 26 años, que compara la tasa de prevalencia de VPH y de anomalías citológicas según el estado vacunal. Según los resultados, se observó una reducción significativa de la prevalencia del VPH 6 (0% frente a 1,3%) y 16 (2,4% frente a 6,1%), así como de la prevalencia de anomalías citológicas relacionadas con el VPH16: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) (2,04% frente a 14%); lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) (2,94% frente a 18,7%); y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) (0% frente a 40%), en el grupo vacunado frente al grupo no vacunado (Figura 243).

**FIGURA 243. EFECTIVIDAD DE LA VACUNA TETRAVALENTE FRENTE AL VPH EN MUJERES EN ESPAÑA**



**Abreviaturas:** VPH: virus del papiloma humano; ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado; LSIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; HSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado.

**Fuente:** Hernandez-Aguado (2022)<sup>1042</sup>

Respecto a la **gripe**, la OMS estima que cada año se producen alrededor de mil millones de casos de gripe estacional en todo el mundo, de los cuales entre 3 y 5 millones son casos de enfermedad grave. Además, anualmente causa entre 290.000 y 650.000 muertes por causas respiratorias<sup>1043</sup>. La forma más eficaz de prevenir la enfermedad es la vacunación. Sin embargo, los virus de la gripe tienen una alta capacidad de sufrir variaciones y la vacuna debe actualizarse cada año<sup>1023</sup>. La gripe siempre ha sido la infección con mayor morbi-mortalidad en Europa, comparada con otras enfermedades transmisibles, hasta la llegada del SARS-CoV-2. La gripe afecta con elevada carga de enfermedad (30-40%) a niños que tienen un papel principal en la transmisión de enfermedad al resto del entorno, especialmente a colectivos vulnerables<sup>990</sup>. Recientemente, se ha ampliado la indicación de vacunación antigripal en menores de entre 6 y 59 meses de edad para su protección individual y evitar el contagio hacia otras personas de edades superiores, con una pauta de una dosis en cada temporada gripal<sup>989</sup>.

En España, los últimos datos del Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en España (SiVIRA) muestran que, a mediados de diciembre de 2022, la tasa de incidencia por gripe se situaba en 160 por 100.000 habitantes. La temporada ha consistido en dos picos bien diferenciados: el primero, debido a un subtipo de gripe A (H3N2); y el segundo, de gripe B<sup>1044</sup>. Actualmente, en nuestro país se dispone de distintos tipos de vacunas antigripales inactivadas y de una vacuna atenuada que tienen indicación para uso en población pediátrica a partir de los 6 meses o a partir de 2 años. Todas estas vacunas contienen antígenos de dos subtipos del virus de la gripe A (H1N1 y H3N2) y antígenos de dos linajes genéticos del virus de la gripe B (Victoria y Yamagata)<sup>1023</sup>. Recientemente, la EMA ha emitido una declaración recomendando la transición de vacunas tetravalentes a trivalentes que no incluyan el componente B/Yamagata. Esta recomendación se debe a que no se ha detectado la cepa B/Yamagata del virus de la influenza B en circulación desde marzo de 2020, lo cual se atribuye, en parte, a las medidas de salud pública implementadas para limitar la propagación de la COVID-19 durante la pandemia<sup>1045</sup>.

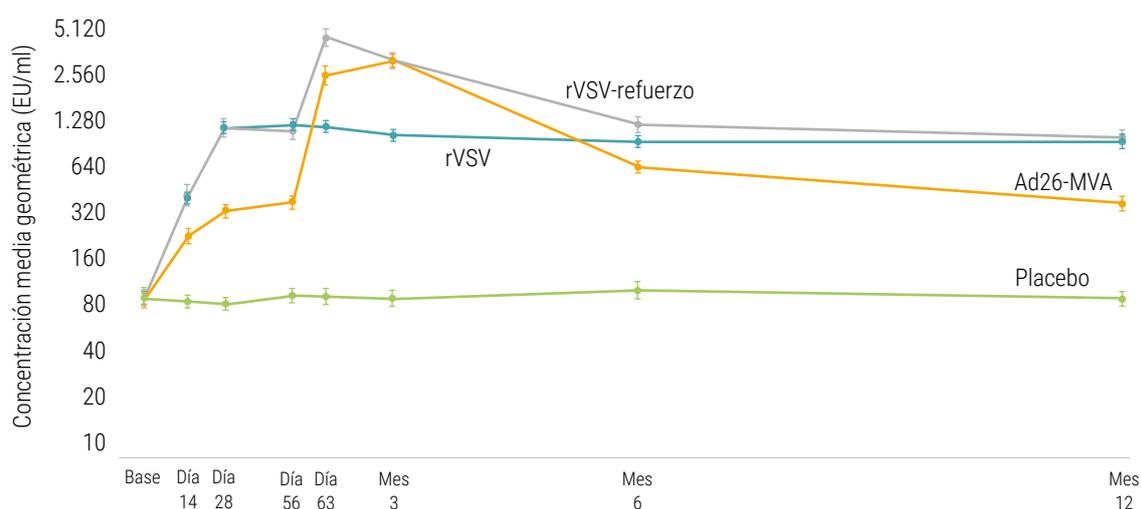
Las vacunas de inmunogenicidad aumentada previenen del riesgo de la gripe y sus complicaciones, especialmente entre la población con un sistema inmune más debilitado. Existe evidencia de su eficacia, reducción de visitas médicas y hospitalizaciones o reducción de brotes, demostrados en ensayos clínicos y metaanálisis con datos de la vida real<sup>1044</sup>.

Además, cabe mencionar que recientemente se ha recomendado el uso de la vacuna con virus atenuados que se administra por vía intranasal (LAIV) como preferente para todos los niños a partir de 2 años, por ser una forma de administración de la profilaxis más rápida, sencilla y confortable<sup>989</sup>. La seguridad y eficacia de esta vacuna se ha analizado en una reciente revisión sistemática y metaanálisis en la que se incluyeron 22 estudios, que mostraron que la LAIV se asoció con una mayor probabilidad de seroconversión en comparación con un placebo y teniendo en cuenta el serotipo A/H1N1 [Razón de posibilidades (RP) agrupada= 2,26 (IC95%: 1,12-4,54),  $p=0,022$ ; basado en 488 participantes, sin heterogeneidad ( $I^2 = 0,0\%$ )]<sup>1046</sup>.

Por otro lado, cabe mencionar la aprobación en 2020 de los dos componentes de una nueva vacuna que proporciona inmunización activa para prevenir la enfermedad por el virus del ébola (EVE) en personas a partir de un año<sup>361</sup>. La tasa de letalidad media de la enfermedad por el virus del ébola se sitúa en torno al 50%, y en algunos brotes ha oscilado entre el 25% y el 90%, dependiendo de las circunstancias y de la respuesta. Un buen control de los brotes depende de la adopción de muchos tipos de medidas, entre las que se incluyen el uso de vacunas<sup>1047</sup>. Se espera que el uso de vacunas conducirá a lograr una supervivencia de alrededor del 53% en caso de infección con una dosis letal del EVE<sup>1048</sup>.

Se ha publicado un estudio basado en dos ensayos aleatorios controlados con placebo, uno con adultos y otro con niños, para evaluar la seguridad y las respuestas inmunitarias de tres regímenes vacunales para prevenir la enfermedad por el EVE. Tanto en adultos como en niños, las respuestas de anticuerpos con los distintos regímenes de vacunas difirieron de las obtenidas con placebo a partir del día 14. Entre los adultos en el mes 12, los porcentajes de participantes con una respuesta de anticuerpos fueron del 41% y las concentraciones medias geométricas 401 UE por mililitro en el grupo Ad26-MVA, del 76% y 992 UE por mililitro en el grupo rVSV, del 81% y 1037 UE por mililitro en el grupo rVSV-booster, y del 3% y 93 UE por mililitro en el grupo placebo ( $p<0,001$  para todas las comparaciones de la vacuna con el placebo) (Figura 244)<sup>1049</sup>.

**FIGURA 244. RESPUESTA DE ANTICUERPOS EN ADULTOS (CONCENTRACIONES MEDIAS GEOMÉTRICAS) DE TRES REGÍMENES VACUNALES PARA PREVENIR LA ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL ÉBOLA, SEGÚN LA VISITA DEL ENSAYO**



**Notas:** Grupo Ad26-MVA recibieron Ad26.ZEBOV seguido de MVA-BN-Filo 56 días después; grupo rVSV recibieron rVSVΔG-ZEBOV-GP seguido de placebo 56 días después; y grupo rVSV-booster que recibieron rVSVΔG-ZEBOV-GP seguido de rVSVΔG-ZEBOV-GP 56 días después. La concentración media geométrica se basó en una concentración log<sub>10</sub> con el título log<sub>10</sub> basal y el lugar del ensayo como covariables. La respuesta de anticuerpos se definió como una concentración de anticuerpos de al menos 200 unidades de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (UE) por mililitro y un aumento de la concentración de anticuerpos con respecto al valor basal de al menos un factor de 4. Se muestran las concentraciones medias geométricas. Las barras I indican intervalos de confianza del 95%.

Fuente: PREVAC Study Team (2022)<sup>1049</sup>

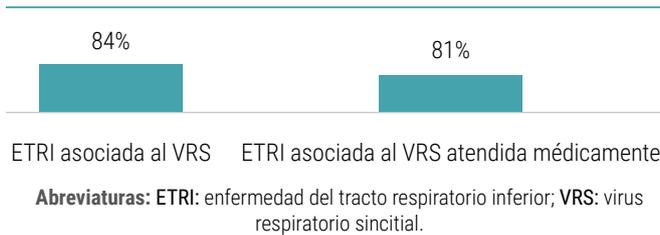
Finalmente, cabe destacar que en 2023 se aprobaron dos vacunas para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores por el **virus respiratorio sincitial** (VRS) para su uso en adultos mayores de 60 años y en población infantil mediante la inmunización de la madre durante el embarazo<sup>364</sup>. El VRS se considera el principal agente productor de infección respiratoria globalmente y presenta carácter estacional, como la gripe. A nivel mundial, en menores de 5 años se estima que el VRS origina cada año 33 millones de infecciones de la vía respiratoria inferior, 3,2 millones de hospitalizaciones y unos 49.000 fallecimientos, el 99% de ellos en países con menor Índice de Desarrollo Humano. Tanto las hospitalizaciones como las muertes son más frecuentes en los menores de 6 meses de edad<sup>1050</sup>.

Según un reciente estudio, en Europa ingresan uno de cada 56 menores de 2 años que fueron recién nacidos a término debido a la infección por VRS, siendo la segunda causa de mortalidad de causa infecciosa a nivel global en niños de 1 a 12 meses, solo por detrás del paludismo<sup>1051</sup>. En España se estima que las infecciones por el VRS originan anualmente entre 15.000 y 20.000 visitas pediátricas de urgencia y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones. Además, el número de niños fallecidos por infecciones por el VRS se cifra en nuestro país entre 70 y 250 al año<sup>1052</sup>.

Más allá de su impacto en los niños, cada vez se describe más su impacto en la población adulta, especialmente en mayores de 65 años, donde el VRS es responsable de aproximadamente 1,5 millones de episodios de infección respiratoria de vías bajas<sup>1050</sup>. La eficacia de una dosis única de una vacuna contra el VRS se ha probado en adultos mayores de 60 años durante dos temporadas, obteniéndose tasas del 84,4% (IC95%: 59,6%-95,2%) en la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior (ETRI) asociada al VRS y del 81,0% (IC95%: 43,5%-95,2%) en la prevención de la ETRI asociada al VRS que precisa ser atendida médicamente (Figura 245)<sup>1053</sup>.

Por otro lado, también destaca la reciente recomendación del uso de nirsevimab (anticuerpo monoclonal frente la VRS) en lactantes menores de 6 meses y hasta los 2 años en los grupos de riesgo para esta enfermedad<sup>989</sup>. En el estudio MELODY (ensayo clínico aleatorizado que compara nirsevimab frente placebo en prematuros tardíos y a término) se demostró una disminución de la enfermedad por VRS médicamente atendida a los 150 días en 74,5% (IC95%: 49-87). Cuando se amplió el análisis hasta 3.000 participantes, se redujo la hospitalización en un 75% (IC95%: 49-89) y los ingresos «graves» (oxigenoterapia y/o sueroterapia) en un 78,6% (IC95%: 48,8 – 91)<sup>1054</sup>.

**FIGURA 245. EFICACIA DE UNA DOSIS ÚNICA DE LA VACUNA CONTRA LA ENFERMEDAD ASOCIADA AL VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL EN ADULTOS DE ≥60 AÑOS. VARIOS PAÍSES, 2021-2023**



Fuente: Melgar (2023)<sup>1053</sup>

Entre las novedades de los últimos años en el calendario vacunal en España, se ha propuesto un cambio de nombre de vacunaciones a inmunizaciones, impulsado por el nuevo anticuerpo monoclonal para prevenir la enfermedad por VRS<sup>989</sup>. Además, se ha propuesto el uso de tablas de inmunizaciones sistemáticas para personas sanas y otra para pertenecientes a grupos de riesgo, así como incluir un apartado específico para recomendaciones de vacunación en embarazadas<sup>990</sup>.

En el capítulo específico relacionado con la enfermedad causada por la COVID-19 detallamos los principales resultados en salud logrados gracias al desarrollo de las vacunas de prevención de esta enfermedad, responsable de una de las mayores crisis sanitarias, económicas y sociales de los últimos 100 años.

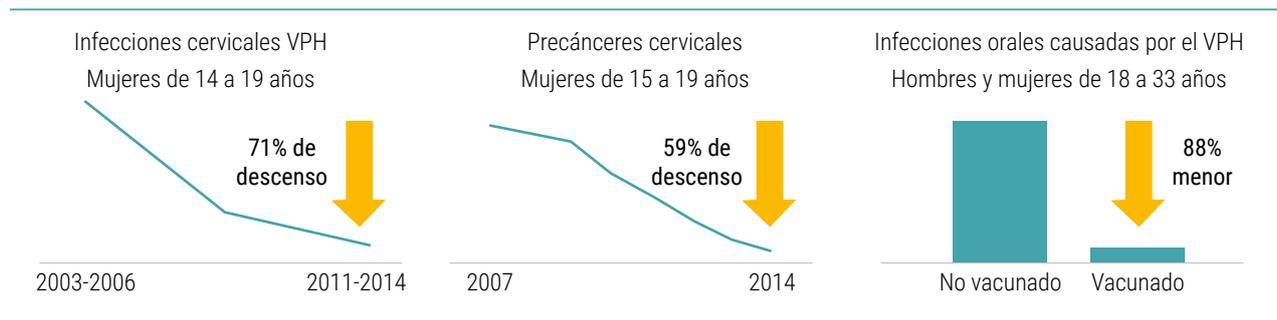
Finalmente, cabe señalar la cantidad de vacunas que están actualmente en distintas fases de desarrollo en Europa (103 a mediados de 2023), la mayoría de ellas dirigidas a enfermedades infecciosas causadas por distintos virus. Más de un 80% de las vacunas candidatas están dirigidas a la población adulta, especialmente a las personas con mayor riesgo de infección por enfermedades graves. Además, un 43% de las vacunas candidatas se dirigen a enfermedades para las que aún no hay vacunas registradas y un 58% se trata de vacunas ya existentes que se siguen desarrollando, aplicando nuevas aproximaciones terapéuticas<sup>1055</sup>.

Finalmente, es importante destacar que algunas vacunas convencionales, como las que previenen la hepatitis B y el VPH, también se consideran vacunas contra el cáncer, ya que previenen infecciones relacionadas con el desarrollo de ciertos tipos de cáncer. El ejemplo más relevante de ello y que se ha utilizado de manera más extensiva, es la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en la prevención del **cáncer de cuello de útero** y otros relacionados con el aparato reproductor femenino. Durante la última década, se ha evidenciado el impacto de la vacunación contra el VPH en entornos reales, especialmente entre las niñas vacunadas antes de la exposición al VPH en países con una alta cobertura de vacunación. Se han reportado reducciones máximas de aproximadamente un 90% en las infecciones por HPV 6/11/16/18, cerca de un 90% en verrugas genitales, alrededor del 45% en anomalías cervicales citológicas de bajo grado, y aproximadamente un 85% en anomalías cervicales histológicas de alto grado confirmadas por biopsia<sup>1056</sup>.

Otro estudio estimó que, asumiendo una vacunación completa en 47 millones de mujeres y que la vacuna protege a lo largo de toda la vida, la vacuna contra el VPH evitó 379.000 casos de cáncer de cuello de útero y 156.000 muertes relacionadas en el año 2014. Debido a las diferencias en las tasas de cobertura internacionales, donde los países de ingresos altos consiguieron un mayor porcentaje de mujeres vacunadas, se tuvo en cuenta a todas las mujeres vacunadas con al menos una dosis de la vacuna. En este sentido, las cifras de casos y muertes evitadas aumentó hasta los 444.600 casos y 184.000 muertes, respectivamente<sup>1057</sup>.

Distintos estudios han analizado la efectividad de este tipo de programas de salud pública a lo largo de su primera década de aplicación. Australia, Estados Unidos y Nueva Zelanda fueron de los primeros países del mundo en adoptarla de manera generalizada entre las adolescentes, y muchos de los posteriores trabajos se realizaron para estos países. Australia fue un país pionero en la vacunación donde se produjeron rápidas reducciones en las infecciones del VPH y las verrugas genitales. Los datos recopilados cuatro años después del inicio del programa, mostraron una reducción del 92,6% en los diagnósticos de verrugas genitales entre mujeres menores de 21 años (del 11,5% en 2007 al 0,85% en 2011). Entre las mujeres de 21-30 años, esta proporción es del 72,6%<sup>1058</sup>. Datos posteriores estimaron que la prevalencia de las infecciones asociadas se redujo en un 86% entre las mujeres de 18-24 años que recibieron las tres dosis, y en un 76% entre las que recibieron una o dos dosis<sup>1056</sup>. En EEUU también se alcanzaron resultados notables, aunque dispares, con reducciones de las infecciones de entre el 36% y el 91%<sup>1056</sup>, aunque la prevalencia de infección por VPH ha seguido una tendencia descendiente desde la era de la vacuna frente al VPH (Figura 246)<sup>1059</sup>.

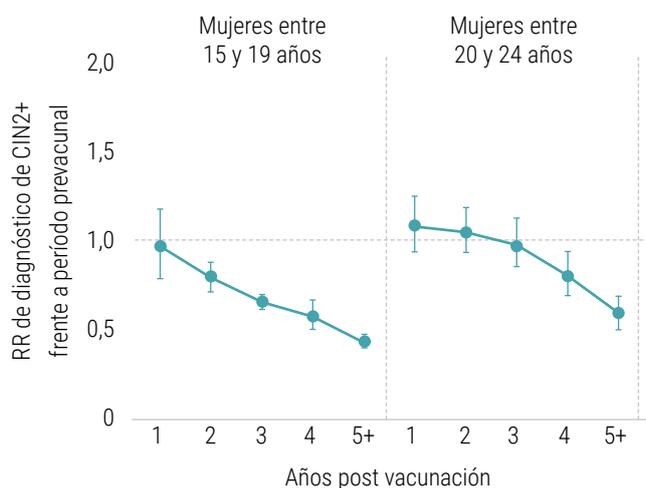
**FIGURA 246. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN CERVICAL POR VPH, PRECÁNCERES CERVICALES E INFECCIÓN ORAL POR VPH EN LA ERA DE LA VACUNA CONTRA EL VPH, 2003-2017**



Fuente: President's cancer panel (2018)<sup>1059</sup>

En una revisión sistemática destaca el resultado obtenido con relación al efecto de la vacuna VPH sobre la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2+ (CIN2+, por sus siglas en inglés), que es la principal variable intermedia utilizada en la medición del cáncer cervical. En el metaanálisis realizado por los mismos autores 4 años antes de la publicación del actual estudio, el número de años post vacunales había sido insuficiente para examinar dicho impacto, ya que el CIN2+ puede tardar varios años en desarrollarse. En la actualización de la revisión, donde se analizaron periodos de seguimiento de entre 5 y 9 años, concluyeron que la vacunación redujo los CIN2+ a la mitad (RR: 0,49; IC95%: 0,42-0,58) en las mujeres de entre 15 y 19 años, y en un 31% (RR:

**FIGURA 247. IMPACTO DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICAL, MEDIDO POR VARIACIONES EN EL CIN2+ ENTRE MUJERES ENTRE 15 Y 24 AÑOS, DURANTE MÁS DE 5 AÑOS. AUSTRALIA, CANADÁ, DINAMARCA, ESCOCIA Y EEUU**



**Abreviaturas:** CIN2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grado 2+; RR: Cociente de riesgo relativo.

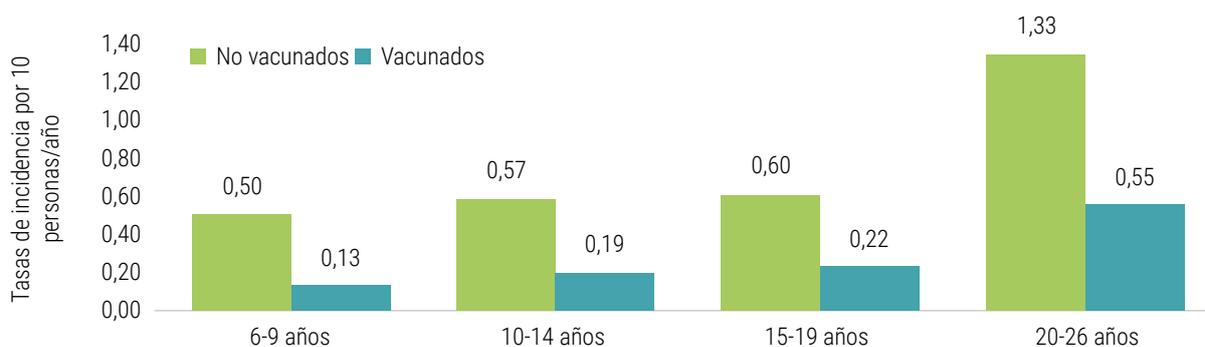
**Fuente:** Drolet (2019)<sup>1036</sup>

0,69; IC95%: 0,57-0,84) en las mujeres de entre 20 y 24 años (Figura 247)<sup>1036</sup>.

Recientemente, se han publicado los resultados de un modelo individual y dinámico de transmisión de la infección y la enfermedad por el VPH de múltiples tipos, calibrado con datos específicos de cuatro países de renta baja y media. Según los resultados, el esquema de dos dosis ofrece una reducción de incidencia del cáncer cervical de entre un 79%-86%, dependiendo del país, comparado con la no vacunación. Para un calendario ampliado de 5 años, con la segunda dosis administrada a las niñas previamente vacunadas a los 9 años, suponiendo una cobertura del 30% a los 14 años entre las niñas vacunadas a los 9 años, la reducción de la incidencia es del 71%-78%. Sin embargo, si la dosis a los 14 años se administra independientemente del estado de vacunación y suponiendo una cobertura del 70% a los 14 años, la reducción proyectada es del 86%-93%, superando la eficacia del calendario de dos dosis incluso con una disminución de la cobertura de vacunación<sup>1060</sup>.

Por otro lado, la vacunación contra la hepatitis B sigue siendo fundamental para prevenir el **carcinoma hepatocelular (CHC)** y como parte de la respuesta mundial para la eliminación de la hepatitis B. Sobre todo, teniendo en cuenta que cada año se siguen produciendo más de 1,5 millones de nuevas infecciones por hepatitis B prevenibles y se calcula que hay 296 millones de personas que viven con una infección crónica por hepatitis B en todo el mundo, lo que provoca más de 820.000 muertes anuales por cirrosis hepática y CHC. Recientemente, se han reportado reducciones significativas en las tasas de incidencia de CHC relacionado con la hepatitis B, y el riesgo relativo de desarrollo de CHC en una cohorte vacunada en comparación con una cohorte no vacunada que oscilaron entre 0,31 y 0,38 en los grupos de edad de 6-9 años, 10-14 años y 15-19 años ( $p < 0,001$ ) (Figura 248)<sup>994</sup>.

**FIGURA 248 COMPARACIÓN DE LAS RAZONES DE TASAS DE INCIDENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR (IC 95%) POR COHORTES DE GRUPOS DE EDAD NACIDOS ANTES Y DESPUÉS DEL INICIO DEL PROGRAMA DE VACUNACIÓN UNIVERSAL CONTRA LA HEPATITIS B EN TAIWÁN**



**Fuente:** Flores (2022)<sup>994</sup>

*El desarrollo de las vacunas ha tenido un impacto significativo en la salud pública, permitiendo la erradicación de enfermedades como la viruela y reduciendo drásticamente la prevalencia de otras, como la polio y el sarampión. Además, ha facilitado el control y la prevención de enfermedades como el tétanos, la difteria, la rubéola, la tosferina, la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b y las causadas por el virus del papiloma humano. A medida que las coberturas vacunales han aumentado y se han implementado cambios y ampliaciones en las pautas de vacunación, se ha logrado un mayor control de estas enfermedades.*

Ekwueme (2000)<sup>152</sup> ●, Arístegui Fernández (2015)<sup>997</sup>, Drolet (2019)<sup>1036</sup> Alcino (2017)<sup>1015</sup>, Picazo (2017)<sup>1016</sup>

*En los últimos años, se ha recomendado en España la vacunación sistemática en lactantes con la vacuna frente al meningococo B, incluir la vacuna frente al herpes zóster en personas mayores de 65 años y la vacunación antigripal a partir de los 6 meses de edad, con la opción intranasal como preferente a partir de los 2 años, por permitir una profilaxis más rápida, sencilla y confortable. A nivel europeo, se han aprobado nuevas vacunas para prevenir la enfermedad por el virus del ébola y el virus respiratorio sincitial. En el futuro, se espera que se desarrollen nuevas vacunas para enfermedades para las que no hay vacunas registradas y que se sigan mejorando las vacunas existentes.*

Castilla (2023)<sup>1028</sup> ●; Melgar (2023)<sup>1053</sup>; EMA (2023)<sup>1048</sup>; CAV-AEP (2024)<sup>1021</sup>

## COVID-19

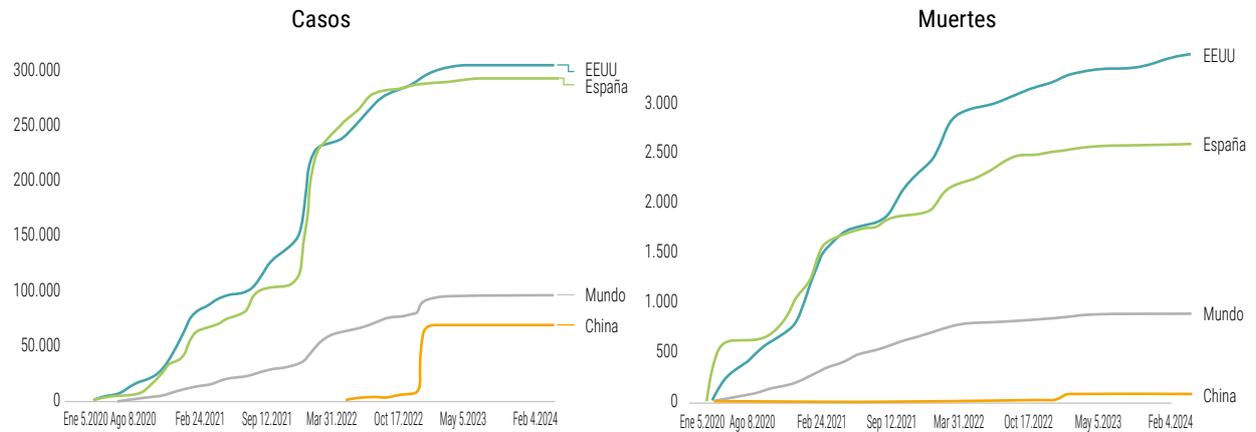
El SARS-CoV-2 causó durante el año 2020 la mayor pandemia global de los últimos cien años, con unos efectos sin precedentes no sólo en términos de salud, sino también en el ámbito económico, asistencial y social.

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en diversos animales, y que pueden transmitirse de los animales a los humanos<sup>1061</sup>. Entre 1960 y 2018 se habían descrito seis coronavirus en seres humanos, con síntomas más o menos graves, pero un impacto reducido en la mortalidad<sup>1062,1063</sup>. El séptimo coronavirus humano, denominado SARS-CoV-2, es el tercero de esta familia de virus altamente patógenos, y causa la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Fue notificado a la OMS por primera vez el 31 de diciembre de 2019 por la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (China)<sup>1061</sup>.

El 11 de marzo de 2020, la OMS declara la pandemia mundial, debido a los niveles de propagación y gravedad de la enfermedad, que en aquel momento ya afectaba a 118.319 personas, con 4.292 fallecimientos, de los cuales casi un tercio se produjeron fuera de China, en un total de 114 países en todas las regiones del mundo<sup>1064</sup>. El 14 de marzo, el Consejo de Ministros de España declaró el estado de alarma en todo el territorio nacional, establecido inicialmente por un período de 100 días naturales<sup>1065</sup>.

Hasta febrero de 2024, se han notificado un total de 774,5 millones de casos confirmados de COVID-19 en el mundo (14,0 millones en España) y 7,02 millones de muertes producidas por este virus en el mundo (121.852 muertes en España) (Figura 249)<sup>1066</sup>.

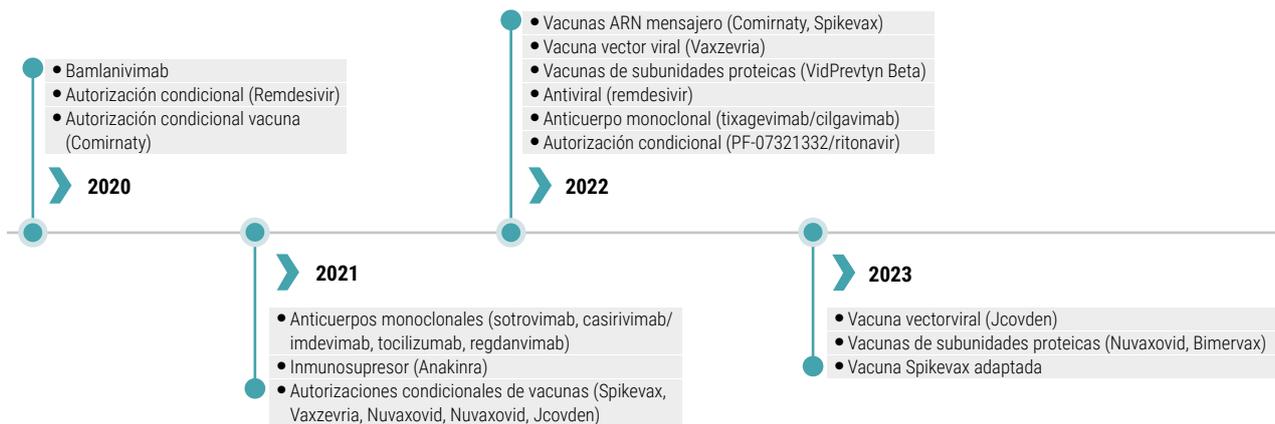
**FIGURA 249. NÚMERO ACUMULADO DE CASOS Y MUERTES CONFIRMADAS POR COVID-19 POR MILLÓN DE HABITANTES EN EL MUNDO, EEUU, CHINA Y ESPAÑA, ENERO 2020-FEBRERO 2024**



Fuente: Our World in Data (2024)<sup>1066</sup>

Los principales hitos en la evolución de los tratamientos la COVID-19 se muestran en la Figura 250.

**FIGURA 250. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS CONTRA LA COVID-19**

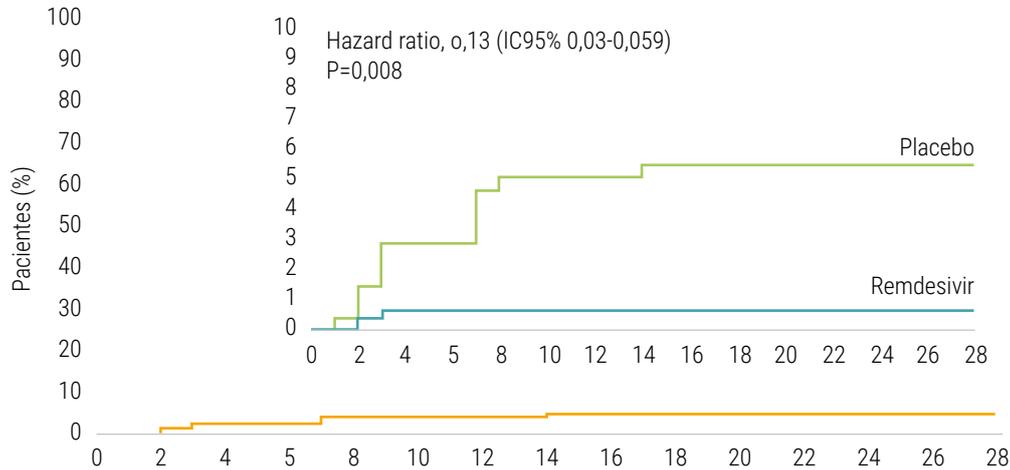


Fuente: Elaboración propia a partir de la EMA (2024)<sup>1067</sup>

Uno de los primeros tratamientos disponibles contra la COVID-19 fue el remdesivir, un tratamiento antiviral que fue aprobado condicionalmente por la EMA para el tratamiento en pacientes hospitalizados en julio de 2020 (en agosto de 2022 de forma estándar). El tratamiento había sido probado previamente como un tratamiento contra el ébola, y había generado resultados prometedores en estudios con animales para el MERS-CoV y el SARS<sup>1068</sup>. En el ensayo clínico pivotal de remdesivir, realizado con 397 pacientes ingresados con infección grave por COVID-19, se observó que, tras 14 días desde el inicio del periodo de estudio, el 60% de los pacientes que recibieron el tratamiento con este antiviral habían tenido alta hospitalaria<sup>1069</sup>. En otro ensayo, realizado con 584 pacientes con COVID-19 moderada y neumonía, demostraron que los pacientes que reciben tratamiento con este fármaco tienen un 65% más de probabilidad de percibir una mejoría clínica en el día 11, que los pacientes que reciben el tratamiento habitual (OR 1,65; IC95% 1,09 – 2,48)<sup>1070</sup>. En un tercer ensayo, con 1.063 pacientes, que evaluó la eficacia de este fármaco frente a placebo, se observó que el tiempo de recuperación de los pacientes tratados con Remdesivir fue de 11 días (IC95%, 9 a 12), frente a los 15 días de los pacientes del grupo placebo (IC95%, 13 a 19)<sup>1071</sup>. Un estudio posterior evaluó el efecto del fármaco en 584 pacientes no hospitalizados con alto riesgo de hospitalización debido a problemas de salud subyacentes. El tratamiento durante 3 días, cuando se iniciaba en los 7 días siguientes a la primera aparición de los síntomas,

redujo el riesgo de hospitalización en un 87%. A lo largo de los 28 días analizados, el 0,7% de los pacientes tratados con remdesivir (2 de 279) fueron hospitalizados, frente al 5,3% de los pacientes (15 de 283) que recibieron placebo (Figura 251)<sup>1072</sup>.

**FIGURA 251. MUERTE U HOSPITALIZACIÓN RELACIONADA CON LA COVID-19 BAJO EL TRATAMIENTO CON REMDESIVIR, EN COMPARACIÓN CON PLACEBO**



Fuente: Gottlieb (2022)<sup>1072</sup>

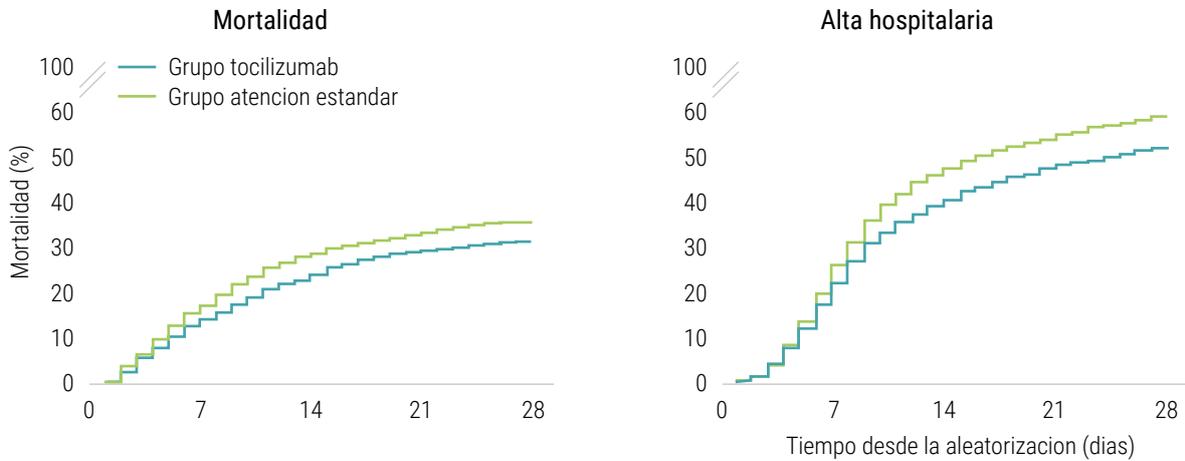
Entre los tratamientos aprobados para la COVID-19 destacan distintos anticuerpos monoclonales, que han demostrado ser efectivos para reducir las hospitalizaciones y/o muertes relacionadas con la enfermedad.

Así, en un ensayo clínico aleatorizado realizado con 1.057 participantes, el tratamiento con una dosis intravenosa única de sotrovimab (aprobado por la EMA en diciembre de 2021), en comparación con placebo, dio lugar a una reducción estadísticamente significativa de la proporción de pacientes que experimentaron un resultado compuesto de hospitalización por todas las causas de más de 24 horas de duración o muerte hasta el día 29 (1% frente a 6%, respectivamente; riesgo relativo ajustado, 0,21)<sup>1073</sup>.

La combinación de casirivimab e imdevimab (aprobada en noviembre de 2021) demostró beneficios tanto en términos de tratamiento como de prevención de la COVID-19. Según una revisión sistemática y meta-análisis del efecto del tratamiento en un total de 19.819 pacientes, estos anticuerpos monoclonales redujeron eficazmente la tasa de mortalidad (Odds ratio [OR] = 0,62; IC95%: 0,40-0,98; p = 0,04) y redujeron la progresión de los síntomas clínicos (OR = 0,86; IC95%: 0,79-0,93; p = 0,0003) frente a placebo o el estándar de tratamiento, además de mejorar la eliminación de la carga viral y el alta hospitalaria<sup>1074</sup>.

En casos graves de COVID-19, el tratamiento con tocilizumab (aprobado por la EMA en diciembre de 2021), administrado junto con el tratamiento estándar, ha demostrado reducir el riesgo de mortalidad en comparación con el tratamiento estándar en monoterapia. En el ensayo pivotal del tratamiento, el 31% de los pacientes tratados con esta combinación (621 de 2.022) fallecieron en los 28 días siguientes al tratamiento, en comparación con el 35% de los pacientes que recibieron sólo el tratamiento estándar (729 de 2.094). Además, el 57% de los pacientes (1.150 de 2.022) que recibieron tocilizumab pudieron abandonar el hospital en un plazo de 28 días, frente al 50% de los pacientes (1.044 de 2.094) que recibieron únicamente el tratamiento estándar (Figura 252)<sup>1075</sup>.

**FIGURA 252. EFECTO DE TOCILIZUMAB VERSUS EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR SOBRE LA MORTALIDAD Y EL ALTA HOSPITALARIA A LOS 28 DÍAS EN PACIENTES GRAVES CON COVID-19**



Fuente: RECOVERY Collaborative Group (2021)<sup>1075</sup>

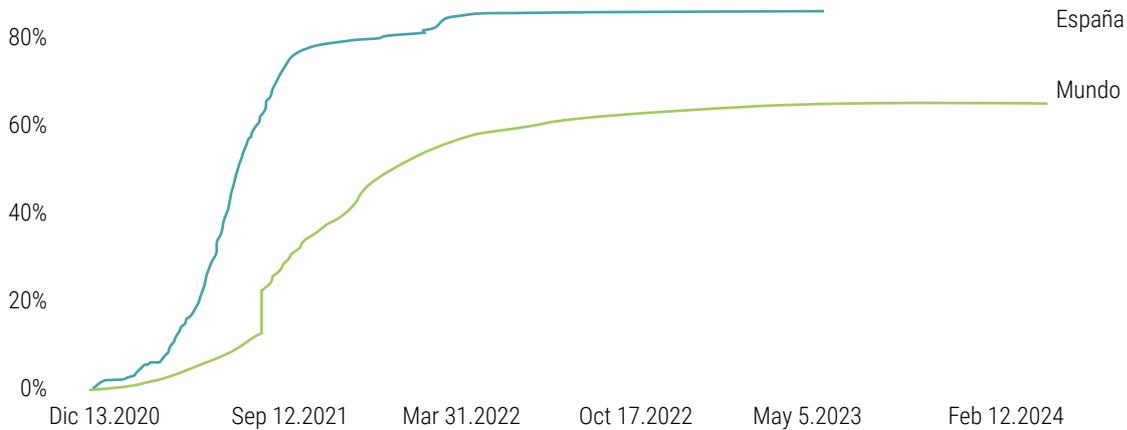
Por su parte, se ha observado que la combinación de tixagevimab y cilgavimab (aprobada por la EMA en marzo de 2022) puede reducir en un 77% el riesgo de infección por COVID-19, con una duración de la protección frente al virus estimada en al menos seis meses<sup>1076</sup>. En otro estudio se evidenció que de los pacientes que no estaban hospitalizados en el momento del tratamiento, el 4,4% (18 de 407) de los tratados con estos anticuerpos monoclonales desarrollaron COVID-19 grave o fallecieron en los 29 días siguientes al tratamiento, frente al 8,9% (37 de 415) de los que recibieron placebo<sup>1077</sup>.

Más allá de los tratamientos para pacientes graves, una innovación terapéutica fundamental en el ámbito de la COVID-19 ha sido el desarrollo de distintos tipos de vacunas contra la enfermedad. En Europa, la primera aprobación -condicional- de una vacuna para la COVID-19 se produjo a finales de 2020, con Comirnaty. Desde entonces, la EMA ha aprobado siete vacunas<sup>1067</sup>, que han demostrado unas elevadas tasas de efectividad.

En general, se estima que la efectividad de la vacuna contra la hospitalización por COVID-19 fue del 52,2% (IC95%: 51,4% a 52,9%) para una primera dosis, del 55,7% (IC95%: 55,2% a 56,1%) para una segunda dosis, y del 77,6% (IC95%: 77,3% a 80,0%) para una tercera dosis. Por su parte, la eficacia de la vacuna contra la mortalidad por COVID-19 fue del 58,7% (IC95%: 52,7% a 65,9%) para una primera dosis, del 88,6% (IC95%: 87,5% a 89,5%) para una segunda dosis, y del 93,2% (IC95%: 92,9% a 93,5%) para una tercera dosis<sup>1078</sup>.

Algunos estudios concluyen que, hasta marzo de 2023, las vacunas habían reducido en un 57% las muertes por COVID-19, suponiendo solo en Europa unos 1,4 millones de vidas salvadas, de las cuales el 96% serían de personas de 60 años o más, y el 52% de personas de 80 años o más<sup>1079</sup>. A esto ha contribuido las elevadas tasas de vacunación experimentadas en Europa en general y en España en particular (Figura 253)<sup>1066</sup>.

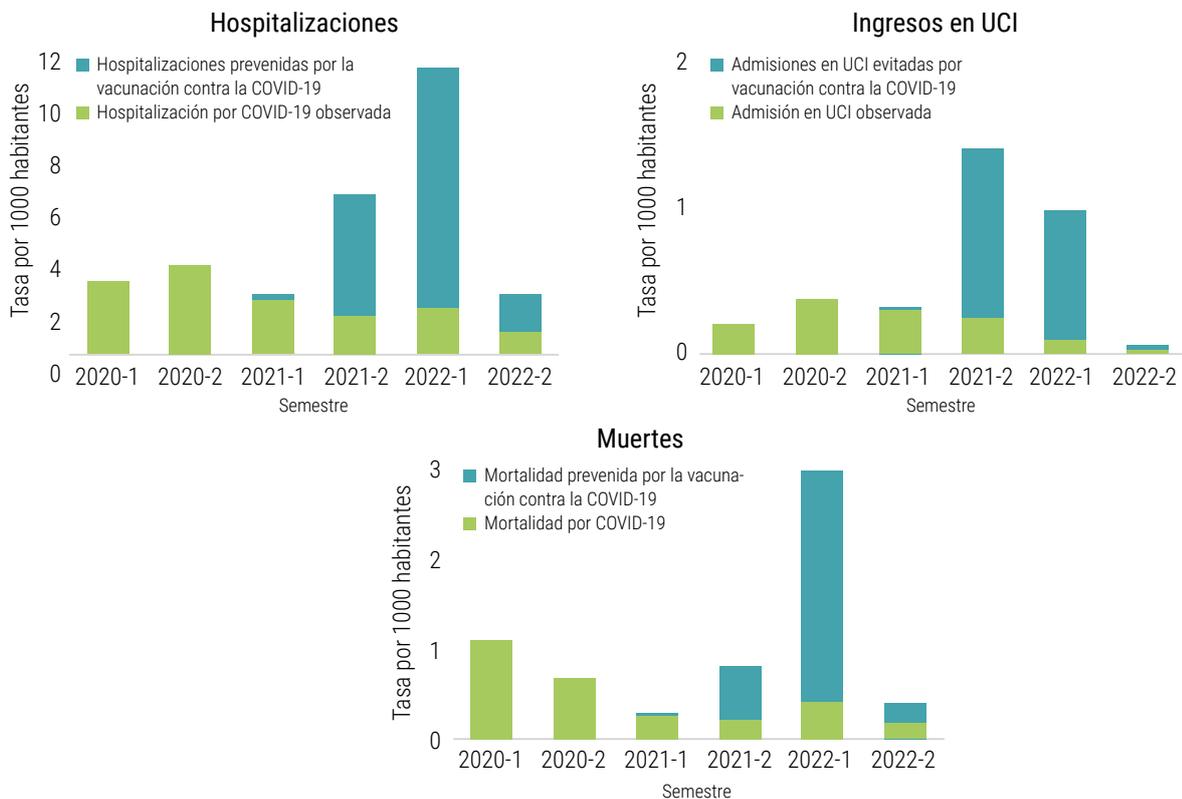
**FIGURA 253. PORCENTAJE DE PERSONAS VACUNADAS CONTRA LA COVID-19 EN EL MUNDO Y EN ESPAÑA, ENERO 2020-FEBRERO 2024**



Fuente: Our World in Data (2024)<sup>1066</sup>

Según un trabajo realizado en Navarra, la cobertura completa de vacunación contra la COVID-19 del 86% y el 56% con una dosis de refuerzo se tradujeron en unas tasas estimadas de eventos prevenidos por la vacunación de 16,3 hospitalizaciones y 3,4 muertes por 1.000 habitantes, lo que supuso el 70,9% y el 74,7% de los eventos esperados sin vacunación, respectivamente. La mayoría de las hospitalizaciones y muertes evitadas por la vacunación se produjeron en personas de 80 años o más o con enfermedades crónicas graves. Se evitaron una hospitalización y una muerte debidas a COVID-19 por cada 53 y 258 personas vacunadas, respectivamente (Figura 254)<sup>1080</sup>

**FIGURA 254. RESULTADOS EVITADOS GRACIAS A LA VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19 EN TÉRMINOS DE HOSPITALIZACIÓN, INGRESO EN UCI Y MUERTES (TASAS POR 1.000 HAB.). NAVARRA, 2021-2022**



Fuente: Martínez-Baz (2024)<sup>1080</sup>

En todo caso, la evolución del virus ha comprometido en muchos casos la eficacia de las vacunas<sup>1081</sup>, conllevando inevitablemente nuevas infecciones y reinfecciones, por lo que continúan los esfuerzos por desarrollar nuevas vacunas y fármacos<sup>1082</sup>.

*A mediados de 2020, un primer fármaco ya había demostrado resultados favorables en la reducción de la mortalidad de pacientes con COVID-19. Desde entonces, se realizó un enorme esfuerzo conjunto por desarrollar, de una manera rápida, tratamientos y vacunas efectivos contra la infección.*

Goldman (2020)<sup>1069</sup>, Spinner (2020)<sup>1070</sup>, Beigel (2020)<sup>1071</sup>

*La rápida y efectiva vacunación contra la COVID-19 ha permitido frenar las consecuencias de la pandemia. Además, la decena de tratamientos (entre antivirales, inmunosupresores y anticuerpos monoclonales) disponibles también han reducido el riesgo de infección, hospitalizaciones y muertes entre los pacientes ya infectados con el virus.*

WHO European Respiratory Surveillance Network (2024)<sup>1079</sup>, Martínez-Baz (2024)<sup>1080</sup> ●, RECOVERY (2021)<sup>1077</sup>, Elias (2023)<sup>1076</sup>

# CONCLUSIONES

La innovación farmacéutica ha sido una de las contribuciones más significativas de la era moderna, prolongando la vida humana y mejorando el bienestar general de la población. Sin embargo, sus beneficios trascienden la salud individual, extendiéndose al sistema sanitario, la productividad laboral y la economía en su conjunto de una forma tanto directa como indirecta. Así, los medicamentos tienen efectos positivos sobre múltiples dimensiones, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de tratar de aproximar su valor desde un punto de vista global.

A lo largo de este detallado informe hemos presentado, a partir de una extensa revisión narrativa de literatura, multitud de ejemplos que ilustran la aportación económica, clínica y social de los medicamentos y de la industria farmacéutica. En esta nueva actualización del informe hemos hecho especial hincapié en los avances producidos desde 2020 hasta la fecha. A continuación, se presenta un resumen de las principales aportaciones realizadas.

En primer lugar, **en el ámbito económico**, la industria biofarmacéutica es uno de los principales sectores de actividad en términos de generación de empleo de calidad, valor añadido, investigación y competitividad de las economías desarrolladas. A lo largo del informe se han recalcado las siguientes consideraciones relacionadas con la industria farmacéutica:

- Es una fuente de empleo cualificado. En España, la industria farmacéutica emplea a más de 51.000 personas, de las cuales casi dos tercios cuenta con estudios universitarios. Se trata del sector de alta tecnología que más empleo genera. A nivel mundial, la industria da empleo de forma directa a más de 5,5 millones de personas.
- Se trata de un sector de elevada productividad. En España, es el segundo sector industrial de mayor productividad por empleado (116.000€), un 62% más que el promedio de la industria. El valor añadido de la industria farmacéutica a nivel mundial equivale a la economía de un país como Holanda.
- Presenta potentes efectos tractoros sobre otros sectores económicos. Por cada unidad de producción directa del sector farmacéutico se generan entre 1 y 2 unidades adicionales en otros sectores; y por cada empleo directo se generan entre 2 y 5 empleos indirectos e inducidos adicionales.
- Es un referente en I+D+i. Se trata del sector industrial que más invierte en I+D en España, unos 1.206 millones de euros anuales, lo que supone un 19,3% del gasto en I+D del total de sectores industriales. El 78% de las empresas del sector realizan actividades de innovación, frente al 23% del promedio industrial. Además, es uno de los líderes en términos de intensidad innovadora (4,6% de la cifra de negocios).
- Juega un papel muy relevante en términos de competitividad exterior. En 2022, el medicamento se convirtió en el tercer producto más exportado de España, sólo por detrás de automóviles y combustibles. A nivel europeo, el farmacéutico es el sector industrial que más contribuye a la balanza comercial, con un saldo comercial positivo de 125.000 millones de euros.
- Contribuye a las finanzas públicas a través del pago de impuestos. Las empresas farmacéuticas radicadas en España contribuyeron con 611 millones de euros en 2022 en concepto de impuesto de sociedades, y 493 millones en cotizaciones sociales.
- En definitiva, en España las empresas farmacéuticas representan solo el 0,2% de las empresas industriales del país, pero aportan el 2,2% del empleo, el 2,8% de la cifra de negocios, el 3,5% del valor añadido, el 5,6% de las exportaciones y el 18,9% del gasto en investigación y desarrollo de los sectores industriales.

En segundo lugar, el uso de fármacos innovadores más eficaces que los anteriores es una inversión que puede redundar en un **ahorro de costes**, tanto públicos como privados, tanto sanitarios como no sanitarios y tanto directos como indirectos, lo que permite liberar recursos para otros usos, mejorando la eficiencia del sistema sanitario, impulsando el crecimiento económico y redundando en múltiples beneficios desde una perspectiva social. A continuación, se detallan ejemplos en este sentido:

- La inversión en medicamentos innovadores puede verse más que compensada por el potencial ahorro generado en los recursos sanitarios, especialmente en los costes por hospitalización. Hay ejemplos de este efecto potencial compensador de los nuevos medicamentos en muchos países desarrollados, incluyendo España, y parece ser mayor a largo que a corto plazo. Se estima que, en Estados Unidos, la innovación biotecnológica se ha asociado a un efecto compensación del 56%. En nuestro país, un aumento del 10% en el gasto farmacéutico generaría un ahorro neto de 1,1 euros per cápita en el gasto hospitalario.
- Aunque no logren una compensación neta, sino parcial, de costes, muchos medicamentos son intervenciones coste-efectivas en las que merece la pena invertir. De manera global, se ha estimado que el coste de los nuevos medicamentos varía entre 14 y 36 mil dólares por cada año de vida ganado, lo que los situaría como una intervención eficiente. También existen múltiples ejemplos específicos en patologías concretas, que es necesario revisar de manera individualizada.
- El uso de medicamentos innovadores, más eficaces, también puede generar ahorros al sector público y a los pacientes a través de la menor carga de cuidados personales formales y/o informales, requeridos por los pacientes, gracias al mejor estado de salud logrado. Los beneficios pueden ser especialmente relevantes en patologías relacionadas con las edades avanzadas, como la demencia, la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson. Se ha estimado que, si estas partidas se incluyeran en las evaluaciones económicas, el 85% de las ratio coste-efectividad obtenidos tenderían a ser más favorables o pasarían incluso a demostrar ahorros netos de costes.
- La innovación farmacéutica también aporta valor a la sociedad a través de las pérdidas laborales que evita, al mejorar el estado de salud autopercebido y la calidad de vida de los pacientes. Se estima que los medicamentos aprobados entre 2006 y 2010 son responsables de una reducción de 37 millones de días de trabajo perdidos solo en Estados Unidos.
- Además, la adherencia al tratamiento también puede generar un ahorro de costes directos sanitarios para el sistema y una ganancia de productividad laboral para el paciente y la sociedad. En España, se estima que un aumento de 10 puntos porcentuales sobre las tasas de adherencia de cuatro enfermedades crónicas supondría unos ahorros de más de 500 millones de euros al año en costes sanitarios directos.
- Las vacunas son una de las intervenciones de salud pública más coste-efectivas, con unos beneficios que normalmente superan con creces sus costes de desarrollo e implementación, especialmente en el largo plazo. En España, se estima que por cada euro invertido en vacunación infantil se ahorran 22 euros en gastos directos e indirectos, y que por cada euro invertido en la vacunación contra la COVID-19 se generan unos beneficios de 1,4 euros desde la perspectiva del sistema sanitario y de 3,4 euros desde la perspectiva social.

En tercer lugar, el fin último de los medicamentos es **mejorar la salud poblacional**. A lo largo de la historia, los medicamentos, junto con los avances médicos y las medidas de salud pública, han cambiado radicalmente la vida de las sociedades modernas, permitiendo que vivamos más tiempo y en mejores condiciones. A continuación, se presentan algunos ejemplos de los beneficios clínicos que han supuesto los medicamentos innovadores en distintas patologías:

- La esperanza de vida ha aumentado a lo largo de los años, en gran parte gracias a la innovación farmacéutica, hasta situarse actualmente en España en los 83,2 años. Entre 2006 y 2016 se ganaron 1,7 años de esperanza de vida, de los cuales en torno a tres cuartas partes son atribuidos al efecto de la innovación farmacéutica y el resto a otros factores.

- En el ámbito del VIH/SIDA, los antirretrovirales han logrado convertir esta enfermedad aguda y fatal en una condición crónica con elevada supervivencia y calidad de vida. Los tratamientos farmacológicos han evitado 21 millones de muertes a nivel mundial entre 1996 y 2022, y más de 120.000 muertes en España. La esperanza de vida de estos pacientes se asemeja ya a la de la población general, y los pacientes reportan una calidad de vida auto percibida cada vez mayor. En los últimos años, se han aprobado nuevos fármacos y combinaciones de fármacos, así como una profilaxis de preexposición como estrategia preventiva, y se está investigando en una posible vacuna efectiva contra la enfermedad.
- El cáncer ha dejado de ser una sentencia de muerte para muchos pacientes, gracias al mayor conocimiento sobre la enfermedad y a los avances en su diagnóstico y tratamiento. En los últimos 10 años se han aprobado más de 115 nuevos fármacos contra el cáncer, y la supervivencia de estos pacientes no ha dejado de crecer. Se estima que un 96% del aumento en la edad media de muerte por cáncer en España en 1999-2016 es atribuible a los nuevos tratamientos. En los últimos años, los tratamientos se están personalizando según las características genéticas de cada paciente y tumor, mejorando significativamente las tasas de éxito y reduciendo los efectos secundarios asociados.
- Los tratamientos para las enfermedades cardiovasculares desarrollados durante las últimas décadas han reducido significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares y su mortalidad asociada, si bien siguen siendo la primera causa de muerte a nivel mundial. Los nuevos tratamientos han reducido el riesgo de fallecimiento por problemas cardíacos en un 10% y el riesgo de eventos cardiovasculares en un 25%.
- El arsenal terapéutico de la diabetes ha experimentado una evolución considerable a lo largo de las últimas décadas, con el desarrollo de nuevas insulinas y formas de liberación para mejorar el control de la enfermedad y prevenir complicaciones vasculares a medio y largo plazo, así como terapias antidiabéticas no insulínicas que ofrecen alternativas orales con ventajas en efectividad, adherencia, precisión, funcionalidad y satisfacción.
- El uso regular de medicamentos para enfermedades respiratorias como la EPOC y el asma logra una reducción efectiva de los síntomas y una mejora de la respuesta pulmonar, elevando a su vez la calidad de vida del paciente. Los tratamientos más recientes, que incluyen nuevas formas de administración, mejoran la adherencia, reducen el riesgo de exacerbaciones y mejoran el control de la enfermedad. El futuro pasa por moléculas dirigidas y biomarcadores que abran un nuevo abanico de posibilidades para tratar la enfermedad y predecir la respuesta a los tratamientos.
- Los agentes antivirales directos han supuesto una nueva era en el tratamiento del virus de la hepatitis C, al lograr una respuesta viral sostenida cercana al 98% en vida real. Los resultados son positivos incluso entre los perfiles de más difícil tratamiento. En España, los tratamientos aprobados desde 2015 han permitido reducir a la mitad la prevalencia de la hepatitis C, evitando más de 8.600 casos de cirrosis, 5.400 casos de cáncer hepatocelular y 1.100 trasplantes de hígado a largo plazo. A su vez, las mejoras en respuesta viral sostenida se trasladan a una mayor calidad de vida.
- Los trastornos mentales son la principal causa mundial de discapacidad. Los distintos tratamientos antidepresivos y antipsicóticos aprobados durante las últimas décadas han tratado de reducir la gravedad de los síntomas para evitar recaídas y mejorar la calidad de vida. Los medicamentos introducidos recientemente mejoran las perspectivas para distintas patologías, como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, y ofrecen nuevas opciones a los pacientes resistentes a las terapias existentes, así como formas de administración alternativas y graduales.
- En la Enfermedad de Parkinson, los tratamientos modificadores de la enfermedad retrasan la aparición de síntomas motores y mejoran la calidad de vida. Las nuevas formulaciones en gel y su combinación con otros medicamentos son la principal innovación terapéutica de los últimos años, y se está investigando en tratamientos dirigidos a vías biológicas específicas implicadas en el proceso de la enfermedad.
- En el ámbito de la esclerosis múltiple, la introducción de modificadores del curso de la enfermedad, algunos de ellos en formas orales, ha supuesto mejoras en la prevención de brotes y en la progresión

de la discapacidad, que se han trasladado a la calidad de vida auto percibida. Los nuevos agentes terapéuticos han abierto nuevas posibilidades para pacientes no controlados adecuadamente con los tratamientos estándar. En los próximos años se esperan tratamientos dirigidos a nuevas dianas, junto con la mejora de la especificidad y tolerabilidad de las estrategias disponibles.

- Los fármacos modificadores de la enfermedad también han supuesto importantes avances terapéuticos en la artritis reumatoide, logrando mejoras en la posibilidad de alcanzar la remisión clínica de la enfermedad, en la calidad de vida y en el estado funcional de los pacientes, así como en la prevención del daño estructural y la discapacidad asociada a largo plazo. En los últimos años se han aprobado nuevas terapias e indicaciones, con mejores resultados en pacientes con una respuesta inadecuada o intolerantes a otros medicamentos biológicos.
- Las enfermedades dermatológicas autoinmunes, como la dermatitis atópica, el lupus eritematoso cutáneo, el prurigo nodular, el vitíligo, la dermatomiositis, el pénfigo o la epidermolísis ampollosa adquirida, cuentan con nuevos fármacos biológicos que ofrecen una mayor especificidad y eficacia en el control de la enfermedad, reduciendo la carga de enfermedad y mejorando la calidad de vida de los pacientes.
- Los pacientes con psoriasis han visto como en los últimos años se ha ampliado el arsenal terapéutico disponible para los casos moderados a graves, que ha permitido mejorar el grado de aclaramiento alcanzado, su rapidez y su persistencia en el tiempo, con un impacto muy significativo en la calidad de vida de los pacientes.
- El tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales, entre las que se encuentran la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, ha evolucionado notablemente hasta la llegada de los medicamentos biológicos y las terapias avanzadas, logrando el control de la sintomatología en pacientes no respondedores a las terapias de primera línea, o en etapas avanzadas de la enfermedad.
- En los últimos años se han aprobado nuevas terapias preventivas para la migraña, así como tratamientos agudos para el alivio inmediato y duradero del dolor y otros síntomas. El mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad ha posibilitado la aparición de nuevos fármacos más específicos y eficaces que reducen la duración de los ataques y alargan el periodo de tiempo que transcurre entre los mismos.
- Las enfermedades raras representan el foco de las innovaciones farmacológicas de los últimos años, al menos en cuanto al número de medicamentos desarrollados (un 10% del total desde 1995). Durante los últimos años, se han aprobado moléculas químicas y terapias biológicas innovadoras que han mejorado la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con enfermedades genéticas raras y ultra-raras sin opciones terapéuticas. También se han aprobado terapias avanzadas que han logrado avances sin precedentes en enfermedades raras oncológicas y no oncológicas.
- Las vacunas son una de las medidas de salud pública que más han contribuido a disminuir la mortalidad y morbilidad en la especie humana. Actualmente existen más de 40 vacunas para la prevención de 25 enfermedades. Las vacunas infantiles evitan cada año 4 millones de muertes en todo el mundo, así como epidemias e importantes secuelas sobre la salud. En los países desarrollados, los calendarios de vacunación se siguen actualizando con nuevas vacunas y grupos etarios, así como con nuevas estrategias preventivas, como el uso de anticuerpos monoclonales. Hay miles de vacunas en fase de investigación, estando casi la mitad de ellas enfocadas en enfermedades sin vacunas registradas.
- Las vacunas contra la COVID-19 son un caso paradigmático de innovación terapéutica reciente, que permitió retomar la normalidad tras la mayor pandemia global de los últimos cien años, que ha causado hasta la fecha 7 millones de muertes y la paralización de las economías a escala global. Las siete vacunas aprobadas han reducido en un 57% las muertes por COVID-19, suponiendo solo en Europa 1,4 millones de vidas salvadas. Además, la decena de tratamientos (entre antivirales, inmunosupresores y anticuerpos monoclonales) disponibles también han reducido el riesgo de infección, hospitalizaciones y muertes entre los pacientes ya infectados con el virus.

## REFERENCIAS

1. Ostwald, DA, Knippel, J. Measuring the economic footprint of the pharmaceutical industry. Feasibility study *Wirtschaftsforschung*, (2013). <http://www.wifor.de/ifpma.pdf>: WifOR Wirtschaftsforschung; 2013.
2. Principales magnitudes según actividad principal (CNAE-2009 a 1, 2, 3 y 4 dígitos) (28379). INE. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=28379&L=0>.
3. Farmaindustria. Empleo en la industria farmacéutica innovadora 2021. 2022.
4. EFPIA. The pharmaceutical industry in figures. Key data 2023 Report. 2024.
5. Instituto Nacional de Estadística. Contabilidad nacional anual de España: tablas Input-Output. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177058&menu=resultados&idp=1254735576581](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177058&menu=resultados&idp=1254735576581).
6. Ostwald D, Cramer M, Albu N, Tesch J. The global economic impact of the pharmaceutical industry. *Wifor*. 2020.
7. EFPIA. The pharmaceutical industry in figures. Key data. 2019.
8. Nuño, P. Hacia una apuesta de futuro para el sector farmacéutico en España. 2006.
9. EFPIA, PwC. The economical and societal footprint of the pharmaceutical industry in Europe. 2019.
10. Bosch J, Villar JG, Puig-Junoy J. El sector farmacéutico en la economía española: contribución al PIB, al empleo y a los ingresos fiscales. Working Paper Series Nº. 13. 2024.
11. Nusser, M, Tischendorf, A. The Research-Based Pharmaceutical Industry as a Chance for the Business Location Germany. 2007.
12. Archstone Consulting. The Biopharmaceutical Sector's Impact on the US Economy: Analysis at the National, State and Local Levels. 2009.
13. PhRMA. The economic impact of the U.S. biopharmaceutical industry: 2017 National and States estimates. 2019.
14. PhRMA. Biopharma economic impact on the US economy. SSRN Electron J. 2023, doi: 10.2139/ssrn.4434352.
15. Eurostat. Structural Business Statistics. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/structural-business-statistics/publications>.
16. Eurostat. Enterprises by detailed NACE Rev.2 activity and special aggregates. 2023, doi: 10.2908/SBS\_OVW\_ACT.
17. PhRMA. The economic impact of the U.S. biopharmaceutical industry: 2014 National and State estimates. 2016.
18. PhRMA. The Economic Impact of the U.S. biopharmaceutical industry: 2020 National and State estimates. 2022.
19. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta sobre innovación en las empresas. [accedido 7 marzo 2024]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176755&menu=resultados&idp=1254735576669#ltabs-1254736194796](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176755&menu=resultados&idp=1254735576669#ltabs-1254736194796).
20. Instituto Nacional de Estadística. Gasto interno en I+D en los sectores de alta tecnología por rama de actividad y naturaleza del gasto. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t14/p197/a2017/i0/&file=02010b.px&L=0>.
21. Nindl E, Confraria H, Rentocchini F, Napolitano L, Georgakaki A, Ince E, et al. The 2023 EU Industrial RandD Investment Scoreboard, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2023, doi:10.2760/506189, JRC135576.
22. Río RG del. La industria farmacéutica se convierte en la tercera fuerza exportadora en España en 2022. *Farmaindustria*. [accedido 4 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/web/prensa/notas-de-prensa/2023/02/20/la-industria-farmacautica-se-convierte-en-la-tercera-fuerza-exportadora-en-espana-en-2022/>.
23. Secretaría de Estado de Comercio. Ministerio de Economía y Competitividad. DataComex. Estadísticas de Comercio Exterior. Disponible en: [http://datacomex.comercio.es/principal\\_comex\\_es.aspx](http://datacomex.comercio.es/principal_comex_es.aspx).
24. Instituto Nacional de Estadística. Valor de las exportaciones de productos de alta tecnología por grupos de productos y periodo. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t14/p197/a2017/i0/&file=01003.px&L=0>.
25. Informa SA. Sistema de Análisis de Balances Ibéricos (Sabi). [accedido 12 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.informa.es/riesgo-empresarial/sabi>.
26. Instituto Nacional de Estadística. Estadística sobre actividades en I+D. Empresas. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=5380>.
27. Instituto Nacional de Estadística. Estadística estructural de empresas: sector industrial. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736143952&menu=resultados&secc=1254736143612&idp=1254735576715](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736143952&menu=resultados&secc=1254736143612&idp=1254735576715).
28. OMS. Evaluación de tecnologías sanitarias aplicada a los dispositivos médicos. Serie de documentos técnicos de la OMS sobre dispositivos médicos. 2012.
29. Chambers JD, Thorat T, Pyo J, Chenoweth M, Neumann PJ. Despite High Costs, Specialty Drugs May Offer Value For Money Comparable To That Of Traditional Drugs. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(10):1751-60, doi: 10.1377/hlthaff.2014.0574.
30. Zozaya N, Galindo, Jhon, Alcalá B. The offset effect of pharmaceutical innovation: A review study. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2019, doi: 10.1177/2284240319875108.
31. Santerre RE. National and International Tests of the New Drug Cost Offset Theory. *South Econ J*. 2011;77(4):1033-43.

## REFERENCIAS

32. Lichtenberg F. Are The Benefits Of Newer Drugs Worth Their Cost? Evidence From The 1996 MEPS. *Health Aff (Millwood)*. 2001;20(5):241-51, doi: 10.1377/hlthaff.20.5.241.
33. Lichtenberg F. Benefits and costs of newer drugs: an update. *Manag Decis Econ*. 2007;28(4-5):485-90, doi: 10.1002/mde.1355.
34. Lichtenberg F. The Impact of New Drugs on US Longevity and Medical Expenditure, 1990-2003: Evidence from Longitudinal, Disease-Level Data. *Am Econ Rev*. 2007;97(2):438-43.
35. Lichtenberg FR. The Impact of New Drug Launches on Hospitalization in 2015 for 67 Medical Conditions in 15 OECD Countries: A Two-Way Fixed-Effects Analysis. *Forum Health Econ Policy*. 2019, doi: 10.1515/fhep-2018-0009.
36. Farmaindustria. Gasto en medicamentos innovadores y sostenibilidad. VII Seminario Industria Farmacéutica y Medios de Comunicación. Presentación de Pedro L Sánchez. 2009.
37. Lichtenberg FR. Has pharmaceutical innovation reduced the average cost of U.S. health care episodes? *Int J Health Econ Manag*. 2023, doi: 10.1007/s10754-023-09363-y.
38. Shang B, Goldman D. Prescription Drug Coverage and Elderly Medicare Spending. National Bureau of Economic Research; 2007.
39. Civan, A, Köksal, B. The Effect of Newer Drugs on Health Spending: Do They Really Increase the Costs? *Health Econ*. 2010;19:581-95.
40. Lakdawalla D, MacEwan JP, Dubois R, Westrich K, Berdud M, Towse A. What do pharmaceuticals really cost in the long run? *Am J Manag Care*. 2017;23(8):488-93.
41. Lichtenberg FR. The Impact of Biopharmaceutical Innovation on Disability, Social Security Reciprocity, and Use of Medical Care of U.S. Community Residents, 1998-2015. *Forum Health Econ Policy*. 2021;24(1):35-74, doi: 10.1515/fhep-2021-0050.
42. Bernert S, Fernández A, Haro JM, König H-H, Alonso J, Vilagut G, et al. Comparison of Different Valuation Methods for Population Health Status Measured by the EQ-5D in Three European Countries. *Value Health*. 2009;12(5):750-8, doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00509.x.
43. Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med Care*. 2005;43(3):203-20.
44. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kiemy M-P, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ*. 2016;94(12):925-30, doi: 10.2471/BLT.15.164418.
45. Miller RD Jr, Frech HE III. Is There a Link between Pharmaceutical Consumption and Improved Health in OECD Countries? *PharmacoEconomics*. 2000;18:33-45, doi: <http://link.springer.com/journal/volumesAndIssues/40273>.
46. Shaw JW, Horrace WC, Vogel RJ. The Productivity of Pharmaceuticals in Improving Health: An Analysis of the OECD Health Data. WUST economics working paper archive (2002); 0206001: 1-42.
47. Lichtenberg, F, Petterson, B. The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in Sweden, 1997-2010: Evidence from longitudinal, disease-level data. CESifo Working Paper: Social Protection, No. 3894. 2012.
48. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in France, 2000-2009. *Econ Hum Biol*. 2014;13:107-27, doi: 10.1016/j.ehb.2013.04.002.
49. Lichtenberg FR. The Impact of New Drug Launches on Longevity Growth in Nine Middle Eastern and African Countries, 2007-2015. *Rev Middle East Econ Finance*. 2018;14(3), doi: 10.1515/rmeef-2018-0017.
50. Lichtenberg FR, Tatar M, Çalışkan Z. The effect of pharmaceutical innovation on longevity, hospitalization and medical expenditure in Turkey, 1999-2010. *Health Policy Amst Neth*. 2014;117(3):361-73, doi: 10.1016/j.healthpol.2014.06.002.
51. Lichtenberg FR. How many life-years have new drugs saved? A three-way fixed-effects analysis of 66 diseases in 27 countries, 2000-2013. *Int Health*. 2019;11(5):403-16, doi: 10.1093/inthealth/ihz003.
52. Lichtenberg F. The Impact of New Drug Launches on Longevity: Evidence from Longitudinal, Disease-Level Data from 52 Countries, 1982-2001. *Int J Health Care Finance Econ*. 2005;5(1):47-73, doi: 10.1007/s10754-005-6601-7.
53. Lichtenberg FR. The Effect of Pharmaceutical Innovation on Longevity: Patient Level Evidence from the 1996-2002 Medical Expenditure Panel Survey and Linked Mortality Public-use Files. *Forum Health Econ Policy*. 2013;16(1):1-33, doi: 10.1515/fhep-2012-0032.
54. Lichtenberg F. Contribution of Pharmaceutical Innovation to Longevity Growth in Germany and France, 2001-7. *PharmacoEconomics*. 2012;30(3):197-211.
55. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on the burden of disease in Canada, 2000-2016. *SSM - Popul Health*. 2019;8:100457, doi: 10.1016/j.ssmph.2019.100457.
56. Lichtenberg FR. Number of drugs provided by the Pharmaceutical Benefits Scheme and mortality and hospital utilization in Australia, 2002-2019. *SSM Popul Health*. 2023;24:101514, doi: 10.1016/j.ssmph.2023.101514.
57. Lichtenberg FR. The effect of pharmaceutical innovation on longevity: Evidence from the U.S. and 26 high-income countries. *Econ Hum Biol*. 2022;46:101124, doi: 10.1016/j.ehb.2022.101124.
58. Eurostat. Causes of death statistics. [accedido 26 febrero 2024]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes\\_of\\_death\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics).
59. Lichtenberg F. Have newer cardiovascular drugs reduced hospitalization? Evidence from longitudinal country-level data on 20 OECD countries, 1995-2003. *Health Econ*. 2009;18(5):519-34.
60. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on premature cancer mortality in Switzerland, 1995-2012. *Eur J Health Econ*. 2016;17(7):833-54, doi: 10.1007/s10198-015-0725-6.

## REFERENCIAS

61. Grabowski DC, Lakdawalla DN, Goldman DP, Eber M, Liu LZ, Abdelgawad T, et al. The Large Social Value Resulting From Use Of Statins Warrants Steps To Improve Adherence And Broaden Treatment. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31(10):2276-85.
62. Nguyen L, Häkkinen U, Jurvanen H. The effect of statin treatment on survival and on the use of healthcare resources among patients with acute myocardial infarction. *Nord J Health Econ*. 2018;6(1):30-48.
63. Kerr, M. Costs and Benefits of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation in England: An Economic Analysis based on GRASP-AF. 2014.
64. Masbah N, Macleod MJ. The cost savings of newer oral anticoagulants in atrial fibrillation-related stroke prevention. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;55(3):220-30, doi: 10.5414/CP202651.
65. Cutler D, Long G, Berndt E, Royer J. The Value Of Antihypertensive Drugs: A Perspective On Medical Innovation. *Health Aff (Millwood)*. 2007;26(1):97-110.
66. Hodgson TA, Cai L. Medical Care Expenditures for Hypertension, Its Complications, and Its Comorbidities: *Med Care*. 2001;39(6):599-615, doi: 10.1097/00005650-200106000-00008.
67. Park C, Wang G, Durthaler JM, Fang J. Cost-effectiveness Analyses of Antihypertensive Medicines: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2017;53(6 Suppl 2):S131-42, doi: 10.1016/j.amepre.2017.06.020.
68. Boczar KE, Beanlands R, Wells G, Coyle D. Cost-Effectiveness of Colchicine for Recurrent Cardiovascular Events. *CJC Open*. 2023;5(5):348-56, doi: 10.1016/j.cjco.2023.02.005.
69. Lichtenberg F. The Benefits of Pharmaceutical Innovation: Health, Longevity, and Savings. Canada: Montreal Economic Institute; 2016.
70. Lichtenberg FR. How cost-effective are new cancer drugs in the U.S.? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(1):39-55, doi: 10.1080/14737167.2020.1709965.
71. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on cancer mortality in Russia, 2001–2011. *J Pharm Health Serv Res*. 2018;9(2):79-89, doi: 10.1111/jphs.12219.
72. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on the longevity and hospitalization of New Zealand cancer patients, 1998-2017. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(3):476-7, doi: 10.1080/14737167.2021.1871330.
73. Lichtenberg FR. The Relationship Between Pharmaceutical Innovation and Cancer Mortality in Spain, From 1999 to 2016. *Value Health*. 2023;26(12):1711-20, doi: 10.1016/j.jval.2023.08.011.
74. Andreu P, Karam J, Child C, Chiesi G, Cioffi G. The Burden of Rare Diseases: An Economic Evaluation. *Chiesi Global Rare Diseases* (2022).
75. Mennini FS, Marcellusi A, Robbins Scott S, Montilla S, Craxi A, Buti M, et al. The impact of direct acting antivirals on hepatitis C virus disease burden and associated costs in four european countries. *Liver Int*. 2021;41(5):934-48, doi: 10.1111/liv.14808.
76. Buse DC, Krasenbaum LJ, Seminerio MJ, Packnett ER, Carr K, Ortega M, et al. Real-world Impact of Fremanezumab on Migraine-Related Health Care Resource Utilization in Patients with Comorbidities, Acute Medication Overuse, and/or Unsatisfactory Prior Migraine Preventive Response. *Pain Ther*. 2024;13 (3):511-532 doi: 10.1007/s40122-024-00583-9.
77. Costello RW, Long DA, Gaine S, Mc Donnell T, Gilmartin JJ, Lane SJ. Therapy with omalizumab for patients with severe allergic asthma improves asthma control and reduces overall healthcare costs. *Ir J Med Sci*. 2011;180(3):637-41, doi: 10.1007/s11845-011-0716-2.
78. Canonica GW, Colombo GL, Rogliani P, Santus P, Pitotti C, Di Matteo S, et al. Omalizumab for Severe Allergic Asthma Treatment in Italy: A Cost-Effectiveness Analysis from PROXIMA Study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:43-53, doi: 10.2147/RMHP.S211321.
79. Mahboub B, Mohy A, El-Amir I, Lukić T, Gouhar R, Noibi S. Budget Impact Analysis of Mepolizumab for Eligible Patients in the Setting of a Severe Asthma Clinic Within Dubai Health Authority (DHA). *Clin Outcomes Res CEOR*. 2022;14:265-79, doi: 10.2147/CEOR.S343249.
80. Choo YW, Mohd Tahir NA, Mohamed Said MS, Makmor Bakry M, Li SC. Budget impact of increasing uptake of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis in Malaysia. *Arch Osteoporos*. 2023;18(1):145, doi: 10.1007/s11657-023-01358-z.
81. Yaghmaei E, Pierce A, Lu H, Patel YM, Ehwerhemuepha L, Rezaie A, et al. A causal inference study: The impact of the combined administration of Donepezil and Memantine on decreasing hospital and emergency department visits of Alzheimer's disease patients. *PLoS One*. 2023;18(9):e0291362, doi: 10.1371/journal.pone.0291362.
82. Grosse SD, Pike J, Soelaeman R, Tilford JM. Quantifying Family Spillover Effects in Economic Evaluations: Measurement and Valuation of Informal Care Time. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(4):461-73, doi: 10.1007/s40273-019-00782-9.
83. Ampalam P, Gunturu S, Padma V. A comparative study of caregiver burden in psychiatric illness and chronic medical illness. *Indian J Psychiatry*. 2012;54(3):239-43, doi: 10.4103/0019-5545.102423.
84. Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, Vilaplana-Prieto C, Hidalgo-Vega Á, González-Domínguez A. Informal care of patients with schizophrenia. *J Ment Health Policy Econ*. 2013;16(3):99-108.
85. Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Hidalgo-Vega Á, Miravittles M. Economic valuation and determinants of informal care to disabled people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *BMC Health Serv Res*. 2015;15, doi: 10.1186/s12913-015-0759-6.
86. Siddiqui S, Khalid J. Determining the caregivers' burden in caregivers of patients with mental illness. *Pak J Med Sci*. 2019;35(5):1329-33, doi: 10.12669/pjms.35.5.720.
87. Kichler JC, Kaugars AS, Maglio K, Alemzadeh R. Exploratory analysis of the relationships among different methods of assessing adherence and glycemic control in youth with type 1 diabetes mellitus. *Health Psychol*. 2012;31(1):35-42, doi: 10.1037/a0024704.
88. Caqueo-Úrizar A, Gutiérrez-Maldonado J, Miranda-Castillo C. Quality of life in caregivers of patients with schizophrenia: A literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:84, doi: 10.1186/1477-7525-7-84.

## REFERENCIAS

89. Gupta S, Isherwood G, Jones K, Van Impe K. Productivity loss and resource utilization, and associated indirect and direct costs in individuals providing care for adults with schizophrenia in the EU5. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2015;7:593-602, doi: 10.2147/CEOR.S94334.
90. Lin P-J, D'Cruz B, Leech AA, Neumann PJ, Sanon Aigbogun M, Oberdhan D, et al. Family and Caregiver Spillover Effects in Cost-Utility Analyses of Alzheimer's Disease Interventions. *PharmacoEconomics*. 2019;37(4):597-608, doi: 10.1007/s40273-019-00788-3.
91. Martín-García R, Martín-Avila G, Rubia-Marcos MD la, Maroto-Rodríguez R, Ortega-Angulo C, Rodríguez MTC, et al. Consumption of Drugs and Nonpharmacological Therapies in Caregivers of Patients with Alzheimer's Disease: A Case-Control Study in Madrid. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2016;6(1):68-77, doi: 10.1159/000442942.
92. Schoenmakers B, Buntinx F, Lepeleire JD. Can pharmacological treatment of behavioural disturbances in elderly patients with dementia lower the burden of their family caregiver? *Fam Pract*. 2009;26(4):279-86, doi: 10.1093/fampra/cmp024.
93. Martinez-Martin P, Macaulay D, Jalundhwala YJ, Mu F, Ohashi E, Marshall T, et al. The long-term direct and indirect economic burden among Parkinson's disease caregivers in the United States. *Mov Disord*. 2019;34(2):236-45, doi: 10.1002/mds.27579.
94. Polistena B, Calzavara-Pinton P, Altomare G, Berardesca E, Girolomoni G, Martini P, et al. The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2411-6.
95. Tsiachristas, A, Notenboom, A, Goudriaan, R, Groot, W. Medical innovations and labor savings in health care. An exploratory study. The Hague: Aarts De Jong Wilms Goudriaan Public Economics bv and Maastricht University; 2009.
96. de Sequera P, Bover R, Ivanova-Markova Y, Ivanova A, González-Domínguez A, Valls M, et al. Impacto económico del uso de patiromer en enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica en España. *Nefrología*. 2023;43(6):721-30, doi: 10.1016/j.nefro.2022.08.007.
97. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
98. Lorenzo A, Pereira A, Valdés C, López C, Márquez E, Fernández E, et al. Libro Blanco de la Adherencia en España. Grupo OAT. Fundación Weber. Madrid; 2022.
99. OCDE. Investing in medication adherence improves health outcomes and health system efficiency: Adherence to medicines for diabetes, hypertension, and hyperlipidaemia. vol. 105. vol. 105. 2018.
100. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016982, doi: 10.1136/bmjopen-2017-016982.
101. Farmaindustria, Ernest & Young. Plan de Adherencia al tratamiento. Uso responsable del medicamento. 2016.
102. Sokol M, McGuigan K, Verbrugge R, Epstein R. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-30.
103. Encinosa, WE, Bernard, D, Dor, A. Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs? The case of diabetes. NBER Work Pap. 2010;15691.
104. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication Adherence Leads To Lower Health Care Use And Costs Despite Increased Drug Spending. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(1):91-9, doi: 10.1377/hlthaff.2009.1087.
105. Jha AK, Aubert RE, Yao J, Teagarden JR, Epstein RS. Greater Adherence To Diabetes Drugs Is Linked To Less Hospital Use And Could Save Nearly \$5 Billion Annually. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31(8):1836-46.
106. Chandran A, Bonafede MK, Nigam S, Saltiel-Berzin R, Hirsch LJ, Lahue BJ. Adherence to Insulin Pen Therapy Is Associated with Reduction in Healthcare Costs Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(3):148-58.
107. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Sabés-Figuera R, Fajó-Pascual M, Peñarubia-María MT, et al. Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: a longitudinal study in a large primary care cohort in Spain. *Br J Gen Pract*. 2017;67(662):e614-22, doi: 10.3399/bjgp17X692129.
108. Mittal M, Yang M, Shah M, Gao W, Carley C, Sherman BW. Impact of Medication Adherence on Healthcare Resource Utilization, Work Loss, and Associated Costs in a Privately Insured Employed Population Treated With Adalimumab in the United States. *J Occup Environ Med*. 2021;63(10):e724, doi: 10.1097/JOM.0000000000002354.
109. Axon DR, Vaffis S, Chinthammit C, Lott BE, Taylor AM, Pickering M, et al. Assessing the association between medication adherence, as defined in quality measures, and disease-state control, health care utilization, and costs in a retrospective database analysis of Medicare supplemental beneficiaries using statin medications. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(12):1529-37, doi: 10.18553/jmcp.2020.26.12.1529.
110. Qiao Y, Steve Tsang CC, Hohmeier KC, Dougherty S, Hines L, Chiyaka ET, et al. Association Between Medication Adherence and Healthcare Costs Among Patients Receiving the Low-Income Subsidy. *Value Health*. 2020;23(9):1210-7, doi: 10.1016/j.jval.2020.06.005.
111. Hoyos AME, Vargas CAL. Costos de no adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una empresa promotora de salud. 2020.
112. Qiu Y, Mandic PK, Gleason PP. Is Medicare Star Category Medication Adherence Associated with Lower Total Cost of Care and Medical Events? 2021.
113. Miravittles M, Marín A, Huerta A, Carcedo D, Villacampa A, Puig-Junoy J. Estimation of the Clinical and Economic Impact of an Improvement in Adherence Based on the Use of Once-Daily Single-Inhaler Triple Therapy in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1643-54, doi: 10.2147/COPD.S253567.
114. Loeppke R, Taitel M, Haufe V, Parry T, Kessler RC, Jinnett K. Health and Productivity as a Business Strategy: A Multiemployer Study. *J Occup Environ Med*. 2009;51(4):411-28, doi: 10.1097/JOM.0b013e3181a39180.

## REFERENCIAS

115. Bui, V, Stolpe, M. The Impact of New Drug Launches on the Loss of Labor from Disease and Injury: evidence from German panel data. *Int J Health Care Finance Econ.* 2010;10:315-46.
116. Lichtenberg F. The Effect of Changes in Drug Utilization on Labor Supply and Per Capita Output. National Bureau of Economic Research. Working Paper 9139; 2002.
117. Lichtenberg F. Availability of New Drugs and Americans' Ability to Work. *J Occup Environ Med.* 2005;47(4):373-80, doi: 10.1097/01.jom.0000158724.28302.ac.
118. Lichtenberg F. The economic and human impact of new drugs. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 17:15-8.
119. Lichtenberg FR. The Impact of Pharmaceutical Innovation on Disability Days and the Use of Medical Services in the United States, 1997–2010. *J Hum Cap.* 2014;8(4):432-80, doi: 10.1086/679110.
120. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2017. Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución en los últimos 12 meses en población adulta según sexo y relación con la actividad económica actual. Población de 15 y más años. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p419/a2017/p01/I0/&file=02013.px#!tabs-tabla>.
121. Jeon S-H, Pohl RV. Medical innovation, education, and labor market outcomes of cancer patients. *J Health Econ.* 2019;68, doi: 10.1016/j.jhealeco.2019.102228.
122. Kessler RC, Barber C, Birnbaum HG, Frank RG, et al. Depression in the workplace: Effects on short-term disability. *Health Aff (Millwood).* 1999;18(5):163-71.
123. Coretti S, Rumi F, Cicchetti A. The Social Cost of Major Depression: A Systematic Review. *Rev Eur Stud.* 2019;11(1):73-85.
124. Oliva-Moreno, J, López-Bastida, J, Montejo-González, AL, Osuna-Guerrero, R. The socioeconomic costs of mental illness in Spain. *Eur J Health Econ.* 2009;10:361-9.
125. Greenberg P, Kessler R, Birnbaum H, Leong S, Lowe S, Berglund P, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry.* 2003;64(12):1465-75.
126. Lachaine J, Beauchemin C, Bibeau J, Patenaude J, Chokka P, Proulx J, et al. Canadian economic impact of improved workplace productivity in patients with major depressive disorder treated with vortioxetine. *CNS Spectr.* 2019;1-8, doi: 10.1017/S1092852919000853.
127. Goren A, Gilloteau I, Lees M, DiBonaventura M daCosta. Quantifying the burden of informal caregiving for patients with cancer in Europe. *Support Care Cancer.* 2014;22(6):1637-46, doi: 10.1007/s00520-014-2122-6.
128. Huscher D, Mittendorf T, Hinüber U von, Kötter I, Hoese G, Pfäfflin A, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):738-45, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311.
129. Gossec L, Humphries B, Rutherford M, Taieb V, Willems D, Tillett W. Improvement in work productivity among psoriatic arthritis patients treated with biologic or targeted synthetic drugs: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):50, doi: 10.1186/s13075-024-03282-0.
130. Johnson SJ, Diener MD, Kaltenboeck A, Birnbaum HG, Siderowf AD. An economic model of Parkinson's disease: Implications for slowing progression in the United States. *Mov Disord.* 2013;28(3):319-26, doi: 10.1002/mds.25328.
131. Mattingly TJ, Slejko JF, Onukwugha E, Perfetto EM, Kottitil S, Mullins CD. Value in Hepatitis C Virus Treatment: A Patient-Centered Cost-Effectiveness Analysis. *PharmacoEconomics.* 2020;38(2):233-42, doi: 10.1007/s40273-019-00864-8.
132. Thirumurthy H, Zivin JG, Goldstein M. The Economic Impact of AIDS Treatment: Labor Supply in Western Kenya. *J Hum Resour.* 2008;43(3):511-52.
133. Habyarimana J, Mbakile B, Pop-Eleches C. The Impact of HIV/AIDS and ARV Treatment on Worker Absenteeism Implications for African Firms. *J Hum Resour.* 2010;45(4):809-39, doi: 10.3368/jhr.45.4.809.
134. Resch S, Korenromp E, Stover J, Blakley M, Krubiner C, Thorien K, et al. Economic Returns to Investment in AIDS Treatment in Low and Middle Income Countries. *Valor Económico Vacun Por Qué Prev.* 2011;6(10):e25310, doi: 10.1371/journal.pone.0025310.
135. Sim SY, Watts E, Constenla D, Brenzel L, Patenaude BN. Return On Investment From Immunization Against 10 Pathogens In 94 Low- And Middle-Income Countries, 2011–30. *Health Aff (Millwood).* 2020;39(8):1343-53, doi: 10.1377/hlthaff.2020.00103.
136. Carrico J, Talbird SE, La EM, Poston S, Poirrier J-E, DeMartino JK, et al. Cost-benefit analysis of vaccination against four preventable diseases in older adults: Impact of an aging population. *Vaccine.* 2021;39(36):5187-97, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.029.
137. Seddik AH, Schiener C, Ostwald DA, Schramm S, Huels J, Katsarava Z. Social Impact of Prophylactic Migraine Treatments in Germany: A State-Transition and Open Cohort Approach. *Value Health.* 2021;24(10):1446-53, doi: 10.1016/j.jval.2021.04.1281.
138. Frontier economics. The economic impact of over-the-counter products in the UK. 2023.
139. PwC - Transforming lives, raising productivity. [accedido 12 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.abpi.org.uk/publications/pwc-transforming-lives-raising-productivity/>.
140. World Health Organization. Immunization. WHO | Regional Office for Africa. [accedido 18 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.afro.who.int/health-topics/immunization>.
141. Lindstrand A, Cherian T, Chang-Blanc D, Feikin D, O'Brien KL. The World of Immunization: Achievements, Challenges, and Strategic Vision for the Next Decade. *J Infect Dis.* 2021;224(Suppl 4):S452-67, doi: 10.1093/infdis/jiab284.
142. Bloom DE, Canning D, Weston M. The value of vaccination. *Fighting the Diseases of Poverty.* Routledge; 2008.
143. Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol.* 2020;11:1526, doi: 10.3389/fmicb.2020.01526.

## REFERENCIAS

144. Bärnighausen T, Bloom DE, Cafiero ET, O'Brien JC. Economic evaluation of vaccination: capturing the full benefits, with an application to human papillomavirus. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:70-6, doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03977.x.
145. Luyten J, Beutels P. The Social Value Of Vaccination Programs: Beyond Cost-Effectiveness. *Health Aff (Millwood).* 2016;35(2):212-8, doi: 10.1377/hlthaff.2015.1088.
146. Sanofi Pasteur MS. Valor económico de la vacunación: por qué la prevención es riqueza. 2014.
147. García-Altés, A. Systematic review of economic evaluation studies: Are vaccination programs efficient in Spain? *Vaccine.* 2013;31:1656-65.
148. Gil de Miguel Á, Eiros Bouza JM, Martínez Alcorta LI, Callejo D, Miñarro C, Vallejo-Aparicio LA, et al. Direct Medical Costs of Four Vaccine-Preventable Infectious Diseases in Older Adults in Spain. *PharmacoEconomics - Open.* 2022;6(4):509-18, doi: 10.1007/s41669-022-00329-3.
149. Nandi A, Shet A. Why vaccines matter: understanding the broader health, economic, and child development benefits of routine vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2020;16(8):1900-4, doi: 10.1080/21645515.2019.1708669.
150. Utami AM, Rendrayani F, Khoiry QA, Noviyanti D, Suwantika AA, Postma MJ, et al. Economic evaluation of COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Glob Health. s. f.;13:06001*, doi: 10.7189/jogh.13.06001.
151. Carrico J, La EM, Talbird SE, Chen Y-T, Nyaku MK, Carias C, et al. Value of the Immunization Program for Children in the 2017 US Birth Cohort. *Pediatrics.* 2022;150(3):e2021056007, doi: 10.1542/peds.2021-056007.
152. Ekwueme DU, Strebel PM, Hadler SC, Meltzer MI, Allen JW, Livengood JR. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(8):797-803.
153. Instituto Choiseul. El impacto económico de las vacunas. 2017.
154. Min S, Kwon S-H, Lee Y-W, Lee J-M, Bae E-J, Lee E-K. Estimating the Total Societal Cost of a Hexavalent Vaccine versus a Pentavalent Vaccine with Hepatitis B in South Korea. *Vaccines.* 2023;11(5):984, doi: 10.3390/vaccines11050984.
155. Plans-Rubió P, Navas E, Godoy P, Carmona G, Domínguez A, Jané M, et al. Reduction of Direct Health Costs Associated with Pertussis Vaccination with Acellular Vaccines in Children Aged 0–9 Years with Pertussis in Catalonia (Spain). *Outbreak Highly Vaccinated Popul.* 2019;3(1):55-69, doi: 10.1007/s41669-018-0081-4.
156. Egan RC, Chaiken SR, Derrah K, Doshi U, Hersh A, Packer CH, et al. Universal Tetanus–Diphtheria–Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol.* 2023;141(4):837, doi: 10.1097/AOG.0000000000005103.
157. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Why CDC Is Involved with Global Measles & Rubella. Centers for Disease Control and Prevention. [accedido 21 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/globalhealth/measles/why/index.html>.
158. Levin A, Burgess C, Shendale S, Morgan W, Hutubessy RC, Group MEM, et al. Cost-effectiveness of measles and rubella elimination in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health.* 2023;8(7), doi: 10.1136/bmjgh-2022-011526.
159. Peña Blasco G, Blasco Pérez-Aramendía MJ. A cost-benefit analysis of varicella vaccination in Aragón. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(5):432-8, doi: 10.5546/aap.2017.eng.432.
160. Burgess C, Kujawski S, Lapornik A, Bencina G, Pawaskar M. The Long-Term Clinical and Economic Impact of Universal Varicella Vaccination in Slovenia. *J Health Econ Outcomes Res.* 2022;9(2):95-102, doi: 10.36469/001c.37308.
161. Ehreth J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine.* 2003;21(27–30):4105-17, doi: 10.1016/S0264-410X(03)00377-3.
162. Lazuka V, Jensen PS. Multigenerational Effects of Smallpox Vaccination. 2024.
163. Bill & Melinda Gates Foundation. Polio - Eradication, Vaccination, & Access. Bill & Melinda Gates Foundation. [accedido 20 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.gatesfoundation.org/our-work/programs/global-development/polio>.
164. Beck E, Klint J, Neine M, Garcia S, Meszaros K. Cost-Effectiveness of 4CMenB Infant Vaccination in England: A Comprehensive Valuation Considering the Broad Impact of Serogroup B Invasive Meningococcal Disease. *Value Health.* 2021;24(1):91-104, doi: 10.1016/j.jval.2020.09.004.
165. Martikainen JA, Soini EJ, Laine J, Ahman H, Postila V, Klemets P. Economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Finnish adults ≥50 years with underlying chronic medical conditions. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(4):333-41, doi: 10.1111/jep.12131.
166. Cantarero D, Ocaña D, Onieva-García MÁ, Rodríguez-García J, Gálvez P, Méndez C, et al. Cost-utility analysis of the use of the 20-valent anti-pneumococcal vaccine (PCV20) in adults older than 60 years in Spain. *Vaccine.* 2023;41(36):5342-9, doi: 10.1016/j.vaccine.2023.07.016.
167. Dhankhar P, Nwankwo C, Pillsbury M, Lauschke A, Goveia MG, Acosta CJ, et al. Public Health Impact and Cost-Effectiveness of Hepatitis A Vaccination in the United States: A Disease Transmission Dynamic Modeling Approach. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2015;18(4):358-67, doi: 10.1016/j.jval.2015.02.004.
168. Boccacini S, Taddei C, Ceccherini V, Bechini A, Levi M, Bartolozzi D, et al. Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 2013;9(5):1119-28, doi: 10.4161/hv.23827.
169. Costantino C, Restivo V, Tramuto F, Casuccio A, Vitale F. Universal rotavirus vaccination program in Sicily: Reduction in health burden and cost despite low vaccination coverage. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(9):2297-302, doi: 10.1080/21645515.2018.1471306.
170. Leino T, Baum U, Scott P, Ollgren J, Salo H. Impact of five years of rotavirus vaccination in Finland - And the associated cost savings in secondary healthcare. *Vaccine.* 2017;35(42):5611-7, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.08.052.
171. Cohen R, Martínón-Torres F, Posiuniene I, Benninghoff B, Oh K-B, Poelaert D. The Value of Rotavirus Vaccination in Europe: A Call for Action. *Infect Dis Ther.* 2023;12(1):9-29, doi: 10.1007/s40121-022-00697-7.
172. Newall AT, Leong RN, Reyes JF, Curns AT, Rudd J, Tate J, et al. Rotavirus Vaccination Likely to Be Cost Saving to Society in the United States. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1424-30, doi: 10.1093/cid/ciab442.

## REFERENCIAS

173. Griffiths UK, Clark A, Hajjeh R. Cost-effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in low- and middle-income countries: regional analysis and assessment of major determinants. *J Pediatr.* 2013;163(1 Suppl):S50-S59.e9, doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.031.
174. Gilsdorf JR. Hib Vaccines: Their Impact on Haemophilus influenzae Type b Disease. *J Infect Dis.* 2021;224(Supplement\_4):S321-30, doi: 10.1093/infdis/jiaa537.
175. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2(7):e406-414, doi: 10.1016/S2214-109X(14)70237-2.
176. Linertová R, Guirado-Fuentes C, Mar-Medina J, Teljeur C. Cost-effectiveness and epidemiological impact of gender-neutral HPV vaccination in Spain. *Hum Vaccines Immunother.* 2022;18(6):2127983, doi: 10.1080/21645515.2022.2127983.
177. Uhart M, Bricout H, Clay E, LARGERON N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(9):2259-68, doi: 10.1080/21645515.2016.1180490.
178. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(9):2269-77, doi: 10.1080/21645515.2016.1182275.
179. Crépey P, Redondo E, Díez-Domingo J, Lejarazu RO de, Martínón-Torres F, Miguel ÁG de, et al. From trivalent to quadrivalent influenza vaccines: Public health and economic burden for different immunization strategies in Spain. *PLOS ONE.* 2020;15(5):e0233526, doi: 10.1371/journal.pone.0233526.
180. Pérez-Rubio A, Eiros JM. Impacto económico y sanitario de la utilización de vacuna antigripal adyuvada con MF59 en población mayor de 65 años en España. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(1):43-52.
181. Fochesato A, Sottile S, Pugliese A, Márquez-Peláez S, Toro-Díaz H, Gani R, et al. An Economic Evaluation of the Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared with Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in the Spanish Older Adult Population. *Vaccines.* 2022;10(8):1360, doi: 10.3390/vaccines10081360.
182. Redondo E, Drago G, López-Belmonte JL, Guillén JM, Bricout H, Alvarez FP, et al. Cost-utility analysis of influenza vaccination in a population aged 65 years or older in Spain with a high-dose vaccine versus an adjuvanted vaccine. *Vaccine.* 2021;39(36):5138-45, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.048.
183. Stack ML, Ozawa S, Bishai DM, Mirelman A, Tam Y, Niessen L, et al. Estimated Economic Benefits During The «Decade Of Vaccines» Include Treatment Savings, Gains In Labor Productivity. *Health Aff (Millwood).* 2011;30(6):1021-8, doi: http://0-dx.doi.org.cisne.sim.ucm.es/10.1377/hlthaff.2011.0382.
184. Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020. *Bull World Health Organ.* 2017;95(9):629-38, doi: 10.2471/BLT.16.178475.
185. Fu Y, Zhao J, Han P, Zhang J, Wang Q, Wang Q, et al. Cost-effectiveness of COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Evid-Based Med.* 2023;16(2):152-65, doi: 10.1111/jebm.12525.
186. López F, Català M, Prats C, Estrada O, Oliva I, Prat N, et al. A Cost-Benefit Analysis of COVID-19 Vaccination in Catalonia. *Vaccines.* 2021;10(1):59, doi: 10.3390/vaccines10010059.
187. Mar J, Ibarrodo O, Estadilla CDS, Stollenwerk N, Antoñanzas F, Blasco-Aguado R, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Vaccines for COVID-19 According to Sex, Comorbidity and Socioeconomic Status: A Population Study. *PharmacoEconomics.* 2024;42(2):219-29, doi: 10.1007/s40273-023-01326-y.
188. Marco-Franco JE, Pita-Barros P, González-de-Julián S, Sabat I, Vivas-Consuelo D. Simplified Mathematical Modelling of Uncertainty: Cost-Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Spain. *Mathematics.* 2021;9(5):566, doi: 10.3390/math9050566.
189. World Bank. World Development Indicators. Life expectancy at birth, total (years). World Bank Open Data. [accedido 2 febrero 2024]. Disponible en: <https://data.worldbank.org>.
190. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de Vida al Nacimiento según sexo. [accedido 2 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1414&L=0>.
191. Ortun, V. El impacto de los medicamentos en el bienestar. *Gac Sanit.* 2008;22(1):111-7.
192. Cano CN. Investigación e industria farmacéutica: Pilar de salud. *Econ Ind.* 2014;(394):35-9.
193. OECD. Health at a Glance: Europe. OECD iLibrary. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: [http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2016\\_9789264265592-en](http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2016_9789264265592-en).
194. Lichtenberg FR. The impact of new drug launches on longevity: evidence from longitudinal disease-level data from 52 countries, 1982-2001. National Bureau of Economic Research; 2003.
195. Lichtenberg F. Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000-2009. *Health Policy Technol.* 2014;3(1):36-58, doi: 10.1016/j.hlpt.2013.09.005.
196. Lichtenberg F, Duños G. Pharmaceutical innovation and the longevity of Australians: a first look. *Adv Health Econ Health Serv Res.* 2008;19:95-117.
197. Lichtenberg, FR. The contribution of pharmaceutical innovation to longevity growth in Germany and France, 2001-2007. *PharmacoEconomics.* 2010;30(3):197-211.
198. Lichtenberg F. The impact of biomedical innovation on longevity and health. *Nord J Health Econ.* 2017;5(1):45-57.
199. Lichtenberg FR. The Health Impact of, and access to, New Drugs in Korea. *East Asian Econ Rev.* 2020;24(2):127-64, doi: 10.11644/KIEP.EAER.2020.24.2.374.

## REFERENCIAS

200. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Mortality 2019. 2020.
201. World Bank. Mortality rate, adult, male (per 1,000 male adults). Data. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicador/SP.DYN.AMRT.MA>.
202. World Bank. Mortality rate, adult, female (per 1,000 female adults). Data. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicador/SP.DYN.AMRT.FE>.
203. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad (7947). [accedido 6 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>.
204. Lichtenberg FR. The association between pharmaceutical innovation and both premature mortality and hospital utilization in Switzerland, 1996–2019. *Swiss J Econ Stat.* 2022;158(1):7, doi: 10.1186/s41937-022-00086-4.
205. Lichtenberg FR. Effect on mortality of inclusion of drugs in Thailand's National List of Essential Medicines, 2005–2016. *Health Policy Technol.* 2023;12(1):100726, doi: 10.1016/j.hlpt.2023.100726.
206. Lichtenberg FR. The impact of access to prescription drugs on disability in eleven European countries. *Disabil Health J.* 2019;12(3):375-86, doi: 10.1016/j.dhjo.2019.01.003.
207. Seuc AH, Domínguez E, Díaz Díaz O. Introducción a los DALYs. *Rev Cuba Hig Epidemiol.* 2000;38(2):92-101.
208. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on the burden of disease in Ireland, 2000–2015. *J Public Health.* 2020; 42(4): 816–827 doi: 10.1093/pubmed/fdz183.
209. ONUSIDA. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. [accedido 6 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
210. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Estimación del continuo de atención del VIH en España. 2023.
211. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Mortalidad por VIH y SIDA en España. Evolución 1981-2021. 2023.
212. Dirección General de Salud Pública, Sistemas Autonómicos de Vigilancia Epidemiológica. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2022. Actualización 30 junio de 2023. 2023.
213. ONUSIDA. El camino que pone fin al SIDA. Actualización mundial sobre el SIDA. 2023.
214. Augustyn, C, Walker, B, Goss, T. Recognizing the Value of Innovation in HIV/AIDS Therapy. Boston Healthcare; 2012.
215. Asamblea General de las Naciones Unidas. Resolución 55/2. Declaración del Milenio. 2000.
216. La Moncloa. España solicita su adhesión a la Alianza Mundial para eliminar todas las formas de discriminación relacionadas con el VIH de ONUSIDA. [accedido 12 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad14/Paginas/2023/150923-discriminacion-vih.aspx>.
217. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet. [accedido 9 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
218. Instituto de Salud Carlos III. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2023. Análisis de la evolución 2008-2023. 2023.
219. Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad por VIH y SIDA en España. Evolución 1981-2021. 2023.
220. Forsythe SS, McGreevey W, Whiteside A, Shah M, Cohen J, Hecht R, et al. Twenty Years Of Antiretroviral Therapy For People Living With HIV: Global Costs, Health Achievements, Economic Benefits. *Health Aff (Millwood).* 2019;38(7):1163-72, doi: 10.1377/hlthaff.2018.05391.
221. Our World in Data B. Antiretroviral therapy has saved millions of lives from AIDS and could save more. Our World in Data. [accedido 13 febrero 2024]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/art-lives-saved>.
222. Pierre S, Jannat-Khah D, Fitzgerald DW, Pape J, McNairy ML. 10-Year Survival of Patients with AIDS Receiving Antiretroviral Therapy in Haiti. *N Engl J Med.* 2016;374(4):397-8, doi: 10.1056/NEJMc1508934.
223. Poorolajal J, Hooshmand E, Mahjub H, Esmailnasab N, Jenabi E. Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Public Health.* 2016;139:3-12, doi: 10.1016/j.puhe.2016.05.004.
224. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, Nohpal A, Samji H, Sereda P, et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis.* 2017;17:174, doi: 10.1186/s12879-017-2254-7.
225. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health.* 2017;2(1):e35-46, doi: 10.1016/S2468-2667(16)30020-2.
226. Trickey A, May MT, Vehreschild J-J, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4(8):e349-56, doi: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8.
227. The World Bank. Life expectancy at birth, European Union and North America (1960-2017). [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>.
228. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):262-70, doi: 10.1097/QAI.0b013e3181e9be6b.
229. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2013;27(2):181-9, doi: 10.1097/QAD.0b013e3182835a1156.
230. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, Kaplan R, Denning E, Engen N, et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS Lond Engl.* 2017;31(7):953-63, doi: 10.1097/QAD.0000000000001417.

## REFERENCIAS

231. IQVIA Institute. The search for a preventive HIV vaccine. 2018.
232. Pérez-Eliás MJ, Podzamczak Palter D, Ventayol Bosch P, Jarrín I, Castro A, Rubio-Rodríguez D, et al. Clinical and economic benefit of 32 years of antiretroviral treatment for people living with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet Lond Engl*. 2022;40(10):550-6, doi: 10.1016/j.eimce.2021.05.011.
233. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Girard P-M, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10123):839-49, doi: 10.1016/S0140-6736(17)33095-7.
234. Chawla A, Wang C, Patton C, Murray M, Puneekar Y, de Ruiter A, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther*. 2018;7(2):183-95, doi: 10.1007/s40121-018-0201-6.
235. Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med*. 2018;379(7):645-54, doi: 10.1056/NEJMoa1711460.
236. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10107):2073-82, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32340-1.
237. Molina J-M, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink H-J, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357-65, doi: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.
238. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e355-63, doi: 10.1016/S2352-3018(19)30077-3.
239. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *The Lancet*. 2019;393(10167):143-55, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0.
240. PAHO/WHO. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP). [accedido 9 julio 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/pre-exposure-prophylaxis-prep>.
241. Jourdain H, Gage SB de, Desplas D, Dray-Spira R. Real-world effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men at high risk of HIV infection in France: a nested case-control study. *Lancet Public Health*. 2022;7(6):e529-36, doi: 10.1016/S2468-2667(22)00106-2.
242. European Medicines Agency (EMA). Medicines. Rekambys. [accedido 9 julio 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rekambys>.
243. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med*. 2021;385(7):595-608, doi: 10.1056/NEJMoa2101016.
244. Obiero J, Ogongo P, Mwethera PG, Wiysonge CS. Topical microbicides for preventing sexually transmitted infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(3), doi: 10.1002/14651858.CD007961.pub3.
245. Krzyszczyk P, Acevedo A, Davidoff EJ, Timmins LM, Marrero-Berrios I, Patel M, et al. The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology*. 2018;6(3-4):79-100, doi: 10.1142/S2339547818300020.
246. Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis*. 2023;10(4):1367-401, doi: 10.1016/j.gendis.2022.02.007.
247. The International Agency for Research on Cancer, WHO. Cancer Tomorrow. Global Cancer Observatory. [accedido 12 febrero 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>.
248. SEOM. Las cifras del cáncer en España. 2024.
249. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimación de la incidencia de cáncer en España. 2023.
250. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). La prevalencia del cáncer en España. 2021.
251. The International Agency for Research on Cancer, WHO. Cancer Today. Global Cancer Observatory. [accedido 27 febrero 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>.
252. WHO. Cancer. [accedido 13 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
253. The International Agency for Research on Cancer, WHO. Cancer Over Time. Global Cancer Observatory. [accedido 13 febrero 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/overtime>.
254. Malvezzi M, Santucci C, Boffetta P, Collatuzzo G, Levi F, Vecchia CL, et al. European cancer mortality predictions for the year 2023 with focus on lung cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(4):410-9, doi: 10.1016/j.annonc.2023.01.010.
255. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023-75, doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
256. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23-34, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
257. NIH National Cancer Institute. 5 years-survival rates. *Cancer Statistics Review, 1975-2016*. 2020.

## REFERENCIAS

258. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. Natl Cancer Inst. 2019.
259. Salmerón D, Guevara M, Marcos-Gragera R, Chirlaque MD, Quirós JR, Alemán A, et al. Supervivencia de cáncer. Red Esp Regist Cáncer REDECAN. 2019;82.
260. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2020.
261. Roser M, Ritchie H. Cancer. Our World in Data. Our World Data. 2023.
262. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque M-D, et al. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). Cancers. 2022;14(10):2441, doi: 10.3390/cancers14102441.
263. Ramírez-López LX, Carnalla-Cortés M, Barrientos-Gutiérrez T, Coursaget P, Muñoz N. Prophylactic cancer vaccines: development and challenges for HBV and HPV vaccines in Latin America. Salud Pública México. 2024;66(1, ene-feb):95-103, doi: 10.21149/15061.
264. IQVIA. Global oncology trends. 2023.
265. IQVIA. Global Use of Medicines 2024 outlook to 2028. 2024.
266. Smith, B, Giusti, K, Hamermesh, R, Esseltine, D. Master protocols in oncology: A review of the landscape. Appl Clin Trials. 2018;27(5):1-17.
267. Calabria I, Pedrola L, Berlanga P, Aparisi MJ, Sánchez-Izquierdo D, Cañete A, et al. El nuevo reto en oncología: la secuenciación NGS y su aplicación a la medicina de precisión. An Pediatría. 2016;85(5):273.e1-273.e7, doi: 10.1016/j.anpedi.2016.05.006.
268. Redman MW, Allegra CJ. THE MASTER PROTOCOL CONCEPT. Semin Oncol. 2015;42(5):724-30, doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.07.009.
269. Johnson TM. Perspective on Precision Medicine in Oncology. Pharmacotherapy. 2017;37(9):988-9, doi: 10.1002/phar.1975.
270. Berry DA. The Brave New World of clinical cancer research: Adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research. Mol Oncol. 2015;9(5):951-9, doi: 10.1016/j.molonc.2015.02.011.
271. Lichtenberg F. The expanding pharmaceutical arsenal in the war on cancer. Columbia University and NBER; 2004.
272. Sun E, Lakdawalla D, Reyes C, Goldman D, Philipson T, Jena A. The determinants of recent gains in cancer survival: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. ASCO Meet Abstr. 2008;26(15\_suppl):6616.
273. Seabury SA, Goldman DP, Gupta CN, Khan ZM, Chandra A, Philipson TJ, et al. Quantifying Gains in the War on Cancer Due to Improved Treatment and Earlier Detection. Forum Health Econ Policy. 2015;19(1):141-56, doi: 10.1515/fhep-2015-0028.
274. Lichtenberg FR. Contribution of pharmaceutical innovation to longevity growth in Germany and France, 2001-7. PharmacoEconomics. 2012;30(3):197-211, doi: 10.2165/11587150-000000000-00000.
275. Lichtenberg FR, Hostenkamp G. The impact of recent chemotherapy innovation on the longevity of myeloma patients: US and international evidence. Soc Sci Med 1982. 2015;130(1):162-71, doi: 10.1016/j.socscimed.2015.02.003.
276. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on premature cancer mortality in Canada, 2000-2011. Int J Health Econ Manag. 2015;15(3):339-59, doi: 10.1007/s10754-015-9172-2.
277. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on premature mortality, cancer mortality, and hospitalization in Slovenia, 1997-2010. Appl Health Econ Health Policy. 2015;13(2):207-22, doi: 10.1007/s40258-014-0144-3.
278. Lichtenberg FR. The Impact of Pharmaceutical Innovation on Cancer Mortality in Belgium, 2004-2012. Forum Health Econ Policy. 2016;20(1), doi: 10.1515/fhep-2015-0042.
279. Lichtenberg FR. The Impact of Pharmaceutical Innovation on Premature Mortality, Hospital Separations, and Cancer Survival in Australia. Econ Rec. 2017;93(302):353-78, doi: 10.1111/1475-4932.12332.
280. Lichtenberg FR. The impact of new drug launches on premature mortality, medical procedure utilization, and medical expenditure in Colombia, 2003-2015. 2017:32.
281. Lichtenberg FR. The impact of pharmaceutical innovation on cancer mortality in Mexico, 2003-2013. Lat Am Econ Rev. 2017;26(1):8, doi: 10.1007/s40503-017-0045-6.
282. Lichtenberg F. The impact of new drug launches on life-years lost in 2015 from 19 types of cancer in 36 countries. J Demogr Econ. 2018;84(3):309-54, doi: 10.1017/dem.2018.11.
283. Lichtenberg FR. The Long-Run Impact of New Medical Ideas on Cancer Survival and Mortality. 2018.
284. Buxbaum JD, Chernew ME, Fendrick AM, Cutler DM. Contributions Of Public Health, Pharmaceuticals, And Other Medical Care To US Life Expectancy Changes, 1990-2015. Health Aff (Millwood). 2020;39(9):1546-56, doi: 10.1377/hlthaff.2020.00284.
285. Barrios CH, Werutsky G, Mohar A, Ferrigno AS, Müller BG, Bychkovsky BL, et al. Cancer control in Latin America and the Caribbean: recent advances and opportunities to move forward. Lancet Oncol. 2021;22(11):e474-87, doi: 10.1016/S1470-2045(21)00492-7.
286. Carioli G, Bertuccio P, Malvezzi M, Boffetta P, Levi F, Negri E, et al. Cancer mortality predictions for 2021 in Latin America. Eur J Cancer Prev. 2022;31(3):217-27, doi: 10.1097/CEJ.0000000000000702.
287. Mathers CD, Stevens GA, Boerma T, White RA, Tobias MI. Causes of international increases in older age life expectancy. Lancet Lond Engl. 2015;385(9967):540-8, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60569-9.
288. Centro Andaluz de Información de Medicamentos., CADIME. Nuevas terapias en oncología: revisión descriptiva. Bol Ter Andal BTA. 2020;(35):3.
289. Zhai J, Wu Y, Ma F, Kaklamani V, Xu B. Advances in medical treatment of breast cancer in 2022. Cancer Innov. 2023;2(1):1-17, doi: 10.1002/cai2.46.

## REFERENCIAS

290. SEOM. Los avances en Cáncer de Mama. [accedido 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-mama>.
291. National Institute of Cancer. Tratamiento del cáncer de mama. Versión para pacientes. [accedido 1 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/tratamiento-seno-pdq>.
292. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-31, doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
293. Tolanev SM, Kalinsky K, Kaklamani VG, D'Adamo DR, Aktan G, Tsai ML, et al. Eribulin Plus Pembrolizumab in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ENHANCE 1): A Phase Ib/II Study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(11):3061-8, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4726.
294. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;0(0):null, doi: 10.1056/NEJMoa1914609.
295. Dhakal A, Matthews CM, Levine EG, Salerno KE, Zhang F, Takabe K, et al. Efficacy of Palbociclib Combinations in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Patients After Prior Everolimus Treatment. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(6):e1401-5, doi: 10.1016/j.clbc.2018.04.015.
296. EMA. Trodelvy. [accedido 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy>.
297. Bardia A, Hurvitz SA, Tolanev SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529-41, doi: 10.1056/NEJMoa2028485.
298. SEOM. Los avances en Cáncer de Pulmón. [accedido 16 febrero 2024]. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-pulmon>.
299. EMA. Download medicine data. [accedido 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>.
300. ESMO. First-line Treatment with Osimertinib Associated with Longer OS in EGFR Mutation-positive Advanced NSCLC. [accedido 10 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/oncology-news/first-line-treatment-with-osimertinib-associated-with-longer-os-in-egfr-mutation-positive-advanced-nsclc>.
301. Toschi L, Rossi S, Finocchiaro G, Santoro A. Non-small cell lung cancer treatment (r)evolution: ten years of advances and more to come. *ecancer-medicalscience*. 2017;11, doi: 10.3332/ecancer.2017.787.
302. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with EGFR-mutations. *J UOEH*. 2019;41(2):153-63, doi: 10.7888/juoeh.41.153.
303. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Los avances en Cáncer de Pulmón. [accedido 10 febrero 2020]. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-pulmon>.
304. EMA. Lumykras. [accedido 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lumykras>.
305. Dy GK, Govindan R, Velcheti V, Falchook GS, Italiano A, Wolf J, et al. Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreak 100. *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3311-7, doi: 10.1200/JCO.22.02524.
306. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans A-MC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10378):733-46, doi: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0.
307. EMA. Rybrevant. [accedido 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>.
308. Zhou C, Tang K-J, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2039-51, doi: 10.1056/NEJMoa2306441.
309. SEOM. Los avances en Cáncer de Próstata. [accedido 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-prostata>.
310. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Los avances en Cáncer de Próstata. [accedido 7 febrero 2020]. Disponible en: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-prostata>.
311. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(9):EVIDoa2200043, doi: 10.1056/EVIDoa2200043.
312. Shore ND, George DJ, Saad F, Cookson M, Saltzstein DR, Tutrone RF, et al. HERO phase III trial: Results comparing relugolix, an oral GnRH receptor antagonist, versus leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl):5602-5602, doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5602.
313. EMA. Pluvicto. [accedido 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto>.
314. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-103, doi: 10.1056/NEJMoa2107322.
315. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-46, doi: 10.1056/NEJMoa1910836.
316. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480-92, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
317. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Gutiérrez EC, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34, doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
318. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-43, doi: 10.1056/NEJMoa1908075.

## REFERENCIAS

319. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1201-7, doi: 10.1093/annonc/mdv130.
320. Diaz LA, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):659-70, doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8.
321. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103-15, doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
322. Vaishampayan U, Vankayala H, Vigneau FD, Quarshie W, Dickow B, Chalasani S, et al. The impact of targeted therapy on overall survival in advanced renal cancer: A study of the National Surveillance Epidemiology and End Results Registry database. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(2):124-9, doi: 10.1016/j.clgc.2013.09.007.
323. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1289-300, doi: 10.1056/NEJMoa2035716.
324. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursin MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-41, doi: 10.1056/NEJMoa2026982.
325. EMA. Padcev. [accedido 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>.
326. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee J-L, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-35, doi: 10.1056/NEJMoa2035807.
327. Heijden MS van der, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-89, doi: 10.1056/NEJMoa2309863.
328. SEOM. Documento consenso en Terapias Dirigidas con Radioligandos. 2021.
329. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lutecio (177Lu) oxodotretida (Lutathera®) en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados. 2019.
330. EMA. Lutathera. [accedido 14 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera#authorisation-details-section>.
331. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35, doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
332. Strosberg J, Caplin ME, Kunz PL, Ruszniewski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1752-63, doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6.
333. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(25):2578-84, doi: 10.1200/JCO.2018.78.5865.
334. Sengsayadeth S, Savani BN, Oluwole O, Dholaria B. Overview of approved CAR-T therapies, ongoing clinical trials, and its impact on clinical practice. *eJHaem*. 2022;3(S1):6-10, doi: 10.1002/jha2.338.
335. Sociedad Española de Oncología Médica. Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer. 1a parte. 2012.
336. OMS. Enfermedades cardiovasculares. [accedido 29 agosto 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
337. Unnithan AKA, Das JM, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2023.
338. DeSai C, Hays Shapshak A. Cerebral Ischemia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
339. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares (2017). [accedido 10 marzo 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
340. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Mensah GA, Abate YH, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(25):2350-473, doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.007.
341. INE. Defunciones por causas, por sexo y grupos de edad. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>.
342. National Institutes of Health. Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *NIH Publ*. 2002;02-5215.
343. National Institutes of Health. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *NIH Publ*. 2003;03-5233.
344. WHO. WHO/International Society of Hypertension statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983-92.
345. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2019;393(10170):407-15, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
346. Szarek M, Amarenco P, Callahan A, DeMicco D, Fayyad R, Goldstein LB, et al. Atorvastatin Reduces First and Subsequent Vascular Events Across Vascular Territories in the SPARCL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.015.
347. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328(8):754-71, doi: 10.1001/jama.2022.12138.

## REFERENCIAS

348. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-98.
349. Perry, M, Davis, BR, Price, TR, Applegate, WB. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. Systolic Hypertension in the Elderly Prohram (SHEP) Cooperative Research Group. *JAMA*. 2000;284(4):465-71.
350. Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA*. 2011;306(23):2588-93, doi: 10.1001/jama.2011.1821.
351. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957-67, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
352. Fang MC, Coca Perrailon M, Ghosh K, Cutler DM, Rosen AB. Trends in Stroke Rates, Risk, and Outcomes in the United States, 1988 to 2008. *Am J Med*. 2014;127(7):608-15, doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.017.
353. Kengne AP, Brière J-B, Zhu L, Li J, Bhatia MK, Atanasov P, et al. Impact of poor medication adherence on clinical outcomes and health resource utilization in patients with hypertension and/or dyslipidemia: systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2024;24(1):143-54, doi: 10.1080/14737167.2023.2266135.
354. Szummer K, Jernberg T, Wallentin L. From Early Pharmacology to Recent Pharmacology Interventions in Acute Coronary Syndromes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1618-36, doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.531.
355. Hansen MR, Hróbjartsson A, Videbæk L, Ennis ZN, Pareek M, Paulsen NH, et al. Postponement of Death by Pharmacological Heart Failure Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Med*. 2020, doi: 10.1016/j.amjmed.2019.11.015.
356. Mogensen UM, Køber L, Kristensen SL, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. *Am Heart J*. 2017;188:35-41, doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.034.
357. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10(8), doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
358. Moliner-Abós C, Rivas-Lasarte M, Pamies Besora J, Fluvià-Brugues P, Solé-González E, Mirabet S, et al. Sacubitril/Valsartan in Real-Life Practice: Experience in Patients with Advanced Heart Failure and Systematic Review. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(3):307-14, doi: 10.1007/s10557-019-06858-0.
359. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-9, doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
360. Lichtenberg F. The impact of cardiovascular drug innovation on the longevity of elderly residents of Switzerland, 2003-2012. *Nord J Health Econ*. 2015;Vol. 5(No. 1):23-44.
361. European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Highlights 2020. 2020.
362. European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Highlights 2021. 2021.
363. European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Highlights 2022. 2022.
364. European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Highlights 2023. 2023.
365. U.S. Food and Drug Administration. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2020. 2020.
366. U.S. Food and Drug Administration. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2021. 2021.
367. U.S. Food and Drug Administration. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2022. 2022.
368. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-32, doi: 10.1056/NEJMoa1803917.
369. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780-8, doi: 10.1001/jama.2019.16585.
370. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023;44(2):129-38, doi: 10.1093/eurheartj/ehac594.
371. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Steg PG, Ketchum SB, et al. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 Patients Randomized in the United States. *Circulation*. 2020;141(5):367-75, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440.
372. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22, doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
373. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711-20, doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
374. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93, doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
375. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020;396(10253):759-69, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
376. Mudaliar S. The Evolution of Diabetes Treatment Through the Ages: From Starvation Diets to Insulin, Incretins, SGLT2-Inhibitors and Beyond. *J Indian Inst Sci*. 2023;1-11, doi: 10.1007/s41745-023-00357-w.

## REFERENCIAS

377. Cigna healthcare. Diabetes: Diferencias entre tipo 1 y tipo 2. [accedido 29 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.cigna.com/es-us/knowledge-center/hw/diabetes-uj1217abc>.
378. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. 2019.
379. Hu FB, Stamper MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161(14):1717-23, doi: 10.1001/archinte.161.14.1717.
380. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292(20):2495-9, doi: 10.1001/jama.292.20.2495.
381. Hernández R, Bueno H, Hernández AV, Hernández R, Bueno H, Hernández AV. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in Spain: A Narrative Review. *Rev Esp Cardiol*. 2008;8(Supl.C):50-8.
382. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352:837-53.
383. UKPDS Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998;352:854-65.
384. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
385. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
386. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. 2012.
387. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition. 2021, Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>.
388. Sociedad Española de Diabetes. España es el segundo país con mayor prevalencia de diabetes de Europa. 2022, Disponible en: <https://www.sediabetes.org/comunicacion/sala-de-prensa/espana-es-el-segundo-pais-con-mayor-prevalencia-de-diabetes-de-europa/>.
389. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Cerca de 25.000 personas fallecen al año en España a causa de la Diabetes. SEMES. 2021, Disponible en: <https://www.semes.org/cerca-de-25-000-personas-fallecen-al-ano-en-espana-a-causa-de-la-diabetes/>.
390. American Diabetes Association. National Diabetes Statistics. 2014.
391. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (2000-2019). [accedido 14 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas>.
392. Feingold KR. Oral and Injectable (Non-insulin) Pharmacological Agents for Type 2 Diabetes. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A et al., editores. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
393. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28, doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
394. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22, doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
395. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57, doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
396. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, Zhang S, Reiner BJ, Piché CA, et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1007-13, doi: 10.1111/12668.
397. Pratley RE, Eldor R, Raji A, Golm G, Huyck SB, Qiu Y, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1111-20, doi: 10.1111/dom.13194.
398. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275-86, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.
399. Tran M. Recent Advances in the Management of Diabetes. *Pharmacy Times*. [accedido 19 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.pharmacytimes.com/publications/supplementals/2018/diabetessupplementjuly2018/recent-advances-in-the-management-of-diabetes>.
400. PhRMA. Medicines in Development for Diabetes. 2019.
401. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):637-46, doi: 10.1056/NEJMoa1903822.
402. U.S. Food and Drug Administration. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2018. 2018.
403. U.S. Food and Drug Administration. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2019. 2019.
404. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2023. 2023.
405. European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Highlights 2019. 2019.
406. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2020;11(6):1251-69, doi: 10.1007/s13300-020-00831-z.

## REFERENCIAS

407. Espinosa, T, Marichal, S. Avances en terapia insulínica en la diabetes mellitus tipo I. Aciertos y desaciertos. *Rev Cuba Endocrinol.* 2007;18(1).
408. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: A systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther.* 2003;25(6):1541-77, doi: 10.1016/S0149-2918(03)80156-X.
409. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med.* 2003;20(10):863, doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01018.x.
410. Keith K, Nicholson D, Rogers D. Accuracy and Precision of Low-Dose Insulin Administration Using Syringes, Pen Injectors, and a Pump. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43(1):69-74.
411. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(21):2563-71, doi: 10.1001/jama.296.21.joc60162.
412. Cobden, D, Lee, WC, Balu, S, Joshi, A. Health Outcomes and Economic Impact of Therapy Conversion to a Biphasic Insulin Analog Pen Among Privately Insured Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy.* 2007;27(7):948-62.
413. Selam J-L. Evolution of diabetes insulin delivery devices. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(3):505-13.
414. Jendle J, Ericsson Å, Gundgaard J, Møller JB, Valentine WJ, Hunt B. Smart Insulin Pens are Associated with Improved Clinical Outcomes at Lower Cost Versus Standard-of-Care Treatment of Type 1 Diabetes in Sweden: A Cost-Effectiveness Analysis. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):373-88, doi: 10.1007/s13300-020-00980-1.
415. Wright LA, Hirsch IB. Non-insulin treatments for Type 1 diabetes: critical appraisal of the available evidence and insight into future directions. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2019;36(6):665-78, doi: 10.1111/dme.13941.
416. Lecumberri E, Ortega M, Iturregui M, Quesada JA, Vázquez C, Orozco D. Quality-of-life and treatment satisfaction in actual clinical practice of patients with Type 1 diabetes mellitus (T1DM) and hypoglycemia treated with insulin degludec. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(6):1053-9, doi: 10.1080/03007995.2017.1419172.
417. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves  $\beta$ -Cell Function. *Diabetes Care.* 2023;46(10):1848-56, doi: 10.2337/dc23-0675.
418. Affan M, Dar MS. Donislecel-the first approved pancreatic islet cell therapy medication for type 1 diabetes: a letter to the editor. *Ir J Med Sci.* 2024;193(1):231-2, doi: 10.1007/s11845-023-03464-w.
419. Clínica Universidad de Navarra. Diabetes mellitus tipo 2: síntomas, causas. <https://www.cun.es>. [accedido 29 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/diabetes-tipo-2>.
420. Ramos Sánchez A. Primer agonista GLP-1 de administración oral. *MPG J.* 2019;2(46).
421. Hunt B, Malkin SJP, Moes RGJ, Huisman EL, Vandebrouck T, Wolffenbuttel BHR. Once-weekly semaglutide for patients with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000705, doi: 10.1136/bmjdr-2019-000705.
422. Bain SC, Hansen BB, Malkin SJP, Nuhoho S, Valentine WJ, Chubb B, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin, Sitagliptin and Liraglutide in the UK: Long-Term Cost-Effectiveness Analyses Based on the PIONEER Clinical Trial Programme. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* 2020;11(1):259-77, doi: 10.1007/s13300-019-00736-6.
423. Gorgojo-Martínez JJ, Malkin SJP, Martín V, Hallén N, Hunt B. Assessing the cost-effectiveness of a once-weekly GLP-1 analogue versus an SGLT-2 inhibitor in the Spanish setting: Once-weekly semaglutide versus empagliflozin. *J Med Econ.* 2020;23(2):193-203, doi: 10.1080/13696998.2019.1681436.
424. Jódar E, Michelsen M, Polonsky W, Réa R, Sandberg A, Vilsbøll T, et al. Semaglutide improves health-related quality of life versus placebo when added to standard of care in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk (SUSTAIN 6). *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1339-47, doi: 10.1111/dom.14039.
425. Kurtzhals P, Kreiner F, Singh Bindra R. The role of weight control in the management of type 2 diabetes mellitus: Perspectives on semaglutide. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;203:110881, doi: 10.1016/j.diabres.2023.110881.
426. Cho YK, La Lee Y, Jung CH. The Cardiovascular Effect of Tirzepatide: A Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Dual Agonist. *J Lipid Atheroscler.* 2023;12(3):213-22, doi: 10.12997/jla.2023.12.3.213.
427. Prato SD, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;398(10313):1811-24, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
428. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Lond Engl.* 2019;393(10166):31-9, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
429. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care.* 2020;43(3):508-11, doi: 10.2337/dci19-0074.
430. Pieber TR, Aronson R, Hövelmann U, Willard J, Plum-Mörschel L, Knudsen KM, et al. Dasiglucagon—A Next-Generation Glucagon Analog for Rapid and Effective Treatment of Severe Hypoglycemia: Results of Phase 3 Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2021;44(6):1361, doi: 10.2337/dc20-2995.
431. Perakakis N, Bornstein SR, Birkenfeld AL, Linkermann A, Demir M, Anker SD, et al. Efficacy of finerenone in patients with type 2 diabetes, chronic kidney disease and altered markers of liver steatosis and fibrosis: A FIDELITY subgroup analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(1):191-200, doi: 10.1111/dom.15305.
432. Johns E, Fisher M. Future Antidiabetic Drugs. *Diabetes Drug Notes.* John Wiley & Sons, Ltd; 2022. p. 274-93.

## REFERENCIAS

433. Radcliffe Department of Medicine. Race to cure type 1 diabetes gets a new boost. [accedido 1 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.rdm.ox.ac.uk/news/race-to-cure-type-1-diabetes-gets-a-new-boost>.
434. World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. 2023.
435. Dasgupta S, Ghosh N, Bhattacharyya P, Roy Chowdhury S, Chaudhury K. Metabolomics of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap: an overview. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2023;60(2):153-70, doi: 10.1080/10408363.2022.2140329.
436. Momtazmanesh S, Moghaddam SS, Ghamari S-H, Rad EM, Rezaei N, Shobeiri P, et al. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *eClinicalMedicine*. 2023;59, doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101936.
437. Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield AV, Sinha S, Kaye L, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2346598, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598.
438. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2020-2021. 2022.
439. Asociación de Pacientes con EPOC (APEPOC). Prevalencia de la EPOC en España. APEPOC - Asociación de Pacientes con EPOC. [accedido 22 enero 2024]. Disponible en: <https://www.apepoc.es/actualidad/750-prevalencia-de-la-epoc-en-espana>.
440. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). 2017.
441. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957-63.
442. Molina París J, Leopoldo Palacios Gómez, Pascual Piñera Salmerón, Eulogio Pleguezuelos Cobo, Pere Simonet, Joan B. Soriano Ortiz, et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. 2017.
443. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group*. 2012;21(1):101-8, doi: 10.4104/pcrj.2011.00102.
444. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD008989, doi: 10.1002/14651858.CD008989.pub3.
445. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Guía de Bolsillo para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC. 2014.
446. Beeh KM, Beier J. The short, the long and the «ultra-long»: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther*. 2010;27(3):150-9, doi: 10.1007/s12325-010-0017-6.
447. Finaliza el proceso de aprobación en Europa del nuevo inhalador SPIRIVA® Respimat® para la EPOC. [accedido 2 mayo 2024]. Disponible en: [https://www.farmanews.com/Notasprensa/261/Finaliza\\_el\\_proceso\\_de\\_aprobacion\\_en\\_Europa\\_del\\_nuevo\\_inhala](https://www.farmanews.com/Notasprensa/261/Finaliza_el_proceso_de_aprobacion_en_Europa_del_nuevo_inhala).
448. Ancochea J, Miravittles M. Visión evolutiva en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Monogr Arch Bronconeumol*. 2017;3(6):167-72.
449. van Haarst A, McGarvey L, Paglialunga S. Review of Drug Development Guidance to Treat Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US and EU Perspectives. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1222-35, doi: 10.1002/cpt.1540.
450. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. GUÍA DE BOLSILLO PARA EL DIAGNÓSTICO, MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA EPOC Una guía para profesionales de la asistencia sanitaria Edición de 2023. 2023.
451. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*. 2012;40(4):830-6, doi: 10.1183/09031936.00225511.
452. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VKT, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1106-14, doi: 10.1183/09031936.00040712.
453. D’Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12(1):156.
454. Babu KS, Morjaria JB. Umeclidinium in chronic obstructive pulmonary disease: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017;8(4-5):81-91, doi: 10.1177/2040622317700822.
455. Donohue JF, Mahler DA, Sethi S. Revefenacin: A Once-Daily, Long-Acting Bronchodilator For Nebulized Treatment Of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2947-58, doi: 10.2147/COPD.S157654.
456. Burgel P-R, Paillassier J-L, Dusser D, Roche N, Liu D, Liu Y, et al. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality. *Respir Res*. 2014;15(1):64, doi: 10.1186/1465-9921-15-64.
457. Beeh K-M, Westerman J, Kirsten A-M, Hébert J, Grönke L, Hamilton A, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;32:53-9, doi: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
458. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1133-44, doi: 10.2147/COPD.S72482.
459. Ferguson GT, Fležar M, Korn S, Korducki L, Grönke L, Abrahams R, et al. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Initial Disease Severity and Treatment Intensity: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther*. 2015;32(6):523-36, doi: 10.1007/s12325-015-0218-0.

## REFERENCIAS

460. Burkes RM, Panos RJ. Ultra Long-Acting  $\beta$ -Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Exp Pharmacol*. 2020;12:589-602, doi: 10.2147/JEP.S259328.
461. Kew KM, Mavergames C, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD010177, doi: 10.1002/14651858.CD010177.pub2.
462. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):741-50, doi: 10.1164/rccm.200904-0492OC.
463. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax*. 2008;63(7):592-8, doi: 10.1136/thx.2007.087213.
464. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim Y-K, Shim J-J, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: A randomized controlled study. *Respir Med*. 2012;106(3):382-9, doi: 10.1016/j.rmed.2011.09.004.
465. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med*. 2012;106(1):91-101, doi: 10.1016/j.rmed.2011.09.002.
466. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study—a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(6):519-27, doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206670.
467. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD*. 2016;13(1):1-10, doi: 10.3109/15412555.2015.1034256.
468. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$  2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10048):963-73.
469. Miravittles M, Verhamme K, Calverley PMA, Dreher M, Bayer V, Gardev A, et al. A Pooled Analysis of Mortality in Patients with COPD Receiving Dual Bronchodilation with and without Additional Inhaled Corticosteroid. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:545-58, doi: 10.2147/COPD.S350167.
470. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y, et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:427-37, doi: 10.2147/COPD.S346591.
471. Bourbeau J, Bafadhel M, Barnes NC, Compton C, Di Boscio V, Lipson DA, et al. Benefit/Risk Profile of Single-Inhaler Triple Therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:499-517, doi: 10.2147/COPD.S291967.
472. Trigueros JA, Garin N, Baloira A, Aceituno S, Calvo A, Prades M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Triple Therapy with Budesonide/ Glycopyrronium/ Formoterol Fumarate versus Dual Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;Volume 17:2905-17, doi: 10.2147/COPD.S384591.
473. Martínez FJ, Ferguson GT, Bourne E, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, et al. Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Improves Exacerbation Outcomes in Patients with COPD without a Recent Exacerbation History: A Subgroup Analysis of KRONOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:179-89, doi: 10.2147/COPD.S286087.
474. López-Pintor E, Grau J, González I, Bernal-Soriano M, Quesada JA, Lumbreras B. Impact of patients' perception of COPD and treatment on adherence and health-related quality of life in real-world: Study in 53 community pharmacies. *Respir Med*. 2021;176:106280, doi: 10.1016/j.rmed.2020.106280.
475. Rothnie K, Czira A, Compton C, Banks V, Wood R, Tritton T, et al. Are patients with COPD more adherent to single-inhaler compared with multiple-inhaler triple therapy in a real-world UK primary care treated population? *Eur Respir J*. 2021;58(suppl 65), doi: 10.1183/13993003.congress-2021.OA2947.
476. Lin L, Liu C, Cheng W, Song Q, Zeng Y, Li X, et al. Comparison of treatment persistence, adherence, and risk of exacerbation in patients with COPD treated with single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy: A prospective observational study in China. *Front Pharmacol*. 2023;14.
477. Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J, Juárez M, Graefenhain R, Sicras-Mainar A. Clinical Characteristics, Treatment Persistence, and Outcomes Among Patients With COPD Treated With Single- or Multiple-Inhaler Triple Therapy: A Retrospective Analysis in Spain. *CHEST*. 2022;162(5):1017-29, doi: 10.1016/j.chest.2022.06.033.
478. Stolz D, Matera MG, Rogliani P, van den Berge M, Papakonstantinou E, Gosens R, et al. Current and future developments in the pharmacology of asthma and COPD: ERS seminar, Naples 2022. *Breathe*. 2023;19(2):220267, doi: 10.1183/20734735.0267-2022.
479. Turégano Yedro M. Vacunación recomendada en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable. *Live-Med*. [accedido 18 junio 2024]. Disponible en: <https://www.livemed.in/es/blog/vacunacion-recomendada-en-un-paciente-con-enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica-epoc-estable/>.
480. Carlos H. Martínez MD, David M. Mannino MD, Miguel J. Divo MD. Defining COPD-Related Comorbidities, 2004-2014. *Chronic Obstr Pulm Dis COPD Found*. 2014;1(1):51-63.
481. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)—Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019;8(1):69, doi: 10.3390/jcm8010069.
482. Lo Bello F, Hansbro PM, Donovan C, Coppolino I, Mumby S, Adcock IM, et al. New drugs under development for COPD. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25(4):419-31, doi: 10.1080/14728214.2020.1819982.
483. Santino TA, Chaves GS, Freitas DA, Fregonezi GA, Mendonça KM. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(3):CD001277, doi: 10.1002/14651858.CD001277.pub4.

## REFERENCIAS

484. Hashmi MF, Cataletto ME. Asthma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
485. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Asthma: Learn More – Symptoms and diagnosis. 2006. [Updated 2022 Jul 20]. Infor-medHealth.Org [Internet]. [accedido 28 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279521/>.
486. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204-22, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
487. Blanco-Aparicio M, García-Río FJ, González-Barcala FJ, Jiménez-Ruiz CA, Muñoz X, Plaza V, et al. Estudio de prevalencia de asma en población general en España. *Open Respir Arch*. 2023;5(2):100245, doi: 10.1016/j.opresp.2023.100245.
488. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.3. Guía Española para el Manejo del Asma. 2023.
489. Nolasco S, Crimi C, Campisi R. Personalized Medicine in Asthma: Current Approach and Future Perspectives. *J Pers Med*. 2023;13(10):1459, doi: 10.3390/jpm13101459.
490. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024.
491. WHO. Asthma. [accedido 17 junio 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
492. Blair HA. Indacaterol/Glycopyrronium/Mometasone: A Review in Asthma. *Drugs*. 2021;81(6):709-19, doi: 10.1007/s40265-021-01518-w.
493. GEMA. Guía Española para el manejo del asma GEMA 4.2. 2017.
494. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax*. 2002;57:880-4.
495. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen Y-Z, Jorup C, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *The Lancet*. 2017;389(10065):157-66, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
496. Suissa S, Ernst P, Benayoun S. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:332-6.
497. Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales. El impacto global de la Enfermedad Respiratoria. Segunda edición. México: Asociación Latinoamericana de Tórax; 2017.
498. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: Impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(6):937-44, doi: 10.1067/mai.2001.115653.
499. D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanzola A, Sanduzzi A, Vatrella A, et al. Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11(1):37, doi: 10.1186/s40248-016-0073-0.
500. Tattersfield A, Knox A, Britton J, Hall I. Asthma. *The Lancet*. 2002;360(9342):1313-22, doi: 10.1016/S0140-6736(02)11312-2.
501. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *The Lancet*. 1994;344:219-24.
502. Pauwels R, Lofdahl CG. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med*. 1997;337(20).
503. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2020-30, doi: 10.1056/NEJMoa1901963.
504. Calhoun WJ, Chupp GL. The new era of add-on asthma treatments: where do we stand? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):42, doi: 10.1186/s13223-022-00676-0.
505. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
506. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96, doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
507. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1), doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
508. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):179, doi: 10.1186/s12931-019-1138-3.
509. Martínez-Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, Lluçh-Tortajada I. Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice. *Farm Hosp Organo Of Expression Cient Soc Espanola Farm Hosp*. 2019;43(3):101-9, doi: 10.7399/fh.11167.
510. O'Byrne PM. Role of monoclonal antibodies in the treatment of asthma. *Can Respir J J Can Thorac Soc*. 2013;20(1):23-5.
511. Koski RR, Grzegorzczak KM. Comparison of Monoclonal Antibodies for Treatment of Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *J Pharm Pract*. 2020;33(4):513-22, doi: 10.1177/0897190019840597.
512. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-9, doi: 10.1056/NEJMoa2034975.
513. Deniz Y, Gupta N. Safety and Tolerability of Omalizumab (Xolair®), a Recombinant Humanized Monoclonal Anti-IgE Antibody. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29:31-48.
514. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184-90, doi: 10.1067/mai.2001.117880.

## REFERENCIAS

515. Di Bona D, Minenna E, Albanesi M, Nettis E, Caiaffa MF, Macchia L. Benralizumab improves patient reported outcomes and functional parameters in difficult-to-treat patients with severe asthma: Data from a real-life cohort. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020;64:101974, doi: 10.1016/j.pupt.2020.101974.
516. Caramori G, Nucera F, Mumby S, Lo Bello F, Adcock IM. Corticosteroid resistance in asthma: Cellular and molecular mechanisms. *Mol Aspects Med.* 2022;85:100969, doi: 10.1016/j.mam.2021.100969.
517. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med.* 2013;13:15, doi: 10.1186/1471-2466-13-15.
518. Bateman ED, Linnhof AE, Homik L, Freudensprung U, Smau L, Engelstätter R. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(2):264-75, doi: 10.1016/j.pupt.2007.05.002.
519. Boulet L-P, Bateman ED, Voves R, Müller T, Wolf S, Engelstätter R. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. *Respir Med.* 2007;101(8):1677-86, doi: 10.1016/j.rmed.2007.03.001.
520. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med.* 2007;101(10):2182-91, doi: 10.1016/j.rmed.2007.05.006.
521. Ilmarinen P, Juobori H, Tuomisto LE, Niemelä O, Sintonen H, Kankaanranta H. Effect of asthma control on general health-related quality of life in patients diagnosed with adult-onset asthma. *Sci Rep.* 2019;9(1):16107, doi: 10.1038/s41598-019-52361-9.
522. OMS. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.a revisión. [accedido 18 junio 2024]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/es#2027526159>.
523. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicpinigaitis PV, Pavord ID, Schellhout J, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Lond Engl.* 2022;399(10328):909-23, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02348-5.
524. McGarvey L, Sher M, Shvarts YG, Lu S, Wu W-C, Xu P, et al. The Efficacy and Safety of Gefapixant in a Phase 3b Trial of Patients with Recent-Onset Chronic Cough. *Lung.* 2023;201(2):111-8, doi: 10.1007/s00408-023-00606-w.
525. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, Poto R, Spadaro G, Nappi E, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy.* 2022;77(12):3538-52, doi: 10.1111/all.15473.
526. World Health Organization (WHO). Hepatitis C. [accedido 4 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
527. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C C. Indicadores clave: Hepatitis B y C. 2024.
528. Tran TT. A review of standard and newer treatment strategies in hepatitis C. *Am J Manag Care.* 2012;18(14 Suppl):S340-349.
529. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(13):975-82, doi: 10.1056/NEJMoa020047.
530. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *The Lancet.* 2014;384(9956):1756-65, doi: [http://0-dx.doi.org/cisne.sim.ucm.es/10.1016/S0140-6736\(14\)61036-9](http://0-dx.doi.org/cisne.sim.ucm.es/10.1016/S0140-6736(14)61036-9).
531. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *The Lancet.* 2015;385(9973):1124-35, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62401-6.
532. Gaetano JN. Benefit-risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014;6:37-45, doi: 10.2147/DHPS.S43304.
533. Muir AJ, Poordad F, Lalezari J, Everson GJ, Dore GJ, Kwo P, et al. All Oral Fixed Dose Combination Therapy With Daclatasvir/Asunaprevir/Beclabuvir/Ribavirin, for Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection and Compensated Cirrhosis: UNITY-2 Phase 3 SVR12 Results. *Am Assoc Study Liver Dis.* 2014.
534. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1878-87, doi: 10.1056/NEJMoa1214853.
535. European Medicines Agency. News and Events. Two new combination therapies against chronic hepatitis C. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/05/news\\_detail\\_002537.jsp&mid=WC0b01ac-058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/05/news_detail_002537.jsp&mid=WC0b01ac-058004d5c1).
536. European Association for the Study of the Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. 2016.
537. European Medicines Agency. Search Human Medicines for Hepatitis C. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/search?search\\_api\\_fulltext=hepatitis&f%5B0%5D=ema\\_search\\_categories%3A83&f%5B1%5D=ema\\_therapeutic\\_area\\_mesh%3AHepatitis%20C%2C%20Chronic](https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=hepatitis&f%5B0%5D=ema_search_categories%3A83&f%5B1%5D=ema_therapeutic_area_mesh%3AHepatitis%20C%2C%20Chronic).
538. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones generales y pautas actuales de tratamiento. 2015.
539. Dietrich AJ, Tobin JN, Robinson CM, Cassells A, Greene MA, Dunn VH, et al. Telephone outreach to increase colon cancer screening in medicaid managed care organizations: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2013;11(4):335-43, doi: 10.1370/afm.1469.
540. Jensen, DM, O'Leary, J, Pockros, P, Sherman, K. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. Boston; 2014.
541. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2014;384(9941):403-13.

## REFERENCIAS

542. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9941):414-26, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60538-9.
543. Technivie™ (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets) Receives FDA Approval as the First and Only All-Oral, Interferon-Free Treatment for Genotype 4 Chronic Hepatitis C in the U.S. AbbVie Newsroom. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://news.abbvie.com/news/technivie-ombitasvir-paritaprevir-and-ritonavir-tablets-receives-fda-approval-as-first-and-only-all-oral-interferon-free-treatment-for-genotype-4-chronic-hepatitis-c-in-us.htm>.
544. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879-88, doi: 10.1056/NEJMoa1402355.
545. Yang X, Tang Y, Xu D, Zhang G, Xu P, Tang H, et al. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir for hepatitis C among drug users: a systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2021;18(1):156, doi: 10.1186/s12985-021-01625-w.
546. Food and Drug Administration. FDA approves Epclusa for treatment of chronic Hepatitis C virus infection. [accedido 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm508915.htm>.
547. Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6-12, doi: 10.1093/cid/cix260.
548. Wilton J, Wong S, Yu A, Ramji A, Cook D, Butt ZA, et al. Real-world Effectiveness of Sofosbuvir/Velpatasvir for Treatment of Chronic Hepatitis C in British Columbia, Canada: A Population-Based Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(3):1-11, doi: 10.1093/ofid/ofaa055.
549. EMA. Maviret (glecaprevir / pibrentasvir) - EPAR. [accedido 6 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maviret>.
550. EMA. Vosevi (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevi) - EPAR. [accedido 25 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vosevi>.
551. European Medicines Agency. News and Events. Two new medicines recommended for the treatment of chronic hepatitis C. [accedido 4 marzo 2024]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2017/06/news\\_detail\\_002768.jsp&mid=WC-0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/06/news_detail_002768.jsp&mid=WC-0b01ac058004d5c1).
552. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther*. 2017, doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.009.
553. Aghemo A, Horsmans Y, Bourgeois S, Bondin M, Gschwantler M, Hofer H, et al. Real-World Outcomes in Historically Underserved Patients with Chronic Hepatitis C Infection Treated with Glecaprevir/Pibrentasvir. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2203-22, doi: 10.1007/s40121-021-00455-1.
554. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, Casado M, Rodríguez M, Turnes J, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1120-1127.e4, doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.042.
555. Rodríguez-Tajes S, Domínguez Á, Carrión JA, Buti M, Quer JC, Morillas RM, et al. Significant decrease in the prevalence of hepatitis C infection after the introduction of direct acting antivirals. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(9):1570-8, doi: 10.1111/jgh.14984.
556. AldAmiz-Echevarria T, Berenguer J, Gil Á, Garcia-Samaniego J, Márquez L, Calleja JL, et al. Real-world effectiveness of Sofosbuvir/Velpatasvir for Hepatitis C Virus Infection. Boston; 2020.
557. Esteban R, Domínguez-Hernández R, Martín-Escudero V, Casado MÁ. Clinical and economic value of sofosbuvir-based regimens in the treatment of chronic hepatitis C in Spain. *PLoS One*. 2022;17(12):e0278544, doi: 10.1371/journal.pone.0278544.
558. Meroño-Saura MA, Ibáñez-Caturla J, Rodríguez-Martínez TM, Pacheco-López P, Plaza-Aniorte J, León-Villar J, et al. Resultados en vida real de los antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Rev OFIL*. 2021;31(4):404-10, doi: 10.4321/s1699-714x20210004000013.
559. Janjua NZ, Wong S, Abdia Y, Jeong D, Buller-Taylor T, Adu PA, et al. Impact of direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study. *J Hepatol*. 2021;75(5):1049-57, doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.028.
560. Juanbeltz R, Pérez-García A, Aguinaga A, Martínez-Baz I, Casado I, Burgui C, et al. Progress in the elimination of hepatitis C virus infection: A population-based cohort study in Spain. *PLOS ONE*. 2018;13(12):e0208554, doi: 10.1371/journal.pone.0208554.
561. Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ. Value and innovation of direct-acting antivirals: long-term health outcomes of the strategic plan for the management of hepatitis C in Spain. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2017;109(12):809-17, doi: 10.17235/reed.2017.5063/2017.
562. Bezemer G, Van Gool AR, Verheij-Hart E, Hansen BE, Lurie Y, Esteban JI, et al. Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:11, doi: 10.1186/1471-230X-12-11.
563. Younossi ZM, Stepanova M, Reddy R, Manns MP, Bourliere M, Gordon SC, et al. Viral eradication is required for sustained improvement of patient-reported outcomes in patients with hepatitis C. *Liver Int*. 2019;39(1):54-9, doi: 10.1111/liv.13900.
564. He N, Feng G, Hao S, Xu M, Liu J, Kong F, et al. The impact of direct-acting antivirals on quality of life in patients with hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2022;27(4):100705, doi: 10.1016/j.aohep.2022.100705.
565. World Health Organization. Mental disorders. [accedido 29 enero 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.
566. Sylvia LG, Montana RE, Deckersbach T, Thase ME, Tohen M, Reilly-Harrington N, et al. Poor quality of life and functioning in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord*. 2017;5(1):10, doi: 10.1186/s40345-017-0078-4.
567. Reddy LF, Irwin MR, Breen EC, Reavis EA, Green MF. Social exclusion in schizophrenia: Psychological and cognitive consequences. *J Psychiatr Res*. 2019;114:120-5, doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.010.

## REFERENCIAS

568. Hees HL, Koeter MWJ, Schene AH. Longitudinal relationship between depressive symptoms and work outcomes in clinically treated patients with long-term sickness absence related to major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2013;148(2):272-7, doi: 10.1016/j.jad.2012.12.007.
569. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(2):137-50, doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3.
570. Basto P, Yomaira A. Intentos de suicidio y trastornos mentales. *Rev Habanera Cienc Médicas.* 2021;20(4).
571. Chan JKN, Correll CU, Wong CSM, Chu RST, Fung VSC, Wong GHS, et al. Life expectancy and years of potential life lost in people with mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2023;65, doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102294.
572. Kisely S, Preston N, Xiao J, Lawrence D, Louise S, Crowe E. Reducing all-cause mortality among patients with psychiatric disorders: a population-based study. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2013;185(1):E50-6, doi: 10.1503/cmaj.121077.
573. Simón Sanz A, Trébol Muñoz C, Simón Sanz M, Murillo Zarranz M, Pérez Morata S, Salas Moreno L. Trastorno depresivo mayor: revisión bibliográfica. *Rev Sanit Investig.* 2021;2(6 (Junio)):35.
574. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. 2022.
575. Subdirección General de Información Sanitaria. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. BDCAP Series 2. 2021.
576. Hirschfeld RMA. The Epidemiology of Depression and the Evolution of Treatment. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(suppl 1):5-9, doi: 10.4088/JCP.11096su1c.01.
577. Roman M, Irwin MR. Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: A clinical perspective on what we know so far. *Brain Behav Immun.* 2020;83:7-21, doi: 10.1016/j.bbi.2019.09.016.
578. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci Bull.* 2021;37(6):863-80, doi: 10.1007/s12264-021-00638-3.
579. Pilc A, Machaczka A, Kawalec P, Smith JL, Witkin JM. Where do we go next in antidepressant drug discovery? A new generation of antidepressants: a pivotal role of AMPA receptor potentiation and mGlu2/3 receptor antagonism. *Expert Opin Drug Discov.* 2022;17(10):1131-46, doi: 10.1080/17460441.2022.2111415.
580. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* 2018;391(10128):1357-66, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
581. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(1):85-102, doi: 10.1016/S0278-5846(02)00338-X.
582. von Wolff A, Hölzel LP, Westphal A, Härter M, Kriston L. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2013;144(1–2):7-15, doi: 10.1016/j.jad.2012.06.007.
583. Kriston L, von Wolff A, Westphal A, Hölzel LP, Härter M. Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2014;31(8):621-30, doi: 10.1002/da.22236.
584. Lewis G, Duffy L, Ades A, Amos R, Araya R, Brabyn S, et al. The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): a pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(11):903-14, doi: 10.1016/S2215-0366(19)30366-9.
585. Gorwood P, Benichou J, Moore N, Watzet M, Secouard M-C, Desobry X, et al. Agomelatine in Standard Medical Practice in Depressed Patients: Results of a 1-Year Multicentre Observational Study In France. *Clin Drug Investig.* 2020;40(11):1009-20, doi: 10.1007/s40261-020-00957-9.
586. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR- Spravato. 2019.
587. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Novel Drug Approvals for 2019. FDA; 2019.
588. González-Pinto A. Esketamina intranasal: un nuevo abordaje para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. *Psiquiatr Biológica.* 2020;27(1):9-15, doi: 10.1016/j.psiq.2020.01.001.
589. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(10):616-30, doi: 10.1093/ijnp/pyz039.
590. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* 2019;176(6):428-38, doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172.
591. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2020;28(2):121-41, doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008.
592. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(9):893-903, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.
593. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3):19m12891, doi: 10.4088/JCP.19m12891.

## REFERENCIAS

594. Cornett EM, Rando L, Labbé AM, Perkins W, Kaye AM, Kaye AD, et al. Brexanolone to Treat Postpartum Depression in Adult Women. *Psychopharmacol Bull.* 2021;51(2):115-30.
595. Angermeyer MC, Holzinger A, Matschinger H, Stengler-Wenzke K. Depression and Quality of Life: Results of a Follow-Up Study. *Int J Soc Psychiatry.* 2002;48(3):189-99, doi: 10.1177/002076402128783235.
596. Nutt D, Argyropoulos S, Hood S, Potokar J. Generalized anxiety disorder: A comorbid disease. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16, Supplement 2:S109-18, doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.04.003.
597. Wyrwich KW, Harnam N, Locklear JC, Svendsäter H, Revicki DA. Understanding the relationships between health outcomes in generalized anxiety disorder clinical trials. *Qual Life Res.* 2010;20(2):255-62, doi: 10.1007/s11136-010-9734-1.
598. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svendsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord.* 2012;140(2):103-12, doi: 10.1016/j.jad.2011.11.014.
599. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV).* American Psychiatric Association; 1994.
600. Kapczinski F, dos Santos Souza JJ, Batista Miralha da Cunha AA, Schmitt RR. Antidepressants for generalised anxiety disorder (GAD). *Chichester, UK: Cochrane Database of Systematic Reviews;* 2003.
601. Wittchen H-U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety.* 2002;16(4):162-71, doi: 10.1002/da.10065.
602. Revicki DA, Brandenburg N, Matza L, Hornbrook MC, Feeny D. Health-related quality of life and utilities in primary-care patients with generalized anxiety disorder. *Qual Life Res.* 2008;17(10):1285-94, doi: 10.1007/s11136-008-9406-6.
603. Harnam N, W. K, Revicki D, C. J, Endicott J. The Measurement of Health-Related Quality of Life in a Population with Generalized Anxiety Disorder – Findings from the QUEST Study. En: Selek S, editor. *Different Views of Anxiety Disorders.* InTech; 2011.
604. Carl E, Witcraft SM, Kauffman BY, Gillespie EM, Becker ES, Cuijpers P, et al. Psychological and pharmacological treatments for generalized anxiety disorder (GAD): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cogn Behav Ther.* 2020;49(1):1-21, doi: 10.1080/16506073.2018.1560358.
605. Garakani A, Murrugh JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry.* 2020;11.
606. Hofmann SG, Wu JQ, Boettcher H, Sturm J. Effect of pharmacotherapy for anxiety disorders on quality of life: a meta-analysis. *Qual Life Res.* 2014;23(4):1141-53, doi: 10.1007/s11136-013-0573-8.
607. Wilson H, Mannix S, Oko-osi H, Revicki DA. The Impact of Medication on Health-Related Quality of Life in Patients with Generalized Anxiety Disorder. *CNS Drugs.* 2015;29(1):29-40, doi: 10.1007/s40263-014-0217-8.
608. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2019;393(10173):768-77, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31793-8.
609. Dzevlan A, Redzepagic R, Hadzisalihovic M, Curevac A, Masic E, Alisahovic-Gelo E, et al. Quality of Life Assessment in Antidepressant Treatment of Patients with Depression and/or Anxiety Disorder. *Mater Socio-Medica.* 2019;31(1):14-8, doi: 10.5455/msm.2019.31.14-18.
610. Wang S-M, Woo YS, Kim N-Y, Na H-R, Lim HK, Bahk W-M. Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020;18(3):423-33, doi: 10.9758/cpn.2020.18.3.423.
611. Tibrewal P, Looi JCL, Allison S, Bastiampillai T. Benzodiazepines for the long-term treatment of anxiety disorders? *The Lancet.* 2021;398(10295):119-20, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00934-X.
612. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2017;32(1):49-55, doi: 10.1097/YIC.000000000000147.
613. Álvarez E, Olivares JM, Carrasco JL, López-Gómez V, Rejas J. Clinical and economic outcomes of adjunctive therapy with pregabalin or usual care in generalized anxiety disorder patients with partial response to selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Gen Psychiatry.* 2015;14(1):2, doi: 10.1186/s12991-014-0040-0.
614. Wilmer MT, Anderson K, Reynolds M. Correlates of Quality of Life in Anxiety Disorders: Review of Recent Research. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(11):77, doi: 10.1007/s11920-021-01290-4.
615. Steiner AJ, Wright SM, Kuhn T, IsHak WW. Comorbid Social Phobia and Major Depressive Disorder: the Influence of Remission from Depression on Quality of Life and Functioning. *Appl Res Qual Life.* 2017;12(3):719-36, doi: 10.1007/s11482-016-9485-4.
616. World Health Organization. Schizophrenia. [accedido 5 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
617. Świtaj P, Anczewska M, Chrostek A, Sabariego C, Cieza A, Bickenbach J, et al. Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. *BMC Psychiatry.* 2012;12:193, doi: 10.1186/1471-244X-12-193.
618. Kane JM, Correll CU. Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(9):1115-24, doi: 10.4088/JCP.10r06264yel.
619. National Institute of Mental Health. *Mental Health Medications.* 2012.
620. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2019;394(10202):939-51, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
621. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(10):892-909, doi: 10.4088/jcp.v63n1007.

## REFERENCIAS

622. Acosta FJ, Bosch E, Sarmiento G, Juanes N, Caballero-Hidalgo A, Mayans T. Evaluation of noncompliance in schizophrenia patients using electronic monitoring (MEMS) and its relationship to sociodemographic, clinical and psychopathological variables. *Schizophr Res.* 2009;107(2-3):213-7, doi: 10.1016/j.schres.2008.09.007.
623. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M, et al. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2019;12(2):92-105, doi: 10.1016/j.rpsm.2018.03.006.
624. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry.* 2022;21(2):248-71, doi: 10.1002/wps.20994.
625. Lessem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, Feifel D, Allen MH, Fishman R, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry.* 2011;198(1):51-8, doi: 10.1192/bjp.bp.110.081513.
626. Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, Manning RA, Allen MH, Fishman RS, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord.* 2012;14(1):31-40, doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00975.x.
627. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Novel Drug Approvals for 2018. FDA; 2018.
628. Cruz MP. Aripiprazole Lauroxil (Aristada). *Pharm Ther.* 2016;41(9):556-9.
629. Lieberman JA, Davis RE, Correll CU, Goff DC, Kane JM, Tamminga CA, et al. ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biol Psychiatry.* 2016;79(12):952-61, doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.026.
630. Correll CU, Davis RE, Weingart M, Saillard J, O'Gorman C, Kane JM, et al. Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(4):349-58, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4379.
631. Potkin SG, Kunovac J, Silverman BL, Simmons A, Jiang Y, DiPetrillo L, et al. Efficacy and Safety of a Combination of Olanzapine and Samidorphan in Adult Patients With an Acute Exacerbation of Schizophrenia: Outcomes From the Randomized, Phase 3 ENLIGHTEN-1 Study. *J Clin Psychiatry.* 2020;81(2):19m12769, doi: 10.4088/JCP.19m12769.
632. Brissos S, Dias VV, Carita AI, Martínez-Arán A. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res.* 2008;160(1):55-62, doi: 10.1016/j.psychres.2007.04.010.
633. Yeh C-B, Huang Y-S, Tang C-S, Wang L-J, Chou W-J, Chou M-C, et al. Neurocognitive effects of aripiprazole in adolescents and young adults with schizophrenia. *Nord J Psychiatry.* 2014;68(3):219-24, doi: 10.3109/08039488.2013.799228.
634. Alonso J, Croudace T, Brown J, Gasquet I, Knapp MRJ, Suárez D, et al. Health-related quality of life (HRQL) and continuous antipsychotic treatment: 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2009;12(4):536-43, doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00495.x.
635. Hernández DOM, Martínez EOM, Izquierdo EYB. Trastorno Bipolar. Consideraciones clínicas y epidemiológicas. 2019;41(2):467-82.
636. Gaceta Medica. Más de un millón de personas en España padecen trastorno bipolar. *Gac Médica.* 2018, Disponible en: <https://gacetamedica.com/investigacion/mas-de-un-millon-de-personas-en-espana-padecen-trastorno-bipolar-fc1477777/>.
637. Janssen España. Trastorno Bipolar. [accedido 2 abril 2024]. Disponible en: <https://www.janssen.com/spain/salud/neurociencia/trastorno-bipolar>.
638. Oya K, Sakuma K, Esumi S, Hashimoto Y, Hatano M, Matsuda Y, et al. Efficacy and safety of lithium and lamotrigine for the maintenance treatment of clinically stable patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials with an enrichment design. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2019;39(3):241-6, doi: 10.1002/npr2.12056.
639. Maripuu M, Norrback K-F, Adolfsson R. Quality of life for patients diagnosed with bipolar disorder: Lifestyle and treatment. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2019;34:34-40, doi: 10.1016/j.npbr.2019.09.002.
640. Prajapati AR, Wilson J, Song F, Maidment I. Second-generation antipsychotic long-acting injections in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2018;20(8):687-96, doi: 10.1111/bdi.12707.
641. Keramatian K, Chakrabarty T, Yatham LN. Long-Acting Injectable Second-Generation/Atypical Antipsychotics for the Management of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2019;33(5):431-56, doi: 10.1007/s40263-019-00629-z.
642. Keramatian K, Chakrabarty T, Saraf G, Yatham LN. New Developments in the Use of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Bipolar Disorder: a Systematic Review of Recent Randomized Controlled Trials. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(7):39, doi: 10.1007/s11920-021-01252-w.
643. Haddad HW, Boardman E, Williams B, Mouhaffel R, Kaye AM, Kaye AD. Combination Olanzapine and Samidorphan for the Management of Schizophrenia and Bipolar 1 Disorder in Adults: A Narrative Review. *Health Psychol Res.* 2022;10(2):34224, doi: 10.52965/001c.34224.
644. Simonetti A, Koukopoulos AE, Kotzalidis GD, Janiri D, De Chiara L, Janiri L, et al. Stabilization Beyond Mood: Stabilizing Patients With Bipolar Disorder in the Various Phases of Life. *Front Psychiatry.* 2020;11.
645. Lorenzo-Luaces L, Amsterdam JD. Effects of venlafaxine versus lithium monotherapy on quality of life in bipolar II major depressive disorder: Findings from a double-blind randomized controlled trial. *Psychiatry Res.* 2018;259:455-9, doi: 10.1016/j.psychres.2017.11.025.
646. PhRMA. Medicines in Development for Mental Illness 2023 Drug List. [accedido 5 febrero 2024]. Disponible en: <https://phrma.org/resource-center/Topics/Medicines-in-Development/Medicines-in-Development-for-Mental-Illness-2023-Drug-List>.
647. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). New PhRMA Report: More than 160 medicines in development for mental illness. [accedido 5 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/new-phrma-report-more-than-160-medicines-in-development-for-mental-illness-301731277.html>.
648. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M, Machado MO, Stubbs B, Ajnakina O, et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):1-13, doi: 10.1038/s41398-020-0835-5.

## REFERENCIAS

649. Bartoli F, Carrà G. Focus on Peripheral Biomarkers of Mental Disorders. *Brain Sci.* 2022;12(6):756, doi: 10.3390/brainsci12060756.
650. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10291):2284-303, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.
651. Peñas E. El Libro Blanco del Párkinson en España. Aproximación, análisis y propuesta de futuro. 2015.
652. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health.* 2021;9.
653. Sociedad Española de Neurología. 11 de abril: Día Mundial del Parkinson El número de afectados por la enfermedad de Parkinson se duplicará en 20 años y se triplicará en 2050. 2018.
654. Pascual CA. El número de personas con párkinson en España supera las 160.000. *Newtral.* [accedido 6 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.newtral.es/numero-personas-parkinson-espana-enfermedad/20230411/>.
655. Tall P, Qamar MA, Batzu L, Leta V, Falup-Pecurariu C, Ray Chaudhuri K. Non-oral continuous drug delivery based therapies and sleep dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2023;130(11):1443-9, doi: 10.1007/s00702-023-02640-7.
656. NICE. First NICE-recommended treatment for Parkinson's set to benefit hundreds. NICE. [accedido 9 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/news/article/first-nice-recommended-treatment-for-parkinson-s-set-to-benefit-hundreds>.
657. Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(11):804-22, doi: 10.1038/nrd.2018.136.
658. Starkstein SE, Brockman S, Hayhow BD. Psychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(6):468-72, doi: 10.1097/YCO.0b013e3283577ed1.
659. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(10):757-63, doi: 10.1056/NEJM199903113401003.
660. Fernandez HH, Okun MS, Rodriguez RL, Malaty IA, Romrell J, Sun A, et al. Quetiapine improves visual hallucinations in Parkinson disease but not through normalization of sleep architecture: results from a double-blind clinical-polysomnography study. *Int J Neurosci.* 2009;119(12):2196-205, doi: 10.3109/00207450903222758.
661. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9916):533-40, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62106-6.
662. Boucherie DM, Duarte GS, Machado T, Faustino PR, Sampaio C, Rascol O, et al. Parkinson's Disease Drug Development Since 1999: A Story of Repurposing and Relative Success. *J Park Dis.* 2021;11(2):421-9, doi: 10.3233/JPD-202184.
663. Hauser RA, McDermott MP, Messing S, for the Parkinson Study Group. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(12):1756-60, doi: 10.1001/archneur.63.12.1756.
664. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16(3):448-58, doi: 10.1002/mds.1090.
665. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow C. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced parkinson disease: A clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol.* 2005;62(6):905-10, doi: 10.1001/archneur.62.6.905.
666. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(10):728-41, doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.09.005.
667. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VSC, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2015;30(4):500-9, doi: 10.1002/mds.26123.
668. Fasano A, García-Ramos R, Gurevich T, Jech R, Bergmann L, Sanchez-Solís O, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: long-term results from COSMOS. *J Neurol.* 2023;270(5):2765-75, doi: 10.1007/s00415-023-11615-3.
669. Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2007;22(10):1379-89; quiz 1523, doi: 10.1002/mds.21475.
670. Rodríguez-Violante M, Ospina-García N, Dávila-Avila NM, Cruz-Fino D, Cruz-Landero A de la, Cervantes-Arriaga A. Motor and non-motor wearing-off and its impact in the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(8):517-21, doi: 10.1590/0004-282X20180074.
671. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2014;29(2):229-37, doi: 10.1002/mds.25751.
672. Cattaneo C, Jost WH, Bonizzoni E. Long-Term Efficacy of Safinamide on Symptoms Severity and Quality of Life in Fluctuating Parkinson's Disease Patients. *J Park Dis.* 2020;10(1):89-97, doi: 10.3233/JPD-191765.
673. Takahashi M, Fujita M, Asai N, Saki M, Mori A. Safety and effectiveness of istradefylline in patients with Parkinson's disease: interim analysis of a post-marketing surveillance study in Japan. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(15):1635-42, doi: 10.1080/14656566.2018.1518433.
674. Ferreira JJ, Lees A, Rocha J-F, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):154-65, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00336-1.
675. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha J-F, McCrory M, et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(2):197-206, doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4703.
676. Ferreira JJ, Lees A, Rocha J-F, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P. Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions. *Eur J Neurol.* 2019;26(7):953-60, doi: 10.1111/ene.13914.

## REFERENCIAS

677. Nyholm D, Jost WH. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real-world experience and practical guidance. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864221108018, doi: 10.1177/17562864221108018.
678. Öthman M, Widman E, Nygren I, Nyholm D. Initial Experience of the Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel in Clinical Practice. *J Pers Med.* 2021;11(4):254, doi: 10.3390/jpm11040254.
679. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, Fisseha N, Fung VS, Jeong A, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(12):1099-109, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00400-8.
680. Nakmode DD, Day CM, Song Y, Garg S. The Management of Parkinson's Disease: An Overview of the Current Advancements in Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics.* 2023;15(5):1503, doi: 10.3390/pharmaceutics15051503.
681. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurología.* 2017;32(2):113-9, doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.026.
682. Pérez Carmona N, Fernández Jover E, Pérez Sempere Á. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol.* 2019;69(01):32, doi: 10.33588/rn.6901.2018477.
683. Sociedad Española de Neurología (SEN). 30 de mayo: Día Mundial de la Esclerosis Múltiple La esclerosis múltiple afecta a más de 2,8 millones de personas en todo el mundo. 2023.
684. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2020;26(14):1816-21, doi: 10.1177/1352458520970841.
685. García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, De Pedro-Cuesta J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: a systematic review. *Neurol Engl Ed.* 2022:S2173580822001778, doi: 10.1016/j.nrleng.2022.02.004.
686. WHO. Neurological disorders: public health challenges. Geneva: World Health Organization; 2006.
687. Melamed E, Lee M. Multiple Sclerosis and Cancer: The Ying-Yang Effect of Disease Modifying Therapies. *Front Immunol.* 2020;10:2954, doi: 10.3389/fimmu.2019.02954.
688. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. 2007.
689. EMA. Betaferon. [accedido 4 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betaferon>.
690. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, Thompson A, Hartung H-P. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *J Neurol.* 2024;271(1):105-15, doi: 10.1007/s00415-023-11969-8.
691. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996;39(3):285-94, doi: 10.1002/ana.410390304.
692. Liu C, Blumhardt LD. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(4):451-6.
693. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *The Lancet.* 2003;361(9357):545-52.
694. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler.* 2000;6(4):255-66, doi: 10.1177/13524585000600407.
695. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol.* 2013;260(9):2297-305, doi: 10.1007/s00415-013-6954-7.
696. Mirabella M, Prosperini L, Lucchini M, Boffa L, Borriello G, Buscarinu MC, et al. Safety and Efficacy of Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis: An Italian, Multicenter, Real-World Study. *CNS Drugs.* 2018;32(10):963-70, doi: 10.1007/s40263-018-0543-3.
697. Hestvik ALK, Frederiksen JL, Nielsen HH, Torkildsen Ø, Eek C, Huang-Link Y, et al. Real-world study of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with Teriflunomide in Nordic countries: Quality-Of-Life, efficacy, safety and adherence outcomes. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;63:103892, doi: 10.1016/j.msard.2022.103892.
698. Ng HS, Zhu F, Kingwell E, Yao S, Ekuma O, Evans C, et al. Disease-Modifying Drugs for Multiple Sclerosis and Association With Survival. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2022;9(5):e200005, doi: 10.1212/NXI.000000000200005.
699. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-16, doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3.
700. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401, doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
701. Barrero F, Mallada-Frechin J, Martínez-Ginés ML, Marzo ME, Meca-Lallana V, Izquierdo G, et al. Spanish real-world experience with fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: MS NEXT study. *PLOS ONE.* 2020;15(4):e0230846, doi: 10.1371/journal.pone.0230846.
702. Voge NV, Alvarez E. Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future. *Biomedicines.* 2019;7(1):20, doi: 10.3390/biomedicines7010020.
703. Hersh CM, Kieseier B, de Moor C, Miller DM, Campagnolo D, Williams JR, et al. Impact of natalizumab on quality of life in a real-world cohort of patients with multiple sclerosis: Results from MS PATHS. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* 2021;7(2):20552173211004634, doi: 10.1177/20552173211004634.
704. Manchon E, Laplaud D, Vukusic S, Labauge P, Moreau T, Kobelt G, et al. Efficacy, safety and patient reported outcomes in patients with active relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab: Final results from the PRO-MSACTIVE study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;68:104109, doi: 10.1016/j.msard.2022.104109.

## REFERENCIAS

- 705.** Kappos L, Cohen JA, Gold R, de Sèze J, Robertson D, Wiendl H, et al. Five-Year Efficacy Outcomes of Ofatumumab in Relapsing MS Patients: Insights From ALITHIOS Open-label Extension Study. 2023.
- 706.** EMA. Mayzent: Pending EC decision. [accedido 18 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/mayzent>.
- 707.** Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2018;391(10127):1263-73, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
- 708.** EMA. Ficha Técnica - Siponimod. 2020.
- 709.** Silva C, Bandeiras C, Laires PA. PND27 Modelling LONG-TERM Health Benefits of Siponimod in ACTIVE Secondary Progressive Multiple Sclerosis in Portugal. *Value Health*. 2020;23:S627, doi: 10.1016/j.jval.2020.08.1352.
- 710.** EMA. Zeposia (ozanimod) - EPAR. [accedido 1 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeposia>.
- 711.** EMA. Ponvory (ponesimod) - EPAR. [accedido 28 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ponvory>.
- 712.** Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1021-33, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8.
- 713.** Fronza M, Lorefice L, Frau J, Cocco E. An Overview of the Efficacy and Safety of Ozanimod for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:1993-2004, doi: 10.2147/DDDT.S240861.
- 714.** Ficha técnica Zeposia (ozanimod). s. f.
- 715.** Ficha técnica Ponvory (ponesimod). s. f.
- 716.** Cree BA, Selmaj KW, Steinman L, Comi G, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. *Mult Scler J*. 2022;28(12):1944-62, doi: 10.1177/13524585221102584.
- 717.** Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M, Liu Y, Petracca M, Cocozza S, et al. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2021;27(3):420-9, doi: 10.1177/1352458520918375.
- 718.** Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. 2023;13(1):47-70, doi: 10.2217/nmt-2021-0058.
- 719.** Rheumatoid Arthritis Symptoms, Treatment, Diet, Medication. [accedido 6 marzo 2024]. Disponible en: [http://www.medicinenet.com/rheumatoid\\_arthritis/article.htm](http://www.medicinenet.com/rheumatoid_arthritis/article.htm).
- 720.** Muñetón GA, Quintana G. La epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol*. 2015;22(3):145-7, doi: 10.1016/j.rcreu.2015.09.001.
- 721.** Organización Mundial de la Salud. Rheumatoid arthritis. [accedido 12 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rheumatoid-arthritis>.
- 722.** Malm K, Bergman S, Andersson ML, Bremander A, Larsson I. Quality of life in patients with established rheumatoid arthritis: A phenomenographic study. *SAGE Open Med*. 2017;5:2050312117713647, doi: 10.1177/2050312117713647.
- 723.** RA Life Expectancy: Does Rheumatoid Arthritis Affect Life Span? - RheumatoidArthritis.org. <https://www.rheumatoidarthritis.org/ra/prognosis/life-expectancy/>. [accedido 2 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.rheumatoidarthritis.org/ra/prognosis/life-expectancy/>.
- 724.** Black RJ, Cross M, Haile LM, Culbreth GT, Steinmetz JD, Hagins H, et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(10):e594-610, doi: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4.
- 725.** Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep*. 2020;10:21551, doi: 10.1038/s41598-020-76511-6.
- 726.** Patel JP, Konanur Srinivasa NK, Gande A, Anusha M, Dar H, Bajji DB. The Role of Biologics in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cureus*. s. f.;15(1):e33293, doi: 10.7759/cureus.33293.
- 727.** Burmester GR, Bijlsma JWW, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):443-8, doi: 10.1038/nrrheum.2017.95.
- 728.** American College of Rheumatology. Artritis Reumatoide. [accedido 4 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Artritis-Reumatoide>.
- 729.** Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol*. 2016;32(Supplement C):29-33, doi: 10.1016/j.cbpa.2016.03.006.
- 730.** Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. Edición 2019. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2019.
- 731.** Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148(2):124-34.
- 732.** Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Vollenhoven R van, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37, doi: 10.1002/art.21519.
- 733.** Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G-R, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):415-21, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021.

## REFERENCIAS

- 734.** Kotak S, Mardekian J, Horowicz-Mehler N, Shah A, Burgess A, Kim J, et al. Impact of Etanercept Therapy on Disease Activity and Health-Related Quality of Life in Moderate Rheumatoid Arthritis Patients Population from a National British Observational Cohort. *Value Health*. 2015;18(6):817-23, doi: 10.1016/j.jval.2015.05.005.
- 735.** Nikiphorou E, Jacklin H, Bosworth A, Jacklin C, Kiely P. Disease impact of rheumatoid arthritis in patients not treated with advanced therapies; survey findings from the National Rheumatoid Arthritis Society. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(1):rkaa080, doi: 10.1093/rap/rkaa080.
- 736.** Feist E, Baraliakos X, Behrens F, Thaçi D, Klopsch T, Plenske A, et al. Effectiveness of Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Real-World Data from the German Non-interventional Study ADEQUATE with Focus on Treat-to-Target and Patient-Reported Outcomes. *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):621-635, doi: 10.1007/s40744-021-00418-5.
- 737.** FDA. HUMIRA (adalimumab), full prescribing information. [accedido 7 marzo 2024]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatf-da\\_docs/label/2002/adalabb123102LB.htm#clin,%202002](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatf-da_docs/label/2002/adalabb123102LB.htm#clin,%202002).
- 738.** Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *The Lancet*. 2008;372(9636):375-82.
- 739.** Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *The BMJ*. 2016;353:i1777, doi: 10.1136/bmj.i1777.
- 740.** Luo Y, Chalkou K, Funada S, Salanti G, Furukawa TA. Estimating Patient-Specific Relative Benefit of Adding Biologics to Conventional Rheumatoid Arthritis Treatment: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2321398, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21398.
- 741.** Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatol Oxf Engl*. 2018;57(8):1423-31, doi: 10.1093/rheumatology/key121.
- 742.** Wu Z-P, Zhang P, Bai J-Z, Liang Y, He J-S, Wang J-C. Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2449-59, doi: 10.3892/etm.2018.6495.
- 743.** Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2018;391(10139):2503-12, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2.
- 744.** McCarty D, Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(3):61-7, doi: 10.1177/1759720X17752037.
- 745.** Tony H-P, Feist E, Aries PM, Zinke S, Krüger K, Ahlers J, et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol Adv Pract*. 2022;6(1):rkac002, doi: 10.1093/rap/rkac002.
- 746.** Sholter D, Wu J, Jia B, Zhang H, Griffing K, Birt J, et al. Maintenance of Patient-Reported Outcomes in Baricitinib-Treated Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis: Post Hoc Analyses from Two Phase 3 Trials. *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):541-53, doi: 10.1007/s40744-021-00415-8.
- 747.** Ministerio de Sanidad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant®) en artritis reumatoide. 2017.
- 748.** Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):263, doi: 10.1186/s13075-019-2059-8.
- 749.** Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35-45, doi: 10.1002/art.10697.
- 750.** Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J, et al. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(1):185-98, doi: 10.1185/030079905X65510.
- 751.** St. Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3432-43, doi: 10.1002/art.20568.
- 752.** Reyes JM, Gutierrez MV, Madariaga H, Otero W, Guzman R, Izquierdo J, et al. Patient-reported outcomes in RA patients treated with tofacitinib or bDMARDs in real-life conditions in two Latin American countries. *Reumatol Clínica*. 2023;19(6):319-27, doi: 10.1016/j.reuma.2023.02.005.
- 753.** Tachkov K, Boyadzhieva V, Stoilov N, Mitov K, Petrova G. Is There a Symmetry in Disease Control and Quality of Life of Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biological Therapy? *Symmetry*. 2021;13(4):538, doi: 10.3390/sym13040538.
- 754.** Blanco FJ, Rubio-Romero E, Sanmartí R, Díaz-Torné C, Talavera P, Dunkel J, et al. Clinical, Patient-Reported, and Ultrasound Outcomes from an Open-Label, 12-week Observational Study of Certolizumab Pegol in Spanish Patients with Rheumatoid Arthritis with or without Prior Anti-TNF Exposure. *Reumatol Clínica*. 2018;16(5):345-52, doi: 10.1016/j.reuma.2018.07.009.
- 755.** Marenco de la Fuente JL, Solís Díaz R. Antagonistas del TNF. Nuevos datos de eficacia. *Reumatol Clínica*. 2009;5:71-6, doi: 10.1016/j.reuma.2008.12.005.
- 756.** Smolen JS, Han C, Van Der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):716-22, doi: 10.1002/art.21661.

## REFERENCIAS

757. Kaeley GS, MacCarter DK, Goyal JR, Liu S, Chen K, Griffith J, et al. Similar Improvements in Patient-Reported Outcomes Among Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Two Different Doses of Methotrexate in Combination with Adalimumab: Results From the MUSICA Trial. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):123-34, doi: 10.1007/s40744-018-0105-7.
758. Yelin E, Trupin L, Katz P, Lubeck D, Rush S, Wanke L. Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3046-54, doi: 10.1002/art.11285.
759. Tesser J, Gül A, Olech E, Oelke K, Lukic T, Kwok K, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis by previous treatment: post hoc analysis of phase II/III trials. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):214, doi: 10.1186/s13075-023-03154-z.
760. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *The Lancet*. 2021;398(10315):1984-96, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01255-1.
761. McIntosh SM, Kerut C, Hollenshead PP, Askins DH, Mansourian K, Palowsky ZR, et al. Golimumab for Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Psoriatic Arthritis: Pharmacologic and Clinical Considerations. *Life*. 2023;13(7):1601, doi: 10.3390/life13071601.
762. Zhang Y, Lu N, Peloquin C, Dubreuil M, Neogi T, Aviña-Zubieta JA, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):408-13, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209058.
763. Almutairi KB, Inderjeeth CA, Preen DB, Keen HI, Nossent JC. Mortality Trends Among Patients with Rheumatoid Arthritis in Western Australia. *Rheumatol Ther*. 2023;10(4):1021-37, doi: 10.1007/s40744-023-00562-0.
764. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1554-1573.e12, doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.001.
765. Shams S, Martinez JM, Garcia G, Hell JW, Ashouri JF. The Therapeutic Landscape of Rheumatoid Arthritis: Current State and Future Directions. *Front Pharmacol*. 2021;12, doi: 10.3389/fphar.2021.680043.
766. Luelmo J, Gratacos J, Moreno Martínez-Losa M, Ribera M, Romani J, Calvet J, et al. Multidisciplinary Psoriasis and Psoriatic Arthritis Unit: Report of 4 years' Experience. *Actas Dermo-Sifiligráficas Engl Ed*. 2014;105(4):371-7, doi: 10.1016/j.adengl.2013.10.010.
767. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet*. 2021;397(10281):1301-15, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
768. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):343-50, doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.001.
769. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509, doi: 10.1056/NEJMra0804595.
770. SEFH. SECUKINUMAB en psoriasis en placas de moderada a grave - Informe GENESIS-SEFH. 2015.
771. Nabieva K, Vender R. Quality of Life and Body Region Affected by Psoriasis: A Systematic Review. *Actas Dermo-Sifiligráficas*. 2022;114(1):33-8, doi: 10.1016/j.ad.2022.07.021.
772. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermo-Sifiligráficas*. 2014;105(5):504-9, doi: 10.1016/j.ad.2013.12.008.
773. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):27-40, doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.057.
774. Lee H-J, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13313, doi: 10.3390/ijms241713313.
775. Emmanuel T, Ignatov B, Bertelsen T, Litman T, Nielsen MM, Brent MB, et al. Secukinumab and Dead Sea Climatotherapy Impact Resolved Psoriasis Skin Differently Potentially Affecting Disease Memory. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):6086, doi: 10.3390/ijms25116086.
776. Pathirana D, Ormerod A, Saiaj P, Smith C, Spuls P, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1-70, doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x.
777. Strober BE, van der Walt JM, Armstrong AW, Bourcier M, Carvalho AVE, Chouela E, et al. Clinical Goals and Barriers to Effective Psoriasis Care. *Dermatol Ther*. 2019;9(1):5-18, doi: 10.1007/s13555-018-0279-5.
778. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00032, doi: 10.2340/00015555-3386.
779. Ahmed SS, Manchanda Y, De A, Das S, Kumar R. Topical Therapy in Psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2023;68(4):437-45, doi: 10.4103/ijid.ijid\_422\_23.
780. Ighani A, Partridge ACR, Shear NH, Lynde C, Gulliver WP, Sibbald C, et al. Comparison of Management Guidelines for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Review of Phototherapy, Systemic Therapies, and Biologic Agents. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(2):204-21, doi: 10.1177/1203475418814234.
781. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Puig L, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2021, doi: 10.1007/s13555-021-00511-1.
782. CHMP. Summary of positive opinion for bimekizumab. European Medicines Agency. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-bimzelx\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-bimzelx_en.pdf).
783. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10273):475-86, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00126-4.
784. Elewski BE, Lebwohl MG, Anadkat MJ, Barker J, Ghoreschi K, Imafuku S, et al. Rapid and sustained improvements in Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment scores with spesolimab for treatment of generalized pustular psoriasis flares in the randomized, placebo-controlled Efficacy 1 study. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(1):36-44, doi: 10.1016/j.jaad.2023.02.040.

## REFERENCIAS

785. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):29-39, doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.002.
786. Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, Torres T. Tapinarof for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2022;35(12):e15931, doi: 10.1111/dth.15931.
787. Ryan C, Puig L, Zema C, Thompson EH, Yang M, Wu E, et al. The impact of achieving and maintaining near-complete or complete skin clearance on patient quality of life in moderate-to-severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):169-72, doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.032.
788. Boswell ND, Cook MK, Balogh EA, Feldman SR. The impact of complete clearance and almost complete clearance of psoriasis on quality of life: a literature review. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(4):699-706, doi: 10.1007/s00403-022-02420-5.
789. Chellet R, Oakley A, Mitchell G, McGivern M. Autoimmune diseases in dermatology. 2019, Disponible en: <https://dermnetnz.org/topics/autoimmune-diseases-in-dermatology>.
790. Alaibac M. Immune-Mediated Skin Diseases: Future Therapeutic Perspectives. *Medicina (Mex).* 2023;59(10):1787, doi: 10.3390/medicina59101787.
791. McInnes IB, Gravelle EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(10):680-6, doi: 10.1038/s41577-021-00603-1.
792. Li C, Hu Y, Mu Z, Shi L, Sun X, Wang X, et al. Comparison of various excimer laser (EL) combination therapies for vitiligo: a systematic review and network meta-analysis. *J Dermatol Treat.* 2024;35(1):2302064, doi: 10.1080/09546634.2024.2302064.
793. AEDV. El 2% de la población padece vitiligo - AEDV. *Acad Esp Dermatol Venereol.* 2015, Disponible en: <https://aedv.es/comunicacion/notas-de-prensa/el-2-de-la-poblacion-padece-vitiligo/>.
794. Ehsan M, Rehman AU, Ayyan M, Cheema HA, Ahmad TZ, Mustafa B, et al. Efficacy and safety of topical ruxolitinib cream for the treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(1):350-3, doi: 10.1111/jocd.15921.
795. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Atopic Dermatitis. [accedido 8 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/health-topics/atopic-dermatitis>.
796. Mora-Fernández V, Mercader García P, Borrego Hernando L, González Pérez R, Córdoba Guijarro S, Giménez Arnau A, et al. Perfil epidemiológico, clínico, y alérgico en pacientes con dermatitis atópica y dermatitis de las manos. Evaluación del Registro Español de Dermatitis de Contacto (REIDAC). *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2022;113(3):236-43, doi: 10.1016/j.ad.2021.10.002.
797. Cleveland Clinic. Atopic Dermatitis: What It Is, Symptoms, Causes & Treatment. [accedido 8 febrero 2024]. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24299-atopic-dermatitis>.
798. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):623-33, doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.042.
799. Simpson EL, Lockshin B, Lee LW, Chen Z, Daoud M, Korotzer A. Real-World Effectiveness of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Atopic Dermatitis: 2-Year Interim Data from the PROSE Registry. *Dermatol Ther.* 2024;14(1):261-70, doi: 10.1007/s13555-023-01061-4.
800. Papp K, Szepietowski JC, Kirciak L, Toth D, Eichenfield LF, Forman SB, et al. Long-term safety and disease control with ruxolitinib cream in atopic dermatitis: Results from two phase 3 studies. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(5):1008-16, doi: 10.1016/j.jaad.2022.09.060.
801. Zheng H, Chen Y, Xu Y, Deng X. Efficacy and safety of abrocitinib for the treatment of adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: update of a living systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol EJD.* 2023;33(5):530-43, doi: 10.1684/ejd.2023.4557.
802. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, Kamsteeg M, Haeck I, Van Lynden-van Nes AMT, et al. Real-world Experience of Abrocitinib Treatment in Patients with Atopic Dermatitis and Hand Eczema: Up to 28-week Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv19454, doi: 10.2340/actadv.v104.19454.
803. Silverberg JI, Knapp KD, Munoz B, Crawford JM, Calimlim B, Grada A, et al. The role of itch resolution and skin clearance in patient-reported atopic dermatitis severity and quality of life: real-world insights from TARGET-DERM AD. *Br J Dermatol.* 2023;188(Supplement\_3):ljad162.041, doi: 10.1093/bjd/ljad162.041.
804. Oakley A. Cutaneous lupus erythematosus. [accedido 8 febrero 2024]. Disponible en: <https://dermnetnz.org/topics/cutaneous-lupus-erythematosus>.
805. Martínez Ávila MC, Almanza Hurtado AJ, Rodríguez Blanco JD, Rodríguez Yáñez T, Daza Arnedo R, Aroca Martínez G. Lupus nephritis, an update. *Rev Colomb Reumatol Engl Ed.* 2023;30(3):250-61, doi: 10.1016/j.rcrue.2023.07.003.
806. Biggers A, Nichols H. Lupus and life expectancy: Effects on the body and living with lupus. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/314431>.
807. Campbell P. Belimumab Provides Benefit in Cutaneous Lupus Erythematosus, With or Without SLE. HCP Live. [accedido 9 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.hcplive.com/view/belimumab-provides-benefit-in-cutaneous-lupus-erythematosus-with-or-without-sle>.
808. Kneeland R, Montes D, Endo J, Shields B, Bartels C, Garg S. Significant Improvement in Cutaneous Lupus Erythematosus with or Without Systemic Lupus Erythematosus with Belimumab Use – a Systematic Review and Meta-Analysis. *ACR Meeting Abstracts.* 2022.
809. EMA. Información general sobre anifrolumab y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. 2022.
810. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1559-65, doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.183.

## REFERENCIAS

- 811.** British Association of Dermatologists. Nodular prurigo. [accedido 8 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.bad.org.uk/pils/nodular-prurigo/>.
- 812.** Bonavitacola J. Review Explores Potential Treatments for Prurigo Nodularis. AJMC. [accedido 9 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ajmc.com/view/review-explores-potential-treatments-for-prurigo-nodularis>.
- 813.** Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med.* 2023;29(5):1180-90, doi: 10.1038/s41591-023-02320-9.
- 814.** Bruner LP, White AM, Proksell S. Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Off Pract.* 2023;50(3):411-27, doi: 10.1016/j.pop.2023.03.009.
- 815.** Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust.* 2018;209(7):318-23, doi: 10.5694/mja17.01001.
- 816.** Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol WJG.* 2006;12(30):4819-31, doi: 10.3748/wjg.v12.i30.4819.
- 817.** Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(46):7227-36, doi: 10.3748/wjg.v11.i46.7227.
- 818.** Cabré E, Domènech E, Rothfuss K, Stange E, Herrlinger K. Capítulo34. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica.* 2a edición; 2012.
- 819.** Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1228-33, doi: 10.1056/NEJM199011013231802.
- 820.** Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current Management of Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res GCR.* 2011;4(2):53-61.
- 821.** Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open.* 2023;13(3):e065186, doi: 10.1136/bmjopen-2022-065186.
- 822.** Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med.* 2021;10(13):2885, doi: 10.3390/jcm10132885.
- 823.** Brunet E, Roig-Ramos C, Vela E, Clèries M, Melcarne L, Villòria A, et al. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis. *Ann Med.* 2018;50(7):613-9, doi: 10.1080/07853890.2018.1523550.
- 824.** Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Off Pract.* 2017;44(4):673-92, doi: 10.1016/j.pop.2017.07.010.
- 825.** Kuhbacher T, Fölsch U. Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2007;13(8):1149-55, doi: 10.3748/wjg.v13.i8.1149.
- 826.** European Medicines Agency. Search Inflammatory Bowel Diseases. [accedido 12 marzo 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema\\_search\\_categories%3A83&f%5B1%5D=ema\\_therapeutic\\_area\\_mesh%3AInflammatory%20Bowel%20Diseases&landing\\_from=73303](https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_categories%3A83&f%5B1%5D=ema_therapeutic_area_mesh%3AInflammatory%20Bowel%20Diseases&landing_from=73303).
- 827.** Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(5):341-8, doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.009.
- 828.** Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76, doi: 10.1056/NEJMoa050516.
- 829.** Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, Menchén L, Arribas J, Sierra M, et al. Clinical Outcomes of Golimumab as First, Second or Third Anti-TNF Agent in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(8):1394-402, doi: 10.1097/MIB.0000000000001144.
- 830.** Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(11-12):1174-85, doi: 10.1111/apt.15005.
- 831.** Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10292):2372-84, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00666-8.
- 832.** Chaparro M, Garre A, Mesonero F, Rodríguez C, Barreiro-de Acosta M, Martínez-Cadilla J, et al. Tofacitinib in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence From the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis.* 2021;15(1):35-42, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa145.
- 833.** Feagan BG, Patel H, Colombel J-F, Rubin DT, James A, Mody R, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):264-75, doi: 10.1111/apt.13852.
- 834.** Sands BE, Feagan BG, Hunter Gible T, Traxler KA, Morris N, Eastman WJ, et al. Mirikizumab Improves Quality of Life in Patients With Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Phase 3 LUCENT-1 Induction and LUCENT-2 Maintenance Studies. *Crohns Colitis 360.* 2023;5(4):otad070, doi: 10.1093/crocol/otad070.
- 835.** Vermeire S, Rutgeerts P. Novel Biological Strategies in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(suppl 1):S44-51, doi: 10.1097/00054725-200402001-00010.
- 836.** Hanauer SB. Turning traditional treatment strategies on their heads: Current evidence for «step-up» versus «top-down». *Rev Gastroenterol Disord.* 2007;7(SUPPL. 2):S17-22.
- 837.** Löwenberg M, Peppelenbosch M, Hommes D. Biological Therapy in the Management of Recent-Onset Crohn's Disease: Why, When and How? *Drugs.* 2006;66(11):1431-9, doi: 10.2165/00003495-200666110-00002.

## REFERENCIAS

- 838.** Hinojosa J, Gomollón F, García S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(4):409-18, doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03232.x.
- 839.** Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Gutiérrez A, Antolín B, Huguet J m., et al. Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(3):278-88, doi: 10.1111/apt.15371.
- 840.** Chaparro M, Baston-Rey I, Fernández-Salgado E, González García J, Ramos L, Diz-Lois Palomares MT, et al. Long-Term Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Crohn's Disease Patients: The SUSTAIN Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(11):1725-36, doi: 10.1093/ibd/izab357.
- 841.** De Vos M, Dhooghe B, Vermeire S, Louis E, Mana F, Elewaut A, et al. Efficacy of vedolizumab for induction of clinical response and remission in patients with moderate to severe inflammatory bowel disease who failed at least two TNF antagonists. *United Eur Gastroenterol J.* 2018;6(3):439-45, doi: 10.1177/2050640617722310.
- 842.** Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2018;53(9):1048-64, doi: 10.1007/s00535-018-1480-0.
- 843.** Ministerio de Sanidad. Resultados del tratamiento de los pacientes con fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn con darvadstrocel (alofisel®) registrados en Valtermed. 2022.
- 844.** Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet Lond Engl.* 2022;399(10340):2031-46, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00466-4.
- 845.** Avedillo-Salas A, Corral-Cativiela S, Fanlo-Villacampa A, Vicente-Romero J. The Efficacy and Safety of Biologic Drugs in the Treatment of Moderate-Severe Crohn's Disease: A Systematic Review. *Pharmaceuticals.* 2023;16(11):1581, doi: 10.3390/ph16111581.
- 846.** Casellas F, Herrera de Guise C, Robles V, Torrejón A, Navarro E, Borrull N. Normalización a largo plazo de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Crohn con terapia de mantenimiento con adalimumab. *Enferm Inflammatoria Intest Al Día.* 2015;14(1):5-10, doi: 10.1016/j.eii.2014.12.001.
- 847.** Louis E, Löfberg R, Reinisch W, Camez A, Yang M, Pollack PF, et al. Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect costs in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the CARE trial. *J Crohns Colitis.* 2013;7(1):34-43, doi: 10.1016/j.crohns.2012.02.017.
- 848.** Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao L-L, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(8):883-95, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy055.
- 849.** Thomas PWA, den Broeder N, Derikx M, Kievit W, West RL, Russel MGVM, et al. Impact of Biological Therapies and Tofacitinib on Real-world Work Impairment in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(12):1813-20, doi: 10.1093/ibd/izac002.
- 850.** Marín-Jiménez I, Acosta MB, Esteve M, Castro-Laria L, García-López S, Ceballos D, et al. Rapidity of clinical response to adalimumab and improvement of quality of life in luminal Crohn's disease: RAPIDA study. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(3):165-76, doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.04.010.
- 851.** Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z, on behalf of Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain.* 2020;21(1):137, doi: 10.1186/s10194-020-01208-0.
- 852.** Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol.* 2022;12:800605, doi: 10.3389/fneur.2021.800605.
- 853.** Sociedad Española de Neurología. 12 de septiembre: Día Europeo de Acción contra la Migraña La migraña es la tercera enfermedad más frecuente del mundo y la segunda causa de discapacidad. 2022.
- 854.** Burk CT, Gilderman A, Salas J, Berenbeim D, Nichol MB. The Impact of an Over-the-Counter Migraine Medication Program on Quality of Life. *Headache J Head Face Pain.* 2003;43(3):191-201, doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03042.x.
- 855.** Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia.* 2011;31(3):301-15.
- 856.** Abel H. Migraine headaches: Diagnosis and management. *Optom - J Am Optom Assoc.* 2009;80(3):138-48, doi: 10.1016/j.optm.2008.06.008.
- 857.** Vo P, Fang J, Bilitou A, Laflamme AK, Gupta S. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain.* 2018;19(1):82, doi: 10.1186/s10194-018-0907-6.
- 858.** Shimizu T, Sakai F, Miyake H, Sone T, Sato M, Tanabe S, et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J Headache Pain.* 2021;22(1):29, doi: 10.1186/s10194-021-01243-5.
- 859.** Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R, et al. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. *Rev Clínica Esp.* 2007;207(4):190-3, doi: 10.1157/13101849.
- 860.** Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(12):1307-17, doi: 10.1080/14712598.2019.1671350.
- 861.** Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología.* 2019:S0213485319300751, doi: 10.1016/j.nrl.2019.03.013.
- 862.** Mínguez-Olaondo A, López-Bravo A, Quintas S, Nieves-Castellanos C, Layos-Romero A, Belvís R, et al. [New therapeutic era for migraine attacks with recently approved monoclonal antibodies, ditans and gepants]. *Rev Neurol.* 2024;78(2):47-57, doi: 10.33588/rn.7802.2023176.
- 863.** Medical News Today. The history of migraine treatments. [accedido 14 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/migraine-treatments-history>.

## REFERENCIAS

- 864.** Barrientos N, Chana P. Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine headaches: a preliminary study. *J Headache Pain.* 2003;4(3):146-51.
- 865.** Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache J Head Face Pain.* 2000;40(6):445-50.
- 866.** Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener H-C, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(9):996-1001, doi: 10.1136/jnnp-2013-307149.
- 867.** Matharu M, Halker R, Pozo-Rosich P, DeGryse R, Manack Adams A, Aurora SK. The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PRE-EMPT 56-week pooled analysis. *J Headache Pain.* 2017;18(1):78, doi: 10.1186/s10194-017-0784-4.
- 868.** Ahmed F, Gaul C, García-Monco JC, Sommer K, Martelletti P, on behalf of the REPOSE Principal Investigators. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain.* 2019;20(1):26, doi: 10.1186/s10194-019-0976-1.
- 869.** Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús M, Hernández-Beltrán N, Jurado-Cobo C, González-Oria C, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):411-6, doi: 10.1111/ene.13523.
- 870.** Onan D, Bentivegna E, Martelletti P. OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Investigation of Its Effects on Disability, Headache and Neck Pain Intensity. *Toxins.* 2023;15(1):29, doi: 10.3390/toxins15010029.
- 871.** European Medicines Agency. Aimovig (erenumab) EPAR. Product information. [accedido 8 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>.
- 872.** European Medicines Agency. Emgality (galcanezumab). EPAR. Product information. [accedido 4 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>.
- 873.** European Medicines Agency. Ajovy (fremanezumab). EPAR. Product information. [accedido 20 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>.
- 874.** Urits I, Jones MR, Gress K, Charipova K, Fiocchi J, Kaye AD, et al. CGRP Antagonists for the Treatment of Chronic Migraines: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(5):29, doi: 10.1007/s11916-019-0768-y.
- 875.** Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, Aurora SK, Láinez MJA. Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *J Headache Pain.* 2018;19(1):121, doi: 10.1186/s10194-018-0951-2.
- 876.** Yalınay Dikmen P, Baykan B, Uludüz D, Özge A, Ilgaz Aydınlar E, Polat B, et al. Real-life experiences with galcanezumab and predictors for treatment response in Turkey. *BMC Neurol.* 2023;23:418, doi: 10.1186/s12883-023-03467-1.
- 877.** Silberstein SD, Cohen JM, Yang R, Gandhi SK, Du E, Jann AE, et al. Treatment benefit among migraine patients taking fremanezumab: results from a post hoc responder analysis of two placebo-controlled trials. *J Headache Pain.* 2021;22(1):2, doi: 10.1186/s10194-020-01212-4.
- 878.** Garza I, Swanson JW. Prophylaxis of migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006;2(3):281-91.
- 879.** Diener H-C, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol Lond.* 2007;6(12):1054-62.
- 880.** Garcia-Monco JC, Foncea N, Bilbao A, Ruiz de Velasco I, Gomez-Beldarrain M. Impact of preventive therapy with nadolol and topiramate on the quality of life of migraine patients. *Cephalalgia Int J Headache.* 2007;27(8):920-8, doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01367.x.
- 881.** Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Pharmacologic prevention of migraine. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2023;195(5):E187-92, doi: 10.1503/cmaj.221607.
- 882.** Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, Steinicke M, et al. Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain.* 2021;22(1):158, doi: 10.1186/s10194-021-01368-7.
- 883.** Chaushev N, Milanov I. Impact of migraine and migraine treatment on patient's capacity to work and quality of life. *J Clin Med.* 2009;2(3):26-31.
- 884.** Raggi A, Leonardi M, Bussone G, D'Amico D. A 3-Month Analysis of Disability, Quality of Life, and Disease Course in Patients With Migraine. *Headache J Head Face Pain.* 2013;53(2):297-309, doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02279.x.
- 885.** D'Amico D, Solari A, Usai S, Santoro P, Bernardoni P, Frediani F, et al. Improvement in quality of life and activity limitations in migraine patients after prophylaxis. A prospective longitudinal multicentre study. *Cephalalgia.* 2006;26(6):691-6.
- 886.** Dodick DW, Silberstein S, Saper J, Freitag FG, Cady RK, Rapoport AM, et al. The Impact of Topiramate on Health-Related Quality of Life Indicators in Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain.* 2007;47(10):1398-408.
- 887.** Mushet GR, Miller D, Clements B, Pait G, Gutterman DL. Impact of Sumatriptan on Workplace Productivity, Nonwork Activities, and Health-Related Quality of Life Among Hospital Employees With Migraine. *Headache J Head Face Pain.* 1996;36(3):137-43.
- 888.** Santanello NC, Polis AB, Hartmaier SL, Kramer MS, Block GA, Silberstein SD. Improvement in migraine-specific quality of life in a clinical trial of rizatriptan. *Cephalalgia.* 1997;17(8):867-72.
- 889.** Láinez M, López A, Pascual A. Effects on productivity and quality of life of rizatriptan for acute migraine: a workplace study. *Headache J Head Face Pain.* 2005;45(7):883-90.
- 890.** Bordini CA, da Silva HM, Garbelini RP, Teixeira SO, Speciali JG. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain.* 2005;6(5):387-91.

## REFERENCIAS

- 891.** Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, Silberstein S, Stewart WF, Nilsen J, et al. Erenumab in chronic migraine. *Neurology*. 2019;92(19):e2250-60, doi: 10.1212/WNL.0000000000007452.
- 892.** Syed YY. Sumatriptan/Naproxen Sodium: A Review in Migraine. *Drugs*. 2016;76(1):111-21, doi: 10.1007/s40265-015-0521-8.
- 893.** European Medicines Agency. Vyepti (eptinezumab) EPAR. Product information. [accedido 15 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepti>.
- 894.** Datta A, Maryala S, John R. A Review of Eptinezumab Use in Migraine. *Cureus*. s. f.;13(9):e18032, doi: 10.7759/cureus.18032.
- 895.** Ashina M, Tepper SJ, Gendolla A, Sperling B, Ettrup A, Josiassen MK, et al. Long-term effectiveness of eptinezumab in patients with migraine and prior preventive treatment failures: extension of a randomized controlled trial. *J Headache Pain*. 2023;24(1):155, doi: 10.1186/s10194-023-01688-w.
- 896.** Pérez-Rodríguez A, Bandrés-Hernández P, Anciones C, Terrón-Cuadrado C, Canuet-Delis L, Gilo-Arrojo F, et al. [Cardiovascular safety of new drugs for the acute and preventive treatment of migraine: gepants and ditans]. *Rev Neurol*. 2023;76(9):295-308, doi: 10.33588/rn.7609.2022238.
- 897.** Hou M, Xing H, Li C, Wang X, Deng D, Li J, et al. Short-term efficacy and safety of lasmiditan, a novel 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2020;21(1):66, doi: 10.1186/s10194-020-01138-x.
- 898.** European Medicines Agency. Vyndura (rimegepant) EPAR. Product information. [accedido 15 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>.
- 899.** European Medicines Agency. Aquipta (atogepant) EPAR. Product information. [accedido 15 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aquipta>.
- 900.** Gao B, Chen Z, Wang Z. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2020;10, doi: 10.3389/fphar.2019.01577.
- 901.** Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, Blumenfeld AM, Hutchinson S, Xia J, et al. Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Headache*. 2023;63(1):79-88, doi: 10.1111/head.14439.
- 902.** Waqas M, Ansari FUR, Nazir A, Hussain KSR, Sarfraz Z, Sarfraz A, et al. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: A meta analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(43):e35632, doi: 10.1097/MD.00000000000035632.
- 903.** Lipton RB, Croop R, Stock DA, Madonia J, Forshaw M, Lovegren M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(3):209-17, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00517-8.
- 904.** Johnson B, Freitag FG. New Approaches to Shifting the Migraine Treatment Paradigm. *Front Pain Res*. 2022;3:873179, doi: 10.3389/fpain.2022.873179.
- 905.** European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Off J Eur Communities*. 1999;2000(18):1-5.
- 906.** Global genes. RARE Disease Facts. *Glob Genes*. s. f., Disponible en: <https://globalgenes.org/rare-disease-facts/>.
- 907.** European Commission. Rare diseases. [accedido 16 febrero 2024]. Disponible en: [https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/rare-diseases\\_en](https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/rare-diseases_en).
- 908.** European Medicines Agency. Orphan designation: Overview. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>.
- 909.** U.S. Food and Drug Administration (FDA). Search Orphan Drug Designations and Approvals. [accedido 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/>.
- 910.** European Medicines Agency (EMA). Public - List of Opinions on Orphan Medicinal Product Designation · IRIS. [accedido 15 febrero 2024]. Disponible en: <https://iris.ema.europa.eu/odpublicregister/>.
- 911.** Fermaglich LJ, Miller KL. A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:163, doi: 10.1186/s13023-023-02790-7.
- 912.** Mestre-Ferrandiz J, Sussex J. Assessment of the Impact of Orphan Medicinal Products (OMPs) on the European Economy and Society. OHE Consult. 2010.
- 913.** Lichtenberg F. The effect of new drugs on mortality from rare diseases and HIV. National Bureau of Economic Research; 2001.
- 914.** Lichtenberg FR. The impact of new (orphan) drug approvals on premature mortality from rare diseases in the United States and France, 1999-2007. *Eur J Health Econ HEPAC Dordr*. 2013;14(1):41-56, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-011-0349-4>.
- 915.** Chambers JD, Thorat T, Wilkinson CL, Salem M, Subedi P, Kamal-Bahl SJ, et al. Estimating Population Health Benefits Associated with Specialty and Traditional Drugs in the Year Following Product Approval. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15(2):227-35, doi: 10.1007/s40258-016-0291-9.
- 916.** Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Miller Needleman KI, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):93-111, doi: 10.1038/s41573-019-0049-9.
- 917.** European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Defitelio. 2018.
- 918.** Mehta S, Sastry BKS, Souza R, Torbicki A, Ghofrani H-A, Channick RN, et al. Macitentan Improves Health-Related Quality of Life for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Randomized Controlled SERAPHIN Trial. *Chest*. 2017;151(1):106-18, doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1473.

## REFERENCIAS

919. Wensink D, Wagenmakers MAEM, Barman-Aksözen J, Friesema ECH, Wilson JHP, van Rosmalen J, et al. Association of Afamelanotide With Improved Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphyrinemia in Clinical Practice. *JAMA Dermatol.* 2020;156(5):570-5, doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0352.
920. Rubin JL, Lopez A, Booth J, Gunther P, Jena AB. Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. *J Med Econ.* 2022;25(1):783-91, doi: 10.1080/13696998.2022.2077550.
921. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs.* 2020;80(17):1853-8, doi: 10.1007/s40265-020-01410-z.
922. Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Servais L, Xiong H, Zanoteli E, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(12):1110-9, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8.
923. Pemmaraju N, Sweet KL, Stein AS, Wang ES, Rizzieri DA, Vasu S, et al. Long-Term Benefits of Tagraxofusp for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *J Clin Oncol.* 2022;40(26):3032-6, doi: 10.1200/JCO.22.00034.
924. Farrell S, Karp J, Hager R, Wang Y, Adeniyi O, Wang J, et al. Regulatory news: Nulibry (fosdenopterin) approved to reduce the risk of mortality in patients with molybdenum cofactor deficiency type A: FDA approval summary. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(5):1085-7, doi: 10.1002/jimd.12421.
925. Nguyen ID, Sinnathamby ES, Mason J, Urban B, Neuchat EE, Wenger DM, et al. Avacopan, a Novel Competitive C5a Receptor Antagonist, for Severe Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Clin Drug Investig.* 2023;43(8):595-603, doi: 10.1007/s40261-023-01298-z.
926. Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA, et al. The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(8):e451-60, doi: 10.1016/S2665-9913(23)00092-9.
927. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2020;396(10252):684-92, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31541-5.
928. Savarirayan R, Baratela W, Butt T, Cormier-Daire V, Irving M, Miller BS, et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):224, doi: 10.1186/s13023-022-02372-z.
929. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430-42, doi: 10.1056/NEJMoa1912735.
930. Murtada S-I, Mikush N, Wang M, Ren P, Kawamura Y, Ramachandra AB, et al. Lonafarnib improves cardiovascular function and survival in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *eLife.* 2023;12:e82728, doi: 10.7554/eLife.82728.
931. Chifotides HT, Bose P, Verstovsek S. Mometinib: an emerging treatment for myelofibrosis patients with anemia. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2022;15(1):7, doi: 10.1186/s13045-021-01157-4.
932. Safary A, Akbarzadeh Khiavi M, Mousavi R, Barar J, Rafi MA. Enzyme replacement therapies: what is the best option? *BiolImpacts.* 2018;8(3):153-7, doi: 10.15171/bi.2018.17.
933. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Biological Approvals by Year. FDA. 2024.
934. Kanters TA, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mülken MP, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:75, doi: 10.1186/1750-1172-9-75.
935. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010-20, doi: 10.1056/NEJMoa1501365.
936. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1898-907, doi: 10.1056/NEJMoa1712649.
937. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):27-38, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.03.006.
938. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743-56, doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
939. Guffon N, Konstantopoulou V, Hennermann JB, Muschol N, Bruno I, Tummolo A, et al. Long-term safety and efficacy of velmanase alfa treatment in children under 6 years of age with alpha-mannosidosis: A phase 2, open label, multicenter study. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(4):705-19, doi: 10.1002/jimd.12602.
940. Raebel EM, Wiseman S, Donnelly C, Mathieson T, Pountney J, Crowe J, et al. Real-life impacts of olipudase alfa: The experience of patients and families taking an enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):36, doi: 10.1186/s13023-024-03020-4.
941. Malec L. Treatment of Bleeding Episodes with Efanesoctocog Alfa in Children with Severe Hemophilia A in the XTEND-Kids Phase 3 Study. *ASH;* 2023.
942. Diaz GA, Schulze A, McNutt MC, Leão-Teles E, Merritt JL, Enns GM, et al. Clinical effect and safety profile of pegzilarginase in patients with arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(4):847-56, doi: 10.1002/jimd.12343.
943. Russo RS, Gasperini S, Bub G, Neuman L, Sloan LS, Diaz GA, et al. Efficacy and safety of pegzilarginase in arginase 1 deficiency (PEACE): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. *eClinicalMedicine.* 2024;68, doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102405.
944. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Spinraza. 2017.

## REFERENCIAS

945. Łusakowska A, Wójcik A, Frączek A, Aragon-Gawińska K, Potulska-Chromik A, Baranowski P, et al. Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):230, doi: 10.1186/s13023-023-02769-4.
946. Garrelds SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1216-26, doi: 10.1056/NEJMoa2021712.
947. Carretero Colomer M. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Abordaje de una enfermedad rara. *Offarm.* 2009;28(3):60-1.
948. Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity Cost of Funding Drugs for Rare Diseases: The Cost-Effectiveness of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Med Decis Making.* 2014;34(8):1016-29, doi: 10.1177/0272989X14539731.
949. Sonneveld P, Broijl A, Gay F, Boccadoro M, Einsele H, Blade J, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) ± daratumumab (DARA) in patients (pts) with transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): A multicenter, randomized, phase III study (PERSEUS). *J Clin Oncol.* 2019;37(15\_suppl):TPS8055-TPS8055, doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS8055.
950. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259-67, doi: 10.1038/s41591-023-02528-9.
951. van de Donk N, Rasche L, Touzeau C, Chari A, Schinke C, Minnema M, et al. Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D X CD3 bispecific antibody, from Monumental-1. *HemaSphere.* 2023;7(Suppl):34, doi: 10.1097/01.HS9.0000936296.64225.1c.
952. FDA. KYMRIA (tisagenlecleucel). FDA. 2017.
953. FDA. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). FDA. 2017.
954. EMA. First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union. European Medicines Agency. [accedido 2 octubre 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union>.
955. AEMPS. Ficha técnica Yescarta (axicabtagene ciloleucel)- EPAR. 2018.
956. AEMPS. Ficha técnica Kymriah (tisagenlecleucel) - EPAR. 2018.
957. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
958. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). *Blood.* 2023;141(19):2307-15, doi: 10.1182/blood.2022018893.
959. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(20):4149-55, doi: 10.1182/bloodadvances.2020003848.
960. Stackelberg A, Jäschke K, Jousseume E, Templin C, Jeratsch U, Kosmides D, et al. Tisagenlecleucel vs. historical standard of care in children and young adult patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2023;37(12):2346-55, doi: 10.1038/s41375-023-02042-4.
961. Salles G, Schuster SJ, Dreyling M, Fischer L, Kuruwilla J, Patten PEM, et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(22):5835-43, doi: 10.1182/bloodadvances.2022008150.
962. Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(4):435-41, doi: 10.1080/14712598.2021.1889510.
963. Delforge M, Shah N, Miguel JSF, Braverman J, Dhanda DS, Shi L, et al. Health-related quality of life with idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2022;6(4):1309-18, doi: 10.1182/bloodadvances.2021005913.
964. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1265-74, doi: 10.1200/JCO.22.00842.
965. Mina R, Mylin A, Yokoyama H, Magen H, Alsdorf W, Minnema M, et al. Patient-Reported Outcomes in the Phase 3 CARTITUDE-4 Study of Ciltacabtagene Autoleucel Vs Standard of Care in Patients with Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma after 1-3 Lines of Therapy. *Blood.* 2023;142:1063-1063, doi: 10.1182/blood-2023-178798.
966. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood.* 2023;141(14):1675-84, doi: 10.1182/blood.2022018730.
967. Lin C, Sajeev G, Stiff PJ, Brunstein CG, Cutler C, Sanz G, et al. Health-Related Quality of Life Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Omidubicel versus Umbilical Cord Blood. *Transplant Cell Ther Off Publ Am Soc Transplant Cell Ther.* 2023;29(1):52.e1-52.e9, doi: 10.1016/j.jtct.2022.09.018.
968. Kohn DB, Booth C, Shaw KL, Xu-Bayford J, Garabedian E, Trevisan V, et al. Autologous Ex Vivo Lentiviral Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. *N Engl J Med.* 2021;384(21):2002, doi: 10.1056/NEJMoa2027675.
969. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;390(10097):849-60, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8.
970. Fumagalli F, Calbi V, Sora MGN, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *The Lancet.* 2022;399(10322):372-83, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02017-1.

## REFERENCIAS

971. Al-Zaidy SA, Mendell JR. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. *Pediatr Neurol.* 2019;100:3-11, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007.
972. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* 2022;28(7):1381-9, doi: 10.1038/s41591-022-01866-4.
973. O'Mahony B, Dunn AL, Leavitt AD, Peyvandi F, Ozelo MC, Mahlangu J, et al. Health-related quality of life following valoctocogene roxaparvovec gene therapy for severe hemophilia A in the phase 3 trial GENER8-1. *J Thromb Haemost JTH.* 2023;21(12):3450-62, doi: 10.1016/j.jtha.2023.08.032.
974. von Drygalski A, Gomez E, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore SU, et al. Stable and durable factor IX levels in patients with hemophilia B over 3 years after etranacogene dezaparvovec gene therapy. *Blood Adv.* 2023;7(19):5671-9, doi: 10.1182/bloodadvances.2022008886.
975. Locatelli F, Lang P, Corbacioglu S, Wall D, Meisel R, Li AM, et al. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *Blood.* 2023;142:1053, doi: 10.1182/blood-2023-190534.
976. Sharma A, Frangoul H, Mapara M, Imren S, Li N, Liu T, et al. Improvements in Health-Related Quality of Life after Exagamglogene Autotemcel in Patients with Severe Sickle Cell Disease. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):4999, doi: 10.1182/blood-2023-190203.
977. HemOncToday. Gene therapy confers durable benefits for patients with beta-thalassemia. [accedido 20 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20221214/gene-therapy-confers-durable-benefits-for-patients-with-betathalassemia>.
978. Simons CL, Hwu W-L, Zhang R, Simons MJHG, Bergkvist M, Bennison C. Long-Term Outcomes of Eladocogene Exuparvovec Compared with Standard of Care in Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Modelling Study. *Adv Ther.* 2023;40(12):5399-414, doi: 10.1007/s12325-023-02689-6.
979. Guide SV, Gonzalez ME, Bađcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2211-9, doi: 10.1056/NEJMoa2206663.
980. Mendell J, Shieh P, Sahenk Z, Lehman K, Lowes L, Reash N, et al. A Phase 2 Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (S48.004). *Neurology.* 2023;100(17\_supplement\_2):3035, doi: 10.1212/WNL.000000000202973.
981. Markert ML, Gupton SE, McCarthy EA. Experience with cultured thymus tissue in 105 children. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(2):747-57, doi: 10.1016/j.jaci.2021.06.028.
982. Mahadeo KM, Baiocchi R, Beitinjaneh A, Chaganti S, Choquet S, Dierickx D, et al. Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2024;0(0), doi: 10.1016/S1470-2045(23)00649-6.
983. HemOncToday. Cell therapy promising for Epstein-Barr virus-driven post-HSCT lymphoproliferative disease. [accedido 21 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20210407/cell-therapy-promising-for-epsteinbarr-virusdriven-posthsct-lymphoproliferative-disease>.
984. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting April 15, 2021 BLA 125734 DONISLECEL Applicant: CellTrans, Inc. 2021.
985. PhRMA. New Report: Nearly 800 new medicines in development to treat rare diseases. [accedido 18 febrero 2024]. Disponible en: <https://phrma.org/Blog/new-report-nearly-800-new-medicines-in-development-to-treat-rare-diseases>.
986. Asociación Española de Pediatría (AEP). Manual de Vacunas en Línea de la AEP. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. [accedido 8 abril 2024]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>.
987. Centers for Disease Control and Prevention. Fast Facts on Global Immunization. Centers for Disease Control and Prevention. [accedido 4 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/globalhealth/immunization/data/fast-facts.html>.
988. Organización Mundial de la Salud. Cobertura de inmunización. [accedido 4 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
989. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Calendario de Inmunizaciones de la AEP 2023. [accedido 8 marzo 2024]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/calendario-de-inmunizaciones-de-la-aep-2023>.
990. Álvarez García FJ, Iofrío de Arce A, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Montesdeoca Melián A, et al. Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2024. *An Pediatr.* 2024;100(1):34-45, doi: 10.1016/j.anpedi.2023.12.001.
991. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. [accedido 3 mayo 2024]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/GruposRiesgo.htm>.
992. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B. [accedido 6 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
993. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Hepatitis B. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29>.
994. Flores JE, Thompson AJ, Ryan M, Howell J. The Global Impact of Hepatitis B Vaccination on Hepatocellular Carcinoma. *Vaccines.* 2022;10(5):793, doi: 10.3390/vaccines10050793.
995. de Villiers MJ, Nayagam S, Hallett TB. The impact of the timely birth dose vaccine on the global elimination of hepatitis B. *Nat Commun.* 2021;12(1):6223, doi: 10.1038/s41467-021-26475-6.
996. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica de la hepatitis B en España, 2020. 2022.

## REFERENCIAS

997. Arístegui Fernández J, Díez-Domingo J, Marés Bermúdez J, Martínón Torres F. Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2015;33(2):113-8, doi: 10.1016/j.eimc.2014.12.010.
998. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis*. 2021;224(Supplement\_4):S343-51, doi: 10.1093/infdis/jiaa668.
999. Wang K, Itzel T, Daza J, Falconer T, Hripcsak G, Park J, et al. Benefits of hepatitis B vaccination in patients with chronic liver disease. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, vol. 61. Georg Thieme Verlag; 2023. p. P2.32.
1000. Udomkarnjananun S, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Nader C, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Hepatitis B virus vaccine immune response and mortality in dialysis patients: a meta-analysis. *J Nephrol*. 2020;33(2):343-54, doi: 10.1007/s40620-019-00668-1.
1001. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about Invasive Haemophilus influenzae disease. [accedido 6 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease/facts>.
1002. European Centre for Disease Prevention and Control. Haemophilus influenzae - Annual Epidemiological Report for 2018. 2018.
1003. Soneira MS, Melcón BG, Nebreda VA, García MS, Dos-Santos RA, Portero RC. Enfermedad invasiva por Haemophilus influenzae. España 2021-2022. *Bol Epidemiológico Sem*. 2023;31(3):201-14, doi: 10.4321/s2173-92772023000300005.
1004. Slack MPE. Long Term Impact of Conjugate Vaccines on Haemophilus influenzae Meningitis: Narrative Review. *Microorganisms*. 2021;9(5):886, doi: 10.3390/microorganisms9050886.
1005. Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K, Mackenzie GA, Ulanova M. Invasive Haemophilus influenzae Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3):10.1128/cmr.00028-21, doi: 10.1128/cmr.00028-21.
1006. Guallar-Castillon P, Jimenez FJ, Terrés CR, Guallar E. Revisión de los datos de incidencia de enfermedad invasiva y de meningitis por Haemophilus influenzae en niños menores de 5 años en España. *Esp Pediatr*. 1997;47:263-8.
1007. American Academy of Pediatrics, Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Ling S. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. Haemophilus influenzae infections. 31st ed. Itasca, IL; 2018. p. 367-75.
1008. Johansson Kostenniemi U, Norman D, Sellin M, Silfverdal S-A. Sustained reductions of invasive infectious disease following general infant Haemophilus influenzae type b and pneumococcal vaccination in a Swedish Arctic region. *Acta Paediatr*. 2019;108(10):1871-8, doi: 10.1111/apa.14824.
1009. Zaman SM, Howie SR, Ochoge M, Secka O, Bah A, Baldeh I, et al. Impact of routine vaccination against Haemophilus influenzae type b in The Gambia: 20 years after its introduction. *J Glob Health*. 2020;10(1):010416, doi: 10.7189/jogh.10.010416.
1010. Organización Mundial de la Salud. Neumonía infantil. [accedido 7 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
1011. Gil-Prieto R, Allouch N, Jimeno I, Hernández-Barrera V, Arguedas-Sanz R, Gil-de-Miguel Á. Burden of Hospitalizations Related to Pneumococcal Infection in Spain (2016-2020). *Antibiot Basel Switz*. 2023;12(1):172, doi: 10.3390/antibiotics12010172.
1012. Comunidad de Madrid. VACUNACION FRENTE A NEUMOCOCO EN EL ADULTO. Información para profesionales sanitarios. 2023.
1013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Vacunas de uso humano autorizadas en España, combinadas, bacterianas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [accedido 11 marzo 2024]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/vacunas/comb\\_bacterianas/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/vacunas/comb_bacterianas/).
1014. Mendoza LG. ¿En qué comunidades autónomas está financiada la vacuna neumocócica conjugada de 20 serotipos? *Live-Med*. [accedido 11 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.livemed.in/es/blog/en-que-comunidades-autonomas-esta-financiada-la-vacuna-neumococica-conjugada-de-20-serotipos/>.
1015. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(43):5776-85, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.005.
1016. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172222, doi: 10.1371/journal.pone.0172222.
1017. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease Surveillance Reporting and Trends. [accedido 8 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>.
1018. Pérez-García C, Sempere J, de Miguel - García S, Hita S, Úbeda A, Vidal EJ, et al. Nationwide Surveillance of Invasive Pneumococcal Disease in Spain: Impact of Conjugate Vaccines and the COVID-19 Pandemic (2009-2023). 2023, doi: 10.2139/ssrn.4586450.
1019. Alpiste Castillo CF, Vela Ruiz JM, Alpiste Castillo CF, Vela Ruiz JM. Impacto de la vacuna antineumocócica en la incidencia y hospitalización de niños con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Cuba Pediatría*. 2022;94(4).
1020. Jimenez Trujillo I, Lopez de Andres A, Hernandez-Barrera V, Martinez-Huedo MA, de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R. Decrease in the incidence and in hospital mortality of community-acquired pneumonia among children in Spain (2001-2014). *Vaccine*. 2017;35(30):3733-40, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.055.
1021. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Meningococo. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30>.
1022. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease - Annual Epidemiological Report 2021. 2023.

## REFERENCIAS

- 1023.** Sociedad Española de Epidemiología. GUÍA SOBRE EL CALENDARIO DE VACUNACIÓN 2023 FEBRERO 2023 ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA, HERPES ZÓSTER Y GRIPE. 2023.
- 1024.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. 2006.
- 1025.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 2019.
- 1026.** Morales D, García-Cenoz M, Moreno L, Bernaola E, Barricarte A, Castilla J. Meningococcal C conjugate vaccine: Impact of a vaccination program and long-term effectiveness in Navarra, Spain, 2000-2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(10):639-44, doi: 10.1016/j.eimc.2015.11.020.
- 1027.** Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Enfermedad meningocócica en España, temporada 2021-22 y avance de 2022-23. [accedido 12 marzo 2024]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/enfermedad-meningococica-espana-2021-22>.
- 1028.** Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *N Engl J Med*. 2023;388(5):427-38, doi: 10.1056/NEJMoa2206433.
- 1029.** Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153741, doi: 10.1542/peds.2015-3741.
- 1030.** Zhu S, Zeng F, Xia L, He H, Zhang J. Incidence rate of breakthrough varicella observed in healthy children after 1 or 2 doses of varicella vaccine: Results from a meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2018;46(1):e1-7, doi: 10.1016/j.ajic.2017.07.029.
- 1031.** Shapiro ED, Marin M. The Effectiveness of Varicella Vaccine: 25 Years of Postlicensure Experience in the United States. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 4):S425-30, doi: 10.1093/infdis/jiac299.
- 1032.** Ministerio de Sanidad. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zoster. 2021.
- 1033.** Boutry C, Hastie A, Díez-Domingo J, Tinoco JC, Yu C-J, Andrews C, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2022;74(8):1459-67, doi: 10.1093/cid/ciab629.
- 1034.** Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus del papiloma humano. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>.
- 1035.** Moraga-Llop F. Quince años de vacunación frente al virus del papiloma humano en España. Actualización. *Vacunas*. 2023;24(4):394-9, doi: 10.1016/j.vacun.2023.05.001.
- 1036.** Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10197):497-509, doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
- 1037.** D'Addario M, Redmond S, Scott P, Egli-Gany D, Riveros-Balta AX, Henao Restrepo AM, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(22):2892-901, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.096.
- 1038.** Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018;36(32):4806-15, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.057.
- 1039.** Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garrity C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD013479, doi: 10.1002/14651858.CD013479.
- 1040.** World Health Organization. Monitoring and Surveillance of HPV Vaccination Programmes. [accedido 14 abril 2024]. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/hpv/monitor/en/>.
- 1041.** Ellingson MK, Sheikha H, Nyhan K, Oliveira CR, Niccolai LM. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother*. 2023;19(2):2239085, doi: 10.1080/21645515.2023.2239085.
- 1042.** Hernandez-Aguado JJ, Sánchez Torres DÁ, Martínez Lamela E, Aguión Gálvez G, Sanz Espinosa E, Pérez Quintanilla A, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness after 12 Years in Madrid (Spain). *Vaccines*. 2022;10(3):387, doi: 10.3390/vaccines10030387.
- 1043.** Organización Mundial de la Salud. Influenza (Seasonal). [accedido 12 marzo 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- 1044.** Fundamed. Grupo de trabajo Informe GRIPE 2023 La vacunación antigripal en la población adulta. 2023.
- 1045.** Diariofarma. La EMA lanza sus recomendaciones para la vacuna contra la gripe estacional 2024/2025. diariofarma. [accedido 20 junio 2024]. Disponible en: <https://diariofarma.com/2024/06/04/la-ema-lanza-sus-recomendaciones-para-la-vacuna-contra-la-gripe-estacional-2024-2025>.
- 1046.** Perego G, Vigezzi GP, Cocciolo G, Chiappa F, Salvati S, Balzarini F, et al. Safety and Efficacy of Spray Intranasal Live Attenuated Influenza Vaccine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*. 2021;9(9):998, doi: 10.3390/vaccines9090998.
- 1047.** Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el virus del Ébola. [accedido 8 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>.
- 1048.** European Medicines Agency. Zabdeno - vacuna contra el ébola (Ad26.ZEBOV-GP [recombinante]) - EPAR. [accedido 7 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno>.
- 1049.** PREVAC Study Team. Randomized Trial of Vaccines for Zaire Ebola Virus Disease. *N Engl J Med*. 2022;387(26):2411-24, doi: 10.1056/NEJMoa2200072.

## REFERENCIAS

- 1050.** Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus respiratorio sincitial (VRS). Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/virus-respiratorio-sincitial-vrs>.
- 1051.** Wildenbeest JG, Billard M-N, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, Van De Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(4):341-53, doi: 10.1016/S2213-2600(22)00414-3.
- 1052.** Labtestonline. Virus respiratorio sincitial (VRS). [accedido 12 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/virus-respiratorio-sincitial-vrs>.
- 1053.** Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(29):793-801, doi: 10.15585/mmwr.mm7229a4.
- 1054.** Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez C, Couceiro JA, Otheo E, Launes C, et al. Nirsevímab para la prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial en niños. Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *An Pediatr.* 2023;99(4):257-63, doi: 10.1016/j.anpedi.2023.09.006.
- 1055.** Vaccines Europe. Vaccines Europe pipeline review 2023 Innovating for tomorrow, today. 2023.
- 1056.** Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;63(4):519-27, doi: 10.1093/cid/ciw354.
- 1057.** Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7):e453-63, doi: 10.1016/S2214-109X(16)30099-7.
- 1058.** Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013;346:f2032, doi: 10.1136/bmj.f2032.
- 1059.** PRESIDENT'S CANCER PANEL. HPV Vaccination for Cancer Prevention: Progress, Opportunities, and a Renewed Call to Action - Introduction. [accedido 5 abril 2023]. Disponible en: <https://prescancerpanel.cancer.gov/report/hpvupdate/HPVCancers.html>.
- 1060.** Bénard É, Drolet M, Laprise J-F, Jit M, Prem K, Boily M-C, et al. Potential benefit of extended dose schedules of human papillomavirus vaccination in the context of scarce resources and COVID-19 disruptions in low-income and middle-income countries: a mathematical modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2023;11(1):e48-58, doi: 10.1016/S2214-109X(22)00475-2.
- 1061.** Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, Covid-19 (Actualización: 15 enero 2021). 2021.
- 1062.** Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses.* 2019;11(1):59, doi: 10.3390/v11010059.
- 1063.** Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92, doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- 1064.** World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 51. Data as reported by national authorities. 2020.
- 1065.** BOE. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. 2020.
- 1066.** Our World in Data. COVID-19 Data Explorer. Our World in Data. [accedido 13 febrero 2024]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>.
- 1067.** European Medicines Agency AC. COVID-19 medicines. European Medicines Agency. [accedido 13 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines>.
- 1068.** World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for Covid-19 treatments. [accedido 17 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
- 1069.** Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37, doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
- 1070.** Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-57, doi: 10.1001/jama.2020.16349.
- 1071.** Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26, doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- 1072.** Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-15, doi: 10.1056/NEJMoa2116846.
- 1073.** Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al. Effect of Sotrovímab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(13):1236-46, doi: 10.1001/jama.2022.2832.
- 1074.** Wicaksono IA, Suhandi C, Elamin KM, Wathoni N. Efficacy and safety of casirivímab-imdevímab combination on COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis randomized controlled trial. *Heliyon.* 2023;9(12):e22839, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22839.
- 1075.** RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* 2021;397(10285):1637-45, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
- 1076.** Elias LB, Jaber A, Manzano M, Leekoff M, Sylvester A, Tremblay MA. Real-World Efficacy of COVID-19 Pre-Exposure Prophylaxis with Tixagevímab/Cilgavímab in People with Multiple Sclerosis. *Vaccines.* 2023;11(12):1855, doi: 10.3390/vaccines11121855.

## REFERENCIAS

- 1077.** Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(10):985-96, doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1.
- 
- 1078.** Office of National Statistics. COVID-19 vaccine effectiveness estimated using census 2021 variables, England: 31 March 2021 to 31 March 2022. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/covid19vaccineeffectivenessestimatedusingcensus2021variablesengland/31march2021to20march2022>.
- 
- 1079.** The WHO European Respiratory Surveillance Network. Estimated number of lives directly saved by COVID-19 vaccination programs in the WHO European Region, December 2020 to March 2023. *medRxiv.* 2024.
- 
- 1080.** Martínez-Baz I, Trobajo-Sanmartín C, Miqueleiz A, Egüés N, García Cenoz M, Casado I, et al. Hospitalisations and Deaths Averted by COVID-19 Vaccination in Navarre, Spain, 2021-2022. *Vaccines.* 2024;12(1):58, doi: 10.3390/vaccines12010058.
- 
- 1081.** Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature.* 2022;608(7923):593-602, doi: 10.1038/s41586-022-04980-y.
- 
- 1082.** Ao D, He X, Liu J, Xu L. Strategies for the development and approval of COVID-19 vaccines and therapeutics in the post-pandemic period. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):1-17, doi: 10.1038/s41392-023-01724-w.
-

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

Measuring the economic footprint of the pharmaceutical industry

**Ostwald D & Knippel J.**

*Feasibility study Wirtschaftsforschung (2013)*

**OBJETIVO:**

- Estimar los efectos directos de la industria farmacéutica sobre la economía a nivel mundial, como primer paso para examinar la "huella económica" del sector.

**MÉTODO:**

- **Países:** 68 países del mundo.
- **Periodo de referencia:** 2006-2011.
- **Fuentes de datos:** Naciones Unidas (*United Nations System of National Accounts*), OCDE (*Database for Structural Analysis*), Eurostat (tablas IO), etc.
- **Variables:** valor añadido bruto, empleo, producción, remuneración a los empleados, inversión en capital, inversión en I+D. Se considera la industria farmacéutica al completo (tanto empresas de productos de marca como de genéricos).
- **Tipo de análisis:** Revisión de literatura previa para analizar los principales trabajos sobre la huella económica, estudiando el enfoque metodológico, los indicadores económicos utilizados, la base de datos empleada y el sector económico de aplicación. Los efectos directos se aproximan con la ayuda de estadísticas oficiales públicas y bajo un enfoque de valor añadido.

**RESULTADOS:**

- No existen datos uniformes y completos sobre el impacto económico global de la industria farmacéutica.
- Los datos macroeconómicos de la industria farmacéutica global en 2011 son:
  - Un valor añadido bruto de 441.000 M\$, con un crecimiento anual medio desde 2006 del 7,5%.
  - 4,23 millones de empleados directos, con un crecimiento medio del 3,3%.
  - Una producción por valor de 941.000 M\$, con un crecimiento medio del 8,2%.
  - Una remuneración total de los empleados de 93.300 M\$, con un salario medio por empleado de 22.100\$, un 18,2% más que en 2006.
  - Una intensidad de la inversión en capital del 23,5% del valor añadido bruto.
  - Una intensidad de la inversión en I+D del 19,7% en 2007.

**CONCLUSIONES:**

- A nivel mundial, la industria farmacéutica presenta unos efectos directos muy importantes y crecientes sobre la economía, pero que representan solo una parte de su "huella económica" global.

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2023

## EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

Report (2024)

### OBJETIVO:

- Exponer los datos macroeconómicos de la industria farmacéutica europea y su contribución al desarrollo económico y a la salud, señalando los principales retos.

### MÉTODO:

- **Países:** 32 de los 53 países de Europa (incluye UE-27, excepto Luxemburgo, e incluye Islandia, Noruega, Rusia, Suiza, Turquía y Reino Unido).
- **Año de referencia:** 2020, 2021 y 2022 (datos estimados).
- **Fuentes de datos:** Eurostat, IQVIA, OCDE, OMS, ECDC, PhRMA, asociaciones miembros de EFPIA.
- **Variables:** Gasto en I+D, empleo, ventas, exportaciones, importaciones, número y coste de nuevas moléculas, valor añadido, cuota de mercado de los genéricos, gasto farmacéutico.
- **Análisis:** Análisis descriptivo de datos secundarios.

### RESULTADOS:

- La industria farmacéutica es un activo clave de la economía europea, al ser uno de los principales sectores tecnológicos:
  - Realizó una inversión en I+D estimada de 44.500 millones de euros en 2022.
  - Es el sector más intensivo en I+D, invirtiendo un 12,4% de sus ventas, seguido del sector tecnológico de servicios (9,3%) y de productos (7,0%).
  - En 2022, América del Norte representó el 52,3% de las ventas farmacéuticas mundiales, en comparación con el 22,4% de Europa.
  - Empleó de manera directa a alrededor de 865.000 personas y generó aproximadamente tres veces más empleo de manera indirecta.
  - Con exportaciones por valor de 567.009 millones de euros e importaciones por valor de 395.250 millones, cuenta con una balanza comercial positiva, muy superior a la de otros sectores de alta tecnología.
  - En promedio, el gasto farmacéutico supone el 18,4% del gasto sanitario público total.
- El sector se enfrenta a importantes retos:
  - Las medidas de austeridad fiscal impulsadas por la crisis han tenido un impacto importante en el sector.
  - Introducir un nuevo fármaco en el mercado supone un coste promedio de 1.926 millones de euros en 2014 y un periodo promedio de 12 -13 años desde la primera síntesis de la nueva sustancia activa.
  - La competencia desde las economías de países emergentes es cada vez mayor.
  - La fragmentación del mercado resulta en un comercio paralelo por valor de 6.280 millones de euros en 2021.

### CONCLUSIONES:

- La industria farmacéutica ha desempeñado un papel importante en el aumento del bienestar de los europeos. Los progresos en la investigación biofarmacéutica han conducido a una disminución en la tasa de mortalidad y a una mejora en la calidad de vida.

## The Global Economic Impact of the Pharmaceutical Industry

**Ostwald D, Cramer M, Albu N, Tesch J.***Wifor report (2020)***OBJETIVO:**

- Evaluar el impacto económico de la industria farmacéutica a nivel mundial, con énfasis en Estado Unidos, considerando los efectos directos, indirectos e inducidos sobre valor añadido y empleo generados.

**MÉTODO:**

- **País:** Global, principalmente Estados Unidos.
- **Periodo:** 2006-2017.
- **Muestra:** Economías a nivel mundial, principalmente Estados Unidos.
- **Fuentes:** *United Nations Statistical Division, Eurostat, OECD, Asian Development Bank (ADB), World Input-Output Database (WIOD), EFPIA, PWC, PhRMA.*
- **Variables:** Valor añadido generado y empleo.
- **Análisis:** Revisión de la literatura, análisis descriptivo y temporal, cálculos de Wifor.

**RESULTADOS:**

- La industria farmacéutica global contribuyó directamente con 532\$ mil millones al PIB mundial en 2017.
- La industria farmacéutica global empleó directamente a más de 5,5 millones de personas altamente productivas en 2017. Empleó a otros 45 millones de empleos a lo largo de la cadena de suministro global, beneficiando especialmente a países asiáticos y otros en desarrollo debido a diferencias estructurales en estas regiones.
- La industria farmacéutica global adquirió inputs directos de otros sectores por un valor de más de 800\$ mil millones. Esto desencadenó efectos en las cadenas de suministro globales, lo que resultó en una contribución adicional de 791\$ mil millones al PIB.
- El consumo privado generó ingresos (directa e indirectamente) que resultaron en 515 mil millones de dólares adicionales de contribución al PIB.

**CONCLUSIONES:**

- Este informe resalta el impacto positivo y significativo que tiene la industria farmacéutica a nivel mundial tanto en términos económicos como en la generación de empleo, y cómo contribuye al desarrollo sostenible según los objetivos de las Naciones Unidas.

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

Economic and societal footprint of the pharmaceutical industry in Europe

## EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) & PwC (PricewaterhouseCoopers)

*Report (2019)*

### OBJETIVO:

- Demostrar el impacto económico, sanitario y social de la industria farmacéutica en la Unión Europea, así como la importancia de los incentivos a la propiedad intelectual para la I+D.

### MÉTODO:

- **Región:** Unión Europea.
- **Año de referencia:** 2016.
- **Fuente de datos:** Eurostat, Agencia Europea de Medicamentos, Organización Mundial de la Salud, asociaciones miembros de EFPIA.
- **Variables:** Valor añadido y empleo (directo, indirecto e inducido), distribución de empleo por género, ganancias en productividad laboral, ahorros en costes.

### RESULTADOS:

- La industria farmacéutica es un activo clave de valor añadido para la economía, el sector sanitario y la sociedad de la Unión Europea:
  - Generó un valor añadido de 206.000 millones de euros, de los cuales 106.074 de manera indirecta o inducida (multiplicador de 1,06). En España, el total de valor añadido fue de 14.759 millones de euros, con un multiplicador de 2,09 (9.976 millones de euros se generaron de manera indirecta o inducida).
  - Por cada uno de los 642.000 empleos directos generados, se generaron 2,9 empleos adicionales en otros sectores, de manera indirecta e inducida. En España, para cada uno de los 41.000 empleos directos, se generaron 4 empleos más.
  - El 46% de los trabajadores del sector son mujeres, frente a entre el 15% y 30% en otros sectores, como el aeronáutico, el de automoción o el de telecomunicaciones.
  - Fue responsable del tratamiento de más de 650.000 personas con cáncer o VIH entre 2007 y 2017. Estos tratamientos generaron 27.000 millones de euros en productividad laboral, y 13.000 millones de euros en ahorros de costes.
  - El desmantelamiento del actual sistema de incentivos a la propiedad intelectual podría reducir en un 25% el total de la inversión en I+D de la industria en la región.

### CONCLUSIONES:

- La industria farmacéutica ha contribuido significativamente a la economía, la sociedad y el sector sanitario de la Unión Europea, de manera tanto directa (empleo, I+D) como indirecta (productividad, efecto inductor).

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

El sector farmacéutico en la economía española: contribución al PIB, al empleo y a los ingresos fiscales

**Bosch J, Villar JG, Puig-Junoy J.**

*Working Paper Series (2024); 13*

**OBJETIVO:**

- Cuantificar el impacto económico de la actividad del sector farmacéutico sobre la economía española en términos de producción, valor añadido bruto (VAB) y empleo.

**MÉTODO:**

- **País:** España.
- **Periodo:** 1995-2019.
- **Fuentes:** Instituto Nacional de Estadística (INE).
- **Variables:** Producción, VAB, PIB, empleo, importaciones y exportaciones, efectos de arrastre, soporte e impulsor, ingresos fiscales.
- **Análisis:** Análisis de la evolución de las principales magnitudes económicas del sector farmacéutico. Se utiliza la metodología *input-output*, y los indicadores habituales de la literatura que se derivan de la misma, haciendo uso de los datos de la Contabilidad Nacional Anual de España, elaborada por el INE. Se calculan indicadores para medir tanto la intensidad (efecto de cada euro de producción del sector) como la capacidad (efecto teniendo en cuenta la dimensión del sector) de arrastre y soporte que el sector farmacéutico tiene sobre el resto de sectores de la economía.

**RESULTADOS:**

- Estabilidad del sector: El VAB del sector representa aproximadamente el 0,6-0,7% de la economía española.
- Contribución a la economía: El sector farmacéutico genera aproximadamente un 1% del PIB español (efecto arrastre descontado efecto propio) y cerca de 204.463 empleos equivalentes a tiempo completo (teniendo en cuenta los tres tipos de efectos: directo, indirecto e inducido).
- Inversión en I+D: El sector farmacéutico supone más del 5% de la I+D total en España en 2019.
- Productividad: En 2019, la productividad del sector es 1,15 veces la de la industria y 1,61 veces la de la economía en general.
- Importaciones y exportaciones: Las importaciones representan más del 85% de la demanda final del sector farmacéutico, mientras que las exportaciones son cerca del 26%.
- Efectos arrastre: El efecto multiplicador del sector farmacéutico (efecto directo, indirecto e inducido) es superior al de la media de la industria (1,11 vs 1,03) en relación al VAB.

**CONCLUSIONES:**

- El estudio destaca la contribución clave del sector farmacéutico en la economía española entre 1995 y 2019, resaltando su estabilidad, inversión en I+D, productividad, competitividad exterior, efecto multiplicador en la economía, generación de ingresos fiscales y creación de empleo.

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

## Biopharma Economic Impact on the US Economy

## PhRMA

---

*SSRN Electron Journal (2023)*

---

**OBJETIVO:**

- Estimar el tamaño y la estructura de la industria biofarmacéutica de Estados Unidos, así como su capacidad de innovación e impacto económico en la economía norteamericana.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos, incluyendo detalle por Estado.
- **Periodo:** 2018-2021.
- **Muestra:** Economía de Estados Unidos.
- **Fuentes:** Oficina de Estadísticas Laborales (BLS, *Bureau of Labor Statistics*), TEconomy Partners, IMPLAN model, Oficina Norteamericana del censo (*US Bureau of the Census*) PwC, IPC.
- **Variables:** Impactos directos, indirectos e inducidos del empleo, salarios, valor añadido, producción, impuestos e I+D.
- **Análisis:** Revisión de la literatura, análisis descriptivo y temporal, cálculos hechos por el autor (por ejemplo, ajustar por inflación, cambio porcentual en el tiempo).

**RESULTADOS:**

- La industria biofarmacéutica ha experimentado un crecimiento significativo en los últimos años, incluso durante la pandemia de COVID-19.
- El empleo aumentó un 16,8% y los ingresos laborales un 31,2% entre 2018 y 2021.
- El valor añadido creció un 28,7% desde 2018 hasta 2021, y ha crecido más rápido que el PIB de los EEUU. cada año desde 2018.
- Los ingresos laborales totales ascendieron a 54\$ mil millones en 2021.
- Sólo en 2021, la industria biofarmacéutica ha respaldado más de 1.490.000 empleos en EEUU, con un multiplicador de 5,12.
- En 2020, esta industria en EE.UU gastó el 16.6% de sus ingresos en investigación y desarrollo, un total de casi 91,8\$ mil millones.
- En 2021, las exportaciones de EEUU registraron más de 92,5\$ mil millones, el nivel más alto durante el período 2018-2021 cubierto en este estudio.

**CONCLUSIONES:**

- Este informe resalta el aumento en importancia de la industria biofarmacéutica para la economía estadounidense, en términos de empleo, valor añadido, exportaciones e investigación y desarrollo.

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

## The Economic Impact of the U.S. Biopharmaceutical Industry: 2020 National and State Estimates

### PhRMA & Teconomy Partners

*Report (2020)*

**OBJETIVO:**

- Aportar nueva evidencia empírica sobre el impacto económico del sector biofarmacéutico en Estados Unidos a nivel estatal, regional, y local.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos, incluyendo detalle por Estado.
- **Año de referencia:** 2020.
- **Fuentes de datos:** Departamento de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), Oficina de Estadísticas Laborales (BLS, *Bureau of Labor Statistics*), Encuesta de Población (CPS, *Current Population Survey*), TEconomy Partners, IMPLAN model, Oficina Norteamericana del censo (*US Bureau of the Census*).
- **Variables:** Impactos directos, indirectos e inducidos del empleo, salarios, valor añadido, producción, impuestos e I+D.
- **Análisis:** Análisis descriptivo de datos secundarios.

**RESULTADOS:**

- La industria biofarmacéutica de los Estados Unidos empleó directamente a más de 903.000 trabajadores, con un multiplicador de empleo de 4,92. Así, la industria genera más de 3,5 millones de empleos adicionales en los Estados Unidos con un impacto total en el empleo de más de 4,4 millones de puestos de trabajo en toda la economía estadounidense en 2020.
- La industria ha sido un empleador estable durante las recesiones económicas.
- Con salarios y beneficios anuales promedio de más de 145.000\$, casi 60.000\$ más que el salario promedio en la industria manufacturera de los Estados Unidos y más del doble del promedio en todas las industrias, los empleos en la industria biofarmacéutica son tanto bien remunerados como de alta calidad.
- Desde una perspectiva general de productividad, la naturaleza investigadora y productiva de la industria biofarmacéutica de los Estados Unidos genera un nivel de productividad de casi 381.000\$ por empleado, más del doble que el trabajador promedio en la industria manufacturera de los Estados Unidos y más de tres veces y media el promedio del trabajador en general.
- La industria biofarmacéutica de los Estados Unidos superó los 710 mil millones de dólares en producción directa en 2020, con un efecto dominó de 700 mil millones de dólares en producción a través de sus proveedores y otros sectores de la economía, llegando a un total de más de 1,4\$ billones. Este impacto combinado en la producción total representa el 3,7% el total de la producción estadounidense.

**CONCLUSIONES:**

- La industria biofarmacéutica de los Estados Unidos desempeña un papel fundamental en la innovación del país, contando con una infraestructura de investigación, fabricación y distribución altamente desarrollada, que genera un impacto económico significativo a nivel nacional en comparación con otras industrias.

## CONTRIBUCIÓN A LA ECONOMÍA

The 2023 EU Industrial R&amp;D Investment Scoreboard

**Nindl E, Confraria H, Rentocchini F, Napolitano L, et al.***The 2023 EU Industrial RandD Investment Scoreboard, Publications Office of the European Union (2023)***OBJETIVO:**

- Analizar de manera comparada la inversión en investigación y desarrollo (I+D) de las 2.500 empresas con mayor gasto en I+D a nivel mundial. Evaluar la tendencia producida durante la última década.

**MÉTODO:**

- **País:** Mundial.
- **Año de referencia:** 2022. Evolución desde 2008.
- **Fuente de datos:** Cuentas de resultado de las empresas.
- **Muestra:** 2.500 empresas industriales, de las cuales 367 empresas europeas (12 españolas), 827 de EEUU 679 de China, 229 de Japón y 398 del resto del mundo (22 países).
- **Variables:** Ventas, empleo, gasto en I+D, resultado de explotación, inversión de capital.
- **Análisis:** Análisis descriptivo comparativo.

**RESULTADOS:**

- El sector de la salud constituye el sector más grande en el *Scoreboard* en términos de número de empresas y, el segundo en términos de gasto en I+D.
- El número de empresas de salud se multiplicó por 1,5 entre 2012 y 2022 hasta alcanzar las 584 empresas, y la inversión en I+D se multiplicó por 2,1.
- Las empresas biotecnológicas son el principal motor del crecimiento total de las empresas del sector, y su número se ha más que duplicado desde 2012 (de 125 a 271 empresas); el número de empresas farmacéuticas aumentó un 36%, mientras que el número de empresas en otros sectores de la salud disminuyó ligeramente (-5%).
- El top 50 de las 2.500 empresas produjeron un crecimiento del 25% en investigación en 2022. Entre 2012 y 2022, la I+D farmacéutica creció en promedio un 5,3% anual, la I+D biotecnológica un 14,5%, y la I+D en otros aspectos de la salud un 6,5%, en comparación con un valor promedio del 7% para el sector de la salud en su conjunto. Por otra parte, los servicios TIC crecieron un 6,9% en 2022.
- Las empresas farmacéuticas invierten el 64% del total de la I+D del sector, que asciende a 261,4 mil millones de euros, mientras que las empresas biotecnológicas invierten el 25,4%.
- Las empresas con sede en la Unión Europea representan el 11,8% de las empresas y el 16,8% de la I+D del sector.
- La industria de la salud es la que históricamente ha tenido una mayor intensidad en I+D (inversión en I+D sobre ventas), con aproximadamente el 11,5%, seguida por los servicios TIC, con un 8%.

**CONCLUSIONES:**

- La inversión en I+D de las 2.500 empresas representan el 80% de la inversión empresarial a nivel mundial. El sector salud constituye el sector con más número de empresas y, por un pequeño margen, el segundo más grande en términos de I+D.

## AHORRO EN COSTES

Despite high costs, specialty drugs may offer value for money comparable to that of traditional drugs

**Chambers JD, Thorat T, Pyo J, Chenoweth M, et al.**

*Health Affairs (2014); 33(10): 1751-1760*

**OBJETIVO:**

- Evaluar los resultados en salud y costes adicionales que suponen los nuevos medicamentos especializados (biotecnológicos) frente al tratamiento estándar, en comparación con los medicamentos tradicionales.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1999-2011.
- **Población:** Toda la población del país norteamericano. Muestra de 102 nuevas moléculas, de las cuales 58 son medicamentos especializados y 44 medicamentos tradicionales.
- **Fuente de datos:** *Federal Drug Administration website, cost-utility studies* publicados en Pubmed y no financiados por la industria.
- **Variables:** Medicamentos especializados incluidos en *CVS Caremark* y *Express Scripts*; Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), coste de los medicamentos sobre el tratamiento pre-existente.
- **Análisis:** Comparación de los valores medios en AVAC y costes a través de tests estadísticos no paramétricos. Análisis de sensibilidad utilizando los costes y AVAC mayores y menores reportados en los estudios.

**RESULTADOS:**

- Los medicamentos especializados ofrecen una mayor ganancia en salud que los tradicionales en términos de AVAC ganados: para el conjunto de medicamentos aprobados, mediana de 0,031 y media de 0,17; para los medicamentos especializados, mediana de 0,183 y media de 0,25; para los medicamentos tradicionales, mediana de 0,002 y media de 0,08.
- Los medicamentos especializados se asocian a un mayor incremento de costes: media de 42.561\$, y mediana de 2.950\$ para el total de nuevos medicamentos; media de 72.917\$ y mediana de 12.238\$ para medicamentos especializados; media de 3.237\$ y mediana de 784\$ para los tradicionales.
- No se encuentran diferencias significativas entre los ratios de coste-efectividad asociados a los medicamentos tradicionales y a los especializados.
- 2 medicamentos especializados y 5 tradicionales son opciones dominantes (más efectivas y más baratas que sus comparadores).
- 15 de los especializados y 4 de los tradicionales presentan ratios de al menos 150.000 \$/AVAC.
- El valor social de los medicamentos especializados puede ser mayor cuando se dirigen a enfermedades con necesidades clínicas no cubiertas y pocas opciones de tratamiento (p.ej. cáncer, esclerosis múltiple).

**CONCLUSIONES:**

- Los medicamentos especializados tienden a ofrecer mayores ganancias en salud que los medicamentos tradicionales, sobre los ya existentes, aunque a un coste incremental también más elevado.

## National and International Tests of the New Drug Cost Offset Theory

Santerre R.

*Southern Economic Journal (2011); 77(4): 1033-1043***OBJETIVO:**

- Analizar si existe un efecto compensación en el coste de los nuevos medicamentos sobre el coste sanitario a nivel agregado en países desarrollados.

**MÉTODO:**

- **Países:** Estados Unidos y 7 países OCDE (Bélgica, Canadá, Finlandia, Alemania, Japón, Suecia y Reino Unido).
- **Periodo de referencia:** 1960-2007 para EEUU otros periodos entre como mucho 1971 y 2004 para los otros países OCDE.
- **Fuente de datos:** *Centers for Medicare and Medical Services, Bureau of Labour Statistics, Bureau of Economic Analysis, Bureau of the Census, Department of Health and Human Services, Federal Food and Drug Administration, OECD data.*
- **Variables:** Demanda de medicamentos prescritos, demanda de servicios médicos (visitas y hospitalizaciones), demanda de dispositivos médicos, ingresos per cápita, personas mayores de 65 años, número de nuevas moléculas aprobadas por la FDA.
- **Análisis:** Análisis de regresión para estimar conjuntamente el crecimiento de la demanda de los medicamentos prescritos y de los servicios médicos per cápita en función del crecimiento de la demanda en el periodo anterior, de los precios relativos de los medicamentos y de los servicios médicos, del crecimiento en el porcentaje de personas mayores de 65 años, de la esperanza de vida al nacer, de los ingresos per cápita y del número de nuevas moléculas comercializadas, asumiendo que medicamentos y servicios médicos son bienes sustitutivos.

**RESULTADOS:**

- En Estados Unidos, a corto plazo, la aprobación de un medicamento adicional acelera un 0,136% el crecimiento del gasto farmacéutico per cápita y reduce un -0,123% el crecimiento del gasto en servicios médicos, resultando en una reducción global del gasto sanitario per cápita del -0,095%. A largo plazo, la reducción del gasto sanitario global sería del -0,183%.
- A corto plazo, un nuevo medicamento adicional elevaría el gasto farmacéutico en EEUU en 1,02\$ (o 309 millones de euros a nivel agregado), pero permitiría ahorrar en servicios médicos 6,62\$. El gasto sanitario total (incluyendo demanda de dispositivos médicos) se reduciría en conjunto en 5,91\$ por persona, permitiendo un ahorro a nivel nacional de 1.800 millones de dólares. A largo plazo, un nuevo medicamento adicional generaría en EEUU un ahorro neto en servicios médicos de 11,38\$ por persona, o 3.400 millones de euros a nivel agregado.
- En los países de la OCDE analizados, el efecto neto de comercializar un nuevo medicamento adicional sobre el gasto sanitario es del -0,065% en el corto plazo y del -0,087% en el largo plazo, es decir, tasas ligeramente inferiores a las encontradas para Estados Unidos.

**CONCLUSIONES:**

- Se confirma el efecto compensación de los nuevos medicamentos sobre el gasto sanitario neto en los países desarrollados, con mayores efectos marginales a largo que a corto plazo. En el largo plazo, comercializar un medicamento adicional generaría un ahorro neto en el gasto sanitario no farmacéutico hasta 6 veces mayor al gasto farmacéutico adicional generado.

## Benefits and costs of newer drugs: an update

Lichtenberg FR.

*Managerial and Decision Economics (2007); 28(4-5): 485-490***OBJETIVO:**

- Actualizar y extender un trabajo previo para estimar el impacto de la novedad de los medicamentos sobre el gasto sanitario total entre la población estadounidense.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1996-1998.
- **Fuente de datos:** *Medical Expenditure Panel Survey*.
- **Variables:** Gasto sanitario (gasto en fármacos, hospitalizaciones, asistencia domiciliaria, visitas médicas, urgencias) asociado a cada enfermedad; edad del medicamento medida como el tiempo desde su comercialización por parte de la FDA.
- **Análisis:** Modelo econométrico para estimar cada una de las partidas de gasto sanitario asociado a la enfermedad  $i$  de la persona  $j$  en el año  $t$  a partir de la edad del medicamento consumido, de un efecto fijo por año y enfermedad y de un efecto individual por paciente.

**RESULTADOS:**

- Entre la población general, sustituir un fármaco antiguo (de 15 años de antigüedad) por uno más nuevo (de 5,5 años de antigüedad), incrementaría el gasto farmacéutico en unos 18\$ por persona, pero reduciría el gasto sanitario no farmacéutico en 129\$, generando un ahorro neto de 111\$ por persona. Este ahorro se genera gracias a los ahorros en hospitalizaciones (un 62% del ahorro), visitas médicas (27%) y asistencia domiciliaria (10%) y, en menor medida, a las visitas a urgencias (2%). En total, el ratio de ahorro por cada unidad monetaria adicional invertida en el medicamento es de 7,2.
- Entre la población cubierta con Medicare, sustituir un fármaco antiguo (15 años) por uno nuevo (5,5 años), incrementaría el gasto farmacéutico en unos 21\$ por persona, pero reduciría el gasto sanitario no farmacéutico en 176\$, generando un ahorro neto de 155\$ por persona (sólo el ahorro en hospitalizaciones generaría un ahorro de 102\$, un 58% del total). El ratio de ahorro por cada unidad monetaria adicional gastada en el medicamento es de 8,3.
- La edad promedio de los medicamentos consumidos depende del grado de cobertura del aseguramiento en medicamentos. Entre las personas cubiertas por Medicare con seguro privado de medicamentos, la edad promedio de los medicamentos utilizados es un 8,6% menor que la de los medicamentos utilizados por las personas cubiertas por Medicare, pero con seguro público o privado de medicamentos.

**CONCLUSIONES:**

- La inversión en un nuevo medicamento reduce entre 7,2 y 8,3 veces el gasto sanitario no farmacéutico.

## AHORRO EN COSTES

## The Impact of New Drugs on US Longevity and Medical Expenditure, 1990-2003: Evidence from Longitudinal, Disease-Level Data

Lichtenberg FR.

*The American Economic Review (2007); 97(2): 438-443***OBJETIVO:**

- Examinar el efecto de cambios en la antigüedad de los medicamentos sobre la longevidad y el gasto sanitario en Estados Unidos durante el periodo 1990-2003.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1990-2003.
- **Fuente de datos:** Microdatos de mortalidad, por causa, del *National Center for Health Statistics*; Hospitalizaciones, por causa, del *HCUPnet*; datos anuales de medicamentos prescritos, por condiciones, del *Medical Expenditure Panel Survey*.
- **Análisis:** Modelo econométrico de Mínimos Cuadrados Ponderados (WLS) para estimar la mortalidad o la utilización de servicios sanitarios en función de una medida de novedad del fármaco  $i$  en el año  $t$ , y de un efecto fijo por año. Primer enfoque utilizando datos para todos los años disponibles entre 1996 y 2003 y segundo enfoque utilizando datos sólo para el primer y último año del periodo.
- **Variables:** Años de vida potencial perdidos antes de los 65 y antes de los 75; número de admisiones hospitalarias por condición y año, número de admisiones en residencias de ancianos, número de días de hospitalización en los que el paciente falleció, por condición y año. Grado de novedad del fármaco definido como el porcentaje de medicamentos prescritos utilizados para tratar la condición  $i$  en el año  $t$  que contienen principios activos aprobados después de 1990 (y después de 1993).

**RESULTADOS:**

- Las condiciones médicas con mayor tasa de innovación farmacéutica están asociadas de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) con mayores caídas en la mortalidad antes de los 65 años y antes de los 75 años, tanto si se consideran los efectos a corto ( $t = -0,349$  y  $t = -0,210$ ) como a largo plazo ( $t = -1,125$  y  $t = -0,788$ ).
- Si el grado de innovación farmacéutica de 2003 fuera como el de 1993, los gastos por hospitalización e ingresos en residencias habrían sido un 11% mayores (58.000 M\$ y 9.500 M\$, respectivamente, superiores).
- El uso de nuevos medicamentos ha permitido reducir en 1,57 millones el número de años potenciales de vida perdidos de los norteamericanos menores de 65 años (y en 1,7 millones los APVP de menores de 70) y ahorrar 58.000 M\$ en hospitalizaciones y 9.500 M\$ en atenciones sanitarias.
- Si se tienen en cuenta los menores ingresos hospitalarios generados a corto plazo, el coste neto de los nuevos medicamentos es de unos 27.000 millones de dólares. El coste neto por año de vida salvada antes de los 75 años es de 15.974 dólares.

**CONCLUSIONES:**

- A corto plazo, los nuevos medicamentos prescritos en EEUU han supuesto un coste neto de 27.000 millones de dólares. En cambio, el efecto a largo plazo es de 2,4 dólares de ahorro por cada dólar invertido en nuevos medicamentos.

The impact of new drug launches on hospitalization in 2015 for 67 medical conditions in 15 OECD countries: a two-way fixed-effects analysis

**Lichtenberg FR.**

*Forum for Health Economics & Policy (2019); 20180009*

**OBJETIVO:**

- Reexaminar el impacto que ha tenido la innovación farmacéutica sobre las hospitalizaciones en distintos países desarrollados.

**MÉTODO:**

- **Países:** 15 países de la OCDE.
- **Periodo de referencia:** 1982-2015.
- **Muestra:** 67 patologías.
- **Fuentes:** IMS Health MIDAS, IMS Health New Product Focus, OECD Health Statistics, Theriaque, International Agency for Research on Cancer.
- **Variables:** Coste de hospitalizaciones en 2015; innovación farmacéutica medida como el número de nuevas entidades químicas comercializadas en el periodo 1982-2015 en cada país para cada patología analizada.
- **Análisis:** Modelos de regresión de efectos fijos por país y patología, controlando por la propensión promedio de la población de cada país a ser hospitalizada por cada patología. Se asume un retardo en el efecto de la innovación sobre las hospitalizaciones. Análisis por subgrupos temporales.

**RESULTADOS:**

- El número de altas hospitalarias producidas en 2015 está inversamente relacionado con el número de medicamentos lanzados en el periodo 1982-2000 y en el periodo 2001-2005, pero no con los lanzados entre 2006 y 2015.
- Un medicamento adicional comercializado en 2001-2005 para una determinada patología se asocia a una reducción del 10% en el número de altas hospitalarias por esa patología en 2015.
- Si no se hubieran comercializado nuevos fármacos después de 1981, el total de días de atención hospitalaria y de altas en 2015 habría sido un 163% y 91%, respectivamente, mayor de lo realmente producido.
- La reducción estimada en el gasto hospitalario de 2015 atribuible a los fármacos lanzados después de 1981 es 5,3 veces mayor que el gasto producido en 2015 en dichos fármacos.

**CONCLUSIONES:**

- La innovación farmacéutica ha tenido un efecto compensación sobre los costes hospitalarios en los países desarrollados analizados.

Has pharmaceutical innovation reduced the average cost of U.S. health care episodes?

**Lichtenberg FR.**

*International Journal of Health Economics and Management (2023); 24(1): 1–31*

**OBJETIVO:**

- Investigar el impacto que la innovación farmacéutica tuvo en el coste promedio de los episodios de atención médica.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 2000-2014.
- **Población:** Toda la población del país norteamericano.
- **Fuente de datos:** Base de datos de Atención Sanitaria de la Oficina de Análisis Económico (EEUU), e-Drug 3D (EEUU), IQVIA MIDAS. Encuesta de Gastos Médicos de la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica (EEUU).
- **Variables:** Coste promedio por episodio de atención médica (días de hospitalización).
- **Análisis:** Modelo de efectos fijos dobles. Se analiza la relación entre aproximadamente 200 enfermedades, el crecimiento en el número de medicamentos aprobados para tratar la enfermedad y el crecimiento subsiguiente en el gasto medio por episodio de atención, controlando el crecimiento por el número de episodios y otros factores.

**RESULTADOS:**

- Los medicamentos aprobados durante 1986-1999 redujeron el coste promedio por episodio en un 4,7%, y los medicamentos aprobados durante 1996-2009 redujeron el coste promedio por episodio en un 2,1%.
- Si las aprobaciones de medicamentos no hubieran afectado al número de episodios, los medicamentos aprobados durante 1986-1999 habrían reducido el gasto médico en 2014 en aproximadamente 93 mil millones de dólares.
- Los medicamentos aprobados durante 1984-1997 redujeron el número de días de hospitalización en un 10,5%. El número de días de hospitalización está inversa y significativamente relacionado con el número de medicamentos aprobados 10-19 años antes, controlando el número de episodios de enfermedad.
- La reducción del coste hospitalario (110 mil millones de dólares) fue mayor que el gasto en los medicamentos (42 mil millones de dólares).

**CONCLUSIONES:**

- Los medicamentos aprobados durante 1986-1999 y 1996-2009 demostraron reducir significativamente los posteriores costes promedio por episodio, con implicaciones importantes para la utilización hospitalaria y el coste sanitario. Esta disminución en el gasto hospitalario superó la inversión en medicamentos, evidenciando así un efecto compensatorio total.

## Prescription drug coverage and elderly Medicare spending

**Shang B & Goldman DP.***The Geneva Papers (2010); 35: 539-567***OBJETIVO:**

- Analizar el potencial que tiene la Parte D de Medicare (prescripción de medicamentos) para mejorar las previsiones de las partes A (hospitalizaciones, etc.) y B (visitas médicas, etc.) de Medicare.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1992-2000.
- **Fuente de datos:** *Medical Current Beneficiary Survey*, con 12.000 beneficiarios del Medicare (programa de seguro sanitario público destinado a mayores de 65 años).
- **Variables:** Gasto en hospitalizaciones, *nursing facilities*, residencias y cierto tipo de asistencia sanitaria domiciliaria (Parte A Medicare); gasto en visitas médicas, terapeutas físicos y ocupacionales y cierto tipo de asistencia domiciliaria (Parte B Medicare); gasto en prescripción de medicamentos (Parte D Medicare); variables de control: estado funcional, factores de riesgo, edad, sexo, raza, nivel educativo, área de residencia, nivel de ingresos.
- **Grupo terapéutico:** El análisis se centra en aquellas enfermedades crónicas más relacionadas con el consumo de medicamentos y gasto médico: diabetes, cáncer (excluyendo de piel), cardiopatías (infarto de miocardio, ataque al corazón, angina, enfermedad coronaria, fallo cardíaco), accidente cerebrovascular, hipertensión, enfermedad pulmonar (enfisema, asma, EPOC), enfermedad de Alzheimer y osteoartritis.
- **Análisis:** Dos tipos de modelos alternativos donde las variables dependientes son el gasto en Medicare Parte A, Medicare Parte B y Medicare Parte D, ajustando por diferencias observadas en las variables de control.

**RESULTADOS:**

- Con el modelo simple en dos partes, beneficiarse de la prescripción de medicamentos eleva en 157\$ el gasto en medicamentos y en 31\$ el gasto en visitas médicas (Parte B), pero reduce en 135\$ el gasto en hospitalizaciones (parte A), resultando en un aumento neto del coste de 53\$.
- Si se introduce la interacción con los ingresos para controlar por la selección adversa (modelo más complejo), en estado estable beneficiarse de la prescripción de medicamentos eleva en 148\$ (+15%) el gasto en medicamentos, mientras que reduce en 350\$ (-22%) el gasto en hospitalizaciones (parte A) y en 74\$ (-4%) el gasto en visitas médicas (Parte B), resultando en un ahorro neto de 276\$.
- Bajo el modelo más complejo, cada gasto adicional de 1\$ en medicamentos está asociado con una reducción media de 2,06\$ en hospitalizaciones y de 0,44\$ en visitas médicas.

**CONCLUSIONES:**

- Tras controlar por la autoselección de las personas con peor salud de Medicare, los resultados indican que los medicamentos prescritos (Parte D) son sustitutivos de los servicios médicos y las hospitalizaciones (Parte B y A).

The effect of newer drugs on health spending: do they really increase the costs?

**Civan A & Köksal B.**

*Health Economics (2010); 19: 581-595*

**OBJETIVO:**

- Analizar la influencia de la mejora tecnológica en los mercados farmacéuticos sobre los niveles de gasto sanitario en Estados Unidos.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1993-2004.
- **Fuente de datos:** *Center for Medicare and Medicaid Services. US Census Bureau and Bureau of Economic Analysis.*
- **Variables:** Distintas medidas alternativas de gasto sanitario per cápita: asistencia sanitaria personal, asistencia hospitalaria, servicios médicos, otros servicios profesionales, servicios dentales, asistencia domiciliaria, medicamentos prescritos, productos médicos duraderos y no duraderos, asistencia enfermería a domicilio y otra asistencia sanitaria personal. Edad promedio ponderada del principio activo del medicamento. Población y PIB regionales. Cobertura sanitaria pública y privada.
- **Análisis:** Modelo de datos de panel para los 50 estados del país durante el periodo de referencia. Medida de gasto sanitario per cápita en función de la edad media ponderada del principio activo, el PIB per cápita del estado, la cobertura sanitaria, la proporción de población mayor de 65 años y de un efecto fijo por estado.

**RESULTADOS:**

- Una reducción de 1 año en la edad media del medicamento está asociado a un aumento de 8,2\$ en el gasto farmacéutico per cápita y a una reducción de 45,4\$ en el gasto sanitario per cápita, principalmente por la reducción en el gasto hospitalario.
- La edad del medicamento se correlaciona de manera positiva y estadísticamente significativa con el gasto sanitario total ( $t=45,43$ ) y con el gasto sanitario no farmacéutico ( $t=54,15$ ). Por su parte, su correlación es negativa y estadísticamente significativa respecto al gasto farmacéutico ( $t=-8,17$ ).
- Las categorías de gasto sanitario a las que más afecta la edad del medicamento son la atención hospitalaria ( $t=18,85$ ), seguida de los servicios dentales ( $t=8,98$ ), la atención domiciliaria de enfermería ( $t=8,52$ ) y el gasto farmacéutico ( $t=-8,17$ ).

**CONCLUSIONES:**

- Aunque los medicamentos innovadores sean más costosos que sus predecesores, su mayor eficacia conlleva una reducción de los gastos totales en salud al disminuir la necesidad de otros tipos de servicios médicos.

## Is There a Link Between Pharmaceutical Consumption and Improved Health in OECD Countries?

**Miller RD & Frech HE.**

*Pharmacoeconomics (2000); 18(1): 33-45*

### OBJETIVO:

- Determinar el efecto del gasto farmacéutico per cápita sobre la esperanza de vida y la mortalidad infantil en los países de la OCDE.

### MÉTODO:

- **Países:** 21 países OCDE.
- **Periodo de referencia:** Retardo de 10 años para las variables explicativas (se usan para los años 1985-1993).
- **Fuentes de datos:** *OECD Health Data*.
- **Variables:** Esperanza de vida (al nacer, a los 40 años, a los 60 años) y mortalidad infantil, en función del gasto farmacéutico per cápita real (en paridad de poder adquisitivo o PPP), ingresos per cápita, factores de estilo de vida (consumo de tabaco, alcohol, riqueza de la dieta) y sexo.
- **Análisis:** Regresiones multivariantes *double-log* donde los coeficientes se interpretan como elasticidades.

### RESULTADOS:

- Ser mujer tiene un efecto positivo y estadísticamente significativo sobre la esperanza de vida al nacer (0,039) a los 40 años (0,100) y a los 60 años (0,137).
- El efecto del gasto farmacéutico sobre la esperanza de vida a los 40 y 60 años es estadísticamente significativo, y se incrementa con la edad, con elasticidades de 0,017 0,040, respectivamente. El efecto tiende a ser mayor cuanto menor es el nivel de consumo farmacéutico del país.
- El gasto no farmacéutico no tiene efecto en la esperanza de vida al nacer, y un pequeño efecto negativo a los 40 y 60 años.
- Los hábitos de vida tienen efectos significativos sobre la esperanza de vida: fumar y consumir alcohol reducen la esperanza al nacer y a los 40.
- El PIB per cápita tiene efectos positivos (0,057 y 0,088) y estadísticamente significativos sobre la esperanza de vida a los 40 y a los 60 años, respectivamente.
- No se encuentran efectos estadísticamente significativos sobre la mortalidad infantil.

### CONCLUSIONES:

- Un mayor consumo farmacéutico contribuiría a elevar la esperanza de vida en los países desarrollados, especialmente para las personas de mediana edad y las personas mayores.

## The Productivity of Pharmaceuticals in Improving Health: An Analysis of the OECD Health Data

**Shaw JW, Horrace WC, Vogel RJ.**

*WUST economics working paper archive (2002); 0206001: 1-42*

### OBJETIVO:

- Estimar el efecto del gasto farmacéutico sobre los niveles de salud (esperanza de vida a edades avanzadas) de los países de la OCDE.

### MÉTODO:

- **Países:** 29 países OCDE.
- **Periodo de referencia:** Año 1997 para la esperanza de vida. Retardo de 13 años para el gasto farmacéutico y no farmacéutico (año 1985). Retardo de 7 y 17 años para los factores de estilos de vida.
- **Fuentes de datos:** *OECD Health Database 2000*.
- **Variables de salud:** Esperanza de vida (a los 40, 60 y 65 años), en función del sexo, el gasto farmacéutico per cápita real (en paridad de poder adquisitivo o PPP), PIB per cápita y factores de estilo de vida (consumo de tabaco, alcohol, dieta).
- **Análisis:** Regresiones multivariantes con forma funcional *log lineal*. Los efectos marginales se calcularon como el número medio de días de esperanza de vida ganada en 1997 por cada dólar adicional gastado en 1985 en medicamentos, y de manera alternativa como el número medio de años de vida ganados en 1997 por cada 1% adicional de PIB gastado en 1985 en medicamentos.

### RESULTADOS:

- Ser hombre se asocia con una menor esperanza de vida que ser mujer (12,4% menos).
- El consumo de tabaco, alcohol, mantequilla y fruta/vegetales tiene un efecto significativo en la esperanza de vida, tras controlar por el consumo sanitario y la riqueza del país: -0,1019; -0,0336 (hombres); 0,0189; 0,0943, respectivamente.
- El PIB per cápita es un predictor significativo de la esperanza de vida a los 60 y 65 años. Los efectos marginales se incrementan con la edad: 0,03 a los 60 y 0,05 a los 65.
- El consumo farmacéutico per cápita se asocia con un efecto positivo sobre la esperanza de vida. Las elasticidades se incrementan con la edad (0,028 a los 60 años y 0,031 a los 65 años).
- El consumo de gasto no farmacéutico no parece tener un efecto estadísticamente significativo.

### CONCLUSIONES:

- Incrementos adicionales en el gasto farmacéutico per cápita pueden ayudar a incrementar la esperanza de vida de la población en edad avanzada.

The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in Sweden, 1997-2010: Evidence from longitudinal, disease-level data

**Lichtenberg FR.**

*CESIFO Working paper Social Protection (2012); 3894*

#### OBJETIVO:

- Estimar el impacto de la innovación farmacéutica sobre la longevidad y el gasto sanitario en Suecia durante el periodo 1997-2010.

#### MÉTODO:

- **País:** Suecia.
- **Periodo de referencia:** 1997-2010.
- **Tipo de datos:** Longitudinales, agregados a nivel de enfermedad.
- **Fuente de datos:** *Thèriaque, Läkemedelsverket, IMS Health MIDAS, Eurostat, OECCD Health Catabse, World Health Organization Mortality Databse.*
- **Variables:** longevidad medida como la edad media de muerte o como el porcentaje de muertes que suceden a una determinada edad; innovación farmacéutica medida como el número de sustancias químicas previamente comercializadas para tratar una enfermedad; número de días de hospitalización; gasto farmacéutico como el valor de los medicamentos para cada enfermedad vendidos cada año.
- **Análisis:** Análisis coste-efectividad para determinar el coste de las innovaciones farmacéuticas por año de vida ganado (AVG), y análisis de regresión por mínimos cuadrados ponderados.

#### RESULTADOS:

- Entre 1997 y 2010, la edad media de muerte pasó de 78,4 a 80,28 años en Suecia, lo que supone un incremento de 1,88 años. Un 31,6% de este incremento (0,60 años) es atribuible a la innovación farmacéutica. Sin los nuevos medicamentos, la edad media de muerte en el año 2009 habría sido 0,47 años menor.
- Entre 2000 y 2009, el número de días de hospitalización se redujo en un 6%, pasando de 10,1 a 9,6 millones de días. Sin la existencia de los medicamentos innovadores, las hospitalizaciones del año 2009 habrían sido un 12% superiores, suponiendo un coste adicional de 112\$ anuales per cápita (1.047\$ en vez de 935\$).
- Un incremento del 10% en el número de moléculas para una determinada enfermedad se asocia a un incremento del 8,9% en el gasto farmacéutico tres años después. El aumento producido en el número de fármacos comercializados entre 1997 y 2006 se asocia con un incremento del 37,2% en el gasto farmacéutico de 2009, resultando en un gasto farmacéutico de 91\$ anuales adicionales per cápita.
- Sin la innovación farmacéutica, el gasto sanitario promedio per cápita habría sido 21\$ (112\$-91\$) inferior para un año de vida del paciente y 109\$ inferior a lo largo de la vida del mismo.
- El coste medio por AVG con los nuevos medicamentos es de 233\$ en el caso base. Si no se hubieran producido ahorros hospitalarios, el RCEI sería de 19.192 \$/AVG.

#### CONCLUSIONES:

- Las innovaciones farmacéuticas han contribuido a incrementar en 0,47 años la longevidad en Suecia entre 1997-2010, suponiendo una inversión con un coste promedio de 233\$ por año de vida ganado.

## The impact of pharmaceutical innovation on longevity and medical expenditure in France, 2000–2009

**Lichtenberg FR.**

*Economics and Human Biology (2014); 13: 107-127*

### OBJETIVO:

- Estimar el impacto de la innovación farmacéutica sobre la longevidad y el gasto sanitario en Francia durante el periodo 2000-2009.

### MÉTODO:

- **País:** Francia.
- **Periodo de referencia:** 2000-2009.
- **Fuente de datos:** *Thèriaque, IMS Health MIDAS, Eurostat, World Health Organization.*
- **Variables:** Edad media de muerte; tasa anual de admisiones hospitalarias ajustada por edad por 100 mil habitantes; tasa de días de hospitalización ajustada por edad por 100 mil habitantes; gasto farmacéutico cada año, por tipo de medicamento; innovación farmacéutica medida como el número de sustancias químicas previamente comercializadas para tratar cada enfermedad; retardos desde comercialización de las innovaciones.
- **Análisis:** Análisis de regresión por mínimos cuadrados ponderados:
  - Modelo de longevidad en el que la edad media de muerte en cada año depende del logaritmo del stock de subgrupos de sustancias químicas comercializadas cada año para tratar las distintas enfermedades, controlando por la enfermedad y el año.
  - Dos modelos de uso de recursos en los que las hospitalizaciones producidas cada año por los subgrupos de enfermedades y el gasto farmacéutico cada año dependen del stock de medicamentos comercializados.

### RESULTADOS:

- El aumento de longevidad producida en 2000-2009 atribuible a la innovación farmacéutica oscila entre 0,15 y 0,42 años (promedio de 0,29 años). Esto supone en torno a un quinto del incremento total producido en la longevidad en dicho periodo.
- El retardo promedio entre las sustancias comercializadas y la edad promedio de muerte por esa enfermedad es de 9,94 años.
- La innovación farmacéutica durante el periodo considerado redujo en un 9,3% el número de días de hospitalización en el año 2010.
- Un incremento del 10% en el número de moléculas para una determinada enfermedad se asocia a un incremento del 13,5% en el gasto farmacéutico tres años después.
- La innovación farmacéutica durante el periodo 1997-2006 supuso un coste promedio de 125\$ per cápita, pero un 87% de este gasto se compensó con un menor gasto hospitalario (-109\$), reduciendo el coste de la innovación a 16\$ per cápita anual.
- La innovación farmacéutica ha supuesto que el gasto sanitario per cápita total de 2009 haya aumentado en 16\$ y que el gasto sanitario per cápita a lo largo de la vida haya aumentado en 2.309\$, lo que implica un ratio coste-efectividad de 8.065\$ por año de vida ganado.

### CONCLUSIONES:

- Las innovaciones farmacéuticas han contribuido a incrementar la esperanza de vida en 0,29 años en Francia entre 2000-2009, suponiendo una intervención coste-efectiva.

How many life-years have new drugs saved? A three-way fixed-effects analysis of 66 diseases in 27 countries, 2000–2013

**Lichtenberg FR.**

*International Health* (2019); 11(5): 403–416

**OBJETIVO:**

- Analizar el impacto que ha tenido la comercialización de nuevos fármacos sobre el número de años de vida perdidos debido a 66 patologías en 27 países.

**MÉTODO:**

- **Países:** 27 países, entre ellos España.
- **Periodo:** 2000-2013.
- **Muestra:** 66 patologías.
- **Fuentes:** IQVIA MIDAS, OECD *Health Statistics*, *Theriaque*, *Mundial*, *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*.
- **Variables:** Tasas estandarizadas de años de vida perdidos antes de los 65, 70, 75, 80 y 85 años; coste de hospitalizaciones en 2015; mortalidad prematura; innovación farmacéutica medida como el número de nuevas entidades químicas comercializadas en el periodo en cada país para cada patología analizada; ratio coste-efectividad incremental.
- **Análisis:** Modelos de regresión de efectos fijos por país, patología y año, controlando por la mejora en la tasa de mortalidad prematura por cada patología en cada país. Análisis por subgrupos temporales.

**RESULTADOS:**

- La tasa de mortalidad prematura (antes de los 5 años) por una patología está inversamente relacionada con el número de medicamentos lanzados para dicha patología en el país.
- Un medicamento comercializado entre 0 y 11 años antes de un momento dado se asocia a una reducción del 3% en la tasa de años de vida perdidos antes de los 85 en ese momento, mientras que para un periodo de 12 años o más, el efecto sería del 5,5%. Para otros subgrupos de edad, las estimaciones son similares en términos cualitativos, pero de mayor magnitud.
- Si no se hubieran comercializado nuevos fármacos después de 1981, el total de años de vida perdidos antes de los 85 en el año 2013 habría sido 2,16 veces mayor de lo que fue en realidad. Para los 22 países analizados, esto se traduce en una ganancia de 149 millones de años.
- El gasto en 2013 en fármacos lanzados después de 1981 es de 421,8 mil millones de dólares.
- El ratio coste-efectividad asociado al gasto farmacéutico post 1981 es de 2.837 dólares por año de vida ganado antes de los 85 años.

**CONCLUSIONES:**

- La inversión en innovación farmacéutica ha sido una estrategia coste-efectiva en términos de años de vida ganados los países desarrollados analizados.

The effect of pharmaceutical innovation on longevity: patient-level evidence from the 1996-2002 medical expenditure panel survey and linked mortality public-use files

**Lichtenberg FR.**

*Forum Health Econ Policy (2013); 16(1): 1-33*

**OBJETIVO:**

- Estimar el efecto del cambio tecnológico de los medicamentos sobre la longevidad de la población anciana en Estados Unidos, a partir de datos individuales de pacientes.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1996-2002.
- **Fuentes de datos:** *Medical Expenditure Panel Survey*, archivos públicos de mortalidad.
- **Variables de salud:** Supervivencia de los mayores de 64 años, en función de la novedad de los medicamentos consumidos por la persona (3 alternativas: año medio de aprobación por parte de la FDA; proporción de fármacos post 1975; proporción de fármacos post 1985), su sexo, su grupo de edad, su región de residencia, su nivel educativo, su nivel de ingresos, su raza, su grado de discapacidad, su grado de aseguramiento sanitario y factores de riesgo.
- **Análisis:** Tres modelos de estimación del tiempo de supervivencia individual (número de años hasta la muerte) en función de una medida de la antigüedad de los medicamentos prescritos para dicho individuo y de un vector de otros atributos individuales. Cálculo del ratio coste-efectividad de un aumento unitario en la novedad de los fármacos a partir del ratio entre su coste (aumento del gasto) y su beneficio (aumento de la esperanza de vida).

**RESULTADOS:**

- La novedad de los medicamentos aumentó a lo largo del tiempo: por ejemplo, la proporción de medicamentos prescritos que contienen fármacos aprobados después de 1985 pasó del 26% en 1996 a 57% en 2008, y la medida de novedad aumentó 6,6 años en el periodo.
- El coeficiente de la novedad de los fármacos es positivo y estadísticamente significativo en los tres modelos alternativos, fluctuando entre 0,0052 y 0,0058, lo que indica que, por cada año adicional en la novedad del fármaco, la esperanza de vida de las personas mayores se incrementa entre un 0,52% y un 0,58%.
- Se estima que el uso de medicamentos novedosos aumenta en promedio el gasto médico a lo largo de la vida en 6.046\$ y la esperanza de vida en 0,47 años, lo que se traduce en un ratio de coste-efectividad de 12.863\$ por año de vida ganado.

**CONCLUSIONES:**

- La introducción de medicamentos novedosos en Estados Unidos ha supuesto dos tercios del incremento total en la esperanza de vida de los mayores, lo que, dado su coste, se traduce en una intervención sanitaria coste-efectiva.

Number of drugs provided by the Pharmaceutical Benefits Scheme and mortality and hospital utilization in Australia

## Lichtenberg FR.

*SSM - Population Health (2023); 12(24): 101514*

### OBJETIVO:

- Analizar el impacto que la innovación farmacéutica ha tenido en la mortalidad y la utilización hospitalaria en Australia.

### MÉTODO:

- **País:** Australia.
- **Periodo de referencia:** 1994-2019.
- **Fuente de datos:** Bases de datos *PBS Item Reports*, *PBS Item Drug Map*, IQVIA MIDAS y *Thériaque* para medicamentos. Base de datos de mortalidad de la OMS. Estadísticas Sanitarias de la OCDE.
- **Variables:** Mortalidad prematura, años de vida perdidos (AVP) y número de días de hospitalización.
- **Análisis:** Modelo de efectos fijos bidireccionales del efecto del número actual o con retraso de medicamentos en varias medidas de mortalidad y hospitalización.

### RESULTADOS:

- El aumento producido en la cantidad de medicamentos en 1996-2013 se asoció con una reducción en la cantidad de AVP antes de los 85 años de 359.026 en el año 2019.
- Si la cantidad de medicamentos no hubiera aumentado durante el periodo de estudio, la cantidad de AVP antes de los 85 años habría sido un 21,2% mayor.
- Si la cantidad de medicamentos no hubiera aumentado entre 2000 y 2017, la edad media de muerte se habría reducido en 0,61 años (29,9% del aumento total producido en el periodo).
- La incorporación de un medicamento adicional para una enfermedad se asoció con una reducción en el número de AVP por la enfermedad antes de los 85 años del 2%.
- El aumento en la cantidad de medicamentos de 1994-2011 se asoció con una reducción del número de días de hospitalización de 2,48 millones en 2019 y con una reducción del gasto hospitalario de 5,97 millones de dólares australianos.
- Si la cantidad de medicamentos no hubiera aumentado entre 1994 y 2011, la cantidad de días de hospitalización en 2019 habría sido un 10,6% mayor.
- El coste por año de vida ganado antes de los 85 años de la innovación farmacéutica fue de 1.388 dólares australianos.

### CONCLUSIONES:

- El aumento en el número de nuevos medicamentos disponibles en Australia está relacionado con una menor mortalidad prematura y un menor número de días de hospitalización, lo que conlleva una reducción del gasto hospitalario.

The effect of pharmaceutical innovation on longevity: Evidence from the U.S. and 26 high-income countries

**Lichtenberg FR.**

*Economics and Human Biology (2022); 46: 101124*

#### OBJETIVO:

- Examinar el impacto que la innovación farmacéutica ha tenido en la longevidad.

#### MÉTODO:

- **Países:** Análisis (1): EEUU. Análisis (2): 26 países de altos ingresos, entre ellos, España.
- **Periodo de referencia:** Análisis (1): 2006-2018. Análisis (2): 2006-2016.
- **Muestra:** 150 patologías. La población total de los países objeto de análisis.
- **Fuente de datos:** Bases de datos IQVIA MIDAS, *Drug Central* y *Thériaque*. Estadísticas Sanitarias de la OCDE. Oficina Nacional de Investigación Económica de los Estados Unidos. Estimaciones Globales de Salud de la OMS.
- **Variables:** Edad media al momento de la muerte; coste de hospitalizaciones; innovación farmacéutica medida como el número de nuevas entidades químicas comercializadas en el periodo en cada país para cada patología analizada; antigüedad media (año de lanzamiento inicial a nivel mundial) de estos medicamentos; coste por año de vida ganado.
- **Análisis:** Dos tipos de análisis de efectos fijos bidireccionales: (1) Cambios a largo plazo (2006–2018) en la longevidad asociados con diferentes enfermedades en EEUU. (2) Niveles relativos de longevidad asociados con diferentes enfermedades en 26 países de altos ingresos durante un período de tiempo único (2006–2016).

#### RESULTADOS:

- El análisis de los datos estadounidenses indica que cuanto menor era la antigüedad media de los medicamentos, mayor era la edad media del paciente al fallecimiento. La reducción en la antigüedad de los medicamentos entre 2006 y 2018 aumentó la edad media al fallecimiento de la población norteamericana en aproximadamente 6 meses (el 66% del aumento observado).
- El análisis de los datos de 26 países de altos ingresos indica que la reducción en la antigüedad de los medicamentos se asoció con un aumento de 1,23 años en la edad promedio de fallecimiento entre 2006 y 2016, lo que representa el 73% del aumento observado. En el año 2016 se ganaron 9,37 millones de años de vida gracias al aumento del número de medicamentos comercializados en el periodo.
- Las estimaciones del coste por año de vida ganado para Estados Unidos y los 26 países son de 35.817\$ y 13.904\$, respectivamente. Ambas cifras están muy por debajo del PIB per cápita en las respectivas regiones, lo que sugiere que, en general, la innovación farmacéutica fue altamente coste-efectiva.

#### CONCLUSIONES:

- La reducción del tiempo de antigüedad de los medicamentos guarda una correlación positiva con el incremento de la esperanza de vida en la población de las naciones objeto de análisis, sugiriendo que la inversión en innovación farmacéutica es una estrategia coste-efectiva.

## Cost-Effectiveness of Colchicine for Recurrent Cardiovascular Events

**Boczar KE, Beanlands R, Wells G, Coyle D.***CJC Open. 2023;5(5):348-56***OBJETIVO:**

- Determinar si el uso de colchicina, tanto a largo como a corto plazo, es coste-efectiva para la prevención de eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IM).

**MÉTODO:**

- **País:** Canadá (región de Ontario).
- **Periodo de referencia:** 2022.
- **Población:** Adultos (edad media: 62 años) que han sufrido un IM y reciben tratamiento con colchicina o el estándar de atención (comparador).
- **Fuente de datos:** Dos ensayos clínicos aleatorizados (COLCOT y LoDoCo 2). Datos de la literatura. Registro MONICA/KORA.
- **Variables:** Costes directos (hospitalizaciones, visitas médicas, etc.), años de vida ajustados por calidad, y años de vida ganados.
- **Análisis:** Se empleó un modelo probabilístico de Markov junto con una simulación de Monte Carlo, con un horizonte temporal de toda la vida del paciente. Se adoptó la perspectiva del pagador, con una tasa de descuento del 1,5% para costes y beneficios. Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, y se exploró la incertidumbre metodológica mediante variaciones en las tasas de descuento aplicadas (0% y 3%).

**RESULTADOS:**

- El uso tanto prolongado (de por vida [LP]) como a corto plazo (20 meses [CP]) de colchicina emergen como estrategias dominantes en comparación con la atención estándar (AE), evidenciando un menor coste promedio por paciente (LP: 91.552 CAD\$; CP: 96.636 CAD\$ y AE: 97.085 CAD\$) y un aumento en el número promedio de años de vida ajustados por calidad por paciente (LP: 19,92; CP: 19,86 y AE: 19,80).
- Los años de vida ganados fueron de 23,62; 23,77 y 23,75 con el tratamiento de colchicina a largo y corto plazo, y la práctica clínica habitual, respectivamente.
- En otra comparación, se encontró que el uso a largo plazo de colchicina es una opción dominante sobre el uso a corto plazo, con costes de por vida más bajos y mayores ganancias de AVAC a lo largo de la vida.
- Bajo un umbral de disposición a pagar por AVAC de 50.000 CAD\$, el uso a largo plazo de colchicina tuvo una probabilidad del 72,2% de ser coste-efectivo (es decir, el ICER fue mayor a 50.000 CAD\$ en el 72,2% de las 5.000 simulaciones). El uso a corto plazo de colchicina tuvo una probabilidad del 25,8% de ser la estrategia más coste-efectiva.

**CONCLUSIONES:**

- El tratamiento con colchicina después de un infarto de miocardio parece ser coste-efectivo en comparación con el estándar de atención.

How cost-effective are new cancer drugs in the U.S.?

## Lichtenberg FR.

*Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research (2020); 20(1): 39–55*

### OBJETIVO:

- Evaluar la relación coste-efectividad que han supuesto los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA en Estados Unidos durante el periodo 2000-2014.

### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo:** 2000-2014.
- **Fuentes:** *IMS Health, HCUPnet, National Cancer Institute, Compressed Mortality Database, SEER Research Data.*
- **Variables:** Mortalidad prematura; supervivencia a los 5 años; hospitalizaciones; innovación farmacéutica medida como el número de medicamentos oncológicos comercializadas por la FDA; ratio coste-efectividad incremental.
- **Análisis:** Tres modelos de regresión de efectos fijos sobre los años de vida potencial perdidos antes de los 75 años, la tasa de supervivencia y los días de hospitalización.

### RESULTADOS:

- Los medicamentos oncológicos comercializados entre 2000 y 2014 se asocian con una reducción de 719.133 años de vida potencial perdidos (antes de los 75 años) en el año 2014.
- Los fármacos contra el cáncer aprobados en 1989-2005 han reducido el coste hospitalario de 2013 en 4.800 millones de dólares. Por su parte, en 2014, el coste social neto de los fármacos oncológicos aprobados después de 1999 es de 7.500 millones de euros, teniendo en cuenta el menor gasto en fármacos más antiguos y en hospitalizaciones que se deriva de su uso.
- En el caso base, el coste por año de vida ganado en 2014 gracias a los medicamentos oncológicos aprobados en 2000-2014 se estima en 7.853 dólares.

### CONCLUSIONES:

- La inversión en innovación farmacéutica oncológica puede considerarse una estrategia coste-efectiva.

## The Relationship Between Pharmaceutical Innovation and Cancer Mortality in Spain, from 1999 to 2016

**Lichtenberg FR.**

*Value in Health (2023); 26(12): 1711-20*

### OBJETIVO:

- Examinar el impacto que ha tenido la innovación farmacéutica en la reducción de mortalidad por cáncer en España.

### MÉTODO:

- **País:** España.
- **Periodo de referencia:** 1999-2016.
- **Muestra:** 58 tipos de cáncer.
- **Fuentes:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), CI5plus (*Cancer Incidence in 5 Continents Time Trends*), IQVIA, Theriaque y base de datos de mortalidad de la OMS.
- **Variables:** Innovación farmacéutica medida como el número de nuevas entidades químicas comercializadas en el periodo 1999-2016 para cada tipo de cáncer analizado, edad media en el momento de la muerte por cáncer, números de años de vida perdidos a los 65, 75 y 85 años.
- **Análisis:** 25 modelos de regresión de efectos fijos bidireccionales (por sitio de cáncer y año) sobre la mortalidad y los números de años de vida perdidos a los 65, 75 y 85 años.

### RESULTADOS:

- Los medicamentos oncológicos aprobados durante el periodo analizado se asociaron con una reducción de 42.138 muertes por cáncer en el año 2016 en nuestro país.
- Las nuevas autorizaciones de medicamentos oncológicos producidos entre 1997 y 2014 se asociaron con una reducción del 29,2% en el número de muertes producidas por cáncer en 2016.
- La innovación farmacéutica en oncología se asoció con un aumento de 2,77 años (el 96% del aumento observado) en la edad media de muerte por cáncer entre 1999 y 2016.
- Las nuevas autorizaciones de medicamentos se asociaron con una reducción del 29,7%, 35,1% y 35,2%, en el número de años de vida potencialmente perdidos antes de los 65 años, 75 años y 85 años, respectivamente.
- El gasto farmacéutico por año de vida ganado antes de los 75 años en 2016, proveniente de los nuevos medicamentos contra el cáncer autorizados entre 2000 y 2016, ascendió a 3.269€.

### CONCLUSIONES:

- La innovación farmacéutica en oncología ha tenido un importante impacto en la disminución de la mortalidad por cáncer en España, siendo una estrategia coste-efectiva.

## The Burden of Rare Diseases: An Economic Evaluation

**Andreu P, Karam J, Child C, Chiesi G, et al.**

*Chiesi Global Rare Diseases (2022)*

### OBJETIVO:

- Investigar los costes directos, indirectos y relacionados con la mortalidad en enfermedades raras, comparando la situación en la que hay tratamiento disponible con aquella en la que no existe un tratamiento específico.

### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 2022.
- **Población:** 584.000 pacientes con 24 enfermedades raras en cinco áreas terapéuticas (trastornos metabólicos, hematológicos, inmunológicos, congénitos y neurológicos).
- **Fuente de datos:** Base de datos IQVIA de 373 enfermedades raras, relacionada con 8,4 millones de pacientes (18% del total) en Estados Unidos. Revisión de 500 artículos científicos. Opinión de expertos
- **Variables:** Costes directos, costes indirectos y costes asociados a la mortalidad.
- **Análisis:** Los costes directos incluyen medicación, productos sanitarios, hospitalización, atención domiciliaria, servicios profesionales (por ejemplo, visitas de enfermería) y costes administrativos. Los costes indirectos incluyen coste de productividad: paciente y cuidador, pérdida de trabajo, cambios en el hogar, coste de tratamientos secundarios, viajes y alojamiento. Los costes asociados a la mortalidad consideran un valor de la vida de 130.000\$ al año.

### RESULTADOS:

- La carga de las 24 enfermedades raras seleccionadas (125\$ a 334\$ mil, por paciente, al año) es aproximadamente 10 veces mayor que la de las 24 enfermedades prevalentes seleccionadas (\$26 mil), incluyendo la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Alzheimer, la artritis y dolor de espalda, los cánceres y otras.
- La ausencia de tratamiento para una enfermedad rara está asociada con un aumento del 21,2% en los costes totales anuales por paciente (costes directos por paciente/año: \$63 mil con tratamiento vs. 118 mil sin tratamiento; costes indirectos: 40\$ vs. 73\$; costes asociados a la mortalidad: 36\$ mil vs. 49\$ mil).
- Se estima que el coste para los 8,4 millones de pacientes afectados en EEUU por las 373 enfermedades raras consideradas en este análisis es de 2,2\$ billones por año.
- La introducción de tratamientos específicos puede reducir significativamente los costes, especialmente en enfermedades metabólicas e inmunológicas, cuyos costes directos se redujeron entre un 71% y 84%, compensando parcialmente el aumento de los costes derivados de la adquisición de medicamentos.

### CONCLUSIONES:

- La carga económica atribuida los pacientes afectados por enfermedades raras excede notablemente la carga asociada a pacientes diagnosticados con enfermedades de mayor prevalencia. Además, la falta de tratamiento se correlaciona con un manifiesto incremento en los costes inherentes a la enfermedad.

The impact of direct acting antivirals on hepatitis C virus disease burden and associated costs in four European countries

**Mennini FS, Marcellusi A, Robbins Scott S, Montilla S, et al.**

*Liver international (2021); 41(5): 934–948*

#### OBJETIVO:

- Evaluar el impacto clínico y económico de la terapia antiviral de acción directa (AAD) para el virus de la hepatitis C (VHC) en Inglaterra, Italia, Rumanía y España.

#### MÉTODO:

- **Países:** Inglaterra, Italia, Rumanía y España.
- **Periodo de referencia:** 2015-2019.
- **Población:** Se consideraron un total de 1.000 pacientes estándar, con 13 estados de enfermedad (5 estadios de fibrosis, cirrosis descompensada (DC), carcinoma hepatocelular (HCC), trasplante en el primer año y años posteriores al trasplante, 4 estadios de respuesta virológica sostenida (RVS), RVS de daño hepático irreversible (ILD)), además de muerte relacionada con el VHC y muerte por otra causa.
- **Variables:** Costes directos relacionados con el manejo de enfermedades relacionadas con el VHC, que incluyen visitas ambulatorias, análisis bioquímicos, procedimientos instrumentales, manejo y tratamiento de la cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular y trasplante de hígado, junto con los costes de los AAD.
- **Análisis:** Se utilizó un modelo de Markov que captura múltiples estados de morbilidad y mortalidad, basado en parámetros específicos de cada país, para evaluar la progresión de la enfermedad por VHC y los costes para tratar (vs. no tratar) a 1.000 pacientes estándar durante un horizonte temporal de 20 años. Para estimar la incertidumbre de los resultados económicos, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad probabilísticos y determinísticos. Además, se realizaron 5.000 simulaciones de Monte Carlo para proporcionar intervalos de confianza del 95%.

#### RESULTADOS:

- El número estimado de hepatocarcinomas evitados, cirrosis descompensadas y trasplantes de hígado en un horizonte temporal de 20 años fue de 1.057 en Inglaterra; 1.221 en Italia; 1.211 en Rumanía; y 1.103 en España para los pacientes tratados durante 2015-2016, y 640 en Inglaterra; 626 en Italia; 739 en Rumanía; y 643 en España para los pacientes tratados durante 2017-2019.
- Los ahorros de costes oscilaron entre 45 y 276 millones de euros:
  - Rumanía: 45,4 M€ (IC95%: 7,7-116,0)
  - Italia: 63,4 M€ (IC95%: 30,4-108,6)
  - Inglaterra: 81,5 M€ (IC95%: 51,3-118,6)
  - España: 275,6 M€ (IC95%: 170,9-404,9)
- Se estima que la inversión necesaria para ampliar el acceso a los AAD en 2015-2019 se recuperaría en 6,5 años en Inglaterra; 5,4 años en Italia; 6,7 años en Rumanía; y 4,5 años en España.

#### CONCLUSIONES:

- Los antivirales de acción directa podrían generar unos beneficios clínicos significativos y unos ahorros económicos sustanciales en los próximos 20 años, alcanzando un punto de equilibrio en un corto período de tiempo.

## Real-world Impact of Fremanezumab on Migraine-Related Health Care Resource Utilization in Patients with Comorbidities, Acute Medication Overuse, and/or Unsatisfactory Prior Migraine Preventive Response

**Buse D, Krasenbaum L, Seminerio M, et al.**

*Pain Therapy (2024);13 (3):511-532*

### OBJETIVO:

- Evaluar el efecto de fremanezumab sobre el uso de medicamentos relacionados con la migraña, la utilización de recursos de atención médica (URAM), los costes en poblaciones de pacientes con comorbilidades, el uso excesivo de medicamentos agudos (SMA) y la respuesta preventiva previa insatisfactoria a la migraña.

### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo:** 2018-2019.
- **Muestra:** 3.193 pacientes con trastorno depresivo mayor y/o trastorno de ansiedad generalizada (n = 1183), potencial de SMA (n = 1458) o uso previo de erenumab (n = 422). Adultos elegibles con migraña que iniciaron fremanezumab entre el 1 de septiembre de 2018 y 30 de junio de 2019 (la fecha de la primera prescripción de fremanezumab es la fecha índice), tuvieran  $\geq 12$  meses de inscripción continua en el seguro antes del inicio (período previo al índice) y  $\geq 6$  meses de datos después del inicio (período postíndice; seguimiento variable después 6 meses).
- **Fuentes:** Base de datos comercial de reclamaciones a seguros (Merative® y MarketScan®) y base de datos suplementarias.
- **Variables:** Índice de Comorbilidad de Charlson, uso excesivo de medicamentos para una enfermedad específica o de corta duración, respuesta preventiva previa insatisfactoria a la migraña y costes sanitarios derivados de las visitas médicas.
- **Análisis:** Análisis retrospectivo de reclamaciones a seguros de salud.

### RESULTADOS:

- Pre y post índice, el número medio por paciente por mes (PPM) de reclamaciones a seguros por medicamentos para una enfermedad específica o de corta duración y medicamentos preventivos relacionados con la migraña (excluyendo fremanezumab) disminuyó de 0,97 (DE: 0,90) a 0,86 (DE: 0,87) ( $P < 0,001$ ) y de 0,94 (DE: 0,74) a 0,81 (DE: 0,75) ( $P < 0,001$ ), respectivamente.
- Las visitas médicas relacionadas con la migraña, las visitas a urgencias y otros servicios ambulatorios PPM disminuyeron de forma estadísticamente significativa ( $P < 0,001$  para todos), lo que resultó en una reducción en los costes totales medios (CTM) de la atención médica PPM, pasando de 541\$ (DE: 858\$) a 490\$ (DE: 974\$) ( $P = 0,003$ ).
- Los pacientes mostraron altas tasas de adherencia y persistencia, con una proporción media (CTM) de días cubiertos de 0,71 (DE: 0,29), una proporción de posesión de medicación de 0,74 (DE: 0,31) y una duración de persistencia de 160,3 (DE: 33,2) días, tras seis meses de seguimiento.

### CONCLUSIONES:

- En este análisis con datos del mundo real, los pacientes con comorbilidades de migraña, uso excesivo de medicamentos agudos y/o respuesta preventiva previa insatisfactoria a la migraña, redujeron el uso de medicamentos relacionados con la migraña, la URAM y los costes después del inicio de fremanezumab.

Medical innovations and labor savings in health care. An exploratory study

**Tsiachristas A, Notemboom A, Goudriaan R, Groot W.**

*The Hague: Aarts De Jong Wilms Goudriaan Public Economics bv and Maastricht University; 2009*

#### OBJETIVO:

- Estimar el ahorro anual generado en la fuerza laboral gracias a la innovación farmacéutica en tres grupos de enfermedades crónicas prevalentes en Holanda.

#### MÉTODO:

- **País:** Holanda
- **Periodo de referencia:** 1995-2007.
- **Fuente de datos:** Revisión de literatura; *Bureau of Statistics of the Netherlands; National Institute for Public Health and the Environment; Trimbos Institute.*
- **Variables:** Medicamentos aprobados después de 1995 en asma (montelukast), EPOC (tiotropio), fallo cardíaco (candesartan, rosuvastatin), enfermedad coronaria (atorvastatin, abciximab, clopidrogel), esquizofrenia/trastorno bipolar (olanzapina, paliperidona, quietapina). Admisiones hospitalarias en 2004 y 2007. Duración media de la estancia hospitalaria en 2004 y 2007. Personal a tiempo completo (enfermeras y cuidadores, médicos especialistas, otro personal médico, otro personal) en 2007.
- **Análisis:** Días de hospitalización ahorrados calculados como la resta de las admisiones hospitalarias tras la aprobación de los fármacos (ponderada por la duración promedio de la estancia) y las admisiones antes de la aprobación de los fármacos (ponderadas), todo ello ponderado por la fracción de pacientes que consumen estos medicamentos. Los días de hospitalización evitados se traducen en ahorro de personal. Proyecciones a 2025 realizadas en base a cuatro escenarios de crecimiento anual de la cuota de utilización de estos diez medicamentos.

#### RESULTADOS:

- Las diez innovaciones farmacéuticas en los tres grupos de enfermedades considerados generan un ahorro anual de 7.212 personas a tiempo completo dedicadas a los pacientes: 4.920 en hospitales generales (un 3,6% de su personal actual) y 2.292 en hospitales mentales (un 7,4% de su personal actual).
- Por categorías profesionales, se produce un ahorro de 2.359 enfermeras y cuidadores, 784 médicos especialistas, 1.825 otro personal médico y 2.244 otro personal.
- Por grupos de enfermedad, el ahorro en asma/EPOC fue de 2.722 personas, en enfermedades cardiovasculares de 2.198 y en enfermedades mentales de 2.292.
- En un escenario para el año 2025 se considera que el personal ahorrado en total podría ascender a un rango entre 9.082 y 11.874 personas anuales, en función de si la cuota de utilización de estos medicamentos crece a una tasa anual del 0% o del 1,5%.

#### CONCLUSIONES:

- Los medicamentos innovadores tienen un impacto positivo sobre la oferta laboral per cápita, al mejorar la salud de los trabajadores y repercutir en un menor absentismo laboral. La innovación farmacéutica puede ser un catalizador para la sostenibilidad del sistema sanitario.

## AHORRO EN COSTES

Impacto económico del uso de patiomer en enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica en España

**de Sequera P, Bover R, Ivanova-Markova Y, Ivanova A, et al.**

*Nefrología (2023); 43(6): 721-30*

**OBJETIVO:**

- Estimar el impacto económico que supondría el uso de patiomer en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o insuficiencia cardíaca (IC) e hiperpotasemia en España.

**MÉTODO:**

- **País:** España
- **Periodo:** 2020.
- **Muestra:** Pacientes con ERC o IC e hiperpotasemia, simulación.
- **Fuentes:** Árbol de decisión donde la información se ha obtenido de la literatura.
- **Variables:** Costes directos sanitarios relacionados con el uso de recursos (el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la progresión de la ERC, los eventos cardiovasculares y la hospitalización por hiperpotasemia); costes directos no sanitarios (cuidados informales: costes derivados del tiempo de dedicación por parte de los familiares del paciente); costes indirectos (pérdidas de productividad laboral), así como un coste intangible (por mortalidad prematura).
- **Análisis:** Comparación de dos escenarios (con perspectiva social) en pacientes con ERC o IC e hiperpotasemia tratada con patiomer y sin patiomer. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico para validar la consistencia de los resultados del estudio.

**RESULTADOS:**

- El coste medio anual por paciente en el escenario sin patiomer es de 9,834.09 € y 10,739.37 € en ERC e IC, respectivamente.
- El uso de patiomer supondría un ahorro de costes superior al 30% en ambas enfermedades. En el caso de la ERC, el mayor ahorro proviene del retraso de la progresión de la enfermedad renal crónica, mientras que en IC el 80% de estos ahorros provienen de la reducción de la mortalidad prematura.
- Los análisis de sensibilidad realizados muestran la consistencia de los resultados, obteniendo ahorros en todos los casos.

**CONCLUSIONES:**

- La incorporación de patiomer permite controlar la hiperpotasemia y, como consecuencia, mantener el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes con ERC o IC, generando unos ahorros anuales en España del 32% (3,127 € en ERC; 3,466 € en IC). Estos resultados respaldan la contribución positiva que patiomer puede tener tanto en los pacientes con ERC como en aquellos que solo tienen IC.

Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost

**Sokol M, McGuigan K, Verbrugge R, Epstein R.**

*Medical Care (2005); 43(6): 521-530*

#### OBJETIVO:

- Evaluar la relación existente entre adherencia al tratamiento, utilización médica y costes sanitarios en Estados Unidos, para 4 enfermedades de alta prevalencia en las que los medicamentos bajo prescripción médica juegan un papel importante.

#### MÉTODO:

- **País:** EEstados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1997-1999.
- **Población de estudio:** 137.277 personas menores de 65 años cubiertos con un seguro sanitario laboral.
- **Fuente de datos:** *Medco Health*, bases de datos administrativas de HMO, FFS y PPO.
- **Variables:** Coste sanitario medido como el coste por consumo de medicamentos para las áreas terapéuticas señaladas, el coste de las visitas médicas realizadas, de los ingresos hospitalarios y de las visitas a servicios de urgencias. Adherencia al tratamiento medido como el porcentaje de días durante el periodo de análisis contemplado (12 meses) en los que el paciente tuvo una oferta de 1 o más medicamentos de mantenimiento para la condición, dividida en 5 categorías.
- **Análisis:** Regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre adherencia y costes, controlando por sexo, edad, comorbilidades, subtipo de enfermedad, situación laboral y tipo de seguro médico. Análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre adherencia y riesgo de hospitalización, controlando por las variables anteriores.

#### RESULTADOS:

- Para las 4 enfermedades consideradas, los pacientes con una adherencia de entre el 80% y el 100% durante el periodo tienen un riesgo estadísticamente menor de ser hospitalizados que los pacientes con un menor grado de adherencia. Por ejemplo, con respecto a una adherencia del 40-59%, 12 puntos porcentuales (pp) menos en diabetes, 5 pp menos en hipertensión, 3 pp menos en hipercolesterolemia y 8 pp menos en insuficiencia cardiaca.
- En pacientes con diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia, los costes médicos se reducen de forma lineal con la reducción de la tasa de adherencia. En estas 3 enfermedades, los costes sanitarios totales tienden a reducirse cuanto mayor es el grado de adherencia al tratamiento del paciente, pese a que el coste farmacéutico se eleva con el mismo. Las diferencias en insuficiencia cardiaca no son significativas.
- La diabetes es la única, dentro de las enfermedades consideradas, en la que los costes sanitarios se reducen de manera monótona a medida que baja el grado de adherencia (cinco bloques). Los costes sanitarios de los pacientes con una adherencia del 80-100% se reducen un 27% de promedio en la categoría de adherencia del 60-79%, un 30% en la categoría del 40-59%, un 36% en la categoría del 20-39% y un 48% en la categoría del 1-19% de adherencia.

#### CONCLUSIONES:

- En algunas enfermedades crónicas, una mayor exposición al tratamiento farmacológico puede aportar un retorno económico neto positivo, al reducir las hospitalizaciones, las visitas médicas y las urgencias.

Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs? The case of diabetes

**Encinosa WE, Bernard D, Dor A.**

*Advances in Health Economics and Health Services Research (2010); 22: 151-73*

**OBJETIVO:**

- Estimar el impacto directo de la adherencia al tratamiento de la diabetes tipo 2 sobre las hospitalizaciones y las visitas a los servicios de urgencias.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 2001-2002.
- **Muestra:** Pacientes con DMT2 en edad de trabajar que requirieron medicación antidiabética oral (n=56.744).
- **Fuente de datos:** *MarketScan Research Databases* (aseguradora sanitaria privada); *Employer Benefit Plan Design*.
- **Variables:** No-adherencia (% de días que el paciente no controló su medicación de la diabetes); severidad de la enfermedad; 27 condiciones crónicas; utilización de los servicios de urgencia y de las hospitalizaciones; ahorros derivados de un mejor control.
- **Análisis:** Análisis de regresión (probit, IV probit, GMM) para determinar el efecto de la no-adherencia sobre el uso de recursos y sus costes, controlando por la severidad inobservable de la enfermedad.

**RESULTADOS:**

- Aumentar la tasa de adherencia de la medicación antidiabética del 50% al 100% reduce la tasa de hospitalización del 15% al 11,5%, y la tasa de visitas a los servicios de urgencia del 17,3% al 9,3%.
- Por un lado, aumentar la tasa de adherencia generaría un gasto adicional en medicamentos de 776\$ anuales por paciente. Por otro lado, aumentar la adherencia reduciría los costes hospitalarios en 865\$ anuales por paciente (2.097\$ - 1.232\$) y los costes derivados de acudir a los servicios de urgencia en 21\$ (49\$ - 28\$) por paciente.
- Así, aumentar la adherencia generaría un ahorro neto promedio de 110\$ anuales por paciente (886\$ - 776\$) o, lo que es lo mismo, un ahorro de 1,14 dólares por cada dólar adicional gastado en antidiabéticos.
- No controlar por la severidad de la enfermedad redundaría en un considerable sesgo a la baja del ahorro promedio: en vez de ganar un 14% de costes se perdería un 45%.

**CONCLUSIONES:**

- Potenciar la adherencia al tratamiento de la diabetes tipo 2 resulta una estrategia ahorradora de costes netos, al lograr un ahorro neto de 1,14 dólares por cada dólar adicional gastado en medicación.

Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: a longitudinal study in a large primary care cohort in Spain

**Aznar-Lou L, Fernández A, Gil-Girbau M, Sabés-Figuera R, et al.**

*British Journal of General Practice (2017); 67(662): e614-e622*

#### OBJETIVO:

- Estimar el impacto de la no adherencia inicial a la medicación (NAIM), en la utilización de los servicios sanitarios, días de absentismo y costes, tanto de manera global como por grupos específicos de fármacos.

#### MÉTODO:

- **País:** Cataluña (España).
- **Periodo de referencia:** 2012-2014.
- **Población de estudio:** Pacientes mayores de 14 años, a los que se les prescribió en atención primaria un nuevo fármaco en una de las 13 categorías seleccionadas. Cohorte de 1,7 millones de personas.
- **Fuente de datos:** Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SI-DIAP), Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC), Boletín Oficial del Estado (BOE), Instituto Nacional de Estadística (INE).
- **Variables:** Utilización y costes de servicios sanitarios, fármacos, pruebas de laboratorio y análisis clínicos. Estimaciones de pérdidas de productividad laboral. Adherencia inicial, medida a través de tres categorías (adherente, parcialmente adherente, no adherente), en los 2 meses siguientes a la fecha de prescripción.
- **Análisis:** Estudio longitudinal de cohorte, basado en registros de 3 años. Regresión lineal multivariante multinivel (paciente, médico y centro de atención primaria), ajustada por los costes incurridos en los 12 meses previos a la prescripción. Análisis de 3 subgrupos: medicamentos crónicos, analgésicos y penicilinas.

#### RESULTADOS:

- Los pacientes inicialmente adherentes hicieron un mayor uso de fármacos y algunos servicios sanitarios que los pacientes no adherentes o solo parcialmente adherentes inicialmente. Esto se tradujo en aumentos en los costes médicos promedio de entre 2 y 11 euros por paciente, y de entre 15 y 23 euros en los costes farmacológicos del paciente.
- En cambio, la pérdida de productividad de los pacientes inicialmente adherentes ha sido menor que los demás. Cada paciente inicialmente adherente presenta ganancias promedio de productividad de entre 81 y 245 euros en relación a pacientes parcialmente adherentes, y de entre 53 y 160 euros frente a pacientes no adherentes. En conjunto, se produce un efecto compensación, generando ahorros netos desde la perspectiva de la sociedad cuando se produce adherencia inicial al tratamiento.
- Las diferencias en costes entre pacientes adherentes y no adherentes son más acentuadas en los subgrupos de las penicilinas (230 euros) y analgésicos (167 euros), en comparación con los fármacos para enfermedades crónicas (11 euros).
- La NAIM al tratamiento se asocia a un impacto económico en Cataluña de entre 8 y 89 millones de euros.

#### CONCLUSIONES:

- En términos globales, la NAIM se traduce en una mayor carga económica a corto plazo para el sistema, en tanto que genera una mayor pérdida de productividad laboral. Las intervenciones para mejorar la adherencia inicial en atención primaria podrían reducir costes y mejorar los resultados en salud.

The economic burden of depression in the United States: How did it change between 1990 and 2000?

**Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, et al.**

*The Journal of Clinical Psychiatry (2003); 64(12), 1465–1475*

#### OBJETIVO:

- Actualizar la estimación de la carga económica de la depresión en Estados Unidos.

#### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo analizado:** 1990-2020.
- Fuente de datos: Costes sanitarios directos a partir de la base de datos *Mental Health, National Nursing Home Survey, National Hospital Discharge Survey, National Ambulatory Medical Care Survey*; datos de suicidios de los *Centers for Disease Control*; pérdidas laborales del *National Vital Statistics Report* y del *Bureau of Labor Statistics*.
- **Variables:** Costes sanitarios directos medidos como el número de hospitalizaciones, visitas médicas y de enfermería, y costes farmacológicos en función de las ventas de los antidepresivos. Pérdidas laborales como consecuencia de la morbilidad de la enfermedad, por presentismo (20% del tiempo si se sufre depresión) y absentismo laboral. Coste de los suicidios causados por la depresión (mortalidad anticipada).
- **Análisis:** Modelos econométricos.

#### RESULTADOS:

- En el periodo analizado, la tasa de prevalencia de la depresión cayó 1,4 puntos porcentuales, hasta el 8,7%, pasando de afectar a 17,5 millones de personas en 1990 a 18,1 millones en 2000. En cambio, la tasa de tratamiento creció un 56% hasta el 43,6%, pasando de 4,9 millones a 7,9 millones de personas tratadas en 2000.
- La tasa de empleo de estas personas pasó del 59,2% en 1990 al 63,3% en 2000.
- Los suicidios entre las personas con depresión se redujeron un 4,5%.
- En términos homogéneos, la carga económica de la depresión pasó de 77.400 M\$ en 1990 a 83.080 M\$ en 2000 en Estados Unidos (un aumento del 7,4%). Los costes directos aumentaron un 31,2% hasta representar un 31,4% del total, mientras que las pérdidas laborales se redujeron un 0,8% hasta representar un 68,6% del total.
- El coste por paciente con depresión pasó de 9.721\$ en 1990 a 8.419\$ (descenso del 13,4%). Los costes directos se redujeron un 18,7% (-763\$) gracias a la reducción del coste por hospitalizaciones (-1.611\$; -58,8%) y visitas médicas (-86\$; -8,1%), ya que el coste del tratamiento farmacológico se multiplicó por 2,5 en el periodo (+934\$). Las pérdidas de productividad se redujeron un 9,8% (-522\$), al caer el coste por absentismo laboral (-641\$; -16,8%) y por mortalidad anticipada (-17\$; -5,3%), mientras que los costes por presentismo laboral se incrementaron en 136\$ (+11,3%).

#### CONCLUSIONES:

- El aumento del coste farmacológico para tratar la depresión se ha visto más que compensado con un menor coste hospitalario y unas menores pérdidas de productividad laboral derivadas de un mejor control de la enfermedad.

## Value in Hepatitis C Virus Treatment: A Patient-Centered Cost-Effectiveness Analysis

**Mattingly TJ, Slejko JF, Onukwugha E, Perfetto EM, et al.**

*Pharmacoeconomics (2020); 38(2): 233-42*

### OBJETIVO:

- Evaluar la rentabilidad de la terapia farmacológica contra el virus de la hepatitis C (VHC) con un enfoque centrado en el paciente.

### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo:** Horizonte temporal de 10 y 20 años.
- **Muestra:** Consejo de 11 asesores de partes interesadas (SAB, en inglés): cuatro pacientes con VHC, tres especialistas en enfermedades infecciosas, un médico general, dos farmacéuticos y un representante de una organización nacional de defensa del paciente.
- **Fuentes:** El modelo de simulación fue estudiado con parámetros de la literatura y el modelo fue corroborado por un consejo asesor de partes interesadas (stakeholder advisory board).
- **Variables:** Los costes indirectos son estimaciones basadas en la productividad autoinformada en una muestra de control emparejada (matched-control sample). En cuanto a efectividad se usaron los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Este estudio incluyó dos medidas novedosas desarrolladas a partir del panel Delphi y SAB: años de vida infectados y días laborales perdidos.
- **Análisis:** Se construyó un modelo de Markov individual utilizando la orientación de un consejo SAB, un panel Delphi de pacientes y literatura publicada para evaluar el impacto de los antivirales de acción directa (AAD) en comparación con ningún tratamiento.

### RESULTADOS:

- Los costes sanitarios y la ganancia de AVAC fueron mayores en el grupo que recibió el tratamiento (25.078\$ y 0,63 a 10 años y 8.077 \$ y 1,66 a 20 años).
- El total de años de vida con infección y los días laborales perdidos se redujeron en el grupo de tratamiento para ambos modelos (-7,24 y -35,05 a 10 años y - 13.11 y - 63.85 a 20 años, respectivamente).
- Desde una perspectiva social, donde se incluyeron los costes de ausentismo, presentismo y tiempo del paciente/cuidador, los escenarios de 10 y 20 años demostraron que el tratamiento de pacientes con AAD redujo los costes totales en 18.921\$ y 54.261\$, respectivamente.
- Los resultados del sector de la salud fueron sensibles a los costes de los medicamentos y las estimaciones de utilidad para los estados de salud posteriores a la respuesta virológica sostenida (RVS). Los resultados sociales fueron sensibles a las estimaciones del presentismo y los costes de los medicamentos.

### CONCLUSIONES:

- El tratamiento fue eficiente desde la perspectiva del sector de la salud y una estrategia dominante que ahorró costes cuando se consideraban también los costes no relacionados con la salud, como el tiempo y la productividad del paciente/cuidador.

## AHORRO EN COSTES

## Return On Investment From Immunization Against 10 Pathogens In 94 Low- And Middle-Income Countries, 2011–30

Sim SY, Watts E, Constenla D, Brenzel L, et al.

*Health Affairs (Millwood) (2020); 39(8): 1343-53***OBJETIVO:**

- Evaluar la relación existente entre adherencia al tratamiento, utilización médica y costes sanitarios en Estados Unidos, para 4 enfermedades de alta prevalencia en las que los medicamentos bajo prescripción médica juegan un papel importante.

**MÉTODO:**

- **Países:** 94 países de ingresos bajos y medios
- **Periodo:** 2011-2030
- **Muestra:** 10 patógenos (haemophilus influenzae tipo b, hepatitis B, virus del papiloma humano, encefalitis japonesa, sarampión, neisseria meningitidis serotipo A, streptococcus pneumoniae, rotavirus, rubéola y fiebre amarilla).
- **Fuentes:** Gavi, NU, UNICEF, WHO, *Pan-American Health Organization (PAHO)*, *Vaccine Impact Modeling Consortium*.
- **Variables:** Costes del programa de inmunización y beneficio económico.
  - Costes del programa de inmunización: vacunas, transporte de carga y entrega de las vacunas, y otros costes de capital y recurrentes (como administración).
  - Beneficio económico: estimaciones de casos y muertes evitadas; costes de tratamiento y de transporte evitados, pérdida de salarios de los cuidadores y pérdida de productividad debido a la discapacidad y la muerte evitadas.
- **Análisis:** Retorno de la inversión, utilizando el enfoque del coste de la enfermedad y del valor de vida estadístico, desde una perspectiva social.

**RESULTADOS:**

- Los costes totales de los programas de inmunización para diez patógenos aumentan de 25.200 millones de dólares en la primera década (2011-20) a 39.900 millones de dólares en la segunda década (2021-30) para 94 países de ingresos bajos y medianos.
- En el transcurso de las dos décadas, los costes de las vacunas representan el 53,6% de los costes totales del programa de inmunización en los 94 países y el 51,9% en los países de Gavi.
- Utilizando el método del coste de la enfermedad, las vacunas contra 10 patógenos evitaron 681,9 mil millones de dólares de carga económica en los 94 países y 639,1 mil millones en los países Gavi entre 2011 y 2020. El retorno de la inversión por cada dólar invertido en inmunización fue de 26,1 dólares entre 2011 y 2020 y se estima en 19,8 dólares entre 2021 y 2030.
- Utilizando el método de valor de la vida estadística, de 2011 a 2020, se acumularon 1.311,6 mil millones de dólares de beneficios económicos en los 94 países y 1.204,0 mil millones en los países de Gavi. El retorno de la inversión se estima en 51,0 dólares entre 2011 y 2020 y en 52,2 dólares entre 2021 y 2030.

**CONCLUSIONES:**

- Los resultados demuestran un retorno de la inversión elevado y continuo de los programas de inmunización.

Cost-benefit analysis of vaccination against four preventable diseases in older adults: Impact of an aging population

**Carrico J, Talbird S, La E, Poston P, et al.**

*Vaccine (2021); 39(36): 5187-97*

#### OBJETIVO:

- Estimar el valor económico del actual programa de vacunación y el aumento de la cobertura contra cuatro enfermedades prevenibles en adultos mayores en Estados Unidos.

#### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo:** Horizonte de 30 años.
- **Muestra:** Vacunación contra la gripe, la tos ferina, el herpes zoster y la enfermedad neumocócica en adultos mayores de 50.
- **Fuentes:** Los valores de los parámetros provienen de la literatura.
- **Variables:** Cobertura y costes de la vacuna, parámetros de entrada de incidencia de enfermedades y eficacia de la vacuna y duración de la protección.
- **Análisis:** Modelo económico ajustado por edad y población para realizar un análisis de coste-beneficio (ACB) donde se compara la cobertura de vacunación actual versus la ausencia de vacunación y se compara la cobertura aumentada versus la actual.

#### RESULTADOS:

- Se estima que la cobertura actual de vacunación de adultos (frente a la no vacunación) dará como resultado casi 65 millones de casos de enfermedades evitadas, 185 mil millones de dólares en costes de casos evitados y 136 mil millones de dólares en costes incrementales de vacunación durante un período de 30 años desde una perspectiva social (ratio coste-beneficio de 1,4).
- Una mayor cobertura de vacunación (en comparación con la cobertura actual) se asocia con más de 33 millones de casos adicionales de enfermedades evitadas, 96 mil millones de dólares en costes adicionales de casos evitados y casi 83 mil millones de dólares en costes incrementales de vacunación, lo que resulta en una RCB social de 1,2 en 30 años.
- Los análisis de sensibilidad deterministas demostraron que los resultados eran más sensibles a la incidencia de enfermedades, la eficacia de la vacuna y los costes de productividad en relación con el tiempo necesario para la vacunación.

#### CONCLUSIONES:

- Los resultados resaltan el valor económico de los programas de vacunación en adultos mayores en Estados Unidos e indican que los esfuerzos para aumentar aún más la cobertura de vacunación pueden estar justificados desde un punto de vista económico.

## The economic impact of over-the-counter products in the UK

## Frontier Economics

Report (2023)

**OBJETIVO:**

- Evaluar los impactos de productos sin receta (*over-the-counter*, OTC) en el Reino Unido, centrándose en impactos actuales y posibles impactos futuros derivados de su mayor uso.

**MÉTODO:**

- **País:** Reino Unido.
- **Periodo:** No definido, desde 2021.
- **Muestra:** Compradores en Reino Unido de medicamentos, dispositivos y complementos alimenticios sin receta.
- **Fuentes:** *Frontier Economics, Nielsen IQ and PAGB member data, Office National Statistics, Pureprofile survey data, National Healthcare Service (NHS).*
- **Variables:** Empleo directo e indirecto, exportaciones, resultados de salud, demanda de servicios del NHS, número de prescripciones
- **Análisis:** Revisión de la literatura, análisis descriptivo e impacto económico.

**RESULTADOS:**

- El 92% de las personas utilizaron medicamentos sin prescripción médica y cada usuario gastó una media de 4,50£ en 1,3 medicamentos cada mes.
- Por cada 1£ que los consumidores gastan en el mercado sin prescripción (un mercado de £3.300 millones):
  - El sector aporta 1£ a la economía en salarios y exportaciones;
  - La economía ahorra 5,40£ en días de trabajo perdidos; y
  - El departamento de salud ahorra 1,90£ en costes de recetas y citas médicas.
- Se estima que, si las personas que acuden a atención primaria y urgencias utilizaran medicamentos de venta libre para autotratarse, el NHS podría ahorrarse al menos 1.700 millones de libras esterlinas al año en costes. Evitar estas visitas médicas también podría ahorrarle a la economía 350£ millones adicionales por año, ya que los empleados no necesitarían ausentarse del trabajo para ello.
- El uso de estos fármacos ahorra al NHS 6,4£ mil millones anuales en costes de recetas y citas médicas.

**CONCLUSIONES:**

- Los medicamentos sin receta son cruciales para la economía del Reino Unido, con contribuciones significativas en salarios, exportaciones y reducción de días de trabajo perdidos. Un aumento de su uso supondría ahorros de más de mil millones al departamento de salud.

Transforming lives, raising productivity

## Pricewaterhouse Coopers (PwC)

Report (2023)

### OBJETIVO:

- Comprender los beneficios de una mayor inversión en medicamentos clínicamente innovadores y rentables para los pacientes, la sociedad y la economía del Reino Unido.

### MÉTODO:

- **País:** Reino Unido.
- **Periodo:** 2015-2022.
- **Fuentes:** IQVIA, OCDE, PwC, ABPI, IHE, NHS – *National Healthcare Service, The King's Fund, Nuffield Trust, Cancer Research UK, PHE – Public Health England, EFPIA, Office of Health Economics.*
- **Variables:** Productividad, impuestos, resultados de salud en pacientes, gasto farmacéutico, innovación.
- **Análisis:** Revisión de literatura y el autor lleva a cabo análisis descriptivos, análisis comparativos y entrevistas.

### RESULTADOS:

- A precios netos, por cada 100£ en PIB, el Reino Unido gasta aproximadamente 81 peniques en productos farmacéuticos. Esto se compara con 2,35£, 1,94£ y 1,84£ gastadas por Estados Unidos, Alemania y Japón, respectivamente.
- La adopción de cuatro clases de medicamentos innovadores (anticoagulantes orales de acción directa, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, biológicos de asma severa, y antagonistas no peptídicos de la vasopresina):
  - Permitiría la adherencia de 1,2 millones de pacientes que actualmente no están recibiendo estos tratamientos
  - Produciría una ganancia de productividad estimada de 17.900 millones de libras (salarios, productividad del trabajo no remunerado generados por el incremento en AVAC de los pacientes, incluyendo reducción del absentismo o presentismo) en las siguientes enfermedades: coagulación, diabetes tipo 2, asma grave y enfermedad renal autosómica poliquística dominante.
  - Generaría 429.000 AVAC
  - Se producirían 5.500 millones £ en impuestos que volverían a las arcas del Estado.

### CONCLUSIONES:

- La innovación farmacéutica tiene un impacto positivo en la economía, de forma tanto directa como indirecta.

Economic Evaluation of Use of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine or Diphtheria, Tetanus, and Whole-Cell Pertussis Vaccine in the United States, 1997

**Ekwueme D, Strebel P, Hadler S, Meltzer M, et al.**

*Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine (2000); 154(8): 797-803*

#### OBJETIVO:

- Comparar el coste económico y los beneficios asociados al uso de la vacuna difteria-tétanos-tos ferina acelular (DTPa) respecto a la vacuna difteria-tétanos-tos ferina entera (DTPe).

#### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Año de referencia:** 1997.
- **Fuente de datos:** Datos sobre la enfermedad y los efectos adversos a partir del *National Medical Expenditures Survey* y del *Codman Research Group's 1990 hospital discharge database*; precios de las vacunas y tasas de cobertura de la vacunación a partir de *Centers for Disease Control and Prevention*.
- **Variables:** Costes derivados del programa de vacunación; coste de los casos de enfermedad con y sin las vacunas, ahorros netos generados con el programa, ratios coste-beneficio. Tasa de descuento del 3%.
- **Muestra:** Cohorte simulada de 4,1 millones de niños desde su nacimiento hasta los 15 años.
- **Análisis:** Análisis coste-beneficio estándar desde la perspectiva del financiador sanitario y de la sociedad en su conjunto.

#### RESULTADOS:

- Sin el programa de vacunación DTP, en la cohorte analizada se habrían producido 2,87 millones de casos de tos ferina (resultando en unas 1.131 muertes), 277 mil casos de difteria (y 27.675 muertes) y 165 casos de tétanos (25 muertes).
- Se estima que con las vacunas DTP, los casos de difteria, tétanos y tos ferina se reducirían en un 99%, 93% y 95%, respectivamente.
- Para el sistema sanitario, el coste de la vacunación DTPa sería de 547 M\$ y el DTPe de 435 M\$, respectivamente. Estos costes incluyen el coste de la vacuna (253 M\$ y 104 M\$), el coste de administración de la misma (230,5 M\$), el coste de transporte necesario para ponerla (54,7 M\$) y el tratamiento de los efectos adversos (9,7 M\$ y 45,5 M\$). Desde el punto de vista social, el coste de la vacunación ascendería a 866 millones de dólares para DTPa y 754 millones para DTPe, al incluir las pérdidas de productividad de los padres. A estos costes habría que sumarle el coste de tratar los pocos casos de difteria/tétanos/tos ferina producidos: 100 M\$ para el sistema sanitario y 187 M\$ para la sociedad.
- Todo ello resulta en unos costes sanitarios totales del programa de 647 M\$ para la vacunación DTPa y de 535 M\$ para la DTPe, y en unos costes totales de 1.053 M\$ para la vacunación DTPa y 941 M\$ para la DTPe.
- Para el sistema sanitario, los ahorros netos totales descontados generados por las vacunas serían de 4.108 M\$ con el programa DTPa y de 4.221 M\$ con el programa DTPe. Desde la perspectiva social, los ahorros ascienden a 22.511 M\$ y 22.623 M\$, respectivamente.
- Desde la perspectiva del sistema sanitario, el ratio coste-beneficio del programa de vacunación es de 9:1 para la DTPa y de 11:1 para la DTPe. Desde la perspectiva social, el ratio coste-beneficio sería de 27:1 para la DTPa y de 31:1 para la DTPe.

#### CONCLUSIONES:

- La triple vacuna resulta en unos ahorros netos descontados muy significativos, tanto desde la perspectiva del sistema sanitario como desde el punto de vista social.

## Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study

**Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R.**

*Lancet Global Health (2014); 2(7): 406-414*

### OBJETIVO:

- Desarrollar y validar un modelo genérico simple para estimar los efectos económicos y en salud de la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) en mujeres de 179 países.

### MÉTODO:

- **Países:** 179 países, entre ellos, España.
- **Periodo de referencia:** 2012-2013, con extrapolación de datos para reflejar los efectos en toda la vida del paciente.
- **Población de estudio:** Niñas de 12 años, cohorte de 58 millones de personas.
- **Fuente de datos:** Bases de datos de la OMS, del Banco Mundial, de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, de las Naciones Unidas, y estudios científicos.
- **Variables:** Número de casos de cáncer cervical, muertes y años vividos con discapacidad evitados durante toda la vida del paciente, y relación coste-efectividad de la vacunación.
- **Análisis:** Desarrollo de un modelo PRIME (Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics). Se asume la no existencia de cambios en el método de diagnóstico de los cánceres cervicales, y que las vacunas ofrecen protección para toda la vida. No se consideran efectos indirectos (como el efecto de protección de rebaño). Validación a través de la comparación de resultados PRIME con otros modelos de coste-efectividad.

### RESULTADOS:

- La vacunación de la muestra analizada evitaría 690.000 casos de cáncer cervical y 420.000 muertes a lo largo del tiempo, a un coste neto de 4 mil millones de dólares.
- Además, sería coste-efectiva en el 87% de los países (156 de 179), con una ratio coste-efectividad promedio de 13.563 US\$ por muerte evitada (IC95%: 7.901 \$ - 19.225 \$), y de 11.647 \$ por año de vida vivido con discapacidad evitado (IC95%: 7.393 \$ - 15.901 \$).
- El 70% de los cánceres evitados, y el 75% de las muertes evitadas se producirían en países de ingresos bajos o medios-bajos.
- La introducción de la vacunación frente al VPH en países que actualmente no cuentan con la vacuna evitaría un 63% más casos de cáncer cervical que en países con dichos programas (promedio de 1.600 casos por 100.00 habitantes, vs. 980).
- En España, la cobertura universal de la vacuna frente al VPH (210 mil mujeres menores de 12 años) evitaría 1.250 casos de cáncer cervical y 426 muertes, a un coste de 86 M\$, resultando coste-efectiva, con una ratio de coste-efectividad de 33.800 \$ por muerte evitada, y 31.800 \$ por año de vida vivido con discapacidad evitado (umbral: PIB per cápita de 32.400 \$).

### CONCLUSIONES:

- La vacunación universal frente al VPH tiende a ser coste-efectiva en casi todos los países del mundo, evitando un número significativo de muertes, casos de cáncer cervical y años de vida vividos con discapacidad. Existen grandes disparidades entre países, y los países con más potencial de beneficiarse son los que todavía no han introducido el programa de vacunación.

From trivalent to quadrivalent influenza vaccines: Public health and economic burden for different immunization strategies in Spain

**Crépey P, Redondo E, Díez-Domingo J, et al.**

*PLoS One. 2020 May 21;15(5):e0233526*

#### OBJETIVO:

- Analizar el impacto sanitario y económico de reemplazar la vacuna antigripal trivalente (TIV) con la vacuna antigripal tetravalente (QIV) en varios escenarios en España.

#### MÉTODO:

- **País:** España.
- **Periodo:** 8 temporadas de la gripe (2011-2018).
- **Muestra:** El escenario 1 compara la estrategia actual de vacunación con la TIV solo, con una estrategia alternativa donde toda la población elegible usa la QIV. En el escenario 2, se considera QIV para menores de 65 años y TIV para mayores de 65 años. En el escenario 3, se usa TIV para menores de 65 años y QIV para mayores de 65 años.
- **Fuentes:** Encuesta Nacional de Salud de España, base de datos de BotPlus 2.0, registro de ingresos hospitalarios del SNS (CIE-9 487 y 488) y estudios primarios, entre otras fuentes.
- **Variables:** Efectos en la salud, eficacia de la vacuna y resultados del modelo epidemiológico (incidencia semanal de gripe sintomática, incidencia por grupo de edad y por temporada, número de casos de gripe por subtipo y linaje para todos los años del periodo de estudio).
- **Análisis:** Se adaptó un modelo de transmisión dinámico desarrollado por Crépey et al. (2015), previamente utilizado en Estados Unidos. Los análisis se realizaron tanto desde la perspectiva del pagador como de la sociedad.

#### RESULTADOS:

- La sustitución de la TIV por la QIV en España habría evitado 138.707 casos de gripe B por temporada, lo que habría resultado en 10.748 visitas menos a centros ambulatorios, 3.179 hospitalizaciones menos y 192 muertes menos.
- Se estima un ahorro de 532.768 euros en costes de las visitas ambulatorias, 13 millones de euros en costes de hospitalización y 3 millones de euros en costes por las muertes relacionadas con la gripe al año.
- Desde la perspectiva de la sociedad, se podrían ahorrar otros 5 millones de euros al año en costes asociados a pérdidas de productividad evitadas.
- El impacto presupuestario del cambio en la vacunación sería de 6,5 millones de euros desde la perspectiva de la sociedad, con un ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) de 1.527 euros por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado.

#### CONCLUSIONES:

- Incorporar la QIV sería una intervención eficiente para el SNS español, con importantes beneficios económicos y de salud pública, especialmente en la población mayor de 65 años.

Impacto económico y sanitario de la utilización de vacuna antigripal adyuvada con MF59 en población mayor de 65 años en España

**Pérez-Rubio A & Eiros JM.**

*Revista Española de Quimioterapia (2018); 31(1): 43-52*

#### OBJETIVO:

- Valorar el impacto en el presupuesto tanto regional como nacional de las campañas de vacunación estacionales llevadas a cabo en España utilizando la vacuna adyuvada con MF59 comparada con una vacuna convencional en población mayor de 65 años.

#### MÉTODO:

- **País:** España.
- **Periodo de referencia:** 2016-2017.
- **Población de estudio:** Población total de mayores de 65 años.
- **Fuente de datos:** Instituto Nacional de Estadística (población), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (cobertura vacunal, costes de complicaciones por grupos relacionados de diagnóstico licitación, precios de las vacunas), literatura (casos de gripe, consultas médicas, complicaciones asociadas, costes de consultas médicas).
- **Variables:** Impacto presupuestario, casos de gripe evitados, complicaciones y costes evitados, rendimiento económico del programa de vacunación.
- **Análisis:** Realización de dos escenarios de un análisis de impacto presupuestario, uno con el suministro de la vacuna sin adyuvante y otro con el suministro de la vacuna adyuvada con MF59, ambos bajo la perspectiva del sistema sanitario. Análisis de sensibilidad univariante, variando cobertura vacunal y costes contemplados.

#### RESULTADOS:

- El impacto presupuestario de utilizar la vacuna antigripal con MF59 en todos los mayores de 65 años asciende a 6.967.288 euros, evitando para el conjunto nacional un coste de más de 89 millones de euros, lo que supone un ahorro potencial de 82 millones de euros. Dicho de otra manera, se consiguen casi 13 euros de ahorro por cada euro invertido.
- Asimismo, la utilización de la vacuna adyuvada con MF59 evitaría 113 mil casos anuales de gripe, de los cuales 24 mil necesitarían ingreso hospitalario y 1.384 fallecerían.
- Todos los análisis de sensibilidad resultan en ahorros netos de costes. Según los resultados de la simulación de la variación de las tasas de cobertura (desde un 25% hasta un 75%) frente al caso base (de 55,5%), se producirían ahorros netos de entre 37 y 111 millones de euros, y una reducción del 25% en los costes sanitarios, situación que seguiría generando ahorros, en este caso de 60 millones de euros.

#### CONCLUSIONES:

- El uso de la vacuna antigripal con el adyuvante MF59 a todos los mayores de 65 años supondría un incremento de la eficiencia de los programas de vacunación planteados en todas las comunidades autónomas y en el conjunto del estado español.

## AHORRO EN COSTES

Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle income countries, 2001–2020

**Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, et al.**

*Bull World Health Organ (2017); 95: 629–638*

**OBJETIVO:**

- Estimar el impacto económico de una vacunación sobre 10 enfermedades prevenibles con vacunas entre 2001 y 2020.

**MÉTODO:**

- **Países:** 73 países de ingresos medios y bajos.
- **Periodo:** 2001-2020.
- **Fuentes:** WHO-CHOICE Project; Naciones Unidas.
- **Variables:** En comparación con la no vacunación, se modelizaron los costes de los tratamientos evitados, los costes de transporte, las pérdidas de productividad por discapacidad y mortalidad prematura.
- **Análisis:** Modelos de impacto sanitario para estimar el impacto económico de lograr las coberturas previstas de vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B, virus del papiloma humano, encefalitis japonesa, sarampión, *Neisseria meningitidis serogrupo A*, rotavirus, rubéola, *Streptococcus pneumoniae* y fiebre amarilla. Análisis de sensibilidad con simulaciones Monte Carlo.

**RESULTADOS:**

- En el conjunto de países analizados, la vacunación evitaría más de 20 millones de muertes, 500 millones de casos de enfermedad, 9 millones de casos de discapacidad a largo plazo y 960 millones de años de vida ajustados por discapacidad en el periodo 2001-2020.
- La vacunación en estos 73 países ahorraría un total de 350.000 millones de dólares en costes de enfermedades (IC95%: 260-460 millones).
- En estas dos décadas, las muertes y discapacidad evitadas gracias a las vacunas suministradas se traducirían en una ganancia de productividad laboral estimada en 330.000 millones y 9.000 millones de dólares, respectivamente.
- Durante la vida de las cohortes vacunadas, se estima que las mismas vacunaciones ahorrarían 5.000 millones en costes de tratamientos.
- El valor económico y social más amplio de estas vacunas se estima en 820 mil millones de dólares (IC95%: 560-1.200 mil millones) en el periodo 2001-2020, y de 600 mil millones de dólares (IC95%: 420-870 mil millones) en el periodo 2011-2020. Alrededor del 97% de este valor viene determinado por el valor de la mortalidad evitada.

**CONCLUSIONES:**

- La inmunización a través de las vacunas va más allá de la salud, al prevenir costes y aumentar potencialmente la productividad económica.

## RESULTADOS EN SALUD

The impact of access to prescription drugs on disability in eleven European countries

**Lichtenberg FR.**

*Disability and Health Journal (2019); 12(3): 375-386*

**OBJETIVO:**

- Comprobar la hipótesis de que cuanto mayor es el número relativo de medicamentos lanzados para una enfermedad durante 1982-2015 en un país, menor es la discapacidad relativa en 2015 de los pacientes con esa enfermedad en ese país.

**MÉTODO:**

- **Países:** 11 países europeos (Alemania, Italia, Austria, España, Dinamarca, Suiza, Suecia, Francia, Bélgica, Grecia y Portugal).
- **Periodo:** 1982-2015.
- **Muestra:** 31 patologías.
- **Fuentes:** Datos de discapacidad de la *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* (6ª oleada); datos de comercialización de fármacos de *IMS Health New Product Focus*; base Thériaque para obtener la indicación de cada fármaco.
- **Variables:** Número de medicamentos comercializados, por país y patología; discapacidad medida de distintas formas alternativas (número de limitaciones para las actividades cotidianas, índice CASP de calidad de vida y bienestar, prevalencia de personas con cualquier limitación).
- **Análisis:** Modelos de efectos fijos two-way (por país y patología) para distintas medidas de discapacidad. Se controló por el nivel promedio de discapacidad de cada país analizada en cada enfermedad en particular, así como por el número de pacientes con la enfermedad y su edad media.

**RESULTADOS:**

- A mayor tamaño relativo del mercado (número de pacientes diagnosticados), mayor el número relativo de medicamentos lanzados para una enfermedad en un país.
- La comercialización de fármacos en el periodo 1982-2015 redujo en un 27% la probabilidad de padecer cualquier limitación en 2015 y en 4,9 puntos porcentuales (de 21,8% a 16,9%) la probabilidad de padecer una limitación severa en 2015.
- Esto implica que los fármacos lanzados en el período redujeron en un 29% el número medio de limitaciones para realizar las actividades de la vida diaria en 2015 de las personas con al menos una afección médica.
- También se produjo un pequeño aumento en el índice de calidad de vida y bienestar.

**CONCLUSIONES:**

- En general, cuanto mayor sea el número de medicamentos lanzados en un país para una enfermedad durante el periodo 1982-2015, menor será la discapacidad promedio de los pacientes con esa enfermedad en ese país en 2015.

The impact of pharmaceutical innovation on the burden of disease in Ireland, 2000–2015

**Lichtenberg FR.**

*Journal of Public Health (2020); 42(4): 816–827*

#### OBJETIVO:

- Analizar el impacto que ha tenido la innovación farmacéutica sobre la carga de la enfermedad en Irlanda.

#### MÉTODO:

- **País:** Irlanda.
- **Periodo:** 1983-2015.
- **Fuentes:** IQVIA MIDAS, OECD Health Statistics, Theriaque.
- **Variables:** Carga de la enfermedad, medida como el número de años de vida potencial perdidos antes de los 70, 75 y 80 años y como el número de años de vida ajustados por discapacidad perdidos; innovación farmacéutica medida como el número de nuevas entidades químicas comercializadas; ratio coste-efectividad incremental.
- **Análisis:** Modelos de regresión de efectos fijos por patología y año, controlando por factores económicos y sociales (ingresos, nivel educativo, factores de riesgo, etc.).

#### RESULTADOS:

- Los medicamentos comercializados entre 1983 y 1997 se asocian con una reducción del 7,6% en el número de años de vida ajustados por discapacidad perdidos entre la población irlandesa de 30-49 años, y del 30,7% en la población mayor de 69 años.
- Las nuevas entidades moleculares comercializadas entre 1983 y 1997 en el país redujeron en 235.000 el número de años de vida ajustados por discapacidad en el año 2015.
- La inversión en medicamentos lanzados en el periodo analizado fue de 396 millones de dólares.
- En 2015, el ratio coste-efectividad asociado al gasto farmacéutico del periodo 1983-1997 es de 1.137 euros por año de vida ajustado por discapacidad ganado.

#### CONCLUSIONES:

- La inversión en innovación farmacéutica en Irlanda puede considerarse una estrategia coste-efectiva en términos de años de vida ajustados por discapacidad evitados.

## RESULTADOS EN SALUD

Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies

**Trickey A, May M, Vehreschild J, Obel N, et al.**

*Lancet HIV (2017); 4(8): 349-56*

**OBJETIVO:**

- Analizar los cambios en la supervivencia a 1, 2, y 3 años y la esperanza de vida de los pacientes con VIH que comenzaron la terapia antirretroviral combinada entre 1996 y 2013.

**MÉTODO:**

- **País:** Reino Unido.
- **Periodo:** 1996-2013.
- **Fuente de datos:** 18 bases de datos, 12 europeas, 4 de EEUU y 2 de Canadá que recogen información sobre 88.504 pacientes con VIH.
- **Variables:** Esperanza de vida, mortalidad por todas las causas, mortalidad producida por VIH, carga viral, recuento de linfocitos CD4 en el primer, segundo y tercer año tras el inicio de la terapia combinada.
- **Análisis:** Modelos de Cox de 18 cohortes de pacientes para conocer los riesgos que afectan a la supervivencia de los pacientes tratados con antirretrovirales en 4 periodos: 1996-99, 2000-2003, 2004-2007, 2008-2010.

**RESULTADOS:**

- En 1996-99, la mayoría de los pacientes comenzaron un régimen de inhibidores de la proetasa, mientras que, después del año 2000, los regímenes basados en el inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos fueron los más comunes.
- Los pacientes que comenzaron el tratamiento en 2008-2010 tuvieron una menor mortalidad por todas las causas, ya en el primer año de tratamiento, que los pacientes que comenzaron en 2000-2003 (HR 0,71; IC 95%: 0,61-0,83). La mortalidad por todas las causas también fue menor en el segundo y tercer año de tratamiento (HR 0,57; IC95%: 0,49-0,67).
- Las tasas de mortalidad no relacionadas con el SIDA también fueron menores en el etapa más reciente que en el periodo 2000-2003, tanto en el primer año de tratamiento (HR 0,48; IC95%: 0,34-0,67) como en el segundo y tercer año (HR 0,29; IC95%: 0,21-0,40).
- En base a las tasas de mortalidad de los tres primeros años de tratamiento antiretroviral, la esperanza de vida de los pacientes se incrementó en ambos sexos durante el periodo analizado. Para un paciente promedio de 20 años que comenzaba el tratamiento antiretroviral, la edad de muerte esperada aumentó de 54,4 años en 1996-1999 a 64,0 años en 2008-2010 en hombres y de 58 a 66,6 años en mujeres, con un incremento medio por periodo de 3,3 y 2,8 años para hombres y mujeres, respectivamente.
- En base a las tasas de mortalidad del segundo y tercer año de tratamiento, la esperanza de vida aumentó aún más para este paciente tipo promedio: se incrementó en 3,7 años en hombres y 2,9 años en mujeres en cada periodo, pasando de 62,5 años en 1996-1999 a 73,1 años en 2008-10 en hombres y de 67,1 a 76,0 años en mujeres.

**CONCLUSIONES:**

- Incluso en la última era antiretroviral, la supervivencia durante los primeros tres años de tratamiento puede continuar mejorando, probablemente gracias al desarrollo de fármacos menos tóxicos, una mejor adherencia y prevención y una mejor gestión de la comorbilidad.

Clinical and economic benefit of 32 years of antiretroviral treatment for people living with HIV in Spain: Has it been an efficient intervention?

**Perez-Elías MJ, Podzamczar D, Ventayol P, Jarrín I, et al.**

*Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (2022); 40: 550–556*

#### OBJETIVO:

- Estimar el beneficio clínico y económico del tratamiento antirretroviral (TAR) en España en el periodo comprendido entre 1987 y 2018.

#### MÉTODO:

- **País:** España.
- **Periodo:** 1987-2018.
- **Fuentes:** registro SINIVIH y ONUSIDA. Unidad de Vigilancia del VIH y de los Comportamientos de Riesgo del Centro Nacional de Epidemiología. Plan Nacional de SIDA.
- **Variables:** los resultados clínicos se obtuvieron basándose en los siguientes supuestos: (i) la supresión viral mediante TAR elimina la transmisibilidad del VIH y, por tanto, la aparición de nuevos casos de VIH; (ii) evitar la progresión de los pacientes con VIH a SIDA reduciría los nuevos casos de SIDA; y (iii) la reducción de los nuevos casos de SIDA reduciría las muertes asociadas al SIDA.
- **Análisis:** análisis coste-beneficio mediante la simulación de Monte Carlo de segundo orden (1.000 simulaciones), desde las perspectivas de la sociedad y del SNS.

#### RESULTADOS:

- Se estima que, en el periodo de 32 años analizado, el tratamiento antirretroviral evitó 323.651 muertes por SIDA, 500.129 casos de SIDA y 161.417 casos de VIH.
- El SNS invirtió 6.185 millones de euros en el periodo analizado, y se estima un beneficio de 1.032 millones de euros para el SNS y de 35.812 millones de euros para la sociedad.
- Por cada euro invertido en TAR, se obtuvo un retorno de la inversión de 1,16€ para el SNS y de 6,79€ para la sociedad, lo que implica que se considera una intervención eficiente.

#### CONCLUSIONES:

- El TAR ha evitado un gran número de muertes y casos de SIDA, generando significativos ahorros al sistema sanitario y a la sociedad.

## Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

**Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, et al.***The New England Journal of Medicine (2021); 384(16): 1529-41***OBJETIVO:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de sacituzumab govitecan en comparación con quimioterapia en cáncer de mama triple negativo metastásico..

**MÉTODO:**

- **Países:** 7 países de América y Europa, entre ellos España.
- **Periodo:** noviembre 2017 a septiembre 2019.
- **Tipo de estudio:** ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, ciego (estudio ASCENT).
- **Muestra:** 468 pacientes mayores de 27 años con cáncer de mama metastásico triple negativo que recayeron o fueron refractarios a dos o más regímenes de quimioterapia estándar previos para enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica. La terapia previa debía incluir un taxano.
- **Variables:** supervivencia libre de progresión (SLP) (variable primaria), supervivencia global (SG), duración de la respuesta, tasa de respuesta objetiva y seguridad.
- **Análisis:** la SLP, la SG y la duración de la respuesta se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier. Los índices de riesgo se estimaron mediante un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

**RESULTADOS:**

- La mediana de SLP fue de 5,6 meses (IC95%: 4,3 a 6,3) con sacituzumab govitecán en comparación con 1,7 meses (IC95%: 1,5 a 2,6) con quimioterapia (HR: 0,41 [IC95%: 0,32 a 0,52];  $p < 0,001$ ). La SLP fue consistente en todos los subgrupos predefinidos.
- La mediana de supervivencia global fue de 12,1 meses (IC95%: 10,7 a 14,0) con sacituzumab govitecán en comparación con 6,7 meses (IC95%: 5,8 a 7,7) con quimioterapia (HR: 0,48 [IC95%: 0,38 a 0,59];  $p < 0,001$ ).
- La tasa de respuesta objetiva fue del 35% con sacituzumab govitecán y del 5% con quimioterapia.
- Se produjeron eventos adversos de grado 3 en el 45% y 32% con sacituzumab govitecán y quimioterapia, respectivamente. Los eventos adversos de grado 3 o superior relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron neutropenia (51 % con sacituzumab govitecan y 33 % con quimioterapia), leucopenia (10 % y 5 %), diarrea (10 % y <1 %), anemia (8 % y 5%) y neutropenia febril (6% y 2%).

**CONCLUSIONES:**

- La SLP y la SG fueron significativamente más largas con sacituzumab govitecan que con quimioterapia como agente único entre pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo.

## RESULTADOS EN SALUD

## Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions

Zhou C, Tang K-J, Cho BC, Liu B, et al.

*The New England Journal of Medicine (2023); 389(22): 2039-51***OBJETIVO:**

- Comparar la eficacia y seguridad de amivantamab en combinación con quimioterapia, versus quimioterapia sola en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico caracterizado por mutaciones del exón 20 del EGFR.

**MÉTODO:**

- **Países:** 26 países de América, Europa (entre ellos España), Asia y Oceanía.
- **Periodo:** Diciembre 2020 hasta noviembre 2022.
- **Tipo de estudio:** ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado con quimioterapia estándar (estudio PAPHON).
- **Muestra:** 308 pacientes mayores de edad con mutación del exón 20 del EGFR sin tratamiento previo.
- **Variables:** Supervivencia libre de progresión (variable primaria), tasa de respuesta objetiva, supervivencia global, duración de la respuesta, tiempo hasta el tratamiento posterior, supervivencia libre de progresión tras el primer tratamiento posterior, supervivencia libre de progresión sintomática y seguridad.
- **Análisis:** Prueba de supervivencia de Mantel-Cox estratificado en función del estado funcional ECOG y los antecedentes de metástasis cerebrales.

**RESULTADOS:**

- La supervivencia libre de progresión de amivantamab-quimioterapia fue de 11,4 meses (IC95%: 9,8 meses-13,7 meses) frente a 6,7 meses con el comparador (IC95%: 5,6 meses-7,3 meses). HR de 0,40 (IC95%: 0,30-0,53;  $p < 0,001$ ).
- La respuesta objetiva se registró en el 73% de los pacientes de amivantamab-quimioterapia frente al 47% de quimioterapia (coeficiente de tasas 1,50; IC95%: 1,32-1,68;  $P < 0,001$ ).
- La mediana de duración de la respuesta de amivantamab-quimioterapia fue de 9,7 meses (IC95%: 8,2-13,45) frente a 4,4 meses (IC95%: 4,1-5,6) de quimioterapia.
- A los 18 meses, la supervivencia libre de progresión se registró en el 31% de los pacientes del grupo de amivantamab-quimioterapia y en el 3% de los del grupo de quimioterapia.
- Los eventos adversos de grado 3 o superior fueron más frecuentes en el grupo de amivantamab-quimioterapia que en el grupo de quimioterapia (75% frente a 54%). En el grupo amivantamab-quimioterapia, los eventos de grado 3 o superior más frecuentes fueron neutropenia (33%), leucopenia (11%) y erupción cutánea (11%) mientras que en el grupo de quimioterapia fueron neutropenia (23%), anemia (12%) y trombocitopenia (10%).

**CONCLUSIONES:**

- La combinación amivantamab-quimioterapia mostró una eficacia superior a la de quimioterapia en el tratamiento de primera línea del CPCNP avanzado con mutación del exón 20 del EGFR.

Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma

**Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, et al.**

*The New England Journal of Medicine (2022); 386(1): 24-34*

#### OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia y seguridad de relatlimab y nivolumab versus nivolumab en melanoma avanzado no tratado previamente.

#### MÉTODO:

- **Países:** 25 países de América, Europa (entre ellos, España) y Oceanía.
- **Periodo:** Mayo 2018 a diciembre de 2020.
- **Tipo de estudio:** Ensayo de fase 2-3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (estudio RELATIVITY-047).
- **Muestra:** 714 pacientes mayores de 12 años con melanoma en estadio III o IV irresecable, confirmado histológicamente y sin tratamiento previo.
- **Variables:** Supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST como variable primaria. SLP en subgrupos preespecificados y calidad de vida relacionada con la salud como variables secundarias.
- **Análisis:** Modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox. Se realizó una comparación de la SLP entre los grupos de tratamiento con un análisis logarítmico bilateral. Análisis de calidad de vida: modelo de análisis de covarianza y cuestionarios de calidad de vida EQ-5D-3L y cuestionario de evaluación funcional de la terapia del cáncer-melanoma (FACT-M).

#### RESULTADOS:

- La mediana de SLP fue de 10,1 meses (IC95%: 6,4 a 15,7) con relatlimab-nivolumab en comparación con 4,6 meses (IC95%: 3,4 a 5,6) con nivolumab (HR: 0,75 [IC95%: 0,62 a 0,92]; p = 0,006).
- En ambos grupos de tratamiento, la SLP fue más larga para los pacientes con una expresión de LAG-3  $\geq 1\%$ . Sin embargo, se observó un beneficio con relatlimab-nivolumab sobre nivolumab independientemente de la expresión de LAG-3.
- Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 en el 18,9 versus 9,7%, respectivamente.
- Con respecto a la calidad de vida, los cambios desde el inicio en la puntuación total del FACT-M y del EQ-5D-3L se mantuvieron estables y no excedieron las diferencias mínimas clínicamente significativas.

#### CONCLUSIONES:

- La combinación relatlimab-nivolumab mejoró la supervivencia libre de progresión, tanto en el análisis general, como por subgrupos. La inhibición de dos puntos de control inmunológico, LAG-3 y PD-1, proporcionó un mayor beneficio que la inhibición de PD-1 sola en pacientes con melanoma metastásico o irresecable no tratado previamente, manteniendo un nivel de seguridad aceptable con respecto a la monoterapia con nivolumab.

Phase 3 Trial of  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors**Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, et al.***The New England Journal of Medicine (2017); 376(2): 125-35***OBJETIVO:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de lutecio 177 ( $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate) en comparación con octreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos del intestino medio avanzados, progresivos y con receptores de somatostatina positivos.

**MÉTODO:**

- **Países:** 8 países de América y Europa, entre ellos España.
- **Periodo:** Septiembre 2012 a enero 2016.
- **Tipo de estudio:** ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, ciego (estudio NETTER-1).
- **Muestra:** 229 pacientes mayores de 18 años con tumores neuroendocrinos del intestino medio que habían hecho metástasis o estaban localmente avanzados, que eran inoperables y que mostraban progresión de la enfermedad.
- **Variables:** Supervivencia libre de progresión (SLP) (variable primaria), supervivencia global (SG), tasa de respuesta objetiva (TRO) y seguridad (variables secundarias).
- **Análisis:** La SLP y la SG se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier. Se calcularon la TRO y los correspondientes intervalos de confianza del 95% para cada grupo de tratamiento y se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. Los cocientes de riesgos se estimaron mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado.

**RESULTADOS:**

- La SLP en el mes 20 fue del 65,2% (IC95%: 50,0 a 76,8) en el grupo de  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate y del 10,8% (IC95%: 3,5 a 23,0) en el grupo de control. La mediana de SLP no se alcanzó para el grupo de tratamiento y fue de 8,4 meses (IC95%: 5,8 a 9,1) en el grupo de control (HR: 0,21 [IC95%: 0,13 a 0,33];  $p < 0,001$ ).
- Se observaron un total de 14 muertes en el grupo de tratamiento frente a 26 muertes en el grupo control (HR: 0,40  $p = 0,004$ ). Los datos no eran lo suficientemente maduros como para proporcionar una estimación de la mediana de SG en ninguno de los dos grupos.
- La TRO fue del 18% con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate y del 3% en el grupo control ( $P < 0,001$ ).
- El 95% de los pacientes del grupo de tratamiento y el 86% del grupo control reportaron al menos un evento adverso. Los porcentajes de pacientes con eventos adversos de grados 3 o superior fueron similares entre ambas poblaciones de estudio.

**CONCLUSIONES:**

- El tratamiento  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate obtuvo una SLP más larga y una TRO mayor que el tratamiento con octreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio.

## RESULTADOS EN SALUD

Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials

**Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, et al.**

*Lancet (2019); 393(10170): 407–415*

**OBJETIVO:**

- Desarrollar un meta-análisis para comparar la eficacia y seguridad de la terapia con estatinas en personas de distintos grupos de edad.

**MÉTODO:**

- **País:** Global.
- Periodo de referencia: Estudios publicados entre 1996 y 2017.
- Población de estudio: 186.854 personas, de las cuales 39.242 (21%) tenían 55 años o menos, y 14.483 (8%) más de 75 años.
- Fuente de datos: Datos individuales de los pacientes de 28 ensayos clínicos.
- Variables: Eventos vasculares mayores (por ejemplo, eventos coronarios mayores, accidentes cerebrovasculares, revascularizaciones coronarias), mortalidad por causas específicas, variaciones en los niveles de colesterol LDL.
- Análisis: Meta-análisis de los 28 ensayos clínicos (23 frente a placebo y 5 comparando diferentes intensidades en el tratamiento con estatinas) controlados, aleatorizados, con al menos 1.000 participantes y 2 años de periodo de seguimiento. Análisis de 6 subgrupos de edad.

**RESULTADOS:**

- En general, por cada 1,0 mmol/L de reducción en los niveles de colesterol LDL obtenidos por el tratamiento con estatinas, se producen reducciones en el riesgo de eventos vasculares mayores (21%), eventos coronarios mayores (24%), revascularizaciones coronarias (25%) y accidentes cerebrovasculares (16%).
- A medida que avanza la edad, estos efectos se mantienen, excepto en relación a la reducción del riesgo de eventos coronarios mayores, que es significativamente menor en las personas mayores (18%-19% >70 años, frente a 23% 331% para los de <70 años).
- Las muertes por causas vasculares se reducen en un 12% por cada 1,0 mmol/L de reducción en el colesterol LDL, en todos los grupos de edad. Si se excluyen pacientes en diálisis o que hayan tenido un infarto de miocardio (para los que las estatinas solo son recomendables en combinación con otros tratamientos), estos efectos solo se mantienen en las personas mayores.

**CONCLUSIONES:**

- El uso de estatinas reduce el riesgo de eventos vasculares mayores, independientemente de la edad del paciente. La evidencia relacionada con el beneficio en el uso de las estatinas en atención primaria para personas mayores de 75 años es menos directa, especialmente en ausencia de un alto riesgo de eventos vasculares oclusivos.

## RESULTADOS EN SALUD

Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

**Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, et al.**

*JAMA (2022); 328(8): 754–771*

**OBJETIVO:**

- Actualizar la revisión sistemática de 2016 realizada por el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) sobre el uso de estatinas para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares.

**MÉTODO:**

- **País:es** Resultados de estudios realizados en cualquier país, publicados en inglés.
- **Periodo de referencia:** Hasta mayo de 2022.
- **Población:** Ensayos clínicos aleatorizados sobre estatinas frente a placebo o ninguna estatina, y la intensidad de las estatinas en adultos de 40 años o más, sin eventos cardiovasculares previos; estudios de cohortes grandes sobre eventos adversos.
- **Fuente de datos:** Ovid MEDLINE, Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados y Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas; literatura gris.
- **Variables:** Mortalidad por todas las causas y cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, resultados cardiovasculares compuestos y eventos adversos.
- **Análisis:** Un investigador extrajo los datos; un segundo verificó la precisión. Se realizaron metaanálisis comparando estatinas con placebo o ninguna estatina. La heterogeneidad estadística se evaluó con la estadística I<sup>2</sup>. Los diagramas de embudo y la prueba de Egger fueron utilizados para detectar efectos de muestras pequeñas. Las pruebas de significación fueron bidireccionales con  $P < 0,05$ .

**RESULTADOS:**

- Se incluyeron 26 estudios. Las estatinas estuvieron significativamente asociadas con un menor riesgo de: (i) mortalidad por todas las causas (cociente de riesgos [RR]: 0,92 [IC95%, 0,87-0,98]; diferencia de riesgo absoluto [DRA]: -0,35% [IC95%, -0,57% a -0,14%]), (ii) accidente cerebrovascular (RR: 0,78 [IC95%, 0,68-0,90]; DRA: -0,39% [IC95%, -0,54% a -0,25%]), (iii) infarto de miocardio (RR: 0,67 [IC95%, 0,60-0,75]; DRA: -0,85% [IC95%, -1,22% a -0,47%]) y (iv) resultados cardiovasculares compuestos (RR, 0,72 [IC95%, 0,64- 0,81]; DRA: -1,28% [IC95%, -1,61% a -0,95%]);
- La asociación con la mortalidad cardiovascular no fue estadísticamente significativa (RR: 0,91 [IC95%, 0,81-1,02]; DRA: -0,13%).
- La terapia con estatinas no estuvo significativamente asociada con un mayor riesgo de (i) eventos adversos graves (RR: 0,97 [IC95%, 0,93-1,01]), (ii) mialgias (RR: 0,98 [IC95%, 0,86-1,11]) o (iii) niveles elevados de alanina aminotransferasa (RR: 0,94 [IC95%, 0,78- 1,13]).
- La terapia con estatinas no estuvo significativamente asociada con un mayor riesgo de diabetes en general (RR: 1,04 [IC95%, 0,92-1,19]), aunque un ensayo encontró que la terapia con estatinas de alta intensidad estuvo significativamente asociada con un mayor riesgo (RR: 1,25 [IC95%, 1,05-1,49]). Por el contrario, no hubo diferencias claras en los resultados basados en la intensidad de las estatinas.

**CONCLUSIONES:**

- En adultos con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular pero sin eventos cardiovasculares previos, la terapia con estatinas para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas y de sufrir eventos cardiovasculares.

## RESULTADOS EN SALUD

## Association Between Chlorthalidone Treatment of Systolic Hypertension and Long-term Survival

**Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, Cosgrove NM, et al.***JAMA (2011); 306(23): 2588–2593***OBJETIVO:**

- Estudiar el aumento en la esperanza de vida de los participantes en el ensayo clínico SHEP (Programa Hipertensión Sistólica en la Edad avanzada) 22 años después, distinguiendo entre el grupo que recibió tratamiento con clortalidona y el que recibió placebo.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Año de referencia:** 2006.
- **Antecedente:** Estudio SHEP, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, realizado en pacientes de 60 años y mayores con hipertensión sistólica aislada que se llevó a cabo durante 4,5 años (1985-1990).
  - El periodo entre el reclutamiento de los participantes para el estudio SHEP y la constatación de las muertes de sus participantes, según el Índice Nacional de Defunciones, fue en promedio de 21 años y 10 meses.
- **Variables:** Muerte por evento cardiovascular y muerte por cualquier causa.
- **Análisis:** Comparación de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier entre grupo tratado y placebo.

**RESULTADOS:**

- El aumento de la esperanza de vida fue de 105 días (IC95%, -39 a 242;  $p=0,07$ ) para todas las causas de mortalidad y 158 días (IC95%: 36-287;  $p=0,009$ ) para la muerte por evento cardiovascular.
- Cada mes de tratamiento activo se asoció con la extensión de aproximadamente 1 día de la esperanza de vida.
- El grupo tratado tuvo una mayor supervivencia libre de muerte por evento cardiovascular que el grupo placebo (HR: 0,89; IC95%: 0,80 a 0,99;  $p=0,03$ ), pero la supervivencia fue similar para todas las causas de muerte (HR: 0,97; IC 95%: 0,90-1,04;  $p=0,42$ ).
- Tras 22 años, murió el 59,9% del grupo tratado y el 60,5% del grupo placebo (log-rank  $p=0,38$ ,  $p=0,24$  Wilcoxon).
- Las muertes por evento cardiovascular fueron menores en el grupo tratado que en el placebo (28,3% vs. 31,0%; log-rank  $p=0,03$ ,  $p=0,02$  Wilcoxon).
- El tiempo de supervivencia en el percentil 70 para muertes libres de evento cardiovascular fue 1,41 años mayor (IC95%: 0,34 a 2,61; 17,81 vs. 16,39 años;  $p=0,01$ ) en el grupo tratado que en el placebo y 0,56 años mayor para mortalidad por cualquier causa.

**CONCLUSIONES:**

- En el ensayo clínico SHEP, el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada con clortalidona durante 4,5 años se asoció con una mayor esperanza de vida tras 22 años de seguimiento.

## Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves $\beta$ -Cell Function

**Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, et al.**

*Diabetes Care (2023); 46(10): 1848–1856*

### OBJETIVO:

- Investigar la consistencia del efecto de teplizumab en la función de las células beta, medida mediante el péptido C estimulado en la etapa 3 de la diabetes tipo 1.

### MÉTODO:

- **Países:** Más de 115 países en Asia, Europa y América del Norte.
- **Periodo de referencia:** Los resultados no integrados de los estudios se publicaron entre los años 2005 y 2019.
- **Población:** Pacientes con la etapa 3 de la diabetes tipo 1 (n = Teplizumab: 375; grupo control: 234).
- **Fuente de datos:** Cinco ensayos clínicos en total (dos de ellos fueron aleatorizados, abiertos, versus el cuidado habitual, realizados en pacientes con edades comprendidas entre los 7,5 y los 30 años; los tres ensayos restantes fueron ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, llevados a cabo en pacientes de entre 8 y 35 años de edad).
- **Variables:** La variable primaria fue el cambio desde el inicio en el área bajo la curva (AUC) del péptido C. Las variables secundarias fueron el uso diario de insulina exógena y los eventos adversos.
- **Análisis:** Se realizaron análisis integrados de eficacia y seguridad, basados en un análisis de intención de tratar (ITT) integrado de una sola etapa, utilizando datos individuales de los pacientes. Un segundo análisis integrado evaluó el uso diario de insulina exógena (unidades/kg/día) en los mismos estudios.

### RESULTADOS:

- El resultado principal del análisis integrado, el cambio desde el inicio en el péptido C estimulado, mejoró significativamente en los años 1 (aumento promedio de 0,08 nmol/L;  $P < 0,0001$ ) y 2 (aumento promedio de 0,12 nmol/L;  $P < 0,0001$ ) después de uno o dos ciclos de teplizumab.
- Se observaron reducciones de 0,08 ( $P = 0,0001$ ) y 0,10 unidades/kg/día ( $P < 0,0001$ ) en el uso de insulina exógena en los años 1 y 2, respectivamente.
- Casi todos los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento experimentaron un evento adverso (teplizumab: 99,5%; grupo control: 95,1%), la mayoría de los cuales fueron de grado 1 o 2 en gravedad (Grado 1: 94,7% y 87,3%. Grado 2: 87,9% y 59,6%).
- La mayoría de los eventos adversos se resolvieron sin intervención. Se informaron eventos adversos que llevaron a la interrupción permanente del fármaco de estudio en un 14,3% y un 3,7% de los pacientes en los grupos de teplizumab y control, respectivamente.

### CONCLUSIONES:

- Se confirma la consistencia del efecto de teplizumab en la preservación de la función de las células beta, medida por el péptido C, en la etapa 3 de la diabetes tipo 1, en múltiples ensayos clínicos.

## RESULTADOS EN SALUD

The role of weight control in the management of type 2 diabetes mellitus:  
Perspectives on semaglutide**Kurtzhals P, Kreiner F, Bindra R.***Diabetes Research and Clinical Practice (2023); 203: 11088***OBJETIVO:**

- Ofrecer una revisión centrada en los efectos de la semaglutida en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DT2), con énfasis en la pérdida de peso, los beneficios cardiometabólicos, la seguridad y tolerabilidad.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Población:** Se han analizado distintos estudios con un total de 388 adultos con DT2 (SUSTAIN 1), 1.201 adultos con DT2 (SUSTAIN 7), 961 adultos con DT2 en metformina (SUSTAIN FORTE), 703 adultos con DT2 (PIONEER 1), 1.606 adultos con DT2 (PIONEER PLUS), y 1.210 adultos con sobrepeso u obesidad y DT2 (STEP 2).
- **Variables:** Variables relacionadas con el tratamiento de la DT2, incluyendo cambios en el peso corporal, porcentaje de participantes que experimentaron pérdida de peso de al menos el 5% o el 10%, variaciones en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en términos de puntos porcentuales y en mmol/mol, y cambios en la tensión arterial sistólica respecto al valor basal en mmHg.
- **Análisis:** Resumen de los resultados de los estudios SUSTAIN-1 (monoterapia, 30 semanas, comparador placebo), SUSTAIN-7 (40 semanas, comparador dulaglutida), SUSTAIN FORTE (dosis más alta subcutánea, 40 semanas, comparador dosis baja), PIONEER-1 (monoterapia, 26 semanas, comparador placebo), PIONEER PLUS (dosis oral mayor, 68 semanas, comparador placebo), y STEP 2 (obesidad y DM2, 68 semanas, comparador placebo).

**RESULTADOS:**

- **Pérdida de peso:** En el ensayo SUSTAIN FORTE, con una dosis superior de 2,0 mg de semaglutida subcutánea una vez por semana se registraron pérdidas de peso de 6,9 kg en comparación con 6,0 kg con 1,0 mg de semaglutida subcutánea una vez a la semana. En el ensayo PIONEER PLUS de 68 semanas de duración con semaglutida oral una vez al día se observaron pérdidas de peso de hasta 7,0 kg y 9,2 kg con dosis de 25 mg y 50 mg, respectivamente, superando la pérdida de peso observada con semaglutida oral de 14 mg (4,5 kg).
- **Control glucémico:** En el ensayo SUSTAIN se demostró que la dosis de 1,0 mg de semaglutida reduce la HbA1c hasta un 1,8%, con más del 80% de los participantes alcanzando el objetivo recomendado. En el ensayo SUSTAIN FORTE de 40 semanas, la dosis de 2,0 mg mostró una mayor reducción de la HbA1c que la dosis de 1,0 mg (-2,2% frente a -1,9% [-23,7 mmol/mol frente a 21,2 mmol/mol]), manteniendo un efecto constante en todas las características de los participantes.

**CONCLUSIONES:**

- Los agonistas de los receptores de GLP-1, en general, y la semaglutida, en particular ofrecen la oportunidad de reducir el peso corporal y, al mismo tiempo, corregir los niveles elevados de glucosa en sangre en personas con DT2.

## RESULTADOS EN SALUD

## Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Improves Exacerbation Outcomes in Patients with COPD without a Recent Exacerbation History: A Subgroup Analysis of KRONOS

**Martinez FJ, Ferguson GT, Bourne E, Ballal S, et al.**

*International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021); 16: 179–189*

**OBJETIVO:**

- Investigar si los beneficios observados en el ensayo clínico KRONOS<sup>i</sup> fueron impulsados por pacientes con EPOC y  $\geq 1$  exacerbación en los 12 meses previos al estudio.

**MÉTODO:**

- **Países:** Estados Unidos, Canadá, China y Japón.
- **Periodo de referencia:** 2015 a 2018.
- **Población:** Pacientes de entre 40 y 80 años de edad, con un historial de tabaquismo de  $\geq 10$  paquetes-año (fumadores actuales o anteriores) y un diagnóstico confirmado de EPOC moderada a muy grave.
- **Fuente de datos:** Ensayo clínico aleatorizado, de fase 3, doble ciego y de grupos paralelos, de 24 semanas de duración.
- **Variables:** Tasa de exacerbaciones moderadas/graves y graves de EPOC; tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave de EPOC.
- **Análisis:** Se realizaron análisis post hoc de función pulmonar y tasas de exacerbación en el estudio KRONOS en dos subgrupos: pacientes con y sin exacerbación en los 12 meses previos. Los análisis se hicieron en la población de intención de tratamiento modificado (mITT) usando un modelo de regresión binomial negativa, con el tiempo en riesgo como variable de compensación.

**RESULTADOS:**

- En general, el 74% (1.411/1.896) de la población del análisis de mITT no experimentó exacerbaciones moderadas/graves en los 12 meses previos al estudio.
- BGF MDI redujo las tasas de exacerbación en comparación con el inhalador dosificador de glicopirrolato/formoterol fumarato (GFF MDI) en los subgrupos con exacerbaciones previas (58%;  $p$  sin ajustar=0,0003) y sin exacerbaciones previas (48%;  $p$  sin ajustar=0,0001).
- La magnitud de la reducción en las tasas de exacerbación fue en general similar entre los subgrupos para BGF MDI versus BFF MDI.
- Entre los pacientes que habían experimentado exacerbaciones de la EPOC en los 12 meses previos al estudio, el riesgo de experimentar otra exacerbación durante el tratamiento fue un 49% menor cuando se utilizaba el BGF MDI en comparación con el GFF MDI (HR 0,51 (0,33, 0,79),  $p = 0,0022$ ).

**CONCLUSIONES:**

- En pacientes con o sin antecedentes de exacerbaciones en los 12 meses previos al estudio, el BGF MDI redujo las tasas de exacerbación en comparación con el GFF MDI, lo que sugiere que los resultados observados en la población general no fueron impulsados por el pequeño subgrupo con antecedentes previos de exacerbaciones.

<sup>i</sup> Inhalador dosificador de budesonida/glicopirrolato/formoterol fumarato (BGF MDI, por sus siglas en inglés) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a muy grave y sin necesidad de antecedentes de exacerbaciones.

## RESULTADOS EN SALUD

The association between asthma control, health care costs and quality of life in France and Spain

**Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, et al.**

*BMC Pulmonary Medicine (2013); 13: 15*

**OBJETIVO:**

- Describir los costes y la calidad de vida de pacientes adultos con asma en función de su grado de control de la enfermedad (estudio EUCOAST).

**MÉTODO:**

- **Países:** Francia y España.
- **Año de referencia:** 2010.
- **Fuente de datos:** Historia clínica, prueba y cuestionario. En España, el reclutamiento se realizó en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.
- **Variables:** Consumo de recursos realizados en los 3 meses anteriores a la visita médica del estudio, incluyendo pérdidas de productividad laboral por incapacidad temporal; volumen espiratorio máximo (FEV1), cuestionario de calidad de vida EuroQol-5D-3L que contiene 5 preguntas y la Escala Visual Analógica (EVA).
- **Muestra:** Pacientes adultos con asma diagnosticada hace menos de 1 año que hayan recibido tratamiento. Se excluyeron a los pacientes de más de 45 con historial fumador de más de 20 años o EPOC. Muestra de 1.517 pacientes en España y 1.154 en Francia.
- **Análisis:** Tests estadísticos (Pearson Chi2 y Fisher) para comparar entre los 3 subgrupos de pacientes (controlados, parcialmente controlados y no controlados). Perspectiva de la sociedad. Análisis multivariante para analizar la relación entre control asmático y los resultados en costes y en calidad de vida.

**RESULTADOS:**

- En España, la muestra se divide en 29,9% controlados, 34,1% parcialmente controlados y 34,1% no controlados. En Francia, la proporción de pacientes con asma bien controlada es del 40,6%.
- El 74,4% de los no controlados sufrió una exacerbación en los 3 meses previos a la visita, frente al 41,3% de los parcialmente controlados y al 9,2% de los controlados.
- En España, el coste medio del paciente mal controlado es de 556,8€, frente a los 241€ del paciente parcialmente controlado y los 152,6€ del paciente controlado. El mal control hace que el coste medio de la medicación pase de 88€ a 158€, el de hospitalización de 0€ a 55€, el de visitas al médico general de 35€ a 143€. Las pérdidas de productividad se incrementan de 4€ en 3 meses a 122€, pasando de representar el 2,6% del coste total al 22% del total.
- En Francia, el coste medio pasa de 85€ si hay buen control a 314€ si hay control parcial y a 540€ si el asma no está controlado. Es decir, el mal control genera unos costes adicionales mayores en Francia que en España.
- La calidad de vida mejora con el control de la enfermedad. En España, la puntuación promedio en el EQ-5D-3L es de 0,89 si el asma está bien controlado, de 0,82 si hay control parcial y 0,69 si no hay control (en Francia, 0,88, 0,78 y 0,63, respectivamente). En la EVA, la puntuación promedio que reportan los pacientes se reduce de 80 a 75,1 y a 62,8 en España y de 77,3 a 70,3 y a 57,4 en Francia.

**CONCLUSIONES:**

- Un mejor control del asma se asocia a una mejor calidad de vida del paciente y a unos menores costes directos e indirectos.

## RESULTADOS EN SALUD

Effect of asthma control on general health-related quality of life in patients diagnosed with adult-onset asthma

**Ilmarinen P, Juboori H, Tuomisto LE, Niemelä O, et al.**

*Scientific Reports (2019); 9(1): 16107*

**OBJETIVO:**

- Evaluar el efecto de diferentes niveles de control del asma en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de pacientes con asma diagnosticada en la edad adulta.

**MÉTODO:**

- **País:** Finlandia.
- **Periodo de referencia:** La cohorte original (fase I) fue recopilada entre octubre de 1999 y abril de 2002, mientras que la visita de seguimiento (fase II) se llevó a cabo entre diciembre de 2012 y octubre de 2013.
- **Población:** Un total de 203 pacientes (el 79% de la cohorte total del estudio de asma en adultos de de Seinäjoki [SAAS]), con un diagnóstico de asma de nueva aparición en la edad adulta ( $\geq 15$  años), que participaron en la visita de seguimiento, 12 años tras su diagnóstico.
- **Fuente de datos:** El estudio SAAS.
- **Variables:** Las 15 dimensiones del cuestionario 15D para evaluar la CVRS en asma.
- **Análisis:** La CVRS (escala entre 0 -estar muerto- y 1 -perfecto estado de salud-) se calcula a partir del sistema descriptivo del estado de salud, utilizando un conjunto de pesos de preferencia o utilidad basados en estudios poblacionales

**RESULTADOS:**

- La CVRS fue menor en pacientes con asma no controlada o parcialmente controlada que entre pacientes con asma controlada (diferencia en puntuación media de -0,091 y -0,034, respectivamente).
- Los pacientes no controlados mostraron un nivel más bajo de CVRS en comparación con los pacientes parcialmente controlados, siendo la diferencia promedio de las puntuaciones de 0,057.
- Una puntuación más baja en el 15D en la visita de seguimiento se correlacionó con los siguientes factores: asma no controlada (estimación de la regresión Tobit: -0,0534;  $p < 0,001$ ), menor capacidad vital forzada en el primer segundo post uso de broncodilatador (0,0007;  $p = 0,028$ ), sexo femenino (-0,0353;  $p = 0,001$ ), presencia de depresión (-0,0402;  $p = 0,042$ ), tratamiento para la dispepsia (-0,0566;  $p = 0,009$ ) y una puntuación basal más baja en el 15D (0,3260;  $p < 0,001$ ).
- Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos controlados y no controlados en 10 de las 15 dimensiones del 15D, siendo las afectadas la movilidad, la respiración, el sueño, las actividades habituales, la función mental, el malestar y los síntomas, la depresión, la angustia, la vitalidad y la actividad sexual.

**CONCLUSIONES:**

- El asma no controlada afecta la vida cotidiana en varios aspectos, incluyendo componentes previamente desconocidos, como la actividad sexual y la vitalidad.

Clinical and economic value of sofosbuvir-based regimens in the treatment of chronic hepatitis C in Spain

**Esteban R, Domínguez-Hernández R, Martín-Escudero V, Casado MA.**

*Plos ONE (2022); 17(12): e0278544*

#### OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia y el valor de los regímenes basados en sofosbuvir (SOF), en comparación con las estrategias terapéuticas previas (peginterferón/ y ribavirina en terapia doble/triple con telaprevir o boceprevir).

#### MÉTODO:

- **País:** España.
- **Periodo:** 2015-2019.
- **Muestra:** 85.959 pacientes con hepatitis crónica tratados con regímenes basados en sofosbuvir (regímenes SOF como Harvoni, Epclusa, Vosevi y Sovaldi en combinación con daclatasvir o simeprevir) en comparación con estrategias terapéuticas anteriores (PEG-IFN y ribavirina en terapia doble o triple con telaprevir o boceprevir).
- **Fuentes:** Ministerio de Sanidad y Gilead Sciences.
- **Variables:** Mortalidad evitada relacionada con el virus de la hepatitis C (VHC) y complicaciones hepáticas; costes totales; años de vida ajustados por calidad (AVAC).
- **Análisis:** Se adaptó un modelo de Markov desarrollado previamente para simular la evolución del VHC. En los regímenes basados en SOF, todos los pacientes fueron tratados de forma independiente con una respuesta virológica sostenida (RVS) del 93-98%, obtenida a partir de datos reales. En la terapéutica anterior, sólo los pacientes  $\geq$ F2 fueron tratados según la práctica clínica (38%) con una RVS media del 61% obtenida de la literatura publicada. Se aplicó una tasa de descuento anual del 3%.

#### RESULTADOS:

- En comparación con la terapéutica anterior, los regímenes basados en SOF redujeron a lo largo de la vida la cirrosis descompensada en un 89%, el carcinoma hepatocelular en un 77% y el trasplante de hígado en un 84%. También redujeron la mortalidad relacionada con el hígado en un 82%.
- La mejora clínica se asoció a una disminución del coste asociado al manejo de las complicaciones hepáticas de 770 millones de euros.
- Además, los regímenes basados en SOF ganaron 310.765 AVAC, lo que supuso un ahorro de 274 millones de euros (teniendo en cuenta los fármacos, la monitorización y el manejo del VHC).

#### CONCLUSIONES:

- En España, los regímenes basados en SOF son beneficiosos para los pacientes con VHC, ya que reducen la carga de la enfermedad hepática y generan un importante ahorro de costes para el sistema sanitario.

## Impact of direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study

**Janjua N, Wong S, Abdia Y, Jeong D, et al.**

*Journal of Hepatology (2021); 75(5): 1049-1057*

### OBJETIVO:

- Evaluar el efecto de la respuesta viral sostenida (RVS) inducida por los antivirales de acción directa (AAD) sobre la mortalidad de una cohorte poblacional canadiense.

### MÉTODO:

- **País:** Canadá (Columbia Británica).
- **Periodo:** 1990-2019.
- **Muestra:** 10.851 pacientes con hepatitis C crónica
- **Fuentes:** Cohorte de probadores de Hepatitis de la Columbia Británica (que incluye 1,7 millones de personas); Registro de Estadísticas Vitales de la Columbia Británica.
- **Variables:** RVS definida como un ARN del virus de la hepatitis C (VHC) indetectable en suero a partir de las 10 semanas de tratamiento; mortalidad por todas las causas, muertes relacionadas con complicaciones hepáticas y muertes relacionadas con los medicamentos; comorbilidades.
- **Análisis:** Propensity Score Matching, comparando individuos tratados con individuos similares no tratados con AAD. Modelización multivariable de riesgos proporcionales para evaluar el efecto de los AAD en la mortalidad.

### RESULTADOS:

- Durante el periodo analizado, se diagnosticó el VHC a 74.095 personas, de las cuales 40.419 tenían ARN positivo. En total, 20.712 recibieron tratamiento y 12.311 fueron tratados con AAD, de los cuales 10.851 fueron elegibles para este análisis.
- De la cohorte de personas tratadas con AAD, el 95% alcanzó una RVS. as con AAD.
- La mediana del tiempo de seguimiento fue de 2,2 años.
- La tasa de mortalidad por todas las causas fue de 19,5/1.000 personas-año (PY) en el grupo de RVS (552 muertes), 86,5/1.000 PY en el grupo sin RVS (96 muertes) y 99,2/1.000 PY en el grupo sin tratamiento (2.133 muertes).
- En el modelo multivariable, la RVS se asoció con una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (HR de 0,19; IC95%: 0,17-0,21), la mortalidad hepática (HR de 0,22; IC95%: 0,18-0,27) y la mortalidad relacionada con los fármacos (HR de 0,26; IC95%: 0,21-0,32) en comparación con la ausencia de tratamiento.
- La edad avanzada y la cirrosis se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el hígado, mientras que una menor edad, el consumo de drogas inyectables, el consumo excesivo de alcohol y las coinfecciones por VIH/VHB se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con los fármacos.

### CONCLUSIONES:

- El tratamiento con AAD se asocia a una sustancial reducción de la mortalidad en la población canadiense con Hepatitis C crónica.

## Agomelatine in Standard Medical Practice in Depressed Patients: Results of a 1-Year Multicentre Observational Study In France

**Gorwood P, Benichou J, Moore N, Wattez M, et al.**

*Clinical Drug Investigation (2020); 40(11): 1009-20*

### OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia, seguridad y la calidad de vida de los pacientes con depresión tratados con agomelatina en la práctica médica habitual.

### MÉTODO:

- **País:** Francia.
- **Periodo:** Marzo 2012 a septiembre 2015.
- **Tipo de estudio:** Cohorte prospectivo, observacional y multicéntrico.
- **Muestra:** 1.517 pacientes mayores de 18 años cuyo médico decidió comenzar un tratamiento antidepresivo con agomelatina.
- **Variables:** Escala de calificación de depresión de Hamilton (HAM-D17), escala de Impresión Clínica Global sobre la gravedad de la enfermedad (CGI-S), escala de Calidad de Vida en la Depresión (QLDS) y escala de Discapacidad de Sheehan (SDS).
- **Análisis:** Estadístico descriptivo no inferencial.

### RESULTADOS:

- La mayoría de los pacientes (62,3%) fueron tratados con agomelatina durante al menos 6 meses y el 28,8% fueron tratados durante al menos 1 año.
- La puntuación total media en la escala HAM-D17 disminuyó en 13,6 puntos ( $\pm 8,1$ ) desde el inicio hasta la última visita bajo el tratamiento con agomelatina. Las puntuaciones medias en la CGI-S disminuyeron en 2,1 puntos ( $\pm 1,5$ ).
- El 90,7% de los pacientes respondieron al tratamiento, (es decir, tuvieron una disminución en la puntuación total del HAM-D17 de al menos un 50%) y el 56,0% remitieron (puntuación total de HAM-D17 < 7).
- Después de la retirada del tratamiento, la puntuación total media de HAM-D17 disminuyó en 4,1 puntos ( $\pm 6,7$ ), así como la puntuación media de CGI-S ( $-1,0 \pm 1,5$ ) y la puntuación total media de SDS ( $-3,3 \pm 6,3$ ).
- La puntuación total media en el QLDS disminuyó en 12,7 puntos ( $\pm 10,7$ ) desde el inicio hasta la última visita con agomelatina. Al final del período, la puntuación media fue de 9,8 puntos ( $\pm 9,5$ ), lo que indica una mejora en la calidad de vida de los pacientes.
- La puntuación total y las sub-puntuaciones de la SDS disminuyeron desde el inicio del tratamiento hasta la última visita, lo que muestra una mejora en el estado funcional de los pacientes en términos de trabajo/ actividades diarias, vida social y vida familiar.
- El porcentaje de pacientes que informaron de al menos un evento adverso durante el tratamiento fue del 30,7%. Los eventos adversos estuvieron relacionados con el tratamiento en el 6,3% de los pacientes y provocaron la interrupción del tratamiento en el 8,7% de los pacientes.

### CONCLUSIONES:

- Este estudio confirma la eficacia a largo plazo, buena tolerabilidad y mejora de la calidad de vida de los pacientes con depresión tratados con agomelatina en condiciones de práctica clínica real.

## Efficacy and Safety of a Combination of Olanzapine and Samidorphan in Adult Patients With an Acute Exacerbation of Schizophrenia: Outcomes From the Randomized, Phase 3 ENLIGHTEN-1 Study

**Potkin SG, Kunovac J, Silverman BL, Simmons A, et al.**

*Journal Clinical Psychiatry (2020); 81(2): 19m12769*

### OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia antipsicótica y la seguridad de una combinación de olanzapina y samidorfano (OLZ/SAM) frente al tratamiento de olanzapina sola y placebo en pacientes con brotes agudos de esquizofrenia.

### MÉTODO:

- **Países:** 3Bulgaria, Estados Unidos, Serbia y Ucrania.

Periodo: Diciembre 2015 a junio 2017.

Tipo de estudio: Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y olanzapina (estudio ENLIGHTEN-1 en un periodo de seguimiento de 4 semanas).

Muestra: 403 pacientes de 18 a 70 años con diagnóstico de esquizofrenia según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5).

Variables: Cambios en la escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS) como variable primaria. Escala de Impresión Clínica Global sobre la Gravedad de la enfermedad (CGI-S), cambios en las sub-escalas de PANSS y proporción de respondedores como variables secundarias.

Análisis: Modelo de efecto mixtos de medidas repetidas (MMRM). Se utilizó el cambio medio $\pm$ DE de los mínimos cuadrados (MCO) con respecto al valor basal para cada grupo de tratamiento, así como la diferencia media  $\pm$  SE de los MCO y el IC del 95% para los grupos de tratamiento frente a placebo. Los criterios de valoración binarios de eficacia se analizaron utilizando un modelo de regresión logística..

### RESULTADOS:

- La diferencia de medias frente a placebo desde el inicio a la semana 4 en la puntuación total de la PANSS fue de  $-6,4 (\pm 1,8; p<0,001)$  para el grupo de OLZ/SAM y  $-5,3 (\pm 1,8; p=0,004)$  para el grupo de olanzapina.
- La diferencia de medias frente placebo en la puntuación CGI-S fue de  $-0,38 (\pm 0,12; p=0,002)$  para el grupo OLZ/SAM y  $-0,44 (\pm 0,12; p< 0,001)$  para el grupo olanzapina.
- La proporción de pacientes que respondieron a la PANSS en la semana 4 fue significativamente mayor para OLZ/SAM (59,8%;  $p<0,001$ ) y olanzapina (53,8%;  $p= 0,015$ ) en comparación con placebo (38,3%). En comparación con placebo, la proporción de pacientes que respondieron a CGI-I en la semana 4 fue significativamente mayor para OLZ/SAM (57,6%;  $p< 0,001$ ) y olanzapina (50,8%;  $p=0,004$ ).
- El 54,5% del grupo OLZ/SAM, el 54,9% de olanzapina y el 44,8% de placebo, reportaron al menos un evento adverso. El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a evento adverso fue del 1,5%, 2,3% y 5,2% en el grupo de OLZ/SAM, olanzapina y placebo, respectivamente.

### CONCLUSIONES:

- El tratamiento con OLZ/SAM produjo mejoras de eficacia estadística y clínicamente significativas durante 4 semanas versus placebo en pacientes con esquizofrenia aguda.

Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions

**Ferreira J, Leesc A, Rochad J, Poewee W, et al.**

*European Journal of Neurology (2019); 26(7): 953-960*

#### OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia del inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (opicapona) como terapia adjunta a la levodopa, en una población de pacientes con enfermedad de Parkinson que participaron en dos ensayos pivotaes.

#### MÉTODO:

- **País:** Portugal.
- **Periodo de referencia:** 2011-2013 (BIPARK-1) y 2011-2012 (BIPARK 2).
- **Población de estudio:** 766 pacientes adultos (30-83 años) con enfermedad de Parkinson por al menos 3 años, con periodos off de  $\geq 1,5$  horas al día, y tratamiento con levodopa por al menos 1 año.
- **Fuente de datos:** Ensayos clínicos BIPARK-1 y BIPARK-2.
- **Variables:** Reducciones absolutas de tiempo en los periodos off, incrementos absolutos de tiempo en el periodo on, y variaciones en las partes II y III de la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS).
- **Análisis:** Análisis agrupado de dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados frente a placebo, con la extensión del periodo de seguimiento por 1 año adicional, a través de la metodología de etiqueta abierta.

#### RESULTADOS:

- El tratamiento con opicapona combinada con levodopa redujo el tiempo promedio en estado off, entre 35 y 58 minutos al día (para las dosis de 25mg y 50g, respectivamente), frente a placebo, partiendo de tiempos base de entre 6,1 y 6,6 horas al día en periodos off (resultados 17% superiores al placebo).

Además, el tratamiento incrementó los tiempos promedio en periodos on sin episodios de discinesias problemáticas, en entre 43 y 65 minutos al día, frente a placebo.

Los efectos positivos del tratamiento se mantuvieron en la fase *open-label* iniciada por protocolo al cabo de un año, aplicando la dosis de 25 mg. El grupo ya tratado en la fase doble ciego con opicapona 25mg obtuvo mejoras adicionales en los resultados tras un año de seguimiento (-19 minutos de tiempo en periodo off). El grupo tratado en la fase doble ciego con placebo obtuvo 51 minutos de reducciones en los tiempos off.

#### CONCLUSIONES:

- En este análisis agrupado de dos estudios clínicos, opicapona redujo la cantidad de tiempo de los periodos off y aumentó la cantidad de tiempo en los periodos on de los pacientes con enfermedad de Parkinson, sin aumentar la frecuencia de episodios de discinesia problemática.

Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial

**Soileau MJ, Aldred J, Budur K, Fissea N, et al.**

*Lancet Neurol.* 2022;21(12):1099-109

#### OBJETIVO:

- evaluar la seguridad y eficacia de foslevodopa-foscarbidopa, una formulación soluble de profármacos de levodopa-carbidopa, en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

#### MÉTODO:

- **Países:** Estados Unidos y Australia (65 centros).
- **Periodo:** Octubre de 2020 - septiembre de 2021 (12 semanas).
- **Muestra:** 270 participantes seleccionados y 174 inscritos. 141 fueron asignados aleatoriamente y recibieron infusión subcutánea continua de foslevodopa-foscarbidopa más cápsulas orales de placebo (n=74) o levodopa-carbidopa encapsulada oral de liberación inmediata más infusión subcutánea continua de solución de placebo (n=67).
- **Variables:** El criterio primario para evaluar la eficacia fue medir el cambio en las horas diarias promedio sin discinesia problemática (periodo "on") desde el inicio hasta la semana 12 del tratamiento. Como criterios secundarios clave, se analizó también el cambio en las horas diarias promedio de tiempo de inactividad (periodo "off") durante el mismo período, según los registros en el diario de la enfermedad de Parkinson.
- **Análisis:** Estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulación, con control activo.

#### RESULTADOS:

- En comparación con levodopa-carbidopa, foslevodopa-foscarbidopa mostró un aumento significativamente mayor del tiempo sin discinesia problemática (media [DE] basada en el modelo 2,72 [0,52] vs 0,97 [0,50] horas; diferencia 1,75 horas, IC95%: 0,46 a 3,05; p=0,0083) y una reducción significativamente mayor del tiempo de inactividad (-2,75 [0,50] vs -0,96 [0,49] horas; diferencia -1,79 horas, -3,03 a -0,54; p=0,0054).
- El tiempo sin discinesia mostró un aumento del 25% (3,96 [3,77] h) desde el inicio en el grupo de foslevodopa-foscarbidopa en comparación con un aumento del 7% (1,15 [3,63] h) en el grupo de levodopa-carbidopa oral.

#### CONCLUSIONES:

- Foslevodopa-foscarbidopa mejoró las fluctuaciones motoras, con beneficios tanto en el tiempo "on" sin discinesia problemática como en el tiempo "off", presentando además, un perfil beneficio-riesgo favorable.

## RESULTADOS EN SALUD

Real-world study of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with Teriflunomide in Nordic countries: Quality-Of-Life, efficacy, safety and adherence outcomes

**Hestvik ALK, Frederiksen JL, Nielsen HH, Torkildsen Ø, et al.**

*Mult Scler Relat Disord. 2022;63:103892*

**OBJETIVO:**

- Analizar el rendimiento de teriflunomida sobre la calidad de vida (CdV) de las personas con esclerosis múltiple en un entorno del mundo real.

**MÉTODO:**

- **Países:** Dinamarca, Noruega y Suecia.
- **Periodo:** 2016-2019.
- **Muestra:** 200 pacientes tratados con teriflunomida de forma oral.
- **Fuentes:** Estudio propio.
- **Variables:** Calidad de vida medida a través del cuestionario Short Form-36 (SF-36) (variable primaria), eficacia clínica (actividad de recaída y progresión de la enfermedad), fatiga, seguridad, satisfacción con el tratamiento (medidas a través del Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version 1.4 TSQM-1.4), adherencia al tratamiento y resultados económicos de salud.
- **Análisis:** Estudio prospectivo, abierto, no intervencionista, observacional y multicéntrico, con seguimiento a 24 meses.

**RESULTADOS:**

- Los cambios en las puntuaciones del SF-36 desde el inicio hasta la última visita indicaron una calidad de vida estable durante el tratamiento con teriflunomida hasta los 24 meses.
- La actividad de recaída disminuyó durante el estudio en comparación con el período previo al inicio ( $p < 0,001$ ), la discapacidad informada por los pacientes aumentó marginalmente y no se observaron cambios sustanciales en las puntuaciones de fatiga.
- Las puntuaciones medias de los dominios TSQM aumentaron nominalmente, aunque no significativamente, del mes 6 al mes 24. Los dominios TSQM de conveniencia y efectos secundarios registraron las puntuaciones medianas más altas, lo que indica la aceptabilidad de teriflunomida en esta cohorte. Esto se reflejó en una adherencia al tratamiento generalmente alta y una menor utilización de la atención médica durante el período de estudio.
- Durante el estudio de dos años, se observó una disminución en el porcentaje de pacientes que realizaron visitas médicas en los últimos seis meses, pasando del 92,5% al 74,4%. Además, se encontró que el número de pacientes que estuvieron en un entorno hospitalario disminuyó de 24,5% al inicio a 1,7% al final del estudio, mientras que el porcentaje de pacientes que acudieron a urgencias en los últimos seis meses bajó de 8,5% al inicio a 4,1% al final. En cuanto al empleo, se registró una ligera disminución en el porcentaje de pacientes que trabajaban a tiempo completo (de 45,1% a 41,8%) o que no trabajaban (de 27,2% a 24,8%), y un aumento en los pacientes que trabajaban a tiempo parcial (de 27,7% a 33,3%).
- Los resultados fueron consistentes con ensayos clínicos anteriores y estudios del mundo real.

**CONCLUSIONES:**

- Este estudio ofrece una visión puntual de la calidad de vida, la eficacia, la seguridad y los resultados económicos de la salud en personas con EM recurrente tratadas con teriflunomida en la práctica clínica habitual en los países nórdicos.

## RESULTADOS EN SALUD

Impact of natalizumab on quality of life in a real-world cohort of patients with multiple sclerosis: Results from MS PATHS

**Hersh CM, Kieseier B, de Moor C, Miller DM, et al.**

*Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical* (2021); 7(2): 20552173211004634

**OBJETIVO:**

- Evaluar el impacto de natalizumab sobre la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple.

**MÉTODO:**

- **Países:** Estado Unidos y Europa.
- **Periodo:** Desde los inicios de MS PATHS (Multiple Sclerosis Partners Advancing Technology and Health Solutions) hasta 2019.
- **Muestra:** 164 pacientes tratados con natalizumab. En un subgrupo, se compararon 145 pacientes con natalizumab y 520 con ocrelizumab.
- **Fuentes:** Base de datos de visitas de rutina a pacientes en una gran cohorte del mundo real en EM conocida como MS PATHS (*Multiple Sclerosis Partners Advancing Technology and Health Solutions*).
- **Variables:** Calidad de vida medida a través del cuestionario Neuro-QoL.
- **Análisis:** El cambio anual en las puntuaciones T y la probabilidad de una mejora de 5 puntos con respecto al valor inicial fue calculado para cada dominio de Neuro-QoL después del inicio de tratamiento con natalizumab.

**RESULTADOS:**

- Entre los 164 pacientes tratados con natalizumab, 8 de 12 dominios del Neuro-QoL mejoraron significativamente, con una mejora mayor en los pacientes con un Neuro-QoL inicial anormal.
- En el subgrupo de pacientes tratados con natalizumab (n = 145) y tratados con ocrelizumab (n = 520), se produjeron mejoras significativas en 9 y 4 de los 12 dominios, respectivamente.
- La diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa para el efecto positivo y de bienestar ( $p = 0,02$ ), el sueño ( $p = 0,003$ ) y la satisfacción con los roles y actividades sociales (SRA) ( $p = 0,03$ ) en la población general y para los aspectos emocionales y de descontrol de la conducta ( $p = 0,01$ ), participación en SRA ( $p = 0,0001$ ) y satisfacción con SRA ( $p = 0,02$ ) en pacientes con un Neuro-QoL con base anormal.

**CONCLUSIONES:**

- Natalizumab puede producir mejoras clínicamente significativas en la salud mental y social de los pacientes con esclerosis múltiple.

Siponimod vs placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND):  
a double-blind, randomised, phase 3 study

**Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, et al.**

*The Lancet (2018); 391(10127): 1263-73*

#### OBJETIVO:

- Evaluar el efecto del siponimod, un modulador selectivo del receptor 1,5 de esfingosina 1-fosfato (S1P), sobre la progresión de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

#### MÉTODO:

- **Países:** 31 países (Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Bulgaria, Canadá, China, Chequia, Estonia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Letonia, Lituania, Países Bajos, Polonia, Portugal, Rumania, Eslovaquia, España, Suecia, Suiza, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos).
- **Periodo:** 2013-2015.
- **Muestra:** Se seleccionaron de forma aleatoria 1.651 pacientes y, tras aplicar criterios de inclusión, se estudió a 1.645 pacientes (1.099 en el grupo de siponimod y 546 en el de placebo).
- **Fuentes:** Ensayo de fase 3, doble ciego, guiado por eventos y por exposición.
- **Variables:** Progresión de discapacidad confirmada (PDC), eficacia y seguridad.
- **Análisis:** Con una aleatorización 2:1 de siponimod a placebo, la observación de al menos 374 eventos de PDC durante 3 meses permitió detectar una reducción del 30% en el riesgo de PDC de 3 meses, utilizando una prueba de rango logarítmico con dos caras nivel de significancia del 5%.

#### RESULTADOS:

- 903 (82%) pacientes que recibieron siponimod y 424 (78%) pacientes que recibieron placebo completaron el estudio.
- 288 (26%) de los 1.096 pacientes que recibieron siponimod y 173 (32%) de los 545 pacientes que recibieron placebo tuvieron una PDC a los 3 meses (índice de riesgo 0,79, IC95%: 0,65–0,95; reducción del riesgo relativo 21%; p=0,013).
- Se produjeron eventos adversos en 975 (89%) de los 1.099 pacientes que recibieron siponimod vs 445 (82%) de los 546 pacientes que recibieron placebo. Se informaron eventos adversos graves en 197 (18%) pacientes del grupo de siponimod vs 83 (15%) en el grupo de placebo.
- Linfopenia, aumento de la concentración de transaminasas hepáticas, bradicardia y bradiarritmia al inicio del tratamiento, edema macular, hipertensión, reactivación del zoster y convulsiones ocurrieron con mayor frecuencia con siponimod que con placebo. El aumento de dosis mitigó los efectos cardíacos de la primera dosis.
- Las frecuencias de infecciones, neoplasias malignas y muertes no difirieron entre grupos.

#### CONCLUSIONES:

- Siponimod redujo el riesgo de progresión de la discapacidad en pacientes con EMSP, con un perfil de seguridad similar al de otros moduladores S1P.

## Effectiveness of Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Real-World Data from the German Non-interventional Study ADEQUATE with Focus on Treat-to-Target and Patient-Reported Outcomes

**Feist E, Baraliakos X, Behrens F, Diamant T, et al.**

*Rheumatology Therapy (2022); 9(2): 621–635*

### OBJETIVO:

- Analizar en un entorno real en Alemania la proporción de pacientes con artritis reumatoide (AR) que se benefician del tratamiento con etanercept, un fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), más allá de las 12 semanas.

### MÉTODO:

- **País:** Alemania.
- **Periodo:** 12 meses.
- **Muestra:** Estudio prospectivo, multicéntrico y no intervencionista, con 824 pacientes mayores de 18 años con AR activa de moderada a grave no respondedores adecuadamente a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo metotrexato. También se incluyeron pacientes con AR grave, activa y progresiva que no habían recibido previamente tratamiento con metotrexato, aunque se permitió tratamiento previo con otros productos biológicos, excluyendo etanercept.
- **Variables:** Efectividad del tratamiento definida como las proporciones de pacientes que alcanzaron los objetivos de remisión o baja actividad de la enfermedad, definidos en base a la puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28). Los resultados comunicados por los pacientes (PRO) incluyeron la evaluación global del paciente, la depresión (evaluada mediante el Cuestionario de Salud del Paciente-2 -PHQ2) y la fatiga y el dolor (ambos medidos mediante la escala visual analógica).
- **Análisis:** Seguimiento a las 12, 24, 36 y 52 semanas de tratamiento, utilizando un formulario de notificación de casos. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística para identificar cualquier parámetro asociado con la consecución de la remisión ( $DAS28 < 2,6$ ) o la baja actividad de la enfermedad ( $DAS28 \leq 3,2$ ), así como otros parámetros asociados con una actividad de la enfermedad alta o muy alta.

### RESULTADOS:

- Tras 12 semanas, el 24% de los pacientes con AR alcanzaron la remisión con etanercept (194/794). Esta cifra aumentó progresivamente en el tiempo: 31% en la semana 24 (203/664), 31% en la semana 36 (173/561) y 37% en la semana 52 (187/502).
- En la semana 12, el 39% de los pacientes (313/794) alcanzaron la baja actividad de la enfermedad. En la semana 24, esta cifra aumentó al 45% (300/664). La prolongación del tratamiento hasta las 52 semanas se asoció con un aumento adicional, llegando al 54% (273/502) de los pacientes con baja actividad de la enfermedad.
- Hubo una reducción significativa del dolor a lo largo del estudio. Además, la fatiga y la depresión, medida por la puntuación PHQ-2, también disminuyeron de manera constante. La proporción de pacientes sin depresión aumentó del 10% (78/807) al inicio a 30% (140/463) en la semana 52.

### CONCLUSIONES:

- Una proporción considerable de pacientes con AR alcanzó el objetivo de remisión o baja actividad de la enfermedad tras 12 semanas de tratamiento con etanercept. Incluso más allá de ese plazo, la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos del tratamiento siguió aumentando hasta la semana 52. Además, los pacientes informaron de una notable mejoría en los PRO, incluidos el dolor, la depresión y la fatiga.

## RESULTADOS EN SALUD

## Maintenance of Patient-Reported Outcomes in Baricitinib-Treated Patients with Moderate-toSevere Active Rheumatoid Arthritis: Post Hoc Analyses from Two Phase 3 Trials

**Sholter D, Wu J, Jia B, Zhang H, et al.**

*Rheumatology Therapy (2022); 9(2): 541–553*

**OBJETIVO:**

- Analizar el mantenimiento de la diferencia mínima clínicamente importante (DCMI) en los resultados reportados por los pacientes (PROs) y el tiempo hasta alcanzar una respuesta sustancial para el mismo conjunto de PROs en pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con baricitinib.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 24 semanas.
- **Tipo de estudio:** Análisis post hoc con datos de los PROs de pacientes con AR que fueron aleatorizados a placebo y baricitinib 2 mg en dos ensayos clínicos.
- **Muestra:** Pacientes de los estudios RA-BUILD (n=457) y RA-BEACON (n=350), con respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos y biológicos, respectivamente.
- **Variables:** Dolor medido con la Escala Visual Analógica (EVA), funcionamiento físico evaluado con el Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (HAQ-DI), fatiga medida con FACIT-Fatiga, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evaluada con el SF-36, y la evaluación global del paciente mediante la Evaluación Global de la Actividad de la Enfermedad del Paciente (PtGA).
- **Análisis:** El análisis incluyó la proporción de pacientes que alcanzaron la DCMI para cada PRO en las semanas 4, 12 y 24, el número necesario a tratar (NNT) para los respondedores PRO y la proporción de pacientes que mantuvieron mejoras en los PROs mayores o iguales a la DCMI en la semana 24.

**RESULTADOS:**

- En ambos ensayos, un número significativamente mayor de pacientes tratados con baricitinib mantuvieron la mejoría de la DCMI en el dolor medido por la EVA (148 vs. 99), el funcionamiento físico medido con el HAQ-DI (147 vs. 95), el componente físico del SF-36 (127 vs. 77) y la evaluación global del paciente medida con el PtGA (147 vs. 100) en la semana 24 respecto a los que recibieron placebo ( $p < 0,001$ ).
- En ambos ensayos, en la semana 12, el NNT incremental osciló entre 4 y 7 para todos los PROs, con la excepción de FACIT-Fatiga en RA-BUILD. En la semana 24, el NNT incremental osciló entre 5 y 8 en todos los PRO en ambos ensayos.

**CONCLUSIONES:**

- Los pacientes con AR refractarios a tratamientos previos experimentaron mejoras en los resultados clínicos y reportados al recibir baricitinib.

## RESULTADOS EN SALUD

Clinical, Patient-Reported, and Ultrasound Outcomes from an Open-Label, 12-week Observational Study of Certolizumab Pegol in Spanish Patients with Rheumatoid Arthritis with or without Prior Anti-TNF

**Blanco FJ, Rubio-Romero E, Sanmartí R, Díaz-Torné C, et al.**

*Reumatología Clínica (2018); 16(5): 345-52*

**OBJETIVO:**

- Evaluar la efectividad y seguridad del certolizumab pegol, un fármaco anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), en pacientes españoles con artritis reumatoide (AR).

**MÉTODO:**

- **País:** España
- **Periodo:** De enero de 2012 hasta marzo 2014.
- **Tipo de estudio:** Ensayo postcomercialización, multicéntrico, prospectivo, observacional y abierto (estudio SONAR).
- **Muestra:** 77 pacientes mayores de edad, con AR activa de más de 3 meses de duración.
- **Variables:** Como variable principal se utilizó el cambio desde el estado basal en el Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) en la semana 12. Las variables secundarias fueron el índice de actividad de la AR (DAS28), la evaluación del dolor por artritis del paciente (PtAAP-VAS) y el índice de calidad de vida medido mediante el cuestionario SF-36.
- **Análisis:** Se utilizó la prueba t pareada para medir los cambios medios de todas las variables del estudio.

**RESULTADOS:**

- La reducción media en 12 semanas desde el momento basal fue de -0,6 puntos en el HAQ-DI y de -2,2 en el DAS28.
- La PtAAP-VAS disminuyó desde el inicio en -36,8 puntos y las mejoras en los componentes físico y mental del SF-36 fueron de 7,7 y 12,8 puntos, respectivamente.
- Los índices de señales de hipertrofia sinovial se redujeron de los 19,3 puntos en el estado basal a 12,3 (IC95%: 9,5 a 15,1) en la semana 12, mientras que el derrame en las articulaciones se redujo desde 14,3 en el inicio hasta 7,7 en la semana 12 (IC95%: 5,2 a 10,2). La señal Power Doppler disminuyó desde 8,9 hasta 4,6 (IC95%: 3,1 a 6,2) al final del periodo de estudio.
- 13 pacientes (un 16,9% del total) reportaron reacciones al tratamiento, de los cuales 8 tuvieron que suspender el tratamiento.

**CONCLUSIONES:**

- Los pacientes españoles con AR tratados con certolizumab pegol durante 12 semanas mostraron mejoras en los resultados clínicos y notificados por el paciente.

## RESULTADOS EN SALUD

Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial

**Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, et al.**

*Lancet (2021); 397(10273): 475–486*

**OBJETIVO:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de bimekizumab en pacientes con psoriasis moderada a grave en placas, los efectos de la interrupción del tratamiento y dos programas de dosificación de mantenimiento durante 56 semanas.

**MÉTODO:**

- **Países:** 77 centros en nueve países de Asia, Australia, Europa y América del Norte.
- **Periodo de referencia:** Período de selección de 2 a 5 semanas, realizado entre febrero, 2018 y enero, 2020. Período inicial de tratamiento controlado con placebo: 16 semanas. Período de retirada de tratamiento de 40 semanas.
- **Población:** Pacientes adultos de 18 años o más con psoriasis en placas moderada a grave (n= 435 [bimekizumab: 349; placebo: 86]).
- **Fuente de datos:** Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.
- **Variables:** Primarias: proporción de pacientes que lograron una mejora del 90% o más desde el inicio en el Índice de Severidad del Área de Psoriasis (PASI90) y la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación de 0 o 1 en la escala de Evaluación Global del Investigador (IGA) de cinco puntos en la semana 16.
- **Análisis:** Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar; el análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. La multiplicidad y el error de tipo I fueron controlados en las variables, y clasificados mediante un procedimiento de prueba secuencial. Los valores de p menores que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

**RESULTADOS:**

- Los criterios de valoración primarios se cumplieron. En la semana 16, 317 (91%) de los 349 pacientes que recibieron bimekizumab 320 mg cada 4 semanas alcanzaron PASI90, en comparación con 1 (1%) de los 86 pacientes que recibieron placebo (diferencia de riesgo 89,8; IC95%: 86,1–93,4; p<0,0001)
- En este mismo periodo, 323 (93%) de 349 pacientes que recibieron bimekizumab 320 mg cada 4 semanas alcanzaron una puntuación de IGA de 0 o 1 versus 1 (1%) de 86 pacientes que recibieron placebo (diferencia de riesgo: 91,5; IC95%: 88,0–94,9; p<0,0001).
- Las respuestas se mantuvieron hasta la semana 56 con bimekizumab 320 mg cada 8 semanas y cada 4 semanas.
- Los eventos adversos totales reportados fueron: (i) en el período de tratamiento inicial (hasta la semana 16): 213 (61%) de 349 pacientes con bimekizumab y 35 (41%) de 86 con placebo; (ii) semanas 16-56: 78 (74%) de 106 pacientes con bimekizumab cada 4 semanas, 77 (77%) de 100 pacientes con bimekizumab cada 8 semanas y 72 (69%) de 105 pacientes con placebo.

**CONCLUSIONES:**

- Bimekizumab mostró niveles elevados de respuesta, los cuales fueron sostenibles durante 56 semanas, con ambos esquemas de dosificación de mantenimiento (cada 4 semanas y cada 8 semanas). Además, bimekizumab fue bien tolerado, sin hallazgos de seguridad inesperados.

i Los pacientes tratados con bimekizumab que lograron PASI90 en la semana 16 fueron reasignados (1:1:1) para recibir bimekizumab 320 mg cada 4 semanas, cada 8 semanas, o placebo durante las semanas 16 a 56.

Rapid and sustained improvements in Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment scores with spesolimab for treatment of generalized pustular psoriasis flares in the randomized, placebo-controlled Effisayil 1 study

**Elewski BE, Lebwohl MG, Anadkat MJ, Barker J, et al.**

*Journal of the American Academy of Dermatology (2023); 89(1): 36–44*

#### OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia de spesolimab en el manejo de los brotes de psoriasis pustulosa generalizada (PPG) durante el estudio Effisayil 1, así como investigar los factores determinantes para la dosificación óptima (una o dos dosis) requerida para cada paciente.

#### MÉTODO:

- **Países:** 37 centros en 12 países.
- **Periodo de referencia:** Entre el 20 de febrero de 2019 y el 5 de enero de 2021. La duración del ensayo, tras el reclutamiento, fue de 12 semanas por cada paciente. Primera dosis: día 1. Segunda dosis (si persistían los brotes): día 8.
- **Población:** Pacientes entre 18 y 75 años de edad, con antecedentes de PPG consistentes con los criterios diagnósticos de la Red Europea de Expertos en Psoriasis Rara y Grave (n=53; spesolimab: 35; placebo: 18).
- **Fuente de datos:** Ensayo de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.
- **Variables:** Primaria: puntuación del indicador de pustulación de la Evaluación Global del Clínico para la Psoriasis Pustulosa Generalizada (GPPGA) de 0 (sin pústulas visibles) a 4 (pustulación grave) al final de la semana 1. Secundaria: puntuación total de GPPGA de 0 o 1 (aclaramiento completo o casi completo de la piel) al final de la semana 1.
- **Análisis:** Los análisis se realizaron en la población por intención de tratar. La multiplicidad y el error de tipo I fueron controlados en las variables. Los valores de p menores que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

#### RESULTADOS:

- Al final de la semana 1, un total de 19 de los 35 pacientes (54%) asignados al grupo de spesolimab y 1 de los 18 pacientes (6%) asignados al grupo de placebo tuvieron una subpuntuación de pustulación de GPPGA de 0 (sin pústulas visibles) (diferencia, 49%; IC95%, 21%-67%; p<0,001).
- Un total de 15 pacientes (43%) asignados al grupo de spesolimab y 2 pacientes (11%) asignados al grupo de placebo tuvieron una puntuación total de GPPGA de 0 o 1 (aclaramiento completo o casi completo de la piel) (diferencia, 32%; IC95%, 2%-53%; p=0,02)
- En pacientes inicialmente asignados al grupo de placebo y que posteriormente recibieron spesolimab el día 8, se observó un incremento en la proporción de individuos con una subpuntuación de pustulación de GPPGA de 0, pasando del 5,6% en el día 8 al 83,3% en la semana 2.
- No se identificaron factores predictivos de la respuesta a spesolimab en las características demográficas o clínicas de los pacientes.

#### CONCLUSIONES:

- Se logró un rápido control de los síntomas del brote de psoriasis pustulosa generalizada con spesolimab, el cual se mantuvo durante 12 semanas, reforzando así su potencial uso como opción terapéutica para los pacientes.

## Real-World Effectiveness of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Atopic Dermatitis: 2-Year Interim Data from the PROSE Registry

**Simpson EL, Lockshin B, Lee LW, Chen Z, et al.**

*Dermatology and Therapy (2024); 14(1): 261–270*

### OBJETIVO:

- Evaluar la efectividad a dos años de dupilumab en pacientes adultos y pediátricos con dermatitis atópica (DA) moderada a grave incluidos en un registro longitudinal.

### MÉTODO:

- **Países:** Estados Unidos y Canadá.
- **Periodo de referencia:** Los datos basales (día de la primera inyección de dupilumab) se informaron para los pacientes inscritos desde abril de 2018 hasta julio de 2019. El seguimiento se realizó durante 2 años.
- **Población:** Mayores de 12 años con DA moderada a grave, con primera administración de dupilumab en la visita inicial.
- **Fuente de datos:** Registro longitudinal PROSE.
- **Variables:** Resultados informados por el clínico (CRO): % de área corporal afectada por DA (BSA), Índice de Área y Severidad de la Dermatitis (EASI), y la Escala Numérica de Pruritus (NRS). Resultados informados por los pacientes (PRO): Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI), Escala Numérica de Puntuación del Picor (PNRS), Medida de Eczema Orientada al Paciente (POEM), Puntuación del Cuestionario de Evaluación Global del Paciente sobre la Enfermedad (PGAD)
- **Análisis:** Estudio prospectivo, observacional, multicéntrico. Evaluaciones en los meses 3, 6, y cada 6 meses a partir de entonces hasta la visita final en el año 5. Todos los análisis de datos son descriptivos. Para variables continuas, las estadísticas descriptivas incluyen medias y desviaciones estándar (DE) o medianas con rangos intercuartílicos. Para datos categóricos u ordinales (como los resultados del PGAD), se utilizan frecuencias y porcentajes.

### RESULTADOS:

- De los 764 pacientes inscritos en el PROSE, 632 (83%) permanecieron en el estudio en el momento de este análisis intermedio.
- Se observaron mejoras en la primera visita clínica posterior al inicio del estudio (3 meses) en las medidas evaluadas por el clínico (%BSA: de ~35% a ~10%; puntuación promedio EASI: de 16,1 a 5,6; NRS: de ~7,5 a ~3,8). Estas mejoras se mantuvieron a lo largo del periodo de 2 años cubierto en el presente estudio.
- También se observaron mejoras consistentes y sostenidas durante el periodo de 2 años en los PRO (promedio POEM: de ~20 a ~10; Promedio DLQI: de ~12 a ~2), así como en la proporción de pacientes que reportaron "muy bien/excelente" en respuesta a la pregunta del cuestionario PGAD (de 12,7% a 68,9%).
- El tratamiento con dupilumab fue bien tolerado, con hallazgos de seguridad consistentes con los reportados previamente en estudios de dupilumab para el tratamiento del DA (eventos adversos totales: 19%; graves: 2,1%).

### CONCLUSIONES:

- En base a datos de la práctica clínica habitual, los pacientes con DA moderada a grave experimentaron mejoras sostenidas hasta 2 años después de iniciar el tratamiento con dupilumab.

Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials

**Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra S, et al.**

*Nature Medicine (2023); 29(5): 1180–1190*

#### OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en adultos con prurigo nodular (PN) no controlado previamente con terapias tópicas.

#### MÉTODO:

- **Países:** PRIME: 58 centros en ocho países/regiones. PRIME2: 55 centros en 11 países/regiones.
- **Periodo de referencia:** Reclutamiento. PRIME: 12 de diciembre de 2019 al 11 de mayo de 2021. PRIME2: 16 de enero de 2020 al 24 de febrero de 2021. Período de tratamiento de 24 semanas y período posterior al tratamiento de 12 semanas.
- **Población:** PRIME: 151 pacientes (75 dupilumab; 76 placebo). PRIME2: 160 pacientes (78 dupilumab; 82 placebo). Todos de 18 a 80 años de edad, con un diagnóstico clínico de PN.
- **Fuente de datos:** Dos ensayos paralelos de fase 3, cuádruple ciego (Participante, Cuidador, Investigador, Evaluador de Resultados) LIBERTY-PN PRIME y PRIME2.
- **Variables:** Principal: proporción de pacientes con una reducción  $\geq 4$  puntos en la Escala Numérica de Peor Picor ("Worst Itch Numeric Rating Scale", WI-NRS) en la semana 24 (PRIME) o semana 12 (PRIME2). Secundarias (ambos ensayos): proporción de pacientes con reducción en el número de lesiones cutáneas en la Evaluación Global del Investigador (IGA PN-S) de 0 o 1 en la semana 24. Otras variables: evaluación de calidad de vida, dolor cutáneo, sueño y salud mental.
- **Análisis:** Se utilizó un procedimiento de multiplicidad para controlar la tasa de error tipo I en las variables analizadas. Los valores de p menores que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

#### RESULTADOS:

- Ambos ensayos cumplieron con todos las variables primarias y secundarias clave predefinidas. Una reducción de  $\geq 4$  puntos en la WI-NRS en la semana 24 en los grupos tratados con dupilumab y placebo fue lograda por el 60,0% y el 18,4% de los pacientes, respectivamente, en PRIME (IC95%: 27,8–57,7,  $P < 0.001$ ) y en la semana 12 por el 37,2% y el 22,0% de los pacientes, respectivamente, en PRIME2 (IC 95%, 2,3–31,2;  $P = 0.022$ ).
- Un número significativamente mayor de pacientes tratados con dupilumab alcanzaron una puntuación de 0 o 1 en la IGA PN-S en cada ensayo en la semana 24. PRIME: 48,0% frente a 18,4% (IC 95%:13,4–43,2;  $P < 0,001$ ); PRIME2: 44,9% frente a 15,9% (IC 95%:16,4–45,2;  $P < 0,001$ ).
- Los pacientes tratados con dupilumab mostraron mejoras significativas en la calidad de vida en comparación con los pacientes tratados con placebo, según cambios medios ( $\pm$ s.e.) en la puntuación del DLQI desde el inicio hasta la semana 24: PRIME:  $-12,0$  (1,0) frente a  $-5,8$  (1,0); PRIME2:  $-13,2$  (1,2) frente a  $-6,8$  (1,2) (IC 95%:  $-8,3$  a  $-4,0$  y  $-8,4$  a  $-4,4$ , respectivamente; ambas  $P < 0,001$ ).

#### CONCLUSIONES:

- Dupilumab demostró mejoras clínica y estadísticamente significativas en el picor y las lesiones cutáneas en comparación con el placebo en el tratamiento del PN. La seguridad fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dupilumab.

Tofacitinib in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry

**Chaparro M, Garre A, Mesonero F, Rodríguez C, et al.**

*Journal of Crohn's and Colitis (2021); 15(1): 35-42*

#### OBJETIVO:

- Evaluar la efectividad y seguridad de tofacitinib en colitis ulcerosa en la vida real en España.

#### MÉTODO:

- **País:** España.
- **Periodo:** 2019.
- **Muestra:** Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico realizado con datos del registro ENEIDA. Se incluyeron 113 pacientes de 18 años o más, diagnosticados de colitis ulcerosa, que recibieron al menos una dosis de tofacitinib debido a enfermedad activa.
- **Fuentes:** Registro ENEIDA, promovido por el Grupo Español de Trabajo en Crohn y Colitis Ulcerosa.
- **Variables:** Efectividad en las semanas 4, 8 y 16 de tratamiento, definida como actividad de la enfermedad (índice PMS: Partial Mayo Score); remisión de la respuesta; recaídas.
- **Análisis:** Análisis descriptivo de las variables cuantitativas, calculando la media y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartílico. Análisis univariante para comparar las variables categóricas mediante la prueba de chi cuadrado.

#### RESULTADOS:

- La tasa de respuesta y remisión en la semana 8 fueron del 60% y el 31%, respectivamente.
- En el análisis multivariante, un PMS más alto en la semana 4 fue la única variable asociada con una menor probabilidad de alcanzar la remisión en la semana 8 (OR: 0,2; IC95% 0,1-0,4).
- Un PMS más alto en la semana 4 [OR: 0,5; IC95% 0,3-0,7] y un PMS más alto en la semana 8 [OR: 0,2; IC95% 0,1-0,5] se asociaron con una menor probabilidad de alcanzar la remisión en la semana 16.
- Un total de 45 pacientes [40%] dejaron de tomar tofacitinib con el tiempo.
- Un mayor OMS en la semana 8 fue el único factor asociado con una mayor interrupción de tofacitinib [CR=1,5; IC95% 1,3-1,6].
- Un total de 34 pacientes presentaron remisión en la semana 8, de los cuales el 65% había recaído 52 semanas después de alcanzar la remisión.
- 17 pacientes presentaron acontecimientos adversos..

#### CONCLUSIONES:

- Tofacitinib es efectivo y seguro en pacientes con colitis ulcerosa en la práctica real, incluso en una cohorte altamente refractaria.

## RESULTADOS EN SALUD

Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial

**Feagan BG, Patel H, Colombel J-F, Rubin DT, et al.**

*Alimentary Pharmacology & Therapeutics (2017); 45(2): 264-75*

**OBJETIVO:**

- Evaluar los efectos de vedolizumab sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con colitis ulcerosa.

**MÉTODO:**

- **Países:** EEUU y Canadá.
- **Periodo:** Enero 2009 hasta marzo 2012.
- **Tipo de estudio:** Ensayo multicéntrico, fase 3, ciego, aleatorizado, controlado con placebo.
- **Muestra:** 373 pacientes mayores de edad con colitis ulcerosa moderada o grave.
- **Tratamiento:** Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a tres grupos: placebo, vedolizumab 300mg cada 6 semanas y vedolizumab 300mg cada 8 semanas.
- **Variables:** Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) y los cuestionarios de medición de calidad de vida SF-36 y EQ-5D.
- **Análisis:** Se utilizó un modelo de análisis de covarianza para calcular las diferencias medias entre los grupos de vedolizumab y placebo en los cambios desde el inicio hasta la semana 52 para los 3 instrumentos de medición de la CVRS.

**RESULTADOS:**

- En el test específico IBDQ, el grupo de vedolizumab cada 8 semanas mostró una diferencia respecto al estado basal de 48,4 puntos (error estándar: 3,4), mientras que para vedolizumab cada 4 semanas y placebo esa diferencia fue de 49,0 puntos (error estándar 3,3) y 27,3 puntos (error estándar: 3,3), respectivamente.
- Según el test general de calidad de vida EQ-5D VAS, los pacientes tratados con vedolizumab cada 8 semanas y cada 4 semanas obtenían unas diferencias frente a placebo de 9,3 puntos (IC95%: 4,6 a 14,0) y 9,7 puntos (IC95%: 5,0 a 14,4), respectivamente.
- En general, en comparación con los pacientes del grupo placebo, los pacientes tratados con vedolizumab tuvieron mejoras entre un 152% y un 201% mayores en las puntuaciones de IBDQ, escala analógica visual EQ - 5D y utilidad EQ - 5D.
- El 70% de los pacientes que mostraron remisión en el test IBDQ demostraron remisión clínica.

**CONCLUSIONES:**

- La terapia con vedolizumab se asoció con mejoras significativas en las medidas de CVRS en comparación con placebo.

## RESULTADOS EN SALUD

Resultados del tratamiento de los pacientes con fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn con darvadstrocel (alofisel®) registrados en Valtermed

**Ministerio de Sanidad**

*Informe VALTERMED de resultados en salud (2022)*

**OBJETIVO:**

- Analizar la información disponible en el Sistema de Información de Valor Terapéutico de Medicamentos (VALTERMED) sobre los pacientes con fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn tratados con darvadstrocel, para realizar una evaluación a largo plazo del resultado del tratamiento en la práctica real.

**MÉTODO:**

- **País:** España.
- **Periodo:** 2019-2021.
- **Muestra:** 78 pacientes con fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn tratados con darvadstrocel.
- **Fuentes:** VALTERMED.
- **Variables:** Efectividad a los 6 y 12 meses (remisión combinada, definida como el cierre clínico de todas las fístulas tratadas y ausencia de abscesos mayores de 2 cm); seguridad (sospechas de desarrollo de nueva fístula anal y/o abscesos anales o recidiva de la fístula tratada; transmisión de patógenos bacterianos, víricos o fúngicos; otros eventos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento).
- **Análisis:** Análisis descriptivo.

**RESULTADOS:**

- El 47% de los pacientes son varones y el 53% mujeres. La edad media es de 41,9 años.
- El 39% de los pacientes analizados proceden de Cataluña, el 15% de la Comunidad Valenciana, el 10% del País Vasco y el resto de otras CCAA.
- Se ha registrado el inicio del tratamiento en 56 pacientes de los 78 registrados (72%). Todos ellos han recibido una dosis de darvadstrocel.
- Seguimiento a los 6 meses: se disponen de resultados registrados en un 86% de los pacientes que han iniciado el tratamiento, de los cuales un 67% (32) cumple con los criterios de remisión combinada (69% ha logrado cierre de todas las fístulas; 96% presenta ausencia de abscesos mayores de 2 cm).
- Seguimiento a los 12 meses: se disponen datos limitados de efectividad a los 12 meses del tratamiento (12 pacientes, solo un 21% de la muestra). De estos, 9 (75%) mantienen la remisión combinada (100% mantiene la ausencia de abscesos y 75% mantiene el cierre clínico de todas las fístulas). Por el momento no se dispone de datos de seguimiento a 24 meses.
- Seguridad: se han registrado efectos adversos en un 16% (9) de los pacientes que han iniciado tratamiento. En un 33% (3 de 9) se ha desarrollado una recidiva o nueva fístula o absceso anal.

**CONCLUSIONES:**

- El uso de darvadstrocel en pacientes con fístulas anales en enfermedad de Crohn presenta resultados prometedores, aunque es necesario disponer de un mayor registro en todos los pacientes que han iniciado tratamiento y de resultados a más largo plazo.

## The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease

**Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, et al.**

*Journal of Crohn's and Colitis (2018); 12(8): 883-95*

### OBJETIVO:

- Evaluar el efecto de ustekinumab sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave.

### MÉTODO:

- **Países:** 26 países de América, Asia, Europa (entre ellos, España) y Oceanía.
- **Tipo de estudio:** ensayos de fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (estudios UNITI-1 y UNITI-2).
- **Periodo:** Junio 2011 hasta agosto 2016 (estudio UNITI-1) y junio 2011 hasta enero 2017 (estudio UNITI-2).
- **Muestra:** 1.368 pacientes mayores de edad con enfermedad de Crohn moderada o grave con respuesta inadecuada o intolerancia a los anti-TNF o al tratamiento habitual.
- **Tratamiento:** Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a tres grupos: placebo, ustekinumab 130mg (subcutáneo) y ustekinumab 6mg/kg (intravenoso).
- **Variables:** Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) y cuestionario de medición de calidad de vida SF-36 (componente físico -PCS- y mental -MCS) después de 8, 20 y 44 semanas de tratamiento.
- **Análisis:** Se realizó análisis de covarianza en las puntuaciones normales de van der Waerden. Las proporciones de pacientes con resultados dicotómicos en IBDQ, PCS y MCS se compararon mediante una prueba de  $\chi^2$  de Cochran-Mantel-Haenszel.

### RESULTADOS:

- Teniendo en cuenta el cuestionario IBDQ, una mayor proporción de pacientes que recibieron ustekinumab 6mg/kg o 130mg tuvieron una mejora clínicamente significativa (de 16 puntos o más) frente a placebo (UNITI-1: 54,8% y 46,9% frente 36,5%, respectivamente; UNITI-2: 68,1% y 58,7% frente a 41,1%, respectivamente) a las 8 semanas de tratamiento.
- Aplicando el cuestionario SF-36 en UNITI-2, la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente significativa en el PCS (5 puntos o más) a las 8 semanas de tratamiento fue significativamente mayor para los grupos de ustekinumab 6 mg/kg y 130mg que para el grupo de placebo (49,2% y 44,0%, respectivamente, frente a 31,2%). De igual manera, se produjo una mejoría clínicamente significativa en el componente mental en los grupos tratados con ustekinumab 6mg/kg y 130mg (51,3% y 49,2% frente a 38,6% del grupo placebo). En UNITI-1, las puntuaciones fueron sólo significativamente mayores en el apartado MCS para el grupo de ustekinumab 6 mg/kg en comparación con el grupo de placebo (42,4% versus 30,0%).
- Las mejoras producidas se mantuvieron en la semana 44 de tratamiento: la proporción de pacientes con mejoras clínicas en la CVRS fue del 67,9% y del 61,3% para las dosis intravenosa y subcutánea de ustekinumab, mientras que fue del 50,4% en el grupo tratado con placebo.

### CONCLUSIONES:

- El tratamiento con ustekinumab mejoró el estado de salud general y la CVRS específica de la enfermedad inflamatoria intestinal de los pacientes con EC activa de moderada a grave.

Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine

**Bordini C, da Silva HM, Garbelini HP, Teixeira SO, et al.**

*Journal of Headache Pain (2005); 6: 387-391*

**OBJETIVO:**

- Evaluar el impacto del tratamiento farmacológico preventivo sobre la calidad de vida de los pacientes con migraña episódica.

**MÉTODO:**

- **Países:** Portugal.
- **Muestra:** 35 pacientes adultos con migraña episódica sin aura atendidos en un centro de salud terciario.
- **Tratamiento:** Seis meses de tratamiento preventivo de la migraña con bloqueadores beta-adrenérgicos y antidepresivos (n=15), bloqueadores beta-adrenérgicos y flunarizina (n=5), neurolépticos (n=3), flunarizina (n=3), antidepresivos y verapamilo (n=2), antidepresivos y neurolépticos (n=2), verapamilo (n=2), ácido valproico (n=2) o ácido valproico y neurolépticos (n=1).
- **Fuente de datos:** Batatais Headache Clinic.
- **Variables:** Calidad de vida medida a través del instrumento SF-36; frecuencia de los ataques de migraña.
- **Análisis:** Comparación de la calidad de vida relacionada con la salud antes y después del tratamiento con test T y con test Wilcoxon.

**RESULTADOS:**

- La frecuencia media de crisis de migraña antes y después del tratamiento fue de 9,16 (DE: 3,45, intervalo de 3-14) y 2,4 (DE: 2,5, intervalo de 0-14) al mes, respectivamente ( $p < 0,05$ ).
- El tratamiento preventivo supuso mejoras estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en seis de las ocho dimensiones del SF-36 de calidad de vida: rol físico 72,7 vs 53; dolor corporal 56,3 vs 42; salud general 79,9 vs 65,9; vitalidad 55,3 vs 47,6; función social 72,4 vs 61,4; salud mental 66,2 vs 56,4.
- Las mejoras en la función física (83 vs 80) y el rol emocional (62,6 vs 54,4) antes y después del tratamiento preventivo fueron estadísticamente no significativas.

**CONCLUSIONES:**

- El tratamiento preventivo de la migraña no sólo reduce la frecuencia de las crisis, sino que también mejora la calidad de vida de los pacientes.

Long-term effectiveness of eptinezumab in patients with migraine and prior preventive treatment failures: extension of a randomized controlled trial

**Ashina M, Tepper S, Gendolla A, Sperling B, et al.**

*The Journal of Headache and Pain (2023); 24: 155*

#### OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia a largo plazo de eptinezumab en una población de pacientes con migraña durante la fase de extensión de 48 semanas del ensayo DELIVER.

#### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo:** Junio 2020-Septiembre 2022.
- **Muestra:** 865 adultos con migraña con evidencia documentada de 2-4 fracasos previos del tratamiento preventivo de la migraña y con finalización del período controlado con placebo de 24 semanas del ensayo DELIVER. Recibieron eptinezumab (100 o 300 mg) bien continuando su dosis aleatoria o, si originalmente recibían placebo, fueron aleatorizados 1:1 a una dosis de eptinezumab (100 o 300 mg).
- **Variables:** Cambios desde el inicio en el número de días de migraña mensuales (MMD), calidad de vida medida a través del HIT-6 Score, el Migraine-Specific Quality of Life questionnaire (MSQ), el EuroQol-5D y el índice de productividad y deterioro del trabajo, adaptado a la migraña (WPAI:M).
- **Análisis:** Se utilizó un modelo mixto de medidas repetidas.

#### RESULTADOS:

- Eptinezumab se asoció con reducciones tempranas y sostenidas de la frecuencia de las migrañas. El cambio medio (error estándar) de las MMD con respecto al valor basal durante el intervalo de dosis final (semanas 61-72) fue de -6,4 (0,50) con placebo/eptinezumab 100 mg, -7,3 (0,49) con placebo/eptinezumab 300 mg, -7,1 (0,39) con eptinezumab 100 mg y -7,0 (0,39) con eptinezumab 300 mg.
- Durante las semanas 61-72, el 63-70% de los pacientes demostraron una reducción  $\geq 50\%$  de las MMD, y el 36-45% demostraron una reducción  $\geq 75\%$ .
- Se observaron reducciones de la gravedad de la cefalea y del uso de medicación aguda, así como mejoras notificadas por los pacientes en la mayoría de los síntomas molestos y el estado de la enfermedad.
- Al final de la ampliación, las puntuaciones medias totales del HIT-6 se redujeron en una medida similar en todos los grupos (-11,0 a -14,0 puntos). Las puntuaciones medias de EQ-5D-5L habían mejorado entre 6 y 9 puntos.
- Los efectos adversos fueron en general leves, transitorios y similares en frecuencia/tipo a los de ensayos previos con eptinezumab.
- Los pacientes que trabajaban declararon entre 3,5 y 7,4 menos días perdidos (WPAI:M), y las reducciones en las subpuntuaciones WPAI:M de presentismo, pérdida de productividad laboral y deterioro de la actividad fueron coherentes con una mayor capacidad para funcionar en el trabajo cuando estaban presentes.

#### CONCLUSIONES:

- Se demuestra la eficacia a largo plazo y la seguridad de eptinezumab en pacientes con migraña y varios fracasos terapéuticos preventivos previos.

Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine:  
Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial

**Ashina M, Tepper S, Reuter U, Blumenfeld A, et al.**

*Headache (2023); 63(1): 79-88*

#### OBJETIVO:

- Evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de atogepant una vez al día por vía oral en adultos con migraña.

#### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos (111 centros).
- **Periodo:** 2018-2020.
- **Muestra:** Se incluyó a los participantes que habían completado el ensayo inicial o a los nuevos participantes con 4-14 días/mes de migraña. Se les asignó aleatoriamente (5:2) a atogepant 60 mg una vez al día o a la medicación oral de atención estándar (SC) preventiva de la migraña.
- **Variables:** Seguridad y tolerabilidad (acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (EAET), evaluaciones de laboratorio clínico, constantes vitales y puntuaciones de la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*); eficacia (cambio respecto al valor basal en la media mensual de días de migraña (MMD) y la proporción de participantes con reducciones respecto al valor basal de  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  y  $100\%$  en los MMD)
- **Análisis:** Ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico y de 52 semanas de duración en adultos (18-80 años) con migraña.

#### RESULTADOS:

- El ensayo incluyó a 744 participantes aleatorizados a atogepant 60 mg (n = 546) o SC (n = 198).
- Se produjeron EAET en el 67,0% (n = 364/543) de los participantes tratados con atogepant y en el 78,6% (154/196) pacientes tratados con SC. Los EAE más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) en el brazo de tratamiento fueron infección de las vías respiratorias altas (10,3%; 56/543), estreñimiento (7,2%; 39/543), náuseas (6,3%; 34/543) e infección urinaria (5,2%; 28/543). Se notificaron EAE graves en el 4,4% (24/543) para atogepant.
- El cambio medio (error estándar) en las MMD para atogepant fue de -3,8 (0,1) para las primeras 4 semanas de tratamiento y de -5,2 (0,2) en las semanas 49-52 respecto al momento basal.
- La proporción de participantes tratados con atogepant con reducciones  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  y  $100\%$  en los MMD aumentó del 60,4% (310/513), 37,2% (191/513) y 20,7% (106/513) en las semanas 1-4 al 84,2% (282/335), 69,9% (234/335) y 48,4% (162/335) en las semanas 49-52.

#### CONCLUSIONES:

- El uso diario de atogepant oral para el tratamiento preventivo de la migraña durante este ensayo abierto de 1 año de duración fue seguro, bien tolerado y eficaz.

## The impact of new (orphan) drug approvals on premature mortality from rare diseases in the United States and France, 1999-2007

**Lichtenberg, FR.**

*European Journal Health Economics (2013); 14: 41-56*

### OBJETIVO:

- Analizar el impacto de la introducción de nuevos medicamentos huérfanos sobre la mortalidad prematura por enfermedades raras.

### MÉTODO:

- **Países:** Estados Unidos y Francia.
- **Periodos de referencia:** 1999-2006 (US) y 2000-2007 (Francia).
- **Fuentes de datos:** *Orphanet, FirstDataBank, Federal Drug Administration, Centers for Disease Control, Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.*
- **Variables:** Mortalidad prematura medida como el número de años potenciales de vida perdidos antes de los 65 y de los 75 años; número acumulado de medicamentos huérfanos aprobados en los años anteriores (retardos de entre 0 y 5 años); varios rangos de prevalencia de la enfermedad (número de personas en riesgo de muerte).
- **Análisis:** Modelo econométrico de mínimos cuadrados ponderados, y diferencias en diferencias, para analizar en qué medida la mortalidad prematura por una determinada enfermedad rara  $i$  en un año  $t$  depende del número acumulado de medicamentos (stock) aprobados para dicha enfermedad en el año  $t-k$  (retardo de  $k$  años) y de la prevalencia de la enfermedad al principio del año  $t$ , controlando por tipo de enfermedad y año. Posterior análisis para comparar el descenso real de la mortalidad prematura con el que se habría producido sin la existencia de los medicamentos huérfanos.

### RESULTADOS:

- El stock trienal de medicamentos huérfanos aprobados ha pasado de 119 en el año 1999 a 204 en el año 2006.
- En Estados Unidos, la mortalidad prematura por una determinada enfermedad rara tiende a decrecer 3-4 años después de que se haya aprobado el medicamento huérfano para tratarla, con una elasticidad de entre -0,85 y -0,92. Antes no se aprecian cambios significativos. Cambios en la tasa de prevalencia de la enfermedad o en la forma de medir la mortalidad prematura no modifican demasiado los resultados.
- En Francia, se observan unos resultados más modestos sobre la mortalidad prematura que en Estados Unidos (elasticidad de entre -0,15 y -0,22), y con un retardo algo mayor de tiempo (3-5 años). Cambios en la prevalencia de la enfermedad o en la forma de medir la mortalidad prematura también afectan poco a los resultados.
- La reducción de la tasa de crecimiento de los años potenciales de vida perdidos antes de los 65 atribuible al stock de medicamentos huérfanos es del 4,2% en Estados Unidos y del 1,1% en Francia (-4,1% y -0,8% antes de los 75 años).

### CONCLUSIONES:

- La aprobación de un medicamento huérfano conduce, unos 3-5 años después, a una reducción de la mortalidad prematura asociada a la enfermedad rara a la que se dirige el medicamento.

## Estimating Population Health Benefits Associated with Specialty and Traditional Drugs in the Year Following Product Approval

**Chambers J, Thorat T, Wilkinson C, Salem M, et al.**

*Applied Health Economics Health Policy (2017); 15(2): 227-235*

### OBJETIVO:

- Estimar los resultados en salud asociados con la utilización de medicamentos especializados, en comparación con los medicamentos tradicionales, en el año posterior a su aprobación.

### MÉTODO:

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo de referencia:** 1999-2011.
- **Población de estudio:** 279 medicamentos aprobados por la FDA en el periodo de referencia. De estos, se han encontrado publicaciones reportando años de vida ajustados por calidad para 101 fármacos (56 especializados) y años de vida ganados para 50 fármacos (34 especializados).
- **Fuente de datos:** Publicaciones científicas (241 relacionadas con estimaciones de los años de vida ajustados por calidad, y 111 con estimaciones de años de vida ganados), Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Sociedades Científicas.
- **Variables:** Años de vida ajustados por calidad (AVAC) y años de vida ganados (AVG).
- **Análisis:** Categorización de fármacos especializados y tradicionales. Ponderación de los resultados en salud obtenidos para cada fármaco en el año posterior a su aprobación, multiplicando la ganancia en salud por el 10% de la prevalencia identificada. Tests Mann-Whitney U para comparar las ganancias en salud de ambos grupos de fármacos.

### RESULTADOS:

- De media, los medicamentos especializados fueron indicados para enfermedades de menor prevalencia que los medicamentos tradicionales (1,1 millones vs. 14,3 millones de personas por enfermedad) ( $p < 0,0001$ ).
- Las ganancias promedio de AVAC estimadas a nivel poblacional, en el año posterior a la aprobación de un nuevo fármaco, fueron de 4.200 para los fármacos especializados, 6 veces por encima de la cifra para los fármacos tradicionales (694).
- Se estimaron ganancias de 7.250 AVG para los fármacos especializados, y de 2.500 para los fármacos tradicionales.

### CONCLUSIONES:

- Pese a ser a menudo indicados para enfermedades de menor prevalencia, los fármacos especializados tienden a ofrecer un mayor potencial de ganancias en salud, especialmente en términos de AVAC.

## RESULTADOS EN SALUD

Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis

**Rubin JL, Lopez A, Booth J, Gunther P, et al.**

*Journal of Medical Economics* (2022); 25(1): 783-791

**OBJETIVO:**

- Analizar hipótesis alternativas para variables clave que podrían afectar los resultados del análisis coste-efectividad (ACE), utilizando el caso base del tratamiento de la fibrosis quística con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) como ejemplo.

**MÉTODO:**

- **País:** Estados Unidos.
- **Periodo:** Durante toda la vida del paciente.
- **Muestra:** Dos cohortes, cada una compuesta por 2.000 perfiles de pacientes, todos con características basales idénticas, con el propósito de comparar los costes y los resultados clínicos en pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA junto con el mejor tratamiento de apoyo y pacientes tratados únicamente con el mejor tratamiento de apoyo.
- **Fuentes:** Los datos iniciales se derivan de un ensayo clínico de fase III de ELX/TEZ/IVA en pacientes a partir de 12 años.
- **Variables:** Mediana de supervivencia, años de vida descontados, años de vida ajustados por calidad (AVAC) descontados, parámetros de coste y de utilidad.
- **Análisis:** La razón coste-efectividad incremental (RCEI) de ELX/TEZ/IVA se evaluó utilizando datos e hipótesis del caso base que reflejaban los métodos estándar del ACE. En el análisis de escenarios se llevaron a cabo estimaciones de RCEI obtenidas al utilizar los supuestos alternativos de las variables clave: (1) aplicar a los beneficios sanitarios un tipo de descuento inferior (1,5%) que a los costes (3%); (2) incluir un incremento de utilidad específico del tratamiento; (3) excluir los costes de gestión de la enfermedad incurridos durante el periodo de supervivencia prolongada atribuible al tratamiento con ELX/TEZ/IVA; y (4) disminuir el precio de ELX/TEZ/IVA tras la pérdida de exclusividad.

**RESULTADOS:**

- Se proyectó que ELX/TEZ/IVA, junto con el mejor cuidado de apoyo, aumentaría la mediana de supervivencia en las personas con fibrosis quística en 29,7 años en comparación con solo el tratamiento con el mejor cuidado de apoyo solo (70,4 frente a 40,8 años).
- A lo largo de la vida del paciente, el tratamiento con ELX/TEZ/IVA se asoció con 25,0 años de vida adicionales no descontados, que se redujeron a 9,1 años de vida descontados y 9,2 AVAC descontados.
- El RCEI del caso base fue de 482.000 libras por AVAC ganado a lo largo del horizonte temporal de toda la vida de los pacientes.
- La modificación conjunta de los supuestos resultó en que el RCEI disminuyó en un 75% respecto al caso base, resultando en un RCEI de 122.000 libras por AVAC ganado. La mayor disminución del RCEI (45%) ocurrió al modificar la trayectoria de precios para permitir la entrada de genéricos, seguido de aplicar un descuento diferencial a los beneficios sanitarios y los costes (36%), el uso de un incremento específico de utilidad del tratamiento (14%) y la exclusión de costes adicionales de gestión (10%).

**CONCLUSIONES:**

- Este estudio ilustra el impacto que las modificaciones de los métodos estándar de ACE pueden tener en la percepción del valor de las intervenciones innovadoras y cómo abordar estas limitaciones puede cambiar los resultados de las medidas de coste-efectividad para enfermedades raras y crónicas.

## 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1)

**Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, et al.**

*Blood (2023); 141(19): 2307-15*

### OBJETIVO:

- Informar sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de la terapia axicabtagén ciloleucel (axi-cel) en pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) refractario de la fase 2 de ZUMA-1 después de 5 años de seguimiento.

### MÉTODO:

- **Países:** EEUU e Israel.
- **Periodo:** mayo 2015 hasta marzo 2022.
- **Tipo de estudio:** ensayo de fase 2, multicéntrico, de un solo brazo (seguimiento a largo plazo del estudio ZUMA-1).
- **Muestra:** 101 pacientes con diagnóstico de LBDCG infundidos con axi-cel.
- **Variables:** Tasa respuesta objetiva (TRO) (respuesta completa (RC)+ respuesta parcial (RP)) como variable primaria. Supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de eventos (SLE), duración de la respuesta y seguridad como variables secundarias.
- **Análisis:** Los intervalos de confianza (IC) bilaterales del 95% para las tasas de respuesta se evaluaron mediante el método Clopper-Pearson. Los resultados del tiempo se evaluaron utilizando la metodología de Kaplan-Meier.

### RESULTADOS:

- La TRO fue del 83% (IC95%: 74%-90%) y el 58% de los pacientes alcanzó RC. La mediana de duración de RC fue de 62,2 meses, mientras que la mediana de RP fue de 1,9 meses.
- Entre todos los pacientes tratados, la mediana de la duración de la respuesta fue de 11,1 meses (IC95%: 4,2 meses-51,3 meses).
- La mediana de SG fue de 25,8 meses (IC95%: 12,8 meses-no estimable) y la tasa de SG a 5 años fue del 42,6% (IC95%: 32,8%-51,9%).
- La mediana de SLP fue de 5,9 meses (IC95%: 3,3 meses-15,0 meses) y la tasa de SLP a 5 años fue del 31,8% (IC95%: 22,9%-41,1%).
- La mediana de SLE fue de 5,7 meses (IC95%: 3,1 meses-13,9 meses) y la tasa de SLE a 5 años fue del 30,3% (IC95%: 21,5%-39,6%).
- El síndrome de liberación de citoquinas se produjo en el 93% de los pacientes, con casos de grado 3 o superior en el 11%. Se produjeron eventos neurológicos en el 64% de los pacientes, siendo el 30% eventos de grado 3 o superior. No se han encontrado neoplasias malignas secundarias relacionadas con la terapia.

### CONCLUSIONES:

- Los datos de seguimiento a 5 años del ensayo ZUMA-1 demuestra una continua durabilidad de la respuesta al tratamiento y una supervivencia a largo plazo en pacientes con LBDCG refractario tratados con axi-cel, manteniendo un perfil de seguridad manejable.

Tisagenlecleucel vs. historical standard of care in children and young adult patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

**Stackelberg A, Jäschke K, Jousseau E, Templin C, et al.**

*Leukemia. 2023;37(12):2346-55*

#### OBJETIVO:

- Comparar la eficacia y seguridad de tisagenlecleucel (tisa-cel) con el estándar de atención (SOC) en pacientes pediátricos y jóvenes de hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B en recaída o refractarios.

#### MÉTODO:

- **Países:** 11 países de América del Norte, Europa, Asia y Australia.
- **Periodo:** 2013 a 2020.
- **Tipo de estudio:** Estudio retrospectivo no aleatorizado que compara tres estudios (ELIANA, ENSIGN y CCTL019B2001X) frente a tres registros poblacionales (ALL-REZ BFM, GMALL y ALL-SCT BFM).
- **Muestra:** 511 pacientes de 3 a 25 años, de los cuales 209 fueron infundidos con tisa-cel y el resto con el estándar de atención.
- **Variables primarias:** Supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de recaídas (SLR) y tasa de respuesta objetiva (ORR).
- **Análisis:** Se realizaron dos conjuntos de análisis, uno completo (FAS) y otro por intención de tratar (ITT). El tiempo estimado hasta el primer evento se estimó mediante la regresión de Cox y las curvas de Kaplan-Meier con pruebas de rangos logarítmicos. Para la ORR, se estimaron las probabilidades mediante regresión logística y prueba Z de Wald.

#### RESULTADOS:

- Por ITT, la SG a 2 años fue del 59,49% (IC95: 52,08–66,13%) para tisa-cel frente a 36,16% (IC95: 30,38–41,95%) para SOC y 65,41% (IC95: 58,02–71,82%) frente a 36,83 % (30,98–42,68) % en FAS para tisa-cel y SOC, respectivamente.
- La probabilidad de SLR a los 2 años fue del 59,60% (IC95: 49,74–68,16%) para tisa-cel frente al 54,57% (IC95: 42,60–65,05%) de SOC.
- El tratamiento con tisagenlecleucel se asoció con una ORR significativamente mayor, con una probabilidad por ITT de 1,99 (1,33–2,97,  $p < 0,001$ ) y una probabilidad por FAS de 3,34 (2,14–5,19,  $p < 0,001$ ) en comparación con SOC.

#### CONCLUSIONES:

- La comparación del tratamiento con tisa-cel en diferentes ensayos clínicos frente a un histórico de la práctica clínica real proporcionó evidencia sobre la superioridad de esta terapia CAR-T frente al tratamiento estándar en pacientes con LLA de células B en recaída o refractarios.

## RESULTADOS EN SALUD

Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial

**Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, et al.**

*Nature Medicine (2022); 28(7): 1381-9*

**OBJETIVO:**

- Evaluar la eficacia y seguridad de onasemnogén abeparvovec entre niños con atrofia muscular espinal (AME) tipo 1 confirmada genéticamente antes del inicio de la enfermedad clínica.

**MÉTODO:**

- **Países:** Australia, Bélgica, Canadá, Japón, Reino Unido y EEUU.
- **Periodo:** Abril de 2018 y julio de 2019.
- **Tipo de estudio:** Ensayo de fase 3, multicéntrico, de un solo brazo (estudio SPR1NT) frente a dos registros poblacionales (*Pediatric Neuromuscular Clinical Research* [PNCR] y NeuroNEXT).
- **Muestra:** 14 pacientes presintomáticos con AME genéticamente confirmada y dos copias del gen SMN2.
- **Variables:** Capacidad para sentarse de manera independiente durante 30 segundos, capacidad de andar de manera independiente según las escalas de Baley de Desarrollo del Lactante y del Niño Pequeño (BSID) y el estudio de referencia de crecimiento multicéntrico de la OMS (WHO-MGRS) como variables principales. Supervivencia sin ventilador y crecimiento según las normas de crecimiento infantil de la OMS y seguridad como variables secundarias.
- **Análisis:** Se utilizó la prueba binomial unilateral para la capacidad de sentarse independientemente. Las pruebas formales para los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios se realizaron utilizando un enfoque jerárquico para proteger contra el error de Tipo I.

**RESULTADOS:**

- El 100% (IC95%: 97,5%-100%) de los pacientes logró sentarse de manera independiente durante al menos 30 segundos en cualquier visita hasta el final del seguimiento (18 meses) en comparación con el 0% de la cohorte PNCR ( $p < 0,0001$ ).
- El 100% de los pacientes alcanzaron hitos motores según lo definido por BSID y WHO-MGRS. El 64% de los pacientes caminaron de forma independiente según los criterios BSID a una edad media de 526 días (367-564 días) y el 36% lo hicieron dentro de la ventana de desarrollo normal de  $\leq 534$  días. El 71% caminaron solos según lo definido por los criterios OMS-MGRS, a una edad media de 493 días (367-564 días).
- El 100% de los pacientes estaban vivos y sin ventilación permanente a los 14 meses de edad, en comparación con el 26% de la cohorte PNCR ( $p < 0,0001$ ).
- El 93% de los pacientes mantuvo un peso igual o superior al percentil 3 según las normas de crecimiento infantil de la OMS sin necesidad de apoyo alimentario no oral/mecánico en todas las visitas hasta los 18 meses de edad.
- Se observaron 159 eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART). Todos los niños experimentaron al menos un EART y el 36% tuvo algún EART considerado grave.

**CONCLUSIONES:**

- Onasemnogén abeparvovec fue eficaz y bien tolerado en los pacientes que se esperaba que desarrollaran AME tipo 1.

## Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children

Castilla MJ, García MC, Abad R, Sánchez-Cambronero L, et al.

*The New England Journal of Medicine (2023); 388(5): 427-38***OBJETIVO:**

- Analizar la efectividad de la vacuna meningocócica del serogrupo B, de cuatro componentes y a base de proteínas (4CMenB) en la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva en niños en España.

**MÉTODO:**

- **País:** España.
- **Periodo:** Octubre 2015 - octubre 2017 u octubre 2017 - octubre 2019.
- **Muestra:** 306 casos (243 [79,4%] con enfermedad del serogrupo B) y 1.224 controles.
- **Fuentes:** Los datos sobre la inmunización meningocócica (con vacunas 4CMenB, conjugada del serogrupo C o ACWY [serogrupos A, C, W-135 e Y]) procedían de los registros electrónicos de vacunación regionales.
- **Variables:** Efectividad de la vacunación, estado de vacunación (vacunación parcial o completa, definida como la recepción de al menos 2 dosis, administradas de acuerdo con las recomendaciones del fabricante), el serogrupo de meningococo causante de la enfermedad invasiva (B o no B), grupo de edad (<24 o ≥24 meses) y periodo de estudio.
- **Análisis:** Estudio de casos y controles emparejados a escala nacional donde se compararon los casos clínicos y sus controles emparejados con respecto al estado de vacunación 4CMenB mediante regresión logística condicional para obtener razones de probabilidades emparejadas brutas y ajustadas (según el sexo y las condiciones de alto riesgo) con intervalos de confianza del 95%.

**RESULTADOS:**

- La efectividad de la vacunación completa con 4CMenB fue del 76% (IC95%: 57 a 87) frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por cualquier serogrupo, y la vacunación parcial tuvo una efectividad del 54% (IC95%: 18 a 74).
- La vacunación completa dio lugar a una efectividad del 71% (IC95%: 45 a 85) contra la enfermedad meningocócica del serogrupo B.
- La efectividad de la vacuna con al menos una dosis de 4CMenB fue del 64% (IC95%: 41 a 78) frente a la enfermedad por serogrupo B y del 82% (IC95%: 21 a 96) frente a la enfermedad por no serogrupo B.

**CONCLUSIONES:**

- La vacunación completa con 4CMenB demostró ser efectiva en la prevención de la enfermedad invasiva causada tanto por meningococos del serogrupo B como por otros serogrupos en niños menores de 5 años en España.

## RESULTADOS EN SALUD

## Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness after 12 Years in Madrid (Spain)

**Hernandez-Aguado JJ, Sánchez Torres DA, Martínez Lamela E, Aguión Gálvez G, et al.**

*Vaccines (2022); 10(3): 387*

**OBJETIVO:**

- Comparar la prevalencia de la infección por virus del papiloma humano (VPH) y las anomalías citológicas cervicales entre mujeres vacunadas previamente con la vacuna tetravalente contra el VPH y mujeres no vacunadas en España.

**MÉTODO:**

- **País:** España.
- **Periodo:** Octubre de 2018 - octubre de 2019.
- **Muestra:** 790 mujeres residentes en Madrid en el periodo del estudio de 25 a 26 años que fueron vacunadas en el programa de vacunación sistemática (niñas de 11 a 14 años) iniciado en 2007, o en años posteriores.
- **Fuentes:** Datos facilitados por el Departamento de Salud Pública correspondiente (datos de vacunación y censo) y contactos con las mujeres a partir de las bases de datos hospitalarias y del Registro Regional de Vacunación.
- **Variables:** Prevalencia del VPH y de anomalías citológicas, proporción de mujeres vacunadas y no vacunadas contra el VPH.
- **Análisis:** La asociación de variables cualitativas entre los dos grupos de estudio se comparó mediante la prueba de la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney según la distribución.

**RESULTADOS:**

- El 48% (378/792) de las participantes no estaban vacunadas y el 52% (414/792) estaban vacunadas contra el VPH.
- Las mujeres vacunadas a los 14 años o antes tenían una prevalencia del VPH de alto riesgo (VPH-AR) del 24,4% (81/332), mientras que en las mujeres vacunadas a los 15 años o más la prevalencia era del 45,1% (37/82) [OR 0,39 (IC95%: 0,23-0,64) p = 0,0003].
- Hubo una reducción significativa de la prevalencia del VPH 6 (0% frente a 1,3%) y 16 (2,4% frente a 6,1%) entre las mujeres vacunadas frente a las no vacunadas.
- La odds ratio (OR) de tener una citología alterada relacionada con el VPH 16 según el estado de vacunación es de 6,22 (IC95%: 1,06-36,21; p 0,04), lo que significa que el grupo no vacunado tiene seis veces más probabilidades de tener una citología alterada relacionada con el VPH 16 que el grupo vacunado.
- Entre las mujeres VPH-AR positivas, la tasa de anomalías citológicas fue del 42,1% (96/228), en comparación con el 12,4% (69/554) entre las mujeres VPH-AR negativas [OR: 5,11 (IC95%: 3,55-7,35; p = 0,0001)].

**CONCLUSIONES:**

- La vacunación frente al VPH a edades tempranas (11-14 años) en una cohorte de niñas españolas resultó efectiva, disminuyendo la prevalencia de los genotipos vacunales de alto riesgo, así como una reducción de las alteraciones citológicas relacionadas.

## RESULTADOS EN SALUD

Safety and Efficacy of Spray Intranasal Live Attenuated Influenza Vaccine:  
Systematic Review and Meta-Analysis

Perego G, Vigezzi GP, Cocciolo G, Chiappa F, et al.

*Vaccines* (2021); 9(9): 998**OBJETIVO:**

- Analizar la seguridad y eficacia de la vacuna en aerosol nasal contra la influenza atenuada con virus vivos (LAIV) en adultos, incluidos aquellos con afecciones clínicas subyacentes, mujeres embarazadas y niños menores de 24 meses.

**MÉTODO:**

- **Países:** Estados Unidos, República de Sudáfrica, Rusia, Noruega, Tailandia, Finlandia, Países Bajos y Reino Unido.
- **Periodo:** 1976 a 2020.
- **Muestra:** Se identificaron 1.278 artículos, de los cuales se excluyeron duplicados, artículos no originales, aquellos que cubrían temas diferentes y los publicados en otros idiomas. Tras el cribado, se revisaron completamente 144 artículos, de los cuales 22 se incluyeron en la revisión sistemática.
- **Fuentes:** Dos bases de datos electrónicas (PubMed/Medline y Scopus).
- **Variables:** Se evaluó la eficacia mediante tasas de seroconversión, definidas como un aumento de 4 veces en los anticuerpos, y se consideraron todos los efectos adversos sistémicos y locales tras la inmunización para evaluar la seguridad.
- **Análisis:** Se siguieron las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses* 2020 (PRISMA) y *Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) para orientar la elaboración y realización de esta revisión sistemática con metanálisis. Se calculó la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% para cada estudio en base al número de eventos tanto para la seroconversión como para los eventos adversos en los grupos de intervención y control, así como el tamaño total de la muestra.

**RESULTADOS:**

- De los 22 estudios incluidos, 18 evaluaron la eficacia de la vacuna LAIV (81,8%), mientras que 16 estudiaron su seguridad (72,7%).
- En el metanálisis, la LAIV mostró una mayor probabilidad de seroconversión en comparación con el placebo, específicamente para el serotipo A/H1N1 entre adultos sanos. La OR agrupada fue de 2,26 (IC95% = 1,12-4,54), con un valor de p de 0,022, sin heterogeneidad estadística (Chi2 = 2,28; df = 4; I2 = 0,0%; p = 0,684), basada en 488 participantes.
- Los adultos sanos que recibieron LAIV no mostraron un mayor riesgo de sufrir eventos adversos en comparación con los que recibieron placebo, excepto por síntomas locales como dolor de garganta (OR= 1,74, valor p= 0,000), congestión nasal (OR= 2,33, valor p= 0,003) y rinorrea (OR= 2,37, valor p = 0,000).

**CONCLUSIONES:**

- LAIV es segura y eficaz en términos de seroconversión en adultos sanos, considerando que no provocaba un mayor riesgo de eventos adversos.

## RESULTADOS EN SALUD

Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial

**RECOVERY Collaborative Group**

*Lancet (2021); 397(10285): 1637–45*

**OBJETIVO:**

- Evaluar los efectos de tocilizumab en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 con hipoxia e inflamación sistémica.

**MÉTODO:**

- **País:** Reino Unido.
- **Periodo:** abril 2020 y enero 2021.
- **Muestra:** 4.116 pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 con hipoxia (saturación de oxígeno <92% en aire o que requerían oxigenoterapia) y evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva  $\geq 75$  mg/L) fueron elegibles para ser asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a la atención estándar habitual sola frente a la atención estándar habitual más tocilizumab a una dosis de 400 mg-800 mg (dependiendo del peso) administrada por vía intravenosa. Podía administrarse una segunda dosis 12-24 h más tarde si el estado del paciente no había mejorado.
- **Fuente:** ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy - RECOVERY*); evidencia obtenida de Medline, Embase y MedRxiv.
- **Variables:** mortalidad por todas las causas a los 28 días; tiempo hasta el alta hospitalaria; uso de ventilación mecánica invasiva (VMI); tiempo hasta la cesación efectiva de VMI; uso de diálisis renal.
- **Análisis:** comparación por intención de tratar de ambos brazos de tratamiento. Construcción de curvas de supervivencia Kaplan-Meier para mostrar la evolución de las variables primarias y secundarias de resultado.

**RESULTADOS:**

- 2.022 pacientes fueron asignados aleatoriamente a tocilizumab y 2.094 a la atención habitual.
- 621 (31%) de los pacientes asignados al brazo de tratamiento con tocilizumab y 729 (35%) de los pacientes asignados a la atención habitual fallecieron en un plazo de 28 días (cociente de tasas 0-85; IC95%: 0-76-0-94;  $p=0-0028$ ). Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluidos los que recibían corticosteroides sistémicos.
- Los pacientes asignados a tocilizumab tuvieron más probabilidades de recibir el alta hospitalaria en un plazo de 28 días (57% frente a 50%; razón de tasas 1-22; 1-12-1-33;  $p<0-0001$ ).
- Entre los que no recibían ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, los pacientes asignados a tocilizumab tuvieron menos probabilidades de alcanzar el criterio de valoración compuesto de ventilación mecánica invasiva o muerte (35% frente a 42%; HR 0-84; IC del 95%: 0-77-0-92;  $p<0-0001$ ).

**CONCLUSIONES:**

- Tocilizumab mejoró la supervivencia y otros resultados clínicos en pacientes con COVID-19 hospitalizados con hipoxia e inflamación sistémica, con independencia de la cantidad de asistencia respiratoria recibida.

## Hospitalisations and Deaths Averted by COVID-19 Vaccination in Navarre, Spain, 2021–2022

**Martínez-Baz I, Trabajo-Sanmartín C, Miqueleiz A, Egiús N, et al.**

*Vaccines (2024); 12(1): 58*

### OBJETIVO:

- Evaluar la eficacia de dexametasona en pacientes hospitalizados con Covid-19, en relación a la mortalidad a 28 días.

### MÉTODO:

- **País:** España (Navarra).
- **Periodo:** Enero 2021-diciembre 2022 (cuatro semestres).
- **Muestra:** Población de Navarra que dieron positivo en la prueba del SRAS-CoV-2 por primera vez en el periodo analizado.
- **Fuentes:** Registro de vacunación de COVID-19 de Navarra.
- **Variables:** Hospitalizaciones; ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); muertes.
- **Análisis:** Estudio observacional que tuvo en cuenta el sexo, edad, comorbilidades, estado de vacunación contra la COVID-19 y fecha de diagnóstico de la COVID-19. Se realizó una evaluación contrafactual para comparar los resultados observados con los que se habrían producido en la misma población, periodo y condiciones, suponiendo que ningún caso de COVID-19 se hubiera vacunado previamente contra la enfermedad.

### RESULTADOS:

- A finales de 2021, el 84% de la población había recibido alguna dosis de la vacuna COVID-19, el 81% estaba totalmente vacunada y el 35% había recibido una dosis de refuerzo. En diciembre de 2022, la cobertura aumentó al 88%, 86% y 56%, respectivamente, y el 18% había recibido una segunda dosis de refuerzo.
- Durante 2021 y 2022, se estimó que las vacunas administradas evitaron 10.767 hospitalizaciones, 1.375 ingresos en UCI y 2.232 muertes debidas a COVID-19. Los eventos evitados comprendieron 16,33 hospitalizaciones, 2,09 ingresos en UCI y 3,39 muertes por cada 1000 habitantes, y el 70,9%, 75,5% y 74,7% de los eventos que se habría esperado que ocurrieran en ausencia de vacunación, respectivamente.
- Los pacientes con enfermedades crónicas graves sin compromiso inmunitario representaron el 77% de las hospitalizaciones, el 66% de los ingresos en UCI y el 68% de las muertes evitadas por la vacunación con COVID-19.
- La mayoría de las muertes evitadas (78%) se concentraron en la población de 80 años o más. El porcentaje de hospitalizaciones evitadas fue superior al 70% en personas mayores de 50 años y en pacientes con enfermedades crónicas importantes sin compromiso inmunitario.
- De media, por cada 134, 1.046 y 644 dosis de vacuna administradas, se evitaron una hospitalización, un ingreso en UCI y una muerte por COVID-19. Es decir, se evitó una hospitalización por cada 53 personas vacunadas, un ingreso en UCI por cada 419 y una muerte por COVID-19 por cada 258 personas vacunadas.

### CONCLUSIONES:

- La vacuna de la COVID-19 ha tenido un elevado impacto en la reducción del riesgo de padecer graves resultados en salud derivados de la enfermedad.