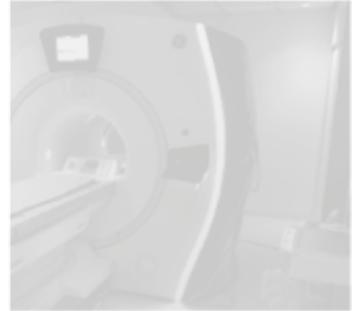




Investigación de resultados en salud

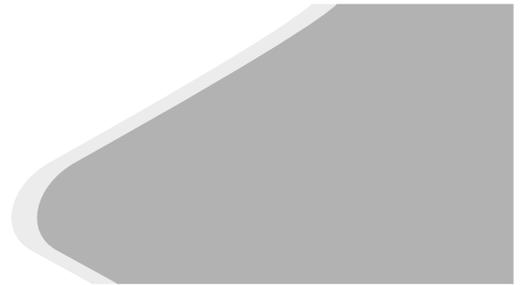
Experiencia de la Unidad de Evaluación
del Fondo Nacional de Recursos
Selección de trabajos Diciembre 2020





Investigación de resultados en salud

Experiencia de la Unidad de Evaluación
del Fondo Nacional de Recursos
Selección de trabajos Diciembre 2020



Dedicatoria

En memoria al Dr. Álvaro Haretche y al Prof. Emérito Dr. Aron Nowinsky quienes -a través de su conducción y liderazgo- promovieron la generación de equipos de trabajo y de capacidades que hicieron posible que el Fondo Nacional de Recursos comenzara a comunicar sus investigaciones y evaluaciones de resultados, en el ámbito científico y a nivel de la ciudadanía de las tecnologías que brinda cobertura.

Agradecimientos

A los autores de los trabajos, a los integrantes de la Unidad de Evaluación y de la Unidad de Comunicación del Fondo Nacional de Recursos por la selección de trabajos y su edición, y a aquellos otros profesionales que contribuyeron con su conocimiento y experiencia en los mismos.

Contenido

1. Introducción	9
2. Trasplante de médula ósea	13
3. Estudio comparativo de costo efectividad entre 3 técnicas diferentes de reemplazo renal	39
4. Eficacia Clínica del Stent Liberador de Drogas en Uruguay	43
5. Efectividad de un programa de prevención secundaria cardiovascular en Uruguay	51
6. Normativas para medicamentos de alto costo - Experiencia del Fondo Nacional de Recursos con Rituximab e Imatinib	69
7. Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica	121
8. Técnicas de Reproducción Humana Asistida de Alta Complejidad financiadas por el Fondo Nacional de Recursos.....	143
9. Evaluación del tratamiento del cáncer de riñón metastásico.....	175
10. Evaluación del tratamiento para Leucemia Mieloide Crónica con inhibidores de Tirosin Kinasa.....	199
11. Evaluación del programa de tabaquismo del FNR.....	231



1. Introducción

Introducción

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) tiene como misión “Otorgar financiamiento a un conjunto de prestaciones médicas altamente especializadas incluyendo medicamentos de alto precio, de demostrada efectividad, permitiendo que las mismas estén disponibles con equidad para toda la población del país asegurando que dichas prestaciones se realicen con el máximo de calidad y eficiencia y en condiciones de sustentabilidad económica y financiera”.

Llevar adelante este cometido requiere, entre otros aspectos, desarrollar una estrategia que permita conocer los resultados de las prestaciones financiadas con solvencia y rigor científico.

De esta forma es posible generar conocimiento de valor para los decisores, prestadores y para la población, contribuyendo a la mejora del sistema sanitario y al uso eficiente de los recursos.

En los últimos años, ha habido un cambio significativo hacia el análisis de datos y diseño de investigaciones orientándose hacia la realización de estudios clínicos basados en datos reales (real world data), como complemento de los ensayos clínicos aleatorizados. Éstos estudios permiten conocer la efectividad de las nuevas tecnologías, es decir qué nivel de resultados y de seguridad se produce en la práctica médica habitual.

Por otra parte, ese conocimiento en efectividad clínica permite avanzar hacia nuevas formas de financiación de las intervenciones sanitarias, como son los acuerdos de riesgo compartido entre financiadores y proveedores.

Los aspectos señalados ponen de manifiesto que la evaluación de resultados constituye un pilar imprescindible en el FNR para el desarrollo y optimización de las políticas de cobertura. Esta tarea se realiza a través de la Unidad de Evaluación, que desde hace dos décadas coordina y ejecuta las actividades de investigación de resultados de las prestaciones cubiertas y genera datos del mundo real.

Esta publicación muestra algunos ejemplos del área de investigación del FNR que han permitido contribuir al cumplimiento de sus objetivos, generando conocimiento sobre la efectividad de diversos tratamientos, sobre el impacto en la atención médica con la incorporación de nuevas tecnologías, a nivel del costo efectividad de prestaciones nefrológicas, sobre la efectividad comparada de medicamentos y en el efecto de las estrategias de prevención.

Como administrador de recursos públicos desde hace 40 años, el FNR a través de la difusión de resultados de las prestaciones, promueve la transparencia y asume con responsabilidad los fines que se le han encomendado.



2. Trasplante de médula ósea

Programa de Seguimiento del FNR

Autores:

Dr. Fernando Correa, Dr. Henry Albornoz,
Dra. Rosana Gambogi, A.S. Ana Debenedetti,
Lic. Enf. María del Carmen González, Lic. Enf. Cándida Scarpitta.

Equipo Estadístico:

Dr. Carlos Ketzoian, Lic. Soc. Mariana Cabrera,
Msc. Ciencias Biológicas Julio César Gómez.

Publicación Técnica N° 10

2. Trasplante de médula ósea

Introducción

El Trasplante de Médula Ósea (TMO), desarrollado durante la década del 60, es un tratamiento curativo para un número cada vez mayor de enfermedades.

Se plantea la realización cuando el paciente tiene una enfermedad que afecta su médula ósea y es curable mediante la sustitución de ésta por otra sana y en las afecciones en que la toxicidad medular es un factor limitante para un tratamiento intensivo.

La morbilidad y mortalidad ha mejorado en los últimos años gracias al empleo de los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, a un mejor conocimiento del sistema de histocompatibilidad, al desarrollo de la terapia antimicrobiana, al uso de ambientes con escasa contaminación microbiana, al soporte hemoterápico y a la administración deciclosporina A como tratamiento inmunodepresor.

El primer trasplante de médula ósea autólogo de América Latina se realizó en el Uruguay, en el año 1985. Desde el año 1995 el TMO se realiza bajo la cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos (FNR), y actualmente el procedimiento se realiza en cuatro centros o Institutos de Medicina Altamente Especializada (IMAE). Independientemente de otras evaluaciones que se han efectuado sobre esta técnica dentro del FNR, se planteó la necesidad de realizar una evaluación de los resultados obtenidos, a partir de la información solicitada a los centros, procesada y analizada en forma sistemática.

Marco teórico

El TMO consiste en la recuperación de la hematopoyesis de un paciente, luego de la administración de un tratamiento ablativo o semiablativo de su médula ósea, por medio de la infusión de progenitores hematopoyéticos o stem cells colectados previamente, que pueden provenir del propio paciente o de un donante.

Según el origen de las stem cells, se pueden considerar dos tipos de TMO: autólogo o alogénico.⁽¹⁾

TMO autólogo

La administración de una quimioterapia a altas dosis, con el objetivo de lograr la curación en un paciente portador de una neoplasia hematológica o no hematológica, tiene como factor limitante la toxicidad medular de estos planes de tratamiento.

El TMO autólogo o autotrasplante permite la administración de altas dosis de quimioterapia, realizando previamente la cosecha de stem cells del propio paciente. Las stem cells colectadas son re-infundidas al paciente luego de administradas las altas dosis de quimioterapia (tratamiento condicionante), con el objetivo de reconstituir la hematopoyesis.

Luego del período de aplasia determinado por el tratamiento condicionante, estas stem cells infundidas, permiten la recuperación medular en un período variable de tiempo que comienza generalmente a la segunda semana que sigue a la infusión.

La fuente a partir de la cual se obtienen stem cells puede ser la médula ósea o la sangre periférica.

Las patologías que se benefician con esta modalidad terapéutica son: linfomas, mieloma múltiple, algunos tumores sólidos y leucemias. ⁽¹⁾

TMO alogénico

En esta modalidad la recuperación de la hematopoyesis del paciente se produce a partir de la infusión de stem cells obtenidas de un donante histocompatible, luego de administrar un tratamiento condicionante ablativo o semiablativo.

Los objetivos del TMO alogénico pueden ser:

- Determinar la curación del paciente cuando su médula ósea se encuentra enferma por ejemplo en los casos de aplasia o síndrome mielodisplásico (SMD) entre otros, sustituyéndola por una médula ósea sana obtenida de un donante.
- Reconstituir la hematopoyesis luego de un tratamiento condicionante necesario para eliminar una enfermedad usualmente hematológica
- Reconstituir la inmunidad de un paciente con la médula ósea de un donante obteniendo una reacción inmune de injerto versus tumor o leucemia, que contribuya a eliminar la enfermedad que se está tratando.

Estos dos últimos efectos se combinan y son el fundamento de la realización del TMO alogénico en portadores generalmente de leucemias y menos frecuentemente de otras enfermedades hematológicas o no hematológicas. ⁽¹⁾

Según datos del Registro Internacional de TMO o IBMTR por su sigla en inglés (International Bone Marrow Transplant Registry) se realizan en el mundo alrededor de 30.000 TMO por año y las principales indicaciones en los últimos años fueron: linfomas (38%), leucemias (34%) y tumores sólidos (24%) sobre todo el neoplasma de mama. ⁽²⁾

Objetivos

Los objetivos de este estudio fueron los siguientes:

- Conocer la mortalidad antes del alta del IMAE, la mortalidad temprana y la sobrevida alejada.
- Conocer la frecuencia y tipo de complicaciones antes del alta del IMAE.
- Comparar resultados obtenidos entre los diferentes IMAE.
- Validar la información recibida sobre mortalidad.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de sobrevida de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea financiados por el FNR realizados entre el 1° de julio de 1996 y el 31 de julio de 2001.

Métodos

La totalidad de la información disponible sobre solicitud y realización de los procedimientos se ingresó por parte del sector Registros Médicos en la base de datos del FNR.

Se elaboró una base de datos, que incluyó los datos filiatorios de cada paciente tratado, la cual se envió al IMAE que realizó el procedimiento, solicitando se informara sobre la situación clínica del paciente al 31 de octubre de 2001. Ambas bases fueron unificadas para su análisis.

Para la validación de la información sobre mortalidad, se realizó una verificación de los datos para lo que se seleccionó una muestra aleatoria estratificada por IMAE con una tasa de muestreo de 1:3. Se identificaron los pacientes reportados como "vivos", "perdidos" o en situación de "2° Trasplante". En los casos identificados como "perdidos", el Servicio Social del FNR aplicó un protocolo la búsqueda y ubicación de estos individuos. La recolección de la información se realizó a través de entrevistas telefónicas mediante la aplicación de protocolos preestablecidos. Los IMAE se denominaron con letras de la A a la D a los efectos de este estudio.

Análisis de datos

Se analizaron los resultados de los procedimientos efectuados en el período comprendido entre el 1° de julio de 1996 y el 31 de julio de 2001. Se discriminaron los casos con un procedimiento de TMO y los casos con más de un procedimiento.

Se realizó una descripción de la población que recibió un solo TMO. Dicha población se dividió en pacientes adultos y pediátricos.

En adultos se realizó

- Descripción de la estadía en el IMAE, las complicaciones del procedimiento, la mortalidad antes del alta y la mortalidad temprana (90 días).
- Análisis de supervivencia global, según procedimiento efectuado, según diagnóstico y por IMAE (método actuarial).
- Comparación de supervivencia de las poblaciones de pacientes sometidos a TMO autólogo en los diferentes IMAE, (prueba de Gehan's generalizada Wilcoxon, prueba de Peto y Peto y prueba de Log Rank).
- Análisis de factores (edad, sexo, diagnóstico, tipo de procedimiento efectuado e IMAE) potencialmente asociados a la mortalidad, (regresión logística múltiple).

En niños se realizó:

- Descripción de la estadía en el IMAE, las complicaciones del procedimiento y la mortalidad antes del alta.
- Análisis de supervivencia global, según procedimiento efectuado, (método actuarial).

Se realizó una descripción de la población que recibió más de un TMO.

Se utilizó prueba de t de Student para comparación de medias en las variables cuantitativas. Se utilizó prueba de chi cuadrado para comparar diferencias entre proporciones. En todos los casos se usó un nivel de significación $\alpha = 0.05$.

Resultados

En el período se realizaron 523 procedimientos de Trasplante de Médula Ósea en 504 pacientes; 485 pacientes recibieron un procedimiento y 19 pacientes requirieron dos.

Descripción de la población con un solo TMO

De los 485 pacientes, 265 (54,6%) eran hombres. Cuatrocientos veintiocho pacientes (88,2%) tenían 15 años o más y 57 pacientes (11,8%) tenían menos de 15 años en el momento del procedimiento. El rango de edad osciló entre uno y 63 años, la mediana de la edad se situó en 35 años y la media fue 33,7 años.

Trescientos veintiséis pacientes procedieron de instituciones privadas de asistencia (67,2%) y ciento cincuenta y nueve pacientes (32,8%) de instituciones públicas. Doscientos cincuenta y dos pacientes (52%) procedieron de Montevideo y 233 pacientes (48%) del interior. Se observó una asociación entre procedencia asistencial y geográfica, de forma que los pacientes procedentes del sector de asistencia privada fueron en mayor proporción de Montevideo y los pacientes del sector público fueron en su mayoría del interior ($p < 0,001$). (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución según procedencia asistencial y geográfica

Procedencia Geográfica	Procedencia Asistencial		TOTAL
	Sector privado	Sector público	
Montevideo	187 (57,4%)	65 (40,9%)	252 (52%)
Interior	139 (42,6%)	94 (59,1%)	233 (48%)
TOTAL	326 (67,2%)	159 (32,8%)	485 (100%)

Cuatrocientos doce procedimientos (84,9%) fueron TMO autólogos y 73 (15,1%) fueron TMO alogénicos.

Ciento veinticuatro TMO (25,6%) se realizaron en el IMAE A, 90 (18,6%) en el IMAE B, 146 (30,1%) en el IMAE C y 125 (25,8%) en el IMAE D.

La distribución según el diagnóstico por el cual se realizó el trasplante se expone en la Tabla 2. Las patologías más frecuentes fueron Linfomas No Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM), Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) y Mieloma.

Tabla 2. Distribución según diagnóstico

stico	Nº de pacientes	Porcentaje
Linfoma No Hodgkin	140	28,9
Enfermedad de Hodgkin	108	22,3
Leucemia Aguda Mieloblástica	76	15,7
Mieloma	48	9,9
Leucemia Aguda Linfoblástica	34	7
Leucemia Mieloide Crónica	24	4,9
Tumor de mama	11	2,3
Aplasia	9	1,9
Tumor germinal	9	1,9
Otros tumores	9	1,9
Neuroblastoma	8	1,6
Síndrome Mielodisplásico	7	1,4
Sarcoma de Ewings	2	0,4
Total	485	100

Con referencia a la situación clínica de los pacientes en el momento del TMO se observó que trescientos cuarenta y cuatro pacientes (70,9%) se trasplantaron en primera remisión parcial o completa. Doscientos treinta y nueve pacientes (49,3%) se encontraban en situación clínica de primera remisión completa al momento del TMO, 105 pacientes (21,6%) en primera remisión parcial, 51 pacientes (10,5%) en segunda remisión completa, 25 pacientes (5,2%) en segunda remisión parcial, y los otros pacientes en otras situaciones clínicas. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución según situación clínica al momento del TMO

Situación Clínica	Nº de pacientes	Porcentaje
1ª Remisión completa	239	49,3
1ª Remisión parcial	105	21,6
2ª Remisión parcial	25	5,2
2ª Remisión completa	51	10,5
Recaída	5	1
Fase de resistencia	10	2,1
Fase crónica	11	2,3
Fase acelerada	3	0,6
Sin dato	36	7,4
Total	485	100

De la información enviada por los IMAE y del seguimiento realizado, se logró conocer la situación de 484 (99,8%) pacientes al 31 de Octubre de 2001. Trescientos cuarenta y dos pacientes (70,5%) se encontraban vivos y 142 (29,3%) se encontraban fallecidos.

Análisis de resultados en adultos

Cuatrocientos veintiocho pacientes adultos (88,2%) fueron sometidos a un procedimiento de trasplante de médula ósea.

Análisis de resultados antes del alta del IMAE

El tiempo promedio de estadía de los pacientes sometidos a TMO fue 33,5 días, con un rango entre 2 y 113 días; y la mediana se situó en 30 días. La estadía en los pacientes que recibieron un TMO autólogo fue 32,31 días con un desvío estándar (DE) de 12,06 días

y en los pacientes que recibieron un TMO alogénico fue 42,5 días con un DE de 17,27 días ($p < 0,001$). La estadía en los pacientes que egresaron vivos fue en promedio 12,5 días (IC 95%, 16,6 - 8,38 días) mayor en los pacientes con TMO alogénico que en los pacientes con TMO autólogo ($p < 0,001$).

Las complicaciones más frecuentes durante la internación fueron las complicaciones infecciosas; dentro de ellas las infecciones bacterianas ocurrieron en 53,5% (229/428) de los

pacientes adultos trasplantados. En la Tabla 4 se muestra la frecuencia de las complicaciones ocurridas durante la internación en los IMAE.

Veinticuatro pacientes (5,6%) fallecieron en el IMAE, durante la internación correspondiente al trasplante. La mortalidad durante la internación fue 3,2% (12/376) en los pacientes en quienes se realizó un TMO autólogo y fue 23% (12/52) en quienes se realizó un trasplante alogénico.

Tabla 4. Complicaciones durante la internación

Tipo de complicación	Nº de pacientes	%
Infecciones bacterianas	229	53,5
Infecciones micóticas	35	8,2
Infecciones virales	24	5,6
Infecciones parasitarias	1	0,2
Infección sin dato	113	26,4
Trastorno del ritmo	4	0,9
Insuficiencia cardíaca	3	0,7
Otras cardiovasculares	19	4,4
Insuficiencia renal	14	3,3
Hematuria	1	0,2
Otras renales	22	5,1
Pulmonares	28	6,5
Insuficiencia hepática	1	0,2
Colestasis	3	0,7
Enfermedad veno-oclusiva hepática	9	2,1
Hepáticas sin dato	29	6,8
Convulsiones	2	0,5
Otras encefálicas	11	2,6
Sangrados	78	18,2
Hiperuricemia	2	0,5
Diselectrolitemia	62	14,5
Metabólicas sin dato	47	11,0
Tromboembolismo	5	1,2
Crisis hemolíticas	1	0,2
Reacción anafiláctica	10	2,3
Enfermedad Injerto Vs Huésped	17	4,0
Evidencia serológica de infección viral	4	0,9
Otra complicación	193	45,1
Sin dato	22	5,1

Análisis de resultados antes y después del alta del IMAE

El análisis de la sobrevida mostró que al momento del corte (31 de octubre de 2001), se encontraban fallecidos 118 pacientes (27,6%).

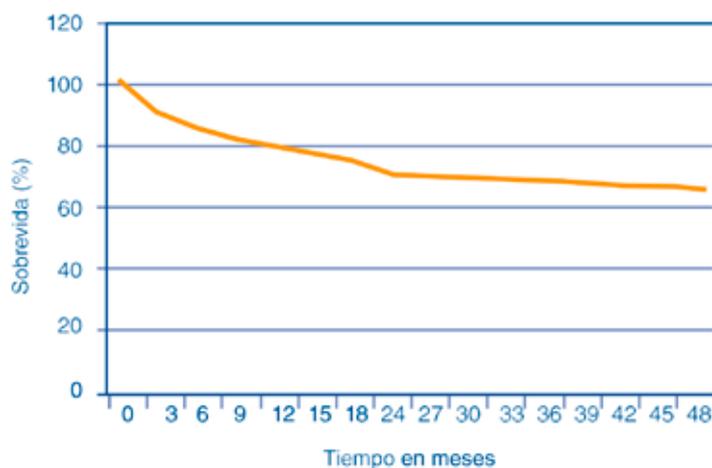
La Tabla 5 contiene la sobrevida a los 90 días y en intervalos de un año, y en el Gráfico 1 se muestra la curva de sobrevida.

Tabla 5. Sobrevida en adultos

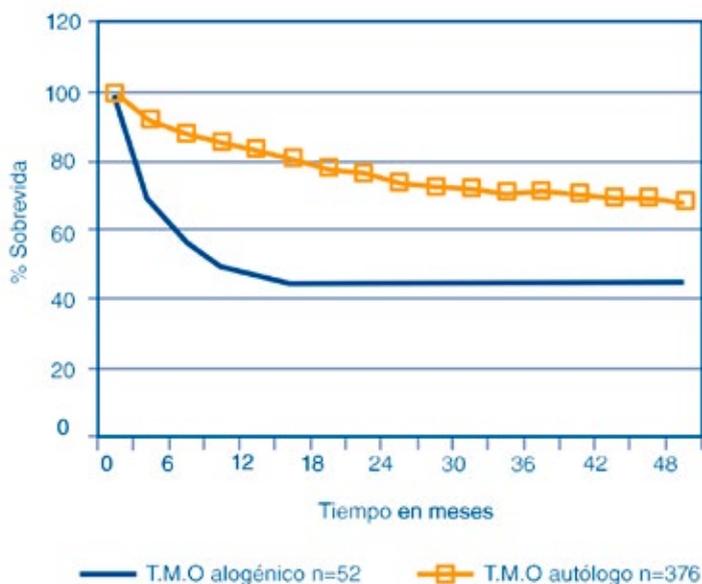
Tiempo *	90 días	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Sobrevida (%)	89,7	79,1	70,4	67,7	65,1	65,1

* Tiempo desde el TMO.

Gráfico 1. Sobrevida en adultos



El Gráfico 2 muestra la curva de sobrevida según el tipo de TMO realizado. En el TMO alogénico, se observa una mayor pendiente inicial, determinada por una mayor mortalidad en los primeros meses postrasplante, seguida por la estabilización de la sobrevida a partir del segundo año. En el TMO autólogo la pendiente inicial es menor, y se observa una estabilización más tardía de la sobrevida, alrededor del cuarto año.

Gráfico 2. Sobrevida según el tipo de TMO

En la Tabla 6 se observa la sobrevida a los 90 días y a intervalos de un año según el diagnóstico establecido.

Tabla 6. Sobrevida según el diagnóstico

Diagnóstico		90 días (%)	1 año (%)	2 años (%)	3 años (%)
LAL **	n=27	88,9	57,9	45,3	45,3
LAM, ****	n=59	88,1	62,4	51,8	49,8
Enfermedad de Hodgkin*	n=106	90,5	88,4	83,9	83,9
Linfoma no Hodgkin*	n=136	94,1	87,7	77,5	74,5
Tumores	n=20	95	85	68,5	61,8
Mieloma ***	n=48	93,7	86	71,4	60,4
LMC *****	n=24	54,2	45,8	45,8	45,8
Otros	n=8	87,5	75	75	75

* Todos TMO autólogos

** TMO alogénicos 8 casos, autólogos 19 casos

*** Salvo un caso, todos TMO autólogos

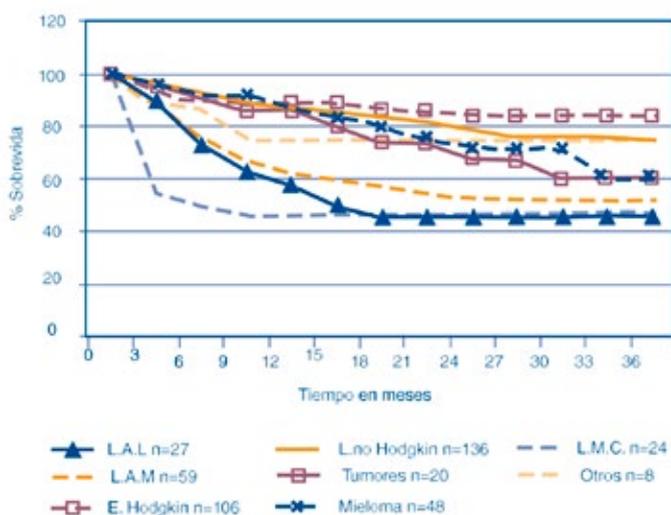
**** TMO alogénicos 16 casos, autólogos 43 casos

***** TMO alogénicos 19 casos, autólogos 5 casos.

El Gráfico 3 muestra la curva de sobrevida según el diagnóstico realizado. En los pacientes trasplantados por Leucemias hay una mortalidad mayor durante el primer año postrasplante, estabilizándose posteriormente, con sobrevida global a los tres años entre 45 y 50%. En los

pacientes trasplantados por Linfomas, se observa que la pendiente es menor, con baja mortalidad durante el seguimiento y la supervivencia global a los tres años se sitúa entre 74 y 84%. Los pacientes trasplantados por Tumores y Mielomas presentaron supervivencia próxima al 60% a los tres años, intermedia entre los grupos anteriores.

Gráfico 3. Supervivencia según el diagnóstico



En la Tabla 7 se observa la supervivencia en los primeros tres años en Leucemias Agudas, según tipo de trasplante realizado.

Tabla 7. Supervivencia en Leucemias agudas, según tipo de TMO

Tipo de TMO	90 días (%)	1 año (%)	2 años (%)	3 años (%)
LAL	Autólogo (n=19)	100	68,02	56,7
	Alogénico (n=8)	62,5	33,3	
LAM	Autólogo (n=43)	90,7	72,6	57,7
	Alogénico (n=16)	81,2	36,5	36,5

Análisis de la Supervivencia por IMAE (antes y después del alta)

De los 428 pacientes adultos trasplantados, el IMAE A trasplantó 74 pacientes (17,3%), el IMAE B 90 pacientes (21%), el IMAE C 143 pacientes (33,4%) y el IMAE D 121 pacientes (28,3%).

Como se observa en la Tabla 8, la frecuencia de patologías tratadas mostró una distribución diferente en las poblaciones trasplantadas en los distintos IMAE. El IMAE B trasplantó una proporción mayor de pacientes con diagnóstico de Leucemias agudas (LAM 24,4% y LAL 11,1%) que los IMAE A (LAM 10,8% y LAL 2,7%), IMAE C (LAM 13,3% y LAL 4,2%) y el IMAE D (LAM 8,3% y LAL 7,4%) ($p < 0,001$); y coincidentemente, el IMAE B trasplantó una proporción

menor de pacientes con Enfermedad de Hodgkin (12,2%) que los IMAE A (32,4%), C (26,6%) y D (27,3%) ($p=0,018$).

La proporción de pacientes con Enfermedad de Hodgkin también mostró una distribución diferente en cuanto a la situación clínica al momento del TMO primera remisión completa (RC1) versus otra situación clínica entre los IMAE. El IMAE D trasplantó una mayor proporción de pacientes con Enfermedad de Hodgkin en RC1 (60,6%) que los IMAE A (16,7%) y C (23,7%) ($p=0,002$). (Tabla 8)

Tabla 8. Distribución de las patologías tratadas y de la situación de la Enfermedad al trasplante y según IMAE

Diagnóstico	IMAE A		IMAE B		IMAE C		IMAE D	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LAM Total	8	10,8*	22	24,4*	19	13,3*	10	8,3*
RC1	5	62,5	17	77,3	14	73,7	10	100
Otra situación clínica	3	37,5	5	22,7	5	22,7	0	0
LAL Total	2	2,7*	10	11,1*	6	4,2*	9	7,4*
RC1	0	0	8	80,0	6	100	7	77,8
Otra situación clínica	2	100	2	20,0	0	0	2	22,2
E. de Hodgkin Total	24	32,4*	11	12,2*	38	26,6*	33	27,3*
RC1	4	16,7	5	45,5	9	23,7	20	60,6
Otra situación clínica	20	83,3	6	54,5	29	76,3	13	39,4
L. No Hodgkin Total	22	29,7*	31	34,4*	40	28,0*	43	35,5*
RC1	10	45,5	17	54,8	23	57,5	30	69,8
Otra situación clínica	12	54,5	14	45,2	17	42,5	13	30,2
LMC	3	4,1*	4	4,4*	7	4,9*	10	8,3*
Mieloma Múltiple	12	16,2*	9	10,0*	18	12,6*	9	7,4*
Tumores	3	4,1*	1	1,1*	11	7,7*	5	4,1*
Otros	0	0	2	2,2*	4	2,8*	2	1,7*
Total de pacientes	74	100*	90	100*	143	100*	121	100*

* Porcentaje expresado sobre el total de pacientes tratados en el IMAE

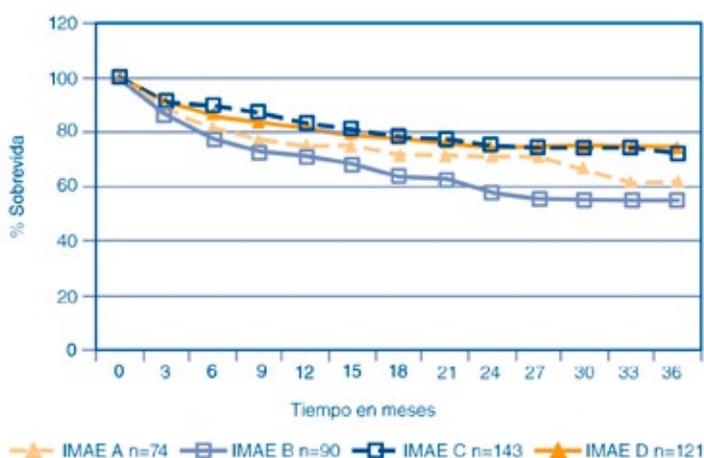
De los 428 pacientes adultos trasplantados, 24 pacientes (5,6%) fallecieron durante la internación postrasplante en el IMAE. La mortalidad a los 90 días no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los IMAE. (Tabla 9)

Tabla 9. Mortalidad antes del alta según IMAE

IMAE	Nº de Pacientes	Mortalidad antes del alta (%)	Mortalidad a los 90 días (%)
A	74	1,3	12,3
B	90	6,7	12,2
C	143	7	9,1
D	121	5,8	8,3

La sobrevida a largo plazo, en los cuatro primeros años desde el trasplante según el IMAE que realizó el procedimiento se muestra el Gráfico 4. La sobrevida a los cuatro años fue para el IMAE A 61,4%, para el IMAE B 55,1%, para el IMAE C 68,2% y para el IMAE D 72,7%.

Gráfico 4. Sobrevida según IMAE de pacientes adultos



La sobrevida a los tres años desde la realización de un trasplante alogénico fue 33,3% en el IMAE A, 43,7% en el IMAE B, 46,1% en el IMAE C y 51,2% en el IMAE D.

El análisis de sobrevida no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los IMAE ($p= 0,92$).

La sobrevida en los cuatro primeros años desde la realización del trasplante autólogo, según el IMAE que realizó el procedimiento, se observa en la Tabla 10. La sobrevida a los cuatro años para el IMAE A fue 65,1%, para el IMAE B 58,2%, para el IMAE C 70,4% y para el IMAE D 76,2%. Las diferencias observadas no alcanzaron la significación estadística ($p= 0,052$).

Tabla 10. Sobrevida en TMO autólogo, según IMAE

IMA E	90 días	1 año	2 años	3 años	4 años
A n=68	88,4	79,9	75,1	65,1	65,1
B n=74	89,2	77,4	60,6	58,2	58,2
C n=130	94,6	86,8	78,1	75	70,4
D n=104	95,2	86,8	79,1	79,1	76,2

Se realizó un análisis de sobrevida por patología, por tipo de TMO y por IMAE.

Linfomas

En la Tabla 11 se exponen los datos de sobrevida en los tres primeros años de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin a quienes se realizó un TMO autólogo, según el IMAE que realizó el procedimiento. La comparación de mortalidad a 90 días no mostró diferencias significativas en ninguna de las dos patologías.

Tabla 11. Sobrevida de Enfermedad de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin sometido a TMO autólogo, según IMAE

	IMAE	90 días	1 año	2 años	3 años
Enfermedad de Hodgkin	A n=24	87,5	87,5	80,8	80,8
	B n=11	81,8	72,7	72,7	72,7
	C n=38	94,7	91,7	83,5	83,5
	D n=33	90,9	90,9	90,9	90,9
Linfoma No Hodgkin	A n=22	90,9	69,6	69,6	69,9
	B n=31	93,5	90,1	72,7	66,6
	C n=40	92,5	86,6	75,2	70,5
	D n=43	97,7	92,5	89	89

La sobrevida a largo plazo de los pacientes con Linfoma Hodgkin y No Hodgkin no mostró diferencias significativas entre los centros estudiados ($p=0,19$).

Mieloma Múltiple

La sobrevida en los tres primeros años de los pacientes con Mieloma Múltiple, según el IMAE que realizó el procedimiento, se muestra en la Tabla 12. No se observaron diferencias significativas entre los IMAE.

Tabla 12. Sobrevida de Mieloma Múltiple sometido a TMO autólogo, según IMAE

IMAE	90 días	1 año	2 años	3 años
A n=12	91,3	91,3	91,3	45,6
B n=9	88,9	88,9	59,3	59,3
C n=18	94,4	74,7	74,7	74,7
D n=9	100	100	65,6	65,6

Leucemias

La sobrevida de los pacientes con Leucemias (LAM, LAL y LMC) que recibieron un TMO autólogo, no mostró diferencias significativas entre los centros estudiados ($p= 0,18$). En los gráficos 5 y 6 se muestra la sobrevida de LAM según IMAE y la de LAM sometida a TMO de tipo autólogo respectivamente.

Gráfico 5. Leucemia Aguda Mieloblástica. Sobrevida según IMAE

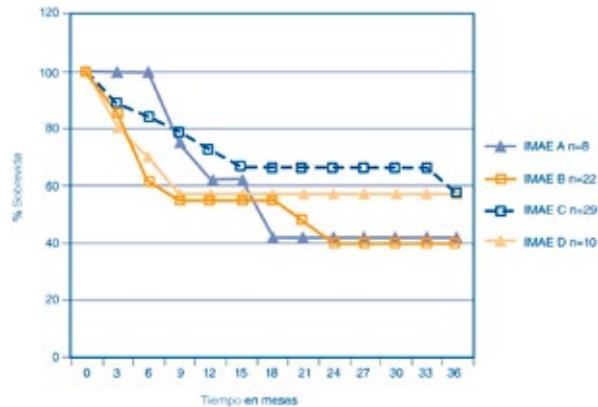
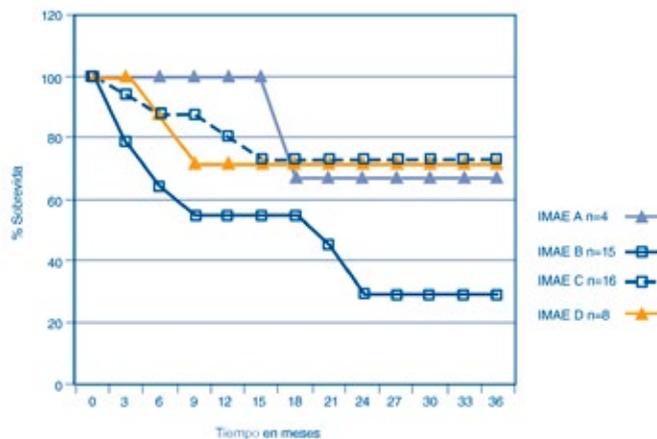


Gráfico 6. Leucemia Aguda Mieloblástica. TMO autólogo. Sobrevida según IMAE



Las curvas de sobrevida de LAL, LMC y de las otras patologías no se realizaron dado el bajo número de casos en cada grupo.

Se realizó un análisis de regresión logística, en el cual se consideró como variable dependiente la mortalidad, y como variables independientes la edad, sexo, tipo de procedimiento (autólogo o alogénico), diagnóstico (leucemias, linfomas y otros) y el IMAE. El diagnóstico fue la única variable que se asoció con la mortalidad ($p= <0,005$). El diagnóstico de leucemia se

comportó como un factor de “riesgo” (OR=2,43) y el diagnóstico de linfoma como un factor “protector” (OR=0,58) en este modelo en relación a la mortalidad.

Análisis de resultados en pacientes pediátricos

Cincuenta y siete pacientes pediátricos (11,8%) recibieron un TMO. Cincuenta pacientes (87,7%) fueron trasplantados en el IMAE A, 3 (5,3%) en el IMAE C y 4 (7%) en el IMAE D.

Veintiún pacientes (36,8%) fueron sometidos a TMO alogénico y 36 pacientes (63,2%) a TMO autólogo.

Treinta y seis pacientes (63,2%) procedieron de subsector público y 21 (36,8%) del sector privado de asistencia.

El número reducido de trasplantes efectuados en pacientes pediátricos, distribuidos en TMO autólogos y alogénicos; así como la variedad de patologías, no permitieron efectuar análisis comparativos de sobrevida por patología o por IMAE.

Análisis de resultados antes del alta del IMAE

El tiempo promedio de estadía de los pacientes sometidos a TMO fue 41,4 días, el rango de tiempo de estadía osciló entre 16 y 93 días y la mediana se situó en 37 días. Aunque el promedio de estadía de los pacientes tratados con TMO autólogo fue mayor (44,5 días) que la estadía de los pacientes tratados con TMO alogénico (36,2 días) esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,066$).

Cincuenta y seis pacientes (98,2%) presentaron complicaciones durante este período. Las complicaciones más frecuentes durante este periodo fueron las infecciones bacterianas, que ocurrieron en 57,1% (32/56) de los pacientes pediátricos que presentaron complicaciones. La enfermedad injerto vs. huésped ocurrió en 14,3% (8/56), los sangrados y las complicaciones identificadas como “otras complicaciones” ocurrieron en 10,7% (6/56) y 64,3% (36/56) de los pacientes respectivamente.

En la Tabla 13, se muestra la frecuencia de las complicaciones ocurridas durante la internación en los IMAE.

Tabla 13. Complicaciones durante la internación, en niños

Tipo de Complicaciones	Nº de pacientes	%
Infecciones bacterianas	32	57,1
Infecciones micóticas	8	14,3
Infecciones virales	6	10,7
Infecciones parasitarias	3	5,4
Infección sin dato	13	23,2
Otras cardiovasculares	2	3,6
Otras renales	3	5,4

Tipo de Complicaciones	Nº de pacientes	%
Pulmonares	5	8,9
Enfermedad veno-oclusiva hepática	2	3,6
Hepáticas sin dato	3	5,4
Convulsiones	4	7,1
Otras encefálicas	1	1,8
Sangrados	6	10,7
Metabólicas sin dato	3	5,4
Crisis hemolíticas	2	3,6
Enfermedad Injerto vs Huésped	8	14,3
Evidencia serológica de infección viral	1	1,8
Otra complicación	36	64,3
Sin dato	1	1,8

De los 57 pacientes sometidos a TMO, 7 fallecieron en el IMAE, durante la internación correspondiente al trasplante (12,3%). La mortalidad a los 90 días fue 17,7% (allogénicos 24%, autólogos 14%).

Análisis de resultados antes y después del alta del IMAE

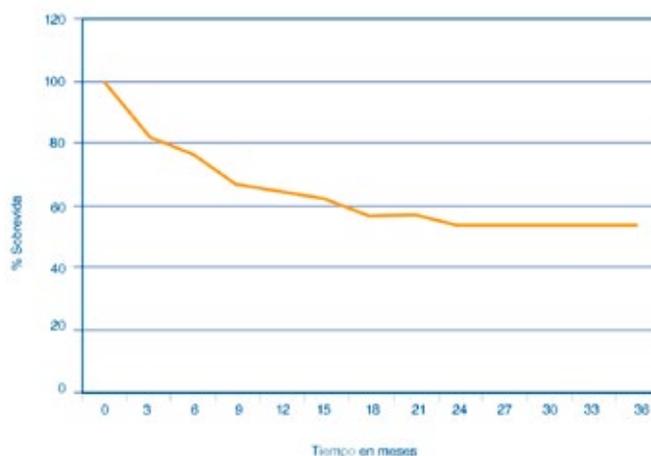
Al momento del corte (31 de octubre de 2001), se encontraban fallecidos 24 pacientes (42,1%). La Tabla 14 muestra la sobrevida a los 90 días y en intervalos de un año, y en el Gráfico 7 se muestra la curva de sobrevida.

Tabla 14. Sobrevida en niños

Tiempo *	90 días	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Sobrevida (%)	82,3	64,6	53,7	53,7	46,5	46,5

* Tiempo desde el TMO

Gráfico 7. Sobrevida en niños



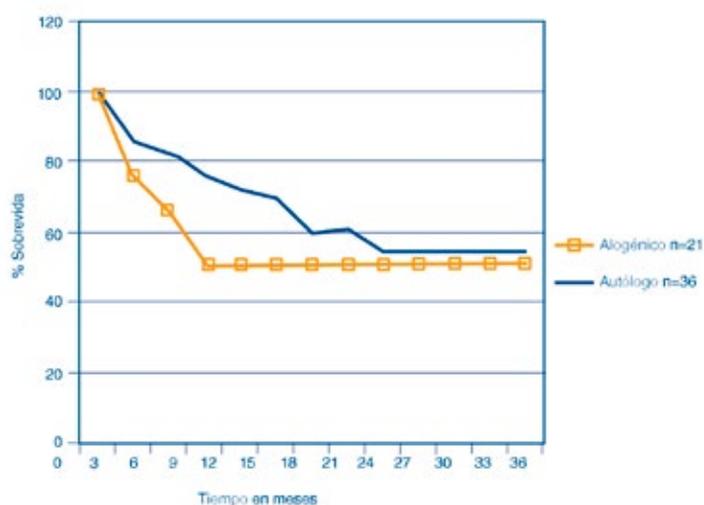
Se realizó un análisis de la sobrevida según el tipo de TMO efectuado, cuyos datos se observan en la Tabla 15 y el Gráfico 8. Se puede observar en el TMO alogénico una mayor pendiente inicial, determinada por una mortalidad elevada en los primeros meses postrasplante, seguida por la estabilización de la sobrevida a partir del primer año aproximadamente. En el TMO autólogo la pendiente inicial es menor, y se observa una estabilización más tardía de la sobrevida, alrededor del segundo año.

Tabla 15. Sobrevida en niños según el tipo de TMO

Tiempo*	90 días	1 año	2 años	3 años
TMO alogénico (n=21)	76	50,7	50,7	50,7
TMO autólogo (n=36)	86	73,1	54,8	54,8

* Tiempo desde el TMO

Gráfico 8. Sobrevida en niños según el tipo de TMO



Análisis de pacientes retrasplantados

Diecinueve pacientes recibieron 2 procedimientos de trasplante de médula ósea durante el período considerado; 1 en el IMAE B, 14 en el IMAE C y 4 en el IMAE D. La distribución de pacientes según diagnóstico se observa en la Tabla 16.

Tabla 16. Distribución de pacientes re-trasplantados según diagnóstico

DIAGNOSTICO	Nº de Pacientes
Mieloma Múltiple	6
Linfoma no Hodgkin	4
Enfermedad de Hodgkin	4
LAL	2
LAM	1
LMC	1
Otros	1

El diagnóstico más frecuente entre los pacientes retransplantados fue Mieloma Múltiple. En 5 pacientes los trasplantes realizados correspondieron a la modalidad TMO en tándem. Esta modalidad terapéutica fue realizada en todos los casos por el IMAE C.

La misma consiste en realizar un TMO autólogo, efectuar un mantenimiento durante 6 meses y luego un segundo TMO autólogo.

Verificación de los datos reportados de mortalidad Resultado de encuesta telefónica

De los 504 pacientes trasplantados en el período considerado, 361 estaban “vivos”, “perdidos” o en situación de “2º Trasplante” al 31 de octubre de 2001. La muestra seleccionada estuvo constituida por 126 pacientes (34,9%).

De los 126 pacientes, 44 (34,9%) quedaron inicialmente sin contactar. Luego de aplicar un protocolo de búsqueda para pacientes perdidos, la cifra disminuyó a 5,6% (7/126).

Situación según los IMAE al 31/10/01

De los 126 pacientes incluidos en la muestra, 3 pacientes fueron informados como “perdidos”, 6 en situación de “2º Trasplante” y 117 como “vivos”.

Situación verificada al 31/10/01

De los 126 pacientes incluidos en la muestra, quedaron como “perdidos” 7 pacientes y 119 pacientes estaban “vivos”.

Situación de los pacientes informados como “perdidos”

De los tres pacientes perdidos por los IMAE, un caso se encuentra fallecido (fecha fallecimiento 10/08/00), un caso se encontraba vivo el 13/03/02 y un caso no se pudo contactar.

Situación de los pacientes informados como “2° Trasplante”

De los 6 pacientes informados como trasplantados por segunda vez y vivos al 31/10/01, todos estaban vivos a dicha fecha y un paciente falleció posteriormente (fallecido el 13/01/02).

Situación de los pacientes informados como “vivos”:

Seis pacientes informados como “vivos” por los IMAE al 31/10/01, no pudieron ser contactados (perdidos en el seguimiento); los restantes 111 estaban “vivos” al 31/10/01.

En la Tabla 17 se resumen los datos de verificación de la información reportada por los IMAE

Tabla 17. Verificación de la información reportada por los IMAE

Situación Informada (31/10/01)	Situación Verificada (31/10/01)
Perdidos: 3	Vivo: 1
	Fallecido: 1
	Perdido: 1
2° TMO: 6	Vivos: 6
Vivos: 117	Vivos: 111 (107 TMO único y 4 en 2° TMO)
	Perdidos: 6

Finalmente, de los 123 pacientes informados como vivos al 31/10/01, se corroboró dicha situación en 117 pacientes (95,1%), no lográndose contactar a 6 pacientes (4,9%) informados como vivos.

Discusión

El presente informe permitió realizar una descripción de la población que fue sometida a TMO bajo la cobertura del FNR, conocer la frecuencia y la situación clínica de las patologías trasplantadas, y la supervivencia de los pacientes trasplantados.

En cuanto a la frecuencia de las patologías trasplantadas, la distribución observada en esta población fue diferente a la observada en los registros internacionales. En la población analizada, los Linfomas fueron las patologías más frecuentes, alcanzando en su conjunto la mitad de los diagnósticos. De ellos, los Linfomas no Hodgkin representaron 56,4% y la Enfermedad de Hodgkin representó 43,6%. El segundo grupo de patologías más frecuentes fueron las leucemias, que en su conjunto representaron 27%. El reporte del año 2000 del IBMTR ⁽²⁾ (International Bone Marrow Transplant Registry), que recoge los datos de más de 400 centros de todo el mundo, la mayoría de ellos de Europa y Estados Unidos, reportó las indicaciones para TMO en USA correspondientes al año 1998. Sobre un total de 23500 TMO, la indicación más frecuente fue el cáncer de mama, que representó casi la tercera parte de las

indicaciones de TMO, le siguieron en frecuencia los Linfomas (aproximadamente 25%) y las Leucemias (aproximadamente 25%).

El registro europeo de TMO o EBMTR⁽³⁾ por sus siglas en inglés (European Bone Marrow Transplantation Registry) en el informe de marzo de 2002, que incluyó 145077 trasplantes desde 1975 a 2001, reportó 38251 Leucemias agudas (26,4%), 24563 Linfomas No Hodgkin (16,9%), 9121 Enfermedad de Hodgkin (6,3%), 16064 Leucemias crónicas (11,07%) y 24835 Tumores sólidos (17,1%). El mismo registro, en el informe correspondiente a las indicaciones para TMO en el año 1999, reportó 6289 Leucemias (33,6%), 5035

Linfomas (26,9%) y 3302 Tumores sólidos (17,6%). Dentro de los Linfomas, la mayoría (aproximadamente 75%) fueron Linfomas No Hodgkin. En el grupo de Leucemias, la mayoría fueron Leucemias agudas mieloblásticas (38,9%).

Las diferencias observadas, se explican en parte, por la normativa de TMO vigente en el FNR, que brinda cobertura financiera para algunas patologías y excluye otras. A pesar de ello, considerando la relación Linfomas/Leucemias, en la población analizada en el FNR esta relación es 2/1, mientras que en los registros internacionales esta relación se aproxima a 1/1. Así mismo, en la población del FNR trasplantada por Linfomas, la relación entre Linfoma no Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin es diferente a la observada en los registros internacionales, con mayor proporción relativa de este último.

También se observó que la frecuencia de TMO alogénicos (15,1%) en la población analizada fue menor que la reportada en los registros internacionales, la cual fue estimada en 31,4% en el EBMTR⁽³⁾ y en 36,2% en el IBMTR⁽²⁾, para los años 1999 y 1998 respectivamente.

Estadía

La estadía en la población adulta trasplantada estuvo dentro de los rangos esperados, y fue mayor en los TMO alogénicos que en los autólogos.

Llamativamente la población pediátrica tuvo una estadía más prolongada, y la estadía en los TMO autólogos mostró una tendencia a ser mayor que en los alogénicos.

Mortalidad Temprana

La mortalidad temprana (a los 90 días) en los TMO alogénicos fue 30% para la totalidad de las patologías trasplantadas en pacientes adultos, y se situó en 20% para las Leucemias agudas y en 45% para la Leucemia Mieloide crónica. Dicha mortalidad osciló entre 17 y 47% según el IMAE que realizó el procedimiento no existiendo diferencias estadísticamente significativas. El IBMTR refiere una mortalidad temprana (a los 100 días) entre 10 y 40% en este tipo de trasplantes; la cual varió desde 10% para las Leucemias agudas en RC1 hasta 40% en fases avanzadas de la enfermedad.

La mortalidad temprana para los TMO autólogos, se situó en 7,5% para la totalidad de las patologías trasplantadas en pacientes adultos. Dicha mortalidad osciló, a) según la patología trasplantada desde 0% en las Leucemias agudas linfoblásticas, 5,9% en los Linfomas no Hodgkin, 9,5% en la Enfermedad de Hodgkin y 10% en las Leucemias agudas mieloblásticas y b) según el IMAE que realizó el procedimiento entre 5 y 12%. El IBMTR reportó una mortalidad temprana (a los 100 días) en los TMO autólogos que varió entre menos de 5% para la Enfermedad de Hodgkin, el Mieloma en remisión completa, y el Cáncer de mama; aproximadamente 10% para Linfoma No Hodgkin y la Leucemias agudas en remisión completa; y más de 15% para los Linfomas No Hodgkin y Leucemias agudas en otra situación clínica diferente de remisión completa.

En la población pediátrica, la mortalidad durante la internación fue 12,3%. La mortalidad temprana (90 días), fue 24% en los trasplantes alogénicos y 14% en los autólogos. Los resultados tempranos en el TMO autólogo en la población pediátrica son inferiores a los obtenidos en la población adulta; una de las posibles causas de ésta diferencia es que se trasplantan poblaciones diferentes, pero no se puede descartar la participación de otros factores.

Sobrevida por patología

Leucemias

La sobrevida a 3 años de los pacientes con diagnóstico de LAL y LAM sometidos a TMO autólogo, fue similar o mejor a la observada en los pacientes reportados por el IBMTR. En cambio, la sobrevida a 3 años de los pacientes sometidos a TMO alogénico en estas patologías fue inferior en la población estudiada que la

referida internacionalmente en estas patologías. En la LMC, la sobrevida observada fue inferior a la reportada internacionalmente. Setenta y ocho por ciento de los casos fueron trasplantados en RC1 en nuestro medio, situación comparable con los datos internacionales.

Linfomas

Los resultados obtenidos son comparables o superiores a los internacionales. No obstante para efectuar una comparación válida se deben tener en cuenta dos elementos:

La diferencia de oportunidad en la cual se efectúa el TMO., ya que en nuestro medio 35,8% de los pacientes adultos con Enfermedad de Hodgkin y 55,6% de los pacientes adultos con Linfoma no Hodgkin se trasplantaron en RC1. El IBMTR ⁽²⁾ reportó, para los TMO autólogos realizados entre 1991 y 1997, que 3,75% de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin y 10,9% de los pacientes con Linfoma no Hodgkin fueron trasplantados en RC1. El EBMT Registry⁽³⁾, en su reporte de marzo 2001, refirió que 8,2% de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin y 26% de los pacientes con Linfoma no Hodgkin se trasplantaron en RC1, y dicha proporción parece mantenerse estable en los últimos años.

En ninguna de las series se dan datos estratificados según el estadio clínico de la enfermedad.

Estos resultados muestran en nuestro medio una conducta de tratamiento de las linfopatías tumorales, que es diferente de la práctica generalizada en el mundo, pero que muestra buenos resultados cuando se compara con la supervivencia a tres años en el IBMTR. Esta diferencia encontrada probablemente obedezca a múltiples factores, los cuales deberían ser objeto de análisis y discusión posterior.

Mieloma Múltiple

En el Mieloma Múltiple, los resultados son mejores que los referidos en el IBMTR y similares a los del EBMTR. (2,3)

La comparación de datos de supervivencia procedentes del FNR, IBMTR y EBMTR en pacientes trasplantados por Leucemia, Linfomas o Mieloma se muestra en el Anexo.

Sobrevivencia por IMAE

Considerando que la frecuencia de patologías trasplantadas tuvo una distribución diferente entre los IMAE, la comparación de la mortalidad antes del alta del IMAE, la mortalidad temprana y la supervivencia global son parámetros de valor relativo. No obstante, estos parámetros no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los IMAE.

Así mismo, la multiplicidad de situaciones planteadas en cuanto a la patología y el procedimiento efectuado y el número reducido de pacientes, dificultaron la comparación de los resultados. Con el objetivo de realizar un análisis comparativo en los pacientes adultos, se efectuó un análisis de regresión logística que, con las variables analizadas, no mostró asociación entre la mortalidad y el IMAE en el que se realizó el procedimiento.

Conclusiones

El TMO autólogo constituye en nuestro medio el procedimiento más frecuente (85%), y en todas las patologías, la supervivencia observada fue similar o superior a la observada en los registros que se tomaron como referencia

En cambio, el TMO alogénico mostró una baja frecuencia de realización, y la supervivencia fue en todas las patologías inferior a la observada en la serie del IBMTR.

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los IMAE, cuando se consideró la edad de los pacientes, el tipo de TMO realizado y las patologías trasplantadas.

En el conjunto de la población adulta analizada, se observó que la frecuencia de patologías trasplantadas difiere de la reportada internacionalmente, y también difiere entre los IMAE.

Como elementos que deberían ser objeto de discusión posterior, se destacan: a) la conducta y el resultado obtenido con las linfopatías tumorales, que difiere de lo observado en los datos internacionales y b) los resultados en los TMO autólogos en la población pediátrica en lo referente a estadía prolongada y mortalidad temprana.

Bibliografía

1. García Conde J, Solano C. Trasplante de Médula Ósea. En: San Sabrafen J. Hematología Clínica. 3ª ed. Barcelona: Elsevier, 1994: 579-95.
2. International Bone Marrow Transplant Registry. Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. Special Millenium Edition. Report on state of the art in blood and marrow transplantation. IBMTR Newsletter Volume7. Issue1. Spring2000. [en línea] 2000 [fecha de acceso marzo 2002] Disponible en [http://www.cibmtr.org/PUBLICATIONS/ Newsletter/DOCS/Y2K_nltr.pdf](http://www.cibmtr.org/PUBLICATIONS/Newsletter/DOCS/Y2K_nltr.pdf)
3. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry. [en línea] [fecha de acceso marzo 2002]. Disponible en : <http://www.ebmt.org/4Registry/registry5.html#summary> <http://www.ebmt.org/4Registry/1999surveyresults.pdf>

Abreviaturas

DE	Desvío Estándar
EBMTR	European Bone Marrow Transplant Registry
FNR	Fondo Nacional de Recursos
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
IMAE	Instituto de Medicina Altamente Especializada
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
LAL	Leucemia Aguda Linfoblástica
LAM	Leucemia Aguda Mieloblástica
RC1	Primera Remisión Completa
SMD	Síndrome Mielodisplásico
TMO	Trasplante de Médula Ósea

Anexo

La comparación de datos de supervivencia del FNR, IBMTR y EBMTR en pacientes trasplantados por Leucemia, Linfomas o Mieloma se muestra en las Tablas A1, A2 y A3.

Tabla A1. Supervivencia a 3 años en FNR e IBMTR. Leucemias

		Supervivencia a 3 años	
Patología		FNR (%)	IBMTR (%)
LAL	Autólogo	53,8	RC1 43,0 *RC (otra) 37,0
	Alogénico	33,3 **	RC1 52,0 *RC (otra) 42,0
LAM	Autólogo	57,3	RC1 55,0 RC2 35,0
	Alogénico	36,4	RC1 60,0 *RC (otra) 40,0
LMC		45,8	Fase crónica (< 1 año evolución) 67,0 (> 1 año evolución) 57,0

* Pacientes trasplantados en otra Remisión Completa diferente de RC1

** Supervivencia al año del TMO

Tabla A2. Supervivencia a 3 años en FNR e IBMTR. Linfomas

		Supervivencia a 3 años	
Patología		FNR (%)	IBMTR (%)
E. de Hodgkin		83,9	RC(otra)* 76,0
		RC1	97,4
L. no Hodgkin		74,5	RC2 55,0
		RC1	87,1
			RC1 82,0
			RC1 67,0

* Pacientes trasplantados en otra Remisión Completa diferente de RC1

Tabla A3. Supervivencia a 3 años en FNR, IBMTR y EBMTR. Mieloma Múltiple

		Supervivencia a 3 años		
Patología		FNR (%)	IBMTR (%)	EBMTR (%)
Mieloma Múltiple		60,4	55,0 *	60
			43,0**	

* Trasplante realizado antes de 18 meses del diagnóstico

** Trasplante realizado luego de 18 meses del diagnóstico



3. Estudio comparativo de costo efectividad entre 3 técnicas diferentes de reemplazo renal

Programa de Seguimiento del FNR

Autores:

Dr. Alejandro Opertti* , Dr. Abayubá Perna**

* Médico Nefrólogo

**Asesor metodológico y estadístico

Trabajo presentado en forma de poster en
"HTAi (Health Technology Assesment International) Rio de Janeiro

2011

Estudio comparativo de costo efectividad entre 3 técnicas diferentes de reemplazo renal

Introducción:

El FNR es un organismo que financia en Uruguay el tratamiento de las 3 técnicas de reemplazo renal (TRR): Trasplante Renal (TR), diálisis peritoneal (DP) y hemodiálisis (HD).

No se han realizado estudios de este tipo previamente en Uruguay.

Objetivo:

Evaluar y comparar la magnitud del gasto y el coste efectividad medio entre las TRR.

Metodología:

Estudio de cohorte retrospectiva de las 3 técnicas de reemplazo renal en los pacientes incidentes del año 2005. El "end point" estudiado fue la muerte para la diálisis y la supervivencia del injerto para el TR. Los costos de los cuidados en salud fueron estimados en dolares americanos por paciente año TRR utilizando como fuente de información el FNR. Se realizó un análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier y un análisis de costo efectividad medio. Las poblaciones en lista de espera para TR fueron comparadas con los pacientes trasplantados.

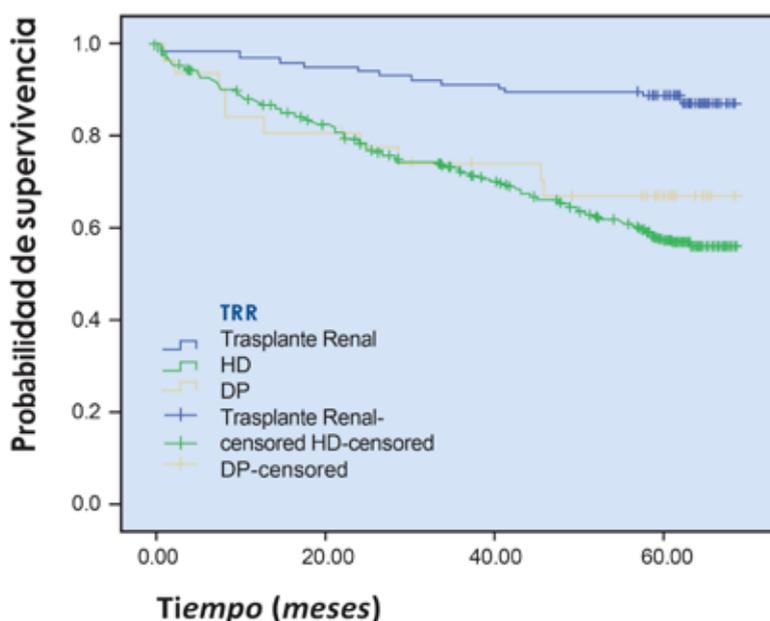
Tabla 1. Análisis de costo efectividad medio

	1 año	3 año	5 año
HD	221,3	745,1	1536,8
DP	172,5	585,5	1084,8
TR	210,8	67,3	69,5

Tabla 2. Costos estimados Costo promedio paciente / año (USD)

	1 año	3 año	5 año
HD	19366	17366	17366
DP	14559	14559	14559
TR	20298	6401	5596

Figura 1. Supervivencia por KAPLAN MEIER



Resultados:

- 612 pacientes fueron incluidos: 471 en HD, 109 con TR y 32 con DP. La edad media al ingreso fue 43,8 años para TR, 59,8 para DP and 61,1 para HD. Pacientes con TR tuvieron una media de edad significativamente menor ($p < 0,00001$).
- La probabilidad de supervivencia (P(s)) para HD al año 1,3 y 5 fue 87,5%, 72,6% y 57,8% respectivamente. La P(s) en DP fue 84,4%, 74,6% y 67,1% y la P(s) para el injerto en TR fue 96,3%, 95,1% y 80,5%. (Figura1)
- El ratio costo efectividad medio al año 1, 3 y 5 para HD fue 221,3;745,1y1536,8 respectivamente; para DP 172,5; 585,5 y 1084; para TR 210,8; 67,3; 69,5 y para los pacientes en lista de espera para trasplante 194; 195; 213 (Tabla1).

Conclusiones:

Este es el primer estudio comparativo de costo efectividad entre las diferentes TRR en Uruguay. En el primer año, la DP fue la técnica con mejor costo efectividad mientras que a los 3 y 5 años el TR supera ampliamente las otras dos técnicas.



4. Eficacia Clínica del Stent Liberador de Drogas en Uruguay

Autores:

Dr. Henry Albornoz,
MSc. Gustavo Saona,
Dr. Abayubá Perna

Trabajo presentado en forma de poster en
"HTAi (Health Technology Assesment International) Rio de Janeiro

2011

Eficacia Clínica del Stent Liberador de Drogas en Uruguay

Introducción:

- El Fondo Nacional de Recursos (FNR) financia la medicina de alta especialización en Uruguay.
- Las intervenciones coronarias percutáneas (PCI) con implante de stent cuentan con apoyo desde 1993. Un marco regulatorio, se crearon una evaluación sistemática y un registracional.
- La cobertura con stent liberador de fármacos (DES) comenzó en 2005.
- Los ensayos Clínicos aleatorizados habían demostrado que el DES reducía el riesgo de reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos de vascularización en el vaso objetivo. Los estudios observacionales que incluyeron pacientes en grandes registros sugirieron que el DES aumentó supervivencia, pero los factores de confusión residuales no se controlaron adecuadamente (1).

Objetivo:

Evaluar los resultados a largo plazo de los DES y compararlos con el stent de metálico (BMS) en pacientes con PCI en Uruguay.

Métodos:

- Se estableció un registro nacional de PCI en el FNR.
- Se estudió una cohorte histórica de pacientes sometidos a PCI entre el 1 de enero de 2003 y 31 de diciembre de 2007.
- El punto final al nivel del vaso tratado fue la supervivencia libre de revascularización del vaso objetivo (TVR).
- A nivel de paciente, evaluamos la supervivencia global y la supervivencia libre de un evento compuesto (CE) de muerte o TVR.

- Se utilizó el método de puntuación de propensión (PS) para el ajuste de riesgo (2). Nosotros realizar un análisis emparejado uno a uno sobre la base del PS estimado de cada vaso y paciente tratados. Usando la probabilidad de la PS, primero seleccionó al azar un caso tratado con DES y luego emparejó ese caso con un control tratado con BMS con la probabilidad más cercana en elPS.
- Se realizó un análisis de supervivencia a través del modelo de Cox estratificado. Un análisis de sensibilidad según la diferencia de mortalidad entre ambos cohortes en el día 5 se utilizó para corregir el factor de confusión residual para la supervivencia de los pacientes(3).

ANÁLISIS DEL VASO

- 2846 vasos tratados con DES se aparearon (estratificados por vaso) con 2846 vasos tratado con BMS. Las características y diferencias estandarizadas entre los grupos se muestran en la Tabla 1. Los grupos estaban bien equilibrados excepto por el infarto de miocardio y la angioplastia primaria.
- En la Tabla 2 se muestran las supervivencias libres de TVR en diferentes arterias coronarias asociado con una mayor supervivencia libre de TVR (HR 0,78, IC 95% 0,6-0,96). Este efecto se determinó principalmente por los resultados de la arteria descendente anterior izquierda.

ANÁLISIS DE PACIENTES

- 1458 pacientes tratados con DES se emparejaron con 1458 pacientes tratados con BMS. Las características y las diferencias estandarizadas entre los grupos se muestran en Tabla 3. Los grupos estaban bien equilibrados.
- La supervivencia global en diferentes quintiles de PS, el cociente de riesgos instantáneos (HR) y la HR corregida son se muestra en la Tabla 4.
- El riesgo basal no se controló por completo, el día 5 había un 0,55% de la diferencia (RR = 0,5) de mortalidad a favor de la cohorte de DES. Corrigiendo este sesgo, en general la tasa de supervivencia fue menor en pacientes con DES.
- La supervivencia libre de CE fue mayor en pacientes con SLF (HR 0,7; IC 95% 0,6-0,8), este efecto fue similar para los pacientes en los quintiles 3 a 5.

Resultados:

- En este período se trataron 11067 pacientes (16166 vasos) (BMS en 8650, DES en 1458 y ambos en 959 pacientes).

Tabla 1. Características de los grupos de vasos

Característica	BMS (%)	DES (%)	Diferencia estandarizada (%)
Femenino	31,5	32,5	2,14
Edad (años)	62,2(11)	62,5 (11)	2,51
Falla renal crónica	4,6	5,4	3,67
Hipertensión	71,2	72,5	2,89
Diabetes	31,3	32,3	2,15
Insuficiencia cardíaca actual	4,6	5,1	2,33
Infarto de miocardio previo (MI)	17,8	18,7	2,33
Cirugía previa de derivación coronaria	10,0	11,4	4,53
PCI previo	20,5	21,4	2,21
Angina inestable a la entrada	61,7	62,6	1,86
MI actual	35,4	26,8	-18,66
Angioplastia primaria	11,1	7,8	-11,3
Estado hemodinámico Estable	97,7	97,8	0,67
Inestable	1,7	1,7	0
Shock cardiogénico	0,6	0,5	-4,39
FEVI >30%	96,0	96	0
20 a 29%	4,0	3,9	-0,51
<=20%	0,0	0,1	4,47
Enfermedad de 2 o más vasos	44,1	44,4	0,6
Tipo de lesiones tratadas A	8,3	7,8	-1,84
B	61,9	63,2	2,69
C	29,8	29	-1,76

Tabla 2. Tasa de supervivencia libre de TVR

Vaso tratado	Tipo de Stent	1 año	5 años	valor p
Arteria coronaria izquierda	BMS n=58	95,8	-	0,81
	DES n=58	96,2	-	
Proximal anterior izquierdo Arteria descendente	BMS n=805	92,5	90,1	0,02
	DES n=805	95,4	90,7	
Anterior izquierdo no proximal Arteria descendente	BMS n=815	94,3	88,6	0,09
	DES n=815	96,5	91,7	
Arteria coronaria derecha	BMS n=539	96,6	92,1	0,2
	DES n=539	98,3	92,7	
Arteria Circunfleja	BMS n=346	96,6	95	0,41
	DES n=346	98,5	94,5	
Rama diagonal	BMS n=56	100	96	0,7
	DES n=56	96,4	93,8	
Rama marginal	BMS n=184	98,9	95,7	0,31
	DES n=184	96,6	93,9	
Derivación aórtica venosa coronaria	BMS n=39	91,8	80,9	0,64
	DES n=39	97,1	86,5	
Total	BMS n=2846	94,9	91,1	0,007
	DES n=2846	96,8	91,6	

Tabla 3. Características de los grupos de pacientes

Característica	BMS (%)	DES (%)	Diferencia estandarizada (%)
Femenino	34	34,4	-0,84
	62,1 (11,2)	62,4 (11,1)	-2,819
Edad (años)	5,2	5	0,91
Falla renal crónica	72,6	72,6	0
Hipertensión	31,1	32,9	-3,86
Diabetes	2,1	2,1	0
Insuficiencia cardíaca actual	5,1	5,6	-2,22
Infarto de miocardio previo (MI)	14,2	14,9	-1,99
Cirugía previa de derivación coronaria	11,5	11,9	-1,24
PCI previo	10,9	11,3	-1,27
Angina inestable a la entrada	63,2	62,1	2,27
MI actual	29,3	28,4	1,99
Angioplastia primaria	10,8	10,2	1,96
Estado hemodinámico Estable	98	98,1	-0,72
Inestable	1,2	1,4	-1,77
Shock cardiogénico	0,8	0,5	3,73
FEVI >30%	96,6	95,9	-3,69
20 a 29%	3,3	4	-3,73
<=20%	0,1	0,5	0
Número de vasos afectados 1	72,1	1033 (70,9)	2,66
2	17,6	275 (18,9)	3,37
3	10,4	150 (10,3)	0,33
Lesión coronaria tipo C	32,3	460 (31,6)	1,5
Número de lesiones tratadas 1	92,2	92,2	0
2	7,5	7,6	-0,38
3	0,2	0,2	0
Lesión de la arteria coronaria izquierda	3,2	3,5	-1,67
Lesión de la descendente anterior	71,4	73,7	-5,16

Tabla 4. Tasa de supervivencia libre y riesgo relativo (HR)

PS quintiles y tipo de Stent	1 año	5 año	HR	HR corregido
1 BMS N=34	88,2	85,2	1,22	1,73
DES N=34	91,2	79,8	(0,37 - 4,0)	(1,2 - 2,6)
2 BMS N=81	90,1	80,4	0,77	0,83
DES N=81	93,8	85,0	(0,35 - 1,70)	(0,6 - 1,1)
3 BMS N=188	95,7	82,7	0,78	0,76
DES N=188	94,2	86,1	(0,43 - 1,41)	(0,6 - 0,98)
4 BMS N=349	96,0	88,5	0,8	1,84
DES N=349	95,7	87,9	(0,48 - 1,34)	(1,5 - 2,2)
5 BMS N=806	94,8	86,4	0,58	1,38
DES N=806	98,1	91,7	(0,40 - 0,83)	(1,2 - 1,6)
Total BMS N=1458	89,8	77,4	0,69	1,29
DES N=1458	93,4	80,7	(0,52 - 0,90)	(1,14 1,45)

Bibliografía

1. Rothman K. Drug-eluting versus Bare-metal stents in acute myocardial infarction. *New Engl J Med.* 2009;360:300-2.
2. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrica* 1983;70:41-55.
3. Unmeasured and unknown confounders. In: Lash TL, Fox MP, Fink AK. *Applying quantitative bias analysis to epidemiologic data.* New York:Springer 2009:59-78.

Conclusiones:

- Los DES fueron efectivos en la arteria descendente anterior izquierda pero no en otros vasos.
- Los DES se asociaron con una mayor supervivencia global y supervivencia libre de CE en pacientes con indicación fuertemente ajustada a la práctica clínica que se realizó en Uruguay.
- Una vez que se corrigió el sesgo, no se confirmó el beneficio potencial del DES sobre la mortalidad. Los análisis de sensibilidad y la corrección del sesgo se recomienda fuertemente para una interpretación adecuada de los estudios observacionales.



5. Efectividad de un programa de prevención secundaria cardiovascular en Uruguay

Autores:

Dra. Rosana Gambogi, Lic. en Enfermería Marcela Baldizzoni,
Mag. Biol. Gustavo Fernando Saona, Dr. Álvaro Niggemeyer,
Lic. en Enfermería María Isabel Wald, Lic. en Nutrición Mag. Sonia Estela Nigro,
Dres. Elba Inés Esteves, Abayubá Perna, Henry Albornoz da Silva

Revista Médica del Uruguay. 2013; 29(2): 11-21

Premio como mejor trabajo original de esa revista

Efectividad de un programa de prevención secundaria cardiovascular en Uruguay

Resumen

Antecedentes: los programas de prevención secundaria cardiovascular disminuyen la mortalidad, la recurrencia de eventos coronarios y mejoran la calidad de vida. El Fondo Nacional de Recursos implementó un programa para pacientes revascularizados coronarios.

Objetivo: comparar la supervivencia y la incidencia de nueva revascularización en pacientes incluidos en dicho programa con una cohorte control.

Material y método: la cohorte intervención estuvo constituida por los pacientes revascularizados entre diciembre de 2003 y junio de 2007, de 70 años o menos. La cohorte control se seleccionó entre los pacientes revascularizados entre enero de 2003 y mayo de 2007 que recibieron atención convencional. Se aparearon dos controles a cada caso mediante un "propensity score" estratificando según subsector de asistencia y procedimiento derevascularización. Se estudiaron los eventos muerte, nueva revascularización o combinación de ambos a cuatro años. La supervivencia se analizó mediante análisis de Kaplan-Meier, regresión de Cox estratificada y riesgo competitivo.

Resultados: ingresaron 1.348 pacientes que se aparearon con 2.696 controles. Ambas cohortes mostraron un buen apareamiento. La supervivencia libre del evento combinado (muerte o nueva revascularización) a cuatro años fue de 81,2% y 79,3% en el grupo programa y control respectivamente (HR = 0,83, p = 0,028). La supervivencia en los pacientes del sector público fue de 93,2% y 88,5% en el grupo programa y control respectivamente (HR = 0,62, p = 0,023).

Conclusión: el programa fue eficaz en disminuir la ocurrencia del evento combinado en toda la población así como en disminuir la mortalidad global a corto y mediano plazo en el grupo de pacientes del subsector público.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares, prevención y control, factores de riesgo, prevención secundaria, revascularización miocárdica, estudios de cohortes.

Keywords: cardiovascular diseases, prevention and control, risk factors secondary prevention, myocardial revascularization cohort studies.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo. Más del 80% de las muertes cardiovasculares se producen en países de ingresos bajos y medios. Se estima que en el año 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías y accidente cerebro vascular (ACV)⁽¹⁾. En Uruguay, las ECV representan el 29,5% del total de defunciones y continúan siendo la primera causa de mortalidad⁽²⁾.

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) (<http://www.fnr.gub.uy>) financia los procedimientos de revascularización coronaria permitiendo que los mismos estén disponibles con equidad para toda la población de nuestro país. Evaluaciones realizadas en pacientes revascularizados, bajo cobertura financiera del FNR, mostraron que después de la revascularización, la prescripción de fármacos cardioprotectores era subóptima y el control de los factores de riesgo cardiovascular inadecuado⁽³⁾. Kotseva y colaboradores publicaron los resultados comparados de las encuestas EUROASPIRE I, II y III respecto a la implementación de las estrategias de prevención secundaria en ocho países europeos. Estos autores señalaron la importancia de invertir en prevención y consideraron que salvar miocardio isquémico sin tratar la enfermedad subyacente era inútil⁽⁴⁾.

La evidencia disponible muestra que los programas de prevención secundaria cardiovascular disminuyen la mortalidad, la recurrencia de eventos coronarios y mejoran la calidad de vida⁽⁵⁻¹¹⁾.

El FNR implementó un programa de prevención secundaria multidisciplinario que comprende educación y seguimiento sistemático cada tres meses mediante consultas individuales y grupales. El programa provee el acceso gratuito a la medicación y no establece un límite para la finalización de la intervención. El programa se inició en el FNR incorporando a pacientes del subsector público, progresivamente se incorporaron pacientes en programas satélites de instituciones del subsector privado. Estos programas satélites fueron implementados por técnicos de las respectivas instituciones y replicaron el modelo inicial con adaptaciones. Una primera evaluación de los resultados de este programa mostró una reducción significativa de la mortalidad a 28 meses y una mejoría en el control de los factores de riesgo y en la prescripción de fármacos cardioprotectores⁽¹²⁾.

El objetivo del presente estudio fue comparar la supervivencia y la incidencia de nueva revascularización en pacientes incluidos en dicho programa con una cohorte control transcurridos cuatro años de seguimiento.

Material y método

Se realizó un estudio analítico de cohortes apareadas de pacientes revascularizados bajo cobertura financiera del FNR. La cohorte intervención estuvo constituida por los pacientes revascularizados por angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) y por cirugía de revascularización miocárdica (CRM), entre diciembre de 2003 y junio de 2007, de edad igual o menor a 70 años. La cohorte control se seleccionó de la población de pacientes revascularizados por ACTP y por CRM entre enero de 2003 y mayo de 2007, que recibió la atención convencional brindada por su prestador de salud (figura 1).

Las variables de resultado analizadas fueron: a) supervivencia hasta el fallecimiento por todas las causas;

b) supervivencia libre de nueva revascularización, y c) supervivencia libre del evento combinado (revascularización o fallecimiento).

Para la supervivencia libre de nueva revascularización se consideró el tiempo desde el procedimiento índice hasta la ocurrencia del evento (nueva revascularización realizada por ACTP o por CRM). Se consideró censura el fallecimiento o la finalización del seguimiento a junio de 2009.

Para la supervivencia hasta el fallecimiento se consideró el tiempo desde el procedimiento índice hasta la muerte por cualquier causa (evento) o hasta el final del seguimiento (censura).

Los pacientes que ingresaron al Programa de Prevención Secundaria Cardiovascular (PPSCV) luego de seis meses del procedimiento de revascularización se excluyeron del análisis en tanto se consideró que la intervención fue tardía en relación con el procedimiento. En el grupo control se excluyeron los pacientes fallecidos en el procedimiento índice (figura 1). Además, en el apareamiento se exigió que el tiempo entre el procedimiento y el fallecimiento del control seleccionado fuese mayor que el tiempo desde el procedimiento al ingreso al programa de su correspondiente caso apareado.

Fuentes de información

Los datos de nueva revascularización y los utilizados para el ajuste del riesgo se obtuvieron de la base de datos de registros médicos del FNR, la cual centraliza todos los procedimientos de revascularización miocárdica del país financiados por esta institución.

Los datos de las muertes se obtuvieron de la información del registro de fallecimientos del Ministerio de Salud Pública, del registro de fallecimientos del sistema de seguridad social y de la información reportada por los institutos de medicina altamente especializada (IMAE) que realizan los procedimientos.

Análisis estadístico

Para el control de los factores de confusión se elaboró un puntaje de propensión (Propensity Score en la literatura inglesa) de acuerdo a la probabilidad estimada por un modelo de regresión logística binaria cuya variable dependiente es el ingreso o no al PPSCV⁽¹³⁻¹⁵⁾. Las variables independientes en dicho modelo fueron: datos demográficos (edad, sexo, lugar de residencia, sistema de cobertura médica, institución de asistencia), datos de comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular, procedimientos cardiológicos previos (angioplastia previa, cirugía cardíaca previa), historia cardiológica previa, situación clínica cardiológica al momento del procedimiento (infarto actual, angina inestable, situación hemodinámica, urgencia del procedimiento, severidad de la situación clínica, etcétera) y de la enfermedad coronaria (número de arterias lesionadas). Por tanto, los factores o covariables incluidos inicialmente fueron variables que podrían estar asociadas tanto al ingreso al programa como a los eventos en estudio.

El apareamiento se realizó mediante un algoritmo desarrollado para el programa SPSS 11.5 que seleccionó un caso y lo apareó con los dos controles más próximos en la probabilidad de propensión mediante un procedimiento equivalente a un muestreo aleatorio sin reposición (greedy matching procedure), controles y casos fueron seleccionados una sola vez para integrar un grupo de apareamiento dos a uno⁽¹⁶⁾. Los controles se seleccionaron de forma que la diferencia en la probabilidad de propensión fuera menor a 0,2 (< 20%) respecto al caso apareado. Además, en el apareamiento los pacientes se eligieron por estratos según subsector de asistencia (público o privado) y según procedimiento de revascularización (ACTP o CRM).

El grado de balance entre la cohorte de pacientes que ingresaron al programa (cohorte intervención) y la cohorte control en las covariables medidas se evaluó mediante las diferencias estandarizadas de la distribución de las características de los pacientes entre los dos grupos. Se consideró buen apareamiento cuando la diferencia estandarizada fue menor a 10%⁽¹⁵⁾.

Para describir el tiempo de seguimiento se calculó su mediana e intervalo de confianza (IC95%) por el método de Kaplan-Meier reverso⁽¹⁷⁾.

El tiempo hasta la muerte o el evento combinado se analizó mediante tablas y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y mediante regresión de Cox estratificada. El tiempo hasta el nuevo procedimiento se analizó por el método de riesgo competitivo^(18,19).

Se comparó el perfil de riesgo de las cohortes de los subsectores público y privado de los pacientes incluidos en el programa a través del test estadístico de chi cuadrado para las proporciones y test de Student para variables continuas.

Resultados

En el período considerado (enero 2003 junio 2007) se revascularizaron 11.856 pacientes de edad igual o menor a 70 años. Ingresaron al PPSCV 1.375 pacientes. La cohorte intervención analizada estuvo constituida por 1.348 pacientes (27 pacientes no tuvieron controles

apareados). La cohorte control estuvo constituida por 2.696 pacientes revascularizados que no ingresaron al PPSCV (figura 1).

La mediana de seguimiento de ambos grupos fue de 1.341 días (IC95%: 1.323-1.359), siendo 1.324 días (IC95%: 1.297-1.351) para los pacientes en el PPSCV y 1.354 días (IC95%: 1.331-1.377) para los pacientes del grupo control.

En la tabla 1 se muestran las características de la cohorte de pacientes en programa y de los controles apareados.

La diferencia estandarizada entre las características de ambas cohortes fue superior a 10% únicamente para la variable IMAE C.

La tabla 2 muestra el perfil de riesgo de las cohortes de los subsectores público y privado de los pacientes incluidos en el programa. Además se observó una diferencia significativa ($p < 0,001$) en la edad media que fue de 57 años para el subsector público y de 59 años para el privado.

Análisis de la mortalidad

La mortalidad total acumulada a cuatro años fue de 7,3% para el grupo en el PPSCV y de 8,5% para el grupo control. En la tabla 3 se muestra la supervivencia global en el grupo en PPSCV y en los controles apareados, el riesgo instantáneo (Hazard Ratio, HR) fue de 0,80 (0,62-1,05), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (valor $p = 0,105$).

Tabla 1. Características de los pacientes en el programa y de los controles apareados.

Característica	Cohorte		Diferencia estandarizada
	Programan = 1.348 N (%)	Controlesn = 2.696 N (%)	
Sexo femenino	326(24,2)	633(23,5)	1,64
Edad (años)	58,17 (7,96)	58,12 (8,13)	0,62
IMAE			
A	62 (4,6)	130 (4,8)	-0,95
B	84 (6,2)	167 (6,2)	0
C	98 (7,3)	133 (4,9)	10,04
D	722 (53,6)	1.458 (54,1)	-1,00
E	34 (2,5)	66(2,4)	0,65
F	348 (25,8)	742 (27,5)	-3,85
Subsector asistencia			
Público	457 (33,9)	914 (33,9)	0
Privado	891 (66,1)	1.782 (66,1)	0
Insuficiencia renal	24 (1,8)	52 (1,9)	-0,74
Distipemia	719 (53,3)	1.473 (54,6)	-2,61
Hipertensión arterial	952(70,6)	1.915 (71)	-0,88
Tabaquismo	775 (57,5)	1.574 (58,4)	-1,82
EPOC	60(4,5)	113 (4,2)	1,47
Diabetes	355 (26,3)	670 (24,9)	3,20
Enfermedad vascular periférica	51 (3,8)	85 (3,2)	3,27
Antecedente de ICC	46 (3,4)	82 (3,0)	2,27
ICC actual	90(6,7)	181 (6,7)	0
Cardiopatía isquémica previa	560 (41,5)	1.163 (43,1)	-3,24
Infarto de miocardio previo	191 (14,2)	410 (15,2)	-2,82
Cirugía coronaria previa	61 (4,5)	131 (4,9)	-1,89
ACTP previo	129 (9,6)	287 (10,6)	-3,32
Angina inestable	491 (36,4)	1.006 (37,3)	-1,87
Infarto miocardio	541 (40,1)	1.086 (40,3)	-0,41
Situación hemodinámica *			
Estable	1.319 (97,8)	2.649 (98,3)	-3,62
Inestable	27 (2,0)	39 (1,4)	4,64
Shock	2 (0,1)	8 (0,3)	-4,48
FEVI			
≥50%	513 (38,1)	1.047 (38,8)	-1,44
30%-49%	213 (15,8)	415 (15,4)	1,1
<30 %	71 (5,3)	154 (5,7)	-1,75
Sin dato	551 (40,9)	1.080 (40,1)	1,63

Característica	Cohorte		Diferencia estandarizada
Número de arterias lesionadas			
1 vaso	656 (48,7)	1.292 (47,9)	1,60
2 vasos	316 (23,4)	643 (23,9)	-1,18
3 vasos	372 (27,6)	752 (27,9)	-0,67
Sin dato	4 (0,3)	9 (0,3)	0
Año del procedimiento			
2003	21 (1,6)	47 (1,7)	-0,79
2004	273 (20,3)	650 (24,1)	-9,15
2005	470 (34,9)	861 (31,9)	6,36
2006	434 (32,2)	847 (31,4)	1,72
2007	150 (11,1)	291 (10,8)	0,96
Antecedente de arritmia	28 (2,1)	50 (1,9)	1,43
Antecedente de obesidad	392 (29,1)	804 (29,8)	-1,54
Antecedente de neoplasia	34 (2,5)	83 (3,1)	-3,64
Antecedente de hipotiroidismo	33 (2,4)	63 (2,3)	0,66
Antecedente de ACV	18 (1,3)	34 (1,3)	0
Cardiopatía valvular			
Moderada	19 (1,4)	39 (1,4)	0
Severa	27 (2,0)	57 (2,1)	-0,7
Lesión de ADA	946 (70,2)	1897 (70,4)	-0,44
Lesión de tronco coronaria izq.	114 (8,5)	219 (8,1)	1,45
Tipo de procedimiento			
CRM	404 (30)	808 (30)	0
ACTP coordinada	39(2,9)	75 (2,8)	0,60
ACTP inmediata	905 (67,1)	1.813 (67,2)	-0,21

* Al momento del procedimiento de revascularización.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ACV: accidente cerebro vascular; ADA: arteria descendente anterior.

En la tabla 4 se muestra la supervivencia según estrato (subsector de asistencia público o privado).

En el estrato de pacientes pertenecientes al subsector público la supervivencia en el PPSCV fue significativamente mayor que en los controles, $p = 0,023$, HR = 0,62 (0,42-0,94), figura 2.

En el estrato de pacientes pertenecientes al subsector privado la supervivencia en el PPS-CV no fue diferente a la de los controles, $p = 0,929$, HR = 0,98 (0,69-1,4).

Análisis de los nuevos procedimientos de revascularización

La tabla 5 muestra la supervivencia libre de nuevo procedimiento de revascularización (CRM o ACTP).

La proporción de pacientes que tuvieron nuevos procedimientos a cuatro años fue de 12,4% (167/1.348) para el grupo en programa y de 13,4% (361/2.696) para el grupo control. No se observó una diferencia significativa en la incidencia de nuevos procedimientos cardiológicos mediante el análisis de riesgo competitivo ($p = 0,16$).

Tabla 2. Perfil de riesgo de los pacientes de los subsectores público y privado incluidos en el programa.

Factor	Público(%)	Privado(%)	RR	Valor p
Dislipemia	48,4	56,3	0,86	0,005
Diabetes	23,0	27,9	0,82	0,051
Cirugía coronaria previa	3,1	5,1	0,60	0,081
Angioplastia previa	11,2	8,8	1,26	0,166
Antecedente de hipertensión arterial	72,0	70,0	1,03	0,455
Antecedente de tabaquismo	61,5	55,7	1,10	0,040
Historia de cardiopatía isquémica previa	46,4	38,6	1,20	0,005
Antecedente de infarto de miocardio	17,5	12,4	1,41	0,011
Antecedente EPOC	3,9	4,6	0,86	0,586
Antecedente obesidad	24,5	32,1	0,76	0,004
Enfermedad vascular periférica	2,6	4,2	0,62	0,134
Antecedente de neoplasia	1,8	4,3	0,42	0,020
Antecedente de hipotiroidismo	2,2	2,7	0,80	0,553
Antecedente de ACV	1,5	1,2	1,29	0,608
FEVI				
30%-49%	19,0	14,1	1,42	
< 30%	7,7	4,1	1,94	<0,001
Cirugía combinada	9,5	7,8	1,21	0,570
Lesión ADA proximal	49,7	53,8	0,92	0,148
Lesión ADA	74,2	68,0	1,09	0,018
Lesión tronco coronaria izquierda	9,4	7,7	1,22	0,289
Angina inestable	34,1	37,1	0,92	0,274
ICC				
Pasada	9,4	5,1	1,84	<0,001
Actual	8,1	5,9	1,38	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.; ACV: accidente cerebro vascular.; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.; ADA: arteria descendente anterior.; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

Supervivencia libre de evento combinado

La proporción de pacientes que presentó el evento combinado (fallecimiento o nuevo procedimiento de revascularización) a cuatro años fue de 20,7% (558/2.696) en los controles y 18,8% en los pacientes en programa (253/1.348).

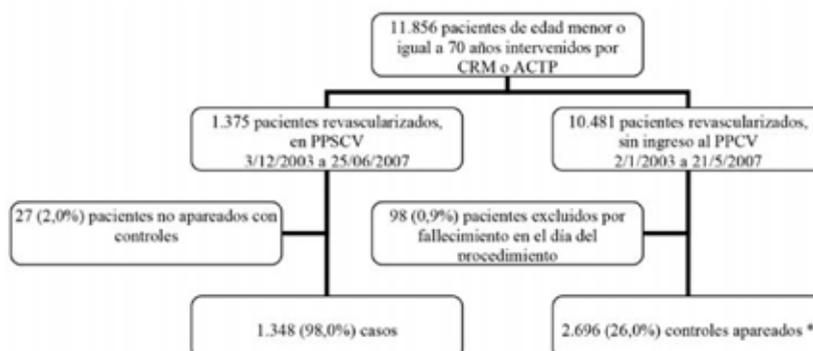
La tabla 6 y la figura 3 muestran la supervivencia libre del evento combinado. Esta fue significativamente mayor en los pacientes en PPSCV respecto a los controles, $p = 0,028$, HR = 0,832 (0,71-0,98).

Discusión

Este estudio permitió demostrar la efectividad en nuestro país de un programa de prevención secundaria con las características descritas. La implementación del programa se asoció a una disminución de 17% de la incidencia del evento combinado a los cuatro años de seguimiento. Se asoció, además, a una disminución de 38% en la mortalidad en los pacientes del subsector público. Una evaluación previa en este mismo estrato mostró un descenso temprano de la mortalidad a los 28 meses de seguimiento⁽³⁾, efectividad que se mantuvo en el mismo sub-grupo de pacientes a los cuatro años de seguimiento.

Tabla 3. Supervivencia hasta el fallecimiento en los pacientes en programa y los controles apareados.

Grupo	6 meses %	1 año %	2 años %	3 años %	4 años %	Valor p
Controles n=2.696	97,9	97,0	95,3	93,4	91,5	0,105
	(97,8-98,1)	(96,8-97,2)	(95,1-95,6)	(93-93,8)	(91-92)	
Programa n=1.348	98,8	98,1	96,3	94,9	92,7	
	(98,7-98,9)	(97,9-98,2)	(96-96,6)	(94,5-95,3)	(92,1-93,3)	
Total n=4.044	98,2	97,4	95,6	93,9	91,9	
	(98,1-98,3)	(97,2-97,5)	(95,4-95,8)	(93,6-94,2)	(91,5-92,3)	

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes ingresados al estudio.

* Se aparearon dos controles para cada caso.

El análisis de la eficacia de un programa de prevención, considerando como medida de resultado el tiempo hasta el nuevo procedimiento o la muerte, presenta algunas dificultades metodológicas. En primer lugar, los eventos nuevo procedimiento y muerte son entidades competitivas, ya que el nuevo procedimiento puede prolongar la vida y la muerte no permite la ocurrencia de un nuevo procedimiento. Dependiendo de su frecuencia, el efecto competitivo de un evento sobre el otro puede ser significativo. Por ello, la información de la supervivencia requiere de un análisis de riesgo competitivo⁽¹⁹⁾.

En segundo lugar, el estudio de la eficacia de un programa de prevención requiere la comparación con sujetos control que no hayan recibido la intervención de un programa similar. Dicha comparación requiere, además, el ajuste o la estratificación por otras variables de confusión que podrían conducir a la presencia de sesgos en el análisis. Una estrategia para la corrección del efecto de variables de confusión es la técnica estadística de apareamiento por puntajes de propensión⁽¹³⁾.

En este estudio se utilizaron las técnicas estadísticas de riesgo competitivo y apareamiento por puntaje de propensión, permitiendo obtener una mayor validez en los resultados.

Suaya y colaboradores reportaron 34% de disminución de la mortalidad aplicando la técnica estadística de apareamiento por puntaje de propensión a cinco años de seguimiento⁽²⁰⁾. El estudio incluyó a pacientes coronarios, ingresados por infarto agudo de miocardio, angina estable o revascularización, de edad igual o mayor a 65 años incorporados a un programa de rehabilitación cardíaca que incluyó ejercicio, control lipídico, de peso y manejo del estrés. Se observó, además, mayor impacto en pacientes que recibieron mayor número de sesiones de rehabilitación y solo 12,2% de la cohorte participó de una o más sesiones. Estos resultados son consistentes con los publicados en poblaciones de pacientes de menor edad y con los observados en los pacientes procedentes del subsector público en nuestro estudio. Asimismo, Murchy y colaboradores reportaron una disminución en la mortalidad global y en la ocurrencia de eventos coronarios a cuatro años de iniciada la intervención⁽⁹⁾. El mismo grupo

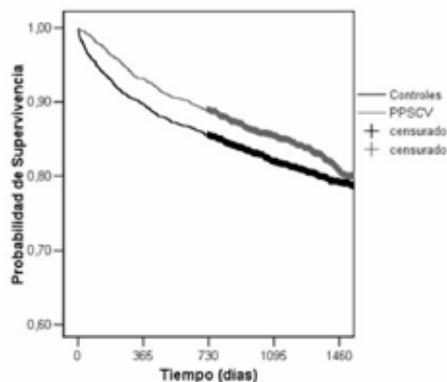
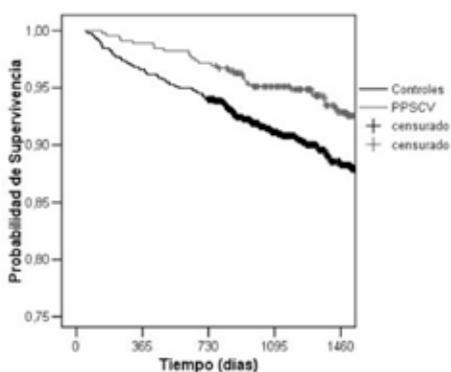
evaluado a los diez años no evidenció diferencias entre los dos grupos (programa y atención habitual), aunque una limitación de este estudio fue el cruzamiento de pacientes entre los grupos luego del año de intervención⁽²¹⁾.

Tabla 4. Supervivencia según subsector de asistencia.

Grupo		6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años
		%	%	%	%	%
Público	Controles n=914	98,5	96,6	94,1	91,1	88,5
		98,3-98,6	96,2-96,9	93,5-94,6	90,3-91,9	87,4-89,6
	Programa n=457	99,6	98,9	97,2	95,1	93,2
		99,4-99,7	98,7-99,1	96,7-97,6	94,4-95,7	92,2-94
	Total n=1.371	98,8	97,4	95,1	92,5	90,2
		98,7-99	97,1-97,6	94,7-95,5	91,9-93	89,4-90,9
Privado	Controles n=1.782	97,6	97,2	96	94,6	93
		97,4-97,8	97-97,4	95,7-96,2	94,2-94,9	92,5-93,4
	Programa n=891	98,4	97,6	95,8	94,8	92,5
		98,2-98,6	97,4-97,9	95,4-96,2	94,3-95,3	91,6-93,3
	Total n=2.673	97,9	97,3	95,9	94,6	92,9
		97,8-98,0	97,2-97,5	95,7-96,1	94,3-94,9	92,5-93,3

Figura 2. Supervivencia de pacientes pertenecientes al subsector público.

Figura 3. Supervivencia libre del evento combinado.



El estudio MIRVAS demostró que un tratamiento integral e intensivo de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes en prevención secundaria redujo la morbimortalidad a tres años de seguimiento⁽²²⁾.

Por otra parte, el metaanálisis publicado por Clark y colaboradores mostró que estos programas mejoran el proceso de atención, la calidad de vida y reducen la recurrencia de infarto

de miocardio a 12 meses de la intervención. El beneficio observado en la supervivencia varió en función del tiempo de seguimiento. La reducción de la mortalidad no fue significativa en los primeros 12 meses, pero ya a los 24 meses hubo un descenso significativo de 47%, descenso que se mantuvo a los cinco años⁽²³⁾.

Tabla 5. Supervivencia libre de nuevo procedimiento de revascularización.

Grupo	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	Valor p
	%	%	%	%	%	
Controles n=2.696	95	92,5	89,7	87,7	86,6	0,16
	94,7-95,3	92,2-92,9	89,2-90,2	87,1-88,3	85,9-87,3	
Programa n=1.348	97,4	95	92,3	90,2	87,6	
	97,2-97,6	94,5-95,3	91,7-92,8	89,4-90,8	86,6-88,5	
Total n=4.044	95,8	93,3	90,6	88,5	86,9	
	95,6-96	93,1-93,6	90,2-91	88,1-89	86,4-87,5	

Tabla 6. Supervivencia libre de evento combinado.

Grupo	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	Valor p
	%	%	%	%	%	
Controles n=2.696	93,1	89,8	85,6	82	79,3	0,028
	92,8-93,5	89,3-90,3	84,9-86,2	81,2-82,9	78,2-80,3	
Programa n=1.348	96,4	93,2	88,9	85,7	81,2	
	96,1-96,7	92,7-93,7	88,2-89,7	84,6-86,6	79,7-82,6	
Total n=4.044	94,2	90,9	86,7	83,2	80	
	94-94,5	90,5-91,3	86,2-87,2	82,6-83,9	79,1-80,8	

Aún no está claro cuál debe ser la combinación óptima respecto a los componentes de estos programas. Este metaanálisis no mostró resultados diferentes según el tipo de intervención, se trate de aquellos que incorporaron educación, consejo sobre el control de los factores de riesgo vascular y ejercicio supervisado, aquellos que incluyeron educación o consejo sobre factores de riesgo pero no incluyeron ejercicio supervisado y aquellos que solo incluyeron ejercicio estructurado. En ese sentido, una de las características del programa del FNR fue la alta frecuencia de contactos, la intervención no limitada y el abordaje multidisciplinario. Esta modalidad puede haber contribuido al aumento de la supervivencia libre del evento combinado. No se evaluó en este estudio si dichas variables se asociaron a los resultados observados. Si bien la intervención sin límite de finalización pudo ser un componente valorado como positivo, limita el ingreso de nuevos pacientes por saturación de los programas.

Las dos evaluaciones realizadas fueron consistentes en cuanto a mostrar una reducción en la mortalidad en los pacientes provenientes del subsector público de asistencia respecto a los controles, diferencia no observada entre los pacientes del subsector privado y sus controles. El impacto de los programas de prevención secunda-

ria depende del perfil de riesgo de los pacientes, de las características de la asistencia habitual y del tiempo de seguimiento^(11,23). Cuanto mayor el riesgo basal y menos intensiva la estrategia de prevención que recibe el grupo control, mayor será el beneficio del programa. En este sentido es de destacar que el perfil de riesgo fue diferente entre las poblaciones procedentes de los subsectores público y privado (tabla 2), a expensas de mayor riesgo en la primera. Por otra parte, probablemente el programa optimizó más la accesibilidad al seguimiento y a la medicación en los pacientes del subsector público. Además, la metodología utilizada fue adaptada por los diferentes equipos en los programas satélites. Estas adaptaciones pudieron generar, en algunos casos, que la intervención del programa en el subsector privado no se alejara significativamente de la asistencia habitual. Es esperable además que en este subsector los pacientes tengan una mayor accesibilidad a las estrategias de prevención.

Por otra parte, la incidencia de nuevos procedimientos en los pacientes del programa fue menor durante el seguimiento, si bien esta diferencia no fue significativa. Los resultados del análisis de riesgo competitivo nos permiten afirmar, además, que la reducción significativa de la mortalidad en el PPSCV no fue a expensas de un mayor número de nuevos procedimientos cardiovasculares.

Conclusiones

El PPSCV del FNR fue eficaz en disminuir la ocurrencia del evento combinado (muerte o nuevo procedimiento) en toda la población así como en disminuir la mortalidad global a corto y mediano plazo en el grupo de pacientes del subsector público.

La evidencia publicada a nivel internacional y nuestros resultados justifican la implementación de programas de prevención secundaria cardiovascular a mayor escala.

El desafío es definir la mejor estrategia respecto a la duración y el tipo de intervención que permita mejorar la accesibilidad a este tipo de programas.

Abstract

Background: secondary prevention programs for patients with heart disease reduce mortality, the risk of recurrence of coronary events and improve the quality of life. The Fondo Nacional de Recursos (National Resources Fund) implemented a program for patients who underwent coronary revascularization.

Objective: to compare survival and the incidence of a new revascularization in patients included in this program with a cohort control.

Method: the intervention cohort was made up by the patients who underwent revascularization from December, 2003, through June 2007 and were around 70 years old. The cohort control was made up by the patients who underwent revascularization from January, 2003 through May, 2007 and received conventional treatment. Two controls were matched to each case by means of a propensity score matching, stratification being based on health-care and revascularization procedure subsectors. Death, new revascularization or a combination of both events in a four years term were studied. Survival was analysed through the Kaplan-Meier, stratified Cox regression and competitive risk analysis methods. **Results:** 1.348 patients were admitted and they were matched with 2.696 controls. Both cohorts evidenced a good matching. Survival free of the combined event (death or new revascularization) within a four years term was 81.2% and 79.3% in the program and control groups respectively (HR = 0.83, p = 0.028). Survival in patients of the public sector was 93.2% and 88.5% in the program and control groups respectively (HR = 0.62, p = 0.023).

Conclusion: the program was effective in terms of reducing the occurrence of combined events in the entire population, as well as in reducing global mortality in the short and mid-term in the group made up by patients of the public sub-sector.

Resumo

Antecedentes: os programas de prevenção secundária cardiovascular diminuem a mortalidade, a recorrência de eventos coronários e melhoram a qualidade de vida. O Fondo Nacional de Recursos implementou um programa para pacientes revascularizados coronários.

Objetivo: comparar a sobrevida e a incidência de uma nova revascularização em pacientes incluídos no programa com um grupo controle.

Material e método: o grupo intervenção estava constituído por pacientes revascularizados entre dezembro de 2003 e junho de 2007, com 70 anos ou menos. O grupo controle foi seleccionado entre os pacientes revascularizados entre janeiro de 2003 e maio de 2007 que receberam atenção convencional. Os pacientes do grupo controle foram associados a cada caso utilizando um "propensity score" estratificando segundo o subsector de assistência e procedimento de revascularização. Foram estudados os eventos morte, nova revascularização ou a combinação de ambos a quatro anos. A sobrevida foi analisada utilizando análise de Kaplan-Meier, regressão de Cox estratificada e risco competitivo.

Resultados: Foram incluídos 1.348 pacientes associados a 2.696 controles. Ambos grupos mostraram uma boa associação. A sobrevida livre do evento combinado (morte ou nova revascularização) a quatro anos foi de 81,2% e 79,3% nos grupos programa e controle respectivamente (HR = 0,83, p = 0,028). A sobrevida nos pacientes do setor público foi de 93,2% e 88,5% no grupo programa e controle respectivamente (HR = 0,62, p = 0,023).

Conclusão: o programa foi eficaz para reduzir a ocorrência do evento combinado em toda a população como também para diminuir a mortalidade global a curto e médio prazo no grupo de pacientes do subsector público.

Bibliografía

1. **Organizacion Mundial de la Salud.** Enfermedades cardiovasculares: nota descriptiva, marzo 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>. [Consulta: 2 de octubre de 2012].
2. **Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.** Área de Epidemiología y Estadística. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el Uruguay 2010. Montevideo: CHSC, 2010. Disponible en: <http://www.cardiosalud.org/publicaciones/mortalidad-2010.pdf>. [Consulta: 2 de octubre de 2012].
3. **Gambogi R, Debenedetti A, Albornoz H, González M, Scarpitta C, Ketzoian C, et al.** Programa de seguimiento: cirugía de revascularización coronaria. Publicación interna del Fondo Nacional de Recursos distribuida entre las Instituciones de Medicina Altamente Especializada. Montevideo: FNR, s.d.
4. **Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group.** Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373(9667):929-40.
5. **Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles JM.** Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice. *BMJ* 1998; 316(7142):1430-4.
6. **DeBusk RF, Miller NH, Superko HR, Dennis CA, Thomas RJ, Lew HT, et al.** A case-management system for coronary risk factor modification after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1994; 120(9):721-9.
7. **Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH.** Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001; 87(7):819-22.
8. **McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW.** Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001; 323(7319):957-62.
9. **Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, Simpson JA, Thain J.** Secondary prevention clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomized controlled trial in primary care. *BMJ* 2003; 326(7380):84.
10. **Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, et al; EUROACTION Study Group.** Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9629):1999-2012.

11. **Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, et al; GOSPEL Investigators.** Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008; 168(20):2194-204.
12. **Gambogi R, Baldizzoni M, Alborno H, Ketzoian C, Cabrera M, Saona G, et al.** Prevención secundaria en pacientes revascularizados coronarios en Uruguay: descripción de un programa, evaluación del control de los factores de riesgo y efecto en la mortalidad. *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22(2):59-69.
13. **Rosenbaum PR, Rubin DB.** The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70(1):41-55.
14. **Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T.** Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006; 163(12):1149-56.
15. **Austin PC, Grootendorst P, Anderson GM.** A comparison of the ability of different propensity score models to balance measured variables between treated and untreated subjects: a Monte Carlo study. *Stat Med* 2007; 26(4):734-53.
16. **Painter J.** SPSS Propensity Matching Program. North Carolina, US: University of North Carolina, 2008. Disponible en: <http://www.unc.edu/~painter/>. [Consulta: 19 de enero de 2009].
17. **Schemper M, Smith TL.** A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996; 17(4):343-6.
18. **Gray RJ.** A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Statist* 1988; 16:1141-54.
19. **Pintilie M.** Introduction in competing risks: a practical perspective. Chichester, UK: Wiley & Sons, 2007.
20. **Suaya JA, Stason WB, Ades PA, Normand SL, Shepard DS.** Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1):25-33.
21. **Rubinshtein R, Miller TD, Williamson EE, Kirsch J, Gibbons RJ, Primak AN, et al.** Detection of myocardial infarction by dual-source coronary computed tomography angiography using quantitated myocardial scintigraphy as the reference standard. *Heart* 2009; 95(17):1419-22.
22. **Moreno Palanco MA, Ibáñez Sanz P, Ciria de Pablo C, Pizarro Portillo A, Rodríguez Salvanés F, Suárez Fernández C.** Impacto de un tratamiento integral e intensivo de factores de riesgo sobre la mortalidad cardiovascular en prevención secundaria: estudio MIRVAS. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(3):179-85.
23. **Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA.** Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143(9):659-72.



6. Normativas para medicamentos de alto costo

Experiencia del Fondo Nacional de Recursos con rituximab e imatinib: desarrollo, resultados e impacto en la asistencia médica en Uruguay

Autores:

Dr. Pablo Juan Muxí Martínez, Dr. Fernando Correa Yackes,
Dr. Henry L. Albornoz da Silva, Dr. Lem Pedro Martínez Queirolo,
Dr. Abayubá Perna Ramos

Archivo Medicina Interna Marzo 2014; 36 (Supl 1): S01-S21

Premio como mejor trabajo original de esa revista
Gran Premio Nacional - Academia Nacional de Medicina, agosto de 2012

Normativas para medicamentos de alto costo

Experiencia del Fondo Nacional de Recursos con Rituximab e Imatinib

Resumen

Arch Med Interna 2014 36 (Supl. 1):01-21

El Fondo Nacional de Recursos es una persona pública no estatal que brinda cobertura financiera a procedimientos de medicina altamente especializada, fue creado por ley en el año 1979 para brindar dichas prestaciones con equidad y con la máxima calidad, asegurando su sustentabilidad. En el año 2004, el Fondo Nacional de Recursos decidió iniciar la cobertura financiera de dos medicamentos de alto costo para patologías con indicación de técnicas financiadas por la institución y que en ese momento no estaban incluidos en la canasta básica de prestaciones de las instituciones de asistencia sanitaria. Esto generaba una inequidad en el acceso a las mismas. Con la evidencia científica disponible hasta ese momento, decidió iniciar la cobertura financiera de rituximab e imatinib para el tratamiento del linfoma no Hodgkin B y de la leucemia mieloide crónica, respectivamente. Se describe en esta publicación las bases científicas que avalaron las normativas de cobertura, el desarrollo de las mismas y la metodología de trabajo utilizada para su implementación. Se analiza los resultados obtenidos con estas dos normativas, el impacto generado en la asistencia y su rol como modelo para la cobertura de otros medicamentos de alto costo. De dicho análisis surge que las normativas de cobertura del imatinib y el rituximab brindaron la posibilidad del uso universal y equitativo de estas drogas y mejoraron la calidad de asistencia de las patologías contempladas. En los pacientes tratados se obtuvieron resultados comparables con los estándares internacionales. La supervivencia a dos años en linfomas no Hodgkin agresivos fue 74,7%, en linfomas no Hodgkin indolentes fue 88,4% y en leucemia mieloide crónica fue 92,7%. Las normativas sirvieron además como modelo operativo para la implementación de la cobertura financiera de otros medicamentos de alto costo generando un impacto en la medicina nacional. En el año 2011 el Fondo Nacional de Recursos dio cobertura financiera para medicamentos de alto costo a más de 1500 pacientes, estas prestaciones constituyeron aproximadamente el 30% del presupuesto anual de la institución.

Palabras clave: Linfomas no Hodgkin, leucemia mieloide crónica, rituximab, imatinib, financiamiento, gestión, medicamentos de alto costo, normativa, calidad asistencial, supervivencia.

Abstract:

Arch Med Interna 2014 36 (Supl. 1):01-21

The National Resource Fund is a non-state legal entity that provides financial coverage to highly specialized medical procedures; it was created by law in 1979 to provide such care with equality and the best quality, while ensuring sustainability. In 2004, the National Resource Fund decided to start providing financial coverage for two high-cost medications for conditions with techniques funded by the agency, which at the time were not included in the core listing of care of the health care centers. that led to inequity in people's access to such care. With the scientific evidence available at the time, the Fund decided to start covering rituximab and imatinib for the treatment of non Hodgkin B lymphoma and chronic myeloid leukemia, respectively. this paper describes the scientific grounds that supported the coverage regulations, their development and the methodology applied for their implementation. We discuss the results obtained with these two regulations, their impact on care and their role as a model for coverage of other high-cost drugs. Based on the analysis, it becomes apparent that the regulations for coverage of imatinib and rituximab made it possible to provide universal and equitable administration of these drugs and improved the quality of care of the above conditions. the results observed in the patients treated were consistent with international standards. two-year survival of aggressive non-Hodgkin lymphomas was 74.7%, in smoldering non-Hodgkin lymphomas was 88.4% and chronic myeloid leukemia was 92.7%. the regulations also acted as an operative model for the implementation of financial coverage of other high-cost drugs, impacting the country's medicine. In 2011 the National Resource Fund provided financial coverage to pay for high cost medicine of over 1,500 patients, which accounts for about 30% the agency's annual budget.

Key words: Non Hodgkin lymphoma, chronic myeloid leukemia, rituximab, imatinib, funding, management, high cost drugs, regulations, quality of care, survival.

Abreviaturas y siglas

BL	Abelson proto-oncogen.
ASSE	Administración de Servicios de Salud del Estado.
BCCA	Agencia del Cáncer de la Columbia Británica.
BCR	ABL.
BCR	Breakpoint cluster region.
CHLCC	Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona.
CHOP-R	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona y Rituximab.
CHVP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona.
CLSG	Grupo de Estudio Alemán de Linfoma de bajo grado.
CV	Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona.
DE	Desvío estándar.
DHAP	Dexametasona, Citarabina y Cisplatino.
EE	Error estándar
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group.
ESHAP	Etopósido, Hidrocortisona, Citarabina y Cisplatino.
FCM	Fludarabina, Ciclofosfamida y Mitoxantrona.
FLIPI	Índice Pronóstico Internacional para Linfomas Foliculares.
FNR	Fondo Nacional de Recursos. FONASA Fondo Nacional de Salud.
GELA	Grupo de Estudio de Linfomas del Adulto.
IAMC	Instituciones de Asistencia Médica Colectiva.
ICE	Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido.
IHQ	Inmuno-Histo-Química.
INF	Interferón.
IPI	Índice Pronóstico Internacional.
IRIS	International Randomized Study of Interferon and STI571
LDGCB	Linfoma Difuso a Grandes Células B.
LF	Linfoma Folicular.
LMC	Leucemia mieloide crónica.
LNH	Linfomas no Hodgkin.
MAC	Medicamentos de Alto Costo.
MACOP-B	Metotrexate, Bleomicina, Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona.
m-BACOD	Metotrexate, Bleomicina, Ciclofosfamida, Vincristina y Dexametasona.
MCP	Mitoxantrona, Clorambucil y Prednisona.
MSP	Ministerio de Salud Pública.
OMS	Organización Mundial de Salud.
P25	Percentil 25.
P75	Percentil 75.
Ph+	Cromosoma Philadelphia Positivo.
PQT	Poliquimioterapia.
ProMACE-CytaBOM	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etopósido, Bleomicina, Vincristina, Metotrexate y Prednisona.
R	Rituximab
RC	Respuesta Citogenética Completa.
R-CVP	Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona.
RM	Respuesta Citogenética Mayor.
RMM	Respuesta Molecular Mayor.

SG	Supervivencia Global.
TFT	Tiempo al fracaso del tratamiento.
UDELAR.	Universidad de la República

Introducción

El **Fondo Nacional de Recursos (FNR)** es una persona pública no estatal que brinda cobertura financiera a procedimientos de medicina altamente especializada para toda la población, sin distinciones^(1,2).

La Facultad de Medicina de la Universidad de la República, definió a la medicina altamente especializada como aquella que requiere una gran concentración de recursos humanos y materiales para un escaso número de pacientes en los que está en juego el pronóstico vital o funcional, articulados en forma tal que permitan obtener la excelencia asistencial^(1,2).

El **FNR comenzó a funcionar el 1o de diciembre de 1980** en aplicación del decreto-ley N° 14.897 de 23 de mayo de 1979 y su decreto reglamentario. Se estableció un órgano colegiado encargado de su administración, la Comisión Honoraria Administrativa. El marco normativo fue modificado posteriormente con la aprobación de la ley 16.343 de 24 de diciembre de 1992^(1,2).

La nueva ley modificó la conformación de la Comisión Honoraria Administradora incrementando la representación del sector privado y estableció la cobertura de tratamientos en el exterior cuando se cumplen determinadas condiciones. La misión del Fondo Nacional de Recursos es otorgar financiamiento a prestaciones médicas altamente especializadas, de demostrada efectividad, permitiendo que las mismas estén disponibles con EQUIDAD para toda la población del país. Asegurando que se realicen con el máximo de CALIDAD y en condiciones de SUSTENTABILIDAD económica y financiera⁽¹⁾.

Equidad, eficacia, efectividad y eficiencia, las que, junto a la calidad, han sido los criterios más utilizados para evaluar los sistemas de salud (3).

La equidad es ofrecer similar recurso frente a la misma necesidad. Su primera condición es garantizar igual accesibilidad para todos. No es sólo una relación numérica ya que implica acceso a procedimientos efectivos y de igual calidad. La eficacia mide el efecto de una técnica o procedimiento utilizado en condiciones ideales. Se emplea para definir la probabilidad de que un individuo se beneficie de la aplicación de una tecnología sanitaria.

La efectividad se orienta en el mismo sentido pero bajo condiciones reales de aplicación de la tecnología (sus resultados tienen limitada su validez externa y no pueden ser generalizados).

Siguiendo esta terminología, se ha definido la calidad como la reducción de las diferencias entre eficacia y efectividad atribuible a la atención médica.

La eficiencia es la relación existente entre los recursos destinados a una intervención sanitaria y la efectividad de la misma.

Los **objetivos del Fondo Nacional de Recursos** son los siguientes (2):

- Permitir el acceso equitativo de toda la población del país a un conjunto de técnicas médicas de alta especialización, asegurando su financiamiento
- Evaluar la calidad de la atención que se brinda a los pacientes, controlando los procesos y los resultados de los actos financiados.
- Mejorar la eficiencia del sistema mediante la aplicación de metodologías de análisis de costos
- Administrar la atención de pacientes en el exterior en los casos en que ese extremo se justifique, de acuerdo a los criterios establecidos en el marco normativo aplicable
- Contribuir al mejoramiento de la calidad de vida de los uruguayos y abatir la demanda de tratamientos, mediante la aplicación de programas preventivos y la difusión de hábitos saludables
- Apoyar el desarrollo y el conocimiento de la medicina basada en evidencias mediante actividades de capacitación, aporte de estudios, evaluaciones y guías para la práctica clínica

Beneficiarios

Todas las personas que acrediten su residencia en el país tienen derecho a la cobertura del Fondo Nacional de Recursos si reúnen alguna de las siguientes condiciones: poseer Carné de Asistencia otorgado por la Administración de Servicios de Salud del Estado como usuario del sistema público, ser beneficiario del Fondo Nacional de Salud (Seguridad Social) o ser afiliado de una Institución de Asistencia Médica o Seguro Integral como aportante individual.

En suma: toda la población del país que cuente con cobertura formal de salud, es beneficiaria del Fondo Nacional de Recursos.

Acceso

El médico tratante del paciente en el Hospital o Institución de Asistencia Médica Colectiva (IAMC) donde el mismo se asiste, puede realizar la indicación de tratamientos que son cubiertos por el FNR y la remite a la Dirección Técnica de dicho prestador de salud.

El prestador integral de salud se hace cargo de presentar ante el FNR la solicitud de cobertura acompañada de la documentación correspondiente para que sea estudiada en base a los protocolos y guías de tratamiento vigentes.

Una vez estudiada y analizada la solicitud en el FNR, se adopta una resolución evaluando la pertinencia de la solicitud en todos sus aspectos, en función del marco normativo vigente.

La resolución adoptada, se comunica a la institución de asistencia (prestador integral) y al médico tratante, tanto si la misma es aceptada, rechazada o se solicita información adicional.

La comunicación se realiza a través de una nota firmada por uno de los técnicos del FNR, de tal manera que la misma pueda ser incorporada a la historia clínica del paciente.

El proceso de autorización de cobertura de actos del FNR y el sistema informático que lo respalda, se encuentran en este momento en un nivel significativo de consolidación y constituye un modelo de gestión clínica relevante en nuestro medio, con una buena articulación de los componentes médicos y administrativos.

El funcionamiento de este sistema sitúa al Uruguay entre los países en el mundo que más han avanzado en solucionar el acceso de toda su población a la medicina de alto costo. Se trata de un sistema solidario, que posibilita la atención de todas las personas, sin tener en cuenta su procedencia, que ha crecido y se ha desarrollado gracias al esfuerzo mancomunado del sector público y privado.

¿Cómo se financia?

El Fondo Nacional de Recursos recibe los recursos que vuelcan diversas instituciones:

- El aporte del Estado para cubrir la atención de los habitantes con cobertura a través del Ministerio de Salud Pública ASSE
- El aporte de los Entes autónomos, Servicios Descentralizados y Administraciones Departamentales para cubrir la atención de aquellas personas cuya asistencia se encuentra directamente a su cargo
- El aporte del Fondo Nacional de Salud (FONASA) por todas las personas que tienen cobertura de salud a través de la Seguridad Social
- El aporte de las IAMC, que transfieren el aporte mensual de sus afiliados individuales
- El producido de impuestos que se aplican a determinados juegos de azar previstos especialmente por la ley

El FNR y los medicamentos de alto costo (MAC)

Antecedentes

El problema del acceso a los medicamentos, y en particular su impacto creciente sobre las finanzas de los sistemas de salud, se ubica entre los de alta prioridad en buena parte de los países del mundo. A una situación histórica de inequidad, se suma actualmente la irrupción de una nueva generación de medicamentos con una efectividad que todavía es objeto de debate y cuyo elevadísimo costo es una amenaza grave para la estabilidad de los sistemas y la sustentabilidad de las políticas(4). Estos nuevos medicamentos presentan algunas características que ameritan ser consideradas.

En primer lugar, son drogas dirigidas al tratamiento de enfermedades de baja prevalencia pero que implican un alto riesgo de vida para los pacientes que las padecen. Estos, además, suelen ser jóvenes lo que incrementa el significado social del problema y vuelve a los sistemas de salud muy vulnerables a las presiones.

Un segundo aspecto, en general poco difundido, es que los medicamentos en cuestión son de incorporación muy reciente y, si bien han superado formalmente las etapas de investigación (ensayos clínicos fase III) que habilitan su registro por parte de las agencias regulatorias, la experiencia todavía es escasa para poder afirmar cuál es la ganancia de vida que otorgan y en qué condiciones de calidad.

La literatura disponible suele anunciar beneficios en términos de eficacia pero los seguimientos todavía son cortos (evaluación de la efectividad, estudios de fase IV y de evaluación económica).

Una tercera característica de estas nuevas drogas que también debe ser tenida en cuenta es que existen estrategias de comunicación e implantación de gran despliegue, desarrolladas por la industria farmacéutica en general muy relacionada con grupos restringidos de especialistas y con asociaciones de pacientes.

En el año 2004 bajo el concepto de gestionar sus propios riesgos, el FNR decidió incorporar el tratamiento medicamentoso para patologías con indicaciones de técnicas financiadas por la institución (trasplante de médula ósea)(4). El imatinib y el rituximab eran dos medicamentos de alto costo que generaban reclamos permanentes de la población a las instituciones de asistencia. El FNR decidió implementar una normativa de cobertura financiera de estas drogas.

- Rituximab para el tratamiento de linfomas no Hodgkin (LNH).
- Imatinib para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC).

La implementación de la cobertura comenzó en enero de 2005, la modalidad de trabajo fue la formación de equipo médico con asesores externos al FNR, el elaborar marco normativo de cobertura basado en la mayor evidencia disponible, estableciendo requerimientos claros sobre confirmación fehaciente de cada diagnóstico con el objetivo de lograr la mayor precisión en el mismo, obteniendo de esa manera un resultado de calidad camino hacia la excelencia.

La información recibida es incorporada al sistema informático del FNR con lo cual se genera una base de datos que permite el análisis posterior de los resultados obtenidos.

Con el transcurrir de estos años, este modelo de cobertura, con un marco normativo claro, con alcance a toda la población cubierta por el FNR, con evaluaciones periódicas de los resultados y su posterior presentación en diversos eventos científicos, ha generado un impacto en el sistema de salud en nuestro país, que llevó a un cambio en la práctica de la hemato-oncología.

Bases Técnico-Científicas

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal constituido por las porciones constantes de una inmunoglobulina humana, IgG, unida a porciones variables anti CD20 de origen murino, por este motivo es definido como un anticuerpo quimérico murino/humano. Este anticuerpo se une en forma específica al antígeno CD20 expresado en los linfocitos B, este antígeno de superficie es un marcador del linfocito B adquirido en la etapa de linfocito pre-B y presente hasta casi el final de su proceso evolutivo.

La unión del rituximab al antígeno CD20 determina lisis del linfocito B por distintos mecanismos. Además de tener acción antiapoptótica directa, tiene un mecanismo de acción indirecto a través del complemento y de la activación de la citotoxicidad celular; esto provoca una depleción de los linfocitos B que expresan el antígeno CD20 en su superficie celular. El antígeno antiCD20 con mayor o menor intensidad se expresa en el 95% de los linfomas de origen B. En el año 1997 el rituximab fue aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de los linfoma foliculares (LF) en recaída.

El rituximab se encuentra disponible en Uruguay, con registro y uso aprobado por el MSP para pacientes con LNH.

Imatinib

El mesilato de imatinib es un inhibidor selectivo y potente de las abl tirosino quinastas.

En la LMC, la traslocación recíproca 9;22 produce la unión de los genes ABL (Abelson proto-oncogene) del cromosoma 9 con el BCR (breakpoint cluster region) del cromosoma 22. Se genera así un gen quimérico llamado BCR-ABL. Esta proteína híbrida BCR-ABL tiene una potente actividad de tirosino quinasa. Las tirosino quinastas transfieren fosfato del ATP a otras proteínas que regulan los procesos celulares de duplicación, supervivencia y diferenciación. El gen quimérico BCR-ABL tiene una actividad no regulada de la tirosinoquinasa lo que lleva a una proliferación mieloide no controlada, y a una inhibición de la apoptosis y de la adhesión celular generando la LMC.

El imatinib bloquea la unión del ATP a la tirosino quinasa BCR-ABL impidiendo la transferencia de fosfatos a los residuos de tirosina. Al inhibir la fosforilación se detiene el proceso de proliferación no controlada.

El imatinib se encuentra disponible en Uruguay, con registro y uso aprobado por el MSP para pacientes con LMC.

Evidencia científica para la inclusión de la cobertura financiera de Rituximab y de Imatinib

Rituximab en linfomas no Hodgkin B

En el año 2004 el rituximab era utilizado en prácticamente cualquier tipo de linfoma de origen B; sin embargo, en las dos entidades más frecuentes, el linfoma difuso a grandes células B (LDGCB) y en el linfoma folicular (LF), era donde existían estudios científicos que demostraban el beneficio de la inmunoterapia en estas patologías. En la clasificación de la Organización Mundial de Salud ambas entidades están dentro del grupo de neoplasias de células B maduras. La prevalencia de estas dos entidades en estudios internacionales es del 30-40% de los LNH para el LDGCB y del 20-30% para los LF. En nuestro país Gualco et al publicaron una revisión de LNH del Hospital Militar, ellos encontraron que el 34,6% eran LDGCB y que el 22,1% eran LF(7).

En la clasificación de la OMS se agrupan entre los LDGCB distintas patologías, el LDGCB mediastínico, el LDGCB rico en células T, el LDGCB asociado a derrame de serosas, el LDGCB anaplásico y el LDGCB ALK+. El diagnóstico requiere un estudio patológico convencional y debe contar con técnicas de IHQ (CK-, CD45+, CD3-, CD5-, CD19+, CD20+, CD10+/-) que confirmen la entidad.

La respuesta al tratamiento y la supervivencia global de estos pacientes está determinada por distintos factores de riesgo: edad mayor a 60 años, LDH elevada, performance status ECOG igual o mayor a 2, estadio Ann Arbor III o IV, y compromiso extra-ganglionar en dos o más sitios. Con estos factores se elaboró y validó un score de riesgo, el Índice Pronóstico Internacional (IPI). Evaluado el número de factores se determinan 4 grupos de riesgo, bajo riesgo con 0-1 factor presente con una supervivencia global (SG) a 5 años de 73%, riesgo bajo-intermedio con 2 factores presentes y SG a 5 años de 51%, riesgo intermedio-alto con 3 factores presentes y una SG a 5 años de 43%, y riesgo alto con 4 o más factores presentes con una SG a 5 años de 26%. El IPI tiene una modificación en la que se ajusta el mismo en pacientes menores de 60 años(8).

Los micro-arreglos moleculares identifican 3 variedades de LDGCB, se denominan LDGCB del Centro Germinal, LDGCB de linfocitos B activados y Tipo 3. La expresión génica distinta de estas entidades sugiere distinto origen de célula B, estos 3 subtipos de LDGCB presentan un pronóstico diferente(9). Esta técnica de estudio no está disponible en nuestro país y si bien es reconocida su importancia pronóstica no forma parte del estándar de evaluación de esta entidad fuera de trabajos clínicos de investigación.

Los LF son neoplasias linfoides de curso indolente con supervivencia media estimada de 10 años. Hay tres variantes patológicas, se sub-clasifica de acuerdo al porcentaje de centroblastos por campo de alto poder; el grado I tiene de 1 a 5 centroblastos por campo y el grado II 6 a 15 centroblastos, son considerados LNH indolentes o de bajo grado de malignidad. El

grado III con más de 15 centroblastos se subdivide en IIIa (con centrocitocitos) y IIIb (sin centrocitocitos) y es un LNH de curso agresivo.

La alteración citogenética característica de estos linfomas es una t (14; 18), está presente en el 90% de los casos y genera un re-arreglo BCL2-IGH. El estudio de IHC sue le mostrar sobre-expresión BCL2, CD19+, CD20+, CD5-, CD23-/+ , bcl2++, CD10+.

En pacientes con LF se evaluó y validó un índice pronóstico, el FLIPI. Los 5 factores de riesgo utilizados para este índice pronóstico son: edad mayor a 60 años, hemoglobina menor a 12 g/dl, LDH elevada, estadio de Ann Arbor III/IV, y compromiso de 5 o más regiones ganglionares. Se considera FLIPI de bajo riesgo si hay 1 factor o menos, en este caso la SG a 5 años es de 91% y a 10 años de 71%, un FLIPI de riesgo intermedio lo define la presencia de 2 factores de riesgo, esto pronostica una SG a 5 años de 78% y a 10 años de 51% y un FLIPI de riesgo alto es cuando el paciente se presenta con 3 o más factores de riesgo, esto implica un pronóstico de SG a 5 años de 53% y a 10 años de 36%. El FLIPI fue inicialmente evaluado en pacientes tratados con PQT, luego fue validado con la asociación de rituximab(10,11).

Linfoma Difuso a grandes células B (LDgCB) y Linfoma Folicular Grado III, evidencia científica que avalaba el uso de Rituximab en el año 2004

Tratamiento al debut de la enfermedad

Fisher RI et al en el año 1994 demostraron que no había diferencias significativas de resultados entre las distintas combinaciones de drogas quimioterápicas como CHOP, mBACOD, ProMACE-CytaBOM y MACOP-B para el tratamiento de pacientes con LNH de grado intermedio o alto. Desde entonces el CHOP pasó a ser el estándar para el tratamiento de estos linfomas(12).

En el año 2004 los estudios GELA, Intergroup US, y MInT, demostraron beneficio de asociar rituximab al CHOP en el tratamiento de los LDGCB en lo referido a supervivencia libre de enfermedad o de progresión así como en supervivencia global. En los años siguientes estos estudios confirmaron los resultados y junto a otros estudios como el RICOVER-60, y el HO-VON/NORDIC detallaron el beneficio en distintos sub-grupos de edad y riesgo(13-18).

El estudio del GELA fue el primero en demostrar impacto en respuesta completa, supervivencia global y en supervivencia libre de eventos con la asociación de rituximab al CHOP. Pacientes entre 60 y 80 años con diagnóstico de LDGCB, estadio II, III, IV fueron elegidos y aleatorizados para recibir CHOP por 8 series o CHOP asociando rituximab 375 mg/m² (CHOP-R) en el día uno de cada serie por un total de 8 ciclos. Con una media de seguimiento de 24 meses la respuesta completa fue de 76% en el grupo CHOP-R contra 63% en el grupo que recibió CHOP (p = 0,005). La supervivencia libre de eventos (progresión, recaída o muerte) también fue superior en el grupo asignado a CHOP-R, 61% contra 43%, (p < 0,001). La supervivencia

global fue de 70% en el grupo con CHOP-R y de 63% en el grupo con CHOP ($p = 0,005$). Estos resultados se lograron sin diferencias significativas de toxicidad entre los dos tratamientos.¹³ Estos datos fueron actualizados sucesivamente manteniéndose la ventaja en el grupo que recibió CHOP-R(14).

El Intergroup US Study con 632 pacientes mayores de 60 años con LDGCB comparó CHOP y CHOP-R con una segunda randomización a realizar comparando mantenimiento con rituximab o seguimiento. Se demostró una ventaja en supervivencia libre de progresión ($p=0,059$) sin claro beneficio en supervivencia global, esto último se debió probablemente al uso de rituximab como mantenimiento en la segunda fase del protocolo de estudio (15).

El estudio MInT, fase III, fue realizado en pacientes menores de 60 años, estadios II-IV, IPI 0 o 1, o estadio I bulky. Con una media de seguimiento de 22 meses un reporte preliminar presentado en el congreso del ASH del año 2004 demostró beneficio en supervivencia global y tiempo a la falla del tratamiento, para el grupo con CHOP-R, 94% versus 87% ($p = 0.001$), y 76% versus 60% respectivamente, ($p >0,00001$)(16).

El estudio Ricover-60, comparó cuatro grupos, seis u ocho series de CHOP cada 14 días y seis u ocho series de CHOP 14 con rituximab asociado. Este estudio realizado en pacientes mayores de 60 años, confirmó para la inmuno-quimioterapia una ventaja en supervivencia libre de eventos y supervivencia global(17).

El Grupo Hovon-Nordic presentó en el año 2006 los resultados de un estudio aleatorio fase III en pacientes con LDGCB mayores de 65 años, el mismo comparó CHOP 14 con CHOP-R 14. Con 261 pacientes reclutados de 400 planeados el estudio fue suspendido por haberse demostrado el objetivo primario del ensayo. A dos años había una ventaja en supervivencia libre de progresión de 55% contra 33% ($p = 0,007$) para el grupo con CHOP-R 14. También el grupo con inmunoquimioterapia tuvo mejor supervivencia global(18). La Agencia del Cáncer de la Columbia Británica (BCCA) publicó en el año 2005 un estudio comparando los resultados en pacientes con LDGCB tratados 18 meses antes de la introducción del rituximab con los pacientes tratados en los 18 meses siguientes. Supervivencia libre de progresión ($p = 0,002$) y supervivencia global ($p < 0,0001$) fueron superiores en el grupo tratado luego de la introducción del rituximab. A dos años la supervivencia global en el grupo con rituximab fue 78%(19). Este trabajo no es un protocolo de investigación sino que refleja la práctica médica diaria.

En el mismo contexto el **Czech** Lymphoma Study Group, analizó los resultados en 376 pacientes menores de 60 años registrados tratados con un régimen basado en antraciclicos con o sin rituximab asociado. La supervivencia libre de progresión estimada a 2 años fue de 85,5% para el grupo con rituximab y de 66,4% para el grupo que no recibió anticuerpos monoclonales ($p = 0,0001$). La supervivencia global estimada a dos años fue 90,7% y 77,6% respectivamente ($p = 0,0007$)(20).

Con la evidencia aportada por estos estudios el CHOP-R se convirtió en el tratamiento estándar para los LDGCB en debut se enfermedad.

Tratamiento en recaída de la enfermedad

El trasplante autólogo de médula ósea en comparación con la PQT, en los pacientes con LDGCB que lograban una respuesta al tratamiento luego de una recaída, mostró un claro beneficio en respuesta, duración de la misma y supervivencia global(21). Los tratamientos aceptados de inducción eran ICE, DHAP y ESHAP, en ese momento no había ningún estudio aleatorio que valorara el impacto de la asociación del rituximab a estos 3 planes de quimioterapia, pese a eso se aceptó internacionalmente como estándar la asociación del anticuerpo monoclonal en los planes de re-inducción.

Basado en esta evidencia desde el 1 de enero de 2005 se comenzó con un protocolo para el tratamiento de los LDGCB y para los LF grado III en primera línea y recaída.

Linfoma Folicular (LF) evidencia científica que avalaba el uso de Rituximab en el año 2004

Tratamiento al debut de la enfermedad

Al inicio de la cobertura financiera del rituximab no había suficiente evidencia científica para asociarlo a la quimioterapia en el tratamiento al debut de los LF indolentes. Entre el final del año 2004 y el año 2007 distintos estudios demostraron la evidencia científica del beneficio de la inmuno-quimioterapia al debut en estos linfomas.

A diferencia de lo que ocurría con el LDGCB no había un estándar en que quimioterapia se debía asociar al rituximab en el tratamiento de estos linfomas, planes tipo CHOP, CVP y asociados a fludarabina eran igualmente aceptados.

El Grupo de Estudio Alemán de Linfomas de Bajo Grado (GLSG) comparó 4 a 6 ciclos de CHOP con o sin rituximab en primera línea en LF en estadio avanzado. La respuesta global fue de 90% para CHOP y 97% para la asociación con rituximab ($p = 0,011$). Se valoró la media de tiempo al fracaso del tratamiento (TFT) que fue de 31 meses para CHOP y no se había alcanzado para R-CHOP ($p < 0,0001$)(22).

Marcus R et al, demostraron la ventaja de R-CVP ($n = 159$) comparado con CVP ($n = 162$) en pacientes con LF avanzado; con una media de seguimiento de 30 meses todos los resultados confirmaron un beneficio en la asociación con rituximab, la tasa de respuesta fue de 80% contra 57% ($p < 0,0001$), la mediana de tiempo a la progresión 32 meses contra 15 ($p < 0,0001$) y la media del TFT 27 meses contra 7 meses ($p < 0,0001$)(23). En el año 2008 en un seguimiento de los resultados del estudio los mismos autores publicaron con una mediana de seguimiento de 4 años una diferencia en supervivencia global de 83% contra 77% ($p = 0,029$)(24).

Herold et al, compararon MCP (mitoxantrona clorambucil prednisona) con o sin rituximab. El grupo que asoció rituximab obtuvo una respuesta global del 92% contra 75% en el grupo

que solo recibió quimioterapia. ($p < 0,001$). Al igual que en los trabajos del GLSG y de Marcus R, el TFT también mostró una diferencia significativa a favor del grupo con inmuno-quimioterapia(25).

El Grupo de Estudio de los Linfomas (GELA), comparó en 359 pacientes, CHVP + Interferón con o sin rituximab asociado. Se evaluó en una población de LF avanzados en debut de la enfermedad. Se obtuvo una diferencia significativa en tasa de respuesta 94% contra 85% ($p = 0,001$), remisión completa y remisión completa no confirmada(26).

Analizando un meta-análisis de 7 trabajos con 1943 pacientes con linfomas indolentes el grupo Cochrane de hemopatías malignas concluyó que los pacientes tratados con rituximab y quimioterapia tuvieron mejor supervivencia global (riesgo relativo de mortalidad = 0,65; IC 95%: 0,54 a 0,78) respuesta global (riesgo relativo de respuesta tumoral = 1,21; IC 95%: 1,16 a 1,27), y de control de enfermedad (riesgo de evento de enfermedad = 0,62; IC 95%: 0,37 0,98) que los pacientes que solo recibieron poliquimioterapia(27).

Tratamiento en recaída de la enfermedad

El primer estudio que demostró la ventaja de asociar rituximab a los LF en recaída fue realizado por el German LowGrade Lymphoma Study Group. Este estudio fue realizado en pacientes con LF o linfomas del Manto en recaída o resistencia. Se demostró ventaja en remisión completa y SG con el agregado de Rituximab a un plan de PQT con Fludarabina, Ciclofosfamida y Mitoxantrona (FCM). En el sub-grupo de LF la ventaja de remisión completa fue de 94% contra 70% para los pacientes que recibieron rituximab asociado. A 2 años la SG estimada para el grupo que recibió rituximab fue de 90% contra 70% en el grupo que solo recibió quimioterapia(28).

Basado en esta evidencia desde el 1º de enero de 2005 se comenzó con un protocolo para el tratamiento de los LF en recaída y luego con los trabajos publicados en el año 2006 se incorporó el tratamiento con rituximab al debut.

Imatinib en leucemia mieloide crónica

En la clasificación de la OMS de los tumores de origen hematopoyético y linfoide, la leucemia mieloide crónica (LMC) está dentro del grupo de las neoplasias mieloproliferativas. Este síndrome mieloproliferativo crónico, tiene un marcador citogenético el Cromosoma Philadelphia t(9;22) que determina un rearrreglo molecular, que forma el gen quimérico BCR-ABL, este gen quimérico formado tiene una actividad de tirosino quinasa no regulada que lleva a la proliferación mieloide. Hay distintas isoformas del gen quimérico BCR-ABL, la más frecuente es la p210 pero se describen también la p190 fundamentalmente en las leucemias agudas linfoblásticas y la p230.

La historia natural de esta enfermedad sin tratamiento cursa por tres fases. La fase crónica, la fase acelerada y la fase blástica. La fase crónica es la forma de presentación habitual de la enfermedad, se caracteriza por hiperleucocitosis con mielema sin aumento del número de

blastos en sangre o médula ósea, suele asociar una esplenomegalia y ocasionalmente síntomas constitucionales. La fase acelerada se diagnostica por: 1) persistencia o aumento de la leucocitosis ($> 10 \times 10^9/L$) y/o la esplenomegalia que no responden al tratamiento, 2) persistencia de trombocitosis ($> 1000 \times 10^9/L$) bajo tratamiento, 3) persistencia de trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/L$) no relacionada al tratamiento, 4) evolución citogenética clonal luego del primer cariotipo, 5) más de 20% de basófilos en sangre periférica, y 6) 10-19% de blastos en sangre periférica. La fase blástica se define cuando 1) cuando hay más de 20% de blastos en sangre periférica o en médula ósea, y 2) cuando hay proliferación blástica extramedular(29). El tratamiento de la LMC pasó por distintas etapas, en primer lugar se controló la proliferación mieloide y el crecimiento esplénico con la radioterapia y el busulfán; la hidroxiurea además de controlar la proliferación mieloide tuvo un impacto en la supervivencia. Luego se iniciaron los trasplantes alogénicos de médula ósea, este tratamiento tiene múltiples dificultades que van desde la necesidad de contar con un donante a complicaciones agudas y crónicas del procedimiento que se acompañan de elevada morbilidad y mortalidad. La otra opción terapéutica utilizada era el uso de interferón alfa recombinante asociando o no citarabina, con estos fármacos se llevó la vida media de los pacientes con LMC a 7 años(29-32).

Leucemia Mieloide Crónica, evidencia científica que avala el uso de Imatinib en el año 2004

Tratamiento de la fase crónica

En el año 1995 Druker B et al presentaron por primera vez la evaluación preclínica de un inhibidor selectivo de tirosina-quinasa, el imatinib. En este ensayo se demostró la capacidad del imatinib en disminuir el número de colonias BCR-ABL positivas en un cultivo de sangre de pacientes portadores de LMC(33).

En el año 2002 Kantarjian et al utilizando imatinib demuestran en pacientes con LMC en fase crónica con falla al tratamiento con interferón 95% de respuesta hematológica y 60% de respuesta citogenética mayor(34).

En el año 2003 el estudio clínico IRIS comparó imatinib con lo que era el estándar de tratamiento, interferón con bajas dosis de citarabina en pacientes con LMC en fase crónica al debut de la enfermedad. A 12 meses, 85,2% de los pacientes en el grupo con imatinib obtuvo una respuesta citogenética mayor contra 22,1% en el grupo con interferón y citarabina ($p < 0,001$), y 96,6% no habían progresado en su enfermedad contra 79,9% en el grupo con terapia combinada ($p < 0,001$)(35).

En el mismo año se publicaron los datos de Respuesta Molecular Mayor (RMM), la misma se define como el logro de una reducción igual o mayor a 3 logaritmos en el estudio cuantitativo del BCR-ABL. Con 12 meses de seguimiento la RMM fue 39% en el grupo tratado con imatinib contra 2% en el grupo sin esta droga ($p < 0,001$)(36).

El estudio IRIS presentó una actualización de los datos en el año 2006, la supervivencia global estimada a 60 meses fue de 89% (IC 95%: 86-92). La respuesta citogenética completa estimada fue de 69% a los 12 meses y 87% a los 60 meses. Los datos presentados demostraron además la importancia de la evaluación de respuesta citogenética y molecular, en esta publicación quedó comprobado que el 97% de los pacientes que logran una respuesta citogenética completa a 12 meses no progresaron a 60 meses de control, y que la RMM obtenida a los 12 meses de tratamiento se asoció con un 100% de probabilidad de supervivencia libre de transformación a 60 meses(37).

Tratamiento de las fases acelerada y blástica

En el año 2002 se publicaron dos trabajos fase II con los resultados del imatinib en fase acelerada y fase blástica. Los resultados obtenidos fueron superiores a cualquier tratamiento utilizado previamente en estas etapas evolutivas de la enfermedad.

En fase acelerada se enrolaron 235 pacientes para recibir imatinib. El 82% presentó respuesta hematológica y el 34% respuesta hematológica completa. La respuesta citogenética se obtuvo en un 24% de los casos con 17% de respuestas citogenéticas completas. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global estimadas a 12 meses fueron 59% y 74%, excelentes resultados con un buen perfil de tolerancia y seguridad del tratamiento(38).

En fase blástica se enrolaron en un estudio fase II 260 pacientes, la respuesta global fue 52% con una respuesta hematológica que duró al menos cuatro semanas en el 31% de los pacientes. Se obtuvo respuesta completa en 8% de los pacientes y 18% de los pacientes volvieron a fase crónica. La respuesta citogenética mayor se observó en 16% de los pacientes y 7% obtuvo respuesta citogenética completa. La supervivencia media fue de 6,9 meses. Estos resultados son superiores a los históricos donde se obtenía con poliquimioterapia una supervivencia media de tres meses(39).

Basado en esta evidencia desde el 1º de enero de 2005 se comenzó con una normativa de cobertura financiera del imatinib para pacientes con LMC.

Ambos medicamentos habían sido evaluados desde el punto de vista fármaco-económico en el año 2004 por distintas agencias gubernamentales, para los dos se concluyó que el perfil de costo-efectividad era favorable.

Objetivos

- Analizar una metodología de trabajo generada desde un financiador del sistema de salud (FNR) para el desarrollo de normativas de cobertura basadas en la mejor evidencia científica disponible, para rituximab e imatinib.
- Evaluar sus resultados en lo referido a acceso equitativo, analizando la población de acuerdo a su origen según sea del sector público o privado y según sea procedente de Montevideo o del Interior.

- Evaluar la respuesta terapéutica a ambas drogas, y valorar la misma considerando los trabajos de referencia utilizados para la implementación de la normativa.
- Evaluar el impacto de la normativa en la asistencia hematológica del país y su rol como modelo para la implementación de cobertura financiera de otros MAC.

Material y métodos

La decisión de la cobertura de los MAC por el FNR requirió un análisis que culminó con el establecimiento de los siguientes criterios de trabajo.

- Exigir un adecuado nivel de evidencia científica para la
- inclusión de drogas y de indicaciones
- Exigir que estén disponibles estudios de costo-efectividad que comparen los resultados alcanzados con las diversas opciones de tratamiento
- Establecer un grupo de profesionales responsables con
- independencia técnica y económica
- Contar con un protocolo de indicaciones
- Realizar la autorización de cada tratamiento en un ámbito colectivo (ateneo)
- Establecer que las solicitudes de autorización para utilizar estos medicamentos llegaran acompañadas de un consentimiento informado firmado por el paciente y el médico tratante.
- Implantar un estricto control de que asegure que el paciente ha sido estudiado y analizado completamente desde el punto de vista clínico y para-clínico
- Establecer que las dosis posteriores del medicamento sólo pueden dispensarse luego de recibir un informe médico actualizando la situación del paciente.
- Adherencia del paciente y de la institución de asistencia a aportar datos para la evaluación y seguimiento
- Los especialistas que se integren al sistema deben reunir las siguientes condiciones:
 - No mantener vínculos económicos ni dependencia laboral con la industria farmacológica.
 - Tener antecedentes suficientes de compromiso con la gestión administrativa y económica en el área de la salud.
- Se estableció además la posibilidad de convocar a consultores extranjeros de corto plazo, especialmente clínicos e investigadores de la región (Argentina, Brasil, Chile). Se establecieron también programas de intercambio de información con agencias de

evaluación de tecnología sanitaria de países europeos de referencia (España, Suecia, Francia, Inglaterra).

Metodología para la evaluación de los resultados

Metodología para la evaluación de Rituximab en LNH

Se realizó un estudio prospectivo de la cohorte de pacientes con linfomas no-Hodgkin que iniciaron tratamiento bajo cobertura del FNR entre el 1º enero de 2005 (fecha de inicio de la cobertura por el FNR) y el 30 de junio de 2010.

Fuente de datos

La información se obtuvo de los formularios pre-codificados enviados al FNR por los médicos tratantes.

El formulario de solicitud de inicio de tratamiento contiene la información referente al diagnóstico (tipo de linfoma), a la situación clínica de la enfermedad (debut, recaída, remisión parcial, resistencia a tratamiento, progresión lesional u otra situación), estadificación de Ann Arbor, estadificación pronóstica (IPI o IFI para linfomas agresivos o indolentes, respectivamente), los antecedentes personales, los tratamientos previos recibidos y el tratamiento propuesto en el protocolo actual con las dosis correspondientes. El formulario de solicitud de dosis posterior contiene la información sobre el número ordinal de dosis a la que corresponde la solicitud, la tolerancia a las dosis anteriores y eventuales efectos secundarios, y la quimioterapia recibida en la serie previa y la propuesta para la serie correspondiente a la dosis de rituximab solicitada en ese formulario.

Para el seguimiento de los pacientes se diseñaron formularios que recogen información al finalizar la tercera serie de tratamiento, al finalizar el tratamiento, a los seis meses de finalizado y luego una vez al año por cinco años. La información establecida en los formularios de seguimiento consiste en la situación del paciente (vivo, fallecido o perdido en el seguimiento), eventualmente causa de fallecimiento, situación de la enfermedad a ese momento (remisión completa, remisión parcial, recaída, progresión lesional u otra), resultado de paraclínica (hemograma, LDH, Beta2 microglobulina y estudios imagenológicos) y la realización de nuevos tratamientos desde el seguimiento anterior.

Toda la información fue ingresada prospectivamente en la base de datos de registros médicos del FNR.

Para la información del fallecimiento y del seguimiento se obtuvo información del registro de fallecimientos del MSP, de la seguridad social y de los formularios de seguimiento. En julio 2011 se realizó una revisión de todos los pacientes de quienes no se tenía información del seguimiento y se envió a la institución prestadora correspondiente un formulario solicitando la actualización de los datos; la fecha de corte establecida para dicho seguimiento fue el 1ro

de julio de 2011. De los pacientes que no se obtuvo información se realizó un seguimiento mediante llamadas telefónicas, realizadas por Licenciadas en Enfermería desde el FNR.

Resultados evaluados

Se analizaron los siguientes resultados:

- Supervivencia global, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento por el FNR (Fecha de autorización) hasta la fecha de fallecimiento (evento) o hasta la fecha del último contacto (censura).
- Proporción de pacientes autorizados por año.
- Proporción de pacientes en quienes la autorización quedó pendiente en la primera evaluación realizada por el ateneo; esta proporción se analizó según el año de la solicitud.
- Tiempo de espera para la autorización, definido como el tiempo entre la fecha de ingreso de la solicitud al FNR y la fecha de autorización. También se analizó la proporción de pacientes con tiempo de espera mayor a 7 días.
- Distribución de los pacientes según la procedencia geográfica (interior o Montevideo) y asistencial (sector público o privado).

Metodología para la evaluación de resultados en Imatinib en LMC

Se realizó un estudio prospectivo de la cohorte de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica que iniciaron tratamiento bajo cobertura del FNR entre el 1 enero de 2005 (fecha de inicio de la cobertura por el FNR) y el 31 de diciembre de 2010.

Fuente de datos

La información se obtuvo de los formularios de solicitud enviados al FNR por los médicos tratantes, el cual contiene la información referente al diagnóstico, a la fase de la enfermedad (crónica, acelerada o crisis blástica), a la situación clínica al inicio del tratamiento (debut u otra situación), los datos del hemograma inicial, del mielograma, del estudio citogenético y del estudio molecular. Contienen además la información sobre la estadificación según el índice Sokal al debut de la enfermedad(40), tratamientos previos recibidos y comorbilidades. El formulario de solicitud de dosis mensual informa sobre la situación del paciente (vivo o fallecido), la continuidad o suspensión del tratamiento, la tolerancia y los efectos adversos durante el mes en curso y reporta los datos del hemograma correspondientes a dicho mes. El formulario de solicitud de cambio de tratamiento informa sobre el motivo del cambio (intolerancia/toxicidad o falla al tratamiento).

El seguimiento estuvo protocolizado en el documento de la normativa establecida por el FNR. Dicho protocolo estableció la realización de controles trimestrales o semestrales (de acuerdo a la evolución del paciente), que incluyeran la situación del paciente (vivo o fallecido), la situación clínica (respuesta hematológica, respuesta citogenética y molecular) y el envío de la información correspondiente al FNR en el formulario de seguimiento.

Toda la información fue ingresada prospectivamente en la base de datos de registros médicos del FNR.

Para la información de fallecimiento se obtuvo información del registro de fallecimientos del MSP, de la seguridad social y de la suspensión de los tratamientos (formulario de dosis posterior).

Resultados evaluados

Se analizaron los siguientes resultados:

- Supervivencia global, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento por el FNR (Fecha de autorización) hasta el fallecimiento (evento) o hasta el abandono, suspensión o pérdida de contacto (censura).
- Proporción de pacientes con respuesta citogenética completa y la mejor respuesta citogenética lograda.

La respuesta citogenética se valoró según el número de células en metafase que fueron positivas para el cromosoma Philadelphia (Ph+) en la médula ósea. Se consideró respuesta completa a la ausencia de células Ph+, respuesta mayor a la presencia de menos de 35% de células Ph+, respuesta menor a la presencia de 35 a 65% de células Ph+, respuesta mínima a la presencia de 65 a 99% de células Ph+ y respuesta nula a la presencia de 100% de células Ph+.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables se calcularon proporciones para las variables cualitativas, y medias, desvío estándar, medianas y percentiles para las variables cuantitativas. Para la comparación de proporciones se utilizó el test de chi cuadrado. Para la comparación de medias se utilizaron los test de t y Anova y para la comparación de medianas se utilizaron test no paramétricos (Mann Whitney o Kruskal Wallis).

Para la estimación de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y para la comparación se realizaron los test de log rank.

Se utilizó un nivel de significación de alfa = 0,05.

Resultados

Diseño de las normativas para la cobertura financiera de rituximab e imatinib Modelo operativo de funcionamiento

Se conformó en octubre de 2004 un equipo integrado por un médico del FNR y dos médicos hematólogos asesores externos. Este equipo evaluó la evidencia científica respecto a la efectividad de los tratamientos con rituximab para LNH e imatinib para LMC y, basado en ella, elaboró las normativas de cobertura para dichos tratamiento.

Estas normativas de cobertura, basada en la mejor evidencia disponible enfatizaron como requisito para la aprobación de un tratamiento los siguientes aspectos:

Rituximab en LNH:

- Diagnóstico fehaciente con estudio completo anatomía patológica y utilización del panel de Inmunohistoquímica (IHQ) correspondiente, en consulta con la Sociedad de Anatomía Patológica.
- Evaluación completa, humoral, imagenológica y de médula ósea, que permitiera una correcta estadificación y una evaluación integral del paciente.
- Serología para hepatitis B y C.
- Evaluación cardiovascular, con Ecocardiograma que habilitara el uso de drogas potencialmente cardiotoxicas.
- Planteo y adhesión a plan de quimioterapia validado para la indicación realizada en uso conjunto con Rituximab, con intensidad de tratamiento a dosis plenas y frecuencia adecuada.
- Pautas de seguimiento clínico y paraclínico durante 5 años, con carácter obligatorio y periodicidad establecida.

Imatinib en LMC:

- Diagnóstico fehaciente con mielograma, estudio citogenético y estudio molecular cualitativo.
- Evaluación humoral completa.
- Pautas de seguimiento clínico y paraclínico, con estudio citogenético y molecular (al inicio cualitativo y en la evolución cuantitativo cuando estuviera disponible en el país), de carácter obligatorio con periodicidad establecida por pautas internacionales.
- Posteriormente, ante la aparición de fármacos de segunda línea indicados ante la falla o intolerancia al imatinib, se estableció la obligatoriedad de realizar test de mutaciones

que descartaran la presencia de la mutación T315I (mutación que determina resistencia también a las drogas de segunda línea disponibles).

Se elaboraron formularios pre-codificados de solicitud inicial del tratamiento, solicitud de dosis posteriores, de seguimiento y consentimiento informado.

Todos los formularios de solicitudes iniciales, dosis posteriores y seguimiento se ingresaron al sistema informático del FNR, su contenido forma parte del sistema de bases de datos de la institución y proporciona la información necesaria para el análisis y evaluación de los resultados.

El sistema estuvo operativo y comenzó a funcionar el 1° de enero de 2005, el modelo de funcionamiento para la evaluación de las solicitudes recibidas, fue el siguiente:

- Recepción de la misma en secretaría del FNR.
- Ingreso al sistema informático del FNR.
- Consideración de la pertinencia de la indicación por parte de equipo técnico conformado por médicos del FNR y dos hematólogos asesores en reuniones semanales, dónde se acepta, se rechaza o queda pendiente por considerarse necesaria la ampliación de información.
- La resolución adoptada es comunicada por escrito y enviada en el día a la Institución de Asistencia Médica del paciente.

Resultados de la cobertura financiera del Rituximab

El 1° de enero de 2005 se inició con la cobertura financiera del rituximab en los LDGCB y en los LF. Para el presente análisis se consideró los pacientes ingresados hasta el 30 de junio de 2010, de manera todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 12 meses.

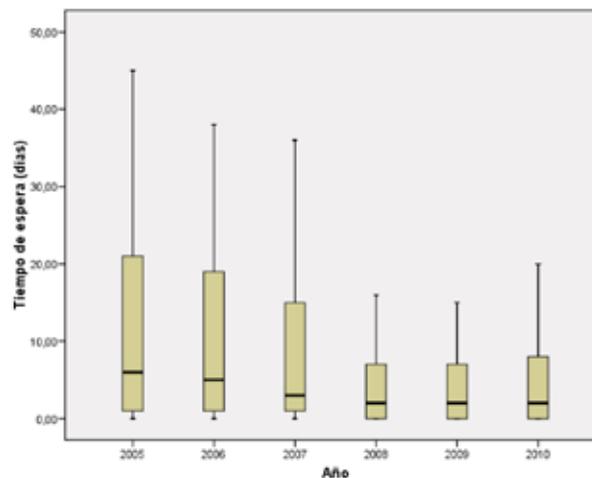
En el período analizado ingresaron al FNR 679 solicitudes de cobertura financiera de rituximab, se autorizaron 591 (88%) pacientes de los presentados. El número de solicitudes anuales creció en forma progresiva, de 94 casos en el año 2005 a 157 en el año 2009, incremento del 67%. En el año 2005 el 38% de las solicitudes quedaron pendientes de autorización en primera instancia (necesidad de ampliación de información), esta proporción descendió a 24% en el año 2009. El número de pacientes rechazados descendió progresivamente en el período, desde 28,7% en 2005 a 4% en el año 2010 ($p < 0,001$, test de chi cuadrado de tendencia). La mayor parte de los rechazos de ingreso a la normativa o de retraso en la autorización se debió a estudio de anatomía patológica incompleto, especialmente a falta de diagnóstico inmuno-histoquímico adecuado, como ya fue publicado por Muxí y col.(41). El número de pacientes aprobados para la cobertura financiera del tratamiento creció progresivamente cada año. El tiempo de espera y su dispersión disminuyeron progresivamente en el período. La proporción de pacientes con tiempo de espera mayor a 7 días disminuyó significativamente en el período ($p = 0,017$, test de chi cuadrado de tendencia). Tabla I y Figura 1.

Tabla I. Solicitudes de tratamientos con Rituximab ingresadas al FNR. Período: Enero 2005 Junio 2010.

Año	total	Autorizados N (%)	tiempo a la Autorización (días)*	Casos con tiempo de espera > 7 días (%)
2005	94	67 (71,3)	6 (20)	35,8
2006	107	92 (86)	5 (18)	37
2007	120	104 (86,7)	3 (14)	31,7
2008	132	121 (91,7)	2 (7,5)	24,8
2009	157	141 (89,8)	2 (7,5)	24,8
2010 #	69	66 (95,7)	2 (8,25)	25,8
total	679	591 (88)	2 (9)	29,3

* mediana (intervalo inter-cuartílico)

1er semestre

Fig. 1. Tiempo de espera hasta la autorización (días). Gráfico de caja y bigotes.

Período: Enero 2005 – Junio 2010.

En lo referido a la procedencia asistencial de los autorizados, 447 (75,6%) pacientes fueron usuarios del sector privado del sistema de salud y 144 (24,4%) del sector público, esta relación se mantuvo constante a lo largo del período de análisis.

Respecto a la procedencia geográfica, 306 (51,8%) pacientes fueron de Montevideo y 285 (48,2%) del interior. El análisis por año de las autorizaciones en lo referido al origen geográfico del paciente muestra que en el 2005 el 64,2% de

los pacientes eran de Montevideo y el 35,8% era del interior del país; en los años siguientes prácticamente se igualó el número de pacientes que venían de la capital del país con los del interior, esto queda detallado en la Tabla II.

Tabla II. Autorizaciones de tratamientos con Rituximab ingresadas al FNR. Período: Enero 2005 Junio 2010.

Año	Procedencia Geográfica		total
	Montevideo	Interior	
2005	43 (64,2)	24 (35,8)	67
2006	53 (57,6)	39 (42,4)	92
2007	50 (48,1)	54 (51,9)	104
2008	62 (51,2)	59 (48,8)	121
2009	67 (47,5)	74 (52,5)	141
2010	31 (47)	35 (53)	66
total	306 (51,8)	285 (48,2)	591

De los 591 pacientes autorizados, 317 fueron de sexo masculino (53,6%) y 274 de sexo femenino (46,4%). La media de la edad fue 55 años (IC 95%, 54-56 años) con un rango entre 9 y 84 años. Doscientos sesenta y ocho pacientes (45,3%) eran mayores de 60 años al momento de la solicitud. En lo que se refiere al diagnóstico por el cual fueron aprobados, 360 (60,9%) fueron LDGCB, 52 (8,8%) fueron LF grado III y 179 (30,3%) eran LF grados I y II. Por lo tanto 412 (69,7%) pacientes fueron catalogados como linfomas agresivos por ser LDGCB o LF grado III y 179 (30,3%) fueron considerados linfomas indolentes.

Respecto a la situación al momento de la solicitud, 468 (79,2%) se presentaron como debut de la enfermedad y 123 (20,8%) en situación de recaída, progresión o refractarios al tratamiento instituido.

Dada las diferencias en carácter biológico de cada tipo de linfoma (agresivo o indolente), así como en características de los pacientes y oportunidad de tratamiento, se analizaron por separado ambos grupos de pacientes.

Linfomas Agresivos

Se autorizaron 412 pacientes con linfoma agresivo para la cobertura financiera del rituximab, de ellos 360 (87,4%) eran LDGCB y 52 (12,6%) fueron catalogados por el patólogo como LF grado III. La media de la edad fue 54,6 años (rango: 9-84 años), 225 (54,6%) fueron de sexo masculino y 187 (45,4%) de sexo femenino.

Respecto a la situación al momento de la solicitud, 351 (85,2%) se presentaron como debut de la enfermedad y 61 (14,8%) en situación de recaída, progresión o refractarios al tratamiento instituido.

Los pacientes que no estaban en debut de la enfermedad agrupaban a una gran variedad de situaciones clínicas que hacen difícil su análisis, por este motivo se evaluaron los resultados en los pacientes que se autorizaron para primera línea de tratamiento.

En los 351 pacientes en situación de debut de la enfermedad la edad media fue de 54,9 años (rango: 18-84 años) y 163 (46,4%) fueron mayores de 60 años. Ciento ochenta y ocho pacientes (53,6%) fueron de sexo masculino y 163 (46,4%) de sexo femenino.

De acuerdo al informe del patólogo se presentaron como LDGCB 312 pacientes (88,9%) y como LF grado III 39 pacientes (11,1%).

La distribución por estadio de la clasificación de Ann Arbor se presenta en la Tabla III; 60,7% de los pacientes se presentaron al debut de la enfermedad con un estadio III o IV, y el 34,5% se presentó con síntomas B.

Tabla III. Linfomas agresivos en debut de enfermedad tratados con Rituximab asociado a quimioterapia. Distribución por estadio de Ann Arbor. Período: Enero 2005 Junio 2010.

Estadio de la clasificación de Ann Arbor	Frecuencia	Porcentaje
I A	36	10,3
I B	8	2,3
II A	62	17,7
II B	27	7,7
III A	59	16,8
III B	36	10,3
IV A	68	19,4
IV B	50	14,2
Sin dato	5	1,5
Total	351	100

En 52 pacientes no se obtuvo el dato sobre la presencia de enfermedad bulky, de los 299 pacientes con los que se cuenta con el dato, 120 (40,1%) se presentaron con una masa bulky.

Agrupados los pacientes de acuerdo al escore pronóstico IPI, 134 (38,2%) tenían IPI de bajo riesgo con 0-1 factor presente, 107 (30,5%) con IPI de riesgo bajo-intermedio con 2 factores presentes, 79 (22,5%) con IPI de riesgo intermedio-alto con 3 factores presentes y 29 (8,3%) IPI de riesgo alto con 4 o más factores presentes. En 2 casos (0,6%) no se tuvo la información del escore IPI.

La mediana del período de seguimiento se situó en 38,6 meses (IC 95%: 35,6-41,7); en dicho período ocurrieron 109 fallecimientos. La supervivencia global a 24 y 36 meses fue 74,7% y 69,6%, respectivamente. En la figura 2 se muestra la curva de supervivencia y se señala la supervivencia a 24 y 36 meses.

En el sub-grupo de pacientes menores de 60 años la supervivencia global a 2 años fue 76,5% y para los mayores de 60 años fue 72,8%, a 3 años la supervivencia fue 72,5% y 66,3%, respectivamente. La media del tiempo de supervivencia global fue 54 meses, siendo de 57 meses para los menores de 60 años y de 50 meses para los mayores de 60 años (test de log rank, $p = 0,074$).

La media del tiempo de supervivencia global de acuerdo al score de riesgo IPI al debut fue 59,4, 59, 43,3 y 38,2 meses para el sub-grupo de pacientes con IPI bajo, bajo intermedio, intermedio-alto y alto, respectivamente. Agrupados los pacientes con score de riesgo IPI bajo e intermedio bajo tuvieron una media del tiempo de supervivencia global de 59,3 meses, mientras que los pacientes con score IPI intermedioalto y alto tuvieron una media del tiempo de supervivencia de 42,9 meses, significativamente menor (test de log rank, $p = 0,0001$). En la figura 3 se muestra las curvas de supervivencia para los pacientes con linfomas agresivos, agrupados en los dos estratos de riesgo referidos.

Fig. 2. Curva de supervivencia global. Linfomas agresivos en debut tratados con Rituximab asociado a quimioterapia. Período: Enero 2005 Junio 2010.

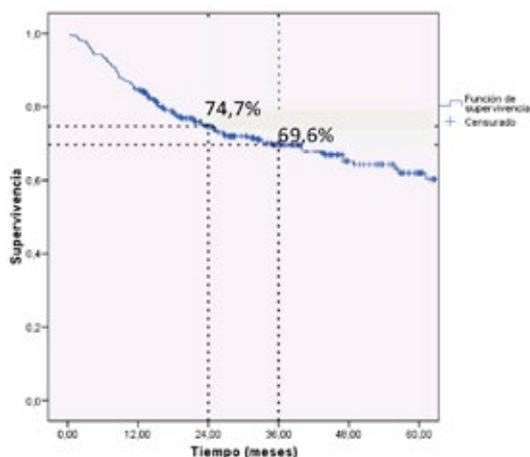
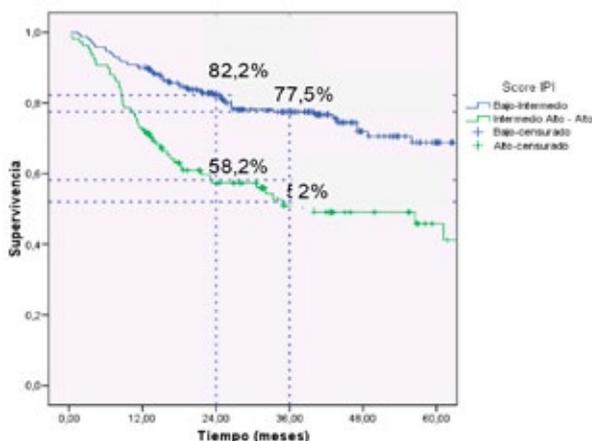


Fig. 3. Curva de supervivencia en Linfomas Agresivos en debut tratados con Rituximab asociado a quimioterapia. Estratificado según escore de riesgo IPI. Período: Enero 2005 Junio 2010.



Linfomas indolentes

Se autorizó la cobertura financiera para 179 pacientes con linfomas de tipo indolente, todos tenían diagnóstico de LF grado I o II. La media de la edad fue 56,3 años (rango: 19-76 años), 92 pacientes (51,4%) fueron de sexo masculino y 87 (48,6%) de sexo femenino.

De los 179 pacientes autorizados, 117 (65,4%) se encontraban en debut de la enfermedad al momento de la solicitud de cobertura financiera y 62 (34,6%) en situación de recaída, progresión o refractarios al tratamiento instituido.

Linfomas indolentes en debut de enfermedad

Se analizan solamente los 117 pacientes con linfomas foliculares grados I y II en debut de enfermedad. La media de la edad fue de 55,1 años (rango: 19-75) y 69 (59%) tuvieron más de 60 años de edad.

La distribución por sexo mostró que 70 pacientes (59,8%) fueron de sexo masculino y 47 (40,2%) de sexo femenino.

La distribución por estadio de Ann Arbor de los pacientes con linfomas indolentes en debut se presenta en la Tabla IV. El 89,7% de los pacientes se presentó al debut de la enfermedad con un estadio III o IV y el 10,3% se presentó con estadio II. Los síntomas B estuvieron presentes en el 34,2% de los pacientes.

Tabla IV. Linfomas indolentes (Foliculares grados I y II) en debut de enfermedad tratados con Rituximab asociado a quimioterapia. Distribución por estadio de Ann Arbor. Período: Enero 2005 Junio 2010.

Estadio de la clasificación de Ann Arbor	Frecuencia	Porcentaje
II A	9	7,7
II B	3	2,6
III A	21	17,9
III B	11	9,4
IV A	47	40,2
IV B	26	22,2
Total	117	100

En 101 pacientes se tiene dato sobre la presencia de enfermedad bulky o no, de ellos 28 (23,9%) tenían masa bulky. Agrupados los pacientes de acuerdo al escore pronóstico-

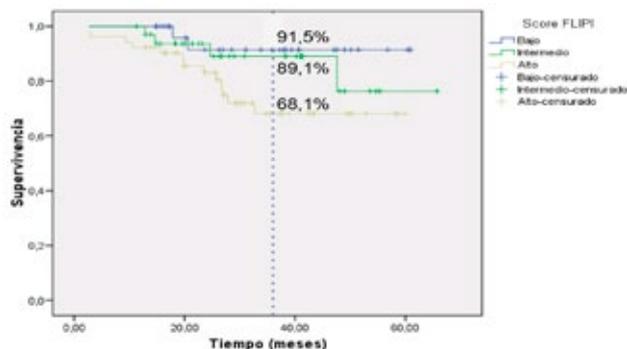
co FLIPI, 30 (25,6%) tuvieron un valor de FLIPI de bajo riesgo con 0-1 factor de riesgo, 34 (29,1%) un valor de FLIPI de riesgo intermedio con 2 factores de riesgo y 52 (44,4%) un valor de FLIPI de riesgo alto con 3 o más factores de riesgo. En 1 caso (0,9%) no se dispuso del dato del estrato de riesgo de acuerdo al escore FLIPI.

En los 117 pacientes se utilizaron tres planes distintos de quimioterapia asociados al rituximab, en 94 (80,3%) asoció CHOP, en 12 (10,3%) se asoció planes con fludarabina y en 11 (9,4%) asoció CVP.

En el sub-grupo de pacientes menores de 60 años la supervivencia global a 2 años fue 90,4% y para los mayores de 60 años fue 85,8%, a 3 años la supervivencia fue 83,8% y 75,5%, respectivamente. La media del tiempo de supervivencia global fue 56 meses, siendo de 57 meses para los menores de 60 años y de 49 meses para los mayores de 60 años (test de log rank, $p = 0,53$).

La media del tiempo de supervivencia global de acuerdo al escore de riesgo FLIPI al debut fue 57,3, 58,2 y 47,4 meses para el sub-grupo de pacientes con FLIPI bajo (0-1), intermedio (2) y alto (3 o más), respectivamente. La supervivencia a 3 años fue 91,5%, 89,1% y 68,1% para los pacientes con FLIPI de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente (test de log rank (Mantel-Cox), $p = 0,025$). En la figura 5 se muestra las curvas de supervivencia para los pacientes con linfomas indolentes en debut, agrupados en los tres estratos de riesgo referidos.

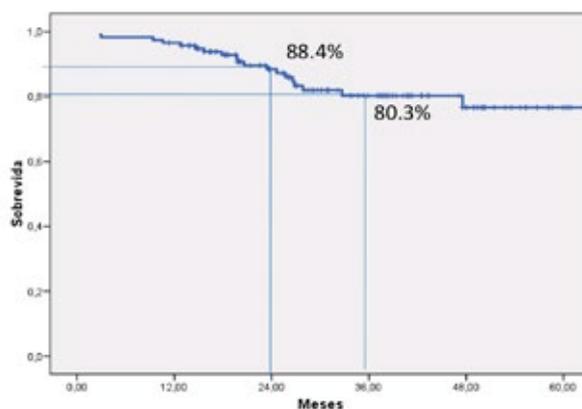
Fig. 5. Curva de supervivencia en Linfomas Indolentes en debut tratados con Rituximab asociado a quimioterapia. Estratificado según escore de riesgo FLIPI. Período: Enero 2005 Junio 2010.



Agrupados los pacientes con escore de riesgo FLIPI bajo e intermedio tuvieron una media del tiempo de supervivencia global de 60 meses, mientras que los pacientes con escore FLIPI alto tuvieron una media del tiempo de supervivencia de 49 meses, significativamente menor. La supervivencia a 3 años fue 90,4% y 68,1% para los pacientes con FLIPI de bajo-intermedio (0-2) y de alto riesgo (3 o más), respectivamente (test de log rank [Mantel-Cox], $p = 0,027$).

Resultados de la cobertura financiera del Imatinib

Fig. 4. Curva de supervivencia global. Linfomas indolentes tratados con Rituximab asociado a quimioterapia. Período: Enero 2005 Junio 2010.



La mediana del período de seguimiento se situó en 34,7 meses (IC 95%: 28,2-41,3); en dicho período ocurrieron 19 fallecimientos. La supervivencia global a 24 y 36 meses fue 88,4%

y 80,3%, respectivamente. En la figura 4 se muestra la curva de supervivencia y se señala la supervivencia a 24 y 36 meses.

En el período analizado ingresaron al FNR 289 solicitudes de cobertura financiera de tratamiento con imatinib en pacientes con LMC, se autorizaron 285 (98,6%) pacientes de los presentados. El número de solicitudes anuales fue mayor durante el primer año y luego se mantuvo estable. La mediana del tiempo de espera y su dispersión disminuyeron progresivamente en el período ($p = 0,032$, test de JonckheereTerpstra), como se observa en la Tabla V.

Las características de los pacientes autorizados se muestran en la Tabla VI. En lo referido a la procedencia de los autorizados, 174 (61,1%) pacientes fueron usuarios del sector privado del sistema de salud y 119 (41,8%) pacientes provenían de Montevideo.

Tabla V. Solicitudes de tratamientos con Imatinib ingresadas al FNR. Período: Enero 2005 Diciembre 2010.

Año	total	Autorizados N (%)	tiempo a la Autorización (días) *	Casos con tiempo de espera > 7 días (%)
2005	96	95 (98,9)	5 (6)	23,4
2006	42	39 (92,9)	5 (21)	35,9
2007	34	34 (100)	5 (11,3)	26,5
2008	45	45 (100)	1 (5,5)	20
2009	37	37 (100)	2 (4,5)	10,8
2010	35	35 (35)	2 (6)	22,9
total	338	285 (98,6)	2 (6)	23,2

* mediana (intervalo inter-cuartílico)

Tabla VI. Características de los pacientes con LMC autorizados para tratamiento con Imatinib. Período: Enero 2005 Diciembre 2010.

Característica		valor N= 285
Edad (años)	Media (DE)	51,2 (16)
	Mediana (P25 P75)	52 (38 63,5)
Género	Masculino	152 (53,3%)
	Femenino	133 (46,7%)
Procedencia	Montevideo	119 (41,8%)
	Interior	166 (58,2%)
Asistencia	Pública	111 (38,9%)
	Privada	174 (61,1%)

Característica		valor N= 285
Fase	Crónica	257 (90,2%)
	Acelerada	11 (3,9%)
	Blástica	14 (4,9%)
	Sin Dato	3 (1,1%)
Situación Clínica a la solicitud	Debut	168 (62,5%)
	Intolerancia IFN	18 (6,3%)
	Resistencia IFN	44 (15,4%)
	Progresión intra-tratamiento	9 (3,2%)
	Recaída post-tratamiento	9 (3,2%)
	Otra Situación	18 (6,3%)
Índice pronóstico Sokal al debut (N = 269)	Bajo riesgo	41 (15,2%)
	Moderado riesgo	99 (36,8%)
	Alto riesgo	129 (48%)
Tiempo desde el diagnóstico	(meses) Mediana (P25 P75)	2,5 (1,1 26,8)

De los 285 pacientes autorizados, 152 fueron de sexo masculino (53,3%) y 133 de sexo femenino (46,7%). La media de edad fue de 51,2 años con una mediana de 52 años.

El cromosoma Philadelphia fue positivo en 251 pacientes (88,1%), en 14 (4,9%) fue negativo y en 20 (7%) no se dispuso del dato. El estudio de biología molecular fue positivo para el gen BCR-ABL en 252 (88,4%), negativo en 2 (0,7%) y no se realizó o no se dispuso del dato en 31 pacientes (10,9%). Se dispuso de la información de la isoforma del gen BCRABL en 238 pacientes, predominó la isoforma P210 (213 pacientes, 89,5%), seguida por la P190 (16, 6,7%) y otras isoformas en 9 (3,8%).

La mediana desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con imatinib bajo cobertura del FNR fue 2,52 meses (1,1 26,8). La mayoría de los pacientes (90,2%) se encontraban en fase crónica, 3,9% en fase acelerada y 4,9% en crisis blástica.

De los 285 pacientes, 180 (63,2%) se trataron al debut de la enfermedad y 105 (36,8%) en otra situación.

Doscientos treinta y ocho pacientes recibieron otros tratamientos antes de iniciar el imatinib y en 47 no se informó de otros tratamientos previos. Los tratamientos previos recibidos fueron, interferón en 101 pacientes (35,4%), hidroxiurea en 214 pacientes (75,1%), citarabina en 29 pacientes (10,2%), busulfán en 2 pacientes (0,7%), trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en 5 pacientes (1,8%) y otros entre los que se cuenta imatinib en 19 pacientes (6,6%).

De los 285 pacientes autorizados, 276 recibieron tratamiento y 9 no fueron tratados (no retiraron el medicamento). De los 276 pacientes tratados, se recabó información de la supervivencia en 274 (99,3%).

La mediana del tiempo de seguimiento se ubicó en 50,2 meses (P25 33,7 P75 75,2) y el rango del tiempo de seguimiento varió desde 3 a 85,8 meses. En el período de seguimiento ocurrieron 37 fallecimientos, la supervivencia a diferentes intervalos de tiempo desde la autorización se muestra en la Tabla VII y la curva de supervivencia se muestra en la figura 6.

Fig. 6. Curva de supervivencia global. LMC tratadas con Imatinib. Período: Enero 2005 Diciembre 2010.

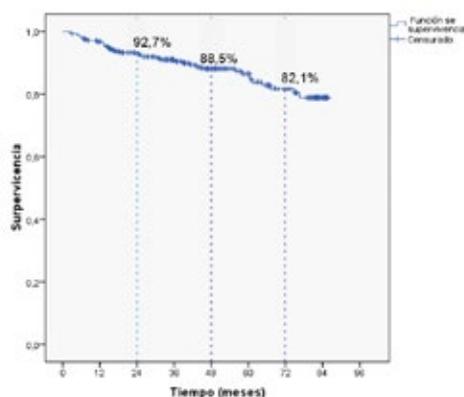


Tabla VII. Supervivencia en los pacientes con LMC tratados con Imatinib. Período: Enero 2005 Diciembre 2010.

	tiempo desde autorización						
	6 meses % (EE)	1 año % (EE)	2 años % (EE)	3 años % (EE)	4 años % (EE)	5 años % (EE)	6 años % (EE)
Población N=274	98,2 (0,6)	96,7 (1,1)	92,7 (1,6)	90,9 (1,8)	88,5 (2,1)	86,9 (2,4)	82,1 (3,1)

Se obtuvo información del grado de respuesta citogenética en 228 pacientes (82,6%). La mejor respuesta citogenética alcanzada fue Completa en 185 pacientes (81,1%), Mayor en 13 pacientes (4,7%), Menor en 8 pacientes (2,9%),

Mínima en 4 pacientes (1,4%) y Nula en 18 pacientes (6,5%). La incidencia acumulada de respuesta citogenética completa a diferentes intervalos de tiempo desde la autorización del tratamiento se muestra en la Tabla VIII y se representa en la figura 7.

Tabla VIII. Incidencia Acumulada de Respuesta Citogenética Completa (negativización del Cromosoma Philadelphia) en los pacientes con LMC tratados con Imatinib. Período: Enero 2005 . Diciembre 2010.

	tiempo desde autorización			
	6 meses % (EE)	1 año % (EE)	2 años % (EE)	3 años % (EE)
Población N=228	3,4 (0,7)	32,3 (3,1)	67 (3,3)	80,1 (3,3)

Fig. 8. Curva de supervivencia global. LMC en debut tratadas con Imatinib. Período: Enero 2005 Diciembre 2010.

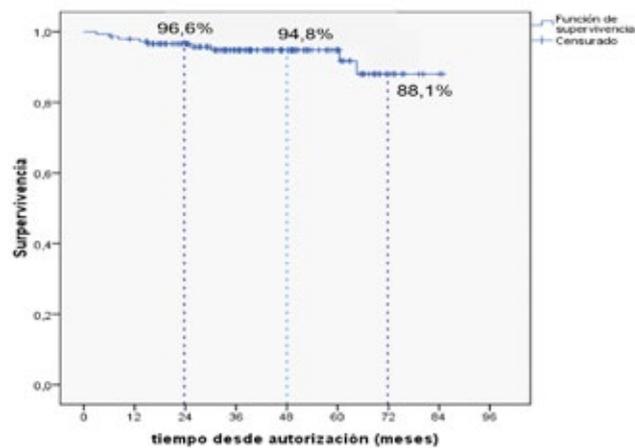


Figura 9. Curva de Incidencia Acumulada de Respuesta Citogenética Completa en los pacientes con LMC en debut tratados con Imatinib. Período: Enero 2005 Diciembre 2010.

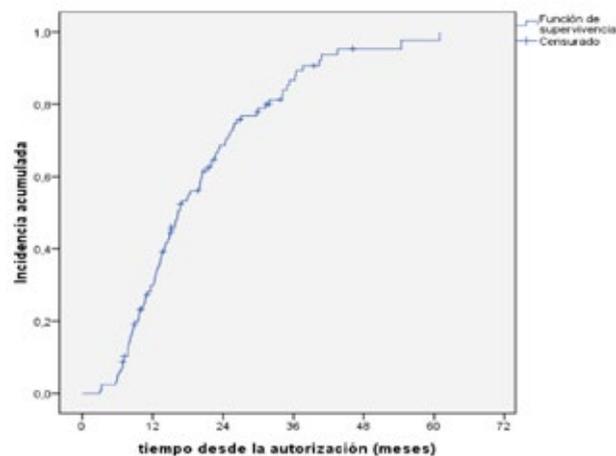


Fig. 7. Curva de Incidencia Acumulada de Respuesta Citogenética Completa en los pacientes con LMC tratados con Imatinib. Período: Enero 2005 Diciembre 2010.

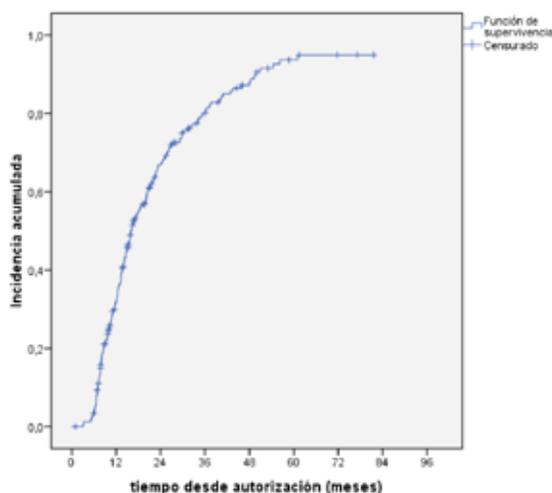


Tabla x. Supervivencia en los pacientes con LMC en debut tratados con Imatinib. Período: Enero 2005 Diciembre 2010.

	tiempo desde autorización						
	6 meses % (EE)	1 año % (EE)	2 años % (EE)	3 años % (EE)	4 años % (EE)	5 años % (EE)	6 años % (EE)
Población N= 147	98,6 (1)	98 (1,2)	96,6 (1,5)	94,8 (1,9)	94,8 (1,9)	94,8 (1,9)	88,1 (4,9)

Tabla xi. Incidencia Acumulada de Respuesta Citogenética Completa (negativización del Cromosoma Philadelphia) en los pacientes con LMC en debut tratados con Imatinib. Período: Enero 2005 Diciembre 2010.

	tiempo desde autorización			
	6 meses % (EE)	1 año % (EE)	2 años % (EE)	3 años % (EE)
Población N= 125	3,9 (1,7)	20,9 (4,1)	68,6 (4,4)	86,6 (4,4)

Leucemia Mieloide Crónica en debut

Se consideraron en debut a los 152 pacientes que a la solicitud se encontraban en debut de la enfermedad, con un tiempo de evolución desde el diagnóstico menor a 6 meses y que no hubieran recibido tratamientos previos con excepción de hidroxiurea. En la Tabla IX se muestra las características de este grupo de pacientes.

La edad media fue de 50,9 años (DE 16,3) con una mediana de 52 años, 82 pacientes fueron de sexo masculino (53,9%) y 70 de sexo femenino (46,1%).

Ciento cuarenta y cinco pacientes (95,4%) se encontraban en fase crónica, 3 en fase acelerada (2%) y 4 en fase blástica (2,6%). El 12,9% se presentó con un índice Sokal de bajo riesgo, el 38,1% con uno de riesgo moderado y el 49% con un índice Sokal de riesgo alto. La mediana desde el tiempo del diagnóstico fue de 1,2 meses (P25: 0,6, P75: 2).

Tabla IX. Características de los pacientes con LMC en debut autorizados para tratamiento con Imatinib. Período: Enero 2005 Diciembre 2010.

Característica		valor N= 152
Edad (años)	Media (DE)	50,9 (16,3)
	Mediana (P25 P75)	52 (38 64)
Género	Masculino	82 (53,9%)
	Femenino	70 (46,1%)
Procedencia	Montevideo	62 (40,8%)
	Interior	90 (59,2%)
Asistencia	Pública	57 (37,5%)
	Privada	95 (62,5%)
Fase	Crónica	145 (95,4%)
	Acelerada	3 (2,0%)
	Blástica	4 (2,6%)
Índice pronóstico Sokal al debut (N=147)	Bajo riesgo	19 (12,9%)
	Moderado riesgo	56 (38,1%)
	Alto riesgo	72 (49%)
Tiempo desde el diagnóstico (meses)	Mediana (P25 P75)	1,2 (0,8 2)

Se muestra los resultados de los 147 pacientes en debut de la enfermedad que recibieron tratamiento, se recabó información de la supervivencia en la totalidad de los mismos. La mediana del tiempo de seguimiento se ubicó en 42,4 meses (P25: 29,1, P75: 37,5) y el rango del tiempo de seguimiento varió desde 6,6 a 84,8 meses. La supervivencia a diferentes intervalos de tiempo desde la autorización se muestra en la Tabla X y se representa en la figura 8.

Se obtuvo información del grado de respuesta citogenética en 125 pacientes (85%). La mejor respuesta citogenética alcanzada fue Completa en 104 pacientes (83,2%), Mayor en 7 pacientes (5,6%), Menor en 4 pacientes (3,2%), Mínima en 3 pacientes (2,4%) y Nula en 7 pacientes (5,6%).

La incidencia acumulada de respuesta citogenética completa a diferentes intervalos de tiempo desde la autorización del tratamiento se muestra en la Tabla XI y se representa en la figura 8.

Tabla XII. tratamientos autorizados por el FNR durante el año 2011.

tratamiento	N (%)
Cáncer de Mama	311 (19,8)
Preventivo VRS	221 (14,1)
Diabetes	193 (12,3)
Cáncer de Colon y Recto	181 (11,5)
Linfomas	164 (10,5)
Artritis Reumatoidea	84 (5,4)
CMV	71 (4,5)
Cáncer de Riñón	57 (3,6)
Esclerosis Múltiple	54 (3,4)
Hepatitis C	51 (3,3)
Mieloma Múltiple	51 (3,3)
Leucemias y GIST	50 (3,2)
Cáncer Sistema Nervioso Central	43 (2,7)
Enfermedad de Crohn	12 (0,8)
Hipertensión Pulmonar	9 (0,6)
Tricoleucemia	9 (0,6)
Fibrosis Quística	7 (0,4)
totAL	1.568

Incorporación de otros mac

Luego de la experiencia inicial con estas dos drogas y siguiendo el mismo modelo operativo se incorporaron otros MAC.

En la hematología se incorporaron:

- Nuevas indicaciones para rituximab, mantenimiento en Linfomas Foliculares y Linfoma del Manto.
- Bortezomib para el Mieloma Múltiple de alto riesgo, refractarios y en insuficiencia renal.
- Timoglobulina para la Aplasia de Médula Ósea.
- 2-Cloro Deoxiadenosina para la Tricoleucosis.

En otras especialidades se incorporaron:

- Sunitinib y Sorafenib para el Cáncer Renal Metastásico.

- Interferon pegylado y Ribavirina para la infección por virus de la Hepatitis C.
- Palivizumab para la profilaxis de la infección por Virus
- Sinicial Respiratorio (VRS) en niños.
- Bevacizumab para el Cáncer Colo-rectal avanzado.
- Análogos de insulina de acción prolongada para el tratamiento de la Diabetes Mellitus.
- Trastuzumab, Lapatinib y Fulvestran para el tratamiento de Cáncer de Mama.
- Tobramicina inhalatoria y Alfa-dornasa para el tratamiento de la Fibrosis Quística.
- Interferón Beta y Acetato de Glatiramer para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple.
- Temozolamida para el tratamiento del Glioblastoma Multiforme.
- Anti-TNF para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea y la Enfermedad de Crohn.
- Erlotinib y Gefitinib para el tratamiento del Cáncer de Pulmón.
- Bosentan e Iloprost para el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar.
- Valganciclovir en el tratamiento y profilaxis de infecciones por Citomegalovirus (CMV) en pacientes trasplantados de órganos sólidos.

En la Tabla XII se muestra los tratamientos autorizados por el FNR durante el año 2011.

Discusión

La sistemática de trabajo desarrollada para la gestión de la cobertura de medicamentos por el FNR se engloba dentro de los sistemas de autorización previa y sigue en algunos aspectos el modelo de gestión histórica del FNR. Sin embargo, en muchos otros aspectos fue innovador, centralizando en un prestador del sistema parte del proceso de cuidado de algunas enfermedades y promoviendo desde ese prestador la aplicación de protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento alineados con la mejor evidencia científica disponible. Estos sistemas de autorización previa se han utilizado para la gestión de medicamentos, especialmente para los de alto costo, en otros sistemas e instituciones de salud y también han mejorado los resultados y la calidad de la utilización de los algunos MAC^{42,43}. La aplicación inicial de este sistema al imatinib y al rituximab, además de mejorar el acceso a estos medicamentos y obtener los resultados que se discuten más adelante, generó un modelo que se aplicó luego a los otros MAC incluidos actualmente bajo la cobertura financiera del FNR.

Discusión sobre los resultados de la población autorizada para cobertura financiera de Rituximab

La Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC) publicó para el período 2002/2005 una tasa ajustada anual de incidencia de LNH en el Uruguay de 9,1/100.000 ha-

bitantes de sexo masculino y de 6,3/100.000 habitantes de sexo femenino, esto sugiere que en el Uruguay debería haber unos 350-400 casos nuevos de LNH por año. La cobertura del FNR abarca aproximadamente a 3.100.000 de personas, por lo que se podía estimar que para la población cubierta por el FNR habría unos 320 LNH/año. No hay un estudio de la CHLCC sobre la incidencia de los distintos tipos de linfoma. El estudio de Gualco y colaboradores sobre 104 pacientes en el Hospital Militar encontró una incidencia de LF y LDGCB similar a la referida en los estudios internacionales.⁷ Según este estudio los LF y LDGCB constituyen aproximadamente el 56% de los LNH. Se puede estimar de acuerdo a estos datos que debería haber unos 160-180 casos nuevos por año de LF y LDGCB. Todos los LDGCB deberían ser tratados con inmunoterapia, pero en el grupo de los LF sólo deberían recibir la medicación los estadios III y IV sintomáticos o algún estadio II bulky abdominal de difícil acceso a la radioterapia. Al debut, 70% de los LF se encuentran en estadio III o IV, pero no todos ellos requieren tratamiento, es difícil estimar cuántos de estos LF estadio IIIIV tienen indicación de iniciar terapia oncoespecífica, ya que el deseo del paciente a ser tratado y otras variables clínicas son también determinantes en la decisión.

En el período considerado desde el 1 de enero de 2005 al 30 de junio de 2010 (66 meses) se presentaron ante el FNR 679 solicitudes de tratamiento con rituximab para LDGCB, o LF y se autorizaron 591 tratamientos. Previo a esta normativa se realizaban en el Uruguay aproximadamente 20 tratamientos con rituximab por año.

El número de solicitudes anuales creció en forma progresiva, de 94 casos en el año 2005 se llegó a 157 en el año 2009, incremento del 67% en las solicitudes anuales. De acuerdo a los datos de incidencia de estas patologías y a la pertinencia o no de indicar un tratamiento, 157 casos por año está dentro de lo que fue estimado por el FNR en la previsión de casos anuales. El crecimiento de solicitudes con respecto al inicio de la normativa refleja, por un lado la incorporación en el año 2006 de los LF en primera línea de tratamiento, con un promedio de 23 casos por año, y por otro lado, la progresiva adhesión del cuerpo médico y de las instituciones de asistencia a las normativas que exigía el FNR para la cobertura financiera del rituximab. Fue necesaria la adaptación de los médicos a trabajar siguiendo una normativa que exigía un diagnóstico y evaluación acorde a los estándares internacionales, un tratamiento quimioterápico ajustado a la normativa del FNR y un seguimiento programado. A su vez las instituciones de asistencia debieron ceñirse a las exigencias de la normativa en lo referido a soporte diagnóstico y de evaluación del paciente. El porcentaje de rechazos cayó progresivamente del 28% en el 2005 al 4% en el año 2010, a su vez en el año 2005 el 38% de las solicitudes quedó pendiente en su primera evaluación en el FNR mientras que en el año 2009 quedó pendiente el 24%. La mayor parte de los rechazos de ingreso a la normativa y de retraso en la autorización se debió a estudio de anatomía patológica incompleto, especialmente a falta de diagnóstico inmunohistoquímico adecuado; en un análisis publicado en el año 2009 el 47% de los rechazos se debían a esta causa⁽⁴¹⁾. Las exigencias del FNR uniformizaron los diagnósticos a la clasificación de la OMS y generalizaron el uso de la inmuno-histoquímica en todo el país, determinando además un estándar de evaluación, tratamiento y seguimiento de los linfomas.

En el año 2005 el 64,2% de los pacientes autorizados para el uso de rituximab procedía de Montevideo y el 35,8% lo hacía del interior del país, en los años siguientes crecieron porcentualmente las autorizaciones para pacientes del interior lográndose un equilibrio en el año 2007. Al final del período de análisis, 51,7% fue para pacientes de Montevideo y el 48,3% para pacientes del interior. Aún resta crecer el número de casos procedente del interior para lograr un estimado de entre 50 y 60% de acuerdo al último Censo del Instituto Nacional de Estadística. Parte de esto puede ser explicado por un número de pacientes derivados a Montevideo para su tratamiento.

Este crecimiento de autorizaciones para pacientes del interior hasta llegar a un nivel próximo a lo esperado para la distribución demográfica del país, expresa la actualización de los centros de asistencia del interior impulsados por las exigencias de las normativas del FNR y por cursos y seminarios de actualización referidos al tema llevados adelante por la Sociedad de Hematología del Uruguay y por la Cátedra de Hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.

Hubo un desbalance en lo referido al origen de los pacientes según provinieran de la asistencia pública o privada. Porcentualmente el mismo se mantuvo estable en el período de análisis con 24,4% de los pacientes procedentes del sector público. Es difícil evaluar los motivos de esta diferencia, los mismos pueden ser, un nivel socio-cultural del paciente que determine una consulta tardía, dificultad de acceso a especialistas en algunos centros de asistencia pública, o falta de infraestructura en los mismos que permita un correcto estudio de los pacientes.

Es de destacar que si bien la proporción de pacientes autorizados del sector público se mantuvo estable y por debajo de lo esperado en los años analizados, el porcentaje de pacientes que están bajo la cobertura del FNR provenientes de la asistencia pública ha descendido con la implementación del Sistema Nacional Integrado de Salud, por este motivo se puede inferir que ha mejorado el porcentaje de pacientes en este sector que accede al beneficio del rituximab. Actualmente entre el 25 y 30% de los pacientes bajo cobertura del FNR es del sector público. No se puede ser más preciso en la evaluación de la distribución sector público contra sector privado ya que no se tienen datos completos referidos al tipo de cobertura que tiene el país.

El análisis de la población de 591 pacientes autorizados muestra un predominio del sexo masculino, 53,6% contra 46,4%, esto está de acuerdo con los datos internacionales y nacionales de predominio de esta patología en el sexo masculino.

En lo que se refiere al diagnóstico de tipo de linfoma predominan los LDGCB que constituyeron el 60,9% del total, este predominio era esperado ya que es más frecuente este linfoma que el LF, además porque este último no siempre requiere de rituximab para su tratamiento. La procedencia de los diagnósticos anátomo-patológicos desde distintos centros generó una dificultad en la diferenciación entre LDGCB y LF grado III, esto, a los efectos del análisis

de los resultados del tratamiento tiene un importancia menor ya que estas dos entidades fueron agrupadas como linfomas agresivos.

De los 591 pacientes autorizados, 468 (79,2%) eran debut de la enfermedad y 123 (20,8%) estaban en situación de recaída, progresión o refractarios al tratamiento instituido. Para el estudio de los resultados obtenidos bajo la cobertura del rituximab se analizaron los pacientes en debut de enfermedad ya que el grupo de los pacientes bajo otra situación clínica era muy heterogéneo.

Discusión sobre los resultados en linfomas agresivos con la cobertura financiera de rituximab:

La discusión de los resultados obtenidos con el rituximab asociado a CHOP en el FNR obliga a tener publicaciones de referencia. El estudio GELA fue el estudio que determinó el uso de rituximab en los LDGCB, este ensayo clínico y los del US Intergroup, Ricover y Hovon-Nordic sólo incluyeron pacientes mayores de 60 o 65 años, a su vez el estudio MInT se realizó en pacientes menores de 60 años con score IPI bajo, todos ellos solo incluyeron LDGCB al debut sin considerar foliculares grado III o transformados, estos dos últimos de aceptado peor pronóstico (13-18). La publicación hecha por la BCCA excluyó a los LDGCB transformados de un indolente y a los LF grado III pero incluyó a todas las edades, con una media de edad de 64 años (rango: 19-86).¹⁹ No es posible comparar los resultados del FNR con los trabajos mencionados, los cuatro primeros son protocolos de investigación con estrictos criterios de inclusión y exclusión que determinan poblaciones distintas a la analizada; a su vez el trabajo publicado por la agencia canadiense si bien es sobre práctica clínica evaluó solamente LDGCB. De todas maneras a los efectos de discutir si los resultados obtenidos con la normativa del FNR son aceptables estos trabajos deben considerarse la referencia.

Los 351 pacientes que se presentaron como debut tenían una edad media de 54.9 años, 163 (46,4%) eran mayores de 60 años y 188 (53,6%) eran de sexo masculino. En el grupo del FNR la edad media fue 10 años menor que en el trabajo de la BCCA(19).

La distribución por estadio de Ann Arbor mostró que el 60,7% de los pacientes se presentó al debut de la enfermedad con un estadio III o IV y el 40,1% se presentó con enfermedad bulky. En el trabajo canadiense el 64% se presentó en estadio III-IV y el 38% tenía enfermedad bulky. En lo referido al score de riesgo IPI, en los tratados bajo la cobertura del FNR el 30,8% fueron de riesgo intermedio-alto o alto, mientras que en el estudio canadiense el 49% se presentó con un IPI de riesgo. Por lo tanto las características de los pacientes de Canadá indican que los LF grado III y los transformados no fueron incluidos y que tenían una media de edad 10 años mayor, una estadificación y presencia de enfermedad bulky similares pero un IPI de mayor riesgo(19).

Con una mediana de seguimiento de 38,6 meses, la supervivencia global de los 351 pacientes en debut con linfoma agresivo a los 24 meses es de 74,7% y a 36 meses es de 69,6%. En el trabajo de la BCCA, 152 pacientes con una media de seguimiento de 24 meses presen-

taron una supervivencia global estimada de 78%(19). Si bien no es válido hacer la comparación estadística, los resultados del en la población cubierta por el FNR parecen estar dentro de los parámetros esperados.

Las curvas de supervivencia de acuerdo a edad mayor o menor de 60 años o IPI reproducen las diferencias encontradas en trabajos internacionales referidos para los LDGCB. En la población del FNR los pacientes menores de 60 años tuvieron una supervivencia global que fue algo mejor que para los mayores de 60 años pero sin lograr diferencia estadísticamente significativa. La media de supervivencia global estimada es 57 meses para los menores de 60 años y de 50 meses para los mayores de 60 años. El análisis de supervivencia global de acuerdo a estratificación por IPI confirma la utilidad de este sistema pronóstico en la población uruguaya. Los pacientes con IPI de bajo riesgo (0, 1 y 2) o de alto riesgo (3 o mayor) tuvieron diferencias significativas en la supervivencia (59,3 meses contra 42,9 meses, respectivamente) ($p = 0,0001$). La estratificación de acuerdo al IPI permite al médico tratante brindar información certera al paciente y su familia de los resultados en nuestro país.

Discusión sobre los resultados en linfomas indolentes con la cobertura financiera de rituximab

El análisis de los resultados del FNR en linfomas foliculares grado I y II debe tener como referencia el trabajo de Marcus R et al, este estudio demostró por primera vez un impacto en supervivencia global en los linfomas foliculares indolentes si se asociaba el rituximab a la quimioterapia. Este trabajo analizó en 162 pacientes tratados con CVP asociado a rituximab y lo comparó con 159 pacientes que sólo recibieron CVP. El grupo que recibió la inmun-quimioterapia tenía una mediana de edad de 52 años, el 70% de los pacientes tenía un estadio IV y un 28% estadio III. El 49% se presentó con un score FLIPI 0-2 y el 44% con un score 3-5. El 39% tenía enfermedad bulky.

La población autorizada del FNR para tratamiento con rituximab por un linfoma folicular grado I o II fue de 179 pacientes, de ellos 117 estaban en debut. El 59,8% eran de sexo masculino y el 40,2% de sexo femenino; esto es lo esperado estadísticamente de acuerdo a la incidencia de este linfoma según género. La edad media fue de 55,1 años similar a la del trabajo citado como referencia. El 64,4% estaba en estadio IV y el 27,3% en estadio III, con 23,9% de pacientes con masa bulky. El 54,7% de los autorizados tenía un FLIPI 0-2 y el 44,6% tenía un FLIPI de 3 o mayor. Estas dos poblaciones son entonces muy similares.

Los pacientes incluidos en la normativa del FNR asociaron al rituximab diferentes planes de quimioterapia, 94 recibieron CHOP, 12 planes con fludarabina y 11 fueron tratados con CVP. En el trabajo de Marcus R et al.(23) todos los pacientes recibieron CVP; no hay al momento actual ningún trabajo que muestre diferencias estadísticamente significativas entre los distintos planes de quimioterapia que se utilizan en los linfomas foliculares indolentes.

La población de 117 pacientes en debut tratados bajo cobertura del FNR tuvo una mediana de seguimiento de 34,7 meses y alcanzó una supervivencia global a 24 meses de 88,4%

y a 36 meses de 80,3%, con una media de supervivencia global estimada de 56 meses. La población del trabajo mencionado como referencia tuvo a 30 meses una supervivencia global estimada de 89%(23). En una actualización de resultados publicada en el año 2008 con una mediana de seguimiento de 53 meses la supervivencia global a 4 años fue 83%(24). En el trabajo de Herold M et al en linfomas foliculares avanzados, en una actualización realizada en el año 2007, el grupo que recibió R-MCP e interferón como mantenimiento tuvo a 4 años una supervivencia global de 87%(25-44).

Las diferencias entre los trabajos que fueron citados como evidencia científica para incorporar el rituximab en el tratamiento de los linfomas foliculares del FNR y la población que se autorizó para la cobertura del rituximab son múltiples. Los trabajos mencionados son ensayos clínicos bajo estricto protocolo con criterios de inclusión y exclusión para portadores de linfoma folicular a ser tratados en centros de referencia pertenecientes a grupos cooperativos. La población del FNR que fue tratada con inmuno-quimioterapia tenía como única exigencia estar en condiciones de recibir a dosis plenas de un tratamiento avalado por la normativa. En estas condiciones consideramos que la supervivencia global obtenida de 88,4% y 80,3% a 24 y 36 meses está dentro de los parámetros esperados.

Estratificando los pacientes por FLIPI hay una diferencia en la supervivencia entre los distintos niveles de riesgo que es significativa. Agrupados los pacientes en FLIPI 0-2 y 3 o más como lo hace el trabajo de Marcus R et al. la mediana de supervivencia es de 60 y 49 meses, respectivamente. Al ser una entidad de evolución indolente seguramente se podrán apreciar mayores diferencias en supervivencia global en análisis a realizar de futuro con seguimientos más prolongados.

Como en todo linfoma indolente que tiene una expectativa de vida media prolongada el ideal sería poder contar con la supervivencia libre de eventos, los resultados fueron analizados pero carecen de la confiabilidad necesaria para su publicación.

En forma global los resultados obtenidos bajo la cobertura de tratamiento del FNR en los pacientes tratados con rituximab tanto en linfomas agresivos como en los indolentes son los esperados teniendo en cuenta la bibliografía de referencia utilizada en el desarrollo de la normativa.

Discusión sobre los resultados de la población autorizada para cobertura financiera de imatinib

En el período de enero de 2005 a julio de 2010 se autorizó el tratamiento para 285 pacientes con LMC, la procedencia de los mismos mostró que, 174 (61,1%) pacientes eran usuarios del sector privado del sistema de salud y 111 (38,9%) del sector público, de Montevideo provenían 119 (41,8%) pacientes y del interior 166 (58,2%). No tenemos datos nacionales de incidencia de la LMC. Según datos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norte-América (EUA) la incidencia es de 2,1/100.000 para el sexo masculino por año y de 1,2/100.000 para el sexo femenino, con una incidencia ajustada por edad de 1,6/100.000 hombres y mujeres por año. La mediana de edad reportada es de 64 años. De acuerdo a es-

tos datos se podría estimar en el Uruguay unos 40-50 casos por año. En los 6 años analizados se autorizaron 285 tratamientos, 180 fueron catalogados como debut de enfermedad, esto es debido a que 105 casos de los autorizados eran LMC evolucionadas que se acogieron a la cobertura del FNR en el momento de su implementación. La autorización de 180 pacientes en 6 años arroja un promedio de 30 pacientes por año, algo por debajo de lo esperado si Uruguay tuviera una incidencia de LMC similar a la reportada en EUA.

El diagnóstico de LMC a través de la confirmación citogenética está disponible en el Uruguay desde hace largo tiempo, esto determinó una fácil integración de pacientes a la normativa, esto se refleja en que los porcentajes de pacientes del sector público y privado de la asistencia, así como la distribución entre Montevideo e interior fueron las esperadas. De cualquier manera también hubo una mejoría en el proceso y en la forma que llegaron las solicitudes al FNR que permitió acortar significativamente los tiempos de espera para la autorización.

Hubo un predominio de sexo masculino debido a una mayor incidencia de esta patología en este género, de los 285 pacientes autorizados, 152 fueron de sexo masculino (53,3%). La media de edad de 51,2 años con una mediana de 52 años fue menor a lo esperado ya que la mediana de esta enfermedad al diagnóstico es de 64 años. Esto puede sugerir que a algunos pacientes de edad avanzada no estarían llegando a la posibilidad de tratamiento con imatinib, a pesar de la existencia de estudios que muestran el beneficio de los inhibidores de tirosina quinasa independientemente de la edad.

Discusión sobre los resultados en leucemia mieloide crónica con la cobertura financiera de imatinib:

De los 276 pacientes tratados, se recabó información de la supervivencia en 274 (99,3%) durante un tiempo de seguimiento de 50,2 meses (mediana). Los resultados de supervivencia global y respuesta citogenética completa del total de esta población presentados son difíciles de comparar con los trabajos de referencia debido a lo heterogéneo del grupo. De todas maneras se destaca que la supervivencia global a 2 años es de 92,7% y que en 228 pacientes (82,6%) se logró un seguimiento citogenético adecuado con 80,1% de respuesta completa a 3 años.

Se realizó un análisis de los 152 pacientes que a la solicitud se encontraban en debut de la enfermedad, con un tiempo de evolución desde el diagnóstico menor a 6 meses y sin haber recibido tratamientos previos con excepción de hidroxurea. Se mostraron los resultados de los 147 pacientes en debut de la enfermedad que recibieron tratamiento.

La edad media de estos 147 pacientes fue de 50,9 años con una mediana de 52 años, 83 pacientes eran de sexo masculino (53,9%). La edad media fue similar al trabajo IRIS, tomado como referencia, en esta publicación la misma fue de 50 años, con 61% de los enrolados de sexo masculino.³⁵

Noventa y cinco por ciento de los pacientes estaban en fase crónica, 3 en fase acelerada (2%) y 4 en fase blástica (2,6%). El 12,9% se presentó con un Índice Sokal de bajo riesgo, el 38,1% con un Índice Sokal de riesgo moderado y el 49% con un Índice Sokal de riesgo alto, La

mediana desde el tiempo del diagnóstico fue de 1.2 meses. En el estudio IRIS el 48,2% de la población se presentó con un índice Sokal de bajo riesgo, el 29,7 lo hizo con un índice Sokal de riesgo moderado y el 22,1% con un índice Sokal de riesgo alto(35). Con una mediana del tiempo de seguimiento de 42,4 meses la supervivencia global a 2 años fue 96,6% y a 5 años fue 94,4%. Con una mediana de seguimiento de 60 meses la supervivencia global estimada a 5 años en el trabajo IRIS fue 89% (IC 95% 86-92)(37).

Con el seguimiento adecuado en 125 pacientes (85%) la incidencia acumulada de respuesta citogenética completa fue de 68,4% a 2 años y de 86,4% a 3 años del diagnóstico de la enfermedad. En el estudio IRIS, 69% de los pacientes lograron respuesta citogenética completa a los 12 meses de iniciado el imatinib, y a los 60 meses el 87%, la curva se estabilizó luego de los 2-3 años(37). Se observó un retraso respecto al trabajo IRIS en lograr la respuesta citogenética completa. El mismo se puede deber a la baja proporción de pacientes con información de los estudios citogenéticas a los 12 y 24 meses. Es de destacar, que a los tres años de seguimiento, con información adecuada, la tasa de respuesta citogenética completa es similar. La importancia de esto radica en su valor pronóstico, los pacientes que logran remisión citogenética completa tienen un riesgo de progresión de la enfermedad menor a 3%.

No es válido desde el punto de vista estadístico comparar los resultados del IRIS con los obtenidos en la población del FNR, pero si los primeros son tomados como referencia los datos del análisis de la población del FNR parecen adecuados.

Incorporación de nuevos medicamentos a la cobertura del FNR

La eficiencia mostrada por el modelo, su impacto en la calidad de la asistencia y los buenos resultados mostrados en evaluaciones anteriores realizadas en el año 2008, estimularon a reproducir el modelo con otros MAC. Prueba de ello es la gran variedad que se han ido incorporando a la cobertura, como se mostró en los resultados. La cobertura se inicia luego que la normativa está redactada, discutida y aprobada. Las normativas de todos los medicamentos cubiertos están en el sitio web del FNR, así como los formularios y los otros documentos que deben ser presentados. En el año 2011 se autorizaron más 1.500 tratamientos con MAC bajo la cobertura del FNR, y el impacto presupuestal de los medicamentos superó el 30% del presupuesto anual del FNR. Los resultados de los pacientes tratados con la mayoría de dichos tratamientos ya han sido evaluados, se han realizado correcciones en el proceso cuando correspondió y los resultados han sido presentados en diferentes eventos científicos nacionales e internacionales.

Conclusiones

El FNR otorga financiamiento a prestaciones médicas altamente especializadas, en el año 2004 decidió incorporar a su función la cobertura financiera de MAC. La premisa, al igual que para las prestaciones médicas, fue que tuvieran demostrada efectividad y que las mismas es-

tuvieran disponibles con equidad para toda la población del país. Además debía asegurarse la calidad de la prestación y su sustentabilidad económica y financiera.

Las normativas para imatinib y rituximab se basan en evidencia científica de trabajos fase III con impacto en calidad de vida y supervivencia global.

A través de estas normativas la financiación de estos MAC está disponible para toda la población en forma equitativa. Si bien inicialmente hubo una asimetría en su utilización con una aparente subutilización por parte de los pacientes del interior del país y de la asistencia pública la misma se ha corregido para la población del interior y ha mejorado para los pacientes del sector público de la asistencia. Las instituciones de asistencia del interior y los centros de asistencia pública se adecuaron a las normativas mejorando la calidad de su prestación asistencial, esto determinó un aumento progresivo en el número anual de pacientes que accedieron a los tratamientos.

Las normativas a través de sus exigencias de diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento han mejorado la calidad de la asistencia hematológica del país. Se han igualado estos parámetros en todos los centros asistenciales del país, independientemente que los mismos sean públicos o

La normativa del rituximab uniformizó el diagnóstico de los linfomas a la clasificación de la OMS y generalizó el uso de la inmuno-histoquímica en el país. Permitió homogeneizar los tratamientos de los linfomas e incluir el rituximab en los mismos, de forma que los protocolos utilizados son de eficacia y eficiencia demostrada en trabajos científicos válidos, con impacto en la supervivencia. Pautó un programa de seguimiento a 5 años para todos los pacientes. En 66 meses se beneficiaron del rituximab 591 pacientes cuándo antes de la normativa lo recibían unos 20 pacientes por año.

La normativa del imatinib permitió el tratamiento de 285 pacientes con LMC, además determinó que hoy todos los pacientes tengan un diagnóstico citogenético y molecular, que se haga un seguimiento citogenético pautado y que se haya incorporado al país la cuantificación molecular del re-arreglo BCR-ABL, patrón de seguimiento estándar en la medicina del más alto nivel. En forma secundaria y a través de las exigencias para drogas de uso en resistencia o intolerancia al imatinib se impuso el estudio de mutaciones del gen BCR-ABL para estos pacientes. Hoy los pacientes con LMC del país son diagnosticados, tratados y evaluados en su respuesta de acuerdo a criterios internacionales.

Analizados los resultados de estas dos normativas los mismos reflejan un trabajo de alta calidad en diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento. Los resultados de supervivencia global y de respuesta al tratamiento son los esperados de acuerdo a los trabajos de referencia utilizados en el diseño de las normativas.

La implementación de estas normativas ha mejorado la asistencia hematológica del país, esto se debe no sólo a la mejora de la asistencia de las patologías bajo cobertura, sino al im-

pulso brindado por la incorporación de tecnología en el diagnóstico que ha impactado en el estudio de otras enfermedades de la especialidad.

En suma las normativas de cobertura de rituximab e imatinib, brindaron la posibilidad del uso universal y equitativo de estas drogas y mejoraron la calidad de asistencia de las patologías contempladas, esto se refleja en la obtención de resultados comparables con estándares internacionales. Además sirvieron como modelo operativo para la implementación de otras normativas de cobertura de MAC.

Declaración de conflictos de intereses

Dr. Pablo Muxí, recibió honorarios del laboratorio Roche por una conferencia en Córdoba, República Argentina en octubre de 2010. Concurrió a congresos organizados por la Sociedad Europea de Hematología y por la Sociedad Americana de Hematología con financiamiento del Laboratorio Roche. Concurrió al Congreso de Controversias en Hematología y Trasplante de Médula Ósea de los años 2010 y 2011 con financiación del Laboratorio Novartis.

Dr. Fernando Correa, declara no tener conflicto de intereses con la industria farmacéutica.

Dr. Henry Albornoz, declara no tener conflicto de intereses con la industria farmacéutica.

Dr. Lem Pedro Martinez, concurrió a los Congresos de la Sociedad Americana de Hematología y de la Sociedad Europea de Hematología con financiamiento del Laboratorio Roche.

Dr. Abayubá Perna, realizó un estudio financiado por el laboratorio Clausen y concurrió al Congreso Mundial de Neuroepidemiología del año 2009 con financiamiento del mismo.

Agradecimientos

Esta publicación no hubiera sido posible sin el apoyo institucional del Fondo Nacional de Recursos y sus funcionarios y sin el aporte de las instituciones de asistencia médica del país que junto a sus hematólogos y oncólogos acogieron a sus enfermos a la normativa de cobertura.

Bibliografía

1. Fondo Nacional de Recursos. Web Institucional. Acceso abril 2012. Disponible en: <http://www.fnr.gub.uy/institucional-0>
2. Fondo Nacional de Recursos. Texto ordenado de normas regulatorias del Fondo Nacional de Recursos. Acceso abril 2012. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/texto_ord.pdf
3. Rodríguez Alarico, Fernández Graciela, Haretche Álvaro†. Gestión de la utilización de procedimientos de alta especialización médica en Uruguay. Cuadernos del CES N° 4,

Diciembre 2008: 41 – 65. Disponible en: <http://www.smu.org.uy/elsmu/organismos/ces/cuadernos/cuadernos4/art8.pdf>

4. Fondo Nacional de Recursos. Política y gestión de la cobertura de medicamentos de alto costo. Relevamiento de la experiencia internacional y respuesta del Fondo Nacional de Recursos. Publicación Técnica N° 13. Montevideo: FNR, 2010. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/Publicacion%20TEC-NICA%2013_PDF.pdf
5. Maloney D, Grillo-López G, White C, Bodkin D, Schilder R, Neidhart J, Janakiraman N, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) AntiCD20 Monoclonal Antibody Therapy in patients with Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997;90: 2188-2195.
6. Mauro M, Druker B. STI 571: Targeting BCR-ABL as therapy for CML. *The Oncologist* 2001;6:233-238.
7. Gualco G, Ardao G, Costa V, Martínez L. Reclassificación de linfomas. *Arch Med Int* 2005; 27(1): 12-21.
8. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *N Eng J Med* 1993;329: 987-94.
9. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large Bcell lymphoma. *N Eng J Med*. 2002; 346: 1937-1947.
10. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saenz R, Au WY, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104:1258-1265.
11. Federico M, Bellei M, Pro B, López Guillermo A, Marcheselli L, Trneny M, Subeyran P, et al. Revalidation of the FLIPI in patients with follicular lymphoma (FL) registered in the F2 study and treated upfront with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 25, N 18S June 20, 2007. Oral Presentation. Abstract 8008.
12. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, et al. A phase III comparison of CHOP vs. mBACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High-Priority Lymphoma Study. *Ann Oncol*. 1994;5 Suppl 2:91-5.
13. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-BCell Lymphoma. *N Eng J Med* 2002; 346:235-242.
14. Coiffier B, Feugier P, Sebban C, Bouabdallah R, Delwail V, Tilly H, Gisselbrecht C, et al. *Blood*. ASH meeting, Nov 2004; 104: 1383.

15. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Phase III trial of rituximab-CHOP vs. CHOP with a second randomization to maintenance rituximab or observation in patients 60 years of age and older with diffuse large B cell lymphoma. *Blood*. 2003;102:6a
16. Pfreundschuh M, Truemper L, Gill D, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. First Analysis of the Completed Mabthera International (Mint) Trial in Young Patients with Low-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Addition of Rituximab to a CHOP-Like Regimen Significantly Improves Outcome of All Patients with the Identification of a Very Favorable Subgroup with IPI=0 and No Bulky Disease. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2004; 104: 157.
17. Pfreundschuh M, Kloess M, Zeynalova S, Lengfelder E, Franke A, Reiser M, Steinhauer H, et al. Six vs. Eight Cycles of BiWeekly CHOP-14 with or without Rituximab for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results of the Completed RICO-VER-60 Trial of the German High-Grade NonHodgkin Lymphoma Study Group (DSHN-HL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2006; 108: 205.
18. Sonneveld P, van Putten W, Biesma D, Holte H, van Marwijk Kooij M, Kramer MH, Wijermans PW, et al. Phase III Trial of 2-Weekly CHOP with Rituximab for Aggressive B-Cell NonHodgkin's Lymphoma in Elderly Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2006; 108: 210.
19. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005; 23:5027-5033.
20. Trneny M, Belada D, Vasova I, Pytlik R, Kozak T, Sykorova A, Kubackova K, et al. Rituximab Combination with Anthracyclin Based Chemotherapy Significantly Improved the Outcome of Young Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Low as Well in High Risk Subgroups. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2005; 106: 2444.
21. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545.
22. Hiddemann W, Forstpointer R, Kneba M, Schmitz N, Schmitz R, Metzner B, Reiser M, et al. The addition of rituximab to combination chemotherapy with CHOP has a long lasting impact on subsequent treatment in remission in follicular lymphoma but not in mantle cell lymphoma: Results of two prospective randomized studies of The German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Session type: Oral. Blood* 2004. 104: 50a (abstract 161).

23. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:4 1417-1423.
24. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano J, Dmoszynska A, Raposo J, Offner F, et al. Phase III Study of R-CVP compared with Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Alone in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *JCO* 2008;26: 4579-458.
25. Herold M, Pasold R, Srock S, Nesper S, Niederwieser D, Neubauer A, Dolken G, et al. Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucile, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle-cell-lymphoma (MCL). *Blood* (2004) (ASH Annual Meeting Abstracts), 104. [11 (Supp 1):169 (abstract 584).
26. Salles G, Foussard C, Nicolas M. Rituximab added to alpha INF + CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with high tumor burden: first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000. Randomized Trial in 359 patients. *Blood* 2004; (ASH Annual Meeting Abstracts), 104: 160a (abstract).
27. Schulz H, F. Bohlius J, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, Schwarzer G, et al. Immunotherapy with Rituximab and Overall Survival in Patients with Indolent or Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2007 99(9):706-714.
28. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, Pott C, Hartmann F, Rothmann F, Rohrberg R, Böck HP, Wandt H, Unterhalt M, Hiddemann W; German Low-Grade Lymphoma Study Group. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104: 3064-71.
29. Vardiman JW, Melo JV, Baccarini M, Thiele J. Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL 1 positive. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th Edition. Edited by SH Swerdlow, E Campo, NL Harris, ES Jaffe, SA Pileri, H Stein, J Thiele, JW Vardiman. 2008; 32-38.
30. Baccarini M., Saglio G., Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.
31. Strebhardt K, Ullrich A. Another Look at Imatinib Mesylate. Strebhardt K. and Ullrich A. *N Engl J Med* 2006; 355: 2481-2.

32. Goldman J, Melo J. Chronic Myeloid Leukemia – Advances in biology and new approaches treatment. *N Eng J Med* 2003. 349: 1451 – 1464.
33. Druker B, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Bagby G, Lydon N. Preclinical evaluation of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase as a therapeutic agent for chronic myelogenous leukemia. *Blood* (1995) (ASH Annual Meeting Abstracts), 601a (abstract 2392).
34. Kantarjian H; Sawyers C; Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, Niederwieser D, et al. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. For The International STI571 CML. study group. *N Eng J Med* 2002; 346: 645 – 654.
35. O'Brien S, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Eng J Med* 2003; 348: 994 – 1004.
36. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, Gathmann I, et al. Frequency of major molecular responses to Imatinib or Interferon Alfa plus Cytarabine in newly diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Eng J Med* 2003. 349: 1423-1432.
37. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2408-17.
38. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, Schiffer CA, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99 :1928-37.
39. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, Schiffer CA, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*. 2002;99 :3530-9.
40. Sokal J, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in good-risk chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-99.
41. Muxí P, Martínez L. Correa F. Tratamientos de Linfomas no Hodgkin con Rituximab con cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos. *Arch Med Interna* 2008; 30:248.9.1.

42. Buckley BC, Roylance D, Mitchell MP, Patel SM, Cannon HE, Dunn JD. Description of the outcomes of prior authorization of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection in a managed care organization. *J Manag Care Pharm.* 2010; 16(1):15-22.
43. Curtiss FR, Fairman KA. Utilization management opportunities for palivizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus complications in infants. *J Manag Care Pharm.* 2010; 16(1):59-66.
44. Herold M, Antje H, Srock S, Nesper S, Haifa Al-Ali K, Neubauer A, Dölken G, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 25:1986-1992, 2007.



7. Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica

Autores:

Dres. Ana Karina Subiza, Mariela Odriozola,
Pablo Ríos, Verónica Lamadrid, Nelson Mazzuchi,
Liliana Gadola

Revista de Cardiología Volumen 31 | n° 2

2016

Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene elevada prevalencia y morbimortalidad cardiovascular (CV).

Objetivos: analizar la prevalencia de factores de riesgo y tratamientos en la población del Programa de Salud Renal del Uruguay (PSRU) y su asociación con eventos CV y supervivencia.

Método: estudio retrospectivo de la cohorte del registro del PSRU, que representa 58% de la población del país, entre 29/9/2006 y 31/12/2014. Los criterios de inclusión son: personas 20 años, con alteraciones renales por más de tres meses, filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 ml/min/1,73 m² o proteinuria >300 mg/día o albuminuria >30 mg/día en diabéticos, con seis o más meses en control. Se incluye registro de nuevos eventos cardiovasculares (NECV), ingreso a tratamiento de sustitución renal (TSR) y fallecimientos.

Resultados: se incluyeron 8.407 individuos, edad 68 ± 14 años, 56% hombres, 66,6% > 65 años. Se observó elevada prevalencia de factores de riesgo CV. Se reportaron 2.245 NECV no fatales en 1.439 individuos (18,9%), tasa 10,1 por 100 pacientes-año (pac-año). Fallecieron 1.380 pacientes, 32,7% de causa CV. La tasa de ingreso a tratamiento de sustitución renal (TSR) fue de 1,94, la de mortalidad global de 6,2 y de causa CV de 2,03 por 100 pac-año. Se demostró la asociación de NECV y mortalidad con factores de riesgo tradicionales y vinculados a ERC, así como disminución con control glucídico y tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Conclusiones: la población con ERC presenta múltiples factores de riesgo CV con elevada morbimortalidad, lo que amerita detección precoz y tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad Renal Crónica, Factores de Riesgo, Prevalencia, Uruguay

Cardiovascular risk in chronic kidney disease

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is a highly prevalent condition with high cardiovascular morbidity and mortality. **Objectives:** the aim of the study was to analyze risk factors and treat-

ments in the Uruguayan National Renal Healthcare Program (NRHP) and their association with cardiovascular events (CVE) and survival.

Methods: this is a cohort study of patients included in the Uruguayan NRHP Registry, from 29/9/2006 to 31/12/2014. The inclusion criteria were age 20 years, kidney disease for more than 3 months, estimated glomerular filtration rate (eFG) < 60 ml/min/1.73 m² and/or proteinuria >300 mg/day or albuminuria >30 mg/day in diabetics, with 6 months under surveillance. The end-points were a new CV event, renal replacement therapy (RRT) or death.

Results: 8.407 patients were included, mean age 68 ± 14 years, 56% males, 66,6% >65 years. Cardiovascular risk factors were highly prevalent. 2.245 new CVE were registered in 1.439 (18.9%) patients who survived (10.1/100 patient-year (pt-yr). 1.380 patients died, 32.7% of them from a CVE. RRT rate was 1.94 / 100 pt-yr, global mortality rate 6.2 and CV mortality rate 2.03 / 100 pt-yr. There was significant association between new CVE and traditional and CKD related risk factors, as well as a better outcome with good glycemic control and treatment with angiotensin converting enzyme inhibition

Conclusion: CKD patients have many CV risk factors and high mortality, so early detection and treatment strategies are important.

Key words: Chronic Kidney Disease, Risk Factors, Prevalence, Uruguay

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene elevada incidencia y prevalencia, reportadas a nivel internacional⁽¹⁾ y nacional^(2,3), elevada morbimortalidad cardiovascular y costos en salud. En pacientes con ERC, la principal causa de muerte es la cardiovascular, y el daño cardiovascular aumenta a medida que disminuye el filtrado glomerular, como ha sido reportado en varias publicaciones⁽⁴⁻⁶⁾.

En 2010 se realizó una conferencia internacional respecto a la enfermedad cardiovascular (ECV) en la ERC, en la que se profundizó respecto a la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento⁽⁷⁾. Este compromiso cardiovascular incluye coronariopatía y miocardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica⁽⁷⁾. Los mecanismos fisiopatológicos que explican esta asociación han sido muy estudiados, así como el eventual impacto de medidas preventivas y terapéuticas, lo que aún no está completamente establecido.

Epidemiología de factores de riesgo de ECV en ERC (tradicionales y vinculados a ERC). Datos internacionales y nacionales. En los pacientes con ERC se han descrito factores de riesgo de ECV tradicionales (edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, sedentarismo) y factores no tradicionales vinculados a la ERC (por efecto de las toxinas urémicas, injuria nitro-oxidativa, inflamación)⁽⁵⁻⁸⁾. Muntner y colaboradores⁽⁸⁾ encontraron asociación

entre factores clásicos de riesgo cardiovascular e incidencia de ERC extrema y mortalidad, pero plantean que debería evaluarse el factor de confusión que implica el deterioro progresivo de la función renal. Varios autores señalan que estos factores de riesgo, si bien frecuentes en esta población, no explican completamente la alta incidencia de eventos ni la mortalidad de causa cardiovascular⁽⁷⁾.

Mecanismos fisiopatológicos. El daño vascular en la ERC contribuye a la miocardiopatía isquémica, a la enfermedad cerebrovascular y a la arteriopatía periférica de miembros inferiores.

Numerosos autores⁽⁹⁻¹⁷⁾ destacan la importancia de profundizar en el conocimiento fisiopatológico y en la detección oportuna de estos factores de riesgo, para orientar el tratamiento que permita disminuir la progresión, simultáneamente, de la ERC y de la ECV en esta población. Con el objetivo de contribuir en esta línea de investigación planificamos el presente estudio.

Objetivos

Analizar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, tradicionales y vinculados a ERC, así como los tratamientos instituidos, en la población del Programa de Salud Renal del Uruguay (PSRU) y su asociación con los eventos cardiovasculares reportados y supervivencia.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes de las instituciones adheridas al Programa de Salud Renal del Uruguay (PSRU), e incluidos en el registro del mismo, en el período 1/10/2004 a 31/12/2014. Las instituciones adheridas representan el 58% de la población del país. Los criterios de inclusión en el registro del PSRU son: personas 20 años, con alteraciones renales persistentes por más de tres meses, con filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min/1,73 m², o proteinuria mayor de 300 mg/día o albuminuria mayor de 30 mg/día en diabéticos. Al registro se integran datos del registro de cirugías cardíacas y angioplastias del Fondo Nacional de Recursos (FNR) (donde captan el 100% de las mismas), del Registro Uruguayo de Diálisis y del Registro de Fallecidos del Ministerio de Salud Pública, para incluir datos de estudios y tratamientos de eventos cardiovasculares, de ingresos a tratamiento de sustitución renal y fallecimientos con la causa (se dispone de datos de causa en 90,9% de los fallecidos). Las causas de muerte se agruparon de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10). Desde el 29/9/2006 se registraron los nuevos eventos cardiovasculares, por lo cual el presente estudio incluye datos de los pacientes del registro del PSRU que cumplían los criterios de inclusión al mismo y tenían seis o más meses en control, desde el 29/9/2006 hasta el 31/12/2014.

Se analizaron edad, sexo, antecedentes de enfermedad cardiovascular y de factores de riesgo (tabaquismo, glucemia, colesterolemia, índice de masa corporal [IMC] y presión ar-

terial [sistólica y diastólica], uricemia, calcemia, fosforemia, hormona paratiroidea intacta [PTHi], hemoglobinemia, hemoglobina A1c, niveles de proteinuria [inicial y final] y tratamiento con estatinas y bloqueo del sistema renina-angiotensina. Se establecieron definiciones operativas para las variables en estudio (anexo 2). Se consideraron nuevos eventos cardiovasculares (NECV) a los episodios (según definiciones en anexo 2) que se presenten o se diagnostiquen entre el primer control registrado de cada paciente incluido y el evento final, con igual definición que los referidos en los antecedentes, independientemente de su evolución.

El tiempo de seguimiento (para cálculo de tasa de incidencia de primer NECV): se contabilizó desde el primer control luego de 29/9/2006 hasta el primer NECV fatal o no fatal, último control, ingreso a tratamiento de sustitución renal o fallecimiento de otra causa (no cardiovascular) según corresponda.

Figura 1. Datos de la población estudiada (PSR 10/2006-12/2014).

Número total	8.407
Tiempo de control	
Mediana±DS y rango (años)	2,8±1,7 (0,5-8,2)
Años·pac	22.253
Sexo (% masc / fem)	56% / 44%
Edad (media±DS y rango) años	68±14 (20- 99)
Nefropatía (%)	
Vascular	49,8
Diabética	13,5
Tub-intersticial obst	5,1
Glomerulopatía	4,8
Otras	11,7
Sin diagnóstico	15,0
Etapas ERC al ingreso (%)	
I (FGe > 90 ml/min/1,73 m ²)	3,0
II (FGe 60-89 ml/min/1,73 m ²)	4,5
IIIa (FGe 45-59 ml/min/1,73 m ²)	26,8
IIIb (FGe 30-44 ml/min/1,73 m ²)	37,6
IV (FGe 15-29 ml/min/1,73 m ²)	24,7
V (FGe <15 ml/min/1,73 m ²)	3,4
* KDIGO, según filtrado glomerular estimado (FGe) ml/min/1,73m ² .	

Figura 2. Factores de riesgo cardiovascular en población incidente.

Diabetes (%)	36,4
Hipertensión arterial(%)	90,5
Tabaquismo (%)	7,3
Dislipemia (%)	61,7
IMC > 25 (%)	76
IMC > 30 (%)	38,1
Enfermedad cardiovascular (%)	40,5
Cardiopatía isquémica	20,5
Hipertrofia ventricular izquierda	17,3
Insuficiencia cardíaca	7,6
Accidente cerebrovascular	5,2
Arteriopatía vascular periférica	5,2

Para el análisis multivariado de riesgo relativo de primer NECV se utilizó como “punto final” la aparición del primer NECV, independientemente de su evolución (fatales y no fatales)

Análisis estadístico. Se calcularon medias y desvío estándar de los datos con distribución normal o mediana y rango. Se analizó el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares con el modelo de riesgo proporcional de Cox y de cada paciente se consideró el primer evento cardiovascular fatal o no fatal y el tiempo correspondiente. Se realizó un primer análisis multivariado (riesgo proporcional de Cox) en el que se utilizaron como variables de ajuste: edad, sexo, diabetes, dislipemia, antecedentes cardiovasculares, tabaquismo, neoplasia y como variables continuas, presión arterial sistólica, diastólica, IMC, filtrado glomerular estimado, uricemia y proteinuria. En una segunda etapa se realizó análisis multivariado para otros factores de riesgo específicos (calcemia, fosforemia, glucemia, hemoglobina, PTHi, tasa de progresión de ERC) y tratamientos (estatinas, bloqueo del sistema renina-angiotensina) y se utilizaron las variables iniciales significativas como variables de ajuste. Para el análisis de riesgo relativo se definió como “punto final” la aparición del primer NECV fatal o no.

Consideraciones éticas. La inclusión al registro del PSRU es voluntaria, incluye individuos de 20 o más años, los pacientes firman el consentimiento informado al ingreso y el análisis de los datos se realiza sin incluir ningún dato identificatorio, ya que la base analizada está disociada de acuerdo a la legislación vigente (ley de Hábeas Data N° 18331)

Resultados

La población analizada, correspondiente al período 29/9/2006 - 31/12/2014, incluyó 8.407 individuos, con edad de 68 ± 14 años (entre 20 y 99 años), 56% hombres (tabla 1). El 66,6% eran mayores de 65 años; 26,2% entre 45 y 65 años y 7,2% entre 20 y 44 años. Los diagnósticos de nefropatía, informados por el nefrólogo tratante, fueron: vascular 49,8%, diabética 13,5%, tubulointerstitial obstructiva 5,1%, glomerulopatías primarias 4,8%, otras 11,7% y sin diagnóstico 15,0%. Al momento del ingreso y de acuerdo a la clasificación KDOQI^(7,18), la mayoría de los individuos se encontraban en etapa III (26,8% en IIIa y 37,6% en IIIb) y 24,7% en etapa IV. El FGe promedio al ingreso fue de $44,8 \pm 21,4$ ml/min/1,73 m². El seguimiento en PSRU fue de 22.253 paciente-años (tabla 1) con una mediana de $2,8 \pm 1,7$ años (0,5-8,2 años).

Tabla 3. Parámetros clínicos - bioquímicos, iniciales y finales (media \pm DS).

	Control inicial	Ultimo control	Dif
Presión arterial sistólica (mmHg) (n=8.385)	134,1 \pm 22,1	130,1 \pm 19,2	*
Presión arterial diastólica (mmHg) (n=8.380)	76,6 \pm 12,9	74,1 \pm 11,9	*
Creatininemia (mg/dl) (n=8.407)	1,74 \pm 0,83	1,83 \pm 1,08	*
Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m ²) (n=8.407)	44,7 \pm 20,1	42,3 \pm 20,0	*

	Control inicial	Ultimo control	Dif
Uricemia (mg/dl) (n=7.862)	6,57±2,60	6,20±1,82	*
Calcemia (mg/dl) (n=6.218/5.769)	9,28±1,86	9,27±1,04	NS
Fosforemia (mg/dl) (n=5.294/4.488)	3,99±2,00	3,93±1,43	*
Hormona paratiroidea intacta (pg/ml) (n=981)	-	191±218	
Bicarbonatemia venosa (mEq/l) (n=539/2.636)	23,49±4,29	23,47±3,29	NS

Se analizan pares de datos iniciales y finales.

* Test T para muestras pareadas, $p < 0,05$

Tabla 4. Nuevos eventos cardiovasculares (NECV) no fatales del 29/9/2006 al 31/12/2014.

Tipo	Eventos (n)	Pacientes afectados (n)
Total en el periodo	2.245	1.439*
Cardiopatía isquémica	1.333	904
Insuficiencia cardíaca	496	353
Arteriopatía periférica	232	173
Accidente cerebrovascular	184	159
Tiempo de exposición 22.253 años-paciente		

* 974 (67,7%) pacientes tuvieron un solo NECV y 465 (32,3%) dos o más NECV

Antecedentes de ECV y de factores de riesgo cardiovascular. Previo al ingreso al registro del PSRU tenían antecedentes de diabetes mellitus 36,4% de la población incluida y 40,5% de enfermedad cardiovascular (ECV), en ellos predominaba la cardiopatía isquémica (20,5%) (tabla 2). Se analizó la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (disponibles en el registro): a) *clásicos*: tabaquismo (7,3%), diabetes (36,4%), dislipemia (61,7%), índice de masa corporal (IMC) (76,0% mayor de 25), hipertensión arterial (90,5%) (tabla 2), y b) *vinculados a la ERC*: uricemia, calcemia, fosforemia, hormona paratiroidea (PTHi), hemoglobinemia, y proteinuria. La tabla 3 muestra los valores iniciales y finales de estas variables.

Incidencia de NECV no fatales. En el período de observación (9/2006-12/2014) se reportaron 2.245 NECV no fatales en 1.439 individuos de un total de 8.407 pacientes registrados (18,9%), (tabla 4). El 67,7% tuvo un único NECV y 32,3% más de uno. La tasa de NECV fue de 10,1 por 100 pacientes-año (pac-año), con tasas de incidencia por 100 pac-año de cardiopatía isquémica (5,99), insuficiencia cardíaca (2,23), arteriopatía periférica (1,04) y accidente cerebrovascular (0,83) (tabla 4). Las personas con eventos por enfermedad vascular periférica y por ataque cerebrovascular fueron 2% y 1,8% del total, respectivamente.

Mortalidad global e incidencia de NECV fatales. En el período considerado fallecieron 1.380 pacientes, de los cuales 32,7% fueron de causa cardiovascular y en 9,1% la causa no estaba especificada. La tasa de mortalidad global fue de 6,2 por 100 pac-año. Se registraron 451 muertes de causa cardiovascular, en los 8.407 pacientes (tiempo 22.253 años-paciente),

tasa 2,03 por 100 pac-año, de las cuales 293 fueron de causa cardíaca (tasa 1,32 por 100 pac-año) (tabla 5).

Ingresos a tratamiento de sustitución renal (TSR). En el periodo considerado (9/2006-12/2014) ingresaron a TSR (diálisis o trasplante) 431 pacientes incluidos en el registro del PSRU, lo que determina una tasa de 1,94 pac-año.

Tabla 5. Mortalidad global y por nuevos eventos cardiovasculares (29/9/2006-31/12/2014).

	N	Tasas (/100 pac-año)
Enfermedad cardíaca	293	1,32
Enfermedad cerebrovascular	116	0,43
Enfermedad vascular periférica	42	0,19
Enfermedad vascular sin especificar	20	0,09
Total de muertes de causa cardiovascular	451	2,03
Muertes por otras causas	804	3,61
Muertes sin dato de causa	125	0,56
Total de muertes	1.380	6,20

Tabla 6. Factores de riesgo de nuevos eventos cardiovasculares fatales y no fatales.

	RR	IC	P
Antecedentes			
Cardiopatía isquémica	2,15	1,95-2,38	< 0,001
Enfermedad vascular periférica	1,96	1,69-2,27	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	1,66	1,45-1,90	< 0,001
Accidente cerebrovascular	1,28	1,07-1,42	< 0,006
Diabetes	1,28	1,16-1,41	< 0,001
Edad (años)	1,02	1,02-1,03	< 0,001
Sexo (masculino vs femenino)	1,33	1,20-1,47	< 0,001
Proteinuria inicial (sí/no)	1,22	1,09-1,37	< 0,001
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m²)	0,99	0,99-0,99	< 0,001

Factores de riesgo de NECV. El análisis de los factores de riesgo de NECV no fatales y fatales muestra la importancia de los antecedentes cardiovasculares (tabla 6) al momento del diagnóstico de nefropatía. Para el análisis de riesgo relativo se definió como “punto final” la aparición del primer NECV fatal o no.

a) *El antecedente de evento cardiovascular* (tabla 6), así como la mayor edad, el sexo masculino y la proteinuria inicial se asociaron significativamente a mayor riesgo de NECV.

b) La disminución del filtrado glomerular aumenta el riesgo y en relación a las etapas de la ERC es significativo en las etapas IVyV (tabla 7). La tasa de progresión de la ERC también se asocia a mayor riesgo: en referencia a los pacientes estabilizados, los pacientes con progresión rápida tuvieron RR 1,49 (IC 1,27-1,74) ($p < 0,001$).

c) Se analizó la proteinuria como variable categórica (tabla 8) y, en el análisis multivariado, se observó una asociación significativa, con mayor riesgo de NECV, en los grupos con proteinuria mayor de 0,5 g/día.

d) La PAS, PAD, glucemia en ayunas, hemoglobina A1c y uricemia finales elevadas, la hemoglobinemia descendida y el tabaquismo, se asociaron a un mayor riesgo relativo (RR) de primer NECV fatal o no (tabla 9). Al analizar el RR según los rangos de PAS, se observa una curva en U, con RR de NECV significativamente mayor en el grupo de PAS < 120 mmHg así como en el grupo de PAS ≥ 160 mmHg (RR 1,37, IC 1,1-1,7) (figura 1).

e) *Metabolismo óseo-mineral*. Se dispone de datos de niveles de PTHi en 1.042 pacientes, principalmente en etapa III (427) y IV (385). El aumento de cada 10 pg/ml aumenta el riesgo de primer NECV en 1% y en el análisis multivariado ajustado a factores de confusión los niveles crecientes se asocian a un riesgo significativamente mayor ($p < 0,01$). Los niveles de fosforemia final elevada se asociaron asimismo a mayor riesgo de NECV fatal o no (tabla 9).

Figura 1. Presión arterial sistólica (mmHg). Riesgo relativo e intervalos de confianza (RR-IC) de NECV fatales y no fatales, ajustado para edad, sexo, comorbilidad, FGe y proteinuria inicial, según rangos de presión arterial sistólica. Curva en "U".

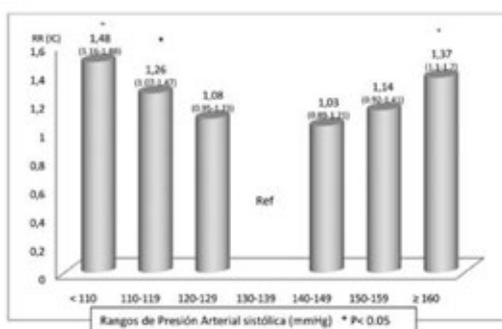
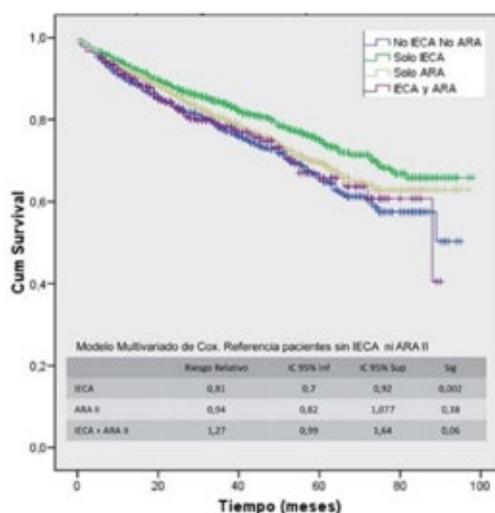


Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan Mayer libre de primeros eventos cardiovasculares fatales o no. Dentro del gráfico, tabla con modelo multivariado de Cox donde se observa el efecto del bloqueo del sistema renina angiotensina respecto a la población sin tratar.



El IMC, obesidad central y colesterolemia no tuvieron asociación significativa con primer NECV fatal o no en esta cohorte.

Impacto del tratamiento. En los pacientes diabéticos el adecuado control metabólico (glucemias en ayunas de control < 126 mg/dl y hemoglobina A1c < 7%) se asociaron a un menor RR de primer NECV fatal o no (0,85 y 0,83, $p < 0,034$ y $0,044$, respectivamente) (tabla 9). En toda la población la indicación de bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona por inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA) en el primer control, disminuyó significativamente el riesgo de primeros NECV fatales y no fatales (RR 0,86, IC 0,70-0,92) (ajustado a variables de confusión) (figura 2).. El uso de ARAll (RR 0,94, IC 0,82-1,07) y la asociación de ambos grupos farmacológicos (RR 1,26, IC 0,99-1,61) no se asociaron a un beneficio significativo. En el análisis univariado el uso de ARAll se asoció a menor RR, pero en el análisis multivariado, ajustado a variables de confusión, no fue significativo. El uso de estatinas no se asoció a cambios en la evolución.

Discusión

La ERC es reconocida como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular^(1-7,20). Dado que la prevalencia de la misma es muy elevada, su presencia debe ser detectada tempranamente para instaurar medidas de nefroprevención. El estudio NAHNES III⁽²¹⁾, en población de Estados Unidos mayor de 12 años en el período 1988-1994, reporta una prevalencia de individuos con creatininemia de 1,5 mg/dl o mayor de 9,74% en hombres y de 1,78% en mujeres. Se destaca así la alta prevalencia de ERC en población general, aun con las limitaciones de la creatininemia aislada como marcador de ERC (asociación no lineal con el filtrado glomerular y variación con edad, sexo, masa corporal y raza).

El presente estudio analiza una vasta cohorte uruguaya, lo que permite conocer datos nacionales respecto a patologías de alta incidencia y agravación recíproca, como la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica.

Población. La población (8.407 individuos, con 22.253 años-paciente de seguimiento) analizada en el presente estudio está constituida por pacientes incluidos en el PSRU, por lo tanto con diagnóstico de nefropatía y en control con nefrólogos de los grupos que reportan al registro del PSRU (de instituciones tanto públicas como privadas que representan al 58% de la población total del país). Así definida, esta población sería representativa de la población con ERC de Uruguay, aunque pudiera existir un sesgo en el sentido de que está en control nefrológico, lo que implica que fue asistida por médicos del primer nivel y fue derivada a la consulta nefrológica en el sistema de referencia-contrarreferencia recomendado por el PSRU⁽²²⁾.

Tabla 7. Riesgo de NECV según etapa de ERC al ingreso al PSR y progresión.

	N (%)	RR	IC	p
Etapa I	3%	Ref		
Etapa II	4,70%	1,48	0,88 - 2,39	0,144
Etapa III a	26,50%	1,42	0,88 - 2,32	0,153
Etapa III b	37,60%	1,53	0,94 - 2,48	0,084
Etapa IV	24,70%	1,72	1,96 - 2,79	0,029
Etapa V	3,50%	2,49	1,27 - 4,22	< 0,001
Filtrado glomerular estabilizado	56,20%	Ref		
Progresión moderada	28,60%	1,12	1,0 - 1,26	0,049
Progresión rápida	15,20%	1,49	1,27 - 1,74	< 0,001

Ajustado para edad, sexo, comorbilidad y proteinuria inicial.

Etapas de ERC según K DOQI.

Progresión moderada: descenso de FGe1-5 ml/min/1,73 m² por año.

Progresión rápida: descenso de FG e mayor a 5 ml/min/1,73 m² por año

Tabla 8. Riesgo de nuevos eventos cardiovasculares según grupos de proteinuria

	N (%)	RR	IC	p
Proteinuria inicial				<0,004
Negativa	80,6	Ref		
< 3 g/día	14,3	1,21	1,06 - 1,38	<0,006
□ 3g/día	5,1	1,26	1,03 - 1,55	<0,026
Proteinuria final				<0,001
Negativa	80,2	Ref		
< 3 g/día	15,2	1,18	1-03 - 1-35	<0,015
□ 3g/día	4,6	1,44	1,17 - 1,79	<0,001

Ajustado para edad, sexo, comorbilidad y FGe inicial.

Factores de riesgo de NECV en la ERC. El análisis de los datos registrados permitió definir los principales factores asociados con mayor riesgo de NECV. Como ha sido referido por numerosos autores⁽⁴⁻¹³⁾, tanto el antecedente de ECV como la aparición de NECV son muy frecuentes en la población con ERC y han ameritado numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales. Al ingreso al PSRU, 40,5% refieren antecedentes cardiovasculares (tabla 2), siendo la cardiopatía isquémica la más frecuente, seguida de HVI, como ha sido reportado por otros autores^(7,23). En estudios previos de esta cohorte se observó que la prevalencia de cardiopatía aumenta en cada etapa de ERC⁽²⁾. La incidencia y severidad de la coronariopatía han sido destacadas por numerosas publicaciones, en estudios clínicos y en autopsias⁽²⁴⁾ que evidencian calcificaciones vasculares y un compromiso difuso y multivaso⁽⁷⁾,

a menudo asintomático. Un estudio japonés⁽²⁵⁾ con coronariografías en pacientes con ERC etapa 5, sin síntomas de insuficiencia coronaria, al ingreso a diálisis, evidenció 50% de lesión coronaria asintomática.

Además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (tabla 2), comunes con la población general, los pacientes con ERC tienen un riesgo cardiovascular aumentado, vinculado a la propia ERC⁽⁴⁻⁹⁾. En el presente estudio se analizó la frecuencia de los cinco factores de salud cardiovascular ideal (disponibles en el Registro) y destacados por Muntner⁽⁸⁾: tabaquismo, glucemia, colesterolemia, IMC y presión arterial (sistólica y diastólica) (tabla 2), que confirma su elevada prevalencia, así como de otros factores de riesgo vinculados a la ERC (tabla 3).

Tabla 9. Riesgo de nuevos eventos cardiovasculares fatales o no, según presión arterial, tabaquismo y parámetros bioquímicos.

	% (N con datos)	RR	IC	p
Presión arterial ideal *	9%	0,41	0,23-0,74	< 0,003
Tabaquismo (no)	93%	0,75	0,65-0,88	< 0,001
Calcemia final (mg/dl)				NS
< 8,5 mg/dl	8,70%	0,94	0,76-1,16	NS
8,5 – 10,5 mg/dl	86,50%			Ref
> 10,5 mg/dl	4,70%	0,89	0,65 - 1,22	NS
Fosforemia final				NS
< 4,6 mg/dl	84,30%			Ref
4,6 – 6,5 mg/dl	12,20%	1,24	1,02-1,50	0,03
> 6,5 mg/dl	3,5 %	1,23	0,87-1,73	NS
Hemoglobinemia final **		0,94	0,91-0,96	< 0,001
Hiperuricemia final	38,90%	1,13	1,02-1,25	0,02
En diabéticos				
Glucemia controlada (< 126 mg/dl)	54,7% (3046)	0,85	0,73-0,99	0,034
Hb A1c < 7%	45,8 % (2237)	0,83	0,70-0,99	0,044

Ajustado para edad, sexo, comorbilidad, FGe y proteinuria inicial.
 * Presión arterial ideal: menor a 140/90 mmHg sin medicación.
 ** Hemoglobinemia incluida como variable continua

Incidencia y factores de riesgo de NECV y mortalidad. Muntner⁽⁸⁾ analiza la asociación entre los siete factores de salud cardiovascular definidos por American Heart Association (AHA) (los mencionados más actividad física y dieta) en individuos con ERC de una cohorte de 3.093 individuos con FG e menor de 60 ml/min/1,73 m² y cuatro años de seguimiento, en la cual 160 individuos desarrollaron ERC y 610 fallecieron. En esa cohorte observaron que aquellos que tenían dos o más factores favorables tenían –progresivamente– menor riesgo de desarrollar ERC avanzada y menor mortalidad, sin embargo al ajustar por filtrado glomerular y albuminuria esta asociación se atenuaba, por lo que no se puede descartar que la nefropatía/ERC fuera un factor causal o de confusión de la asociación. En la presente cohorte uruguaya se

observó un mayor riesgo relativo para NECV si presentaban antecedente de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca o ataque cerebrovascular (tabla 6). La edad mayor a 45 años y el sexo masculino, al igual que en la población general, se asociaron a un mayor riesgo (tabla 6). En la población que analizamos en el presente estudio observamos que una presión arterial ideal sin medicación, la ausencia de tabaquismo, y una glucemia controlada se asocian a un riesgo significativamente menor de presentar un primer NECV fatal o no (tabla 9), en tanto que los niveles de colesterolemia y el IMC no mostraron una asociación significativa, ajustados a edad, sexo, comorbilidades, FG y proteinuria. Al analizar el RR de la presión arterial sistólica en rangos (figura 1) se observa una curva en U, con riesgo significativamente mayor con PAS < 120 mmHg y de 160 mmHg o mayores. Esta distribución del riesgo ha sido ampliamente discutida por diversos autores⁽²⁶⁾. No fue posible analizar, con los datos disponibles en el registro del PSRU, ni la actividad física ni el cumplimiento de la dieta, aunque ambos están recomendados en las Guías de Práctica Clínica del PSRU⁽²²⁾.

La disminución del filtrado glomerular se asoció a un riesgo significativamente mayor de NECV en las etapas avanzadas de la ERC y en los pacientes con progresión rápida (tabla 7). Asimismo, se demostró una asociación entre mayor nivel de proteinuria y la aparición de primer NECV, fatal o no, como ha sido reportado, al considerar que la albuminuria traduciría daño endotelial⁽²⁷⁻³⁰⁾. En particular, la proteinuria nefrótica al final del seguimiento se asoció con un RR 44% mayor que el grupo sin proteinuria, destacando el rol de una proteinuria significativa persistente en el daño vascular^(29,30). Palmer⁽³¹⁾ destaca que existen pocos estudios que muestran solo una débil correlación entre mortalidad cardiovascular y parámetros bioquímicos del metabolismo óseo-mineral en la ERC (calcemia, fosforemia, PTHi) y ninguno que confirme fehacientemente una asociación entre tratamiento de los mismos y menor mortalidad. En la presente cohorte observamos que niveles crecientes de PTHi, así como niveles elevados de fosforemia finales, se asociaron a mayor riesgo de NECV (tabla 9).

Entre los NECV la cardiopatía isquémica fue la más frecuente, con una tasa de incidencia de 5,99/100 años-pac, y la insuficiencia cardíaca con una tasa de incidencia de 2,23/100 años-pac. Herzog⁽⁷⁾ destaca que la ERC expone al corazón a tres mecanismos principales que pueden inducir falla miocárdica, tanto sistólica como diastólica: sobrecarga hipertensiva, sobrecarga de volumen y factores no hemodinámicos vinculados a la propia ERC (activación inapropiada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, estrés oxidativo, inflamación y estimulación de factores profibrogénicos e hipertrofiantes: cardiotrofina-1, galectina-3, TGF-beta, FGF-23)⁽¹⁶⁾. La rigidez miocárdica, vinculada a la fibrosis, conduce a la falla diastólica que puede observarse aun antes de que la HVI sea detectada. Asimismo la rigidez arterial puede tener un rol clave en el nexo entre ERC y ECV. El estudio NEFRONA⁽²⁷⁾ encuentra una alta prevalencia de ateromatosis subclínica (detectada por ultrasonido) en individuos en diferentes etapas de ERC comparada con individuos con función renal normal y destaca que aquellos que alcanzan niveles más avanzados de ERC son quienes han "evitado" eventos cardiovasculares. En la cohorte estudiada se reporta una tasa de incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) de 0,83 y 1,04/100 años-pac de arteriopatía periférica (tabla 4), lo que coincide con los hallazgos de NEFRONA, en los cuales la arteriopatía femoral era más frecuente que la carotí-

dea⁽²⁷⁾ y la mortalidad por ambos fue menor que la causada por miocardiopatía (cardiopatía isquémica e IC), aunque el riesgo de primer NECV, fatal o no, fue significativamente mayor tanto en quienes tenían antecedentes de miocardiopatía como de enfermedad vascular periférica. El Husseiní⁽²⁸⁾ refiere una mayor incidencia de ACV, tanto isquémico como hemorrágico y con peor evolución, en individuos con FGe menor de 45 ml/min/1,73 m², que vincula a la presencia de factores de riesgo clásicos (ya analizados) y vinculados a la ERC, como hiperhomocisteinemia, inflamación, estrés oxidativo, anemia, disfunción endotelial, rigidez arterial y predisposición a fibrilación auricular, así como disfunción plaquetaria^(28,29). Un metaanálisis observó que a mayor proteinuria (independiente de otros factores y de la etapa de ERC), el riesgo de ACV aumenta un 71%, y que si se asocia a las etapas de ERC el riesgo es aún mayor al progresar las mismas⁽²⁹⁾.

Riesgo de ingreso a TSR y de muerte. Si bien las frecuencias y las tasas de muerte por causa cardiovascular pueden estar subregistradas, dado que 9,1% de los fallecimientos no tenían reporte de la causa, en el presente estudio se confirma lo reportado por otros autores⁽⁷⁻¹³⁾ respecto a que los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de morir que de ingresar a TSR. En esta cohorte la tasa de ingreso a TSR fue equivalente a la de mortalidad de causa cardiovascular, y un tercio que la de mortalidad global, lo que aporta un dato importante para la planificación en salud y amerita los esfuerzos realizados en la detección precoz y el tratamiento nefroprotector oportuno.

Impacto del tratamiento. El registro del PSR incluye también variables de tratamiento, lo que permite un análisis retrospectivo de la asociación entre la medicación indicada y la evolución. Estudios previos en la misma cohorte han confirmado que el deterioro del filtrado glomerular puede estabilizarse e incluso revertirse parcialmente en los pacientes asistidos en los grupos nefrológicos que reportan al PSRU⁽²⁾.

Múltiples reportes asocian el control glucídico óptimo en los diabéticos con menor progresión de la ERC y menor riesgo cardiovascular⁽³²⁾; sin embargo, el estudio ACCORD⁽³³⁾ encuentra que en los pacientes con ERC un control glucémico intensivo aumenta el riesgo cardiovascular y la mortalidad (ya aumentados en este sub-grupo poblacional). Es de destacar que este control glucídico intensivo tenía como objetivo lograr una Hb A1c menor de 6%, pero en el PSRU el objetivo recomendado es menor a 7%, lo que probablemente explique la correlación positiva entre Hb A1c en rango aceptable (menor de 7%) y menor mortalidad cardiovascular.

Hace varias décadas que el tratamiento con IECA ha demostrado su eficacia en enlentecer la progresión de la ERC y el riesgo cardiovascular por múltiples mecanismos, en los que contribuyen la inhibición de los ejes RAA y FGF-23/Klotho/fósforo⁽³⁴⁾. En la cohorte estudiada se observa una supervivencia libre de primer NECV significativamente mayor en el grupo tratado con IECA que en los no tratados, pero no así en los tratados con ARAII ni con el doble bloqueo (figura 2), lo que coincide con otros reportes⁽³³⁾.

Conclusiones

La cohorte del PSRU presenta una elevada prevalencia de factores de riesgo vascular e incidencia de eventos cardiovasculares. La incidencia de NECV, fatales o no, se asocia a factores de riesgo tradicionales (edad, sexo masculino, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia) así como vinculados a la nefropatía (proteinuria, deterioro del filtrado glomerular, anemia, hiperfosforemia, PTHi elevada).

El buen control glucídico en los diabéticos, así como el tratamiento con IECA en la población global se asocian con menor mortalidad.

La tasa de ingreso a TSR fue similar a la mortalidad de causa cardiovascular, en tanto que la mortalidad global fue tres veces mayor, lo que amerita las estrategias de captación precoz, control de factores de riesgo y tratamiento oportuno de los individuos con ERC realizados en el PSRU.

Bibliografía

1. US Renal Data System USRDS 2013 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013 [consulta 16 Ago 2016]. Disponible en: <https://www.usrds.org/atlas13.aspx>
2. Schwedt E, Solá L, Ríos PG, Mazzuchi N; National Renal Health care Program. Improving the management of chronic kidney disease in Uruguay: a National Renal Healthcare Program. *Nephron Clin Pract*. 2010;114(1):c47-59.
3. Fondo Nacional de Recursos. Informe anual sobre desarrollo del programa de salud renal del Uruguay. Uruguay: FNR; 2004-2013 [consulta 15 Ago 2016]. Disponible en: www.fnr.gub.uy
4. Anavekar ND, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon S, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1285-95.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
6. Ricardo AC, Lash JP, Fischer MJ, Lora CM, Budoff M, Keane MG, et al. Cardiovascular disease among hispanics and non-hispanics in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Neph* 2011;6(9): 2121-31.
7. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80(6): 572-86.

8. **Muntner P, Judd SE, Gao L, Gutierrez OM, Rizk DV, McClellan W, et al.** Cardiovascular risk factors in CKD associate with both ESRD and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(7):1159-65.
9. **Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DM, Levey AS, et al.** Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(12): 1406-12.
10. **Briet M, Schiffrin EL.** Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(5):261-73.
11. **Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakoba T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al.** Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359(6):584-92.
12. **Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S, et al.** Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(19):2918-26.
13. **Leibowitz D.** Left ventricular hypertrophy and chronic renal insufficiency in the elderly. *Cardiorenal Med* 2014;4(3-4):168-75.
14. **Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J, Olgaard K, Lewin E.** Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int.* 2015;88(6):1304-13.
15. **Tumlin JA, Costanzo MR, Chawla LS, Herzog CA, Kellum JA, McCullough PA, et al.** Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:158-73.
16. **Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cotto- ne S.** Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol* 2011;24(1):1-10.
17. **Nitta K, Iimuro S, Imai E, Matsuo S, Makino H, Akizawa T, et al.** Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(5):730-42.
18. **Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al.** KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):201-13.
19. **Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ; Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.** Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41:1178-9.

20. **Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.** Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 Suppl 12:S16-23.
21. **Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al.** Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32(6):992-9.
22. Guías de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. Uruguay septiembre 2013. Montevideo: FNR; 2014[consulta 15 Ago 2016]. Disponible en: www.fnr.gub.uy
23. **Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.** Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*1998; 9 Suppl 12: S16-23.
24. **Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, et al.** Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(1):21-30.
25. **Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, et al.** High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4):1141-8.
26. **Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S.** The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res* 2015;116(6):925-36.
27. **Arroyo D, Betriu A, Martinez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, et al.** Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol* 2014; 15: 168. doi: 10.1186/1471-2369-15-168.
28. **El Husseini N, Kaskar O, Goldstein LB.** Chronic kidney disease and stroke. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(6):500-8.
29. **Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, Barzi F, Cass A, Gallagher M, et al.** Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3): 417-25.
30. **Tani Y, Nakayama M, Terawaki H, Iseki K, Watanabe T.** Comparison of albuminuria test and urinalysis test strip in Japanese hypertensive patients: AVA-E study. *Clin Nephrol* 2015; 84(5): 270-3.
31. **Palmer S, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig J, Macaskill P, Tonelli M, et al.** Association of drug effects on serum parathyroid hormone, phosphorus, and calcium levels with mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015: 66(6):962-71.
32. **Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al.** Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372(23):2197-206.

- 33. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, Nysten E, Mottl A, Cohen RM, et al.** Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2015; 87(3):649-59.
- 34. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis**
- 35. G.** Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1603-9.

Anexo 1. Nefrólogos del Programa de Salud Renal del Uruguay

Adriana Bourdillon Sánchez	Ines Rosa Olaizola Ottonello	Monica Labella Fernández
Adriana Pastorino Fernandez	Jacqueline Nalerio Varela	Monica Graciela Bertiz
Adriana Vagnoni Silba	Jose Gabriel Boggia De Izaguirre	Nuñez De Moraes
Adriana Mary Salvidio Carrera	Jose M. Santiago Rodríguez	Nancy Aracelli Perg Fumeaux
Alejandra V. Canon Galusso	Jose Maria Valiño Maeso	Nancy Stella De Souza Artia
Alejandro Ferrero Fuentes	Juan Carlos Díaz Salvia	Natalia Laura Dell Oca Maggio
Alfredo Marra Diana	Juan Carlos Lujan Pereyra Basile	Natalia Lucia Villegas Lanza
Alfredo Arturo Maino Jourdan	Juan Francisco García Austt Otero	Nelly Marcela Daglio Rodano
Alicia Margarita Petraglia Dalier	Juan Manuel Fernández Cean	Nora Helena Bonetti Fernández
Alicia Nora Sans Mancebo	Laura Miedzovvicz Lijtenstein	Orlando Adolfo Canzani Vegh
Alvaro Enzo Morra Abelenda	Laura Sola Schnir	Oscar Alberto Noboa Aldecoa
Ana k. Oyamburo dominguez Ana	Laura Elena Manzo Méndez	Pablo Germán Rios Sarro
Karina Subiza Prieto	Liliana Gadola Bergara	Pablo Manuel Ambrosoni Miro
Ana Lucia Verocay Fraga	Lourdes Emiria Baubeta Gutiérrez	Patricia Cuña Lima
Ana María Cotelo Zirolo	Lucia E. Barcelo Pastorino	Patricia Elena Larre Borges García
Ana María Díaz Luzardo	Luis Antonio Vilardo Cairoli	Patricia Estela Domínguez Azcurrian
Ana María Varela Percovich	Lydia Ines Zampedri Murara	Paula GauronasLissmann
Analia Rios Rodríguez	Maira Isabel Rodríguez Umpiérrez	Raquel Arregui Bonora
Andrea Banina Coppa Belmonte	Marcos Aristides Arena Vilalba	Raul Jose Jacobo Mizraji Villalba
Andres J Urrestarazu Fernández	María Garcia Taibo	Ricardo A. Silvariño di rago
Beatriz Leonor Gelabert Viña	María A. Chichet Salvatore	Rocio Del Alba Cultelli Delfino
Cair Rita Gagliardi Serlas	María Amelia Rocha Conde	Rodrigo Menoni Arbiza
Carlos Dufrechou Poggi	María Asuncion Alvarez Mosquera	Rosa Mabel Ferreiros Perdomo
Carlos Alberto Lasa García	María Carlota Gonzalez Bedat	Rossana Cordero Valenzuela
Carmen Irides Soca Guarnieri	María Carolina Vener Toulrier	Rossana Beatriz Astesiano Alvarez
Carolina Zomar Gabriel	María Cecilia Tognola Firpo	Roxana Anabella Rodríguez Fontes
Catherine S. Zulberti Rizzo	María Cristina Sehabiague Olivera	Ruben Javier Coitiño Rosa
Cecilia Baccino Albornoz	María Del Pilar Varela Viñuela	Sandra Iglesias Hernández
Cecilia Ivonne BurgosFruniz	María Enriqueta Carbonell Ravenna	Sergio Lopez Buzzo
Claudio Giovanni Oraziotti	María Gabriela Ottati Gamenara	Silvana Raquel Giménez Calvete
Anatra Cristina Verdaguer Pérez	María Gabriela Peydro Tomasso	Sofía María San Roman Sanchez
Cristina Teresa Fernández Ventoso	María Mercedes Cha Ghiglia	Soledad Brovia Cardozo
Daniela Marini Mazzullo	María Ofelia Urchipia Catsouris	Soledad Duque Bejerez
David Miller Correa	María Virginia Etchegaray Collazo	Susana Beatriz Gonzalez Rodriguez
Diego Jaime Tobal Lopez	María Virginia Matonte Cantero	Sylvia - Balardini Perroni
Eduardo RügñitzRodríguez	Mariana Banchemo Fernández	Sylvia Boghossian Kechichian
Elida Castelo Delpréstito	Mariana Sottolano Reyes	Sylvia María Carrera Chouhy
Emma Carmen Schwedt Celiberti	Mariana Andrea Seija Alves	Teresita Enriqueta Llopart Forne
Federico Eduardo García Rey	Marianela Pastore Pereyra	Veronica Lamadrid
Francisco Nicolás Lacordelle Leites	Mariela Odriozola Mendina	Veronica Sofía Miranda Mondada
Gladys Veronica Lamadrid López	Marta Carolina Mimbacas Guerra	Virginia Elena Massobrio Nodar
Graciela Suárez Sacco	Marta Inés Lane Llopart	Viviana Vanessa Moreno Camacho
Graciela Haydee Baldovino Pioli	Marta Nidia Pereira Pallas	Walter Mauricio Gauronas
Guillermo Armando Garra Madrid	Mary Lilian Antunez Araujo	Wagner Xose Andres González
Guillermo Rodríguez Aguilera	Melania Adrine Kurdian Barsumian	Cancela
Hena Maria Caorsi De La Puente	Milton Esteban Rios Ferreira	

Anexo 2. Definiciones

- Enfermedad renal crónica (ERC) (según definición K/DOQI)⁽¹⁸⁾: daño renal o tasa de filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ superficie corporal persistentes por más de tres meses, o proteinuria $> 300 \text{ mg/día}$ (albuminuria $> 30 \text{ mg/día}$ en los pacientes diabéticos) o por anomalías estructurales, histología renal o estudios por imágenes.
- Hipertensión arterial (HTA): según el criterio del VIII informe del Joint National Committee⁽¹⁹⁾: presión arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ o en tratamiento con al menos un fármaco antihipertensivo.
- Dislipemia: si en primer control refiere colesterolemia $> 200 \text{ mg/dl}$, o LDL $> 100 \text{ mg/dl}$, o TG $> 150 \text{ mg/dl}$ o HDL $< 40 \text{ mg/dl}$ en hombres $< 45 \text{ mg/dl}$ en mujeres, o si recibe tratamiento con estatinas.
- Diabetes: si tiene previamente al menos dos glucemias en ayunas $> 126 \text{ mg/dl}$ o glucemia $> 200 \text{ mg/dl}$ a 2 horas poscarga de glucosa, o glucemia casual $> 200 \text{ mg/dl}$ o recibe tratamiento hipoglucemiante.
- Tabaquismo (actual): fumador actual o que abandonó hace menos de seis meses.
- Filtrado glomerular estimado (FGe): se calcula con la fórmula CDK-EPI⁽¹⁷⁾.
- Progresión rápida de ERC: descenso de filtrado glomerular estimado (FGe) de más de $5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{año}$.

Antecedentes cardiovasculares

- Cardiopatía isquémica: antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) o isquemia demostrada por electrocardiograma (ECG), ergometría, centellograma miocárdico, o antecedente de cirugía de revascularización miocárdica o angioplastia.
- Enfermedad vascular periférica de miembros inferiores clínica: claudicación intermitente dolorosa, ausencia de pulsos o cirugía de revascularización: angioplastia, endarterectomía o amputación por isquemia.
- Insuficiencia cardíaca: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 55\%$ en ecocardiograma o episodio de edema pulmonar de causa circulatoria bien documentada.
- Accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) previo de cualquier clase.
- Control glucídico: se evaluó mediante los niveles de glucemia y de HbA1c (en el último control) y se consideró "buen control glucídico" si la glucemia era $< 126 \text{ mg/dl}$ o la Hb A1c $< 7\%$. Se consideró "tratado con IECA y/o ARAII", según el registro en el primer control de cada paciente.



**8. Técnicas de Reproducción
Humana Asistida de Alta
Complejidad financiadas por el
Fondo Nacional de Recursos
Reporte de Resultados**

Autores:

Dr. Joaquín Bazzano, Dr. Abayubá Perna,
Dr. Henry Albornoz, Dra. Rosana Gambogi

Página web del Fondo Nacional de Recursos

Setiembre de 2017

Técnicas de Reproducción Humana Asistida de Alta Complejidad

Siglas y abreviaturas

CEM	Centro de Esterilidad Montevideo
CERHIN	Centro de Reproducción Humana del Interior
CNV	Certificado de Nacido Vivo
DS	Desvío Estándar
ESP	España
FA	Frecuencia Absoluta
FIV	Fertilización In-Vitro
FNR	Fondo Nacional de Recursos
Gest	Gestaciones
ICMART	International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology
ICSI	Inyección intra-citoplasmática de espermatozoides
Máx	Máximo
Min	Mínimo
MS	Ministerio de Salud
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
No	Número
Pun	Punción
RAAC	Reproducción asistida de alta complejidad
REDLARA	Red Latinoamericana de Reproducción Asistida
SEF	Sociedad Española de Fertilidad
Transf	Transferencias
TRAAC	Tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad

Introducción

La infertilidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la patología del sistema reproductor caracterizada por la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas (1). Ésta se ha situado como uno de los problemas principales de la esfera reproductiva en los países con transiciones demográficas, asociadas al retraso voluntario del plan reproductivo con un incremento de la edad de la maternidad, con el consiguiente envejecimiento germinal (2).

Las técnicas de alta complejidad son aquellos procedimientos que incluyen la manipulación de ovocitos y espermatozoides, o embriones humanos para generar el embarazo. Entre las técnicas incluidas se encuentra la fertilización in-vitro (FIV) y la inyección intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI), transferencia de embriones y criopreservación de los mismos, la donación de ovocitos y embriones, y el tratamiento en útero subrogado.

En el año 2015 se reglamentó el acceso a las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en el Uruguay. La Ley N° 19.167/013, el Decreto N° 84/015 y la normativa del Fondo Nacional de Recursos (FNR), reglamentaron la financiación de las mencionadas técnicas.

Normativa de Cobertura del Fondo Nacional de Recursos

El Fondo Nacional de Recursos es un organismo público no estatal que forma parte del modelo de financiamiento del Sistema Nacional Integrado de Salud en Uruguay, como seguro universal específico para procedimientos y medicamentos de alto costo.

La normativa del FNR contiene los criterios de selección para la cobertura y el proceso técnico-administrativo para las diferentes técnicas de reproducción humana. También establece como límite aceptable de embarazos dobles el 30% del total de embarazos y de embarazos triples el 1% del total.

Criterios de selección

Para el acceso a la cobertura las pacientes deben tener una edad mayor de 18 y menor de 40, aunque desde el inicio del programa hasta febrero de 2017 se cubrió el tratamiento para mujeres de hasta 60 años. A su vez se plantean una serie de estados de salud que deben corregirse para acceder a la cobertura. Éstos son la existencia de un índice de masa corporal (IMC) menor a 18 o mayor a 32, alteraciones de la salud psicofísica, enfermedades infecto-contagiosas con carga viral positiva en cualquiera de los miembros de la pareja, así como consumo de alcohol, tabaco u otras drogas, además de antecedentes de falta de adherencia al tratamiento. A su vez deben cumplir por lo menos uno de los siguientes requisitos:

- Falla de técnicas de baja complejidad con 3 inseminaciones no exitosas,
- Mujeres sin pareja o con pareja del mismo sexo, en quienes haya fallado los tratamientos de baja complejidad o tengan indicación para alta complejidad,
- Insuficiencia ovárica prematura,
- Baja reserva ovárica,
- Obstrucción tubaria bilateral, diagnosticada por histerosalpingografía o laparoscopia,
- Proceso adherencial pélvico moderado a severo que impida fecundación espontánea,
- Endometriosis moderada a severa que no sea susceptible a otros tratamientos y que impida la fecundación espontánea,

- Esterilidad sin causa aparente (ESCA) de más de 5 años de evolución, en mujeres mayores de 35 años,
- Esterilización previa voluntaria de la mujer y/o de su pareja actual, sin hijos vivos.

Están cubiertos a su vez los tratamientos para las parejas en las que se presente:

- Factor masculino de esterilidad con más de una de las siguientes:
 - Recuento de espermatozoides < 10.000.000/cc,
 - Movilidad progresiva basal < 15%,
 - Morfología \leq 4%,
 - Recuento en Swim-up < 3.000.000 de espermatozoides móviles,
 - Virus de Hepatitis C o VIH positivos en el hombre.

La indicación de tratamiento con óvulos donados recae en los siguientes casos:

- Insuficiencia ovárica prematura,
- Disgenesia gonadal,
- Ooforectomía bilateral,
- Fallo repetido de tratamiento previo con FIV y ovocitos propios debido a mala calidad embrionaria o baja respuesta,
- Alto riesgo de transmisión de enfermedades genéticas por la mujer.

El semen donado, en tanto, está indicado cuando existe:

- Azoospermia secretora u obstructiva, tras el fracaso o no deseo de la FIV con material propio,
- Oligozoospermia, astenozoospermia o teratozoospermia severa, tras el fracaso de la FIV con material propio,
- Alteraciones cromosómicas o genéticas,
- Riesgo de transmisión de patología hereditaria,
- Pacientes serodiscordantes,
- Mujeres sin pareja o pareja de mujeres,
- Otras causas.

La biopsia testicular será realizada cuando exista indicación para la misma y la pareja no desee utilizar semen donado.

La transferencia de embriones donados está indicada cuando:

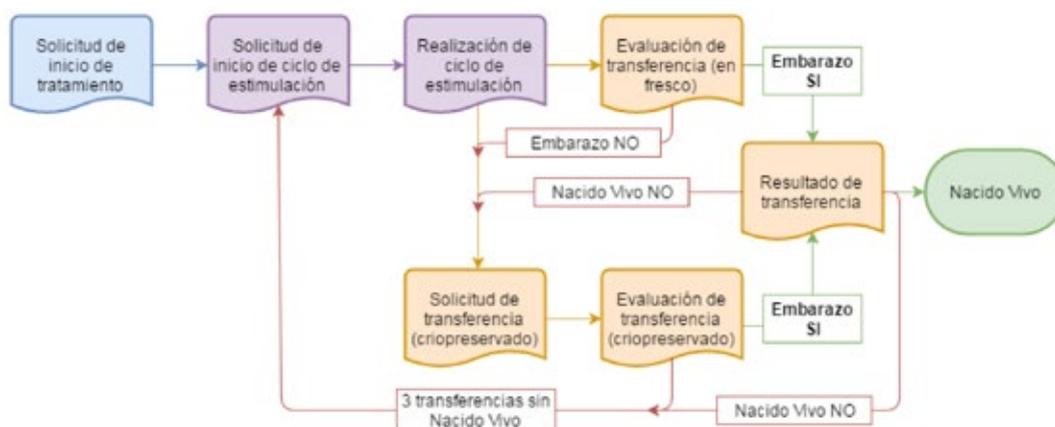
- Hubo fallos previos de FIV o ICSI con gametos propios,
- Una mujer sin pareja no desea someterse a FIV o con fallo previo de FIV,
- Existe azoospermia o insuficiencia ovárica que no desean realizar una FIV.

El tratamiento con útero subrogado está indicado, con gametos de al menos un integrante de la pareja, ante la presencia de:

- Histerectomía,
- Factor uterino severo con fallo implantatorio,
- Factor uterino que impida el embarazo a término.

Proceso técnico-administrativo de las técnicas financiadas por el FNR

Figura 1 - Proceso técnico-administrativo de las técnicas de reproducción asistida financiadas por el FNR.



El proceso administrativo para el acceso a las técnicas financiadas por el FNR se compone de varias etapas. La **Figura 1** ilustra esquemáticamente las principales etapas que componen el proceso.

- *Solicitud de Inicio de tratamiento*- Los pacientes son referidos desde sus instituciones de origen, en un régimen de libre elección, a las clínicas habilitadas para realizar el tratamiento.
- Una vez evaluado el caso, se completa el formulario (**Anexo 1** - Formulario Solicitud de tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad) y se presenta al Ateneo de Reproducción Asistida del FNR. El ateneo, de acuerdo a la normativa, y los criterios de inclusión y exclusión decide la autorización de la financiación.

- *Solicitud de Ciclo de estimulación* - Las solicitudes de tratamiento autorizadas son notificadas a la clínica de fertilidad quien queda habilitada a presentar la solicitud del primer ciclo de estimulación.
- *Realización de Ciclo de estimulación* - Ante la solicitud de ciclo, médicos del FNR analizan y autorizan la misma, admitiéndose un máximo de tres ciclos por paciente. Las etapas del ciclo de estimulación son:
 - Módulo de estimulación ovárica.
 - Recuperación ovocitaria por punción folicular.
 - Laboratorio de embriología (fertilización in vitro tradicional -FIV- e inyección intracitoplasmática de espermatozoide -ICSI-).
 - Transferencia embrionaria en fresco, inmediata a la fertilización, y criopreservación de embriones restantes.
- *Solicitud de Transferencia embrionaria en diferido* - Solicitud realizada para las segundas y terceras transferencias, o en aquellos ciclos sin transferencias en fresco.

Existen procedimientos complementarios al ciclo con cobertura financiera (utilización de gametos donados y biopsia testicular) que se analizan caso a caso.

Para el presente reporte definimos proceso asistencial como el conjunto de actividades, que en una determinada secuencia se implementan con el fin de obtener el resultado, que en este caso es el parto, y el embarazo como resultado subrogante.

Contexto

El estudio y presentación de los resultados de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad cubiertos por el Fondo Nacional de Recursos son importantes para la toma de decisiones clínicas como para la valoración del diseño de la política. En el año 2006, el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) publicó el primer glosario sobre la terminología específica de RAAC a fin de estandarizar conceptos hasta entonces no consensuados, con el fin de lograr la comparabilidad resultados de los centros y las políticas (3). En el 2009 el glosario fue revisado y actualizado de manera conjunta por el ICMART y la OMS, con el objeto de armonizar, con un consenso internacional, las definiciones de los procesos asistenciales relacionados con las RAAC (4). A pesar de ello, no se ha desarrollado el mismo consenso sobre cuáles indicadores resultan más pertinentes para describir el proceso asistencial. Esto lleva a que exista una disparidad considerable en los indicadores y las variables utilizadas para su construcción (4-7). La falta de estandarización de las variables a utilizar genera una dificultad a la hora de analizar los reportes, tanto para la interpretación de los resultados como para la comparación de los mismos con otros estudios. A su vez, la calidad de la evidencia de los estudios analizando las distintas etapas

del proceso va de muy baja a moderada según presenta una revisión sistemática publicada en 2014 (8).

Existen cuatro niveles de reporte de resultados de tratamientos de reproducción asistida según el ICMART (6). El primer nivel es el de resultados por centro de tratamiento. El segundo nivel, corresponde a las organizaciones nacionales. Las redes regionales, como la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida corresponden al tercer nivel, mientras que el último nivel (cuarto) es el mundial, centralizado por ICMART.

Para el presente reporte se considerarán tres evaluaciones, reflejando tres niveles diferentes según ICMART. El reporte "Registro Nacional de Actividad 2015-Registro SEF", de segundo nivel, cuenta con datos españoles del 2014 pertenecientes al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) y analizados por la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) (3). El reporte, que incluye datos de 51.591 ciclos de RAAC realizados en 279 centros, cuenta con un detallado análisis de indicadores de proceso así como de embarazos y partos. En el año 2016 se presenta el reporte latinoamericano con datos del año 2013, publicado por la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (RedLARA). El mencionado estudio, de tercer nivel, incluye los datos provistos por 158 centros en 15 países, reportando datos de 55.840 ciclos (9). En el 2016, ICMART presenta el reporte de cuarto nivel analizando los años 2008 a 2010. El mismo incluye datos provenientes de más de 2384 clínicas en 54 a 61 países dependiendo del año, con más de 4.461.309 ciclos de RAAC iniciados (10). Tanto el reporte de RedLARA como de ICMART presentan similar estructura, analizando fundamentalmente los resultados de los tratamientos de reproducción asistida.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar el resultado de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad financiados por el FNR realizados en el primer año de cobertura de la prestación.

Objetivos específicos

- Describir la población que accedió al tratamiento entre el 1 de junio de 2015 y 31 de mayo de 2016.
- Evaluar el desempeño de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad mediante indicadores que analicen el proceso asistencial y los resultados.

Metodología

El presente reporte es un estudio observacional, de tipo cuantitativo, longitudinal, de cohorte única retrospectiva.

Población de estudio

La cohorte analizada se compuso por mujeres con infertilidad, para quienes se solicitó un tratamiento de RAAC financiado por el FNR con solicitud de ciclo de estimulación ovárica entre el 1ero de junio de 2015 y el 31 de mayo de 2016.

En la referida población se definieron dos cohortes:

- a. "Cohorte gestación"; cohorte de ciclos de estimulación ovárica que incluyó los ciclos realizados desde el 1ero de junio de 2015 hasta el 21 de octubre de 2016. En dicha cohorte se analizaron los resultados de los ciclos de estimulación, de las transferencias embrionarias y de las gestaciones. Esta cohorte se elaboró considerando que los ciclos iniciados hasta el 21 de octubre fueron potencialmente evaluables a la fecha de exportación de las bases de datos (21 de diciembre de 2016).
- b. "Cohorte partos"; cohorte de ciclos de estimulación que incluyó los ciclos solicitados desde el 1ero de junio de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2015, con realización de ciclo de estimulación, punción y recuperación ovocitaria. Se analizaron los resultados de las transferencias realizadas previas al 28 de febrero de 2016. En dicha cohorte se consideraron los resultados de los ciclos de estimulación, de las transferencias embrionarias, de las gestaciones, de los partos y de los nacidos vivos. Esta cohorte se elaboró considerando que las transferencias realizadas incluidas en el análisis fueron evaluables respecto a la ocurrencia de partos y nacimientos (fecha de cierre de seguimiento 31 de diciembre de 2016).

Unidades de análisis

Las siguientes unidades de análisis fueron utilizadas para la construcción del presente reporte.

- Mujeres con inicio de tratamiento: mujeres para las que se ingresaron formularios de solicitudes de tratamiento al FNR.
- Mujeres con ciclos realizados: mujeres para las que se ingresaron formularios de realización ciclo de estimulación.
- Ciclos solicitados: casos de ciclos de estimulación con formulario de solicitud ingresado al FNR.
- Ciclos realizados: ciclos de estimulación ovárica solicitados para los que se ingresaron formularios de realización de ciclo de estimulación.
- Punciones: ciclos de estimulación ovárica realizados, con realización de procedimiento de punción para la recuperación ovocitaria.
- Ciclos con transferencia realizada: ciclos de estimulación ovárica realizados, con realización de procedimiento de transferencia embrionaria en fresco o criopreservada.

- Ciclos con transferencia evaluada: ciclos con transferencia realizada para los cuales se ingresaron los formularios de evaluación de transferencia correspondientes.
- Ciclos realizados con ovodonación: ciclos realizados con técnica de ovodonación.
- Transferencia realizada: casos de transferencias realizadas en fresco o criopreservadas.
- Transferencia evaluada: transferencias realizadas para las que se ingresó la evaluación de transferencia correspondiente al FNR.
- Gestaciones reportadas: transferencias evaluadas con informe ecográfico de embarazo intra-uterino (embarazo ecográfico).
- Partos: partos o cesáreas con nacidos vivos reportados en el formulario de resultado de transferencia ingresado al FNR o partos o cesáreas con nacidos vivos obtenidos de la base de datos de Estadísticas vitales del MSP.

Fuente de datos

Los datos utilizados para la presente evaluación fueron obtenidos de los siguientes formularios: a) solicitud de tratamiento, b) solicitud de ciclo de estimulación, c) realización de ciclo de estimulación, d) solicitud de transferencia de embriones, e) realización de transferencia de embriones, f) evaluación de transferencia de embriones y g) resultado de transferencia de embriones (ver **Anexos 1 al 7**). Los datos fueron ingresados al sistema informático del FNR desde los formularios en papel o ingresados por las clínicas en el portal del FNR (<https://portal.fnr.gub.uy>). Cada formulario generó una base de datos, las cuales fueron exportadas individualmente el 21 de diciembre de 2016. Se realizó un proceso de pegado secuencial, tomando como unidad cada ciclo de estimulación ovárica solicitado. El proceso de pegado fue controlado en cada etapa a fin de garantizar la correcta generación de la base de datos maestra.

Los datos de nacidos vivos fueron complementados con información provista por Estadísticas Vitales del Ministerio de Salud. Se solicitó datos de los recién nacidos de las pacientes en tratamiento incluidas en nuestra muestra, los datos se cruzaron en base al número de cédula materno. Los referidos datos fueron cruzados con la información de las bases de datos del FNR, y pegados aquellos casos que correspondieron a productos de gestación de tratamientos de RAAC.

Definición de variables e indicadores

Definición de variables

Edad: edad de las mujeres que iniciaron ciclo de estimulación a la fecha del inicio de tratamiento.

Ciclos cancelados: solicitudes de ciclos de estimulación ovárica que no completaron al menos una de las siguientes etapas: inducción ovocitaria, recuperación ovocitaria, fertilización in vitro o transferencia embrionaria.

Técnica de fertilización in vitro: se estratificaron en FIV (Fertilización in vitro), ICSI (Inyección intra-citoplasmática de espermatozoides) o ambas.

Transferencias en fresco: transferencias de embriones realizadas en fresco.

Transferencias criopreservadas: transferencia de embriones realizadas en diferido, luego de un período de criopreservación.

Partos únicos: partos con productos de gestación únicos.

Partos con múltiples: partos con productos de gestación dobles o de mayor número.

Edad gestacional al nacer: edad gestacional del nacido vivo al momento del parto, en semanas.

Nacidos vivos pretérminos: nacidos vivos con edad gestacional menor o igual a 37 semanas.

Peso al nacer: peso del nacido vivo al momento del parto, en gramos.

Definición de indicadores

Porcentaje de ciclos cancelados: $(N^{\circ} \text{ de ciclos cancelados} / N^{\circ} \text{ de ciclos realizados}) * 100$.

Porcentaje de transferencias evaluadas: $(N^{\circ} \text{ de transferencias evaluadas} / N^{\circ} \text{ de transferencias realizadas}) * 100$.

Porcentaje de gestaciones por ciclos realizados: $(N^{\circ} \text{ de gestaciones} / N^{\circ} \text{ de ciclos realizados}) * 100$.

Porcentaje de gestaciones por punciones: $(N^{\circ} \text{ de gestaciones} / N^{\circ} \text{ de punciones}) * 100$.

Porcentaje de gestaciones por ciclos con transferencia evaluada: $(N^{\circ} \text{ de gestaciones} / N^{\circ} \text{ de ciclos con transferencia evaluada}) * 100$.

Porcentaje de gestaciones por transferencias en fresco: $(N^{\circ} \text{ de gestaciones} / N^{\circ} \text{ de transferencias en fresco}) * 100$.

Porcentaje de gestaciones por transferencias criopreservadas: $(N^{\circ} \text{ de gestaciones} / N^{\circ} \text{ de transferencias criopreservadas realizadas}) * 100$.

Porcentaje de parto por punción: $(N^{\circ} \text{ de partos} / N^{\circ} \text{ de punciones}) * 100$.

Porcentaje de partos por transferencia realizada: $(N^{\circ} \text{ de partos} / N^{\circ} \text{ de transferencias realizadas}) * 100$.

Porcentaje de partos por gestaciones: $(N^{\circ} \text{ de partos} / N^{\circ} \text{ de gestaciones}) * 100$. Porcentaje de partos únicos: $(N^{\circ} \text{ de partos únicos} / N^{\circ} \text{ de partos}) * 100$.

Porcentaje de partos gemelares: $(N^{\circ} \text{ de partos con gemelares} / N^{\circ} \text{ de partos}) * 100$.

Proporción de nacidos vivos únicos: $(N^{\circ} \text{ de nacidos vivos únicos} / N^{\circ} \text{ de nacidos vivos}) * 100$.

Proporción de nacidos vivos dobles: $(N^{\circ} \text{ de nacidos vivos dobles} / N^{\circ} \text{ de nacidos vivos}) * 100$.

Proporción de nacidos vivos pretérminos: $(N^{\circ} \text{ de nacidos vivos pretérminos} / N^{\circ} \text{ de nacidos vivos}) * 100$.

Análisis estadístico

El análisis estadístico consistió en el cálculo de proporciones para las variables categóricas. Para las variables continuas edad de pacientes, peso y edad gestacional de los recién nacidos se estimó la media y el desvío estándar.

Para la comparación de tasas se realizó análisis de inferencia mediante estimación de intervalos de confianza.

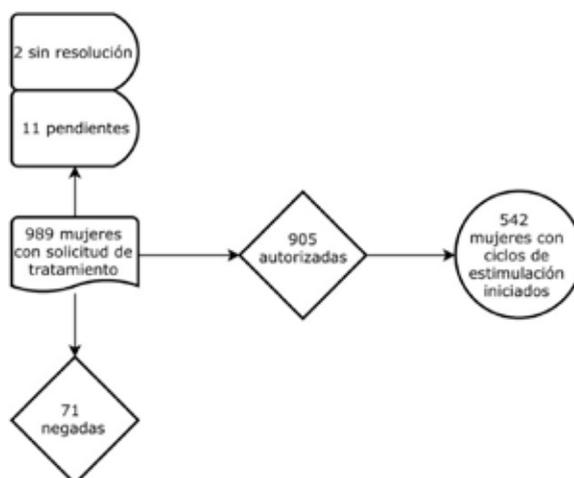
Algunos de los indicadores fueron analizados estratificados por grupo etario materno y/o clínica que realizó el tratamiento.

Resultados

Caracterización demográfica

En el período considerado (1ero de junio de 2015 a 31 de mayo de 2016) ingresaron 989 solicitudes de inicio de tratamiento, de las cuales se autorizaron 905 (91,5%). Se negaron 71 solicitudes (7,2%), quedaron pendientes 11 (1,1%) y se mantenían sin resolución 2 (0,2%).

En el referido período, 542 mujeres comenzaron el ciclo de estimulación. La mediana de edad en este grupo se ubicó en 38,9 años y la media fue 38 (DS: 4,4), con edades extremas de 50 y 22 años.

Figura 2 - Trámites de solicitud de tratamiento

De las 542 mujeres que presentaron solicitud de tratamiento, en un 37,3% (202) de los casos la infertilidad fue de causa femenina, mixta en 35,4% (192), masculina en 21,2% (115) y sin causa aparente (ESCA) en 6,1% (33). La mediana de la duración de la infertilidad se ubicó en los 48 meses (P_{25} : 30 meses; P_{75} : 72 meses). Un 29% (157) tuvo embarazos previos y un 13,1% (71) tuvieron partos previos con hijos nacidos vivos. Un 38,4% (208) de las mujeres tuvieron inseminaciones previas.

La distribución de la procedencia de las mujeres que solicitaron tratamiento, la población de sexo femenino de entre 20 y 54 años por departamento para el censo de 2011 (11), y la tasa de solicitud de tratamiento por cada 10.000 habitantes de sexo femenino de entre 20 y 55 años para el año 2011, se muestra en la **Tabla 1** - Frecuencias de mujeres que solicitaron tratamiento, población de mujeres entre 20 y 54 años y tasa de solicitud de tratamiento, .

Tabla 1 - Frecuencias de mujeres que solicitaron tratamiento, población de mujeres entre 20 y 54 años y tasa de solicitud de tratamiento, por departamento.

Departamento	Frecuencia Absoluta	Población*	Tasa** (IC 95%)
Rocha	14	15.168	9,2 (5,1-15,5)
Montevideo	293	330.684	8,9 (7,9-9,9)
Maldonado	32	39.714	8,1 (5,5-11,4)
Canelones	97	123.342	7,9 (6,4-9,6)
San José	16	24.369	6,6 (3,8-10,7)
Colonia	18	27.437	6,6 (3,9-10,4)
Flores	3	5.483	5,5 (1,1-1,6)
Lavalleja	7	12.887	5,4 (2,2-11,2)
Rivera	11	23.645	4,7 (2,3-8,3)

Departamento	Frecuencia Absoluta	Población*	Tasa** (IC 95%)
Tacuarembó	8	20.244	4,0 (1,7-7,8)
Florida	5	14.726	3,4 (1,1-7,9)
Soriano	6	17.872	3,4 (1,2-7,3)
Cerro Largo	6	18.666	3,2 (1,2-7)
Paysandú	8	24.888	3,2 (1,4-6,3)
Treinta y Tres	3	10.804	2,8 (0,6-8,1)
Río Negro	3	11.774	2,5 (0,5-7,5)
Salto	7	27.980	2,5 (1,0-5,2)
Artigas	3	16.402	1,8 (0,4-5,4)
Durazno	2	12.387	1,6 (0,2-5,8)

*Población a partir del censo de 2011

**Tasa por 10.000 mujeres

En la **Tabla 2** - Frecuencia de mujeres que solicitaron tratamiento, número de usuarias entre 20 y 64 años por tipo de prestador y tasa de solicitudes de tratamiento por tipo de prestador se presenta la frecuencia absoluta y frecuencia relativa de solicitudes, la población de sexo femenino de 20 a 64 años usuaria de los distintos tipos de prestadores para diciembre de 2015 según datos del MS (12-14) y la tasa de solicitud de tratamiento cada 10.000 mujeres de entre 20 y 64 años según el tipo de prestador.

Tabla 2 - Frecuencia de mujeres que solicitaron tratamiento, número de usuarias entre 20 y 64 años por tipo de prestador y tasa de solicitudes de tratamiento por tipo de prestador.

	Frecuencia	N° usuarias*	Tasa** (IC 95%)
ASSE	60	382.891	1,6 (1,2-2,02)
Hospital Policial	1	s/d	s/d
IAMC	443	620.162	7,1 (6,5-7,8)
Seguros	38	32.905	11,5 (8,2-15,9)

*Mujeres entre 20 y 64 años por tipo de prestador, datos a diciembre de 2015 - SINADI

**Tasa por 10.000 usuarias entre 20 y 64 años

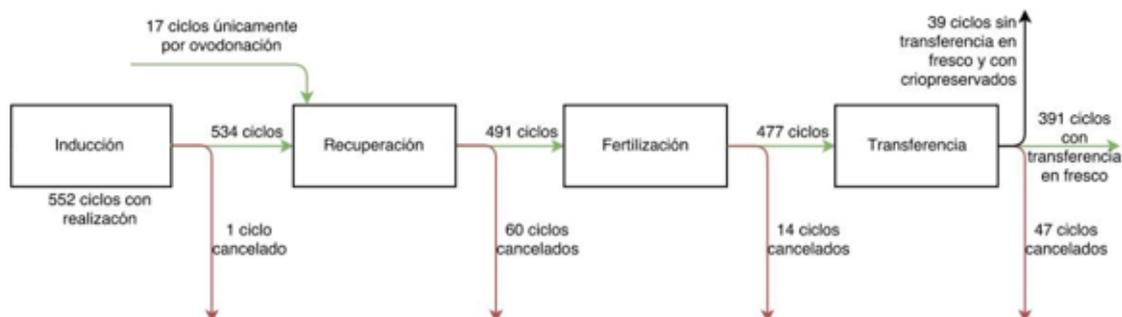
Resultados del proceso clínico asistencial en la "cohorte gestación"

Ciclos de estimulación

Entre el 1ero de junio de 2015 y el 31 de mayo de 2016 hubo 604 solicitudes de ciclo de estimulación para 542 mujeres. A la fecha de cierre de las bases de datos, existieron 552 ciclos realizados, con fechas de realización entre el 19 de junio de 2015 y el 21 de octubre de 2016.

En la **Figura 3** se presenta un esquema de las etapas cumplidas y canceladas de los ciclos realizados en esta cohorte.

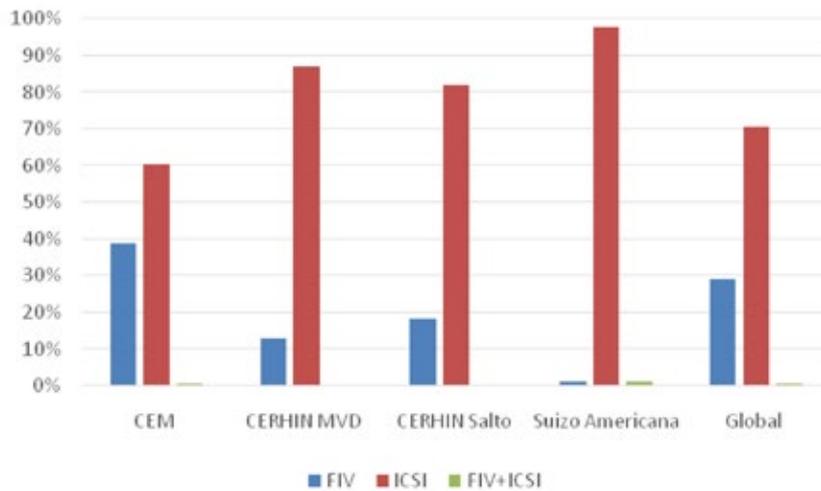
Figura 3 - Etapas cumplidas y canceladas de los ciclos realizados para la “cohorte gestación”.



De los 552 ciclos realizados, en 491 se realizó punción con aspiración y recuperación ovocitaria. Se completó el proceso de fertilización en 477 ciclos de estimulación, 70,4% (336) mediante ICSI y 28,9% (138) mediante FIV. En la **Tabla 3** - Frecuencias absolutas y relativas de técnicas de fertilización in-vitro realizada, por clínica y en la **Figura 4** se presentan las frecuencias absolutas y relativas de las técnicas de fertilización realizadas globalmente y por clínica que completó el procedimiento.

Tabla 3 - Frecuencias absolutas y relativas de técnicas de fertilización in-vitro realizada, por clínica

	CEM	CERHIN Montevideo	CERHIN Salto	Suizo Americana	Global
FIV	129 (38,9%)	6 (13%)	2 (18,2%)	1 (1,1%)	138 (28,9%)
ICSI	201 (60,5%)	40 (87%)	9 (81,8%)	86 (97,7%)	336 (70,4%)
FIV+ICSI	2 (0,6%)	0	0	1 (1,1%)	3 (0,6%)
Total	332 (100%)	46 (100%)	11 (100%)	88 (100%)	477 (100%)

Figura 4 - Frecuencias relativas porcentuales de las técnicas de fertilización in-vitro, por clínica

De los 477 ciclos en los que se realizó fertilización, 430 ciclos se siguieron de transferencias embrionarias. Se dispuso de evaluaciones de transferencia en 415 ciclos. Del total de ciclos realizados 113 se cancelaron, un 20,5% del total.

Transferencias embrionarias

En los 430 ciclos con transferencia realizada, se realizaron 504 transferencias, un 74,6% (376) como transferencias en fresco, y 25,4% (128) como criopreservadas. De las 504 transferencias realizadas se dispuso del dato de evaluación en 474 transferencias (94%).

Gestaciones

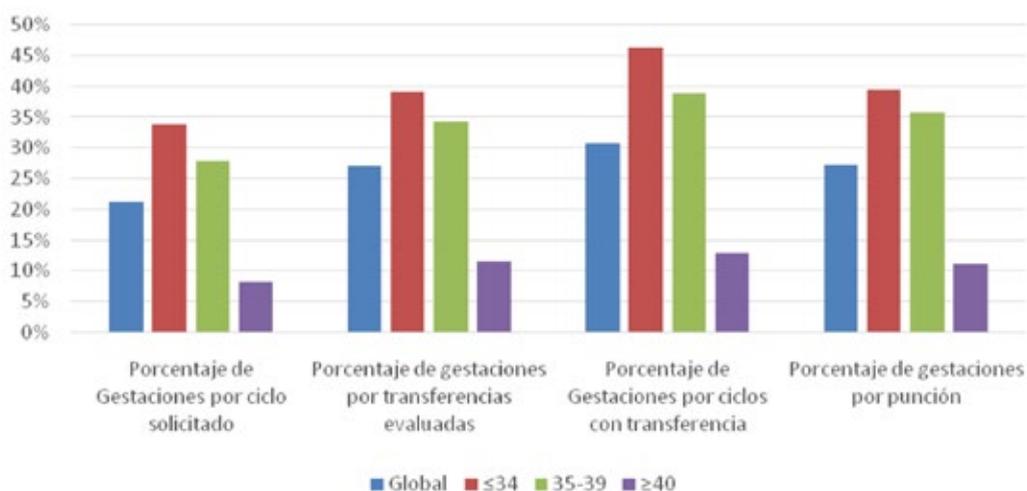
En los 604 ciclos solicitados, en los cuales se realizaron 474 transferencias evaluadas, se reportaron 128 gestaciones a través de los formularios de evaluación de transferencia.

En la **Tabla 4** - Gestaciones y proporción de gestaciones por ciclos solicitados, transferencias evaluadas, ciclos con transferencias y punciones, estratificados por edad. y **Figura 5** se presentan las gestaciones y los porcentajes de gestaciones por ciclos solicitados, por transferencias evaluadas, por ciclos con transferencia y por punciones, para la totalidad de la "cohorte gestaciones" y estratificado por grupo etario. Para la globalidad de la cohorte el porcentaje de gestaciones por ciclos solicitados fue de 21,2%, y el porcentaje de gestaciones por transferencias evaluadas fue 27%.

La proporción de gestaciones por ciclos solicitados, por transferencias y por punciones disminuyó progresivamente con el incremento de la edad materna, observándose las menores proporciones en el grupo de mayores de cuarenta años (ver **Tabla 4** - Gestaciones y proporción de gestaciones por ciclos solicitados, transferencias evaluadas, ciclos con transferencias y punciones, estratificados por edad. y **Figura 5**).

Tabla 4 - Gestaciones y proporción de gestaciones por ciclos solicitados, transferencias evaluadas, ciclos con transferencias y punciones, estratificados por edad.

Grupo Etario (años)	Gest.	Porcentaje de Gest. por ciclos solicitados	Porcentaje de Gest. por Transf. evaluadas	Porcentaje de Gest. por ciclos con Transf.	Porcentaje de Gest. por punciones
Global	128	21,2% (128/604)	27% (128/474)	30,8% (128/415)	27,2% (128/471)
≤34	45	33,8% (45/133)	39,1% (45/115)	46,4% (45/97)	39,5% (45/114)
35-39	63	27,9% (63/226)	34,2% (63/184)	38,9% (63/162)	35,8% (63/176)
≥40	20	8,2% (20/245)	11,4% (20/175)	12,8% (20/156)	11% (20/181)
40-42	18	9,8% (18/184)	13,3% (18/135)	15,3% (18/118)	12,9% (18/140)
≥43	2	3,3% (2/61)	5% (2/40)	5,3% (2/38)	4,9% (2/41)

Figura 5 - Porcentajes de gestación por ciclo solicitado, transferencia evaluadas, ciclos con transferencia y por punción, estratificado por edad.

De las 504 transferencias realizadas, 128 fueron de embriones criopreservados, y 376 fueron transferencias en fresco. El porcentaje de gestaciones en las transferencias en fresco fue 26,3% (99/376), y el porcentaje de gestaciones en las transferencias criopreservadas fue 22,7% (29/128).

En la **Tabla 5** - Gestaciones, transferencias evaluadas y porcentaje de gestaciones por transferencias evaluadas por clínica, estratificado por edad. se presentan los porcentajes de gestaciones por transferencias evaluadas, por la clínica que realizó el procedimiento para la totalidad de la cohorte y estratificado por grupo etario. Como se mostró en la **Tabla 4** - Gestaciones y proporción de gestaciones por ciclos solicitados, transferencias evaluadas, ciclos con transferencias y punciones, estratificados por edad., la proporción de gestaciones por transferencia evaluada para la totalidad de la cohorte fue de 27%. En la **Tabla 5** - Gestaciones, transferencias evaluadas y porcentaje de gestaciones por transferencias evaluadas por clínica, estratificado por edad. se observa que ésta cifra varió según la clínica que realizó el procedimiento entre 16,3% y 30,4%. Ésta variación también se observó en los diferentes estratos de edad.

Tabla 5 - Gestaciones, transferencias evaluadas y porcentaje de gestaciones por transferencias evaluadas por clínica, estratificado por edad.

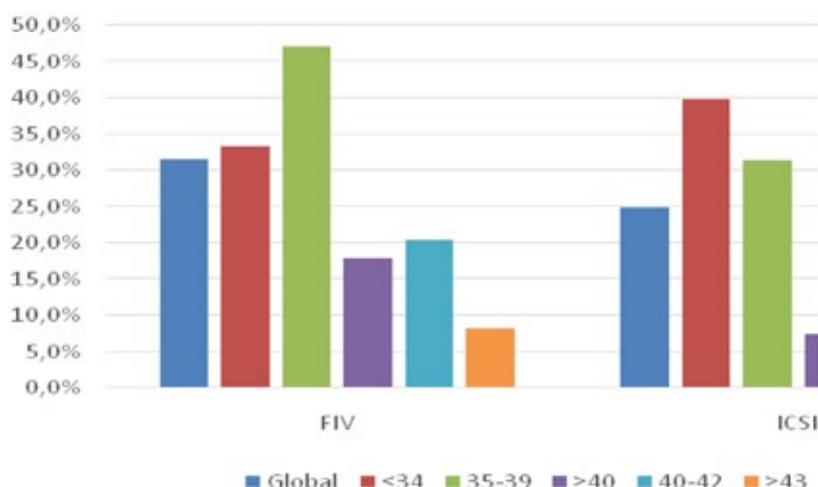
Grupo Etarios (años)	CEM			CEHRIN Montevideo			CEHRIN Salto			Suizo Americana		
	Transf. evaluadas	Gest.	Porcentaje de Gest. por transf.	Transf. evaluadas	Gest.	Porcentaje de Gest. por transf.	Transf. evaluadas	Gest.	Porcentaje de Gest. por transf.	Transf. evaluadas	Gest.	Porcentaje de Gest. por transf.
Global	328	90	27,4%	43	7	16,3%	11	3	27,3%	92	28	30,4%
≤34	74	29	39,2%	8	1	12,5%	5	1	20,0%	28	14	50,0%
35-39	126	44	34,9%	16	6	37,5%	1	1	100,0%	19	2	10,5%
≥40	128	17	13,3%	19	0	0,0%	5	2	40,0%	23	4	17,4%

En la **Tabla 6** - Gestaciones y proporción de gestaciones por punciones con recuperación ovocitaria, según tratamiento, estratificado por franjas etarias. y **Figura 6** se muestran los porcentajes de gestaciones por punción según la técnica de fertilización realizada, para la totalidad de la “cohorte gestaciones” y estratificado por grupo etario.

En la totalidad de la cohorte, el porcentaje de gestaciones por punción para los tratamientos realizados mediante FIV fue 31,6%, y en las fertilizaciones mediante ICSI fue 25%. La proporción de gestaciones por punción para las mujeres menores de 34 años fue 33,3% para los tratamientos mediante FIV y de 39,8% para las técnicas de fertilización mediante ICSI. En cambio, en los grupos de mujeres mayores de 35 años el porcentaje de gestaciones por punción fue mayor para las técnicas realizadas mediante FIV que para las realizadas mediante ICSI.

Tabla 6 - Gestaciones y proporción de gestaciones por punciones con recuperación oocitaria, según tratamiento, estratificado por franjas etarias.

Grupo Etario (años)	FIV		ICSI		ICSI + FIV	
	Pun.	Porcentaje de gestaciones por punción	Pun.	Porcentaje de gestaciones por punción	Pun.	Porcentaje de gestaciones por punción
Global	136	43 (31,6%)	332	83 (25%)	3	2 (66,7%)
≤34	24	8 (33,3%)	88	35 (39,8%)	2	2 (100%)
35-39	51	24 (47,1%)	124	39 (31,5%)	1	0
≥40	61	11 (18%)	120	9 (7,5%)		
40-42	49	10 (20,4%)	91	8 (8,8%)		
≥43	12	1 (8,3%)	29	1 (3,4%)		

Figura 6 - Porcentajes de gestación por ciclo por punción según técnica de fertilización in-vitro, estratificado por edad.

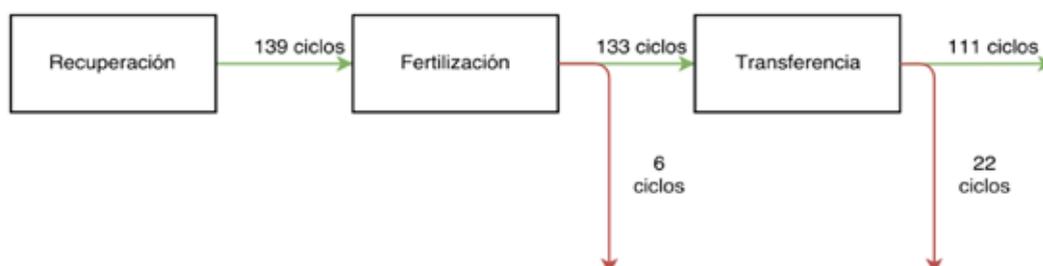
Resultados del proceso clínico asistencial en la “cohorte partos”

Ciclos de estimulación

La cohorte partos incluyó 139 ciclos con punción y recuperación oocitaria, en 112 mujeres. Se cancelaron 28 ciclos (20,1%), 6 ciclos en los cuales no se realizó fertilización y 22 ciclos sin transferencia en fresco. En los 139 ciclos con punción se realizó fertilización en 133 ciclos, en 83,5% (111) mediante la técnica de ICSI, en 15,8% (21) mediante FIV y en 0,8% (1) se realizó FIV e ICSI.

En la **Figura 7** se presenta un esquema de las etapas cumplidas y canceladas de los ciclos realizados en esta cohorte.

Figura 7 - Etapas cumplidas y canceladas de los ciclos realizados para la “cohorte partos” (excluye ciclos con transferencias únicamente posteriores al 28 de febrero de 2016 y transferencias posteriores al 28 de febrero de 2016).



Transferencias embrionarias

De los 139 ciclos con punción y aspiración ovocitaria, en 111 se realizó al menos una transferencia, realizándose un total de 117 transferencias.

Gestaciones

En la mencionada cohorte se constataron 40 embarazos, lo que hace una proporción de gestaciones por punción de 28,8% (40/139) y una proporción de gestaciones por transferencia realizada de 34,2% (40/117).

En la **Tabla 7** - Gestaciones y proporción de gestaciones por transferencias realizadas, estratificado por grupos etarios, en la “cohorte partos”. se presenta el porcentaje de gestaciones por transferencia realizadas para la totalidad de la “cohorte partos” y estratificado por grupos etarios. La proporción de gestaciones por transferencias realizadas disminuyó de 50% en las de 34 años o menos, a 12,9% en las mujeres de 40 o más años.

Tabla 7 - Gestaciones y proporción de gestaciones por transferencias realizadas, estratificado por grupos etarios, en la “cohorte partos”.

Grupo Etario (años)	Transferencias realizadas	Gestación (Porcentaje de Gest por Transf realizada)
Global	117	40 (27%)
≤34	30	15 (50%)
35-39	56	21 (37,5%)
≥40	31	4 (12,9%)
40-42	21	4 (19%)
≥43	10	0

Partos

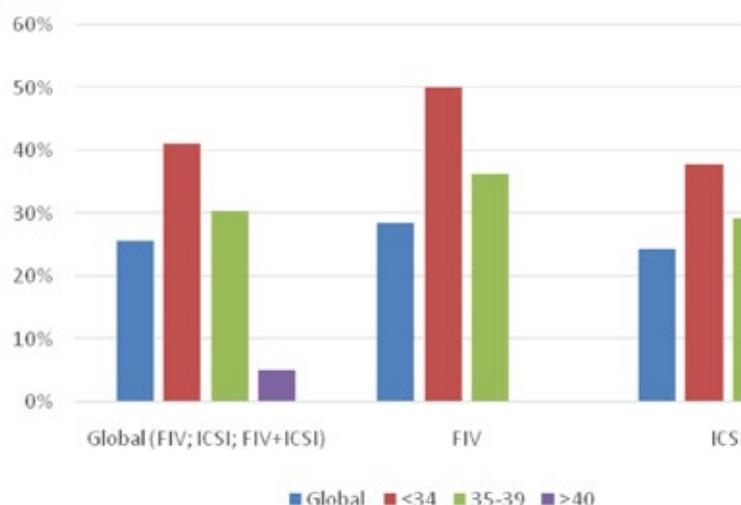
De las 40 gestaciones reportadas para el mencionado período, en 34 (85%) hubo parto o cesárea con nacido vivo. Un 70,6% (24) de los mismos fueron partos únicos y un 29,4% (10) fueron con productos dobles.

En la **Tabla 8** - Partos y proporción de partos por punciones con recuperación ovocitaria, según tratamiento, estratificado por franjas etarias. y **Figura 8** se presenta el número de punciones y la proporción de partos por punción, global para todas las técnicas de fertilización y para cada técnica de fertilización (FIV, ICSI, FIV+ICSI), para toda la “cohorte partos” y estratificado por grupo etario. El porcentaje de parto por punción, sin consideración de grupos etarios, fue de 24,3% (27/111) para los tratamientos mediante ICSI y de 28,6% (6/21) para los tratamientos mediante FIV. El porcentaje de partos por punción disminuyó progresivamente a mitad que aumentó el grupo etario, desde 41% para las menores de 34 y 5% para las de 40 años o más.

Tabla 8 - Partos y proporción de partos por punciones con recuperación ovocitaria, según tratamiento, estratificado por franjas etarias.

Grupo Etario (años)	Global (FIV; ICSI; FIV+ICSI)		FIV		ICSI		ICSI + FIV	
	Pun	Parto (% de partos por punción)	Pun	Parto (% de partos por punción)	Pun	Parto (% de partos por punción)	Pun	Parto (% de partos por punción)
Global	133	34 (25,6%)	21	6 (28,6%)	111	27 (24,3%)	1	1 (100%)
≤34	34	14 (41,2%)	4	2 (50%)	29	11 (37,9%)	1	1 (100%)
35-39	59	18 (30,5%)	11	4 (36,4%)	48	14 (29,2%)		
≥40	40	2 (5,0%)	6	0	34	2 (5,9%)		
40-42	28	2 (7,1%)	4	0	24	2 (8,3%)		
≥43	12	0	2	0	10	0		

Figura 8 - Porcentaje de partos por punción, según tratamientos de fertilización invitro realizados.



En la **Tabla 9** - Partos y proporción de partos por transferencias realizada, estratificado por franjas etarias. se presenta la proporción de partos por transferencias realizadas según el grupo etario. La proporción de parto por transferencias fue de 29,1% (34/117) para la totalidad de la "cohorte partos", disminuyendo de 46,7% (14/30) en las mujeres menores de 35 años a 6,5% (2/31) en aquellas de 40 años o más.

Tabla 9 - Partos y proporción de partos por transferencias realizada, estratificado por franjas etarias.

Grupo Etario (años)	Transf. realizadas	Partos (% de partos por transf. realizadas)
Global	117	34 (29,1%)
≤34	30	14 (46,7%)
35-39	56	18 (32,1%)
≥40	31	2 (6,5%)
40-42	21	2 (9,5%)
≥43	10	0

En la **Tabla 10** - Transferencias realizadas, partos y porcentaje de partos por transferencia realizadas, por clínica, estratificado por edad., se presenta el número de transferencias y el porcentaje de partos por transferencia según la clínica dónde se realizó el tratamiento, para toda la "cohorte partos" y estratificado por grupo etario.

Tabla 10 - Transferencias realizadas, partos y porcentaje de partos por transferencia realizadas, por clínica, estratificado por edad.

	CEM		CEHRIN Montevideo		CEHRIN Salto		Suizo Americana	
	Transf. realizada	Partos (% de partos por transf. realizadas)	Transf. realizada	Partos (% de partos por transf. realizadas)	Transf. realizada	Partos (% de partos por transf. realizadas)	Transf. realizada	Partos (% de partos por transf. realizadas)
Global	80	25 (31,2%)	9	2 (22,2%)	7	2 (28,6%)	21	5 (23,8%)
≤34	25	12 (48%)	0	0	2	0	3	2 (66,7%)
35-39	36	12 (33,3%)	6	2 (33,3%)	1	1 (100%)	13	3 (23,1%)
≥40	19	1 (5,3%)	3	0	4	1 (25%)	5	0

Nacidos Vivos

En la “cohorte partos” se produjeron 34 partos, con 44 nacidos vivos. Un 54,5% (24) correspondieron a nacidos vivos únicos y 45,5% (20) fueron gemelares.

De las 34 gestaciones, 15 (44,1%) tuvieron partos con nacidos vivos de pretérmino. En la **Tabla 11** - Tabla descriptiva de nacidos vivos por peso y edad gestacional en semanas, para el total de los nacidos vivos, y los nacidos vivos únicos y múltiples. se presenta un resumen de las medidas de peso y edad gestacional para la totalidad de los nacidos vivos, para los recién nacido únicos y los gemelares.

Tabla 11 - Tabla descriptiva de nacidos vivos por peso y edad gestacional en semanas, para el total de los nacidos vivos, y los nacidos vivos únicos y múltiples.

	Peso (g)				Edad gestacional (semanas)			
	Media	DS	Max	Min	Media	DS	Max	Min
Global	2.724	735	4.125	985	36,9	3	40	27
Únicos	3.150	603	4.125	1.220	38,3	2,3	40	29
Mellizos	2.222	528	3.220	985	35	2,9	37	27

En la **Figura 9** presentamos un resumen de los principales indicadores de resultados del presente informe, incorporando tanto elementos de la caracterización demográfica, como de la “cohorte gestaciones” y la “cohorte partos”. Respecto a las gestaciones, de 542 mujeres que iniciaron por lo menos un ciclo de estimulación, en 128 (23,6%) se documentó la ocurrencia de gestaciones mediante ecografía. Respecto a los partos, de 112 mujeres que presentaron ciclos con punción y recuperación ovocitaria, 30 (26,8%) alcanzaron partos con nacidos vivos.

Figura 9 – Figura resumen de proporciones de resultados del proceso asistencial.*Figura 9 – Figura resumen de proporciones de resultados del proceso asistencial.*

Resultados del proceso clínico asistencial en los tratamientos con ovodonación

En las solicitudes de ciclo presentadas entre el 1ero de junio de 2015 y el 31 de mayo de 2016, se realizaron 22 ciclos hasta el 21 de octubre de 2016. En ellos se realizaron 26 transferencias, de las cuales 20 fueron evaluadas. El porcentaje de gestaciones por transferencia evaluada fue de 30% (6/20).

Discusión

El presente reporte constituye la evaluación del primer año de cobertura por el FNR de los TRAAC, analizando indicadores del proceso asistencial y de resultados.

Utilización de la cobertura

Surge del análisis de la tasa de solicitud de ciclos por departamento, una disparidad en la utilización del tratamiento, con tasas más bajas en los departamentos del norte y del centro del país. La utilización también fue diferente de acuerdo al tipo de prestador, siendo la utilización en las IAMC más de cuatro veces mayor a la de ASSE y la de los Seguros Privados más de siete veces mayor a la de ASSE.

Posiblemente varios factores contribuyen a estas diferencias. La influencia del contexto socio-económico-cultural ha sido identificada como generador de variabilidad en los patrones reproductivos, de acuerdo a investigaciones locales (15). Sin embargo, no se puede

descartar que barreras al acceso a los tratamientos hayan contribuido a las diferencias en las tasas.

Evaluación comparativa de resultados

Para el presente informe se consideraron indicadores de proceso y resultado reportados en los informes de ICMART, de RedLARA y el informe estadístico de técnicas de reproducción asistida de la Sociedad Española de Fertilización (SEF) a fin de comparar los resultados (3, 5, 9, 10, 16-18). Sin embargo, la metodología para la construcción de los indicadores requirió ser adaptada al proceso administrativo-asistencial de la cobertura financiera realizada por el FNR.

En la presente evaluación, en el primer año de cobertura, no se planteó como objetivo evaluar el desempeño de las diferentes clínicas. Esto se debe fundamentalmente al relativo bajo número de procedimientos realizados en algunas de ellas.

Cohorte gestaciones

Considerando el tipo de tratamiento de fertilización invitro realizado, los datos locales arrojan una mayoría de tratamientos realizados mediante ICSI (71% considerando ICSI y mixtos). En tanto el reporte SEF muestra 89% de los tratamientos realizados mediante la técnica ICSI o mixtas (FIV+ICSI) y en la RedLARA el 84,7%. Las características epidemiológicas y la limitada accesibilidad a especialistas en la técnica de inyección intra-citoplasmática podrían explicar en parte la menor prevalencia de esta técnica en Uruguay en comparación con los otros reportes.

Respecto al tipo de transferencia, surgen de nuestros datos que un 74,6% de las mismas fueron realizadas en fresco, y sólo un 25,4% fueron transferencias diferidas de embriones criopreservados. La RedLARA e ICMART (dato 2010) presentaron valores similares a la cohorte analizada de transferencias en fresco (70,1% y 70,3% respectivamente).

En cuanto al objetivo de lograr gestaciones, la proporción de gestaciones por 100 ciclos solicitados fue de 21,2 y por cada 100 transferencias evaluadas fue

27. En tanto, en el informe 2015 del registro español las proporciones de gestaciones por ciclo y por transferencia fueron 22,4% y 36,4% respectivamente. En el informe de la RedLARA surge que en 16,1% de los ciclos y en 35,5% de las transferencias se lograron gestaciones clínicas. Por lo tanto, mientras que la proporción de gestaciones por ciclo es similar en los tres registros, la proporción de gestaciones por transferencia es menor en el caso uruguayo.

Considerando la proporción de gestaciones por punción, la proporción en Uruguay fue 27,2% para la cohorte analizada. Los registros de España, de la RedLARA y de ICMART presentan valores similares a los del presente reporte, 25,4%, 26,6% y 27% respectivamente. A su vez, al igual que lo presentado en los registros de España y de la RedLARA, la proporción de gestaciones por punción fue mayor en los tratamientos realizados con el método FIV que con ICSI. La proporción de gestaciones por transferencias en fresco fue mayor que las criopreservadas en la cohorte nacional (26,3% y 22,7%, respectivamente). Sin embargo, esta tendencia

no se encuentra en los registros internacionales. La comparación de los resultados para cada técnica y para los tipos de transferencia considerando cómo se reporta la información resulta difícil ya que no considera factores que pueden alterar el resultado como la causa de infertilidad y los años con infertilidad, o el número de ovocitos recuperados, número de ovocitos fertilizados, ovocitos transferidos, etc.

La efectividad en cuanto al lograr gestaciones disminuyó con el aumento de la edad materna. Similares resultados se observan en el registro español, para los tratamientos realizados con ovocitos propios (porcentaje de gestaciones por punción: ≤ 34 años 34,8%; ≥ 40 años 16,9%). La "cohorte gestaciones" está constituida mayoritariamente por tratamientos con ovocitos propios, por lo cual es esperable este comportamiento. El descenso de la efectividad en lograr gestaciones no se observa en el registro español en los tratamientos realizados con ovocitos donados.

Nuestra cohorte presentó una proporción de cancelación de ciclos de 20,5%, menor que la reportada en el registro español (38,5%) y que aquella reportada en la RedLARA (29,9%).

Cohorte partos

La "cohorte partos" se diseñó de manera tal que los resultados finales (partos y nacidos vivos) fueran analizables, por ello analiza una porción sustancialmente menor de la cohorte gestaciones. A pesar de esto los resultados de cancelación de ciclos como de gestaciones por punción o por transferencia son similares en ambos grupos.

El porcentaje de partos por punción fue levemente superior para la cohorte uruguaya (25,6%) que para el registro español (17,9%), de la RedLARA (21,3%) y para ICMART (20,1% en 2010). Sin embargo, el porcentaje de partos por transferencia fue similar (Uruguay 29,1%, SEF 25,7%, RedLARA 31%).

Considerando los partos con nacidos vivos, mientras que en Uruguay 70,6% de ellos fueron con nacido vivo único, en los otros reportes este porcentaje fue mayor (80,5%, 78,2%, 78,5% para el SEF, RedLARA, e ICMART). El valor de los partos múltiples observados en nuestro país es acorde al objetivo especificado de un máximo de un 30% de partos con nacidos vivos múltiples como resultado de TRAAC.

En la **Tabla 12** - Tabla resumen de indicadores de proceso y resultado, a partir de datos de Uruguay, Registro SEF, RedLARA e ICMART. se muestra un resumen de los indicadores más significativos del reporte uruguayo y de los reportes internacionales antes mencionados.

Tabla 12 - Tabla resumen de indicadores de proceso y resultado, a partir de datos de Uruguay, Registro SEF, RedLARA e ICMART.

Indicador	Reporte Uruguay	Registro SEF (3)	RedLARA (9)	ICMART (10)
Tratamiento por ICSI o ICSI+FIV	71%	89%	84,7%	-
Transferencia en Fresco	74,6%	-	70,1%	70,3%
Gestaciones por punción	27,2%	25,4%	26,6%	27%
Gestaciones por transferencia	27%	36,4%	35,5%	-
Partos por punción	25,6%	17,9%	21,3%	20,1%
Partos por transferencia	29,1%	25,7%	31%	-
Porcentaje de partos con nacidos vivos únicos	70,6%	80,5%	78,2%	78,5%

Pertinencia y ausencia de consensos en indicadores

La definición de indicadores para evaluar el resultado de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad es un elemento controvertido (19). Esto es el resultado de que el foco de análisis puede ponerse en uno o en múltiples aspectos de los eventos clínicos y de los procedimientos del tratamiento (20). Mientras que los indicadores que consideran los partos con nacidos vivos surgen como los más relevantes (19), se pueden analizar otros elementos del proceso asistencial, generando una variedad de numeradores con el fin de jerarquizar el cumplimiento de los objetivos de los programas – por ejemplo nacidos vivos únicos y sanos.

A su vez, la definición de la unidad de análisis para explorar los indicadores no está consensuada, favoreciendo la generación de una variedad de denominadores (19, 20). Por ejemplo, mientras que ciertos estudios incluyen todas las mujeres que inician tratamiento, otros analizan exclusivamente aquellos ciclos con punción y recuperación ovocitaria, y otros las transferencias realizadas.

Mientras que el efecto en el indicador del nominador es más notorio – por ejemplo la consideración de embarazos bioquímicos en lugar de embarazos clínicos – la discusión sobre los denominadores es más sutil. Sin embargo, la selección de una u otra unidad de análisis puede derivar en sesgos, al excluir grupos con particularidades sistemáticas (20). Esta gran variabilidad en el uso de indicadores fue demostrada por Wilkinson et al, dónde analiza 142 ensayos clínicos en reproducción asistida, encontrando 815 indicadores, de los cuales sólo 203 se usaron en más de un estudio (20).

Con el fin de estandarizar los indicadores, el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology y la Organización Mundial de la Salud generaron un glosario, estandarizando las definiciones de un grupo de 87 variables e indicadores (4). Sin embargo, no existe una definición de los indicadores que permita su aplicación sistemática para analizar los tratamientos de reproducción asistida y se han difundido los que resultan de la herramienta de análisis generada por ICMART (6).

Si bien la normativa de la cobertura de los TRAAC del FNR plantea como indicador la obtención de gestaciones únicas, ciertas líneas plantean otras opciones (2). Algunos autores proponen como el indicador de éxito de estos tratamientos a los nacidos vivos únicos sanos, otros se enfocan en partos con nacidos vivos a término o en indicadores compuestos que reflejan más de un componente del proceso asistencial (21-33).

Los indicadores de utilización, acceso o disponibilidad de los TRAAC tampoco han logrado consenso internacional. ICMART presenta el indicador disponibilidad de ciclos por millón de habitantes (17). La RedLARA utiliza en cambio el acceso, descrito como la tasa de ciclos iniciados sobre la población de mujeres de 15 a 45 años de la población analizada (9). Para nuestro reporte utilizamos la tasa de solicitudes de ciclos por 10.000 mujeres de entre 20 y 54 años por departamento, o 20 y 64 años por institución.

Construcción y análisis de la información

La fragmentariedad del registro de los datos, presentes en siete vistas de bases de datos independientes, con repetición de variables, sin identificación unívoca de eventos asistenciales, generó dificultad en la construcción de una base de datos única. Las corroboraciones del proceso de pegado pusieron en evidencia inconsistencias, principalmente por la repetición de variables con datos diferentes y algunas discordancias entre el formulario papel y el digital. Éstas fueron corregidas de manera manual corroborando la información con las bases de datos madres y con los registros ingresados por las clínicas en el Portal del FNR.

A su vez, existe subregistro -ausencia de datos ingresados de los formularios de Evaluación de Transferencia y Resultado de Transferencia; dónde se reportan los embarazos y el resultado de los mismos. El mencionado subregistro hizo necesario complementar la información con datos provenientes de Estadísticas Vitales del Ministerio de Salud.

Respecto a la población de estudio, se incluyó la población que inició el proceso de solicitud de tratamiento en los primeros meses de cobertura. Considerando que el proceso asistencial comenzó a cubrir una población posiblemente con necesidades insatisfechas y que, como estuvo establecido en la normativa desde 2015, los criterios de cobertura con relación al grupo etario cambiaron, es de esperar que los resultados presentados en este informe puedan variar en futuras evaluaciones.

Conclusiones

El análisis de los resultados del primer año de cobertura de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad mostró resultados similares a las casuísticas internacionales discutidas. A destacar, la proporción de gestaciones por punción fue de 27,2% para Uruguay, similar a la reportada para España, RedLARA e ICMART (25,4%, 26,6% y 27%, respectivamente). En tanto, la proporción de partos por transferencia fue de 29,1% en Uruguay mientras que los registros SEF y RedLARA fue de 25,7% y 31%, respectivamente. Al igual que en los reportes analizados, en nuestra población se observó que la efectividad de los TRAAC en las mujeres mayores de 40 años es menor que en los otros grupos etarios. Esto se observa especialmente cuando la utilización de ovocitos donados es poco frecuente, como ocurrió en la población analizada.

En cuanto a la cobertura financiada por el FNR de los TRAAC, se puso en evidencia una diferencia significativa en la utilización considerando las regiones geográficas del país de domicilio y el tipo de prestador integral del cual son usuarios. Con la información disponible para este análisis, la confirmación de posibles hipótesis explicativas del fenómeno es dificultoso. Para ello, parece necesario el abordaje del fenómeno desde una perspectiva multi-disciplinaria.

Considerando los tiempos requeridos en el proceso asistencial de los TRAAC, el análisis de los resultados de cobertura a un año de comenzado el mismo, necesariamente fueron parciales. Por lo tanto, estos resultados deberán ser explorados con un mayor plazo para el seguimiento de los pacientes, a fin de incluir mayor cantidad de segundos y terceros ciclos de estimulación ovárica, e incorporar mayor número de gestaciones y partos.

Con respecto a las dificultades metodológicas del presente estudio, la ausencia de un claro consenso en la utilidad de los diferentes indicadores para analizar los procesos y resultados de los TRAAC, dificulta la definición de un set de indicadores para evaluar los mismos. Las comparaciones internacionales a través de un conjunto amplio de indicadores con diferentes unidades de análisis permiten, de todas formas, la evaluación comparativa con registros de sistemas similares al nacional.

Referencias

1. Organization WH. WHO Infertility definition and terminology 2017 [Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>].
2. Tratamiento de Infertilidad Humana mediante técnicas de reproducción asistida de alta complejidad - Normativa de cobertura, (2015).
3. Fertilidad SEd. Registro Nacional de Actividad 2015. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.

4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1520-4.
5. Sullivan EA, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, de Mouzon J, Nygren KG, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2004. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1375-90.
6. Nygren K, Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De Mouzon J, Ishihara O, Dyer S, et al. The ICMART Tool Box for ART Data Collection. Palo Alto: International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; 2011.
7. Maheshwari A, McLernon D, Bhattacharya S. Cumulative live birth rate: time for a consensus? *Hum Reprod*. 2015;30(12):2703-7.
8. Nardelli AA, Stafinski T, Motan T, Klein K, Menon D. Assisted reproductive technologies (ARTs): evaluation of evidence to support public policy development. *Reprod Health*. 2014;11(1):76.
9. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT, Latin American Network of Assisted R. Assisted reproductive techniques in Latin America: the Latin American Registry, 2013. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(6):614-25.
10. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1588-609.
11. INE. Población por área y sexo, según grupo quinquenal de edades Población por área y sexo, según grupo quinquenal de edades y edades simples (por Departamento) Montevideo: Instituto Nacional de Estadística; 2012 [Available from: <http://www.ine.gub.uy/web/guest/censos-2011>].
12. MSP S-A-. Población usuarios ASSE diciembre 2010 a diciembre 2015 Montevideo: Ministerio de Salud; 2017 [Available from: <http://www.msp.gub.uy/publicación/población-usuarios-asse-diciembre-2010- diciembre-2015>].
13. MSP S-A-. Población Afiliada a los Seguros Integrales Por Tipo de Afiliación a Diciembre 2015 Montevideo: Ministerio de Salud; 2016 [Available from: <http://www.msp.gub.uy/publicación/población-afiliada-los-seguros- integrales-por-tipo-de-afiliación-diciembre-2015S>].
14. MSP S-A-. Población Afiliada a las IAMC Por Tipo de Afiliación a Diciembre 2015 Montevideo: Ministerio de Salud; 2016 [Available from: <http://www.msp.gub.uy/publicación/población-afiliada-las-iamc-por-tipo-de- afiliación-diciembre-2015>].

15. López Gómez A. Salud, género derechos sexuales y reproductivos: avances en investigación nacional. Montevideo 2006. Available from: <http://www.unfpa.org.uy/proyectos/proj/segundo-encuentro-universitario-en-salud,-genero-y-derechos-sexuales-y-reproductivos.html?Projects=1&ComponentId=2&Publication=1>.
16. Ishihara O, Adamson GD, Dyer S, de Mouzon J, Nygren KG, Sullivan EA, et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies: world report on assisted reproductive technologies, 2007. *Fertil Steril.* 2015;103(2):402-13 e11.
17. Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, de Mouzon J, Nygren KG, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2005. *Fertil Steril.* 2014;101(2):366-78.
18. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Souza MdCBd. Assisted Reproductive Technologies (ART) in Latin America: The Latin American Registry, 2012. *JBRA Assisted Reproduction.* 2014;18(4).
19. Dyer S, Griffiths A, Eckermann S, Lord S. Report of the Independent Review of Assisted Reproductive Technologies. Sydney: The University of Sydney; 2006.
20. Wilkinson J, Roberts SA, Showell M, Brison DR, Vail A. No common denominator: a review of outcome measures in IVF RCTs. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2714-22.
21. Bhattacharya S, Templeton A. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Redefining success in the context of elective single embryo transfer: evidence, intuition and financial reality. *Hum Reprod.* 2004;19(9):1939-42.
22. Buckett W, Tan SL. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The importance of informed choice. *Hum Reprod.* 2004;19(5):1043-5.
23. Davies MJ, Wang JX, Norman RJ. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Assessing the BESST index for reproduction treatment. *Hum Reprod.* 2004;19(5):1049-51.
24. Dickey RP, Sartor BM, Pyrzak R. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction?: no single outcome measure is satisfactory when evaluating success in assisted reproduction; both twin births and singleton births should be counted as successes. *Hum Reprod.* 2004;19(4):783-7.
25. Germond M, Urner F, Chanson A, Primi MP, Wirthner D, Senn A. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction?: The cumulated singleton/twin delivery rates per oocyte pick-up: the CUSIDERA and CUTWIDERA. *Hum Reprod.* 2004;19(11):2442-4.
26. Griesinger G, Dafopoulos K, Schultze-Mosgau A, Felberbaum R, Diedrich K. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Is BESST (birth emphasizing a successful singleton at term) truly the best? *Hum Reprod.* 2004;19(6):1239-41.

- 27.** Heijnen EM, Macklon NS, Fauser BC. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The next step to improving outcomes of IVF: consider the whole treatment. *Hum Reprod.* 2004;19(9):1936-8.
- 28.** Land JA, Evers JL. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Defining outcome in ART: a Gordian knot of safety, efficacy and quality. *Hum Reprod.* 2004;19(5):1046-8.
- 29.** Messinis IE, Domali E. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Should BESST really be the primary endpoint for assisted reproduction? *Hum Reprod.* 2004;19(9):1933-5.
- 30.** Pinborg A, Loft A, Ziebe S, Nyboe Andersen A. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Is there a single 'parameter of excellence'? *Hum Reprod.* 2004;19(5):1052-4.
- 31.** Schieve LA, Reynolds MA. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction?: challenges in measuring and reporting success rates for assisted reproductive technology treatments: what is optimal? *Hum Reprod.* 2004;19(4):778-82.
- 32.** Tiitinen A, Hyden-Granskog C, Gissler M. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction?: The value of cryopreservation on cumulative pregnancy rates per single oocyte retrieval should not be forgotten. *Hum Reprod.* 2004;19(11):2439-41.
- 33.** Wennerholm UB, Bergh C. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Singleton live births should also include preterm births. *Hum Reprod.* 2004;19(9):1943-5.



9. Evaluación del tratamiento del cáncer de riñón metastásico

Reporte de Resultados

Autores:

Dra. Mariana Guirado, Dra. Carolina Majó,

Mag. Biol. Gustavo Saona

Unidad de Evaluación FNR

Página web del Fondo Nacional de Recursos

Junio de 2018

Evaluación del tratamiento del cáncer de riñón metastásico

Introducción

La incidencia de cáncer renal ha ido en aumento, constituyendo en Uruguay el 5^{to} cáncer en frecuencia para los hombres y el 10^{mo} para las mujeres en el período 2009-2013⁽¹⁾.

De los pacientes con cáncer de riñón 20-30% debutan con enfermedad metastásica⁽²⁻⁴⁾, presentando una mediana de supervivencia menor a un año⁽⁵⁾. Entre aquellos con enfermedad localizada 20-50% desarrollan metástasis en la evolución⁽³⁻⁶⁾.

Previo al advenimiento de las terapias dirigidas el pronóstico de los pacientes con cáncer renal avanzado era muy sombrío, con una supervivencia a 5 años menor a 10%⁽³⁾.

El cáncer de riñón metastásico se encuentra entre los más resistentes a los tratamientos sistémicos, con muy escasas opciones terapéuticas hasta la introducción de las terapias dirigidas. Los inhibidores de tirosina-quinasa como sunitinib, sorafenib y pazopanib han demostrado en diversos ensayos clínicos efectividad para el tratamiento, con medianas de supervivencia global entre 19,3 y 26,4 meses en pacientes con cáncer renal avanzado⁽⁷⁻¹³⁾. Éstos fármacos son de administración oral y actúan bloqueando receptores del factor de crecimiento endotelial vascular presentando acciones antiangiogénicas y antiproliferativas. Sunitinib y pazopanib son actualmente los más utilizados en primera línea.

El ensayo clínico de no inferioridad COMPARZ, que evaluó pazopanib y sunitinib en primera línea en pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico, evidenció que pazopanib no fue inferior a sunitinib en supervivencia libre de enfermedad; destacándose que la supervivencia global fue similar con ambos fármacos. Además pazopanib se mostró más seguro y mejor tolerado que sunitinib; siendo pazopanib superior en el análisis de calidad de vida^(13,14).

Un ensayo clínico multicéntrico que evaluó la preferencia de los pacientes con el uso cruzado de pazopanib y sunitinib, encontró que el 70% de los pacientes prefirió pazopanib⁽¹⁵⁾.

Los datos provenientes de estudios del “mundo real” no muestran diferencias marcadas para la supervivencia global en la comparación de ambos fármacos, aunque existen resultados disímiles^(16,17). Datos de un registro nacional canadiense muestra mejores resultados con sunitinib, mientras análisis de datos de pacientes de Estados Unidos señalan mejores resulta-

dos de supervivencia con el uso de pazopanib^(18–20). Un trabajo proveniente de Corea del Sur con pacientes de pronóstico desfavorable muestra diferencia significativa a favor de pazopanib tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad⁽²¹⁾.

En diciembre de 2007 la Comisión Honoraria Administradora (CHA) del Fondo Nacional de Recursos (FNR) aprobó la incorporación del tratamiento sistémico del cáncer de riñón metastásico con inhibidores de tirosina-quinasa, los fármacos incluidos en la cobertura en ese momento fueron sunitinib y sorafenib.

Se han realizado dos evaluaciones de la efectividad y efectos adversos de este tratamiento, en los años 2009 y 2011. Ambas incluyeron a pacientes tratados con sunitinib y sorafenib y mostraron resultados comparables con los ensayos clínicos en base a los cuales se decidió su incorporación⁽²²⁾. En octubre de 2013 se añadió pazopanib como opción adicional de tratamiento en primera y segunda línea.

Objetivos

Analizar los resultados de los pacientes con cáncer de riñón metastásico tratados con sunitinib, sorafenib o pazopanib en primera línea bajo cobertura del FNR que iniciaron tratamiento entre el 1º enero de 2009 hasta el 30 de junio de 2016.

Comparar los resultados de quienes recibieron sunitinib y pazopanib en primera línea en esta población.

Metodología

Se realizó un estudio prospectivo de la cohorte de pacientes con cáncer de riñón metastásico que iniciaron tratamiento con inhibidores de la tirosinaquinasa en primera línea bajo cobertura del FNR entre el 1º enero de 2009 y el 30 de junio de 2016. El seguimiento finalizó el 30 de mayo de 2017. Se excluyeron los pacientes que no retiraron ninguna dosis del fármaco aprobado.

Los datos se obtuvieron de:

- Base de datos del FNR, en la cual se ingresa la información de los formularios de “solicitud de inicio de tratamiento” y de “dosis posteriores”.
- Datos de entrevistas telefónicas realizadas por la Lic. en enfermería⁽²²⁾.
- Datos de fallecimientos reportados por el sistema de seguridad social y por el Ministerio de Salud Pública (MSP).

Dichos datos se reunieron en una base de datos única, la cual se analizó con el programa STATA versión 15.1.

Los eventos clínicos analizados fueron:

- Supervivencia global, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte (evento) o hasta el fin del seguimiento (censura). Para el análisis comparativo entre los fármacos se agrega como censura el momento de cambio de fármaco si lo hubiera.
- Supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el cese del mismo por cambio de fármaco, suspensión o abandono (censuras), o hasta la progresión o muerte (eventos). Se incluyó como evento (progresión de la enfermedad) a los pacientes fallecidos dentro de los 30 días del cambio de fármaco, la suspensión o el abandono del tratamiento.
- Evolución de la enfermedad bajo tratamiento considerada de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), valorada en forma trimestral (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión lesional).
- Efectos adversos del tratamiento⁽²³⁾.
- Promedio de efectos adversos, definido como el número de efectos adversos respecto al número de pacientes tratados.
- Tiempo en tratamiento: tiempo en meses que el paciente recibió el fármaco.
- Dosis de inicio.
- Proporción de dosis plena recibida: dosis recibida respecto al total de dosis plenas. Se consideraron dosis plenas 50 mg día de sunitinib durante 4 semanas cada 6 semanas y 800 mg día de pazopanib.

Análisis estadístico

Para la comparación de proporciones en pruebas de independencia se aplicó el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher si la magnitud de las frecuencias esperadas fue menor a 5.

El test de Wilcoxon fue utilizado para comparar variables cuantitativas de dos grupos independientes cuando no se cumplió el supuesto de normalidad.

En el análisis de la supervivencia global y libre de progresión de la enfermedad se estimó la mediana del tiempo de supervivencia y la probabilidad de supervivencia a diferentes períodos de tiempo utilizando el método de Kaplan-Meier. Para la comparación de curvas de supervivencia de cada fármaco se utilizó el test de log-rank.

Se aplicó la regresión de Cox para analizar la supervivencia global y libre de progresión comparando entre fármacos y ajustada por variables demográficas, comorbilidad y características de la enfermedad⁽²⁴⁾.

Con el objetivo de comparar poblaciones con similar seguimiento, como estrategia alternativa se aplicó para las comparaciones de datos de supervivencia un ajuste por puntaje de propensión de los pacientes autorizados a partir del 1 de octubre de 2013, fecha de incorporación del pazopanib en las prestaciones del FNR. Para el desarrollo del puntaje de propensión se realizó un modelo de regresión logística binaria donde los tratamientos (sunitinib y pazopanib) fueron la variable dependiente y como variables independientes se usaron las mismas indicadas para modelo de Cox^(25,26). Luego dicho puntaje de propensión fue aplicado por un método que combina regresión y ponderación inversa en un modelo paramétrico con distribución Weibull para comparar la supervivencia global y la libre de progresión^(27,28).

El tiempo de seguimiento fue calculado mediante el método de Kaplan-Meier inverso⁽²⁹⁾.

Resultados

Desde el 1º de enero de 2009 al 30 de junio de 2016 se recibieron 625 solicitudes de tratamiento con inhibidores de la tirosina-quinasa, siendo autorizadas 545 (87,5%), de las cuales 423 correspondieron a tratamientos de primera línea. Se excluyeron 17 pacientes que nunca retiraron la medicación, de los cuales 14 fallecieron previo al mes de considerada la solicitud. Se analizan los datos correspondientes a los 406 pacientes que iniciaron tratamiento, de los cuales 284 recibieron sunitinib, 114 pazopanib y 8 sorafenib.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes encontramos que la media de edad fue de 61,6 años (rango 27-85), con predominio del sexo masculino 291 pacientes (71,7 %). En cuanto a la procedencia 219 pacientes (53,9%) eran del interior del país y 187 pacientes (46,1%) de Montevideo. Respecto a la cobertura asistencial en 311 pacientes (76,6%) fue privada.

A continuación se comparan las características de la población que recibió tratamiento en primera línea con sunitinib y pazopanib. **Tabla 1** Se trata de poblaciones similares, presentando diferencia únicamente en la edad con un valor significativamente mayor en el grupo con pazopanib.

Tabla 1. Características de la población en tratamiento con sunitinib y pazopanib.

Características	Sunitinib n= 284	Pazopanib n=114	Valor - p
Edad media en años (p25-p75)	61,0 (54 - 64)	64,5 (59 - 71)	0,002
Sexo % (n)			
Femenino	29,2% (83)	25,4% (29)	0,448
Masculino	70,7% (201)	74,6% (85)	
Procedencia % (n)			
Montevideo	46,1% (131)	47,4% (54)	0,822
Interior del país	53,9% (153)	52,6% (60)	
Tipo de cobertura % (n)			
Sector privado	74,3% (211)	83,3% (95)	0,053
Sector público	25,7% (73)	16,7% (19)	
Karnofsky > a 80 % (actividad irrestricta) % (n)	71,2% (200)	79,0% (90)	0,060
Tabaquismo % (n)	15,8% (45)	17,5% (20)	0,679
Debut de la enfermedad	51,6% (145)	53,5% (61)	0,654
Metástasis en más de un sitio % (n)	55,6% (158)	51,7% (59)	0,482
Topografía de metástasis % (n)			
Metástasis pulmonar	53,5% (152)	55,3% (63)	0,753
Metástasis ósea	45,0% (128)	40,3% (46)	0,391
Metástasis hepática	14,8% (42)	18,4% (21)	0,369
Metástasis SNC	3,5% (10)	0,9% (1)	0,146
Exéresis de metástasis % (n)	21,8% (62)	20,2% (23)	0,716
Nefrectomía % (n)	81,3% (231)	79,8% (91)	0,728
Tiempo desde el diagnóstico >1 año ^a % (n)	37,0% (104)	39,5% (45)	0,647
Comorbilidad % (n)			
Cardiopatía isquémica	3,5% (10)	5,2% (6)	0,424
Insuficiencia cardíaca	1,4% (4)	0% (0)	0,203
EPOC	3,5% (10)	3,5% (4)	0,995
ACV	1,1% (3)	0,9% (1)	0,871
Insuficiencia renal	5,3% (15)	5,3% (6)	0,994
Hepatopatía	0% (0)	0% (0)	-

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SNC: sistema nervioso central.

ACV: ataque cerebro vascular. ^a Tiempo entre diagnóstico de cáncer renal y la autorización de tratamiento por enfermedad avanzada mayor a un año.

La mediana de tiempo de seguimiento del total de la población fue de 31,8 meses (IC95% 26,2-36,5); para sunitinib fue 41,7 meses (IC95%: 27,5 - 54,1) y para pazopanib de 28,8 meses (IC95%: 22,0 - 30,4).

Respuesta al tratamiento

En la **tabla 2** se observa la mejor respuesta obtenida en los pacientes tratados con sunitinib y pazopanib. No hubo diferencia significativa al comparar las respuestas obtenidas con sunitinib y pazopanib (p=0,099). Se destaca que el porcentaje de respuesta global (respuesta

parcial más respuesta completa) es de 7,7% y 7,9 % para sunitinib y pazopanib respectivamente ($p=0,960$).

En 45,3% de los pacientes no contamos con datos de respuesta al tratamiento. No existe diferencia significativa en cuanto a la ausencia de datos entre pacientes tratados con sunitinib y pazopanib ($p=0,223$).

31% de los pacientes que iniciaron tratamiento no continuaron el mismo más allá de los tres primeros meses, momento en el cual se solicita primera valoración de la respuesta al mismo.

Tabla 2 Mejor respuesta bajo tratamiento con sunitinib y pazopanib.

	Enfermedad estable % (n)	Respuesta parcial % (n)	Respuesta completa % (n)
Sunitinib	31,7% (90)	7,0% (20)	0,7% (2)
Pazopanib	43,9% (50)	7,0% (8)	0,9% (1)
Total	35,2% (140)	7,0% (28)	0,8% (3)

Supervivencia global

De los 406 pacientes que recibieron tratamiento en primera línea fallecieron 265 durante el seguimiento.

En la **figura 1 y tabla 3** se muestra la supervivencia global y el intervalo de confianza al 95% a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. Donde se puede observar que la supervivencia global a 5 años es cercana a 20%.

Figura 1. Curva de supervivencia global en primera línea por método de Kaplan Meier.

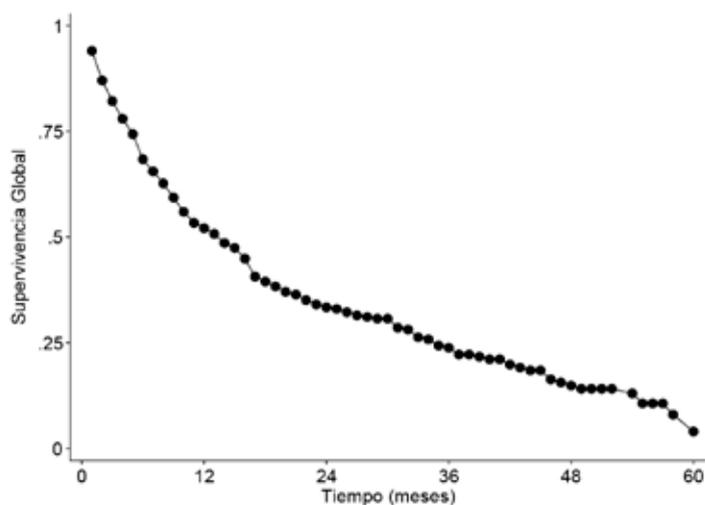


Tabla 3. Porcentaje de Supervivencia global.

	Supervivencia global					
	6 m	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m
%	67,0%	54,4%	38,4%	30,6%	24,0%	20,4%
(IC 95%)	(65,2-74,2)	(49,5-59,1)	(33,6-43,1)	(25,9-35,4)	(19,4-29,0)	(15,8-25,5)
Pacientes en riesgo (n)	406	284	217	109	65	40

Total de pacientes en riesgo al inicio: 406 (284 sunitinib + 8 sorafenib + 114 pazopanib).

IC: intervalo de confianza; m: meses

La mediana de la supervivencia global de los pacientes tratados en primera línea fue 14,85 meses (IC95% 11,66 -16,59); 13,99 meses (IC95% 10,87-16,66) y 16,16 meses (IC95% 10,55 - 22,37) para sunitinib y pazopanib, respectivamente ($p=0,427$), (**figura 1 y tabla 3**).

Figura 2. Curva comparativa de probabilidad de supervivencia global en primera línea en pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib por método de Kaplan Meier.

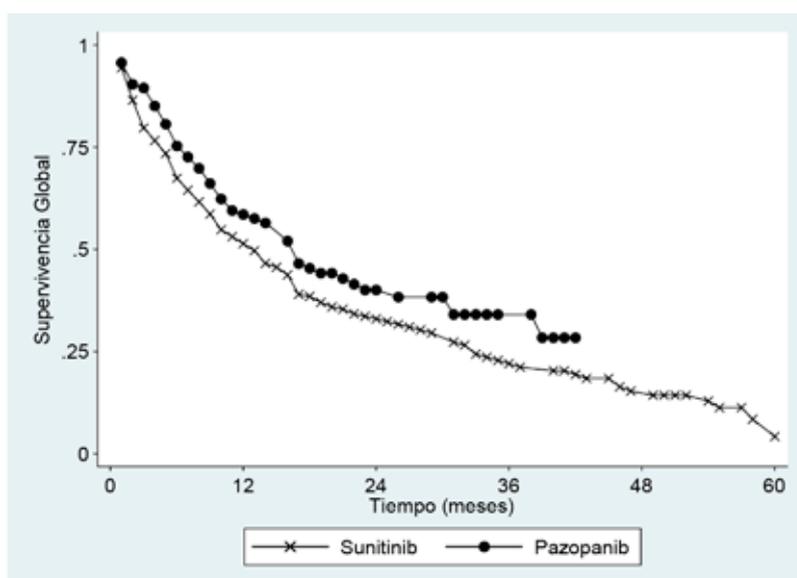


Tabla 4. Porcentaje de supervivencia global según fármaco utilizado para los períodos de tiempo en meses indicados en la tabla.

Fármaco utilizado	Supervivencia global					
	6 m % (IC 95%)	12 m % (IC 95%)	24 m % (IC 95%)	36 m % (IC 95%)	48 m % (IC 95%)	60 m % (IC 95%)
Sunitinib n=284	70,1% (64,4- 75,0)	55,4% (47,2- 61,0)	39,9% (33,9- 45,8)	30,1% (24,8- 37,0)	25,8% (19,8- 32,1)	21,8% (16,0- 28,2)
Pazopanib n=114	75,4% (66,5- 82,3)	59,1% (49,4- 67,5)	43,1% (33,5- 52,2)	37,4% (27,4- 47,4)	32,1% (19,7- 45,1)	-

IC: intervalo de confianza. m: meses

Se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de Cox (**Anexo 1**), que incluyó las siguientes variables independientes: fármaco utilizado, sexo, edad, procedencia, tipo de cobertura, Karnofsky >80%, localización de las metástasis, nefrectomía, exéresis de metástasis, metástasis en más de un sitio, tiempo desde el diagnóstico >1 año y comorbilidades. En la **tabla 5** se presenta el modelo final (que retiene las variables significativas y el fármaco utilizado), no se evidencian diferencias significativas en la supervivencia global entre pazopanib y sunitinib ($p=0,491$). Se evaluó el supuesto de proporcionalidad en los riesgos siendo no significativo ($p=0,104$).

Tabla 5. Modelo de Cox de la supervivencia global para la comparación de los tratamientos en primera línea.

Variables	HR	IC 95%	Valor - p
Pazopanib ^a	0,90	0,68-1,20	0,491
Karnofsky >80 % (actividad irrestricta)	0,72	0,55-0,94	0,017
Metástasis en más de 1 sitio	1,61	1,25-2,09	<0,001
Exéresis de metástasis	0,65	0,47-0,91	0,012
Tiempo desde el diagnóstico >1 año ^b	0,58	0,44-0,77	<0,001
Montevideo	0,63	0,49-0,82	<0,001

a. Sunitinib es la categoría de referencia. b. Tiempo entre diagnóstico de cáncer renal y la autorización de tratamiento por enfermedad avanzada mayor a un año. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

El análisis de supervivencia paramétrico ajustado por puntaje de propensión de la supervivencia global en pacientes tratados con pazopanib y sunitinib se presenta en la **tabla 6**, se observa que no existió diferencia significativa ($p=0,611$) entre los grupos comparados. En el **anexo 2** se presentan gráficos y tablas de la valoración del balance obtenido por el método de puntaje de propensión. Se obtuvo un valor $p=0,945$ en el test de balance indicando un comportamiento adecuado del requisito estadístico.

Tabla 6. Resultado del análisis de supervivencia mediante comparación por puntaje de propensión. El indicador de efecto promedio entre tratamientos (EPT) es la diferencia entre los tiempos promedio de cada tratamiento.

	N	Indicador	IC95%	Valor-p
EPT	224	4,85	-13,82 - 23,53	0,611
Pazopanib	114	31,56	17,50 - 45,62	
Sunitinib	110	26,70	14,30 - 39,10	

IC: intervalo de confianza.

Supervivencia libre de progresión

De los 406 pacientes que recibieron tratamiento en primera línea 291 (71,7%) presentaron progresión durante el seguimiento.

En la **figura 3 y la tabla 7** se muestra la supervivencia libre de progresión y el intervalo de confianza del 95% a 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. La supervivencia libre de progresión a 5 años fue 16,9%.

Figura 3. Curva de supervivencia libre de progresión por método de Kaplan Meier.

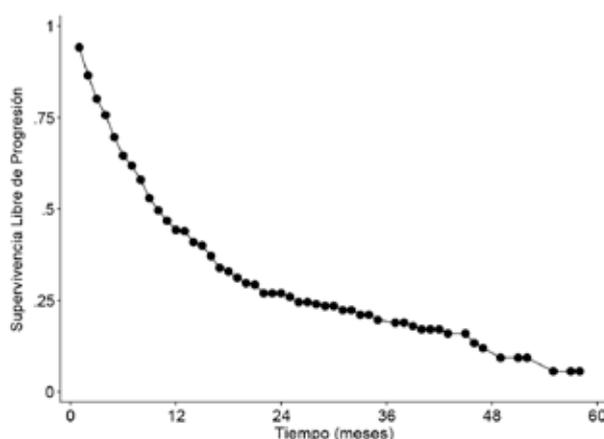


Tabla 7. Porcentaje de supervivencia libre de progresión

	Supervivencia libre de progresión					
	6 m	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m
%	66,3	46,8	31,8	25,7	20,9	16,9
(IC 95%)	(61,4-70,6)	(41,8-51,7)	(27,1-36,6)	(21,0-30,7)	(16,0-26,2)	(11,8-22,7)
Pacientes en riesgo (n)	406	249	162	68	37	21

IC: intervalo de confianza. m: meses

La mediana de supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados en primera línea fue 10,48 meses (IC95% 8,87-13,17); 9,56 meses (IC95% 8,08-11,79) y 12,94 meses (IC95% 9,72-16,16) para sunitinib y pazopanib, respectivamente ($p = 0,222$), (figura 4 y tabla 8).

Figura 4. Curva comparativa de probabilidad de supervivencia libre de progresión en pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib por método de Kaplan Meier.

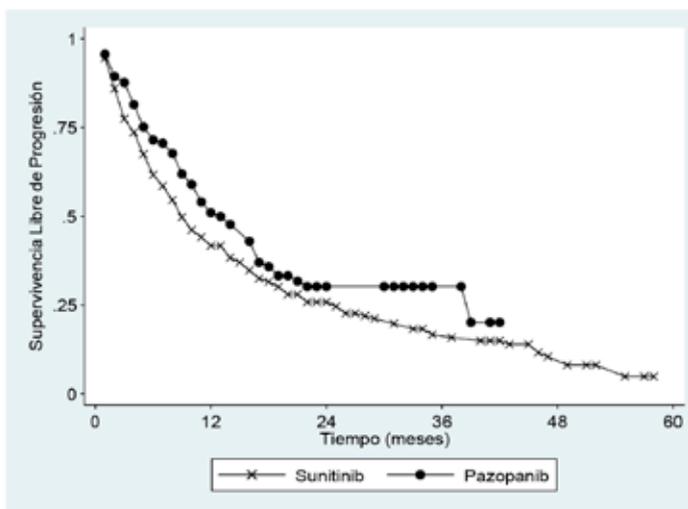


Tabla 8. Porcentaje de supervivencia libre de progresión según fármaco para los períodos de tiempo en meses indicados en la tabla.

Fármaco utilizado	Supervivencia libre de progresión					
	6 m % (IC 95%)	12 m % (IC 95%)	24 m % (IC 95%)	36 m % (IC 95%)	48 m % (IC 95%)	60 m % (IC 95%)
Sunitinib n=284	64,1% (58,2-69,4)	45,1% (39,1-50,9)	31,4% (25,9-37,1)	23,7% (18,4-29,5)	19,3% (14,1-25,1)	15,6% (10,5-21,6)
Pazopanib n=114	71,9% (62,7-79,2)	52,1% (42,3-60,9)	33,6% (24,6-42,9)	33,6% (24,6-42,9)	26,9% (14,3-41,3)	-

IC: intervalo de confianza. m: meses

Se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de Cox (Anexo 2), que incluyó las siguientes variables independientes: fármaco utilizado, sexo, edad, procedencia, tipo de cobertura, Karnofsky >80%, localización de las metástasis, nefrectomía, exéresis de metástasis, metástasis en más de un sitio, tiempo desde el diagnóstico >1 año y comorbilidades. En la **tabla 9** se presenta el modelo final (que retiene las variables significativas y el fármaco utilizado) no se evidencian diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión entre pazopanib y sunitinib ($p=0,216$). Se evaluó el supuesto de proporcionalidad en los riesgos siendo no significativo ($p=0,304$).

Tabla 9. Modelo de Cox de supervivencia libre de progresión para la comparación de sunitinib y pazopanib.

VARIABLES	HR	IC 95%	Valor - p
Pazopanib ^a	0,84	0,64-1,11	0,216
Montevideo	0,71	0,56-0,90	0,005
Karnofsky >80 % (actividad irrestricta)	0,71	0,55-0,92	0,011
Presencia de metástasis pulmonares ^b	1,69	1,32-2,16	<0,001
Presencia de metástasis hepáticas ^b	1,77	1,30-2,42	<0,001
Tiempo desde el diagnóstico >1 año ^c	0,55	0,42-0,71	<0,001

a. Sunitinib es la categoría de referencia. b. Otras metástasis es la categoría de referencia. c. Tiempo entre diagnóstico de cáncer renal y la autorización de tratamiento por enfermedad avanzada mayor a un año.

HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

El análisis de supervivencia paramétrico ajustado por puntaje de propensión de la supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con pazopanib y sunitinib se presenta en la **tabla 10**, se observa que no existió diferencia significativa ($p= 0,808$) entre los grupos comparados. En el **anexo 2** se presentan gráficos y tablas de la valoración del balance obtenido por el método de puntaje de propensión. Se obtuvo un valor $p= 0,993$ en el test de balance indicando un comportamiento adecuado del requisito estadístico.

Tabla 10. Resultado del análisis de supervivencia libre de progresión mediante comparación por puntaje de propensión. El indicador de efecto promedio entre tratamientos (EPT) es la diferencia entre los tiempos promedio de cada tratamiento.

	N	Indicador	IC95%	Valor-p
EPT	224	1,37	-9,72 - 12,47	0,808
Pazopanib	114	21,11	13,55 - 28,68	
Sunitinib	110	19,74	11,56 - 27,92	

IC: intervalo de confianza.

Efectos adversos

De los 406 pacientes tratados en primera línea en el período analizado, 216 (53,2%) presentaron algún efecto adverso al tratamiento.

En la **tabla 11** se observa la frecuencia de los principales efectos adversos observados. Los más frecuentes fueron: gastrointestinales, generales, dermatológicos y hematológicos.

Tabla 11. Efectos adversos.

Efectos adversos	n	%	IC 95%
Alergia	5	1,23	0,40-2,85
Hematológicos	61	15,02	11,69 - 18,88
Generales	86	21,18	17,31 - 25,48
Cardiovasculares	28	6,90	4,63 - 9,81
Dermatológicos	77	18,97	15,27 - 23,12
Endocrinológicos	22	5,42	3,43 - 8,09
Gastrointestinales	136	33,50	28,92 - 38,32
Hemorragias/sangrados	12	2,96	1,54 - 5,11
Hepato-pancreáticos	15	3,69	2,08 - 6,02
Infecciosos	3	0,74	0,15 - 2,14
Neurológicos	1	0,25	0,06 - 1,4
Respiratorios	2	0,49	0,06 - 1,77
Renales/urinarios	3	0,74	0,15 - 2,14
Sexuales/reproductivos	0	0	-
Otros	4	0,99	0,27 - 2,50
Al menos un efecto adverso	216	53,20	48,22 - 58,14

IC: intervalo de confianza

En la **tabla 12** se presenta la frecuencia de efectos adversos según el fármaco recibido. Los efectos adversos ocurrieron en 55,3% y 47,4% de los pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib respectivamente ($p=0,153$). En el grupo que recibió sunitinib los efectos adversos hematológicos, cardiovasculares, endocrinológicos y dermatológicos fueron significativamente más frecuentes que en quienes recibieron pazopanib.

Tabla 12. Comparación de efectos adversos en pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib.

Efectos adversos	Sunitinib (n=284)	Pazopanib (n=114)	Valor - p
Alergia	5 (1,76%)	0	0,327
Hematológicos	53 (18,66%)	8 (7,02%)	0,004
Generales	61 (21,48%)	24 (21,05%)	0,925
Cardiovasculares	24 (8,45%)	3 (2,63%)	0,045
Dermatológicos	62 (21,83%)	11 (9,65%)	0,005
Endocrinológicos	21 (7,39%)	1 (0,88%)	0,007
Gastrointestinales	97 (34,15%)	37 (32,46%)	0,746
Hemorragia/sangrados	10 (3,52%)	2 (1,75%)	0,522

Efectos adversos	Sunitinib (n=284)	Pazopanib (n=114)	Valor - p
Hepato-pancreáticos	8 (2,82%)	7 (6,14%)	0,144
Infecciosos	2 (0,70%)	1 (0,88%)	1,000
Neurológicos	0	1 (0,88%)	0,286
Respiratorios	2 (0,70%)	0	1,000
Renales/urinarios	3 (1,06%)	0	0,561
Sexuales/reproductivos	0	0	-
Otros	4 (1,41%)	0	0,582
Al menos un efecto adverso	157 (55,28%)	54 (47,37%)	0,153

Cuando valoramos el promedio de efectos adversos (**tabla 13**) se observa que con el uso de sunitinib el mismo es de 1,24 efectos adversos por paciente tratado, mientras que con pazopanib es de 0,83 efectos adversos por paciente tratado ($p=0,022$).

Tabla 13. Efectos adversos y promedio de efectos adversos en pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib.

	Sunitinib (n=284)	Pazopanib (n=114)	Valor - p
Efectos adversos (número total)	352	95	-
Promedio de efectos adversos	1,24	0,83	0,022

Suspensión de tratamiento

En la **tabla 14** se observa la frecuencia de cambio de fármaco y de cambio por toxicidad o intolerancia en los 2 grupos analizados. Más pacientes cambiaron de fármaco en el grupo de sunitinib en comparación con pazopanib (15,1% versus 6,1%) siendo la diferencia significativa ($p=0,012$). La mayoría de los pacientes que cambiaron de fármaco lo hicieron por toxicidad o intolerancia.

Tabla 14. Cambios de tratamiento motivado por toxicidad o intolerancia en pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib.

	Sunitinib	Pazopanib	Valor - p
Cambio de fármaco	43 (15,1%)	7 (6,1%)	0,012
Cambio de fármaco por toxicidad o intolerancia	33 (11,6%)	6 (5,3%)	0,062

Duración y dosis de tratamiento

La mediana de tiempo en tratamiento fue de 6,8 meses para sunitinib y 9 meses para pazopanib, siendo la diferencia no significativa (**tabla 15**).

El 97,8% de los pacientes inició tratamiento con dosis plenas (**tabla 15**) y un pequeño porcentaje comenzó con la mitad o 75% de la dosis plena.

En muchos casos se modificó la dosis que recibió el paciente, de modo que la media de la proporción de dosis plenas recibidas fue de 84,9% para el sunitinib y 89,5% para el pazopanib, siendo la diferencia no significativa (**tabla 15**).

Tabla 15. Duración y dosis de tratamiento

	Sunitinib (n=284)	Pazopanib (n=114)	Valor-p
Duración del tratamiento mediana en meses (p25-p75)	6,8 (3,5-16,2)	9,0 (4,3-18,5)	0,129
Dosis inicial plena ^a n (%)	278 (97,9%)	112 (98,2%)	1,000
Proporción de dosis plenas recibidas media (IC95%)	84,9% (81,4 - 88,5)	89,5% (84,6 - 94,3)	0,07

p25-p75: percentil 25-percentil75. ^a: Se consideraron dosis plenas: 50 mg día para sunitinib (durante 4 semanas cada 6 semanas) y 800 mg día para pazopanib. IC: intervalo de confianza.

Discusión

La población incluida muestra un predominio del sexo masculino (71,7%) lo que no resulta llamativo dada la mayor incidencia de cáncer renal en los hombres^(1,3). Se destaca que la población analizada incluyó una proporción de pacientes del interior del país menor a la distribución de la población (53,9%) y un marcado predominio de pacientes del subsector privado (76,6%), que no se explica por razones epidemiológicas^(30,31). Es probable que las causas vinculadas a estas diferencias sean múltiples y sería de interés contar con datos nacionales al respecto.

Aunque el tabaquismo constituye un factor de riesgo para cáncer renal la prevalencia de tabaquismo en la población analizada (16,3%) fue menor a la existente en mayores de 15 años en nuestro país (25% en el año 2009), esto podría deberse a que muchos pacientes tuviesen antecedente pero no consumo actual de tabaco o a sub-reporte del tabaquismo^(32,33).

En la población analizada 7,8% presentó respuesta completa o parcial al tratamiento, en la literatura se reportan cifras muy superiores, alcanzando valores entre 16% y 36%^(11,13,16,18,21,34). Si bien la baja tasa de respuesta puede obedecer a un peor resultado de la población analizada, también hay que considerar que en el 45,3% de los pacientes no contamos con información de respuesta al tratamiento. Este hecho puede ser explicado, al menos en parte, por el criterio metodológico de inclusión utilizado (retiro de al menos una dosis del tratamiento) y al breve tiempo en tratamiento de una importante proporción de pacientes (31%) en los que no fue posible la valoración de la respuesta en forma trimestral. Asimismo pueden contribuir a la ausencia de información la existencia de sub-registro y las dificultades inherentes al analizar

una base de datos confeccionada con información ingresada por el médico con el objetivo de solicitar un tratamiento.

La supervivencia a 5 años de los pacientes tratados con inhibidores de la tirosina-quinasa en el presente trabajo fue superior al 20%, lo que implica un importante aumento de la supervivencia cuando se compara con el pronóstico descrito previo al tratamiento con éstos fármacos⁽³⁾.

La supervivencia global observada fue inferior a la reportada en los ensayos clínicos y en estudios del "mundo real". Así, la mediana de tiempo de supervivencia se ha ubicado entre 18,7 y 29,1 meses en otras publicaciones, mientras que en el trabajo actual fue de 14,9 meses^(7,11,13,16,18,35). Ésta diferencia puede vincularse a algunos aspectos relativos a la población analizada, que también podrían incidir en la menor respuesta encontrada. El presente trabajo muestra los resultados de pacientes con cáncer metastásico mientras que muchas publicaciones incluyen pacientes con estadios avanzados (una proporción de ellos no metastásicos) que tiene un pronóstico algo más favorable. Otras eventualidades a tener en cuenta se vinculan con las características pronósticas, dado que no contamos con datos de la histología ni la puntuación pronóstica inicial de la población analizada, y es posible que los resultados más pobres se vinculen a que los pacientes incluidos en el presente informe tuviesen un peor pronóstico inicial. En este sentido, la mediana de supervivencia global de los pacientes analizados en la presente cohorte se asemeja más a los hallazgos referidos en pacientes con pobres puntuaciones pronósticas o en estudios de acceso expandido^(21,34,36).

En lo que respecta a la supervivencia libre de progresión de la enfermedad, la mediana de 10,5 meses fue similar a lo descrito en trabajos previos (8,3-11 meses)^(7,11,13,16,35,37). Resulta llamativo que obteniendo una mediana de supervivencia libre de progresión de la enfermedad similar a lo reportado en trabajos previos la supervivencia global sea bastante más breve que la señalada en los trabajos mencionados. Consideramos que una posibilidad es que no contemos con adecuada información respecto a la progresión.

En cuanto a la comparación de los resultados de supervivencia global y libre de progresión entre sunitinib y pazopanib en la población analizada se destaca que no se evidenciaron diferencias significativas, aunque existe una tendencia favorable a pazopanib. Estos resultados, provenientes del uso clínico en el "mundo real" en nuestro país, son similares a los descritos en el estudio de no inferioridad COMPARZ⁽¹³⁾.

Si bien los tiempos de seguimiento para el tratamiento en primera línea fueron muy distintos debido a la posterior incorporación de pazopanib, el mismo fue casi el doble de tiempo en el que se produjo la mediana de supervivencia. De todos modos se aplicó para las comparaciones de datos de supervivencia un ajuste por puntaje de propensión de los pacientes autorizados a partir de octubre del 2013 (fecha en que se incorporó pazopanib a las opciones terapéuticas) para poder minimizar los eventuales factores de confusión. Se destaca que en el análisis ajustado por puntaje de propensión tampoco existieron diferencias significativas.

La alta frecuencia de efectos adversos fue similar a lo reportado internacionalmente^(13,18). Al igual que lo descrito en estudios previos sunitinib mostró mayor probabilidad de efectos adversos hematológicos, cardiovasculares, endocrinológicos y dermatológicos.

La suspensión del tratamiento fue significativamente más frecuente en el grupo de sunitinib. Es posible que el elevado número de efectos adversos se vincule al sustancial número de pacientes que debieron cambiar de tratamiento (15,1% en el grupo tratado con sunitinib versus 6,1% en el grupo tratado con pazopanib).

Más del 97% de los pacientes iniciaron el tratamiento con dosis plenas de sunitinib y pazopanib y la proporción de dosis plenas durante el tratamiento superó el 84%. Esto contrasta con lo señalado en algunos estudios del “mundo real” en los que se sugiere un alto porcentaje de ajuste de las dosis⁽¹⁸⁾, y con lo sugerido por algunos autores respecto a descender las dosis en función de la toxicidad para evitar limitación de tratamiento vinculada a la misma⁽³⁸⁾.

Conclusiones

El análisis comparativo de los pacientes tratados con sunitinib o pazopanib en primera línea mostró que no existe diferencia en la respuesta, supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión entre ambos tratamientos.

La frecuencia global de efectos adversos en ambos tratamientos fue similar, sin embargo la frecuencia de efectos adversos hematológicos, cardiovasculares, dermatológicos y endocrinológicos fue mayor en los pacientes tratados con sunitinib. Coincidentemente la frecuencia de cambio de fármaco fue mayor en los pacientes tratados con sunitinib.

Por lo tanto ambos fármacos mostraron similar eficacia y el pazopanib un mejor perfil de seguridad.

Bibliografía

1. Comisión Honoraria de Lucha contra el cáncer. Registro Nacional de Cáncer. Cáncer en Uruguay. Principales tipos de cáncer. Incidencia y Mortalidad 2009-2013 [Internet]. [cited 2018 Apr 13]. Available from: http://www.comisioncancer.org.uy/uc_209_1.html
2. Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2005;23(3):202-12.
3. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 1996;335(12):865-75.
4. Pantuck AJ, Zisman A BA. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166(5):1611-23.
5. Russo P. Seeking the solution to the problem of metastatic renal carcinoma. *Cancer.* 2003 Jun 15;97(12):2941-4.

6. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–9.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584–90.
8. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA.* 2006;295(21):2516.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125–34.
10. Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, De Souza PL, Rottey S, Hong B-F, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010; 20;28(3):475–80.
11. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061–8.
12. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1287–96.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–31.
14. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K CT. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1767–9.
15. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1412–8.
16. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer.* 2016;65:102–8.
17. Hirsch BR, Jiao X, Wilson T, Hackshaw MD, Jonasch E, Ghate S, et al. Comparative effectiveness of pazopanib and sunitinib as first-line therapy for patients with advan-

- ced/metastatic renal cell carcinoma in a U.S. community oncology setting. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):567-567.
18. Lalani AKA, Li H, Heng DYC, Wood L, Kalirai A, Bjarnason GA, et al. First-line sunitinib or pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: The Canadian experience. *J Can Urol Assoc.* 2017;11(3-4):112-7.
 19. Pal SK, Ghatge SR, Li N, Swallow E, Peeples M, Zichlin ML, et al. Real-World Survival Outcomes and Prognostic Factors Among Patients Receiving First Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A SEER-Medicare Database Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(4):e573-82.
 20. Vogelzang NJ, Pal SK, Ghatge SR, Swallow E, Li N, Peeples M, et al. Clinical and Economic Outcomes in Elderly Advanced Renal Cell Carcinoma Patients Starting Pazopanib or Sunitinib Treatment: A Retrospective Medicare Claims Analysis. *Adv Ther.* 2017;34(11):2452-65.
 21. Kim JH, Park I, Lee JL. Pazopanib versus sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(2):325-32.
 22. Seguimiento G De, Albornoz H, Baldizzoni LM, Saona G. Evaluación del tratamiento con Sunitinib y Sorafenib en el Cáncer de Riñón Metastásico. 2011;1-6.
 23. National Cancer Institute. United States: Cancer therapy evaluating, Terminology program. R guidelines. Common terminology criteria for adverse events [Internet]. Vol. 0. 2006. p. 0-71. Available from: <http://www.ctep.cancer.gov/reporting/ctc v3.0.html>
 24. Hosmer D, Lemeshow S, May S. *Applied Survival Analysis.* second. Sons JW&, editor. United States: Wiley; 2008.
 25. Rosembaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41-55.
 26. Austin PC. A Tutorial and Case Study in Propensity Score Analysis: An Application to Estimating the Effect of In-Hospital Smoking Cessation Counseling on Mortality. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(1):119-51.
 27. Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med.* 2014;33(7):1242-58.
 28. StataCorp LLC. *STATA Treatment-effects reference manual.* 2017;15. [Internet]. 2017. Available from: <https://www.stata.com/bookstore/treatment-effects-reference-manual/>
 29. Schemper M, Smith TL. A Note on Quantifying Follow-up in Studies of Failure Time. 1996;346:0-3.

30. Instituto Nacional de Estadística. Resultados del Censo de Población 2011: población, crecimiento y estructura por sexo y edad [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 15]. Available from: <http://www.ine.gub.uy/documents/10181/35289/analisispais.pdf/cc0282ef-2011-4ed8-a3ff-32372d31e690>
31. Ministerio de Salud Pública Uruguay. Informe cobertura poblacional del SNIS según prestador. Área Economía de la Salud [Internet]. 2017. Available from: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Informe Cobertura Poblacional.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Informe_Cobertura_Poblacional.pdf)
32. Global Tobacco Surveillance System. Global Tobacco Surveillance System. Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos (GATS) Objetivos de GATS [Internet]. 2009 [cited 2018 Apr 18]. Available from: [http://cieturuguay.org.uy/wp-content/uploads/2012/08/GATS_URU_factsheet SPANISH-1.pdf](http://cieturuguay.org.uy/wp-content/uploads/2012/08/GATS_URU_factsheet_SPANISH-1.pdf)
33. Yu M, Mack T, Hanisch R, Cicioni C, Henderson B. Cigarette Smoking, Obesity, Diuretic Use, and Coffee Consumption as Risk Factors for Renal Cell Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1986;77(2):351–6.
34. Barrios CH, Herchenhorn D, Chacón M, Cabrera-Galeana P, Sajben P, Zhang K. Safety and efficacy of sunitinib in patients from Latin America: Subanalysis of an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5839–45.
35. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2015;113(1):12–9.
36. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, Lee J, Yuasa T, Pal SK, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol.* 2014;25(1):149–54.
37. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):2645–54.
38. Iacovelli R, Cossu Rocca M, Galli L, De Giorgi U, Sabbatini R, Santoni M, et al. Clinical outcome of patients who reduced sunitinib or pazopanib during first-line treatment for advanced kidney cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2017;35(9):541.e7-541.e13.

Anexos

Anexo 1

Tabla 1. Modelo de Cox para la probabilidad de supervivencia global bajo tratamiento de primera línea comparando pazopanib y sunitinib con todas las variables independientes.

	Haz. Ratio	Valor p	[95% Conf. Interval]	
Pazopanib	.9775441	0.759	.845526	1.130175
Sexo masculino	1.1572	0.350	.8519684	1.571785
Edad	.9945932	0.422	.9815243	1.007836
Montevideo	.6487959	0.001	.5004464	.8411212
Sector privado	.7929453	0.112	.5958145	1.055298
Karnofsky >80%	.6252026	0.001	.4683445	.8345958
Metástasis pulmonares	1.229169	0.246	.8675962	1.741429
Metástasis óseas	.8553399	0.312	.631749	1.158065
Metástasis hepáticas	1.306523	0.145	.912335	1.871027
Metástasis SNC	1.293315	0.489	.6239643	2.680702
Nefrectomía	.7518828	0.078	.5476847	1.032214
Exéresis de metástasis	.6546157	0.019	.4598437	.9318856
Metastasis en más 1 sitio	1.389915	0.060	.9867599	1.957784
Tiempo desde diagnóstico >1 año ^a	.6038283	0.001	.4464499	.8166843
Cardiopatía isquémica	1.381856	0.297	.7522425	2.538443
Insuficiencia cardíaca	4.13402	0.020	1.250657	13.66492
EPOC	.7029907	0.411	.3034359	1.628666
ACV	.7513778	0.692	.182622	3.09146
Insuficiencia renal	1.691931	0.061	.9750665	2.935831
Tabaquismo	.8409158	0.331	.5928184	1.192843

SNC: sistema nervioso central. ^a. Tiempo entre diagnóstico de cáncer renal y la autorización de tratamiento por enfermedad avanzada mayor a un año. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACV: ataque cerebrovascular.

Anexo 2

Figura 1. Los gráficos representan la distribución del puntaje de propensión de cada grupo, en (A) se representa como un polígono de densidad y en (B) mediante gráficos de cajas y líneas.

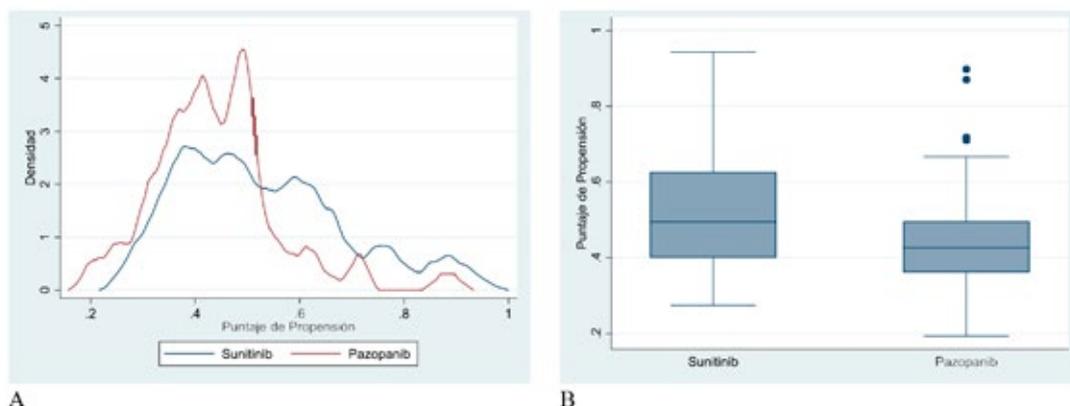


Tabla 2. Diferencias estandarizadas para las variables independientes registradas en la población, se presentan los valores previos y posteriores al ajuste por puntaje de propensión.

	Diferencia estandarizada	
	Pre-ajuste	Post-ajuste
Sexo	0,0222	0,0054
Edad	0,4530	-0,0130
Región del País (Montevideo/interior)	0,0605	-0,0068
Subsector de Salud	0,1944	0,1513
Capacidad Funcional (Karnofsky>80%)	0,0383	0,0318
Tipo de metástasis	-0,0840	-0,0368
Pulmonar	0,0340	0,0142
Óseas	0,0629	-0,0174
Hepáticas	-0,3039	0,0347
SNC	0,0822	0,0003
Nefrectomía	-0,0822	-0,0407
Exéresis de metástasis	-0,0780	0,0212
Más de una metástasis	0,1744	-0,0162
Tiempo desde el diagnóstico >1 año	-0,0174	-0,0011
Cardiopatía isquémica	-0,0141	-0,0631
EPOC	-0,0069	-0,0738
ACV	0,0250	-0,0128
Insuficiencia renal	0,1480	-0,0156
Tabaquismo		

Anexo 3

Tabla 3. Modelo de Cox para la probabilidad de supervivencia libre de progresión bajo tratamiento de primera línea comparando pazopanib y sunitinib con todas las variables independientes.

	Haz. Ratio	Valor p	[95% Conf. Interval]	
Pazopanib	.9511351	0.482	.8270592	1.093825
Sexo masculino	1.052582	0.728	.7881954	1.405653
Edad	.9915104	0.174	.9793858	1.003785
Montevideo	.7057656	0.006	.5518012	.9026894
Sector privado	.8240081	0.172	.6240331	1.088066
Karnofsky >80%	.7101583	0.016	.5378312	.937701
Metástasis pulmonares	1.437449	0.034	1.027848	2.010277
Metástasis óseas	.8686723	0.339	.651091	1.158965
Metástasis hepáticas	1.49043	0.026	1.048071	2.119497
Metástasis SNC	.9797751	0.956	.4766051	2.01416
Nefrectomía	.8262926	0.220	.6090092	1.121099
Exéresis de metástasis	.7859573	0.148	.5672987	1.088895
Metastasis en más 1 sitio	1.294582	0.119	.9358417	1.79084
Tiempo desde diagnóstico >1 año	.5816814	0.000	.4363872	.7753509
Cardiopatía isquémica	1.283115	0.402	.7158946	2.299758
Insuficiencia cardíaca	2.66858	0.107	.8082632	8.810643
EPOC	1.400124	0.347	.6942938	2.823512
ACV	1.027454	0.964	.3201005	3.297908
Insuficiencia renal	1.490202	0.166	.8469135	2.622114
Tabaquismo	.9623851	0.823	.6875935	1.346995

SNC: sistema nervioso central. ^a Tiempo entre diagnóstico de cáncer renal y la autorización de tratamiento por enfermedad avanzada mayor a un año. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACV: ataque cerebro vascular.



10. Evaluación del tratamiento para Leucemia Mieloide Crónica con inhibidores de Tirocin Kinasa

**Once años de experiencia de cobertura
financiera por el Fondo Nacional de Recursos**

Autores:

Dra. Natalia Piñeiro, Dr. Joaquín Bazzano,

Dr. Henry Albornoz, Dr. Abayubá Perna,

Dra. Rosana Gambogi

Página web del Fondo Nacional de Recursos

Setiembre de 2019

Evaluación del tratamiento para Leucemia Mieloide Crónica con inhibidores de Tirocin Kinasa

Abreviaturas:

FDA	Food and Drug Administration
FNR	Fondo Nacional de Recursos
GIST	Tumor estromal gastrointestinal (sigla en inglés)
LAL	Leucemia aguda linfoblástica
LMC	Leucemia mieloide crónica
Ph	Cromosoma Philadelphia
IsTK	Inhibidores de tirosin quinasa
SVG	Sobrevida Global
RCC	Respuesta citogenética completa
RMC	Respuesta molecular completa
RMM	Respuesta molecular mayor
EI	Escala internacional

Introducción

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es un organismo público no estatal, creado por ley en Uruguay en el año 1979, forma parte del Sistema Nacional Integrado de Salud, y brinda cobertura financiera para procedimientos y medicamentos de alto costo.

Desde el 1ero enero del año 2005 el mesilato de imatinib (inhibidor selectivo de la BCR-ABL entre otras proteínas con actividad tirosinquinasa) fue uno de los medicamentos incorporados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC).

La indicación de imatinib fue luego ampliada para tumores estromales gastrointestinales (GIST) y para leucemia aguda linfoblástica (LAL) Philadelphia positivo (Ph+).

Posteriormente se incorporaron a la cobertura del FNR otros inhibidores de tirosina quinasa (IsTK) dasatinib y nilotinib para la falla de tratamiento o intolerancia a imatinib en la LMC y sunitinib como segunda línea frente a la progresión lesional en GIST (1).

La LMC se engloba dentro del grupo de las neoplasias mieloproliferativas, de predominio granulocítico. Constituye el 15-20% de todas las leucemias y se caracteriza por el desarrollo en tres fases: crónica, acelerada y blástica.

Existe una proliferación desregulada de granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) hallándose formas maduras y en proceso madurativo tanto en sangre como en médula ósea.

Se trata de un desorden clonal, dado por la traslocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, desarrollando el cromosoma Philadelphia (Ph) que combina los genes BCR (cromosoma 22) con el ABL1 (cromosoma 9). La consecuencia es la generación de la proteína de fusión BCR-ABL1, con actividad catalítica tirosinquinasa, lo cual desencadena una proliferación celular descontrolada en las células afectadas, maduración discordante y el escape de la apoptosis **(2-4)**

El tratamiento de elección en primera línea, son los fármacos IsTK, siendo el imatinib el mayormente utilizado y el primero en cambiar el curso evolutivo de esta enfermedad. **(5-6)**

El estudio IRIS comparó imatinib versus tratamiento con interferón y bajas dosis de citarabina, en primera línea de tratamiento de pacientes en fase crónica, evidenciando que los pacientes bajo tratamiento con imatinib presentaban mayores tasas de respuesta hematológica y citogenética, con mejor perfil de seguridad. **(7)**

El mismo fue registrado por el laboratorio Novartis con el nombre comercial Gleevec (Glivec en español) aprobado en 2001 por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos.

Publicaciones internacionales sugieren que debido principalmente a esta droga, la tasa relativa de supervivencia a 5 años pasó de 21% en los diagnosticados entre 1973 y 1979, a 80% entre los diagnosticados entre 2001 y 2008 **(8)**.

En el trabajo realizado en Uruguay por el Dr. Muxi y colaboradores **(9)** que recibió el premio de la Academia Nacional de Medicina, se describen las bases científicas que avalaron las normativas de cobertura para los dos primeros medicamentos de alto costo incorporados por el FNR (imatinib y rituximab), así como la metodología de trabajo utilizada para su implementación. En dicho trabajo la supervivencia a dos años de los pacientes con LMC, bajo imatinib fue de 92.7%.

Con la expiración de la patente de imatinib (año 2013) se aprobaron los productos genéricos del mismo, ofreciendo una alternativa de menor costo. Sin embargo en términos de efectividad los resultados no son claros. Algunas versiones de genéricos demuestran menor efectividad y peor seguridad que el original **(10-11)** en base a estudios con pequeño número de casos. Por otra parte, otras publicaciones aumentan las controversias, con argumentos a favor de la similitud en eficacia entre genéricos y el imatinib original **(12-13)**. En el año 2008, el FNR incorporó el primer genérico de imatinib, con nombre comercial de IMATIN (laboratorio Libra); posteriormente se incorporaron las marcas SERVIMEDIC (Servimedica, año 2009), Kimatinib (Clausen, año 2009) y TIMAB (Cufre, año 2015). Una vez iniciado el tratamiento, la

gran mayoría de los pacientes continuaba recibiendo la misma marca de inicio, pero podía suceder que en el caso de no haber disponibilidad para la marca de imatinib que venía recibiendo al momento del retiro en farmacia, se le adjudicaba a ese paciente otra marca disponible.

La normativa del FNR cubre el tratamiento de la LMC en primera línea con imatinib y la opción frente a intolerancia o falla de tratamiento son el cambio a Dasatinib o Nilotinib, ambos ISTK de segunda generación. La elección por uno u otro queda a criterio del médico tratante, quien además es el encargado de enviar de forma periódica informes de respuesta al tratamiento. El estudio citogenético se solicita al inicio del tratamiento y luego cada 6 meses hasta su negativización, para luego continuar con la determinación cuantitativa de bcr -abl (molecular).

Los seguimientos se han ido adaptando a lo largo de estos años a los cambios en las recomendaciones internacionales, pero también a la disponibilidad de los estudios. A partir del año 2010, se incorpora como requisito del FNR para el seguimiento de estos pacientes el estudio cuantitativo de bcr -abl (previamente solo se contaba con estudio cualitativo). En cuanto a la falla de tratamiento con ISTK, la misma puede ser primaria (cuando se falla en alcanzar la respuesta esperada, lo cual ocurre en un 25% pacientes en fase crónica) o secundaria, con pérdida de la respuesta inicial (8% a los dos años en fase crónica).

Habitualmente los eventos adversos son menores, y bien tolerados. Frente a eventos adversos de entidad (grado 3/ 4) que persisten luego de descender dosis y/o tratamiento sintomático, se requiere cambio a un segundo inhibidor de tirosin quinasa.

El presente trabajo corresponde a la evaluación de los primeros 11 años de iniciada la cobertura financiera con ISTK para LMC, centrado en resultados de sobrevida, eficacia y seguridad del tratamiento.

Objetivos generales:

Evaluar resultados del tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa para LMC, de los pacientes tratados bajo cobertura del FNR entre el 1 de enero de 2005 hasta 31 de mayo de 2016.

Objetivos específicos:

- Conocer la sobrevida global (SVG) de esta población.
- Identificar factores asociados a supervivencia.
- Conocer la incidencia acumulada de respuesta citogenética completa (RCC) y molecular completa (RMC) y molecular mayor (RMM) de aquellos en los que se contaba con el dato.
- En esta población identificar factores asociados a la respuesta RCC, RMC y RMM, incluyendo entre los factores a la primera marca de imatinib recibida

- Conocer la SVG según primera marca de imatinib recibida.
- Conocer la sobrevida libre de fallo (SLF) según primera marca de imatinib recibida.
- Conocer el perfil de seguridad del tratamiento.

Metodología

Se trata de un estudio de cohorte prospectiva de los pacientes con diagnóstico de LMC tratados con IstTK, bajo cobertura por el FNR, entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de mayo de 2016.

Para el análisis de supervivencia, para los diferentes eventos considerados se seleccionó la subpoblación en quienes se autorizó el tratamiento de la LMC con imatinib en fase crónica, que estaban en debut de enfermedad, y que por lo menos tuvieran ingresada una primera dosis periódica posterior (DPP), se tomó como fecha de corte para el seguimiento el 30/09/2017.

Se excluyeron los pacientes con otra situación clínica (fase acelerada, blástica, resistencia al interferón, recaída, progresión lesional bajo tratamiento); y los pacientes con diagnóstico de GIST.

Los datos de las personas fallecidas se obtuvieron del registro de fallecimiento del MSP y del registro de fallecimiento del sistema de seguridad social

Para el análisis según la marca comercial, se consideró la primera marca recibida por el paciente y se censuró al primer cambio de marca en el caso de que esto hubiera sucedido.

Para el análisis de respuesta citogenética y molecular, el dato se obtuvo de los formularios de seguimiento; considerando como RC completa cuando el porcentaje de Ph era igual a 0% y como umbral para definir RM completa un valor < 0.0037 y de molecular mayor < 0.037 medidas por escala internacional.

Desde el punto de vista operativo y teniendo en cuenta el número de pacientes tratados por marca, para la comparación se consideraron 3 grupos: "Glivec", "Kimatnib" y "Otros" (Timab, Imatin y Servimedic).

Para la descripción de los eventos adversos y la comparación entre marcas, se consideraron cada una de las marcas de imatinib (Timab, Servimedic, Kimatinib, Glivec, Imatin).

Con respecto al análisis estadístico, para la descripción de las variables se calcularon proporciones para las variables cualitativas, y medias con sus desvíos standard respectivos, medianas y percentiles para las variables cuantitativas.

Para el cálculo de mediana de seguimiento se utilizó el método de Kaplan Meyer invertido.

Para el análisis de supervivencia se utilizó como método no ajustado el de Kaplan Meyer y como análisis multivariado la Regresión de Cox.

Para el análisis multivariado por Regresión de Cox se realizó en primer lugar un análisis bivariado para la selección de las variables a incluir en el modelo utilizando el test de log Rank para las variables "sokal", "sexo", "Isoforma" (P190, P210, otras), "respuesta hematológica precoz", "descenso de dosis Imatinib", "Inicio de tratamiento mayor a un año" y las "marcas"; mientras que para la variable edad se utilizó una regresión de Cox univariada.

El criterio utilizado para incluir la variable en el modelo multivariado fue una $p < 0,2$ en el análisis bivariado.

Se consideró un nivel de significación estadística de $p < 0.05$

Se utilizó el software Stata 15.1 (College Station, Texas, 2018).

Fuente de datos

Los datos utilizados para la presente evaluación fueron completados por los médicos solicitantes del tratamiento en 3 formularios ("Solicitud", "Dosis posterior", "Seguimiento", ver Anexo 1). Los datos contenidos en los mismos fueron volcados en tres bases de datos en los sistemas del FNR, con las que se generó una base maestra única.

Definición de variables operativas:

Índice de Sokal: el índice de Sokal es una herramienta matemática para la estratificación de la gravedad de los pacientes con LMC Ph positivos. Para su cálculo se considera la edad, el tamaño del bazo por debajo del reborde costal medido en centímetros, el número de plaquetas y el porcentaje de blastos.

Dado que en los registros sólo contamos con el dato "diámetro mayor esplénico por ecografía", se procedió a estandarizar los resultados ajustando el valor del tamaño esplénico. De acuerdo a la bibliografía, existe una estrecha correlación entre el tamaño del bazo en condiciones fisiológicas y la altura y el sexo (14) De acuerdo a esto se calculó el tamaño de bazo esperado para la altura y sexo para cada paciente. En aquellos pacientes que contaran con un tamaño de bazo reportado mayor al esperado, consideramos la diferencia entre el reportado y el esperado como el tamaño del bazo por debajo del reborde costal para calcular el índice de Sokal. En aquellos donde el tamaño del bazo reportado fue menor o igual al esperado, consideramos el tamaño del bazo por debajo del reborde costal como igual a cero.

Los siguientes son los cálculos para la construcción del Hazard Ratio que refleja el índice.

Índice de Sokal = $\exp [(0,0116 \times (\text{edad} - 43,4)) + (0,0345 (\text{tamaño del bazo} - 7,51)) + 0,188 \times (\text{plaquetas}/700)^2 - 0,563) + 0,0887 \times (\text{blastos en SP} - 2,1)]$

Edad: edad en años al momento de la solicitud de tratamiento.

Bazo: tamaño de bazo corregido por debajo de la parrilla costal calculado según la siguiente pauta.

Tamaño de bazo esperado (TBE):

Tamaño de bazo esperado (hombres) = $0.0567 \times \text{talla (cm)} + 0.9533$

Tamaño de bazo esperado (mujeres) = $0.006 \times \text{talla (cm)} + 8.938$

Plaquetas: Número de plaquetas reportado en la solicitud de tratamiento.

Blastos: Porcentaje de blastos reportada en la solicitud de tratamiento.

Categorías de riesgo según índice de Sokal: él índice de Sokal se representa por un hazard ratio a partir del cálculo presentado previamente. Se puede categorizar en los siguientes grupos:

- Bajo riesgo: $HR < 0.8$
- Moderado riesgo: $0.8 \leq HR \leq 1.2$
- Alto riesgo: $HR > 1.2$

Respuesta hematológica: pacientes para los que se reporta remisión hematológica (normalización del hemograma y desaparición de la esplenomegalia)

Respuesta hematológica precoz mantenida: reporte de remisión hematológica en los primeros tres meses de inicio del tratamiento con imatinib, mantenida por lo menos dos meses contiguos.

Respuesta citogenética completa: cero por ciento de células en metafase con el cromosoma Philadelphia.

Respuesta molecular Completa ó Negativización: nivel de expresión del ARN del gen mutado BCR-ABL por escala internacionall < 0.0037

Respuesta molecular mayor: nivel de expresión del ARN del gen mutado BCR-ABL por escala internacional EI < 0.037

Tiempo al primer dato de respuesta molecular: tiempo desde autorización de tratamiento hasta el primer dato registrado en el sistema informático del FNR (base de seguimiento) de respuesta molecular.

Descenso de dosis por toxicidad: descenso de dosis de imatinib en 100 mg o más, en cualquier momento de la evolución y mantenido por lo menos 1 mes.

Falla de tratamiento: requerimiento de aumento de la dosis de imatinib en 200 mg o más, luego de la tercera dosis, o en quienes se consigna falla de tratamiento o solicita cambio de droga por falla.

Sobrevida global: tiempo de seguimiento desde autorización hasta fallecimiento o la censura si el paciente presenta abandono (fecha de última dosis posterior) o fecha de última novedad, con fecha de corte 31/09/2017.

Sobrevida libre de fallo: tiempo de seguimiento desde autorización hasta la falla de tratamiento o la censura si el paciente presenta abandono (fecha de última dosis posterior) o fecha de última novedad, con fecha de corte 31/09/2017.

Resultados:

Se autorizaron 468 tratamientos en el periodo considerado, con una mediana de seguimiento de 80,3 meses. En la Tabla 1 se describen las principales características demográficas, de la enfermedad y del inicio del tratamiento farmacológico.

Tabla 1. Descripción de la población total a la solicitud de tratamiento con imatinib (N: 468)

	N	%
Sexo n (%)	M:251	53,6
	F: 217	46,4
Origen	Sub-sector privado: 316	67,5
	Sub-sector publico: 152	32,5
Edad (media,DE,rango)	52,4 (DE 16,3 / rango 7- 87)	
Media edad según sexo	F: 52,7	
	M: 52,1	
Procedencia	Montevideo: 210	45
	Interior: 258	55
Diagnóstico de fase	Fase crónica: 421	90,0
	Fase acelerada: 17	3,6
	Fase blástica: 20	4,3
	Sin dato fase: 10	2,1

	N	%
	Debut: 355	75,9
Situación Clínica	Resistencia al interferón: 37	7,9
	Intolerancia al interferón: 18	3,9
	Progresión lesional bajo tratamiento: 10	2,1
	Recaída post tratamiento: 7	1,5
	Otra situación : 28	6,0
	Sin dato : 13	2,7
		< 30 años: 47
Estratos de edad (años)	30-59: 246	52,6
	≥60 años : 175	37,4
		p210: 364
Descripción isoformas (N : 405)	p190: 21	5,2
	otras: 20	4,9
		Mediana de seguimiento (meses)
Índice pronóstico sokal al debut (N:433)	Mediana Sokal 0.99	
	Bajo riesgo: 110	25,4
	Moderado riesgo: 179	41,3
	Alto riesgo: 144	33,3
Mediana de tiempo desde la solicitud a la autorización (días)	11 días	
Inicio tratamiento 1 año del diagnóstico (N:465)	Si: 98	21,1
	No: 367	78,9

En la tabla 2 se describen las frecuencias de autorización de imatinib original (glivec) y sus diferentes genéricos.

Tabla 2. Frecuencia de autorizaciones de imatinib según marcas.

	N	%
Glivec	198	42,3
Timab	10	2,1
Servimedica	33	7,1
Kimatinib	199	42,5
Imatin	28	6,0
Total	468	100

Considerando el global de la población un 8.4% cambiaron de marca de imatinib durante su tratamiento. En 135 (28,9%) tratamientos se cambio a un segundo inhibidor de tirosin quinasa, y en 32 casos (6,8%) hacia un tercer inhibidor de tirosin quinasa.

En la siguiente tabla (3) se describen las drogas hacia las cuales se cambió.

Tabla 3. Frecuencia de cambios de inhibidores de tirosin quinasa.

Droga a la cual cambia	Primer cambio N (%)	Segundo cambio N (%)
Dasatinib	108 (80)	7 (21,8)
Nilotinib	27 (20)	25 (78,2)
Totales	135 (100)	32 (100)

Los motivos para el primer cambio de inhibidor de tirosin quinasa fueron en 110 casos (23.5%) por falla de tratamiento y en 25 casos (5.3%) por evento adverso.

La sub-población en fase crónica y en debut de la enfermedad, y con al menos ingresada una dosis posterior, fue de 316 tratamientos. Sus características se describen en la tabla 4. La distribución de frecuencia de tratamientos autorizados en esta subpoblación según marcas de imatinib se describe en la tabla 5.

Tabla 4. Descripción sub- población, fase crónica en debut de la enfermedad, y al menos 1 Dosis Periódica Posterior (N: 316)

	N	%
Sexo masculino	M:173	54,7
	F: 143	45,3
Origen	Sub-sector privado: 216	68,4
	Sub-sector público: 100	31,6
Edad (media)	51,9 (rango 15- 87)	
Media edad según sexo	F: 51,6	
	M: 52,1	
Procedencia	Montevideo: 145	45,9
	Interior: 171	54,1
Estratificación por edad	< 30 años: 33	10,4
	30-59: 169	53,5
	≥60 años: 114	36,1
Índice pronóstico sokal (N: 296)	Bajo riesgo: 84	28,4
	Moderado riesgo: 127	42,9
	Alto riesgo: 85	28,7
Isoformas (N:290)	p210: 266	91,7
	p190: 11	3,8
	otras: 13	4,5
Inicio tratamiento > 1 año del diagnóstico (N:315)	No: 310	98,4
	Si: 5	1,6

Tabla 5 Frecuencia autorizaciones según marcas de imatinib en población en fase crónica / debut de la enfermedad y al menos 1 Dosis periódica posterior.

	N	%
Glivec	91	28,8
Timab	8	2,5
Servimedic	29	9,2
Kimatinib	167	52,8
Imatin	21	6,7
Total	316	100

Para esta subpoblación cambiaron de marca de imatinib 9.1%; las marcas que cambiaron se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Cambios de marca de imatinib

	Cambios de marca n (%)
Timab (N=8)	0 (0%)
Servimedic (N=29)	14 (48%)
Kimatinib (N=167)	1 (0.6%)
Glivec (N=91)	3 (3.3%)
Imatin (N=21)	11 (42.3%)

Se autorizaron 90 (28,5%) cambios de tratamiento a un segundo inhibidor de tirosin quinasa y en 18 casos (5,7%) hacia un tercer inhibidor de tirosin quinasa.

En la tabla 7 se describen las drogas de segunda y tercer línea hacia las cuales se cambió.

Tabla 7. Cambios de Tratamiento (tercer y segunda línea), población fase crónica y en debut.

Droga a la cual cambia	Primer cambio N (%)	Segundo cambio N (%)
Dasatinib	68 (75,6)	4 (22,2)
Nilotinib	22 (24,4)	14 (77,8)
Totales	90 (100)	18 (100)

1. Análisis de supervivencia

1a. Supervivencia global

De los 316 tratamientos, en debut y fase crónica, ocurrieron 61 muertes. La mediana de supervivencia, no se obtuvo, por persistir la mayoría de los pacientes vivos. El percentil 25

fue de 113.7 meses (IC 95% 80,0-130,4), gráfico 1. A los 5 años de iniciado el tratamiento el 82% de los pacientes continuaban vivos y a los 10 años un 66 %. En la tabla 8 se describen la proporción de supervivientes según años de iniciado el tratamiento.

Grafico 1. Sobrevida global

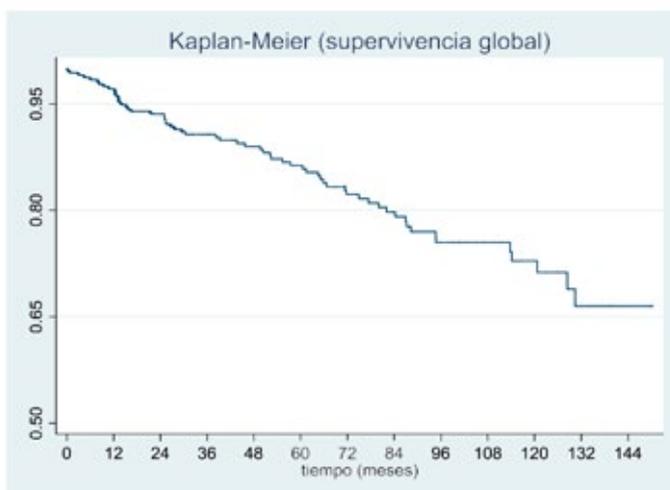


Tabla 8. Proporción de pacientes vivos según años de iniciado tratamiento.

Tiempo (años)	Fallecidos (n)	Sobrevida (%)	IC 95%
0	9	97	94-98
1	11	93	90-95
2	8	90	86-93
3	4	88	84-92
4	6	86	81-89
5	8	82	76-86
6	4	79	73-84
7	6	75	68-80
8	0	75	68-80
9	2	72	65-78
10	3	66	57-74

En la tabla 9 se muestra el análisis bivariado para supervivencia global y en la tabla 10 el análisis multivariado por regresión de cox. En este último, las dos variables asociadas a supervivencia fueron la edad (como variable continua) y el score sokal.

Tabla 9. Análisis Bivariado/ Supervivencia global

Variable	Valor p
Índice sokal (*)	p < 0,001
Edad (**)	p < 0,0001
Sexo (*)	p = 0,80
Isoforma (*)	P= 0,80
Respuesta hematológica precoz(*)	p < 0.04
Descenso de dosis imatinib(*)	p = 0,15
Inicio tratamiento mayor a 1 año(*)	p = 0,70
Cambio de ITK(*)	p = 0,90

(*) Log rank test (**) Cox

Tabla 10 Variables asociadas a supervivencia (Cox).

Variable	Valor p	HR	Intervalo de confianza 95 %
Índice sokal	p= 0.005	2.8	(1.37 - 5.62)
Edad (variable continua)	p= 0.013	1.04	(1.01 - 1.07)
Respuesta hematologica precoz	p= 0.23	0.60	(0.25 - 1.40)
Descenso de dosis imatinib	p= 0.80	0.88	(0.32 - 2.40)

1b. Supervivencia al cambio de marca de imatinib:

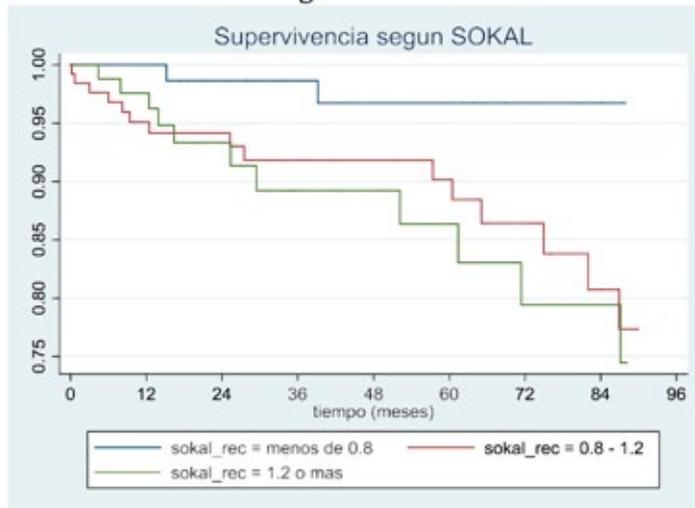
Las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa a sobrevida con la primer marca de imatinib recibida en el análisis bivariado, fueron el score sokal con categoría de moderado-alto riesgo ($p < 0.009$), la edad ($p < 0.000$), y la respuesta hematológica precoz ($p < 0.01$) (tabla 11 y gráficos 2, 3 y 4) El análisis bivariado por marcas fue no significativo ($p = 0.13$) Grafico 5.

Tabla 11. Análisis bivariado. Sobrevida al cambio de marca.

Variable	Valor p
Índice sokal (*)	p < 0.009
Edad (**)	p < 0.000
Sexo (*)	p = 0.11
Isoforma (*)	P= 0.17
Respuesta hematológica precoz(*)	p < 0.01
Descenso de dosis imatinib(*)	p = 0.70
Inicio tratamiento mayor a 1 año(*)	p = 0.83
Marcas imatinib(*)	p = 0.13

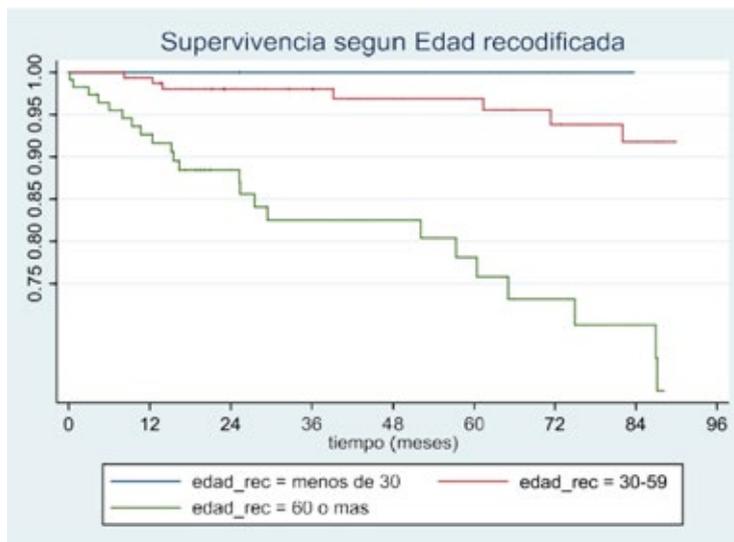
(*) log rank test (**) cox

Gráfico 2. Sobrevida según score sokal



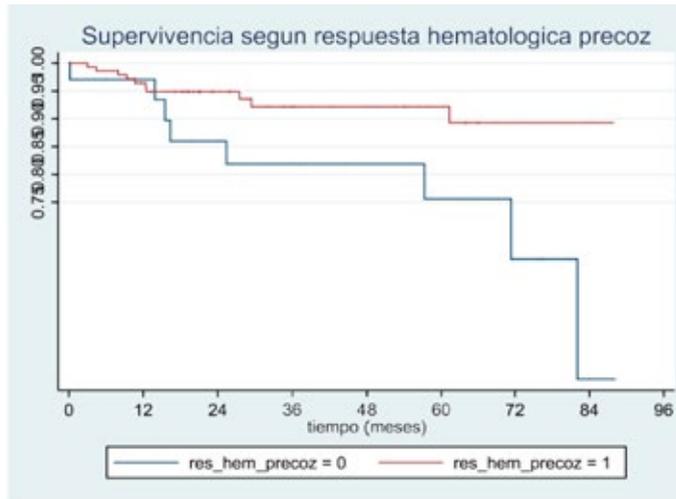
$p < 0.009$

Gráfico3. Sobrevida según edad (codificada)



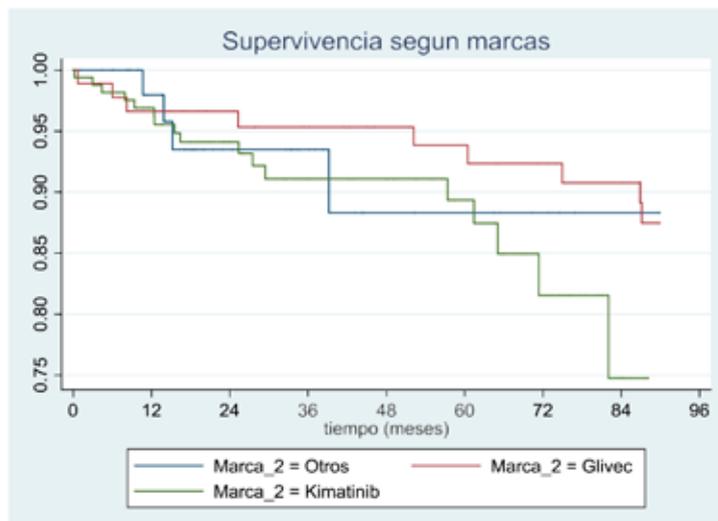
$p < 0.0000$

Gráfico 4. Supervivencia según respuesta hematológica precoz



$p < 0.01$

Gráfico 5. Supervivencia según marcas de imatinib



$p = 0.13$

En el análisis multivariado, las variables asociadas de forma significativa a supervivencia con una primera marca de imatinib recibida, fueron la edad ($p < 0.02$) y el score sokal ($p < 0.02$). La marca de imatinib no se asoció de forma significativa (tabla 12)

Tabla 12. Análisis multivariado sobrevida al cambio de marca. Modelo de cox

Variable	Valor p	HR	Intervalo de confianza 95%
Índice sokal	p = 0.02	3.03	(1.12 - 8.16)
Edad	p = 0.02	1.05	(1.00 - 1.09)
Sexo	p = 0.76	1.20	(0.35 - 4.11)
Isoforma	p = 0.67	0.76	(0.21 - 2.68)
Respuesta hematológica precoz	p = 0.13	0.39	(0.11 - 1.34)
Marcas imatinib	p = 0.76	1.19	(0.37- 3.8)

2. Análisis de respuesta citogenética y molecular.

a. Citogenética

b. Molecular completa

c. Molecular mayor

2a. Análisis de respuesta citogenética completa (RCC)

Se obtuvo información del grado de respuesta citogenética en 225 pacientes en debut y fase crónica. La misma fue completa en 201 casos.

La proporción de pacientes en alcanzar (en cualquier momento) la RCC fue de 89.3% y la mediana de tiempo en alcanzarla globalmente fue de 13.8 meses. La proporción de RCC por marcas con sus respectivas medianas de tiempo se describen en la tabla 13.

Tabla 13. Proporción en alcanzar RCC y medianas de tiempo en alcanzarla por marcas.

	Glivec	Imatinib	Otros
Proporción RCC (cualquier momento)	97.4 % (n 76)	89.3 % (n 92)	75% (n 33)
Mediana tiempo en alcanzarla (meses)	16.0	14.7	13.6

La incidencia acumulada global de RCC a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 14 y se representa en el grafico 6.

Tabla 14. Incidencia acumulada RCC global, pacientes en debut con fase crónica

	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
Incidencia acumulada % (n)	7,2 (16)	33,1 (56)	67,7 (71)	84,6 (33)	90,3 (17)	95,2(9)

Grafico 6. Incidencia acumulada de respuesta citogenética completa global.

La incidencia acumulada de RCC por marcas a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 15 y se representa en el grafico 7.

Tabla 15. Incidencia acumulada por marcas de RCC a diferentes intervalos de tiempo (pacientes en debut con fase crónica)

Incidencia acumulada	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Glivec (% , n)	6.5 (5)	30.9 (19)	71.3 (31)	87.0 (12)
Kimatinib (% , n)	9.8 (10)	35.8 (26)	66.6 (29)	83.6 (15)
Otros (% , n)	2.4 (1)	31.3 (11)	62.7 (11)	81.9 (6)

En el análisis bivariado, no se encontró una diferencia significativa en la comparación entre marcas de respuestas citogenéticas completas. En el análisis multivariado, de las variables analizadas, ninguna se asoció de forma significativa a respuesta citogenética completa. Tabla 16.

Gráfico 7. Incidencia acumulada de respuesta citogenética completa según marcas

Tabla 16. Análisis multivariado respuesta citogenética. Modelo de cox.

	Valor p	HR	Intervalo Confianza 95%
Sokal	0.42	1.13	0.82 - 1.57
Edad	0.48	0.86	0.56 - 1.30
Descenso de dosis	0.29	0.67	0.32 - 1.40
Marca imatinib	0.39	1.22	0.77 - 1.92
Sexo	0.85	1.04	0.64 - 1.69
Isoforma	0.33	0.78	0.47 - 1.29
Respuesta hematológica precoz	0.50	1.23	0.67 - 2.25

2b. Análisis de respuesta molecular completa (RMC) medida por escala internacional (EI)

Se obtuvo información del grado de respuesta molecular en 215 tratamientos en población en debut, y fase crónica. En 126 casos se obtuvo respuesta molecular completa medida por escala internacional.

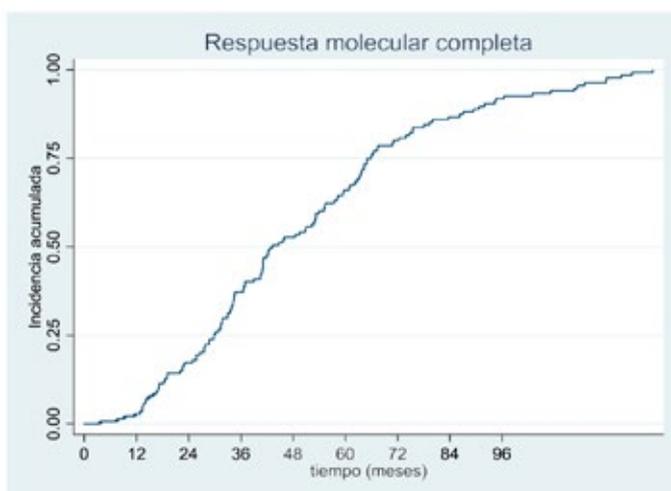
La mediana de tiempo global en obtener un primer dato de respuesta molecular fue de 30.4 meses. Las medianas por marcas de imatinib para esta variable fueron: Glivec 50 meses, Kimatinib 17 meses, "otros" 29 meses.

La proporción de pacientes en alcanzar (en cualquier momento) la RMC fue de 58.6 % y la mediana de tiempo en alcanzarla globalmente fue de 41.1 meses. La proporción de RMC por marcas con sus respectivas medianas de tiempo se describen en la tabla 17.

Tabla 17. Proporción de pacientes con RMC y mediana de tiempo en alcanzarla.

	Glivec	Kimatinib	Otros
Proporción RMC (cualquier momento)	81.2% (n 52)	50.0% (n 58)	45.7% (n 16)
Mediana tiempo en alcanzarla (meses)	63.7	32.1	36.6

La incidencia acumulada de RMC global a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 18 y se representa en el gráfico 8.

Gráfico 8. Incidencia acumulada de respuesta molecular completa (EI).**Tabla 18. Incidencia acumulada a intervalos de tiempo de RMC**

	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
Incidencia acumulada % (n)	0.5 (1)	2.4 (4)	11.8 (19)	25.5 (24)	38.6% (92)	51.2% (69)

La incidencia acumulada de RMC por marcas a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 19.

Tabla 19. Incidencia acumulada RMC a intervalos de tiempo por marcas de imatinib

Incidencia acumulada	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Glivec (% , n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.9 (5)
Kimatinib (% , n)	0.9 (1)	3.5(3)	17.3 (15)	34.7 (15)
Otros (% , n)	0 (0)	3.3 (1)	17.3 (4)	33.8 (4)

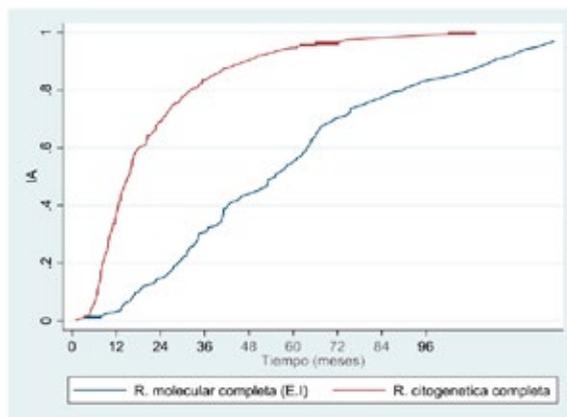
En el análisis multivariado, la marca de imatinib no se asocio de forma significativa a respuesta molecular completa ($p= 0.86$) Tabla 20

Tabla 20. Análisis multivariado respuesta molecular completa. Modelo de cox

	Valor p	HR	Intervalo Confianza 95%
Sokal	0.28	1.22	0.84- 1.77
Edad	0.82	0.93	0.53- 1.63
Descenso de dosis	0.19	0.58	0.26- 1.31
Marca imatinib	0.85	0.94	0.50- 1.75
Sexo	0.29	1.34	0.77- 2.35
Isoforma	0.57	0.82	0.40- 1.64
Respuesta hematológica precoz	0.85	1.07	0.51- 2.25

En el gráfico 9 se ilustra comparativamente la incidencia acumulada de RCC y RMC medida por escala internacional.

Gráfico 9. Incidencia acumulada de RCC y RMC



p = 0.99

2c. Análisis de respuesta molecular mayor (RMM) medida por escala internacional (EI)

En 167 casos se obtuvo respuesta molecular mayor medida por EI. La proporción en alcanzar (en cualquier momento) la RMM fue de 77.4% y la mediana de tiempo en alcanzarla globalmente fue de 34 meses

La proporción por marcas de imatinib en alcanzarla (en cualquier momento) y sus respectivas medianas de tiempo se describen en la tabla 21.

Tabla 21. Proporción alcanzar RMM por marcas y sus medianas de tiempo

	Glivec	Kimatinib	Otros
Proporción RMM (cualquier momento)	87.5% (n 56)	76.9% (n 90)	61.1% (n 22)
Mediana tiempo en alcanzarla (meses)	50.4	26.0	31.7

La incidencia acumulada de RMM a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 22 y se representa en el gráfico 10.

Gráfico10. Incidencia acumulada RMM (escala internacional)**Tabla 22. Incidencia acumulada a intervalos de tiempo de RMM**

	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
Incidencia acumulada % (n)	1(1)	5.2 (10)	22.4 (35)	44.8 (43)	58.5 (73)	70.1 (51)

La incidencia acumulada de RMM por marcas a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 23.

Tabla 23. Incidencia acumulada RMM según marcas de imatinib

Incidencia acumulada	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Glivec (% , n)	0 (0)	3.4 (2)	3.4 (2)	15.7 (8)
Kimatinib (% , n)	1 (1)	7 (7)	34.1 (30)	62.4 (29)
Otros (% , n)	0 (0)	3.3 (1)	20.8 (5)	45 (6)

En el análisis multivariado, la marca de imatinib no se asocio de forma significativa a respuesta molecular mayor ($p= 0.63$) Tabla 24

Tabla 24. Análisis multivariado respuesta molecular mayor. Modelo de cox

	Valor p	HR	Intervalo Confianza	95%
Sokal	0.41	1.14	0.82 -	1.60
Edad	0.67	1.10	0.69 -	1.74
Descenso de dosis	0.26	0.68	0.35 -	1.32
Marca imatinib	0.63	1.19	0.57 -	2.47
Sexo	0.29	1.29	0.80 -	2.09
Isoforma	0.19	0.72	0.45 -	1.17
Respuesta hematológica precoz	0.16	1.62	0.81 -	3.21

3. Análisis de los fallos de tratamiento

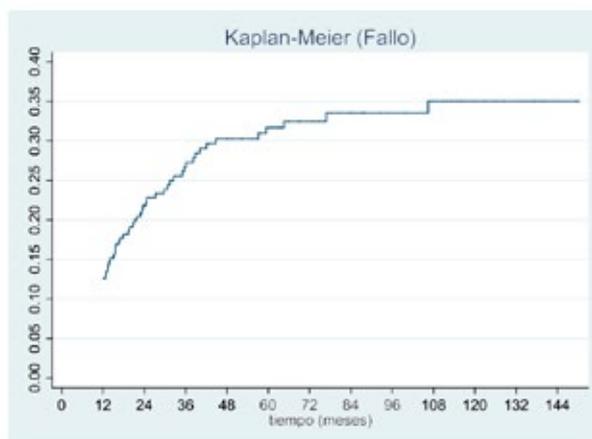
d. Fallos de tratamiento global

e. Fallos de tratamiento al cambio de marca

3. a .Fallos de tratamiento global

En el periodo considerado 91 pacientes, de los 316 presentaron progresión o falla de tratamiento (28,8%). En el gráfico 11 se muestra la incidencia acumulada de los fallos en virtud del tiempo de inicio del tratamiento. El percentil 25 corresponde a 29.7 meses (IC 95% 19,6 - 40,09)

Gráfico 11. Incidencia acumulada de fallos de tratamiento



3. b. Fallos de tratamientos al cambio de marca de imatinib.

En el periodo considerado para la población en debut/fase crónica, ocurrieron 91 fallos de tratamiento con la primera marca de imatinib. En el análisis bivariado no se evidenció asociación significativa entre las variables analizadas y fallo de tratamiento. Tabla 25.

Tabla 25. Análisis bivariado. Fallos de tratamiento al cambio de marca.

Variable	Valor p
Índice sokal (*)	p = 0.29
Edad (**)	p = 0.81
Inicio de tratamiento mayor a 1 año (*)	P = 0.75
Sexo (*)	p = 0.23
Respuesta hematológica precoz (*)	p = 0.07
Isoforma (*)	p = 0.75
Descenso de dosis imatinib (*)	p = 0.20
Marcas imatinib (*)	P = 0.23

(*) log rank test (**) cox

En el análisis multivariado (tabla 26) se asoció únicamente de forma significativa al fallo de tratamiento, el score sokal.

Tabla 26. Análisis multivariado. Fallos de tratamiento al cambio de marca.

Variable	Valor p	HR	Intervalo de confianza 95 %
Índice sokal	p= 0.041	1.70	(1.02 - 2.83)
Edad (variable continua)	p= 0.52	0.99	(0.97 - 1.01)
Sexo	p= 0.59	0.16	(0.80 - 3.74)
Isoforma	p= 0.45	1.42	(0.30 - 2.42)
Descenso de dosis imatinib	p= 0.60	1.27	(0.50 - 3.18)
Respuesta hematologica precoz	p= 0.18	0.57	(0.25 - 1.29)
Marcas imatinib	p= 0.83	1.07	(0.56 - 2.01)

4. Eventos adversos (EA):

En 254 tratamientos se registró al menos un primer evento adverso, correspondiendo a un 54.2% de la población estudiada. En 82 casos ocurrió un segundo evento adverso, ver Tabla 27. Sin embargo solo en 25 casos (5.3%) se solicitó cambio de tratamiento por dicho motivo.

Tabla 27. Frecuencia de eventos adversos

	N	%
1 EA	254	54.2
2 EA	82	17.5
3 EA	10	2.1

Predominaron como primer EA los hematológicos con un 19.4% (n 91), digestivos 11.7% (n 55), y el edema superficial 11.1% (n 52), Tabla 28.

Tabla 28. Descripción del tipo de primer EA

Tipo de EA	Todos (N 468)
Hematológicos	91 (19.4%)
Cutáneos	8 (1.7%)
Cefaleas	1 (0.2%)
Digestivos	54 (11.7%)
Edema superficial	52(11.1%)
Retención hidrosalina	2 (0.42%)
Fatiga/dolor muscular	24 (5.1%)
Enfermedad veno-oclusiva	2 (0.42%)
Afectación funcional hepático	5 (1.0%)
Otros	15 (3.2%)
Total eventos adversos	254

La comparación entre las distintas marcas (genéricos versus original) no mostró diferencia significativa en cuanto a ocurrencia de eventos adversos ($p= 0.149$). Tablas 29 y 30.

Los síntomas hematológicos, digestivos y el edema superficial predominó con glivec, mientras que la fatiga /dolor muscular con kimatinib

Tabla 29. Frecuencia de primer evento adverso según marca de imatinib.

	Timab (N 10)	Servimedic (N 33)	Kimatinib (N 199)	Glivec (N 198)	Imatin (N 28)	Todos (N 468)
Ningún evento adverso	8 (80%)	14 (42.4%)	113(56.7%)	66(33.3 %)	13(46.4%)	214
Eventos adversos si	2 (20%)	19 (57.8%)	86 (43.3 %)	132 (66.7%)	15 (53.6%)	254

Tabla 30. Tipo de primer evento adverso según drogas

	Timab (N 10)	Servimedic (N 33)	Kimatinib (N 199)	Glivec (N 198)	Imatin (N 28)
Hematológicos	1	3	32	51	4
Cutáneos	0	1	2	4	1
Cefaleas	0	0	0	1	0
Digestivos	1	7	18	25	3
Edema superficial	0	4	13	33	2
Retención hidrosalina	0	0	1	1	0
Fatiga/dolor muscular	0	2	12	7	3
Enfermedad veno-oclusiva	0	0	1	1	0
Afectación funcional hepático	0	1	2	1	1
Otros	0	1	5	8	1
Total eventos adversos	2	19	86	132	15

Con los IstK de segunda generación ocurrieron un total de 38 eventos adversos (en 135 tratamientos) que se corresponde con un 28.1%. Se registraron 30 eventos con dasatinib y 8 con nilotinib. La comparación entre ambos fue no significativo ($p=0.91$). Ver tablas 31 y 32.

Tabla 31. Frecuencia de EA en segunda línea de IstK

	Dasatinib (n 108)	Nilotinib (n 27)
Evento adverso si	30 (27.8)	8 (30%)
Ningun evento adverso	78 (72.2 %)	19 (70%)

Tabla 32. Tipo de eventos adversos en segunda línea de IsTK

	Dasatinib (n 108)	Nilotinib (n 27)
Hematológicos	17	4
Cutáneos	4	1
Cefaleas	1	0
Digestivos	3	1
Edema superficial	0	0
Retención hidrosalina	1	1
Fatiga/dolor muscular	2	0
Enfermedad veno-oclusiva	0	0
Afectación funcional hepático	1	1
Otros	1	0
Total eventos adversos	30	8

Discusión:

Los IsTK son hoy día el tratamiento de elección para los nuevos casos diagnosticados de LMC. Si bien no curan la enfermedad, logran controlarla por periodos muy prolongados y con buena tolerancia.

Esta evaluación engloba once años de cobertura, con una mediana de seguimiento de 6 años; y con resultados de sobrevida acorde a lo esperado para una enfermedad con comportamiento crónico y en la que se plantean sobrevidas próximas a las de la población general **(15)**.

En concordancia con la epidemiología de la enfermedad encontramos un predominio en el sexo masculino, y de la “fase crónica” como forma de presentación al momento del diagnóstico.

La gran mayoría de los pacientes inician el tratamiento con los IsTK dentro del año del diagnóstico, como lo indican las pautas actuales en primera línea de tratamiento.

Se encontró una distribución acorde a la distribución poblacional, en cuanto a la procedencia de las autorizaciones (Montevideo versus interior del país).

La SVG a 5 años fue de 82%, concordante con publicaciones de registros de la vida real. Un estudio realizado en Reino Unido (n=204), con igual selección de pacientes: nuevos casos de LMC, en fase crónica, que iniciaron imatinib dentro de los primeros 6 meses del diagnóstico, obtuvo una sobrevida a 5 años de 83.2% **(16)**.

En Suecia, un estudio realizado con datos del registro nacional del cáncer **(8)** (n=3173), comparó la SVG a 5 años en pacientes con LMC en diferentes periodos de tiempo, mostrando un incremento muy significativo a partir del año 2001 (era post imatinib) con una SVG de 80 % (IC 95% 75-83) en el periodo 2001 a 2008.

Por otra parte uno de los estudios con mayor número de pacientes fue el del registro de Estados Unidos con 5138 pacientes con LMC (Surveillance, Epidemiology and End results, SEER database) (17) El mismo mostró un incremento entre la era pre-imatinib y posterior en la SVG a 5 años según diferentes estratos de edad. El más significativo fue el estrato entre 15 y 44 años con un incremento de 71.6 (año 2000) versus 86.4 % (año 2005). El grupo mayoritario, entre 45 a 64 años mostró un incremento pasando de 67.5 % (año 2000) a una sobrevida a 5 años de 76.3% (año 2005).

Basándonos en estas publicaciones, los datos a 5 años de SVG de nuestra población son muy similares a lo reportado. Sin embargo no es comparable con otros estudios publicados por lo heterogéneo de las poblaciones así como diferentes criterios de selección.

En nuestra evaluación las dos variables asociadas a SVG fueron la edad y el sokal. Ambas variables son factores pronósticos clásicos en esta patología, pero las publicaciones recientes minimizan su importancia pronostica. En cuanto a la edad, la misma si bien era una variable pronostica muy significativa en la era pre-imatinib, mantiene su importancia en la actualidad fundamentalmente en pacientes añosos (> 70 años) como elemento de peor pronostico (18).

A medida que la SVG de esta enfermedad se incremento con los nuevos ITK, la edad "añosa" pasa a tener un valor pronostico mayor así como el número de comorbilidades médicas asociadas; tal es así que las causas de muertes se vinculan actualmente a la edad y a las comorbilidades más que a la propia LMC (19).

En cuanto al score sokal existen trabajos posteriores al 2001 donde se pierde su significado pronóstico (20) sin embargo en nuestra población mantuvo su asociación histórica con sobrevida.

La sobrevida con la primera marca de imatinib, mostró asociación con la edad y el score sokal, siguiendo el comportamiento de la población total, pero no se asoció con la marca de imatinib recibida. Estos resultados están acorde con publicaciones internacionales (21-23).

Si bien la incidencia acumulada de RCC a los 12 meses (33%) es menor a lo reportado en el estudio IRIS (70%) y otras publicaciones, en el seguimiento a largo plazo los porcentajes son muy similares (24). A los cinco años, un 95.2 % de nuestra población presenta RCC; mientras que en el estudio IRIS a 5 años lo presenta un 91.4%

Esto podría explicarse por una limitante metodologica del estudio dado que solo se contó con el dato de RCC a los 12 meses en 59 tratamientos.

Los resultados de respuesta molecular son aun menos comparables a lo publicado, ya que existió un franco retraso en disponer de un primer dato de respuesta molecular.

El hecho de que el estudio cuantitativo bcr-abl estuviera disponible recién a partir del 2010, significo una limitante para lograr medir respuesta molecular entre las distintas marcas en iguales condiciones; tal es así que en los primeros años de cobertura con la marca Glivec e Imatin no se cuenta con este dato de forma cuantitativa.

En concordancia con esto todas las marcas de imatinib tienen medianas de tiempo en disponer de un primer dato de respuesta molecular muy diferentes, lo que relativiza los resultados en respuesta molecular entre el original y las copias.

En cuanto a los resultados en si mismos se obtuvo una RMC medida por escala internacional de un 2.4% y 51.2 % y una RMM de 5.2% y 70.1 % al año y 5 años respectivamente El estudio IRIS en el seguimiento de la cohorte a largo plazo (24) obtuvo una RMC de 1.3 % y 40.2% y de RMM de 50.2% y 88% al año y 5 años respectivamente. Sin embargo estudios de la vida real muestran resultados menos positivos como el realizado en Reino Unido (16) que mostró una RMC de 0.5 % a los 12 meses, y de 8.3 % a los 5 años y de RMM al año de 12.3% y a los 5 años de 50.1%.

Para interpretar correctamente esta comparación enfatizamos el retardo observado en disponer del primer dato de respuesta molecular (solo el 14.6% de los 316 tratamientos tenían dato de RM antes del año).

En cuanto al análisis multivariado no se identificaron factores asociados tanto a la respuesta citogenética completa como a la molecular completa y mayor. Estos resultados podrían interpretarse como que el principal factor explicativo es el tratamiento con imatinib en si mismo.

Con respecto al análisis de fallo de tratamiento nos interesa destacar que existen varias limitantes al momento de su interpretación, por un lado la forma en como se definió "fallo de tratamiento", que no es la forma recomendada por la European leukemia Net (5) y por otro lado la información faltante para definir nuestro criterio. En los primeros años de la cobertura, esta información se recogió en un formulario de "seguimiento" del cual no había un registro informatizado.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado nuestra población presentó un 28.8 % de fallos de tratamiento según nuestro criterio a lo largo de toda la evolución, cuando lo esperable según otros trabajos y siguiendo las definiciones clásicas de fallo de tratamiento es entre 15 y 25% entre los 6 y 18 meses (5/25). Los fallos de tratamiento no se asociaron con la marca de imatinib recibida tanto en el análisis univariado como multivariado. La única variable asociada a fallo de tratamiento fue el score sokal en el análisis multivariado.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, encontramos un porcentaje alto (54.2%) de pacientes con eventos adversos menores, pero solo en 5.3 % de los casos justificaron solicitud de cambio de fármaco, acorde con las distintas publicaciones (26-27). Los EA más frecuentes fueron los hematológicos, digestivos, y el edema superficial. Destacamos que no hubo diferencias significativas en cuanto al perfil de seguridad entre las distintas marcas de imatinib.

Los IsTK de segunda generación presentaron menor frecuencia de EA, y no mostraron diferencias entre ellos.

Dentro del análisis de los mismos, además de concluir que se trata de un tratamiento bien tolerado, cabe señalar que la normativa del FNR contempla la rotación entre IsTK frente a eventos adversos de entidad; por lo cual no creemos exista un subregistro de los mismos.

Como conclusiones finales podemos afirmar que el tratamiento con ISTK en LMC financiado por el FNR obtuvo resultados en supervivencia similar a los reportados, que los factores que se asocian a la misma fueron los clásicamente descritos (la edad y score sokal); y como principal aporte de la evaluación cabe destacar que no existieron diferencias en sobrevida, ni en fallo de tratamiento entre las distintas marcas de imatinib. Asimismo la incidencia acumulada de RCC fue similar entre las diferentes marcas y los resultados de respuesta molecular (completa y mayor) medidas por escala internacional tampoco encontró diferencias en el análisis multivariado. La interpretación de los análisis no ajustados se relativizan dada que la información disponible es heterogénea entre las diferentes marcas. Por otra parte se trata de tratamientos donde los eventos adversos, si bien frecuentes no son de entidad, destacando los perfiles de seguridad similares entre las diferentes marcas de imatinib y entre los ISTK de segunda generación.

Bibliografía:

1. Tratamiento de Leucemias y Gist con inhibidores de tirosinkinasa (ITK). www.fnr.gub.uy
2. Brian J. Druker, Moshe Talpaz; et al. Efficacy and Safety of a Especific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 14 · April 5, 2001
3. Verfaillie CM. Biology of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12(1):1.
4. Faderl S, Talpaz M, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164.
5. Baccarani M, Deininger M, et al. European leukemia Net recommendatios for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 BLOOD, 2013, Vol 122, N 6
6. NCCN Guidelines. Chronic Myeloid Leukemia. Version I.2019. August 2018.
7. O'Brien SG, Guilhot F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2003;348:994-1004
8. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leucemia: a population based study of patients diagnosed in Sweeden from 1973 to 2008. *J Clin Oncology* 2011; 29:25 14-20.
9. Muxi Martinez, Pablo Juan et al. Normativas para medicamentos de alto costo Experiencia del Fondo Nacional de Recursos con rituximab e imatinib: desarrollo, resultados e impacto en la asistencia médica en Uruguay. *Arch. Med Int* [online]. 2014, vol.36, n. suppl.1. Available from: <<http://www.scielo.edu.uy/scielo>
10. Lemos M, Kyritsis V " Clinical efficacy of generic imatinib" *j Oncol Pharm Practice* 2015, Vol 21 (I) 76-79
11. Islamagic, E., Hasic, A., Kurtovic, S., Suljovic Hadzimesic, E., Mehinovic, L., Kozaric, M., & Kurtovic-Kozaric, A. (2017). The Efficacy of Generic Imatinib as First- and Second-line Therapy: 3-Year Follow-up of Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 17(4), 238-240.
12. Malkan U, Aksu S, et al. Generic Imatinib Mesylate is as effective as Original Glivec in the Clinical Management of CML. *International Journal of Hematology and Oncology*. Number 4, Vol 25, 2015

13. Soysal T, Eskazan AE. Generics in chronic myeloid leukemia: current arguments for and against and the established evidence. *Expert Rev Hematol* 7: 697-699, 2014.
14. Chow KU, Luxembourg B, Seifried E, Bonig H. Spleen size is significantly influenced by body height and sex: Establishment of normal values for spleen size at US with a cohort of 1200 healthy individuals. *Radiology* Apr;279(1):306-13, 2016
15. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, et al. Multicenter Independent Assessment of Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated With Imatinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:553-561
16. Lavallade H, Apperley J, et al. Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained Responses in an Intention-to-Treat Analysis. *J Clin Oncol* 26:3358-3363, 2008 by American Society of Clinical Oncology
17. Brunner A, Campigotto F, et al. Trends in All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer*. 2013 Jul 15;119(14):2620-9
18. Kantarjian H, O'Brien S, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *BLOOD*, 1 March 2012 _ Vol 119, N 9.
19. Saubele S, Kraun M, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *BLOOD*, 2 July 2015, Vol 126, N 1
20. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-799.
21. Danthala M, Gundeti, et al. Generic Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia: Survival of the Cheapest. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Jul;17(7):457-462
22. Entasoltan B, Bekadja M.A, et al. Outcome of Frontline Treatment with "Generic" Imatinib In Adult Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Algerian Population: A Multicenter Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017, 9(1): e2017062
23. Eskazan Ahmet Emre, Sadri S, et al. Outcomes of Chronic Myeloid Leukemia Patients With Early Molecular Response at 3 and 6 Months: A Comparative Analysis of Generic Imatinib and Glivec. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leucemia*. March 2017. Vol 17, pag 804-811.
24. Hochhaus A, Larson A, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leucemia. *N Engl J Med*. 2017 March 09; 376(10): 917-927. doi: 10.1056/NEJMoa1609324

- 25.** Shah N. Medical management of CML. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:371-5
- 26.** Steegmann JL, Baccarani M et al. European Leukemia Net recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016; 30(8):1648.
- 27.** Efficace F, Baccarani M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. Blood. 2011; 118(17):4554.



11. Evaluación del programa de tabaquismo del FNR

Autores:

Dra. Elba Esteves, Mag. Biol. Gustavo Saona,
Lic. Enf. Marcela Baldizzoni, Lic. Enf. Isabel Wald,
Lic. TS. Natalia Rey, Dra. Ps. Tania Palacio

Página web del Fondo Nacional de Recursos

2020

Evaluación del programa de tabaquismo del FNR

Objetivos

General:

Evaluar el funcionamiento global del Programa de Tratamiento del Tabaquismo del Fondo Nacional de Recursos (FNR).

Específicos:

Describir la población asistida en el Programa de Tratamiento del Tabaquismo del FNR. Evaluar desempeño del proceso asistencial.

Evaluar resultados asistenciales a corto y mediano plazo de la población objetivo.

Población

Pacientes asistidos en todas las Unidades de Tabaquismo externas (TABE) e interna (TABI) del FNR, con fecha de ingreso entre el 1° de abril de 2016 y el 31 de marzo de 2017.

Se consideraron todos los controles durante el primer año de tratamiento. El seguimiento de la población, por vía telefónica, se realizó a los 15 meses de haber ingresado al programa, las llamadas se realizaron hasta el 31 de agosto de 2018.

VARIABLES

Para la descripción de la población se consideraron variables demográficas, socio-económicas y de consumo de tabaco: **edad, sexo, procedencia departamental, sector de salud en el que se asiste, nivel educativo, ocupación, edad de inicio del consumo de tabaco, consumo al ingreso al programa y consumo máximo.**

Variables de proceso:

- **número de controles** a los que asistió cada paciente de la población seleccionada luego de la entrevista inicial, se consideró el lapso de 12 meses posteriores al ingreso en el programa.
- **tiempo de tratamiento:** tiempo en días entre la entrevista inicial y el último controla los 12 meses, excluyendo los lapsos entre controles mayores a 30 días.
- **uso de medicamentos** durante el tratamiento: % de pacientes que recibieron algún tipo de apoyo farmacológico durante el tiempo de tratamiento.
- **tipo de tratamiento farmacológico:** % de pacientes que usó terapia de reemplazo de nicotina (TRN) en forma de chicles de nicotina, bupropión (BPN) o ambos en el lapso de estudio.

Las variables de resultados definidas fueron:

- **abstinencia puntual:** % de pacientes que logró por lo menos 7 días consecutivos sin fumar en algún momento del tratamiento.
- **abstinencia puntual 15 meses:** % de pacientes que estaban sin fumar a los 15 meses de haber ingresado al programa.
- **tiempo de abstinencia mantenida:** media de tiempo de abstinencia de los pacientes que estaban sin fumar a los 15 meses de iniciado el tratamiento.
- **abstinencia mantenida por 6 meses:** % de pacientes que estaban sin fumar a los 15 meses del ingreso y han logrado 6 meses o más de abstinencia mantenida.
- **abstinencia mantenida por 12 meses:** % de pacientes que estaban sin fumar a los 15 meses del ingreso y han logrado 12 meses o más de abstinencia mantenida.

Muestra

La muestra se seleccionó entre los pacientes con inicio de tratamiento desde el 1° de abril 2016 a 31 de marzo 2017, una población de 1329 individuos.

Se tomó una muestra aleatoria estratificada por las siguientes variables: sexo, unidad de tabaquismo (TABE o TABI), uso de medicamentos (sí o no) y número de controles (sin controles, mayor o menor de 3 al mes de tratamiento, la muestra se seleccionó en junio 2017).

Se seleccionaron al azar para la muestra 452 pacientes y fueron contactados 394, correspondiendo al 87,2% de la muestra objetivo.

Resultados

Ingresaron 1329 pacientes en el período de estudio (TABE 1171 y TABI 158), de los cuales 966 (72,7%; TABE 833y TABI 133) asistieron a controles en el primer año (363 tuvieron solo el contacto de ingreso en el año de seguimiento).

En el período estudiado (1 de abril de 2016 al 30 de junio de 2017) asistieron a controles 2194 pacientes y se realizaron un total de 11355 controles. El total de consultas, sumando los 1329 inicios, fue de 12684.

La tabla 1 muestra las características demográficas y datos de consumo de la población y de la muestra. Se observó diferencias significativas en la proporción de los subsectores de cobertura de salud, en el consumo de tabaco al inicio del programa y consumo máximo entre la población y la muestra contactada (Tabla 1).

Las diferencias en los indicadores de consumo de tabaco entre la población y la muestra indican que los resultados se deben interpretar con precaución. La intensidad de consumo es levemente inferior en la muestra con un consumo promedio de dos cigarrillos menos al día.

Tabla 1. Descripción de población (N= 1329) y muestra contactada (n= 394). Los resultados de la muestra se encuentran analizados para un muestreo estratificado.

Variable	Población	Muestra	Valor-p ^(e)
Sexo Femenino ^(a)	55,5% (737)	56,8% (224)	0,612
Edad ^(b)	48,0 (15,0 -83,0)	48,0 (17,0 -75,0)	0,964
Femenino	48,1 (17,0 -83,0)	48,5 (20,0 -75,0)	0,613
Masculino	47,9 (15,0 -83,0)	47,4 (17,0 -70,0)	0,624
Procedencia ^(a) :			
Montevideo	47,3%(629)	46,2%(182)	0,687
Interior	52,7%(700)	53,8%(212)	
Cobertura de Salud:			
Sector Público	42,6%(566)	35,5%(140)	0,005
Sector Privado	57,4%(763)	64,5%(254)	
Edad de inicio ^(b)	16,2 (5,0 -60,0)	16,0 (6,0 -40,0)	0,225
Femenino	16,6 (5,0 -60,0)	16,1 (6,0 -35,0)	0,089
Masculino	15,7 (6,0 -55,0)	15,7 (6,0 -40)	1,000
Ocupación ^(a) :			
Trabajo formal	55,5%(738)	56,9% (224)	0,922
Trabajo informal	10,7%(142)	10,9%(43)	
Desocupado	13,0%(173)	11,4%(45)	
Jubilado o pensionista	19,3%(256)	19,3%(76)	
Sin dato	1,5% (20)	1,5% (6)	
Nivel de instrucción ^(a)	22,3 % (296)	21,6% (85)	0,942
Primaria Secundaria Terciaria	56,4 % (749)	57,9% (228)	
Sin dato	19,0 % (253)	18,8% (74)	
	2.3 % (31)	1.8% (7)	

Variable	Población	Muestra	Valor-p ^(a)
Consumo al ingreso ^(c)	19,5 (0 -99)	17,2 (0 -60)	<0,001
Femenino	18,6 (0 -99)	16,2 (0 -60)	<0,001
Masculino	20,6 (0 -60)	18,6 (0 -80)	0,025
Consumo máximo ^(d)	33,4(1-120)	31,6 (4 -99)	0,027
Femenino	30.8 (1 -99)	28,4 (5 -99)	0,580
Masculino	36.6 (4 - 120)	35,9 (4 -90)	0,012

(a) porcentaje (n° decasos).

(b) media (mínimo - máximo) enaños.

(c) media (mínimo - máximo) número de cigarros/ día fumados al ingreso al programa.

(d) media (mínimo - máximo) número de cigarros/ día máximo que ha consumo alguna vez en su vida.

(e) resultado del test de Chi-cuadrado o test de Student según corresponda y se consideró significativo los valores-p menores o iguales a 0,05.

Indicadores de proceso

Número de controles

Hubo 966 pacientes que concurren a control luego de su entrevista inicial. El número de controles promedio dentro del primer año del ingreso al programa fue 5,3 (min.= 1, máx.= 50), sin una diferencia significativa ($p= 1,00$) entre hombres y mujeres. El 50% de la población concurre a 3 controles (Percentil25= 1; Percentil75=7).

La evidencia muestra que se requiere por lo menos 3 controles luego de la entrevista inicial para lograr una intervención efectiva, el 41,5% de la población total alcanzó este objetivo. Entre quienes asistieron a controles 57,1% alcanzaron esta meta. La tabla 2 no muestra diferencias significativas ($p > 0,05$) entre sexos para la adhesión al tratamiento.

Tabla 2. Número de controles por sexo.

	% Hombres (n=592)	% Mujeres (n=737)	% Total (n=1329)
Sin controles	27,9	26,9	27,3
< 3 controles	30,2	31,9	31,2
3 controles o más	41,9	41,2	41,5
Total	100	100	100

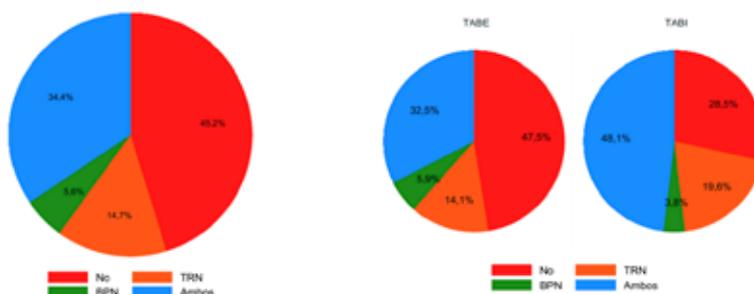
Tiempo de tratamiento

El tiempo promedio de tratamiento en el primer año fue 56,6 días (DE=61,3; mín= 1,0 y máx= 364,0) entre la entrevista inicial y el último control, excluyendo quienes no asistieron a ningún control y los lapsos entre controles mayores a 30 días. No se observó diferencias entre sexos ($p= 0,682$) pero si ($p= 0,007$) entre los sub-grupos TABE (media= 55,8; mín= 1,0; máx=364,0) y TABI (media= 61,8; mín=1,0; máx= 261,0).

Tratamiento farmacológico

El 55,5% de los pacientes (738/1329) recibieron tratamiento farmacológico, la distribución de las diversas formas terapéuticas se muestran en la siguiente gráfica.

Gráfico 1. Distribución de los medicamentos indicados



TRN: Terapia de reemplazo nicotínico, BPN: Bupropión

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) en el uso de medicamentos entre los sub-grupos del programa, pero no entre sexos ($p = 0,675$).

El tiempo de uso de los diversos fármacos tuvo una media de 56,2 días (mín= 1,0; máx= 337,0) para TRN y 59,2 días (mín= 1,0; máx= 337,0) para BPN. No se observaron diferencias significativas en los tiempos de uso de TRN o BPN entre sub-grupos del programa ($p > 0,05$) o entre sexos ($p > 0,05$).

Indicadores de resultados

Abstinencia puntual

En los pacientes que ingresaron al programa de tabaquismo la abstinencia puntual (7 días en algún momento) fue del 27,2% (IC95%= 24,9 - 29,7). Dicho indicador varió significativamente ($p = 0,002$) entre el sub-grupo externo 25,9% (IC95%= 23,5 - 28,5) y el interno 37,3% (IC95%= 30,2 - 45,1).

El 37,4% de los pacientes que asistieron a controles, lograron abstinencia puntual (7 días) en algún momento del tiempo de control (Tabla 3). Este porcentaje es progresivamente creciente de acuerdo al número de controles a los que asistieron. La tabla 3 muestra el porcentaje de abstinencia puntual en los pacientes que asistieron a controles evidenciando una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre quienes asistieron a más o menos de 3 controles.

Tabla 3. Abstinencia puntual según número de controles en el primer año.

Abstinencia puntual	N	Estimación puntual (%)	IC 95%
< 3 controles (n= 414)	58	14,0	11,0 - 17,7
3 controles o más (n= 552)	303	54,9	50,7 - 59,0
Total (n= 966)	361	37,4	34,4 - 40,5

Si bien la estimación de abstinencia puntual del programa de tabaquismo interno supera en un 8,1% la del tabaquismo externo, la diferencia no es significativa ($p= 0,073$) en pacientes que asistieron al menos a un control (Tabla 4).

Tabla 4. Abstinencia puntual según sub-grupo del programa de tabaquismo del FNR en pacientes que asistieron a controles en el primer año.

Abstinencia puntual	N	Estimación puntual (%)	IC 95%
TABE (n= 833)	302	36,3	33,1 - 39,6
TABI (n= 133)	52	44,4	36,2 - 52,8
Total (n= 966)	361	37,4	34,4 - 40,5

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar la asociación entre distintos factores (demográficos, intensidad del consumo o de la adherencia al programa) y la abstinencia puntual, los resultados se presentan en la tabla 5. Se debe tener en cuenta en la lectura del OR, que el evento es la abstinencia puntual, por tanto un valor mayor a 1 indica un factor predisponente para lograr el objetivo y un valor menor a 1 será al contrario.

Un mayor consumo máximo de cigarrillos resultó ser un obstáculo para lograr la abstinencia puntual, mientras que un mayor número de controles o el uso de medicamentos fueron factores favorecedores de la abstinencia (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis de asociación mediante regresión logística binaria, entre la abstinencia puntual y algunos factores demográficos, marcadores de intensidad del consumo y de adherencia al programa.

VARIABLES	OR	IC95%	Valor p
Sexo Femenino	0,87	0,64 - 1,17	0,346
Edad	1,00	0,99 - 1,01	0,563
Edad IC	0,99	0,96 - 1,03	0,688
Consumo Máximo	0,98	0,97 - 0,99	<0,001
sub-grupo TABI	0,97	0,65 - 1,46	0,884
Controles > 3	6,38	4,49 - 9,08	<0,001
Medicación	1,60	1,05 - 2,44	0,028

Dado que se observaron diferencias significativas entre las características de la muestra y de la población evaluada se consideró apropiado contrastar la estimación de la abstinencia puntual en algún momento del tratamiento, con el valor poblacional 27,2%. La estimación fue 29,2% con un intervalo de confianza al 95% de 25,9 a 32,7%. En tanto la estimación por intervalo de confianza contiene al valor puntual de la población se considera que es aceptable en su nivel de representatividad.

Abstinencia puntal a los 15 meses del ingreso

Como primer indicador de resultado a largo plazo se estimó, mediante la muestra, que un 26,8% de los pacientes estaban sin fumar (abstinencia puntual de 7 días) a 15 meses del ingreso al programa. Este porcentaje también fue incrementando en relación al número de controles, en este caso se consideraron también los pacientes que no asistieron a ningún control.

A partir de 3 controles o más se observa un incremento significativo ($p < 0,001$) de la abstinencia puntual (Tabla 6).

Tabla 6. Abstinencia puntual a los 15 meses en la muestra según número de controles. El grupo “<3 controles” incluye pacientes que sólo concurren a la entrevista inicial.

Abstinencia a los 15 meses	Estimación puntual (%)	IC 95%
< 3 controles (n= 221)	20,6	16,3 - 25,7
3 controles o más (n= 173)	36,0	30,2 - 42,3
Total (n= 394)	26,8	23,2 - 30,7

Se observaron diferencias significativas ($p = 0,011$) en la abstinencia puntual a 15 meses entre los sub-grupos del programa (Tabla 7).

Tabla 7. Abstinencia puntual a los 15 meses en la muestra según sub-grupo del programa.

Abstinencia a los 15 meses	Estimación puntual (%)	IC 95%
TABE (n= 332)	25,3	21,5 - 29,5
TABI (n= 62)	37,9	28,9 - 47,8
Total (n= 394)	26,8	23,2 - 30,7

El tiempo promedio de abstinencia en los pacientes que estaban sin fumar a los 15 meses del ingreso al programa fue de 379,6 días (IC95%= 347,5 - 411,7).

Abstinencia mantenida

Dada la elevada probabilidad de recaída en esta adicción, es importante medir la abstinencia mantenida. El 21,9% y 17,0% de la población lograron abstinencia mantenida por 6 y 12 meses respectivamente.

Cuando se considera el número de controles a los que asistió cada paciente, nuevamente la diferencia es estadísticamente significativa, como lo muestra la tabla 8 ($p < 0,001$) y 9 ($p < 0,001$).

Tabla 8. Abstinencia mantenida por 6 meses según número de controles. El grupo '**< 3 controles**' incluye pacientes que sólo concurren a la entrevista inicial.

Abstinencia mantenida 6 m	Estimación puntual (%)	IC 95%
< 3 controles (n= 221)	16,5	12,6 - 21,2
3 controles o más (n= 173)	30,1	24,5 - 36,2
Total (n= 394)	21,9	18,6 - 25,7

Tabla 9. Abstinencia mantenida por 12 meses según número de controles. El grupo '**< 3 controles**' incluye pacientes que sólo concurren a la entrevista inicial.

Abstinencia mantenida 12 m	Estimación puntual (%)	IC 95%
< 3 controles (n= 221)	10,3	7,2 - 14,4
3 controles o más (n= 173)	27,1	21,8 - 33,1
Total (n= 394)	17,0	14,1 - 20,4

Cuando se considera el sub-grupo del programa nuevamente la diferencia es estadísticamente significativa, como lo muestra la tabla 10 ($p < 0,031$) y 11 ($p < 0,032$).

Tabla 10. Abstinencia mantenida por 6 meses según sub-grupo del programa.

Abstinencia mantenida 6 m	Estimación puntual (%)	IC 95%
TABE (n= 332)	20,7	17,2 - 24,8
TABI (n= 62)	31,0	22,5 - 41,0
Total (n= 394)	21,9	18,6 - 25,7

Tabla 11. Abstinencia mantenida por 12 meses según sub-grupo del programa.

Abstinencia mantenida 12 m	Estimación puntual (%)	IC 95%
TABE (n= 332)	16,0	12,8 - 19,6
TABI (n= 62)	25,1	17,5 - 34,6
Total (n= 394)	17,0	14,1 - 20,4

Discusión

Este estudio analiza los datos registrados por los profesionales a cargo de las Unidades de Tratamiento de Tabaquismo que integran el Programa del Fondo Nacional de Recursos, la población está constituida por el total de personas registradas en dichas unidades. Cabe destacar que según otro análisis realizado en la población ingresada en el año 2017, considerando la prevalencia nacional de consumo de tabaco del mismo año, 1 de cada 286 fumadores

consultó en el Programa del FNR¹. Es levemente mayor el número de mujeres que solicitan ayuda (55,5%), la edad media es 48 años, sin diferencia por sexo. Más de la mitad de la población tiene trabajo fijo y nivel secundario de educación curricular. Este perfil se ha reiterado en las sucesivas evaluaciones del programa desde su inicio en 2004.

El consumo promedio al ingreso es 19,5 cpd con una leve diferencia por sexo (F - 18,6 y M - 20,6). El promedio de consumo máximo fue 33,4cpd, siendo mayor entre los hombres (F - 30,8 y M - 36,6). La población asistida tiene mayor consumo que el promedio de la población general 15,2 cpd (F - 13,4 y M - 16,7)². Si bien no tenemos un indicador específico de dependencia nicotínica, considerando la intensidad del consumo como un componente de la misma, podríamos inferir que quienes consultan tiene mayor dependencia que el promedio de la población general.

Se analiza un registro clínico que no constituye una historia clínica completa, por lo tanto los indicadores se elaboraron en base a los datos existentes, consideramos necesario agregar variables que permitan identificar el grado de dependencia física y algún tipo de medición de la motivación de la población para una mejor caracterización de la misma.

Ingresaron 1329 pacientes en el período de estudio, 27,3% de la población no tuvo controles luego de la entrevista inicial y 42,9 % de quienes concurren a algún control no alcanzaron a completar 3 controles. Es frecuente una alta tasa de abandono en el tratamiento de una adicción, se puede atribuir a diversos factores: alta dependencia, baja motivación para el cambio, influencia de factores externos imprevistos y dificultad para la recaptación del paciente por parte del equipo asistencial, entre otros. También es posible que la gratuidad del tratamiento facilite que algunas personas se acerquen para conocer la propuesta, sin estar realmente preparados para el proceso de cesación.

La gratuidad del tratamiento tiene por otra parte un impacto positivo en el tiempo promedio de tratamiento 56,6 días y el alto porcentaje de pacientes que recibió tratamiento farmacológico, 55,5%, considerando el total de la población. Tanto el tiempo de permanencia en el programa como el uso de medicamentos específicos para tratar el tabaquismo, son indicadores de buenas prácticas y mejores resultados³.

La regresión logística realizada para determinar las características de la población relacionadas con el éxito del tratamiento, mostró que la edad, el sexo ni la edad de inicio del consumo fueron determinantes en esta población. Por otro lado, tuvieron más probabilidad de lograr abstinencia puntual quienes tenían menor consumo máximo, concurren a más de 3 controles y recibieron tratamiento farmacológico. Esta asociación es coherente con la amplia evidencia de mayor éxito en el tratamiento en las personas con mayor adhesión al mismo y uso de apoyo farmacológico sumado al apoyo conductual^{4,6}.

Se ha demostrado que la efectividad de la intervención aumenta a medida que aumenta la intensidad de la misma, en número de controles y tiempo de duración del contacto. Se considera que el número mínimo necesario para una intervención efectiva es 3 controles, de por lo menos 10 minutos, luego de la entrevista inicial^{4,5,7}. El 41,5% de la población alcanzó

dicho nivel de efectividad de la intervención. Tanto los indicadores de abstinencia puntual como los de abstinencia mantenida mostraron diferencia ampliamente significativa entre las personas que adhirieron mínimamente al tratamiento y quiénes no, confirmando lo mostrado en la literatura referente al número de controles mínimo necesario para lograr una intervención efectiva.

En este estudio no se demostró diferencia significativa en la adherencia al tratamiento entre hombres y mujeres, tampoco en los resultados asistenciales. Si bien es frecuente la percepción de los profesionales que trabajan en el tratamiento del tabaquismo que las mujeres tienen más dificultad en alcanzar y sostener la abstinencia, no existe evidencia firme al respecto, hay trabajos con resultados en ambos sentidos⁸.

Es imprescindible definir indicadores de resultados a mediano plazo, 6 y 12 meses, dado que se está evaluando el tratamiento de una adicción, por lo que la probabilidad de recaída luego de lograda la abstinencia es alta. Se estima que entre 50 y 75% de los fumadores que dejaron de fumar en el marco de un programa de tratamiento, recaen en el siguiente año⁹. La evaluación de diversas intervenciones para prevenir la recaída ha tenido bajos niveles de evidencia de efectividad¹⁰.

Los indicadores de resultados, mostraron diferencias entre los programas interno y externo del FNR. La principal diferencia radica en que el programa externo está integrado por un conjunto de 62 unidades de tabaquismo, con profesionales con distinto nivel de experiencia, la mayoría con dedicación compartida con otras responsabilidades, diversidad de posibilidades en el uso de herramientas complementarias al tratamiento, como interconsulta con otras disciplinas, seguimiento telefónico, apoyo administrativo, todos factores que influyen en la adherencia al tratamiento y por lo tanto en los resultados. Por otro lado el equipo asistencial del FNR es un equipo multidisciplinario consolidado con amplia dedicación a la unidad de tabaquismo, con infraestructura y apoyo administrativo para su funcionamiento. Esto demuestra la importancia de contar con un equipo multidisciplinario dedicado a la unidad de tabaquismo con infraestructura adecuada a las necesidades del programa y apoyo logístico institucional.

Con respecto al éxito del tratamiento, el criterio más estricto para su definición incluye el tiempo de abstinencia sostenida por al menos 6 meses y la confirmación biológica de la misma, dosificación de monóxido de carbono en aire espirado, por ejemplo. En este estudio se aplicó el criterio temporal más estricto, la abstinencia continuada por 12 meses. Sin embargo no fue posible agregar el componente de confirmación biológica, ya que el control a largo plazo se realizó con autoreporte telefónico. Cabe destacar que en nuestro país aún hay muchas Unidades de Tabaquismo que no cuentan con Dosificador de Monóxido de Carbono.

Finalmente podemos considerar que los resultados obtenidos en el Programa, en cuando a abstinencia sostenida, son similares a algunos porcentajes reportados e inferiores a otros¹¹⁻¹³. Es de destacar que es muy difícil encontrar publicaciones de registros nacionales comparables a este trabajo.

Es necesario identificar factores que pueden mejorar los resultados globales del Programa. Este estudio aporta información sobre la necesidad de aumentar la adherencia al tratamiento. La misma es un fenómeno multifactorial, en el que intervienen factores del paciente, del equipo asistencial y del Sistema de Salud, y multidimensional en el que intervienen componentes biológicos, psicológicos y sociales.

Conclusiones

Este estudio realizado sobre datos de un registro clínico nacional permite sacar conclusiones sobre las características de la población asistida, los principales factores vinculados al éxito del tratamiento, e identificar necesidades de mejoras en los datos registrados.

Los factores vinculados a mejores resultados, con amplia demostración en la bibliografía, fueron la mayor adherencia al tratamiento y la intervención combinada, conductual y farmacológica.

El análisis por sub-grupos de programa sugiere que la mayor adherencia se relaciona con: integración multidisciplinaria amplia de un equipo de salud consolidado, con profesionales específicamente capacitados, brindando tratamiento basado en evidencias, multicomponente, con infraestructura adecuada, apoyo administrativo y compromiso institucional.

Referencias

1. Esteves E, Saona G. Accesibilidad al programa de tratamiento de tabaquismo del FNR. Diagnóstico de situación. 2017. Presentado en el 3er. Congreso Uruguayo Tabaco o Salud, Piriápolis. 2019. (no publicado)
2. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Centro para el Control de Enfermedades y Prevención, Ministerio de Salud Pública de Uruguay, Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos 2017 (Global Adult Tobacco Survey). Uruguay. 2019.
3. Llambí L, Esteves E, Blanco L, Barros M, Parodi C, Goja B. Factores predictores de éxito en el tratamiento del tabaquismo. Rev. Méd. Urug. 2008.24;2.
4. Fiore M, Bailey W, Cohen S, Dorfman S, Goldstein M, Gritz E, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. 2000.
5. Lancaster T, Stead L. Individual behavioural counselling for smoking cessation Cochrane Database Syst Rev . 2017 Mar 31;3(3):CD001292.
6. Stead L, Koilpillai P, Fanshawe T, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3.

7. Ministerio de Salud Pública. Guía Nacional para el Abordaje del Tabaquismo. Uruguay.2009
8. Úrsula Martínez U, Fernández del Río E, López-Durán A , Rodríguez-Cano R, Martínez-Vispo C, Becoña E. La recaída en fumadores que dejan de fumar con un tratamiento psicológico: ¿una cuestión de sexo? Acción psicol; 13, 1.2016
9. Quesada M, Carreras J, Sánchez L. Recaída en el abandono del consumo de tabaco: una revisión. Adicciones; 14, 1.2002
10. Livingstone-Banks J, Norris E, Hartmann-Boyce J, West R, Jarvis M, Hajek P. Relapse prevention interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.:CD003999.
11. Poulsen P, Spillemoser H, Nielsen G, Hergel L, Wedell-Wedellsborg D, Strand M, Ringbæk T. Real-life effectiveness of smoking-cessation treatments in general practice clinics in Denmark. The Escape Smoke project. Respiratory Medicine. 2015. 109;218-227
12. Rasmussen M, Fernández E, Tønnesen H. Effectiveness of the Gold Standard Programme compared with other smoking cessation interventions in Denmark: a cohort study. BMJ Open 2017;7:e013553.
13. Nerín I, Novella P, Beamonte A, Gargallo P, Jiménez-Muro A, Marqueta A. Resultados del tratamiento del tabaquismo en una unidad especializada. Arch Bronconeumol.2007;43(12):669-73

40 FONDO
NACIONAL
DE RECURSOS