

Tratamiento de la infertilidad asociada a hiperprolactinemia.

Análisis de costo-efectividad en una población asegurada del ISSSTE

MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZÁLEZ,^a FERNANDO DIEZ CANSECO LÓPEZ,^b
GABRIELA VEGA HERNÁNDEZ,^c RUTH ENID RIVAS BOCANEGRA,^c LEÓN ZAPATA SÁNCHEZ,^c
GABRIELA DÁVILA LOAIZA,^d DR. JOAQUÍN MOULD QUEVEDO^e

RESUMEN

Introducción: Una de las causas de infertilidad en mujeres es la hiperprolactinemia.

Objetivo: Estimar el costo efectividad de cabergolina, bromocriptina y terapia alternada, en el tratamiento de mujeres con hiperprolactinemia que desean embarazarse.

Material y Método: Se determinó el algoritmo terapéutico y el uso de recursos médicos en pacientes con hiperprolactinemia con deseo de embarazarse, a partir de la revisión de expedientes clínicos del Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE. La medida de efectividad utilizada fue el porcentaje de pacientes que lograron embarazarse considerando un horizonte temporal de 31 meses. Se realizó una simulación de mil pacientes para obtener las razones de costo efectividad promedio e incremental.

Resultados: Las razones de costo efectividad promedio en pesos mexicanos (MXP) fueron: MXP \$109,802, MXP \$136,239 y MXP \$164,902 para la terapia alternada, la monoterapia con cabergolina y terapia con bromocriptina, respectivamente. En cuanto a la razón de costo-efectividad incremental, tomando como base la terapia con bromocriptina, las razones fueron: MXP \$25,663 y MXP \$80,685 para terapia alternada y cabergolina, respectivamente.

Conclusión: La terapia alternada es la opción más costo efectiva en comparación con el resto de las alternativas consideradas para el tratamiento de pacientes con hiperprolactinemia y desean embarazarse.

PALABRAS GUÍA: Hiperprolactinemia, cabergolina, embarazo, costo-efectividad, bromocriptina.

^a Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE.

^b Investigador del Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE

^c Grupo de Investigación Guía Mark.

^d Directora de Investigación Clínica, Pfizer México.

^e Gerente de Farmacoeconomía, Pfizer México.

Correspondencia:

Dr. Fernando Diez Canseco López

Celaya No. 26 Local 2,

Col. Hipódromo Condasa,

Deleg. Cuauhtémoc, México, D.F.

C.P. 06100, Tel.: 1998-9018,

Fax: 1998-9020

Correo electrónico: contactenos@guiamark.com

Recibido: 29 de octubre de 2007.

Aceptado: 9 de enero de 2008.

INTRODUCCIÓN

La hiperprolactinemia es una condición mórbida en la cual el nivel de prolactina plasmática se encuentra por encima de 25 ng/mL, en mujeres no embarazadas o en estado de lactancia. Entre las causas más frecuentes de esta alteración se encuentra la presencia de microadenomas secretores de prolactina;¹ lo que puede manifestarse clínicamente con la presencia de oligomenorrea, amenorrea, y dificultad para lograr el embarazo.^{1,2} Adicionalmente, la hiperprolactinemia puede

conducir a la disminución de la densidad mineral ósea.^{1,3,4}

La opción terapéutica de elección para el tratamiento de la hiperprolactinemia son los agonistas de dopamina.⁵ El tratamiento suele ser prolongado, pudiendo durar entre cinco a seis años¹ y, en el caso de mujeres que desean embarazarse, el uso del medicamento debe continuarse hasta conseguir el control del prolactinoma y restablecerse la fertilidad.

En la mayoría de los ensayos clínicos con agonistas dopaminérgicos el resultado primario de la evaluación es la normalización de los niveles de prolactina, por lo que hay pocos reportes respecto al éxito del tratamiento con estos agentes en lograr un embarazo. De acuerdo con el Midland Therapeutic Review & Advisory Comité del Reino Unido, la efectividad del tratamiento de hiperprolactinemia, definida como la ocurrencia de al menos dos ciclos menstruales normales consecutivos, con evidencia bioquímica de ovulación en al menos uno de ellos, se alcanzó en 72% de la pacientes tratadas con cabergolina (0.5 mg dos veces por semana) y 52% de las pacientes tratadas con bromocriptina (5 mg diarios) (diferencia de 20%, IC 95%: 11-28%).⁶ Esto sugiere que la efectividad de cabergolina para restablecer la fertilidad es mayor; sin embargo, la existencia de poca evidencia clínica en su seguridad durante el embarazo,⁷ así como su costo, han limitado su uso en la consecución de este objetivo.

Si bien se ha demostrado que la bromocriptina no se asocia con efectos teratógenos, alteraciones en el crecimiento fetal o riesgo de aborto, y no se han reportado estos riesgos con otros agonistas de dopamina, se recomienda la interrupción del tratamiento farmacológico una vez que se ha conseguido el embarazo. Esto es así, sobre todo, en mujeres con microadenomas,^{3,8} en quienes el riesgo de que el tumor aumente de tamaño durante el embarazo es menor a 3%.⁹

Con base en lo anterior, se llevó a cabo un estudio farmacoeconómico para comparar la efectividad y los costos entre los tratamientos con cabergolina, bromocriptina y terapia alternada (pacientes que no responden favorablemente al tratamiento con bromocriptina y cambian al tratamiento con cabergolina, donde la “no

respuesta” a bromocriptina se definió como la no disminución del nivel de prolactina, menor a 25 ng/mL, después de un periodo de tratamiento de 24 meses) en mujeres con infertilidad asociada a hiperprolactinemia que reciben atención médica en un hospital de concentración.

MATERIAL Y MÉTODO

Para desarrollar el modelo económico de costo-efectividad, se realizó una revisión sistemática de la literatura respecto al tratamiento de la hiperprolactinemia, y un estudio retrospectivo de expedientes clínicos del Servicio de Endocrinología del Hospital 20 de Noviembre de la Ciudad de México del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

La revisión de literatura se realizó para artículos en idioma inglés o español, publicados durante el periodo 1996-2006, utilizando como palabras clave para la búsqueda: bromocriptina, cabergolina, hiperprolactinemia, e infertilidad, en las bases de datos Medline, Scielo, Lilacs e Imbiomed; a partir de la cual se seleccionaron 20 artículos, 14 de los cuales se incluyeron como referencia en el texto.

Efectividad

La efectividad de cada tratamiento se determinó con base en el porcentaje de pacientes que lograron embarazarse considerando un horizonte temporal de 31 meses.

Así, en el algoritmo de tratamiento, la efectividad se estimó como la probabilidad de que la paciente redujera el nivel de prolactina a menos de 25 ng/mL (respuesta al tratamiento) y que logrará embarazarse.

Para determinar el porcentaje de pacientes con hiperprolactinemia que reducen sus niveles de prolactina (responden al tratamiento) se realizó una revisión sistemática y análisis crítico de ensayos clínicos de fármacos para el tratamiento de la hiperprolactinemia. De esta selección se eligieron los estudios de Colao 1997,¹⁰ Di Sarno 2000, Di Sarno 2001,^{11,12} De Luis,¹³ y Sabuncu;¹⁴ los cuales contemplan población masculina y femenina, pero se ha observado que el porcentaje de respuesta favorable es similar para ambos géneros. El primero de estos estudios



es el único ensayo que compara directamente los efectos de cabergolina (0.5 mg dos veces por semana) y bromocriptina (5-7.5 mg/día). Cabe mencionar que ninguno de los artículos anteriores describe si las pacientes tenían deseo de embarazo o no, y ante la falta de literatura disponible sobre este punto en particular con estos medicamentos, se asumió que el comportamiento de las mujeres con hiperprolactinemia secundaria a microadenoma con deseo de embarazo es igual al comportamiento de las pacientes descritas en los ensayos antes mencionados.

La efectividad reportada para cabergolina (0.5 mg dos veces por semana) en la normalización de los niveles de prolactina sérica en pacientes con microadenoma es de 90%, considerando seguimientos de 12 semanas,^{13,14} y 24 meses.¹² El tratamiento con bromocriptina (5-7.5 mg/día), por su parte, consiguió la normalización de la prolactina sérica en 56.8% de los pacientes con microadenoma, en un seguimiento de 24 meses.¹²

Se ha reportado una disminución más rápida de los niveles de prolactina en pacientes tratadas con cabergolina en comparación con las que reciben bromocriptina.¹⁴

Por su parte, Colao y cols.¹⁰ describen una cohorte de pacientes resistentes a bromocriptina, los cuales fueron tratados con cabergolina con una dosis promedio de 0.8125 mg por semana y en pacientes con presencia de microadenoma, en quienes se logra la normalización de los niveles séricos de prolactina en 100%.

Costos

Para el cálculo de los costos asociados a cada estado de salud, se utilizó la técnica de caso tipo. Al ser la perspectiva del estudio institucional, se consideraron los costos directos, los cuales están relacionados con la intervención e incluyen el costo de los medicamentos (cabergolina o bromocriptina), pruebas diagnósticas, consultas, consulta por especialidad, hospitalización, costo por cirugía, etc. Para ello, se consideraron las etapas de diagnóstico, tratamiento e intervención quirúrgica. En los casos en que las pacientes no presentan respuesta al tratamiento, es decir, aquéllos que no normalizan sus niveles de prolactina, se consideró el costo del tratamiento para la prevención de osteoporosis, el cual está

conformado por el tratamiento de reemplazo hormonal. Los precios de los medicamentos y de las intervenciones fueron aportados por la Jefatura del Servicio de Endocrinología del Hospital 20 de Noviembre de la Ciudad de México, los cuales pertenecen a la contabilidad interna del ISSSTE, correspondientes al año 2005, actualizados a precios del 2006, de acuerdo con la inflación anual publicada por el Banco de México (3.33%).¹⁵

Evaluación económica

Para determinar el algoritmo de tratamiento y el uso de recursos por pacientes con hiperprolactinemia y deseo de embarazo, se realizó una revisión del total de expedientes disponibles a partir del 1 de enero de 1998 hasta octubre de 2006, del Servicio de Endocrinología del Hospital 20 de Noviembre de la Cd. de México del ISSSTE. Se seleccionaron los pertenecientes a mujeres entre 20 y 50 años de edad con diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática o por microprolactinoma, tratadas con bromocriptina (5 mg/24 h) y/o cabergolina (0.5 mg/dos veces por semana). La hiperprolactinemia fue definida como la presencia de cifras de prolactina plasmática superiores a 25 ng/mL. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de sexo femenino valorados por médico especialista endocrinólogo con diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática o microprolactinoma que se encontraran en tratamiento con uno de los dos agonistas dopaminérgicos: bromocriptina o cabergolina y cuyo motivo de consulta fuera infertilidad asociada a hiperprolactinemia. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con macroprolactinomas o causas secundarias de hiperprolactinemia, pacientes embarazadas y pacientes con tratamiento previo (radioterapia y/o cirugía). Se revisaron 1,796 expedientes, de los cuales 125 presentaron el diagnóstico de hiperprolactinemia. De éstos, sólo 18 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión requeridos en este estudio. Los datos se recopilaron en un formato de captura con las variables que se muestran en la tabla 1.

A partir del manejo clínico hallado en los expedientes, se construyó el algoritmo de tratamiento. El cual dictó la pauta de los pasos a seguir para poder montar la estructura del modelo de árbol de decisión empleado para

Tabla 1
VARIABLES INCLUIDAS
en la revisión de expedientes

- Edad de la paciente.
- Medicamento utilizado para el tratamiento y su posología.
- No. de mediciones anuales de los niveles de prolactina.
- Otros estudios de laboratorio practicados (anualmente):
 - FSH/LH/Estradiol/ Progesterona
 - HDL/LDL
 - GH
 - A diona delta 4
 - ACTH
 - Perfil lípidos
 - Colesterol
 - Función tiroidea
 - Electrolitos séricos
 - Examen general de orina
 - Glucosa
 - BUN/Creatinina
- No. de resonancias magnéticas anuales.
- No. de consultas anuales.
- Tratamiento quirúrgico (Sí/No).
- Tiempo en el que se logra la normalización de los niveles de prolactina.
- Se logró embarazo de la paciente (Sí/No).
- Tiempo en el que se logró el embarazo.

evaluar los costos y los efectos alcanzados por cada alternativa terapéutica. Si se considera una cohorte hipotética de pacientes con hiperprolactinemia y deseo de embarazo, las cuales son tratadas con cabergolina (0.5 mg dos veces por semana), bromocriptina (5 mg/24 h) o terapia alternada (esta terapia comienza con bromocriptina (5 mg/24 h), y las pacientes que no presentan respuesta favorable al tratamiento cambian a cabergolina (0.5 mg, dos veces por semana). La base del modelo es el algoritmo terapéutico asociado con este tipo de pacientes en el ISSSTE, por lo cual el modelo pretende reflejar los diferentes estadios de salud por los que pasa una paciente con estas características (Figura 1).

Posterior a cualquiera de las alternativas de tratamiento, en el caso de aquellas pacientes

en las que no se controlaron los niveles de prolactina, fueron sometidas a un tratamiento de prevención de osteoporosis hasta llegar a un horizonte temporal de 31 meses. El tratamiento para la prevención de osteoporosis consistió en una terapia de reemplazo hormonal con estrógenos con el fin de inhibir la resorción ósea provocada por los altos niveles de prolactina. Las probabilidades empleadas en el modelo se obtuvieron de los ensayos clínicos y de la revisión de expedientes.

En el presente estudio, al establecer un horizonte temporal mayor a un año, se utilizó una Tasa de descuento de 3% para calcular el valor presente de los costos futuros, de acuerdo con las recomendaciones del Panel en Costo-Efectividad en Salud y Medicina.¹⁶

Para el desarrollo de este modelo farmacoeconómico se utilizó el *software TreeAge 2006*[®]. Para la simulación se utilizó una distribución triangular de costos (la cual se acopló a la información disponible). Con el fin de obtener una aproximación probabilística de los resultados. Se calculó la razón de costo efectividad promedio (RCEP) y la razón de costo incremental (RCEI) para cada una de las alternativas a partir de las efectividades y distribuciones de costos obtenidas.

Asimismo, se realizó un análisis de sensibilidad univariado. Mediante la variación del precio de cabergolina en $\pm 30\%$, con lo que se mostró el efecto de la RCEI para verificar la robustez de los resultados.

RESULTADOS

Los costos para cada etapa del tratamiento fueron: diagnóstico de hiperprolactinemia con microadenoma (MXP \$11,098.5); costo anual del tratamiento con agonista dopaminérgico (MXP \$21,411.66), para cabergolina y bromocriptina (MXP \$17,753.90); intervención quirúrgica de neurocirugía (MXP \$27,539.78); tratamiento de terapia alternada (costo por siete meses con cabergolina: MXP \$11,134.73); y, finalmente, costo mensual por tratamiento para la prevención de osteoporosis con estrógenos conjugados (dosis de 1,250 mg/día: MXP \$88).¹⁷ El 84% del costo por diagnóstico lo constituyó la resonancia magnética nuclear. En el costo por



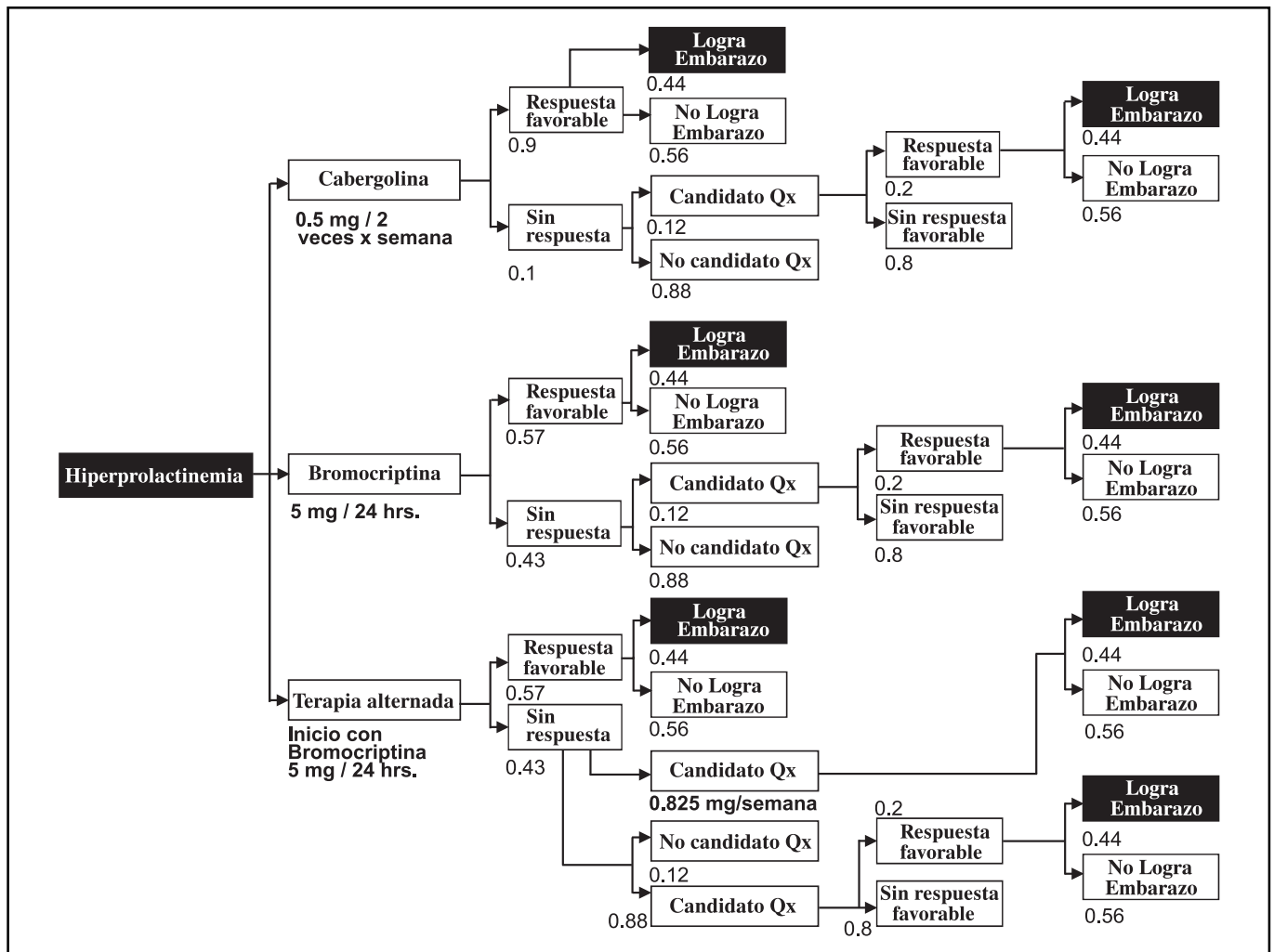


Figura 1
Árbol de decisiones para el tratamiento de la hiperprolactinemia y deseo de embarazo

tratamiento con cabergolina, el componente principal fue el propio medicamento, lo que representó 54% del costo; para el tratamiento con bromocriptina el componente principal fueron las resonancias magnéticas nucleares (RMN) que representaron 77% del costo (costo de RMN: MXP \$9,276). En el caso de la intervención quirúrgica, sólo se costeo la intervención de una neurocirugía en un hospital de tercer nivel. En el tratamiento alternado el componente principal del costo fue el de cabergolina, que representó 49% del mismo (Tablas 2 y 3).

A partir de la revisión de expedientes se determinó el uso de recursos y la probabilidad de embarazo de la paciente, la cual fue de

44.44%. Ésta se estimó una vez que se normalizaron los niveles de prolactina, por lo que se estableció que a mayor respuesta al tratamiento, mayor fue la probabilidad de que la paciente quedara embarazada. Adicionalmente, se calculó el promedio de edad de las pacientes que presentaron infertilidad asociada a hiperprolactinemia, el cual fue de 38.83 años (rango 32-49); mientras que para las que lograron embarazarse después del tratamiento fue de 38.88 (rango 32-49). La edad promedio de embarazo fue de 32.75 años.

Los resultados del modelo mostraron que la terapia alternada tuvo un costo promedio por paciente de MXP \$47,215, con una desviación estándar (DE) de MXP \$8,394 y 43% de

Tabla 2
Costos de los tratamientos empleados en el manejo de la microprolactinemia con cabergolina, bromocriptina y la terapia alterna

Alternativa Procedimiento	Cabergolina		Bromocriptina		Terapia alternada	
	Unidades	Costo total (\$)	Unidades	Costo total (\$)	Unidades	Costo total (\$)
• Consulta especialista	2.92	3,049.54	2.86	2,986.88	1.7	1,775.42
• Medición de prolactina	2.59	949.79	2.33	854.46	1.51	553.74
• RMN	0.62	5,751.33	1.47	13,636.22	0.36	339.48
• Tratamiento farmacológico	0.5 mg/2 veces x semana*	11,661.00	5mg/24 hrs*	276.34	Cabergolina (7 meses)**	5,466.09
TOTAL		21,411.66		17,753.9		8,134.73

Las unidades promedio anuales de cada procedimiento se determinaron a través de una revisión de expedientes.

Los costos pertenecen a la contabilidad interna del ISSSTE

* Dosis de acuerdo a Di Sarno 2001.

** Dosis y tiempo promedio de tratamiento con cabergolina para pacientes que no respondieron a bromocriptina. Colao y cols. 1997.

Tabla 3
Costos de tratamiento. Tratamiento anual de la hiperprolactinemia secundaria a microadenoma

	Promedio (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)
• Tratamiento con cabergolina	21,412	15,415	29,065
• Tratamiento con bromocriptina	17,754	3,694	24,473
• Tratamiento con cabergolina como terapia alterna (7 meses)	11,134.73	7,459.30	19,514.46

probabilidad de que una paciente lograra el embarazo después de haber obtenido respuesta al tratamiento. Por su parte, el tratamiento con cabergolina mostró un costo promedio por paciente de MXP \$54,495 (DE MXP \$5,420) y una efectividad de 40%. Finalmente, el tratamiento con bromocriptina generó un costo de MXP \$42,874 (DE MXP \$8,340) y una efectividad del 26%. Lo anterior considerando un horizonte temporal de 31 meses.

El costo por unidad porcentual de la probabilidad de embarazo (RCEP) de cada alternativa fue: MXP \$109,802 (DE \$19,698), MXP \$136,239 (DE \$13,515) y MXP \$164,902 (DE \$32,451), para la terapia alternada, la monoterapia con cabergolina y la terapia con bromocriptina, respectivamente.

La RCEI se estimó tomando como base la terapia con bromocriptina (por ser la terapia más empleada en la práctica usual). Así, se obtuvo que el costo por cada unidad porcentual

adicional a la probabilidad de embarazo generada por bromocriptina fue de MXP \$25,663 (DE \$5,486) y MXP \$80,685 (DE \$69,114) para la terapia alterna y cabergolina, respectivamente. Este tipo de resultado es indispensable para la toma de decisiones, ya que muestra cuánto dinero se está pagando (por cada unidad extra de efectividad) al cambiar de la terapia de bromocriptina a cabergolina.

Por otra parte, la terapia con cabergolina mostró la menor probabilidad de incurrir en una neurocirugía con 1.19%, en comparación con las otras dos terapias, las cuales mostraron una probabilidad de 5.14% (Tabla 4).

Análisis de sensibilidad

De este análisis se obtuvo que a partir de una reducción del 18% en el precio de cabergolina es una terapia costo ahorradora en relación a bromocriptina para el ISSSTE. Por otra parte, cuando el precio de cabergolina se incrementa,



Tabla 4
Análisis costo-efectividad

Alternativa	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Efectividad	Efectividad incremental	C/E (\$)	C/E incremental (RCEI) (\$)
Bromocriptina	42,874		0.26		164,902	
DE	8,340				32,451	
Bromocriptina/cabergolina	47,215	4,341	0.43	0.17	109,802	25,663
DE	8,394	\$928			19,698	5,486
Cabergolina	54,495	11,621	0.4	0.14	136,239	80,685
DE	5,420	9,954			13,515	69,114

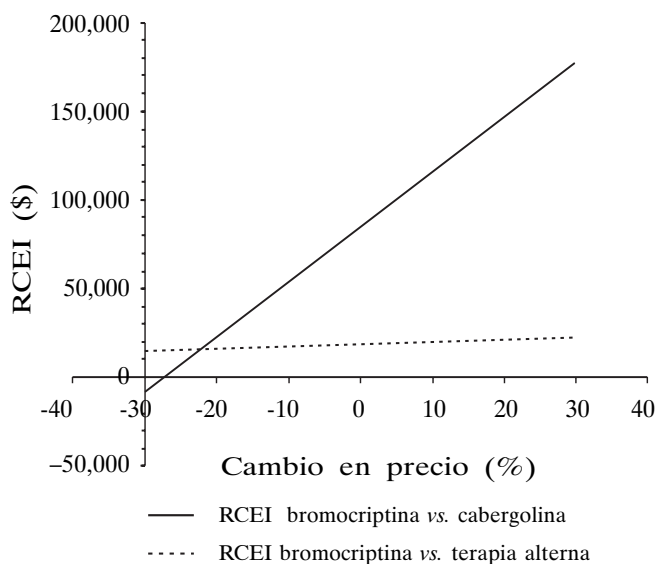


Figura 2
Análisis de sensibilidad del precio de cabergolina y su efecto en la RCEI de cabergolina contra los comparadores

incluso en 30%, la terapia alterna sigue siendo la terapia más costo efectiva en comparación con bromocriptina y cabergolina (Figura 2).

DISCUSIÓN

En el campo de la salud ha cobrado énfasis la preocupación por asegurar que los recursos se asignen de manera eficiente. Pero mientras que en países de ingreso alto se han desarrollado múltiples estudios al respecto, en países de ingreso medio, como México, estos aspectos han sido poco estudiados.

Así, en el contexto de nuestro país, hoy en día prevalece la necesidad de incorporar técnicas de evaluación económica en la toma de decisiones, ya que los recursos sanitarios se encuentran lejos de ser suficientes para el total de la población.

La técnica utilizada en este tipo de estudios farmacoeconómicos (un área muy específica dentro de la economía de la salud) es de gran utilidad, tanto para los tomadores de decisiones como para los médicos especializados en este tipo de padecimiento. Y es que por medio de este tipo de análisis se facilita la información acerca de los beneficios o perjuicios (traducidos en términos económicos) de usar determinada alternativa terapéutica. En este caso, en el ISSSTE.

Así los resultados aquí presentados servirán de apoyo para orientar a los tomadores de decisión hacia una asignación eficiente de los recursos.

A pesar de que los resultados obtenidos en cuanto a los costos por intervención aplican para el consumo de servicios de salud en un centro de atención de tercer nivel del ISSSTE. Las frecuencias relativas del costo de cada insumo en relación al costo total por evento o manejo anual, probablemente son similares para centros de atención de otras instituciones públicas para pacientes con hiperprolactinemia y deseo de embarazo.

En relación con la efectividad, los resultados del estudio sugieren que la alternativa que reporta la mayor efectividad en cuanto a probabilidad de lograr un embarazo es el tratamiento con

cabergolina, lo cual se debe a su mayor eficacia para alcanzar los niveles normales de prolactina en la paciente, lo que influye en la restauración de la fertilidad. Este resultado es de suma importancia. Mientras más rápido se alcancen los niveles normales de prolactina en las pacientes menores será el desembolso de recursos adicionales por análisis clínicos, consultas y presencia de eventos adversos. En este caso, también el desembolso por el tratamiento de prevención de osteoporosis puede ser evitado, lo cual se puede traducir en una mayor disponibilidad de recursos para otro tipo de padecimientos.

Los resultados de costo-efectividad de este estudio indican que la alternativa más costo efectiva es la terapia alternada, seguida de el tratamiento con cabergolina. Lo cual se debe a la asociación de una mayor efectividad de la cabergolina con un bajo costo inicial del tratamiento. En la literatura sólo se encontró un estudio de costo-efectividad de tratamientos para la infertilidad realizado por Philips y cols, en 2000,¹⁸ el cual comparó bromocriptina y cabergolina. En éste, bromocriptina era más costo-efectiva que cabergolina bajo el supuesto de efectividad equivalente con base en el bajo costo de este fármaco; sin embargo, como se menciona en la revisión de efectividad de las alternativas, la superioridad en la efectividad de cabergolina en relación a bromocriptina, medida como la normalización de los niveles séricos de prolactina está bien documentada, por lo que no pueden considerarse efectividades equivalentes entre ambos fármacos.

Por lo cual, el demostrar el costo-efectividad de la terapia alternada es consistente con lo reportado en los ensayos clínicos¹³⁻¹⁶ y los costos asociados a cada alternativa. Es importante resaltar que estos resultados se mantuvieron durante el análisis de sensibilidad, lo que refleja que este tratamiento es la mejor opción aún ante diversos escenarios del precio de cabergolina.

Lo anterior orienta al especialista y brinda una nueva alternativa de tratamiento a este tipo de pacientes, que por un lado, eficientiza los resultados clínicos, así como los recursos económicos, lo cual permitirá una mejor distribución de los recursos.

Por otra parte, también se evaluó el uso de cabergolina como terapia sola, encontrándose que también resultaba ser una opción efectiva en comparación con la terapia convencional con bromocriptina y que una reducción en su costo la llevaría a ser la terapia dominante, esto es, la terapia más efectiva y de menor costo para el tratamiento de la infertilidad asociada a la hiperprolactinemia.

Con estos resultados se esperaría que la terapia alternada fuera la terapia de elección en la atención de pacientes con hiperprolactinemia secundaria a microadenoma y deseo de embarazo en el ISSSTE.

Una de las limitaciones de la presente investigación es el bajo número de expedientes revisados ($n = 18$); sin embargo, dicha población es la que se encontró con estas características en el hospital 20 de noviembre del ISSSTE, por lo que se podría tomar como una población representativa de este tipo de pacientes en dicha institución.

Al utilizar las razones de costo-efectividad promedio, la terapia alternada (definida como la terapia de pacientes que no presentan respuesta favorable con bromocriptina y cambian al tratamiento con cabergolina) es la opción más costo efectiva por mostrar los menores costos por embarazo deseado en pacientes con hiperprolactinemia, presencia de microadenoma y deseo de embarazo. Considerando la RCEI, la terapia alternada es la opción más costo-efectiva en comparación con cabergolina. Debe considerarse que el resultado anterior se produce por una mayor efectividad y rapidez de acción de la cabergolina en relación con la bromocriptina, lo que compensa el mayor precio por tableta de la primera. Por lo anterior, es importante considerar la efectividad de los medicamentos, así como el menor número de eventos adversos además del precio de los mismos en la selección de un tratamiento.

En futuras investigaciones será conveniente confirmar que la terapia con cabergolina disminuye la probabilidad de incurrir en una neurocirugía al lograr un mejor control de la hiperprolactinemia y en un tiempo menor que el requerido con otros tratamientos, como se



advierde en forma preliminar en este estudio; así como que el menor número de eventos adversos asociados al tratamiento con cabergolina repercute en menores costos institucionales.

Finalmente, esperamos que mostrar este tipo de análisis lleve a una mayor conciencia en

establecer la necesidad de dar un uso más racional y eficiente a los medicamentos y recursos utilizados en la atención sanitaria, así como a la importancia de considerar otros criterios además del precio del medicamento en la selección de los tratamientos y promover la realización de más estudios en esta área.

ABSTRACT

Introduction: In women, hyperprolactinemia is a cause of infertility.

Objective: To estimate the cost effectiveness of the use of cabergoline, bromocriptine and the alternate therapy in the treatment of women with hyperprolactinemia who desired a pregnancy.

Materials and Methods: The treatment algorithm and the resource use was obtained from medical records from the ISSSTE general hospital, 20 de Noviembre. The effectiveness measure was the percentage of patients who gets pregnant after the treatment considering 31 months as a temporal horizon. A simulation of 1,000 patients was used to obtain the cost-effectiveness and the incremental cost-effectiveness ratios.

Results: Cost effectiveness ratios for each alternative in Mexican pesos (MXP) were MXP \$109,802, MXP \$136,239 and MXP \$164,902 for the alternate strategy, cabergoline and bromocriptine (the usual practice) respectively. The incremental cost-effectiveness ratio using bromocriptine as base strategy, were MXP \$25,663 and MXP \$80,685 for alternate therapy and cabergoline respectively.

Conclusion: Alternate therapy is the most cost effective strategy for the treatment of women with hyperprolactinemia who want to get pregnant in comparison with the other two strategies considered.

KEY WORDS: *Hyperprolactinemia, bromocriptine, cabergoline, pregnancy, cost-effectiveness.*

REFERENCIAS

1. Barlier A, Jaquet P. Quinagolide- a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur J Endocrin* 2006; 154: 187-95.
2. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, et al. (faltan autores) Pituitary Tumor Registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 168-74.
3. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8: 287-305.
4. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 152-64.
5. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med* 2002; 20(4): 365-74.
6. Midland Therapeutic Review & Advisory Comité. Summary sheet for cabergoline (dostinex®) for the treatment of hyperprolactinaemia. March 2001. SS01/08.
7. Schlechte Janet, Goldner Whitney. What's the best approach to hyperprolactinemia. *Contemporary Ob/Gyn* 2004; 49: 49-54.

8. Bachelot A, Courtilot C, Touraine P. When and how should hyperprolactinemia be treated? *Presse Med* 2005; 34(10): 731-7.
9. Molitch ME. Pituitary diseases in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22(6): 457-70.
10. Colao AM, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. (faltan autores). Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82: 876-83.
11. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, et al. (faltan autores) The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clinic Endocrinol* 2000; 53(1): 53-60.
12. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. (faltan autores) Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86(11): 5256-61.
13. De Luis DA, et al. (faltan autores) A randomized cross-over study comparing cabergoline and quinagolide in the treatment of hyperprolactinemic patients. *Journal of Endocrinological Investigation* 2000; 23(7): 428-34.
14. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, et al. (faltan autores) Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Internal Medicine* 2001; 40: 857-61.
15. Banco de México. Disponible en: <http://www.banxico.org.mx> (fecha última consulta 02 Enero 2007).
16. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. (faltan autores) Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1253-8.
17. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de insumos del Sector Salud. Edición 2005. Disponible en: www.csg.gob.mx.
18. Philips Z, Barraza-Llorens M, Posnett J. Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod.* 2000 15(1): 95-106.

Anexo 1. Glosario

- **ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD (ACE):** Es una de las formas de evaluación económica donde son examinados tanto los costos como las consecuencias de tratamientos o programas de salud.
- **RAZÓN DE COSTO-EFECTIVIDAD PROMEDIO (RCEP):** Indicador que sólo permite comparaciones relativas y no es posible hacer juicios absolutos sobre si los costos exceden a los beneficios o viceversa. Su fórmula es:

$$RCP = \frac{\text{Costo A}}{\text{Efectividad de A}}$$

- **RAZÓN DE COSTO-EFECTIVIDAD INCREMENTAL:** Es la relación existente de la diferencia de costos entre la diferencia de efectividades entre dos alternativas de tratamiento. Su fórmula es:

$$RCEI = \frac{\text{Costo A-Costo B}}{\text{Efectividad de A-Efectividad B}}$$

- **TASA DE DESCUENTO:** Tasa utilizada para calcular el valor presente de un importe futuro.

$$TD = \sum_{n=0}^{\infty} F_n (1 + r)^{-n}$$

