

CONSEJERÍA DE SALUD

Premios



de Investigación

en Salud
de Andalucía

2003



JUNTA DE ANDALUCIA

Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

PRESENTACIÓN	3
PREMIO: Efecto de la terapia antirretroviral sobre la fibrosis hepática en pacientes infectados por VIH con hepatitis crónica D: impacto negativo de la nevirapina.....	5
ACCÉSIT: Procesos clínicos e Incapacidad Temporal.....	25
ACCÉSIT: Nuevos tratamientos de quimioterapia en pacientes de cáncer avanzado: una evaluación fácilmente aplicable de eficacia clínica y rentabilidad.....	81

PREMIO de investigación en salud de
Andalucía 2003. -- [Sevilla] : Secretaría
General de Calidad y Eficiencia, Consejería de
Salud, [2005]

101 p. ; 21 cm

1. Infecciones por VIH-Terapia
2. Incapacidad laboral transitoria
3. Quimioterapia-Utilización I. Andalucía.
Consejería de Salud. Secretaría General de
Calidad y Eficiencia

WC 503.2

WB 330

Edita: Junta de Andalucía. Consejería de Salud

Diseño y maqueta: Forma Animada S.L.L.

Impresión: Servigraf S.L.

Depósito legal: SE-5767-05

PRESENTACIÓN

Me complace presentar esta publicación que recoge los trabajos que han sido premiados en la tercera edición del Premio de Investigación en Salud de Andalucía, una iniciativa que la Consejería de Salud desarrolla desde 2001, con el ánimo de reconocer la labor que muchos profesionales del Sistema Sanitario Público desarrollan en el ámbito de la investigación, aportando al mismo una ingente producción científica de calidad.

Sin duda, junto a las convocatorias anuales de ayudas para la realización de proyectos e investigación en centros sanitarios públicos, este premio ha estimulado, de forma significativa, el aumento tanto del nivel como de la masa crítica de investigadores en nuestro sistema sanitario.

Orientar la investigación de excelencia se ha convertido en un objetivo prioritario para la Consejería de Salud. Así se pone firmemente de manifiesto en el recientemente aprobado II Plan de Calidad y Modernización, donde se fija el compromiso, a través del Programa de Investigación para la mejora de la Salud de los Ciudadanos en Andalucía, de fomentar y desarrollar la investigación en Ciencias de la Salud, así como de facilitar la difusión y divulgación pública de los resultados en investigación.

Con respecto a los trabajos presentados, me consta que todos ellos superaron las expectativas del jurado evaluador responsable de la adjudicación del premio y de los dos accésit. Los proyectos premiados abordan campos muy diversos en el vasto campo de la investigación biomédica, dando cuenta del amplio y a la vez profundo horizonte que la gestión del conocimiento permite emprender si se cuenta con las herramientas adecuadas.

Concretamente, el primer premio ha sido otorgado al equipo dirigido por D. Juan Macías Sánchez por el proyecto Efecto de la terapia antirretroviral sobre la fibrosis hepática en pacientes infectados con VIH. Sin duda, esta investigación supone un avance significativo en el tratamiento de los pacientes coinfectados por VIH y VHC, tras el análisis de las asociaciones de diferentes fármacos antirretrovíricos y la fibrosis hepática de pacientes infectados por ambos virus.

Por otra parte, sendos accésit han recaído en otros dos proyectos de notable interés. Uno de ellos está dirigido por D. José Expósito Hernández, y versa sobre los Nuevos tratamientos de quimioterapia en pacientes de cáncer avanzado: una evaluación fácilmente aplicable de eficacia clínica y rentabilidad; en él se propone un método novedoso y de fácil aplicación para evaluar la eficacia y el coste-efectividad de diferentes tratamientos.

El segundo accésit corresponde al proyecto presentado por D. Manuel Passas Martínez, Procesos clínicos e incapacidad temporal, en el cual se plantea el estudio de los factores clínicos determinantes de la Incapacidad Temporal, una circunstancia sanitaria que se viene perfilando como un problema creciente de repercusiones socioeconómicas de cada vez mayor impacto.

Sólo me resta expresar mi felicitación a los autores de los trabajos premiados, así como mi gratitud y reconocimiento a todos los investigadores que generosamente han aportado el fruto de su dedicación y capacidad investigadora, un esfuerzo que sin duda redundará en beneficio de nuestro sistema sanitario, de sus profesionales, y, en definitiva, de la sociedad y de la salud de muchos ciudadanos y ciudadanas de Andalucía.

María Jesús Montero Cuadrado
Consejera de Salud de la Junta de Andalucía

PREMIO: Efecto de la terapia antirretrovírica sobre la fibrosis hepática en pacientes infectados por VIH con hepatitis crónica C: impacto negativo de la nevirapina

Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

Maéss Sánchez, Juan, Almada Bergara, Juan Antonio

Resumen

Introducción:

La hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretrovírica potente (TAP) puede provocar una progresión más rápida de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC. Por otro lado, la restauración inmune relacionada con la TAP puede contribuir a reducir el daño hepático asociado a la infección por VHC. Hay pocos datos y contradictorios acerca del efecto de los inhibidores de la proteasa (IP) sobre la fibrosis hepática. No hay información disponible sobre la relación entre los no análogos de los nucleósidos y la progresión de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados.

Objetivos:

Analizar las asociaciones entre el uso de diferentes fármacos antirretrovíricos y la fibrosis hepática en pacientes infectados por VIH y VHC.

Diseño:

Estudio transversal

Métodos:

Se incluyeron todos los pacientes coinfectados por VIH/VHC seguidos en una Unidad de Enfermedades Infecciosas sometidos a biopsia hepática (BH) y con fecha de la infección por VHC conocida o que podía ser estimada. Se evaluó el estadio de fibrosis y la tasa de progresión de la fibrosis hepática.

Resultados: Ciento cincuenta y dos pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La edad menor de 20 años en el momento de la infección por VHC [Odds ratio ajustada (ORA) 0.39, intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 0.19-0.82], la TAP basada en IP [ORA 0.39, IC 95% 0.19-0.78] y la TAP basada en nevirapina [ORA 2.56, IC 95% 1.02-6.58] se asociaron con un estadio de fibrosis $>F3$. Las variables asociadas con la tasa de progresión de la fibrosis >0.2 unidades/año fueron la edad menor de 20 años en el momento de la infección por VHC [ORA 0.23, IC 95% 0.1-0.52], el recuento de células CD4 250/ml en el momento de la biopsia hepática [ORA 2.8, IC 95% 1.1-7.1], la TAP basada en IP [ORA 0.39, IC 95% 0.2-0.8] y la TAP basada en nevirapina [ORA 3.82, IC 95% 1.9-7.6]

Conclusiones: Los regímenes de TAP que incluyen NVP se asocian con una progresión más rápida de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC. Por el contrario pacientes con regímenes de TAP basados en IP muestran menor fibrosis hepática.

Introducción

La infección doble por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC) es frecuente, particularmente en áreas donde el uso de drogas por vía intravenosa es la principal forma de transmisión del VIH y VHC [1]. Se han descrito distintas interacciones entre ambas infecciones. Así, la evolución de la hepatitis crónica C hacia fibrosis hepática parece estar acelerada en los pacientes coinfectados por VIH/VHC [2]. Sin embargo, esta progresión más rápida de la hepatitis crónica C ha permanecido oculta por la alta tasa de mortalidad causada por infecciones oportunistas en estos pacientes antes de la introducción en la práctica clínica de los inhibidores de la proteasa (IP) [1,3,4]. La terapia antirretrovírica potente (TAP), previene eficazmente la aparición de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Por este motivo, la insuficiencia hepática se ha convertido actualmente en la principal causa de morbimortalidad entre los pacientes coinfectados por VIH/VHC [5].

La TAP no suprime la replicación del VHC [6]. En lugar de ello, este régimen se asocia con aumentos transitorios de la replicación del VHC [7]. Esta, a su vez, podría incrementar el daño hepático en los pacientes con hepatitis crónica C. Por otro lado muchos fármacos antirretrovíricos empleados comúnmente como parte de la TAP son hepatotóxicos [8]. Por todo ello, la TAP podría estar asociada con daño hepático severo, y como consecuencia, con progresión de fibrosis hepática. Por otro lado, la restauración inmune relacionada con la TAP podría contribuir a reducir el daño hepático asociado a la infección por VHC.

Hay pocos datos y contradictorios acerca del efecto de la TAP sobre la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC. A este respecto, un estudio mostró que los regímenes de tratamiento basados en IP se asociaban con menor progresión de la fibrosis [9]. En otro estudio, la duración de la terapia antirretrovírica se asoció con el estadio de fibrosis, sin embargo, el tiempo de tratamiento con IP no [10]. Finalmente, la TAP no se asoció con ningún efecto sobre la progresión de la fibrosis en otros dos estudios

más [11, 12]. Por otro lado, el efecto de los no análogos de nucleósidos (NAN) sobre la fibrosis hepática es desconocido. Para clarificar estos problemas, hemos evaluado las asociaciones entre el uso de diferentes fármacos antirretrovíricos y la fibrosis hepática en pacientes infectados por VIH y VHC.

Pacientes y métodos

Diseño

Estudio transversal de pacientes coinfectados por VIH/VHC seleccionados de una cohorte de pacientes infectados por VIH seguidos prospectivamente en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Valme de Sevilla. Los datos de los pacientes son recogidos e introducidos en una base de datos en una primera visita y en cada visita programada posterior. Para el presente estudio los datos se obtuvieron de dicha base y siempre que fue necesario se recogieron directamente de las historias de los pacientes.

Pacientes

Novcientos treinta y un pacientes han sido evaluados en la unidad desde enero de 1985 hasta marzo de 2003. La situación de la infección por VHC se determinó en 776 pacientes. Quinientos cincuenta y nueve (72%) de ellos mostraron infección por VHC. Se incluyeron en este estudio todos los pacientes coinfectados por VIH/VHC sometidos a biopsia hepática (BH), si la fecha de infección era conocida o podía ser estimada y si previamente no habían recibido tratamiento para la infección por VHC. Dado que la mayoría de los usuarios de drogas por vía intravenosa se infectan por VHC en el primer año compartiendo jeringuillas [13], el año de infección por VHC se estimó como el primer año de uso de drogas intravenosas compartiendo material de inyección. Los pacientes se excluyeron si existía evidencia de una enfermedad hepática concomitante. La mayoría de las biopsias hepáticas fueron tomadas en la unidad con el objetivo de establecer el pronóstico y la indicación terapéutica de la hepatitis crónica C. A los pacientes se les propuso biopsia hepática si tenían buena adherencia al seguimiento previo en la unidad y si no era previsible que la infección por el VIH progresara. El uso activo de drogas intravenosas o el alcoholismo fueron factores que influyeron negativamente en la decisión de toma de biopsia. Ciento cincuenta y dos pacientes (24,4%) tenían criterios de inclusión. La biopsia más antigua de un paciente incluido en el estudio se realizó en noviembre de 1989. Las BH de 109 de los 152 pacientes incluidos en el estudio fueron obtenidas a partir de 1996.

Terapia antirretrovírica

A los pacientes se les ofreció la terapia antirretrovírica de acuerdo a la disponibilidad de los fármacos, las evidencias aportadas por ensayos clínicos y las recomendaciones de expertos internacionales. Así, los IP se introdujeron en nuestra práctica clínica a partir de 1997 y los NAN a partir de 1999. Se define TAP como la combinación de al menos tres fármacos, dos análogos de los nucleósidos (AN) y un IP o un NAN. Se recogieron los diferentes fármacos antirretrovíricos prescritos a cada paciente durante el seguimiento así como los datos de inicio y finalización del tratamiento.

Métodos de laboratorio

Determinaciones sanguíneas. Antes de 1996, el diagnóstico de infección por VHC se realizó mediante la detección de anticuerpos específicos séricos por inmunoanálisis enzimático (EIA, Ortho Diagnostic System, EEUU) y por pruebas inmunoenzimáticas en forma de inmunoblot (RIBA, Chiron Corporation, Chicago, EEUU). Posteriormente, a partir de diciembre de 1996, el diagnóstico se realizó cuando la técnica EIA-3 fue positiva y el ARN vírico sérico se detectó por técnicas de PCR cualitativas (Amplicor VHC o Cobas Amplicor VHC, Hoffman-La Roche, Basilea, Suiza) o cuantitativas (Amplicor VHC Monitor o Cobas Amplicor VHC Monitor, Hoffman-La Roche, Basilea, Suiza). Los resultados de la PCR cuantitativa se expresaron en UI/ml. La viremia VHC que se midió en copias/ml se convirtió a UI/ml usando los factores de conversión apropiados [14]. El genotipo del VHC fue determinado por el método de Lipa (INNOLIPA VHC; Innogenetics, Gante, Bélgica). Los niveles de RNA del VHC y el genotipo se determinaron a lo largo de los tres meses anteriores a la BH. En cuarenta pacientes sometidos a BH antes de 1996, la determinación de RNA del VHC y el genotipo se realizó en suero congelado teniendo en cuenta la fecha de la BH. El recuento de células CD4+ se determinó por citometría de flujo estándar. Se dispuso al menos de una determinación de recuento de células CD4+ en los tres meses previos a la biopsia.

Evaluación histológica. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la BH. Tras la toma de biopsia, las muestras se sumergieron inmediatamente en formol. Después de veinticuatro horas de fijación, se incluyeron en parafina usando métodos rutinarios. Para este estudio, se desparafinizaron y rehidrataron cortes de cuatro μm de espesor. La evaluación histológica fue hecha sobre cortes teñidos con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson. Un único patólogo, que desconocía los datos clínicos de los pacientes, evaluó todos los cortes. La fibrosis hepática se midió siguiendo el índice de actividad histológica de Knodell modificado según Scheuer [15].

Cálculo de la tasa de progresión de la fibrosis

La tasa estimada de progresión de la fibrosis hepática se definió como el cociente entre el estadio de fibrosis y el tiempo de duración estimada de la infección por VHC en años. En este modelo se asumió que el paciente no tenía fibrosis hepática en el momento de la infección y que la tasa de progresión de la fibrosis era constante ¹⁶. El estadio de fibrosis F4 (cirrosis) se excluyó de los cálculos, pues la cirrosis se podía haber presentado durante un largo periodo de tiempo antes de la BH. Por ejemplo, para un paciente con estadio 2 de fibrosis hepática (F2) y diez años de duración de la infección por VHC, la tasa de progresión de la fibrosis es de 0.2.

Métodos estadísticos

Las variables que se consideraron en el análisis estadístico fueron las que podrían estar asociadas con fibrosis hepática por evidencias previas o por plausibilidad: Edad en el momento de la infección, edad en el momento de la biopsia, duración de la infección por VHC, sexo, ingesta de alcohol, vía de transmisión del VHC, recuento de células CD4+ en el momento de la biopsia, el recuento de células CD4+ más bajo, SIDA clínico, niveles de ALT en el momento de la biopsia, genotipo de VHC y niveles séricos de RNA, uso de fármacos antirretrovíricos en algún momento antes de la BH y la duración de la exposición a cada uno de ellos.

La fibrosis hepática se categorizó en avanzada, la cual incluía los estadios F3 (numerosos septos con distorsión arquitectónica sin cirrosis, y estadio F4 (cirrosis probable o definitiva), y no avanzada que incluía los estadios de F0 a F2. Elegimos el nivel de corte en 0.2 unidades de fibrosis por año para categorizar la tasa de progresión de la fibrosis. Este nivel es clínicamente significativo, dado que los pacientes con tasa >0.2 unidades de fibrosis por año progresarían al menos en un estadio de fibrosis después de 5 años de infección.

Las variables continuas se expresaron como la mediana (Q1-Q3) y las variables categóricas como números (porcentaje). Las variables continuas se compararon usando el test de la t-student o el de Mann-Whitney cuando fue apropiado. Las variables categóricas se compararon usando el test de la Chi-cuadrado con la corrección de Yates o el test de Fisher cuando fue adecuado. Las variables que mostraron una $p < 0.2$ en el análisis univariante se introdujeron en el análisis multivariante.

Las variables asociadas con el estadio de fibrosis y la progresión más rápida de la fibrosis se analizaron por regresión logística. Se calcularon la odds ratio ajustada para fibrosis avanzada y para la tasa de progresión de la fibrosis >0.2 y los respectivos intervalos de confianza del 95%. La bondad del ajuste del modelo final se evaluó mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

El análisis estadístico fue llevado a cabo usando el paquete estadístico SPSS 11 (SPSS, Chicago, Illinois, EEUU).

Resultados

Características de la población de estudio

Las características de los 152 pacientes coinfectados por VIH/VHC según el régimen de tratamiento anti-retrovirico que recibieron hasta el momento de la biopsia hepática se muestran en la Tabla 1. Sesenta y dos (40.8%) pacientes no recibieron TAP. Cuarenta y siete (75.8%) no se trataron previamente. A noventa (52.2%) pacientes se les prescribió la TAP antes de la BH. A setenta y ocho (86.7%) se les prescribió IP alguna vez antes de la biopsia. El número de pacientes que habían utilizado fármacos antirretroviricos y la duración de la exposición a estos se muestra en la Tabla 2.

Factores asociados con fibrosis avanzada (estadios de fibrosis 3 y 4)

Entre las variables consideradas en el estudio solamente la edad en el momento de infección por VHC se asoció con fibrosis hepática avanzada (Tabla 3). La fibrosis hepática avanzada fue observada en 21 (29%) y 38 (48%) pacientes con niveles de ALT por debajo y por encima de 100 IU/ml, respectivamente ($p=0.02$). La duración estimada de la infección del grupo con estadios F0-F2 fue de 13 (9-17) años y del grupo con estadios F3-F4 fue de 13 (9-16) años ($p=0.5$). Veintidós (37.3%) pacientes con fibrosis hepática avanzada y 41 (44%) pacientes con fibrosis hepática no avanzada mostraron el recuento de células CD4+ por debajo de 250 cels/ml ($p=0.4$).

La proporción de mujeres con fibrosis avanzada tendió a ser más alta que la de hombres, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística (tabla 3). Dieciséis (76%) de 21 mujeres y 77 (59%) de 131 hombres se infectaron por VHC después de la edad de 20 años ($p=0.1$). Seis (29%) mujeres y 37 (28%) hombres refirieron ingesta diaria de alcohol mayor de 50g/d ($p=0.9$).

El recuento de células CD4+ <250 en el momento de la biopsia fue más frecuente en el grupo de fibrosis avanzada, aunque no fue significativo (Tabla 3). El incremento sobre el recuento de células CD4+ entre los pacientes que comenzaron la TAP fue similar en el grupo de fibrosis no avanzada que en el grupo de fibrosis avanzada, 197 (4-371) cel/ml y 141 (90-385) cel/ml, respectivamente ($p=0.6$).

Una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron terapia basada en IP mostraron un estadio de fibrosis hepática por debajo de F3 (tabla 3). Treinta (71.4%), 33 (67.3%) y 26 (65%) pacientes con saquinavir, indinavir y nelfinavir, respectivamente, mostraban fibrosis hepática menor que un estadio F3. Quince (75%) pacientes con régimen basado en efavirenz mostraban fibrosis hepática no avanzada. Sin embargo, pacientes que recibieron regímenes combinados de NVP con análogos de nucleósidos (AN) mostraron fibrosis hepática avanzada más frecuentemente (Tabla 3). El tiempo de exposición a los diferentes fármacos antirretrovíricos no se asoció con el estadio de fibrosis hepática. Once (64.7%) de 17 pacientes que habían usado NVP durante un año mostraron fibrosis hepática avanzada odds ratio (OR) 3.5, 95% de intervalo de confianza (IC 95%) 1.2-10.6, $p=0.03$

Las variables asociadas independientemente con fibrosis avanzada fueron la edad en el momento de la infección, la TAP basada en IP y la TAP basada en NVP (Tabla 3).

Factores asociados con tasa de progresión a fibrosis

La tasa media de progresión de la fibrosis de la población de estudio fue de 0.143 (0.059-0.250) unidades por año. La duración de la exposición a diferentes fármacos antirretrovíricos no se asoció con la tasa de progresión de la fibrosis. Ocho (47%) de 17 usuarios de NVP durante más de un año mostraron una tasa de progresión de la fibrosis >0.2 (OR 3.4, IC 95% 1.8-6.5, $p<0.001$). La edad de infección, el recuento de células CD4+ en el momento de la BH, la exposición a IP en algún momento del seguimiento y el uso de NVP se asociaron independientemente con una progresión más rápida a fibrosis (Tabla 4).

Variaciones en los niveles de ALT y fármacos antirretrovíricos

La mediana (Q1-Q3) de los niveles de ALT antes de comenzar el tratamiento entre los pacientes que se trataron con IP fue de 72 U/l/ml (42-126) y entre los que se trataron con NVP fue de 59 U/l/ml (45-104). Los niveles de ALT se incrementaron en 2.5 veces sobre el nivel basal en 21(27%) de 78 pacientes durante el seguimiento con IP y en 19 (76%) de 25 pacientes durante el seguimiento con NVP ($p<0.001$). La

mediana de los niveles de ALT en el momento del incremento fue de 151 (92-234) y 174 (113-369) entre los pacientes con IP y NVP, respectivamente.

Discusión

En este estudio, hemos encontrado que el uso de regímenes de TAP que incluyen NVP se asocia con un incremento del grado de fibrosis hepática en pacientes infectados por VIH con hepatitis crónica C. Por el contrario, los pacientes con IP como parte de la terapia antirretrovírica muestran una mayor probabilidad de presentar menor fibrosis hepática.

La variable respuesta de este estudio fue el desarrollo de fibrosis hepática. La hemos definido siguiendo una doble aproximación: como el estadio de la fibrosis hepática y como la tasa de progresión de la fibrosis hepática. El estadio de la fibrosis hepática no se afecta por algunos artefactos que pueden influenciar el cálculo de la tasa de progresión de la fibrosis, como errores en la estimación de la duración de la infección o la progresión de forma no constante de la fibrosis hepática. Por otro lado, la tasa de progresión de la fibrosis hepática daría una visión dinámica del desarrollo de fibrosis. Ambas aproximaciones obtuvieron resultados similares. Esto refuerza las conclusiones del estudio.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Por un lado el desarrollo de fibrosis no sigue una progresión lineal continua [17,18]. Así, el estadio de la fibrosis hepática se podría haber alcanzado bastante tiempo antes, por ejemplo, debido a un daño hepático severo, seguido por un periodo prolongado de inactividad. Estos factores limitan el valor de la tasa estimada de progresión de la fibrosis hepática. El único diseño alternativo para lograr una aproximación más fiable de la tasa de progresión de la fibrosis sería un seguimiento prospectivo con BH secuenciales sin administrar terapia anti-VHC. Este tipo de estudio sería muy difícil de llevar a cabo debido a la falta de aceptación por parte del paciente y por problemas éticos. Por todo esto, la mayoría de los estudios donde se han investigado los factores asociados con progresión de la fibrosis hepática, son estudios de corte transversal en pacientes con tiempo de infección estimado o conocido [9-11, 16, 19-22]. Por otro lado, los pacientes incluidos en el presente estudio podrían no ser representativos de la población general de pacientes coinfectados por VIH/VHC. Los pacientes del estudio fueron seleccionados como candidatos para BH porque tenían buena adherencia y un buen control de la infección por el VIH. La mayoría de los pacientes con datos clínicos de fallo hepático no se biopsiaron en nuestra unidad. Por ello, los pacientes con daño hepático más avanzado no se han incluido en este estudio.



No hemos encontrado una asociación significativa entre sexo, ingesta de alcohol y duración estimada de la infección por VIH y fibrosis hepática. La duración de la infección por VHC, como se estimó en este estudio, no se ha correlacionado con fibrosis en otros estudios [20-22]. Esto es difícil de explicar, pero probablemente es el resultado de una estimación incorrecta de la duración de la infección y de la duración limitada de la mayoría de los estudios [23] y de la falta de progresión lineal de la fibrosis en el tiempo [17,23].

El sexo varón se ha asociado con fibrosis hepática en algunos estudios [14]. Sin embargo, otros estudios no han encontrado esta asociación en pacientes mono infectados por VHC [17] y en pacientes coinfectados por VIH/VHC [9,10]. En este estudio, mujeres y hombres mostraron igual frecuencia de fibrosis hepática avanzada y una tasa de progresión de la fibrosis similar. Este hallazgo es debido probablemente a diversos factores de confusión. Las mujeres tendieron a infectarse por VHC a una edad más avanzada y mostraron niveles similares de alcoholismo que los hombres. Además, las mujeres son más susceptibles al daño hepático provocado por el alcohol. El riesgo de cirrosis es tres veces más alto en mujeres que en hombres que ingieran la misma cantidad de alcohol [25]. Quizás las características de las mujeres incluidas en este estudio y el impacto de los fármacos antirretrovirales puedan explicar la falta de diferencias.

Sorprendentemente, el alcohol no se relacionó con la fibrosis hepática. Sin embargo, estos hallazgos concuerdan con otros estudios que han evaluado la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC [9,10] y en mono infectados por VHC usuarios de drogas intravenosas [22]. En un estudio de biopsias secuenciales o apareadas en pacientes mono infectados por VHC, una evaluación detallada de la exposición a alcohol se realizó con distintas aproximaciones. Sin embargo, el consumo de alcohol no se asoció ni a la progresión de la fibrosis estimada ni a la observada [17]. Por otro lado, en pacientes infectados por VIH el efecto del alcohol podría estar encubierto por el impacto de la terapia antirretroviral.

En este trabajo, se muestra por primera vez, entre pacientes coinfectados expuestos a NVP, una mayor probabilidad de fibrosis hepática avanzada y una progresión de la fibrosis hepática más rápida. En un estudio sobre estos aspectos, se incluyeron muy pocos pacientes expuestos a NAN para extraer conclusiones [9]. La NVP es bien conocida como agente hepatotóxico. La asociación de NVP con hepatotoxicidad severa es más común en pacientes infectados por hepatitis C [26]. Hay dos presentaciones clínicas posibles de la toxicidad relacionada con este fármaco, una reacción idiosincrásica temprana y una toxicidad acumulativa de aparición tardía [26,27]. Ambos pueden estar implicados en el empeoramiento de la

fibrosis hepática entre los pacientes infectados por VIH con hepatitis crónica C. Nuestros datos apoyan que la hepatotoxicidad acumulada de NVP esta involucrada en el desarrollo de fibrosis hepática avanzada en pacientes coinfectados VIH/VHC. En cambio, el efavirenz no se asoció con progresión de la fibrosis hepática. Así el efecto de NVP no debe relacionarse al grupo de los NAN sino con las características individuales de estos fármacos.

En este trabajo encontramos, que los regímenes basados en los IP se asocian con fibrosis hepática no avanzada. También hallamos una tasa más baja de progresión de la fibrosis entre los pacientes expuestos a IP, de acuerdo a los resultados obtenidos en un estudio previo [9]. La TAP que incluía efavirenz mostró una tendencia similar que pudo no haber alcanzado el nivel de significación debido a falta de potencia estadística. No hay explicación clara del efecto protector de regímenes de tratamiento que incluyan IP para la fibrosis hepática en coinfectados VIH/VHC. De hecho, la alteración de la historia natural de la hepatitis crónica C en infectados por VIH no se conoce completamente. La infección por VIH se asocia con pérdida de linfocitos CD4+. A este respecto, niveles bajos de células CD4+ se ha vinculado con la progresión de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por VIH [28]. Adicionalmente, la infección por VIH parece alterar el modelo de respuesta de las citoquinas a los antígenos del VHC [29]. Por lo tanto, la infección por VIH puede inducir cambios cuantitativos y cualitativos en la respuesta inmune a la infección por VHC. La restauración inmune inducida por TAP podría revertir parcialmente estas alteraciones de la respuesta inmune al VHC. En el presente estudio, un nivel absoluto de células CD4+ por encima de 250 cel /ml en el momento de la biopsia se ha asociado con una progresión más lenta a fibrosis hepática, lo cual apoya esta hipótesis.

El tiempo de exposición a fármacos antirretrovíricos no se asoció con progresión de la fibrosis hepática excepto para NVP. De nuevo, este hallazgo sería en parte una consecuencia de la evolución de forma no lineal de la fibrosis hepática. Igualmente, el diferente grado de daño hepático en pacientes que comienzan TAP podría también, en parte, explicar estas observaciones.

La hepatitis crónica C ha surgido como un serio problema en la era de la TAP. Los pacientes coinfectados pueden mostrar más reacciones adversas a los fármacos [8]. Esto puede complicar la elección de un régimen seguro de TAP en pacientes coinfectados. Los resultados de este estudio sugieren que regímenes de TAP que incluyan IP pueden ser ventajosos en cuanto a la menor progresión de la fibrosis hepática que

regímenes basados en NVP. Son necesarios estudios prospectivos, que analicen como objetivo la progresión clínica de la hepatopatía C, para verificar si las asociaciones encontradas en este estudio tienen consecuencias clínicas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por una subvención del Fondo de Investigaciones sanitarias (FIS 021726) y por una subvención de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (SAS 98/01).

Bibliografía

1. Macías J, Pineda JA, Leal M, Abad MA, García-Pesquera F, Delgado J, et al. Influence of hepatitis C virus infection on the mortality of antiretroviral-treated patients with HIV disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 167-170.
2. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Heeren T, Koziol MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562-569.
3. Staples CT, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta VA (Veterans Affairs Medical Center) cohort study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 150-154.
4. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-456.
5. Macías J, Melguizo I, Fernández-Rivera FJ, García-García A, Mira JA, Ramos AJ, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:775-781.
6. Zylberberg H, Chaix ML, Rabian C, Rouzioux C, Aulong B, Brechot C, et al. Tritherapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1104-1106.
7. Puoti M, Gargiulo F, Roldan EQ, Chiodera A, Palvarini L, Spinetti A, et al. Liver damage and kinetics of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus replication during the early phases of combination antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2000; 181: 2033-2036.

8. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
9. Benhamou Y, Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34: 283-287.
10. Tural C, Fuster D, Tor J, Ojanguren I, Sirera G, Ballesteros A, et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Viral Hep* 2003; 10: 118-125.
11. Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients cinfected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clinical Infect Dis* 2003; 36: 491-498.
12. Zylberberg H, Barennes C, Carnot F, Chaix ML, Viard JP, Savès M, et al. Progression of liver histological status in HIV hepatitis C virus co-infected patients started on HAART : a prospective study. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 831.
13. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 212-220.
14. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S65-S73.
15. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-374.
16. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-832.
17. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 97-104.
18. Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: Detection and significance. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 47-55.
19. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, Mc Hutchison J, Albrecht J. Rates and risks of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 730-739.

20. Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N, Garcia-Kennedy, Hodaj E, et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 38; 2003: 307-314.
21. Hui CK, Belaye T, Montegrando K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 38; 2003: 511-517.
22. Rai R, Wilson LE, Astemborski J, Anania F, Torbenson, Spoler C, et al. Severity and correlates of liver disease in hepatitis C-virus infected injection drug users. *Hepatology* 2002; 35: 1247-1255.
23. Hoofnagle JH, Heller T. Hepatitis C. In: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology: a textbook of liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2002: 1017-1062.
24. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-832.
25. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999; 44: 874-880.
26. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35: 182-189.
27. Martínez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Pérez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1261-1268.
28. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054-1058.
29. Woitas RP, Rockstroh JK, Beier I, Jung G, Kochan B, Matz B, et al. Antigen-specific cytokine response to hepatitis C virus core epitopes in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *AIDS* 1999; 13: 1313-1322.

Tabla 1. Características de los pacientes según el tratamiento antirretrovírico recibido antes de la biopsia hepática

	Grupo TAP (n=90)	Grupo no TAP (n=62)	p
Varones, n (%)	79 (88)	52 (84)	0.5
Mediana (Q1-Q3) edad en BH1, años	38 (34-40)	30 (26-35)	<0.001
ADVP, n (%)	86 (96)	58 (94)	0.6
Ingesta diaria alcohol >50 g/d, n (%)	24 (27)	19 (31)	0.6
Mediana (Q1-Q3) edad de infección VHC, años	21 (18-26)	20 (18-24)	0.6
Mediana(Q1-Q3) duración de infección VHC años	15.5 (13-18)	9 (5-12)	<0.001
Genotipo 1 del VHC, n (%)	51 (59)	28 (48)	0.2
Mediana (Q1-Q3) log viremia VHC, UI/ml	5.9 (5.2-6.2)	5.6 (4.9-5.9)	0.02
Categoría clínica C, n (%)	23 (25)	4 (6.5)	0.004
Mediana (Q1-Q3) del recuento células CD4+ más bajo, cels/ml	231 (78-309)	390 (249-520)	<0.001
Mediana (Q1-Q3) recuento células CD4+ en BH, cels/ml	494 (298-679)	460 (281-726)	0.8
Mediana (Q1-Q3) niveles ALT en BH, UI/ml	105 (61-176)	115 (79-164)	0.9
Estadio Scheuer, n (%)			0.3
F0	17 (19)	12 (19)	
F1	15 (17)	13 (21)	
F2	26 (29)	9 (15)	
F3	19 (21)	15 (24)	
F4	13 (14)	13 (21)	0.3

Tabla 2. Fármacos antirretrovíricos usados en alguna ocasión y duración de la exposición en el grupo de estudio

Organismo	Pacientes n (%)	Duración de la exposición (Días)
Análogos nucleósidos		
Zidovudina	93 (61.2)	974 (598-1541)
Lamivudina	86 (56.6)	800 (554-1167)
Stavudina	60 (39.5)	856 (616-1172)
Didanosina	55 (36.2)	557 (236-1722)
Zalcitabina	21 (13.8)	511 (255-694)
Abacavir	9 (5.9)	325 (227-593)
Inhibidores proteasa		
	78	851 (569-1287)
Saquinavir	42 (27.6)	464 (253-745)
Indinavir	49 (32.2)	559 (245-779)
Nelfinavir	40 (26.3)	532 (255-671)
Ritonavir	2 (1.3)	221 (214-228)
Lopinavir	1 (0.7)	10 (-)
Análogos No-nucleósidos		
Nevirapina	25 (16.4)	527 (338-617)
Efavirenz	20 (13.2)	344 (210-481)

Tabla 3. Asociación entre fibrosis avanzada (estadios 3 y 4) y otros factores

	Fibrosis avanzada, n (%)	P Univariable	OR Ajustada (IC 95%)	P Multivariable
Sexo				
Varón	49 (37)	0.2	0.7 (0.3-2)	0.5
Hembra	11 (52)			
Ingesta diaria de alcohol				
<50 g/d	40 (37)	0.3	---	---
>50 g/d	20 (47)			
Edad de infección VHC				
<20 años	15 (25)	0.005	0.39 (0.19-0.82)	0.02
>20 años	45 (48)			
Genotipo VHC				
1	30 (38)	0.7	---	---
No 1	27 (42)			
Categoría clínica C				
No	49 (39)	0.9	---	---
Sí	11 (41)			
Recuento células CD4+ en BH ¹				
<250 cels/ml	14 (48)	0.2	1.7 (0.7-3.9)	0.2
>250 cels/ml	46 (37)			
Viremia VHC ²				
< 5.7 log UI/ml	31 (38)	0.8	---	---
>5.7 log UI/ml	26 (40)			
Terapia basada en IP ³				
No	36 (49)	0.02		
Sí	24 (31)		0.39 (0.19-0.78)	0.008
Terapia basada en Nevirapina ³				
No	46 (36)	0.06		
Sí	14 (56)		2.56 (1.02-6.58)	0.04
Terapia basada en Efavirenz ³				
No	55 (42)	0.2		
Sí	5 (25)		0.7 (0.2-1.4)	0.3

1) BH: Biopsia hepática;

2) viremia VHC categorizada por la mediana;

3) Fármacos antirretrovíricos prescritos alguna vez antes de la biopsia hepática.

Tabla 4. Asociaciones de la tasa de progresión de la fibrosis >0.2 unidades por año y otros factores

	Tasa progresión fibrosis>0.2, n (%)	P Univariante	OR Ajustada (IC 95%)	P Multivariante
Sexo				
Hombre	42 (32)	0.2	0.7 (0.2-1.7)	0.4
Mujer	10 (48)			
Ingesta diaria de alcohol				
<50 g/d	34 (31)	0.2	0.6 (0.3-1.2)	0.1
>50 g/d	18 (42)			
Edad de infección VHC				
<20 años	11 (19)	0.001	0.23 (0.10-0.52)	<0.001
>20 años	41 (44)			
Genotipo VHC				
I	29 (37)	0.5	---	---
No I	20 (31)			
Categoría clínica C				
No	43 (34)	0.9	---	---
Yes	9 (33)			
Recuento células CD4+ en BH ¹				
<250 cels/ml	15 (52)	0.03	2.8 (1.1-7.1)	0.03
>250 cels/ml	37 (30)			
Viremia VHC ²				
< 5.7 log UI/ml	19 (32)	0.5	---	---
>5.7 log UI/ml	22 (38)			
Terapia basada en IP ³				
No	37 (50)	<0.001	0.39 (0.2-0.8)	<0.001
Sí	15 (19)			
Terapia basada en NVP ³				
No	41 (32)	0.2	3.82 (1.9-7.6)	<0.001
Sí	11 (44)			
Terapia basada en Efavirenz ³				
No	49 (37)	0.08	0.8 (0.3-2)	0.7
Sí	3 (15)			

1) BH: biopsia hepática;

2) Viremia VHC categorizada por la mediana;

3) Fármacos antirretroviricos prescritos antes de la BH

ACCÉSIT: Procesos clínicos e Incapacidad Temporal 

Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

Autores

1. Manuel Pallas Martínez

Unidad Valoración Médica de Incapacidades, Hospital San Juan de Dios, CÁDIZ

2. Emilia Vero León

Delegación Provincial de Salud, Granada

Introducción

La Incapacidad Temporal (en adelante IT) es una prestación económica del sistema de Seguridad Social español, determinada por las situaciones debidas a enfermedad común, enfermedad profesional y accidente mientras el trabajador reciba asistencia sanitaria de la Seguridad Social y esté impedido para el trabajo.

De esta definición legal se deduce que, además de los factores laborales, son determinantes los factores clínicos para tener derecho a esta prestación.

Son beneficiarios del subsidio por IT, de forma obligatoria, todos los trabajadores por cuenta ajena, que además de cumplir los requisitos descritos, reúnan otros como: estar afiliados y en alta o situación asimilada al alta en la Seguridad Social, haber cotizado un período determinado,... Los trabajadores por cuenta propia, pueden acogerse o no, de forma voluntaria, a la protección de IT¹, a la que tendrán derecho si también cumplen los requisitos.

Del Sistema Sanitario Público depende la gestión completa de esta prestación para contingencias comunes y profesionales de los trabajadores, cuyos empresarios, en este último caso, hayan optado por cubrir las mediante la entidad gestora (Instituto Nacional de la Seguridad Social).

Importancia del problema

La IT es un problema social con tendencia a aumentar, tanto por su magnitud como por su repercusión económica.

La población trabajadora está incluida en la población entre 15 y 64 años, que en España supone el 38'5% de la población total.

La pérdida de días de trabajo por IT generó durante la última década una cuantiosa reducción de recursos productivos, con el consiguiente aumento del gasto público en prestaciones asociadas, servicios médicos y percepciones por enfermedad, en todos los países de la Unión Europea.

¹ Apartado 4 del artículo 104 de la Ley 1/1993 de 29 de diciembre de Presupuestos Generales del Estado para 1994

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

La lógica preocupación de la Administración del Estado en nuestro país, ocasionó la aparición de nuevos agentes médicos, además de los inspectores médicos del Sistema Sanitario Público, en el control de esta prestación, dependientes, bien del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS: entidad gestora encargada de la gestión económica), bien de las Mutuas de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social (MATEPSS: asociaciones de empresarios inicialmente constituidas para colaborar en la gestión de la Seguridad Social respecto a las prestaciones derivadas de contingencias profesionales) que desde 1995 colaboran en el control económico de la IT cuando se produce por contingencias comunes.

A pesar de esta medida, el gasto por IT experimentó un crecimiento acelerado, llegando en 1998 a rebasar con amplitud la cifra de 500.000 millones de pesetas.

Esta situación dio lugar a que en el Acuerdo 1/1997 de 27 de noviembre del Consejo de Política Fiscal y Financiera de las CCAA, por el que se aprobó el sistema de financiación de los servicios de sanidad en 1998-2001, se estableciera un Programa de ahorro en IT dirigido fundamentalmente al control del gasto, mediante la suscripción de convenios bilaterales.

Para la financiación de dicho programa se destinaron 40.000 millones de pesetas a repartir entre las diferentes CCAA en función de los resultados pactados de actividad (10%) y de ahorro (90%).

Esta medida tampoco surtió el efecto deseado, en 2001 el gasto en IT supuso el 3.76% del total del presupuesto de la Seguridad Social, y según cálculos del INSS, la IT supuso unos costes directos de 4000 millones de euros y unos costes indirectos de unos 12000 millones de euros.

En el año 2002, el gasto en IT se elevó al 4.83% del presupuesto de la Seguridad Social.

El nuevo sistema de financiación de las CCAA aprobado por la Ley 21/2001 contempla la dotación de un fondo dirigido al control del gasto por Incapacidad Temporal, que en 2002 ascendió a 277.489,85 miles de euros.

Muchos son los factores que se han investigado, aquí y en otros países de nuestro entorno, en relación con la ausencia al trabajo por motivos de salud: socioeconómicos, psicosociales, demográficos, labora-



les....(1-6), pero son los factores clínicos los determinantes y conocerlos es el punto de partida para analizar los demás.

Factores clínicos e IT

Actualmente se siguen firmando convenios bilaterales cuyos indicadores de seguimiento son los mismos que en 1997, indicadores globales (incidencia, prevalencia, días de IT/afiliado/mes, duración media y coste/afiliado/mes) que no tienen en cuenta los factores clínicos.

La única actividad del Programa de ahorro en IT que contempla procesos clínicos concretos (programas monográficos de revisión de pacientes por procesos clínicos específicos), necesitaría un sistema de información adecuado, que incluyera una clasificación de enfermedades, capaz de detectar los principales problemas que se plantean en Atención Primaria. Este sistema de información no ha sido desarrollado como veremos más adelante.

Como resumen de lo expuesto, diremos que la actual política de control de IT en España, está basada en criterios economicistas, dando la espalda a la realidad clínica, determinante, junto a la laboral, de esta prestación.

Disponer de una fuente oficial de información que nos permita conocer de qué enferma y padece la población trabajadora es fundamental para la gestión de esta prestación (1;7-10), además de una herramienta útil para estudios epidemiológicos de morbilidad extrahospitalaria, pudiendo tener otras utilidades en evaluación de tecnologías sanitarias (cuantos trabajadores intervenidos mediante una determinada técnica consiguen incorporarse a su puesto de trabajo y en qué plazo de tiempo; cuantos, por el contrario, pasan a una situación de incapacidad permanente...).

La declaración y mantenimiento de la situación de IT en las contingencias profesionales no controladas por las MATEPSS y todas las contingencias comunes, exige certificaciones médicas en modelos oficiales extendidas por los Médicos de Atención Primaria del Sistema Sanitario Público (SSP).

Los datos clínicos que figuran en estas certificaciones, por razones de confidencialidad, sólo constan en los ejemplares del trabajador y de las Inspecciones Médicas del SSP.

Los sistemas de información de las Inspecciones del SSP, cuando son manuales, no contemplan la clasificación de enfermedades y en el caso de estar informatizados, precisan la codificación de diagnósticos para analizar los datos que se producen.

En nuestro ámbito, no se han llegado a codificar los diagnósticos y el sistema que se prevé, es diferente al utilizado en Atención Primaria.

La CIE - 9 MC, implantada en el Sistema Nacional de Salud para el Conjunto Mínimo Básico de Datos a nivel hospitalario y establecida para el territorio INSALUD como sistema de codificación diagnóstica de los procesos generadores de bajas laborales², a nuestro criterio, no tiene poder discriminatorio suficiente para identificar los procesos clínicos más influyentes en IT.

De hecho, en la segunda versión del Manual de Gestión de IT(11) del INSALUD, editada en 2001, donde se amplían los estándares de duración de procesos de IT, pactados mediante consenso, como en la primera versión, se afirma que: *Por necesidades específicas de esta prestación, se ha hecho preciso añadir a la CIE - 9 MC ocho códigos más... con el fin de permitir la codificación de ciertas causas de baja laboral que frecuentemente aparecen reflejadas en los parte P9 de baja/ alta... No consignar estas causas de baja supondría ignorar una realidad.*

Por otra parte, es en el nivel de Atención Primaria donde se desarrolla la gestión completa de esta prestación, tenemos que hablar el mismo lenguaje y la Atención Primaria maneja, al menos en nuestro ámbito, el sistema de clasificación de problemas de Atención Primaria, la CIAP - 2(12)

² Circular 1/97 de 1 de enero del INSALUD



La entidad gestora, el INSS, desconoce los datos clínicos.

El Programa de ahorro en IT se elaboró en 1997, según se recoge textualmente, *tras haber realizado un análisis en el que los datos disponibles, así como la evolución y la distribución de las cifras relativas a esta prestación, permitían afirmar que existía un importante nivel de gasto que podía considerarse indebido... si las prestaciones se limitaran a la cobertura de las necesidades correctamente definidas, es decir, las derivadas de situaciones reales de incapacidad con una DURACIÓN ADECUADA.*

Quizá la "duración adecuada" se haya obtenido de la "Guía de Estándares de duración de procesos de IT", del "Manual de Ayuda al Médico para la Gestión de IT", editado por el INSALUD en 1997, plasmación de unos estándares pactados por el método de consenso.

Por lo tanto, no se trataría de estándares reales, sino supuestamente "IDEALES", que tenían poco que ver con la realidad, según los estudios que hemos encontrado(8;13) al respecto. Esto nos llevaría a cuestionar tanto el análisis en su conjunto, como la conclusión de que existe un importante nivel de gasto que se considera "indebido".

Es fundamental conocer la DURACIÓN REAL de los procesos clínicos causantes de IT, es de hecho, el punto de partida para establecer un control racional.

Por otra parte, el Sistema Sanitario Público desconoce los datos relativos a la población de referencia.

El médico que atiende al paciente, puede extender un parte de baja por IT a una persona que finalmente no obtiene esta prestación. Esto suele ser frecuente si el paciente pretende obtener otro tipo de compen-

saciones vía judicial (indemnizaciones por lesiones tras accidente de tráfico, agresiones,...) o simplemente necesita demostrar ante cualquier organismo o entidad, que ha estado enfermo.

Habitualmente los denominadores de población que se manejan en IT son el número de trabajadores afiliados y en alta en el sistema de Seguridad Social, en una localidad o área determinada, sin embargo:

- No todos los afiliados y en alta tienen derecho a la prestación económica por IT, se necesita haber cotizado al menos 180 días en los últimos cinco años, si el hecho causante es una enfermedad común.
- No todos los trabajadores por los que se cotiza en una localidad determinada, tienen su médico en esa localidad, el domicilio social de la empresa puede estar en una localidad distinta.

De hecho, los datos manejados en este estudio llaman la atención: Granada es una de las provincias con más índice de paro, la población en edad de trabajar en Granada capital según el censo de 2000, ascendía a 88.979 mujeres y 80.926 hombres, sin embargo, los trabajadores afiliados y en alta en junio de 2001, según los datos que se pueden ver en la Tabla I, facilitados por la Dirección Provincial de la Tesorería General de la Seguridad Social y diferenciados por actividad económica, según la tercera revisión de la clasificación industrial internacional uniforme, eran 55.589 mujeres y 96.471 hombres.

Más del 100% de los hombres en edad de trabajar, estaban afiliados y en alta.

Esto se explicaría porque es distinto, el número de trabajadores por los que se cotiza en una localidad determinada, del número de trabajadores que viven en ella.

Existen, además, la libre elección de médico en Atención Primaria y la libre circulación de personas, un trabajador de una localidad determinada, puede tener su médico en otra.

Trabajadores afiliados y en alta. Granada capital - junio 2001

Actividad económica	Hombres	%	Mujeres	%	¿?	Total	%
A- Agricultura, Ganadería, Silvicultura	808	92,6	65	7,4	0	873	0,6
B- Pesca	44	86,3	7	13,7	0	51	0,0
C- Explotación de minas y canteras	528	96,4	20	3,6	0	548	0,4
D- Industrias manufactureras	12.619	79,9	3.170	20,1	10	15.799	10,4
E- Suministro electricidad, gas y agua	823	85,7	135	14,1	2	960	0,6
F- Construcción	22.639	93,8	1.484	6,1	10	24.133	15,9
G- Comercio, reparación automóviles,...	16.782	59,1	11.617	40,9	15	28.414	18,7
H- Hoteles y restaurantes	5.240	59,7	3.526	40,2	7	8.773	5,8
I- Transporte, comunicaciones...	5.351	84,5	976	15,4	3	6.330	4,2
J- Intermediación financiera	3.007	64,7	1.642	35,3	2	4.651	3,1
K- Inmobiliarias, empresariales...	6.336	47,8	6.907	52,1	9	13.252	8,7
L- Admón. Pública, Seguridad Social...	8.733	53,4	7.615	46,6	9	16.357	10,8
M- Enseñanza	4.004	44,1	5.078	55,9	6	9.088	6,0
N- Servicios sociales y de salud	5.308	33,6	10.474	66,4	3	15.785	10,4
O- Otros servicios sociales...	3.455	57,0	2.602	42,9	3	6.060	4,0
P- Hogares con servicio doméstico	690	74,1	240	25,8	1	931	0,6
Q- Organizaciones extraterritoriales	6	40,0	9	60,0	0	15	0,0
No consta	98	81,7	22	18,3	0	120	0,1
Total	96.471	63,4	55.589	36,5	80	152.140	

Resumiendo, la población real con derecho a IT en cada momento, adscrita a cada médico, sólo la conoce el INSS.

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

Así mismo, el INSS dispone de datos laborales de esa población, que tanta importancia tienen en la prestación de IT: empresa, profesión, grupo de cotización, Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales.

También dispone el INSS de datos, que aportan los ciudadanos al solicitar la tarjeta sanitaria y son claves para estudios epidemiológicos: fecha de nacimiento, sexo y domicilio.

Algunos de los datos de que dispone el INSS son facilitados al Sistema Sanitario Público de Andalucía, habiéndose creado la Base de Datos de Usuarios (BDU) que no incluye, según hemos podido comprobar, al menos a nivel de Distrito Sanitario de Atención Primaria, datos laborales ni de población con derecho a IT.

El desconocimiento de los denominadores reales de población de referencia, cuestiona los indicadores globales de seguimiento del Programa de ahorro de IT y fortalece la necesidad de descender a procesos clínicos concretos para poder establecer comparaciones de cualquier tipo.

Duración de IT

Los procesos clínicos en Incapacidad Temporal, se suelen estudiar habitualmente por Aparatos o Grupos diagnósticos (respiratorio, músculo-esquelético, digestivo...) observándose gran variabilidad en cuanto a duración (14).

Legalmente, a excepción de las IT en períodos de observación por posible enfermedad profesional, la IT tiene una duración máxima de doce meses, prorrogable por otros seis, cuando se presume que durante ellos pueda el trabajador ser dado de alta médica por curación o mejoría.

La duración de la IT depende de varios factores:

- Existen causas legales de tipo administrativo que condicionan su duración.
 - El derecho al subsidio se extingue por cualquiera de las siguientes situaciones:
 - *Transcurso del plazo máximo establecido.*
 - *Ser dado de alta médica el beneficiario con o sin declaración de incapacidad permanente.*
 - *Fallecimiento.*



- *Haber sido reconocido al beneficiario la pensión de jubilación.*
- *Incomparecencia injustificada a cualquiera de las convocatorias para exámenes y reconocimientos establecidos por los médicos adscritos al INSS o a las MATEPSS³.*

Que una persona haya finalizado su IT, no significa, por tanto, que esté curada o haya mejorado.

No hay que esperar a que se agote el plazo máximo de IT para proponer la declaración de Incapacidad Permanente, es más, lo indicado es proponerla cuando se tenga constancia de que el pronóstico del proceso clínico que padece el trabajador no es "mejorable", es decir, que se haga lo que se haga desde el punto de vista asistencial y/o recuperador, no existe posibilidad de recuperación de la capacidad laboral o si dicha posibilidad se estima médicamente como incierta o a largo plazo.

Esto es importante para entender por qué la duración de IT de ciertos procesos clínicos graves o incapacitantes puede ser inferior a la de otros, teóricamente más leves.

De hecho, la comparación de estándares de duración de enfermedades en estudios epidemiológicos, sería posible si sólo se tuvieran en cuenta las altas de IT por mejoría, curación o fallecimiento.

- *La duración máxima se prorrogará a efectos económicos una vez extinguida la IT por agotamiento de plazo máximo, si al ser examinado el trabajador a efectos de su calificación en el grado que corresponda, como inválido permanente, la situación clínica del interesado hiciera aconsejable demorar dicha calificación, pudiéndose retrasar por el periodo preciso, que no podrá rebasar los treinta meses siguientes a la fecha en que se haya iniciado la IT. También se prorrogarán los efectos de la situación de IT hasta el momento de calificación de Incapacidad Permanente⁴.*

Es decir, cuando para el Sistema Sanitario Público un paciente está de alta (días de baja/afiliado/mes), a efectos económicos puede no estarlo (coste/afiliado/mes).

³ Real Decreto Legislativo 1/1994 de 20 de junio, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social / Ley 42/1994 de 30 de diciembre de Medidas fiscales, administrativas y de orden social / Ley 24/2001 de acompañamiento a presupuestos 2002

⁴ Ley 42/1994 de 30 de diciembre de Medidas fiscales, administrativas y de orden social

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

- Desde el punto de vista estrictamente clínico, la historia natural de las distintas enfermedades define su evolución, incluso una misma enfermedad, por ejemplo, la hepatitis vírica, puede tener distintas formas de evolución: fulminante, aguda, subaguda o crónica.
- Pero, esta historia natural de las enfermedades está influenciada por aspectos socio-sanitarios, concretamente por la atención sanitaria que se pueda dispensar, relacionada con la disposición de recursos humanos, materiales y organizativos. De todos es conocido que si existen listas de espera diagnósticas, quirúrgicas o para tratamiento rehabilitador, la duración de la IT se prolonga.
- Los factores laborales también influyen, pensemos en un oficinista y un trabajador agrario, ambos en IT por hernia inguinal intervenida, la duración de la IT será mayor en este último, puesto que tiene mayor riesgo de sufrir una eventración postquirúrgica por el tipo de actividad laboral que desarrolla.

IT y género

Explicamos a continuación la utilización de los términos "sexo" y "género": Básicamente **sexo**, se refiere a la clasificación según las características morfológicas que hacen que las poblaciones sean divididas en dos grupos (hombres y mujeres), mientras el término **género** debería ser utilizado para definir comportamientos diferentes o desiguales según el sexo.

La salud de mujeres y hombres es diferente y desigual. Diferente porque hay factores biológicos que se manifiestan de forma diferente en la salud y en los riesgos de enfermedad. Desigual porque hay otros factores, que en parte son explicados por el género, que influyen de forma injusta en la salud de las personas(15).

Aunque las mujeres tienen una esperanza de vida superior a los hombres, su estado de salud, según datos obtenidos de encuestas de salud, es peor. En ocasiones se ha atribuido esta paradoja a las diferencias biológicas de ambos sexos, al diferente comportamiento en el uso de servicios sanitarios o verbalización de los problemas de salud.



Desde un punto de vista sociológico, otros factores, entre ellos, los "roles de género", establecidos, (en el caso de mujeres, la doble carga laboral que supone el trabajo remunerado y el reproductivo, la mayor dedicación al trabajo doméstico, los cuidados informales de salud, las mayores tasas de desempleo...), han intentado explicar las diferencias o desigualdades en salud detectadas(16).

No es el objeto de este estudio analizar las causas de las posibles diferencias y desigualdades de género respecto a la prestación de IT, entre otras cosas, porque en nuestro ámbito, apenas si disponemos de datos, considerados imprescindibles para comprender esta prestación, no sólo el mencionado de población de referencia, sino la profesión y puesto de trabajo de las/os trabajadoras/es en esta situación.

Objetivos

El objetivo **general** de este estudio es conocer los procesos clínicos concretos, causantes de IT en los trabajadores adscritos a nueve centros de salud urbanos de una Inspección Médica del Sistema Sanitario Público de Granada, durante el período: mayo 2000 - junio 2002.

Los objetivos **específicos** se concretan en:

1. Identificar los procesos clínicos concretos más influyentes en IT, es decir, los responsables del mayor número de días de trabajo perdidos.
2. Conocer los estándares reales de duración de todos los procesos clínicos producidos y compararlos con los "estándares ideales" pactados con distintas Sociedades Médicas por el INSALUD en 2001.
3. Poner de manifiesto las diferencias y desigualdades, si es que existen, entre trabajadores/as respecto a procesos clínicos comparables.

Material y métodos

Diseño

Estudio descriptivo longitudinal

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

Centros donde se ha realizado la investigación

Nueve Centros de Salud urbanos de Granada: Albaicín, Almanjáyar, Caleta, Cartuja, Casería de Montijo, Gran Capitán, La Chana, Salvador Caballero y Velutti.

Población estudiada

64.282 trabajadores afiliados y en alta, fundamentalmente en el Régimen General de la Seguridad Social (80,8%), cuya actividad principal es el sector Servicios (71,42%).

Período estudiado

Mayo 2000 - junio 2002

Fuente de información

2.168 relaciones mensuales de pacientes en situación de IT, remitidas, a efectos de control, por 94 médicos de Atención Primaria, (grado de cumplimentación: 88,7%), que incluían entre otros datos: diagnóstico, fecha de baja, fecha de alta y sexo (deducido por el nombre del/a trabajador/a).

Estos datos se iban contrastando mediante las actividades propias de inspección (revisión de pacientes, entrevistas con médicos -74 médicos, 104 entrevistas-, consultas telefónicas, remisión de informes a solicitud del I.N.S.S y M.A.T.E.P.S.S,...)

Procedimiento de obtención de la información

Los datos de las relaciones que enviaban los facultativos mensualmente, se iban introduciendo en una hoja de cálculo (Excel), de la siguiente forma:

El primer mes del estudio, se capturaron los datos de todos los procesos abiertos (sin fecha de alta). Al mes siguiente, se cerraban los que hubieran causado alta y se introducían los procesos abiertos nuevos y así sucesivamente.



De esta forma, se obtuvieron todos los procesos cerrados de duración mayor de un mes y aquellos de duración menor, cuyas fechas de baja y alta sucedieran en meses diferentes.

Crterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron en el estudio los procesos cerrados de duración entre 1 y 550 días (12 meses prorrogables por 6 más), resultando un total de 9.586 procesos de IT mayores de 30 días y 3.474 procesos de IT de duración menor o igual a 30 días.

Se excluyeron 2.015 procesos abiertos a fecha de finalización del estudio (junio 2002) y 131 por fechas incongruentes (fecha de alta anterior a fecha de baja).

Validez interna

Posteriormente, se procedió a estimar la población de procesos de IT de duración menor o igual a un mes a partir de los datos introducidos, estableciéndose la siguiente hipótesis nula (H_0): La frecuencia real de un proceso de IT de duración menor o igual a 30 días, es inversamente proporcional a la probabilidad teórica de aparición de los procesos obtenidos, siendo dicha probabilidad el cociente entre la duración del proceso y el número de días que tiene el mes (media anual = 30,42).

$$\pi = \frac{\text{n}^\circ \text{ de días}}{30,42}$$

En la situación real de nuestro medio, con un número importante de fiestas a principios y final de mes (31 de diciembre, 1 de Enero, 2 de Enero, 28 de Febrero, 1 de Mayo, 1 de Noviembre) se procedió, a la hora de calcular esta probabilidad teórica, a añadir un factor de corrección en el denominador, que estuviese relacionado con el número de días de duración de cada IT.

En concreto,

$$\pi^* = \frac{n^\circ \text{ de días}}{30,42 + \left(\frac{30,42}{n^\circ \text{ de días}} \right)}$$

Al realizarse esta ponderación, se produce un ajuste a favor de los procesos de menor duración en relación con los procesos de mayor duración, compensando de esta forma las particularidades de calendario.

Para verificar esta hipótesis y basándonos en la propiedad de aditividad (17) de la distribución χ^2 ($\chi_1^2 + \dots + \chi_n^2 = \chi_n^2$) se realizó una prueba de conformidad (contraste χ^2 de bondad de ajuste) a partir de un muestreo aleatorio por conglomerados que, para satisfacer la condición de consistencia de esta distribución (17;18)(frecuencias esperadas $\geq 1,5$), calculamos en 190 relaciones mensuales de IT, contabilizando en ellas los procesos cerrados de duración menor o igual a un mes y clasificándolos en dos grupos, los iniciados el mes anterior (entre 2 meses) y los iniciados y acabados el mismo mes.

En una tabla situamos en 4 grandes columnas los procesos de duración 1 a 30 días, 2 columnas para las frecuencias observadas (2 grupos) y las otras 2 columnas para las frecuencias esperadas de dichos grupos.

A continuación, comparamos los valores observados con los esperados, según nuestra hipótesis mediante un test de χ^2 (ver tabla en la página siguiente), donde se observa un p-valor acumulado correspondiente al día 28 de 0,999 aceptándose por tanto la H_0 (hipótesis nula).

Los días 1, 29 y 30 se excluyeron por no cumplirse en ellos la condición de consistencia del test de χ^2 , al ser sus frecuencias esperadas menores de 1,5.

Se habría necesitado duplicar la muestra para conseguir frecuencias esperadas satisfactorias en estos tres días; por otra parte, no es probable que su ausencia altere significativamente los resultados globales de la prueba.

Estrategia de análisis

En principio se estudiaron todos los procesos, diferenciando los de corta y larga duración (ITC/ITL), a fin de conocer su frecuencia e impacto respecto a los días de trabajo perdidos.

A continuación, se procedió a identificar los diez procesos clínicos más importantes respecto a días de trabajo perdidos, diferenciándolos de los procesos más frecuentes y los de mayor duración.

Más tarde, se obtuvieron los estándares de duración, comparando los estándares obtenidos con los teóricos propuestos por el INSALUD (11)

De la misma forma se obtuvieron los estándares de duración diferenciados respecto a sexo, procediendo a su comparación.

Tabla χ^2 . Validez interna

Duración	π	n	Obs _o	Obs ₁	E _o	E ₁	χ^2	p-valor	p-acum
1	0,02	54	1	53	0,89	53,11	0,01	0,904	0,904
2	0,04	127	3	124	5,57	121,43	1,24	0,266	0,535
3	0,07	206	14	192	15,24	190,76	0,11	0,742	0,715
4	0,11	167	22	145	17,57	149,43	1,25	0,264	0,625
5	0,14	123	21	102	16,85	106,15	1,18	0,276	0,579
6	0,17	116	15	101	19,61	96,39	1,31	0,253	0,531
7	0,20	152	30	122	30,61	121,39	0,02	0,902	0,646
8	0,23	85	20	65	19,87	65,13	0,00	0,974	0,745
9	0,27	59	16	43	15,71	43,29	0,01	0,932	0,823
10	0,30	115	32	83	34,37	80,63	0,23	0,629	0,866
11	0,33	70	23	47	23,21	46,79	0,00	0,958	0,912
12	0,36	43	15	28	15,66	27,34	0,04	0,834	0,943
13	0,40	33	12	21	13,10	19,90	0,15	0,696	0,961
14	0,43	40	15	25	17,18	22,82	0,49	0,486	0,965

Continúa

Tabla χ^2 : Validez interna (continuación).

Duración	π	n	Obs ₀	Obs ₁	E ₀	E ₁	χ^2	p-valor	p-acum
15	0,46	30	16	14	13,87	16,13	0,61	0,435	0,967
16	0,50	27	11	16	13,37	13,63	0,83	0,362	0,963
17	0,53	54	26	28	28,50	25,50	0,47	0,495	0,968
18	0,56	32	19	13	17,94	14,06	0,14	0,706	0,977
19	0,59	25	15	10	14,84	10,16	0,00	0,947	0,986
20	0,63	23	14	9	14,40	8,60	0,03	0,862	0,991
21	0,66	29	19	10	19,11	9,89	0,00	0,965	0,995
22	0,69	16	12	4	11,07	4,93	0,25	0,614	0,996
23	0,72	10	6	4	7,25	2,75	0,78	0,378	0,995
24	0,76	39	31	8	29,54	9,46	0,30	0,586	0,996
25	0,79	23	18	5	18,18	4,82	0,01	0,928	0,998
26	0,82	18	16	2	14,82	3,18	0,53	0,465	0,998
27	0,86	17	15	2	14,55	2,45	0,10	0,757	0,999
28	0,89	20	18	2	17,78	2,22	0,03	0,873	0,999
29	0,92	9	9	0	8,29	0,71	0,77	0,382	0,999

π : Probabilidad teórica de que un proceso ocurra entre 2 meses.

n: n° de procesos observados en la muestra = Obs₀ + Obs₁ = E₀ + E₁

Obs₀: Procesos observados entre 2 meses.

Obs₁: Procesos observados en el mismo mes.

E₀: Procesos esperados entre 2 meses.

E₁: Procesos esperados en el mismo mes

χ^2 : Estadística Chi-cuadrado de Pearson. $\chi^2 = \sum_{i=0}^1 \frac{(Obs_i - E_i)^2}{E_i}$

p-valor: p-valor con 1 grado de libertad.

p-acum: p-valor acumulado de i filas, con i grados de libertad.



Variables estudiadas

- Duración: diferencia en días entre fechas de finalización e inicio de la IT (fecha de alta -fecha de baja).
- Diagnóstico: un solo diagnóstico por proceso, cuando constaba más de un diagnóstico, se elegía el de peor pronóstico en cuanto a duración.
Se codificaron un total de 19.835 procesos (99.6%) de forma centralizada por dos inspectores médicos, el sistema de clasificación fue la CIAP-2 (12).
- Sexo: mujer, hombre.

Pruebas estadísticas utilizadas

1. Se sabe que el coeficiente de variación (c.v.) en datos positivos, en una población homogénea, es típicamente < 1 y si este coeficiente es $> 1,5$ conviene investigar posibles fuentes de heterogeneidad en los datos (19).

En nuestro estudio, al obtener la duración media global, se observó un c.v. de 1,55 y que en el 75.2% de los diagnósticos codificados, cuya frecuencia era mayor o igual a 30, el c.v. superaba la unidad.

Se procedió entonces a calcular el punto de corte donde el porcentaje de diagnósticos con c.v. ≥ 1 , fuese mínimo.

Los resultados se pueden ver en el Gráfico 1, evidenciándose que el día 45 establece el límite para la diferenciación:

IT de corta duración (ITC) ≤ 45 días, con un c.v. de 0,79 e IT de larga duración (ITL) > 45 días, con un c.v. de 0,82



2. Para la obtención de estándares de duración, se calculó directamente la duración media de aquellos diagnósticos cuyo coeficiente de variación era menor o igual a la unidad y posteriormente se calculó la duración media de forma diferenciada para las ITC e ITL (punto de corte en 45 días).

Lo dicho anteriormente, se llevó a cabo en todos los diagnósticos que cumplieran, de forma global o diferenciada (ITC/ITL) estas dos condiciones:

- Coeficiente de variación < 1
 - Frecuencia ≥ 30
3. Para el estudio de "Género", se procedió a comparar de forma sistemática tanto la frecuencia como la duración media (intervalo de confianza al 95%), coeficiente de variación (c.v.) y días de trabajo perdidos (dtp) (% del total) de los procesos de IT en lo concerniente a la variable sexo.

En cuanto a frecuencia se refiere, nos basamos en el cociente entre la proporción o probabilidad de ocurrencia de un suceso y la proporción o probabilidad (complementaria) de no ocurrencia, que se denomina con el término inglés odds, que representa la frecuencia de un aspecto, relativa a los sujetos que no presentan dicho aspecto.

La denominada Odds Ratio (OR) es una medida que refleja la intensidad de la relación entre una variable "exposición" binaria y una variable "respuesta" también binaria y en nuestro caso equivale a la razón entre la Odds de los hombres y la Odds de las mujeres, en cada proceso clínico de IT analizado.

En cuanto a duración media, al ser una variable cuantitativa utilizamos la prueba "Z" de comparación de 2 medias para cada uno de los procesos estudiados, y para comprobar la hipótesis nula, utilizamos el estadístico de contraste:

En donde:

d = es la diferencia ente la duración media entre hombres y mujeres, en cada proceso clínico concreto.

\hat{EE} = es la estimación del error estándar muestral.

n_H y n_M = número de pacientes (mujeres y hombres) que tienen un determinado proceso clínico.

s_H y s_M = desviaciones típicas de las duraciones de un determinado proceso en hombres y mujeres.

$$z = \frac{d}{\hat{EE}} = \frac{\bar{y}_H - \bar{y}_M}{\sqrt{\frac{s_H^2}{n_H} + \frac{s_M^2}{n_M}}} \rightarrow z_{\alpha/2}$$

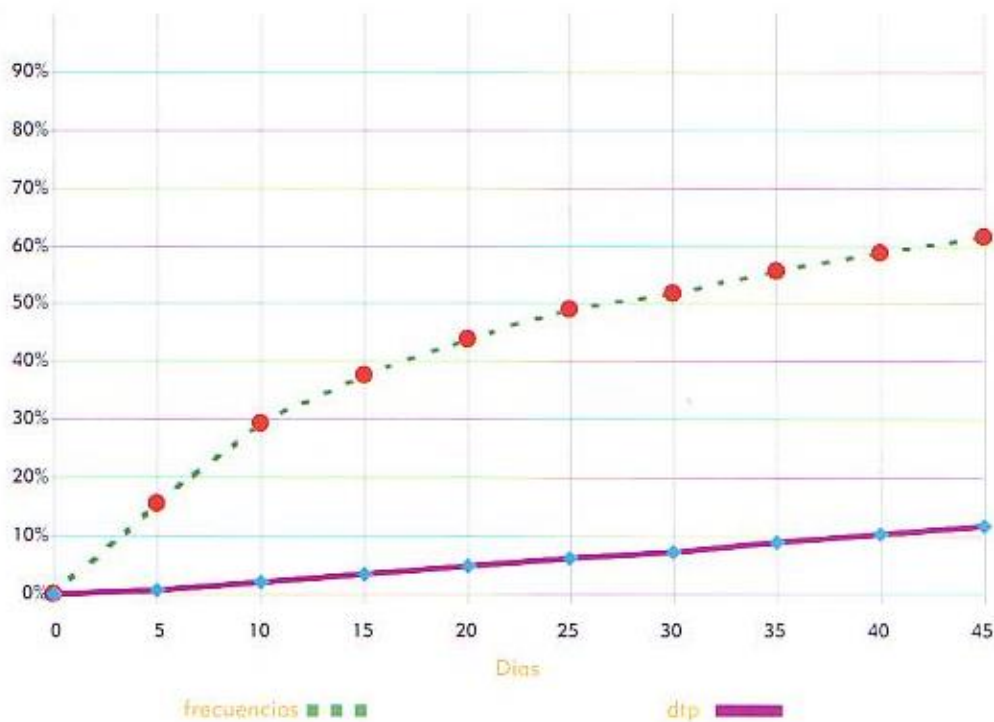
Resultados

Diferenciación de procesos de corta y larga duración

Los 19.918 procesos de IT han causado un total de 1.562.278 días de trabajo perdidos (dtp).

La distribución acumulada de frecuencias de los procesos de Incapacidad Temporal de corta duración y su equivalente en días de trabajo perdidos, puede verse en el siguiente gráfico.

IT de corta duración. Distribución acumulada de frecuencias y dtp





Casi las dos terceras partes (el 61.5 %) de los procesos de IT no superaron los 45 días de duración, representando tan solo el 11.9 % del total de días de trabajo perdidos. Cerca de la mitad no sobrepasaron los 25 días y el 30% no rebasaron los 10 días de duración.

Las IT de larga duración supusieron, por tanto, menos del 40 % de la frecuencia total (39.5%) y sin embargo consumieron un 88.1% del total de días de trabajo perdidos.

Procesos clínicos más influyentes:

Por grupos diagnósticos, el 70,2 % de los días de trabajo perdidos, lo representaron por este orden:

Locomotor (excluyendo lesiones)	33,1%
Problemas de salud mental	14,4%
Lesiones	11,3%
Cardio-circulatorio	5,8%
Digestivo	5,6%

Es de destacar que casi la mitad de los días de trabajo perdidos (44,4 %) se deben al Aparato Locomotor, porcentaje que se elevaría si se añadieran las lesiones de origen profesional (accidentes de trabajo) que gestionan las MATEPSS.

Los diez procesos clínicos concretos responsables del mayor número de días de trabajo perdidos, así como su frecuencia absoluta y duración media diferenciadas en Incapacidad Temporal de corta y larga duración, se reflejan a continuación:

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

Cdg	Diagnóstico	%dtp	c.v.	ITC		ITL	
				n	días	n	días
P76	Trastornos depresivos	9,5	1,05	312	18-21	651	206-231
L86	Lumbalgia irradiada	5,9	1,24	367	19-21	447	176-204
L83	Cervicalgia irradiada	4,4	1,03	166	21-24	353	171-200
L03	Lumbalgia	4,0	1,69	738	14-16	326	144-173
L92	Hombro doloroso	2,4	1,28	154	15-19	150	202-253
L01	Cervicalgia	2,0	1,68	374	12-14	164	139-178
L73	Fr tibia/peroné	1,7	0,86	31	15-25	125	183-231
L74	Fr carpo/tarso/dedos	1,7	1,38	176	21-25	158	121-163
L96	Lesión ag.int. rodilla	1,7	1,11	67	19-24	128	164-217
L84	Espondiloartritis	1,6	1,15	66	14-19	102	200-266

Cdg = Código del diagnóstico (CIAP-2)

%dtp = % de días de trabajo perdidos sobre 1.582.019.

ITC = Procesos de corta duración (<45 días).

ITL = Procesos de larga duración (>45 días).

c.v. = Coeficiente de variación global.

n = Frecuencia absoluta (número de casos).

días = Duración media, intervalo de confianza 95%.

En esta lista de diagnósticos, podemos comprobar que tras los trastornos depresivos destacan cinco procesos causantes de dolor de espalda que suponen un 18 % del total de días de trabajo perdidos, porcentaje que se eleva a 19,2 %, si le añadimos los diagnósticos L02 (dolor de espalda no especificado) y L85 (deformidades adquiridas de la espalda).

El dolor de espalda por tanto, supone la quinta parte del total de días de trabajo perdidos.

Procesos clínicos de mayor duración

Es de resaltar que ninguno de estos procesos clínicos se encuentra entre los más influyentes, debido a su baja frecuencia (tan sólo el Síndrome del túnel carpiano, supera los 50 casos).

Código	Diagnósticos	n	días	c.v.
X76	Cáncer de mama	50	324-416	0,44
K75	I.A.M.	46	229-319	0,57
K90	A.C.V.A.	34	203-314	0,64
K74	Angor, cardiopatía isquémica	45	198-298	0,68
D72	Hepatitis viral crónica	34	148-281	0,91
N94	Neuropatías periféricas	33	123-259	1,03
P73	Trastorno bipolar	30	153-253	0,69
L89	Coxartrosis	45	150-255	0,88
L88	Artritis Reumatoide	47	147-248	0,88
N93	Sd. túnel carpiano	87	156-226	0,87

Procesos clínicos más frecuentes

Por grupos diagnósticos, los más frecuentes, que han supuesto el 74,7 % del total han sido, por este orden:

Locomotor (excepto lesiones)	26,0 %
Respiratorio	15,8 %
Lesiones	11,4 %
Digestivo	7,1 %
Problemas de salud mental	8,0 %
Piel	6,5 %.

Los diez procesos clínicos concretos, más frecuentes han sido:

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

Cdg	Diagnósticos	% Fr	c.v.	ITC		ITL	
				n	días	n	días
L03*	Lumbalgia	5,4	1,69	738	14-16	326	144-173
P76*	Trastornos depresivos	4,9	1,05	312	18-21	651	206-231
R74	Inf resp tracto sup.	4,8	2,59	926	7-8	22	-
R80	Gripe	4,2	1,86	808	6-7	17	-
L86*	Lumbalgia irradiada	4,1	1,24	367	19-21	447	176-204
L01*	Cervicalgia	2,7	1,68	374	12-14	164	139-178
L77	Esguince de tobillo	2,7	1,51	400	19-21	131	89-123
L83*	Cervicalgia irradiada	2,6	1,03	166	21-24	353	171-200
R76	Amigdalitis	2,2	1,77	429	7-7	9	-
S16	Magulladura (hematoma..)	2,1	1,66	310	14-16	105	117-158

%Fr = Frecuencia en % sobre 19.835 procesos codificados.

Se puede comprobar que el 11,2% de todos los procesos de IT fueron procesos infecciosos agudos respiratorios (R74, R80 y R76) representando tan solo el 1,3 % del total de días perdidos.

Observamos cómo procesos que hemos identificado entre los más influyentes: Dolor de espalda y Depresión, aparecen también entre los más frecuentes.

Esto se explica, no sólo por su alta frecuencia, sino por el grado de cronificación:

- De 963 Trastornos depresivos, 651 (67,6 %) presentaron una duración media entre 206 y 231 días, siendo el proceso clínico aislado más influyente.
- De 814 Lumbalgias irradiadas, más de la mitad (447) tuvieron una duración media entre 176 y 204 días.
- De 519 Cervicalgias irradiadas, el 68 % (353) duraron de media entre 171 y 200 días.

Los dolores de espalda no irradiados, ligeramente más frecuentes, se cronificaron en menor medida:

- De las 1.064 Lumbalgias, 326 (el 30,6%) tuvieron una duración media entre 144 y 173 días y el resto no superaron los 16 días.

- De las 538 Cervicalgias, 164 (30,5 %) tuvieron una media entre 139 y 175 días y en el resto no superó los 13 días.
- Por último, los Esguinces de tobillo (código: L77) y las Contusiones sin herida (código: S16), aproximadamente en el 75 % de los casos, son de evolución aguda, no superando los 21 y 16 días de media, respectivamente.

Estándares reales de duración en IT

A continuación se expone una tabla obtenida a partir de las duraciones reales (Intervalos de confianza al 95%) de una serie de enfermedades que motivaron Incapacidad Temporal y cuyo número afectado era mayor a 30.

La primera columna de esta tabla corresponde al código (CD) según la CIAP-2, el nombre de la enfermedad está situado en la segunda columna.

Se distingue en dicha tabla 2 tipos de duraciones:

- [I. T. C]: Incapacidad Temporal de corta duración (≤ 45 días)
- [I. T. L]: Incapacidad Temporal de larga duración (> 45 días).

Se ha colocado al lado de cada intervalo de confianza el tamaño "n" de cada grupo a partir del cual hemos obtenido los datos.

CD	Enfermedades	[I.T.C] n	[I.T.L] n
A: Problemas generales e inespecíficos			
A03	Fiebre	[10-13] n = 114	
A72	Varicela	[10-13] n = 56	
A77	Otras enf. Virales n. E.	[6- 8] n = 99	
A80	Traumatismo / lesión ne	[18-24] n = 52	[92-142] n = 41
A81	Traumatismos/lesiones multip.	[20-24] n = 105	[119-176] n = 76

Continúa

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

CD	Enfermedades	[I.T.C] n	[I.T.L] n
D: Aparato digestivo			
D01	Dolor abdominal	[25-49] n = 39	
D19	Signos/sint. Dientes, encías	[10-18] n = 33	
D72	Hepatitis viral		[148-281] n = 34
D73	Infección intestinal ne	[7- 9] n = 234	
D82	Enf. Dientes y encías	[8-11] n = 75	
D88	Apendicitis	[27-33] n = 37	
D89	Hernia inguinal	[28-33] n = 66	[92-132] n = 96
D91	Otras hernias abdominales	[22-30] n = 37	
D95	Fis. Anal /absceso perianal	[15-20] n = 116	[80-118] n = 51
D97	Enf. hepáticas ne (hepatop. crónica/cirrosis)		[132-228] n = 44
D98	Colecistitis / colelitiasis	[21- 28] n = 58	[82-122] n = 56
F: Ojo y anejos			
F70	Conjuntivitis (bact.-viral-ne)	[6 - 10] n = 62	
F85	Úlcera corneal	[8-13] n = 66	
F92	Catarata	[27-32] n = 35	[114-211] n = 33
F99	Otras enf. / ojos y anejos	[10-16] n = 54	
H: Aparato auditivo			
H82	Síndromes vertiginosos	[14-17] n = 256	[153-214] n = 108
K: Aparato circulatorio			
K74	Isquemia cardiaca con angina		[198-298] n = 45
K75	Infarto agudo de miocardio		[229-319] n = 46
K86	Hipertensión ne		[117-194] n = 34
K90	Accidente cerebrovascular		[203-314] n = 34
K95	Venas varicosas en MMII	[20-29] n = 43	[96-160] n = 41
K96	Hemorroides	[18-25] n = 53	

CD	Enfermedades	[I.T.C] n	[I.T.L] n
L: Aparato locomotor			
L01	Cervicalgia	[12-14] n = 374	[139-178] n = 164
L02	Dolor de columna ne	[16-21] n = 105	[154-222] n = 73
L03	Lumbalgia	[14-16] n = 738	[144-173] n = 326
L15	Signos /sint. De rodilla	[17-22] n = 59	[166-226] n = 94
L18	Dolor muscular	[12-17] n = 48	
L20	Signos /síntomas articulares ne		[109-184] n = 59
L72	Fractura de cúbito / radio		[98-139] n = 125
L73	Fractura de tibia / peroné		[147-193] n = 156
L74	Fr. Carpo/tarso/os. Mano/pie	[21-25] n = 176	[121-163] n = 158
L76	Otras facturas	[22-28] n = 63	[145-192] n = 101
L77	Esguince de tobillo	[19-21] n = 400	[89-123] n = 131
L78	Esguince de rodilla	[12-17] n = 83	[125-194] n = 50
L79	Esguinces/ distensiones ne	[15-18] n = 204	[93-140] n = 70
L80	Luxaciones/ subluxaciones	[15-20] n = 56	[131-196] n = 56
L81	Otras les. Ap. Locomotor	[17-21] n = 165	[89-130] n = 73
L83	Cervicalgia irradiada	[21-24] n = 166	[171-200] n = 353
L84	Espandiloartrosis	[14-19] n = 66	[200-266] n = 102
L86	Lumbalgia irrodada	[19-21] n = 367	[176-204] n = 447
L87	Bursitis/tendinitis/sinovitis	[19-22] n = 161	[144-197] n = 115
L88	Artritis reumatoide		[147-248] n = 47
L89	Artritis de cadera		[150-255] n = 45
L90	Artritis de rodilla		[133-184] n = 118
L91	Otras artritis	[21-27] n = 97	[178-250] n = 88
L92	Síndrome del hombro	[15-19] n = 154	[202-253] n = 150
L93	Codo de tenista	[17-24] n = 43	[144-233] n = 51
L96	Lesión aguda int. Rodilla	[19-24] n = 67	[164-217] n = 128
L98	Deformidades adquiridas de los miembros		[112-169] n = 80

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

CD	Enfermedades	[I.T.C] n	[I.T.L] n
N: Sistema nervioso			
N17	Vértigo / vahído	[16-24] n = 39	[145-246] n = 33
N80	Otros traum. Craneales	[13-20] n = 58	[206-327] n = 37
N89	Migraña	[4- 8] n = 83	
N93	Sd. Tunnel carpiano		[156-226] n = 87
P: Problemas psicológicos			
P72	Esquizofrenia		[109-214] n = 34
P73	Psicosis afectivas (t. Bipolar, manía ,...)		[153-253] n = 30
P74	Trastornos de ansiedad	[18-22] n =154	[124-162] n =131
P76	Trast. Depresivos/ depresión	[18-21] n =312	[206-231] n =651
P82	Estrés postraumática (trastorno adaptativo)	[20-36] n = 42	[157-218] n = 88
R: Aparato respiratorio			
R74	Inf.resp.aguda tracto sup.	[7- 8] n =926	
R76	Amigdalitis aguda	[7- 7] n =429	
R77	Laringotraqueitis aguda	[11-15] n =46	
R78	Bronquitis / bronquiol. Ag.	[11-13] n =312	[92-170] n = 37
R80	Gripe	[6- 7] n =808	
R81	Neumonía	[18-23] n =54	
R96	Asma	[10-14] n =135	[121-207] n = 42
S: Piel y faneras			
S10	Forúnculo / ántrax	[8-12] n = 50	
S14	Quemaduras/ escaldaduras	[12-17] n = 52	
S16	Contusión / magulladura	[14-16] n = 310	[117-158]n =105
S18	Herida incisa / laceración	[12-15] n = 188	
S77	Neoplasias malignas piel	[5-11] n = 36	
S78	Lipoma	[16-22] n = 33	
S85	Quiste / fistula pilonidal		[54- 78] n = 53
S94	Uña encarnada	[16-32] n = 35	

CD	Enfermedades	[I.T.C] n	[I.T.L] n
T: Endocrino, metabolismo y nutrición			
T92	Gota	[21-42] n = 34	
T99	Otros problemas	[8-14] n = 49	
U: Aparato urinario			
U14	Cólica renal	[12-15] n = 118	
U71	Cistitis /otras inf. urinarias	[9-17] n = 32	
U95	Cálculos urinarios	[9-14] n = 51	
U99	Otros problemas urinarios		[117-227] n = 33
W: Embarazo, parto y puerperio			
W05	Vómito / náusea embarazo		[82-141] n = 31
W82	Aborto espontáneo	[18-22] n = 99	[107-138] n = 92
W84	Embarazo de alto riesgo		[66- 86] n = 197
W92	Amenaza de parto prematuro		[48- 72] n = 41
W99	Otros problemas	[10-16] n = 116	[85-109] n = 48
X: Aparato genital femenino y mamas			
X08	Sangrado intermenstrual	[6-12] n = 42	
X52	Interv. Qca ginecológica	[20-28] n = 30	[100-151] n = 78
X76	Neoplasias malignas de mama		[324-416] n = 50
X78	Fibromioma uterino		[83-119] n = 48

Incapacidad temporal y género

Procesos relacionados con la condición sexual

En mujeres, el número de procesos de IT relacionados con su condición sexual, es decir, aquellos incluidos en los capítulos W y X de la CIAP-2, ascendió a 1.145, suponiendo la pérdida de 100.340 días de trabajo, un 11,6% del total de días de trabajo perdidos en mujeres.

La patología de la que hemos podido obtener estándares de duración en mujeres, ha sido la expuesta en el apartado "Estándares reales de duración en IT" de este estudio, capítulos W y X de la CIAP-2.

En hombres, los procesos incluidos en el capítulo Y de la CIAP-2 han sido 120 y han supuesto la pérdida de 7477 días de trabajo, el 1,1% de los días de trabajo perdidos en hombres.

No se han podido obtener estándares de duración en hombres debido a su escasa frecuencia relativa una vez desagregado este capítulo.

Diferencias en los procesos más influyentes

Excluyendo los diagnósticos relacionados con la condición sexual, los diez procesos responsables del mayor número de días de trabajo perdidos, en hombres y mujeres, han sido los que se exponen en los cuadros siguientes, donde los procesos "diferentes" aparecen señalados con asterisco.

Mujeres		
Código	Enfermedad	dtp
P76	Depresión	102.107
L86	Lumbalgia irradiada	53.943
L83	Cervicalgia irradiada	45.969
L03	Lumbalgia	33.985
L92	Hombro doloroso	23.283
L01	Cervicalgia *	22.208
L87	(Espolón, Dupuytren,...) *	14.787
L84	Espondiloartritis	13.980
H82	Vértigo epidémico *	13.851
P74	Ansiedad *	12.555

Hombres		
Código	Enfermedad	dtp
P76	Depresión	46.153
L86	Lumbalgia irradiada	38.107
L03	Lumbalgia	28.358
L83	Cervicalgia irradiada	22.538
L73	Fractura tibia/peroné *	17.123
L96	Lesión aguda interna de la rodilla *	16.855
L74	Fractura carpo/tarso; dedos mano/pie *	15.095
L92	Hombro doloroso	13.279
L15	Signos y síntomas de la rodilla *	11.721
L84	Espondiloartritis	10.805

Diferencias respecto a frecuencia

Tras comparar la frecuencia de los distintos procesos en mujeres y hombres, se han obtenido los siguientes resultados significativos:

Procesos más frecuentes en mujeres

Código	Enfermedad	nM	nH	OR
D98	Colecistitis/Colelitiasis	84	30	[2.1-4.9]
H82	Vértigo epidémico/Sd. Vertiginoso	242	122	[1.9-2.9]
K95	Venas varicosas en MMII	60	24	[1.8-4.7]
L01	Cervicalgia	347	190	[1.8-2.6]
L20	Signos y síntomas articulares	44	15	[1.9-6.1]
L83	Cervicalgia irradiada	348	168	[2.0-2.9]
L84	Espondiloartrosis	110	58	[1.6-3.0]
L90	Artrosis de rodilla	78	39	[1.6-3.4]
L91	Otras artrosis	91	47	[1.6-3.2]
L98	Hallux valgus	79	22	[2.6-6.7]
N89	Migraña	90	7	[6.9-32.3]
N93	Síndrome del túnel carpiano	71	15	[3.1-9.6]
P74	Trastornos de ansiedad	186	97	[1.7-2.9]
P76	Trastornos depresivos	659	304	[2.3-3.0]
P82	Estrés postraumático (Trastorno adaptativo)	91	39	[1.9-3.9]
S14	Quemaduras	45	20	[1.5-4.4]

nM = número de casos observados en mujeres

nH = número de casos observados en hombres

OR = Odds Ratio, indica el número de veces que es más frecuente el proceso en uno u otro caso con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

Procesos más frecuentes en hombres

Código	Enfermedad	nM	nH	OR
F85	Úlcera corneal	12	63	[3.2-10.9]
K74	Insuficiencia cardíaca con angina	10	35	[2.0-8.1]
K75	Infarto agudo de miocardio	4	42	[4.4-34.0]
L74	Fr.carpa/tarso y huesos de mano/pie	116	218	[1.8-2.8]
L78	Esguinces y distensiones de rodilla	44	89	[1.6-3.4]
L79	Esguinces y distensiones NE	104	165	[1.4-2.4]
L80	Luxaciones y subluxaciones	22	89	[2.9-7.4]
L81	Otras lesiones del aparato locomotor	90	148	[1.5-2.5]
L96	Lesión aguda interna de la rodilla	52	142	[2.3-4.3]
R74	Infección respiratoria aguda del tracto superior	376	574	[1.6-2.1]
R95	E.P.O.C.	1	45	[7.2-379.3]
S10	Abceso/foliculitis	11	46	[2.5-9.1]
S18	Laceración/herida incisa	78	138	[1.5-2.7]
S85	Quiste/fistula pilonidal	10	43	[2.5-9.7]

nM = número de casos observados en mujeres

nH = número de casos observados en hombres

OR = Odds Ratio, indica el número de veces que es más frecuente el proceso en uno u otro caso con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Diferencias respecto a duración

Procesos de mayor duración en mujeres

	Código	Enfermedad	nM	Días M	nH	Días H
	A77	Virosis NE	40	6-10	58	5-7
	L01	Cervicalgia	221	15-18	153	7-10
	L02	Dolor de espalda NE	61	18-24	44	12-20
	L03	Lumbalgia	367	15-18	371	12-14
	L79	Otros esguinces	72	16-21	127	13-17
ITC	L81	Otras lesiones op. locomotor	60	20-26	105	14-19
	L86	Lumbalgia irradiada	175	20-24	192	16-20
	R74	Inf. Resp. aguda de vías altas	362	8-10	564	6-7
	R78	Bronquitis	143	12-15	170	9-12
	R80	Gripe	391	7-8	417	5-7
	R96	Asma	55	15-22	63	6-11
ITL	L96	Lesión aguda interna de rodilla	37	181-287	91	144-203

Procesos de mayor duración en hombres

	Código	Enfermedad	nM	Días M	nH	Días H
	A03	Fiebre	77	7-10	37	15-21
	D73	Vómito/diarrea infecciosas	135	6-8	96	8-11
	D95	Fisura/absceso perianal	56	10-17	60	18-24
ITC	H82	Vértigo ep/Sd vertiginoso	170	13-16	86	16-21
	R76	Amigdalitis	214	6-7	215	7-8
	S18	Herida incisa	67	8-13	120	13-17
	H82	Vértigo ep/Sd vertiginoso	72	130-186	36	164-285
	L03	Lumbalgia	194	128-160	131	153-205
	L81	Otras lesiones op. locomotor	30	68-108	43	94-155
ITL	L86	Lumbalgia irradiada	285	159-192	162	189-239
	P74	Síndrome de ansiedad	82	109-146	49	128-207

Discusión

Control de IT: Indicadores

La alta proporción hallada de procesos de IT de corta duración (61,5 %), fue incluso superior en otros estudios (1;20);.

Esto, unido a su poco impacto en días de trabajo perdidos, aconseja centrarse, a efectos de control, en las IT de mayor duración, que siendo menos frecuentes, suponen en nuestro estudio el 88,1 % del total de días de trabajo perdidos.

Los indicadores globales de frecuencia que actualmente se utilizan para el control de IT, no son, por tanto, adecuados.

No influimos más en el control de la IT si nos centramos sólo en los médicos que más pacientes tienen en IT a final de mes, hay que conocer y posteriormente incidir, en aquellos médicos que tienen más procesos de IT de larga duración (superior a 45 días) con una duración media de los procesos superior al resto de compañeros con similar área socio-sanitaria.

La diferenciación de procesos de corta y larga duración es además fundamental, por la gran variabilidad respecto a la duración media global y por diagnósticos que habitualmente se informa (7;21) o se obvia(1;10) en este tipo de estudios.

No haber encontrado trabajos que la establezcan, supone una limitación al no poder comparar los resultados obtenidos respecto a duración media de procesos concretos.

La duración media global o por procesos, con coeficiente de variación mayor de uno, que no establezca esta diferenciación, tampoco es, por los motivos expuestos, un indicador válido.

La duración prolongada de cualquier proceso clínico tampoco justifica, por sí misma, el control. De hecho, los procesos de IT de mayor duración en nuestra investigación, son poco frecuentes y se trata, en la mayoría de los casos, bien de procesos graves con expectativas de recuperación tras un proceso asistencial com-

plejo (cáncer de mama, infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular agudo), bien de procesos cuya historia natural podría justificar su larga duración (hepatopatía crónica, neuropatía periférica).

La alta frecuencia de un proceso, tampoco debería ser, por sí misma, objeto de control, los procesos respiratorios, de alta frecuencia en este y en otros estudios(1;20;21), no suelen superar la semana de duración.

El control debe centrarse sobre los procesos que combinen mayores frecuencia y duración, es decir, los más influyentes, responsables del mayor número de días de trabajo perdidos.

Los resultados obtenidos, identifican claramente como procesos clínicos más influyentes el Dolor de espalda y la Depresión.

Son los procesos más influyentes, pero, en contra de lo que se cree, no son los que más duran⁵: El 55 % de los dolores de espalda no superan los 45 días de duración, se trata de procesos de evolución aguda y esto es así sobre todo en los dolores no irradiados, donde el porcentaje de IT de corta duración se acerca al 70%.

La Depresión sí apunta a una evolución más crónica, las dos terceras partes de las IT de nuestro estudio han superado los 45 días.

Es urgente abordar estos procesos que tan alto coste social están produciendo, su importancia es tal, en población trabajadora (7;10;21-25;25-27) y en población general(28;29), que suponen no sólo un problema de salud laboral, sino un problema de salud pública de primer orden.

Desde el Sistema Sanitario Público se debería impulsar la gestión de estos procesos asistenciales, ya iniciada para otros procesos clínicos en nuestro ámbito (30).

La Inspección Médica del Sistema Sanitario Público podría jugar un papel importante en la evaluación continua de dicha gestión, por su acceso a información de primera mano (pacientes y médicos de Atención Primaria).

⁵ Documentos de la Sociedad Española de medicina Familiar y Comunitaria. nº12; Incapacidad Temporal: Mejoras en la gestión; pág. 12: "Los procesos de mayor duración media son Depresión y lumbalgia"

Como conclusión diremos que el control de IT no puede ser indiscriminado, debe centrarse en los procesos clínicos más influyentes, para ello son fundamentales un sistema de información integrado con Atención Primaria que los detecte y el desarrollo de su gestión asistencial.

Dolor de espalda y Depresión son procesos clave por los que se debería comenzar.

Estándares reales de duración

COMPARACIÓN DE ESTÁNDARES REALES CON TEÓRICOS

Es difícil la comparación, por los diferentes métodos de obtención de dichos estándares que se exponen a continuación:

• ESTÁNDARES REALES

Se realizan "a posteriori"

El sistema de clasificación de pacientes es la CIAP - 2

Se manejan diagnósticos de inicio, que pueden cambiar a lo largo del proceso.

Pueden coexistir varios procesos clínicos en el mismo proceso de IT.

Se ven afectados por otros factores: dispositivo asistencial, laborales y administrativos.

• ESTÁNDARES TEÓRICOS

Se realizan "a priori".

El sistema de clasificación de pacientes es CIE - 9 MC y CIE 10 para salud mental.

Los diagnósticos no pueden cambiar a lo largo del proceso.

Se contempla un solo diagnóstico posible.

No se tienen en cuenta factores extraclínicos: dispositivo asistencial, laborales y administrativos.

A pesar de estas diferencias se ha procedido a comparar 42 de los estándares obtenidos, con los propuestos por el INSALUD, que figuran como anexo a este estudio, de ellos, presentaron una:



1. Duración inferior a la propuesta, ningún diagnóstico

2. Duración dentro de los límites propuestos, 12 diagnósticos:

Varicela, Conjuntivitis, Catarata, Gripe, Neumonía, Síndrome del hombro, Herida incisa, Asma, Cálculos urinarios, Cáncer de mama en la mujer, Fractura de tibia/peroné y Fractura tarso/carpo/mano/pie.

3. Duración ligeramente superior a la propuesta, 7 diagnósticos:

Cistitis/Infección urinaria, Infección intestinal inespecífica, Apendicitis, Hemorroides, Lipoma, Infección respiratoria aguda de vías altas y Amigdalitis aguda.

4. Duración moderadamente superior a la propuesta, 1 diagnóstico: Gota.

5. Duración muy superior a la propuesta, 22 diagnósticos:

Vamos a profundizar en el análisis de este último apartado que subdividiremos en dos grupos.

- Hepatitis viral crónica, Hepatopatías crónicas no infecciosas, Colecistitis/colelitiasis, Quiste/fístula pilonidal, Coxartrosis, Gonartrosis, Bronquitis/bronquiolitis, Fractura de cúbito/radio, Síndrome del túnel carpiano, Síndrome vertiginoso e I.A.M. (Infarto agudo de miocardio).
- Hernia inguinal, Fisura anal/absceso perianal, Esguince de tobillo, Codo de tenista, Cervicalgia no irradiada, Cervicalgia irradiada, Lumbalgia no irradiada, Lumbalgia irradiada, Contusión/magulladura, Trastorno de ansiedad y Estrés postraumático.

Los diagnósticos del segundo grupo han tenido una duración mayor, no de forma global, puesto que su coeficiente de variación era mayor que la unidad y las formas agudas o más leves (ITC) obtuvieron una duración inferior (Cervicalgia no irradiada, Esguince de tobillo, codo de tenista, Trastorno de ansiedad y Estrés postraumático); similar (Fisura anal/absceso perianal, Contusión/magulladura, Cervicalgia irradiada) o ligeramente superior (Hernia inguinal, Lumbalgia, Lumbalgia irradiada) a los estándares propuestos.

Son de destacar los procesos clínicos que tienen solución quirúrgica programada: Colecistitis/colelitiasis, Quiste/fístula pilonidal, Coxartrosis, Gonartrosis, Hernia inguinal, Revascularización miocárdica en I.A.M., Síndrome del túnel carpiano, Fisura anal/absceso perianal, Epicondilitis (Codo de tenista).

Puede que en estos casos haya prevalecido el criterio de médicos especialistas que desarrollan su actividad a nivel hospitalario, de hecho, salvo la Sociedad Madrileña de Medicina Familiar y Comunitaria, son distintas Sociedades Españolas las que han asesorado al INSALUD para la elaboración de los estándares de 2001: Cardiología, Dermatología, Endocrinología y Nutrición, Urología, Obstetricia y Ginecología.

A la vista de los resultados obtenidos en este estudio, se echa en falta la colaboración de la Sociedad de Cirugía General.

Parece que para este tipo de procesos clínicos, una IT debería empezar en el quirófano y terminar cuando las heridas hubieran cicatrizado bien, si no, no se explican los estándares propuestos.

Existen listas de espera para esta cirugía y en función de la actividad laboral que desarrollen los trabajadores, podrán trabajar o no mientras están en lista de espera, de hecho, si están dispuestos a entrar en quirófano, el problema debe ser importante y puede que haya ocasionado más de un episodio de IT previo a su intervención.

Tras la intervención quirúrgica alguno de estos procesos clínicos precisan rehabilitación, imprescindible por ejemplo en "coxartrosis y gonartrosis" con implantación de prótesis, puesto que si no se llevara a cabo, de nada habría servido la intervención quirúrgica a la que el paciente ha sido sometido. La rehabilitación también se precisa en los "esguinces de tobillo grados II-III", y hay que tener en cuenta las listas de espera existentes para este tipo de tratamiento, relativo a este proceso clínico, en nuestro ámbito.

En el caso de la "Fractura de cúbito/radio", podría explicarse la diferencia porque los estándares del INSALUD contemplan, para este diagnóstico, la existencia de fracturas complicadas, pero no concretan su duración.

Para las "Bronquitis/bronquiolitis", quizá haya influido el hecho de ser los diagnósticos de comienzo de la IT los tenidos en cuenta, pudiendo evolucionar este proceso a formas más graves e incluso a la cronicación.



Respecto a la "Contusión/magulladura", los conceptos son diferentes según el sistema de clasificación (piel intacta en la CIAP - 2).

Para las "Hepatopatías crónicas", "Dolores de espalda" (irradiados y no irradiados) y "Trastornos mentales", no se nos ocurre otra explicación que el simple alejamiento de la realidad de los estándares propuestos:

Es difícil que un paciente con "hepatopatía crónica", con un pronóstico en cuanto a supervivencia de dos a cuatro años, tenga sus facultades físicas y mentales preparadas para afrontar cualquier tipo de trabajo, los estándares propuestos para estos procesos clínicos en los estadios Child A y B, parecen más, criterios de ingreso y estancia hospitalarios, que estándares de duración de IT.

Respecto a los "dolores de espalda irradiados y no irradiados" contemplados en los estándares teóricos, decir que podrían ser válidos para los episodios aislados agudos o de agudización, pero no para los que se cronican y probablemente requieren intervención quirúrgica (Hernias discales), tratamiento rehabilitador e incluso, en función de la actividad laboral a desarrollar, valoración de propuesta y posterior declaración de Incapacidad Permanente.

En cuanto a los "problemas de salud mental", se echa de menos el no haber tratado la Depresión, el más importante de todos desde el punto de vista de la IT.

El estándar de duración propuesto para el "Trastorno ansioso-depresivo", incluido en los Trastornos de ansiedad, parece más un criterio de derivación a la asistencia especializada, puesto que se le asigna un máximo de 30 días, matizando que "los casos que sobrepasen los 45 días precisarán valoración por el psiquiatra".

ESTÁNDARES DE OTROS PROBLEMAS DE SALUD

Este estudio aporta, además, el conocimiento de otros **31** estándares de duración de IT , no concretados por el INSALUD:

- Dolor abdominal
- Fiebre
- Traumatismo/Lesión Múltiple

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

- Enfermedades de los dientes/encías
- Hernias abdominales diferentes a la inguinal
- Úlcera corneal
- Migraña
- Vértigo/vahído
- Isquemia cardíaca con angina
- A.C.V.A.
- Varices en MMII
- Hipertensión arterial,
- Artritis Reumatoide,
- Patología de la rodilla (esguince, lesión aguda interna y signos/síntomas)
- Espondiloartritis
- Hallux valgus y otras deformidades adquiridas dedos pie.
- Esquizofrenia
- Psicosis afectivas
- Trastornos depresivos
- Laringotraqueítis aguda
- Uña encarnada
- Forúnculo/antrax
- Quemaduras/escaldaduras
- Cáncer de piel
- Cólico renal
- Vómito/naúseas en el embarazo
- Embarazo de alto riesgo
- Amenaza de parto prematuro
- Aborto/amenaza de aborto espontáneo
- Fibroma uterino
- Sangrado intermenstrual

INCAPACIDAD TEMPORAL Y GÉNERO

¿Son las mujeres más absentistas que los hombres como suele creerse?

A esta pregunta se le podría dar respuesta si se tuvieran en cuenta sólo las IT causadas por diagnósticos no incluidos en los capítulos W, X e Y de la CIAP-2 y se conociera la población de referencia diferenciada por sexo y datos relativos a profesión y puestos de trabajo desempeñados.

Mientras no dispongamos de estos datos, hay que descender a procesos clínicos concretos, como hemos hecho en este estudio.

La condición sexual, aquélla inherente a haber nacido hombre o mujer y por tanto, difícilmente modificable, repercute desfavorablemente en la salud de las mujeres respecto a la de los hombres, ocasionando el 11,6% de días de trabajo perdidos frente al 1,1% en hombres.

Al margen de procesos relacionados con la condición sexual, que como hemos expuesto quedan fuera de comparaciones, los resultados encontrados sugieren que:

También en IT, mujeres y hombres son diferentes, puesto que:

Se ha evidenciado que enfermedades distintas afectan más frecuentemente a hombres o a mujeres.

Algunas de ellas nos han causado cierta sorpresa, como, las quemaduras, el síndrome del túnel carpiano o el hallux valgus, en mujeres.

El resto de procesos más frecuentes en mujeres respecto a hombres, han sido procesos degenerativos del aparato locomotor, problemas de salud mental, migraña, varices, síndrome vertiginoso y colecistitis/colelitiasis.

En hombres destacan por su frecuencia respecto a las mujeres: E.P.O.C., cardiopatías isquémicas, lesiones (aparato locomotor, ojo y heridas incisivas) e infecciones (piel y vías respiratorias altas).

Aunque, a la vista de otros resultados no son tan diferentes:

- Seis de los procesos más influyentes coinciden en ambos, tratándose de: Depresión, Dolor de espalda (L86, L83, L03 y L84) y Hombro doloroso.
- En cuanto a duración, no se han encontrado grandes diferencias, la mayoría de ellas se refieren a procesos de corta duración (ITC) y sólo seis procesos de larga duración (ITL), cinco en hombres y uno en mujeres, han presentado diferencias estadísticamente significativas.

Es de resaltar que el proceso más influyente de forma aislada, la Depresión, no ha presentado diferencias en cuanto a duración dignas de destacar.

Respecto al Dolor de espalda, ha durado más en mujeres en procesos de corta duración (L01, L02, L03 y L86) y en hombres en procesos de larga duración (lumbalgias con o sin irradiación-L03 y L86-).

El Síndrome vertiginoso dura más en hombres, tanto en ITC como en ITL.

Del resto de procesos ITL diferentes en cuanto a duración, destacar en hombres el Síndrome de Ansiedad y en mujeres las Lesiones agudas internas de rodilla.

Como conclusión, decir que hay que seguir investigando, incluyendo en todos los estudios la perspectiva de Género, para dar respuesta a la pregunta planteada.

Bibliografía

- (1) Royo-Bordonada MA. La duración de la Incapacidad laboral y sus factores asociados. *Gaceta Sanitaria* 1999; 13:177-184.
- (2) Virtanen M, Kivimaki M, Elovainio M, Vahtera J, Cooper CL. Contingent employment, health and sickness absence. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27(6):365-372.
- (3) Voss M, Floderus B, Diderichsen F. Physical, psychosocial, and organisational factors relative to sickness absence: a study based on Sweden Post. *Occup Environ Med* 2001; 58(3):178-184.
- (4) Sandanger I, Nygard JF, Brage S, Tellnes G. Relation between health problems and sickness absence: gender and age differences--a comparison of low-back pain, psychiatric disorders, and injuries. *Scand J Public Health* 2000; 28(4):244-252.
- (5) Benavides FG, Benach J, Diez-Roux AV, Roman C. How do types of employment relate to health indicators? Findings from the second European survey on working conditions. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54(7):494-501.
- (6) Feeney A, North F, Head J, Canner R, Marmot M. Socioeconomic and sex differentials in reason for sickness absence from the Whitehall II Study. *Occup Environ Med* 1998; 55(2):91-98.
- (7) Blanco M, Candela G, Molina M, Bañares A, Jover JA. Características de la Incapacidad Temporal de origen musculoesquelético en la Comunidad Autónoma de Madrid durante un año. *Revista Española de Reumatología* 2000; 27:48-53.
- (8) Ugalde DM, Alberquilla Ma, Gonzalez RC, Pilas PM, Rivera GJ. Perfiles de duración de Incapacidad Laboral Transitoria de un distrito sanitario y su comparación con algunos estándares propuestos. *Gac Sanit* 1996; 10:293-298.

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

- (9) Abrain A, Lafuente MP, Urraca J, Olasagasti C, Gil JM, Ruiz A. Análisis del nivel de exactitud del diagnóstico oficial de la Incapacidad Laboral Transitoria. *Atención Primaria* 1993; 11:453-458.
- (10) Tornero J, Piqueras JA, Carballo LF, Vidal J. Epidemiología de la discapacidad laboral debida a enfermedades reumáticas. *Revista Española de Reumatología* 2002; 29:373-384.
- (11) Ministerio de Sanidad y Consumo: Subdirección General de Inspección Sanitaria. Manual de gestión de la Incapacidad Temporal. 3 ed. Madrid: 2001.
- (12) Comité Internacional de Clasificación de la WONCA. CIAP-2 Clasificación Internacional de la Atención Primaria. 2 ed. 1999.
- (13) Portella E, Ferrús L, Porta M. La duración de los procesos de incapacidad laboral transitoria según su causa: definición de estándares. *Control de Calidad Asistencial* 1989; 4.1:20-27.
- (14) Incapacidad Temporal: mejoras en la gestión. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, editor. 12. 1998. Documentos semFYC.
Ref Type: Report
- (15) Rohlfs et al. Género, desigualdades y salud públicaas; conocimientos y desconocimientos. *Gaceta Sanitaria* 2000; 14:60-71.
- (16) SESPAS. Informe anual 2002. 2003.
Ref Type: Report
- (17) DeGroot MH. Probabilidad y Estadística. 2ª ed. 1988.
- (18) Lewontin RC, Felsestein J. The robutness of homogeinity test in 2 x n tables. *Biometrics* 1965; 21:19-23.
- (19) Peña Sanchez de Rivera D. 1.-Fundamentos (Estadística Modelos y Métodos). 2 ed. Madrid: Alianza Universidad Textos, 1991.
- (20) Ritchie KA, Macdonald EB, Gilmour WH, Murray KJ. Analysis of sickness absence among employees of four NHS trusts. *Occup Environ Med* 1999; 56(10):702-708.



- (21) Ugalde DM, Alberquilla MA, Gonzalez RC, Pilas PM, Rivera GJ. Perfiles de duración de Incapacidad Laboral Transitoria en un distrito sanitario y su comparación con algunos estandares propuestos. *Gaceta Sanitaria* 1996; 10:293-298.
- (22) Op De Beeck R, Helmans V. Research on work-related low back disorders. 2000. European Agency for Safety and Health at Work.
Ref Type: Report
- (23) Guo HR, Tanaka S, Halperin WE, Cameron LL. Back pain prevalence in US industry and estimates of lost workdays. *Am J Public Health* 1999; 89(7):1029-1035.
- (24) Hagen KB, Thune O. Work incapacity from low back pain in the general population. *Spine* 1998; 23(19):2091-2095.
- (25) Nystuen P, Hagen KB, Herrin J. Mental health problems as a cause of long-term sick leave in the Norwegian workforce. *Scand J Public Health* 2001; 29(3):175-182.
- (26) Hensing G, Brage S, Nygard JF, Sandanger I, Tellnes G. Sickness absence with psychiatric disorders-an increased risk for marginalisation among men? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35(8):335-340.
- (27) Druss BG, Rosenheck RA, Sledge WH. Health and disability costs of depressive illness in a major U.S. corporation. *Am J Psychiatry* 2000; 157(8):1274-1278.
- (28) S.B.U, Jonson E. Back Pain, Neck Pain: An evidence based review. (Summary and conclusions). 145. 2000. S.B.U.
Ref Type: Report
- (29) OMS. Informe sobre la salud en el mundo.2001. Salud mental: Nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. 2001.
Ref Type: Report
- (30) Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Guia de diseño y mejora continua de procesos asistenciales:Calidad por sistema. 2001.
Ref Type: Report

ANEXO

Estándares propuestos por el INSALUD

A: PROBLEMAS GENERALES E INESPECÍFICOS

A72 VARICELA 7-14 días

D: APARATO DIGESTIVO

D72 HEPATITIS VIRAL

- Hepatitis A, aguda 15-21 días
- Otras hepatitis agudas 42-84 días
- Reagudizaciones clínicas de Hepatitis Crónicas 14-22 días
- Hepatopatía crónica descompensada Child A o B⁶ 7-30 días
- Child C: Valorar I. Permanente

D73 INFECCION INTESTINAL INESPECÍFICA / POSIBLE

- Enfermo febril con afectación del estado general 0-3 días.

D88 APENDICITIS

- No complicada 7-15 días
- Complicada 30 días

D89 HERNIA INGUINAL

- No complicada, sin prótesis 30 días
- No complicada, con prótesis 7-15 días

Dentro de los márgenes recomendados se considerará la actividad laboral

⁶ Clasificación pronóstica en cuanto a supervivencia, de Child-Pugh, según criterios clínico-analíticos: Child A indica una supervivencia media de 4 años, Child B de 2 años y Child C de 6 meses.

D95	FISURA ANAL/ ABCESO PERIANAL - Fisura - Fístula anorrectal simple - Fístula anorrectal compleja - Absceso anorrectal	7 días 7 días 15-30 días 7-15 días
En los dos últimos casos, los márgenes recomendados oscilarán en función de la actividad laboral y las medidas de higiene.		
D97	ENF. HEPÁTICAS NE (incl. hepatopatías crónicas/ cirrosis) - Child A o B ^o - Child C: Valorar I. Permanente	7-30 días
D98	COLECISTITIS / COLELITIASIS Colelitiasis quirúrgica - Por laparotomía - Por laparoscopia	30 días 4 -7 días

F: OJO Y ANEJOS

F70	CONJUNTIVITIS INFECCIOSA BACTERIANA / VIRAL NE - Aguda - Crónica	0-2 días 0-12 días
F92	CATARATA Catarata quirúrgica no complicada - Con colocación de LIO Extracción extracapsular Facoemulsificación - Sin colocación de LIO	1 mes 15 días 2 meses 1-6 meses

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

H: APARATO AUDITIVO

H82 SINDROMES VERTIGINOSOS 3-5 días

K: APARATO CIRCULATORIO

K75 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
• Tras episodio agudo:
- Pacientes con riesgo bajo y medio, sin complicaciones: 70-84 días
- Enfermos de alto riesgo: Valoración individual según actividad laboral.
Posible I. Permanente

• Tras revascularización miocárdica, previa estratificación de riesgo:
- Angioplastia coronaria sin complicaciones 14-21 días
- Cirugía coronaria sin complicaciones 60-90 días

K96 HEMORROIDES
- Exéresis 7-15 días
- Otras técnicas 1-15 días
Oscilarán en función de la actividad laboral y de las medidas de higiene

L: APARATO LOCOMOTOR

L01 CERVICALGIA
- Casos leves No procede IT
- Casos moderados (con antecedente traumático, recaída) 0-20 días

L03 LUMBALGIA
- Primer episodio 0-7 días
- Recaídas 0-14 días



L72	FRACTURA DE CÚBITO / RADIO - No complicada, sin lesiones asociadas - Complicada	56-70 días No se pronuncian
L73	FRACTURA DE TIBIA / PERONÉ - Cerradas o de baja energía - Abiertas, de alta energía, lesiones graves	90-180 días 180-300 días
L74	FRACTURA CARPO / TARSO / Y HUESOS MANO / PIE - Fr. Escafoides no complicadas, sin lesiones asociadas complicadas o complejas - Fr. Metacarpianos no complicadas, sin lesiones asociadas: complicadas - Fr. Falanges dedos mano, sin lesión articular con lesión articular - Fr. Metatarsianos - Fr. Primera falange dedos pie - Fr. Resto falanges dedos pie	84-105 días 105-180 días 21-42 días No se pronuncian 28-42 días 42-84 días 42-56 días 42-70 días 0-4 días
L77	ESGUINCE DE TOBILLO - Leve - Moderado - Grave *Incluye tratamiento rehabilitador 2-3 semanas máximo.	0-10 días 21-28 días* 45-56 días*
L83	CERVICALGIA IRRADIADA	7-28 días
L86	LUMBALGIA IRRADIADA - Leve - Moderado - Severo* *Alteración neurológica objetivable rápidamente, progresiva o aguda.	0-7 días 0-20 días 45-56 días

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

L89	ARTROSIS DE CADERA	
	Estándares propuestos para artrosis en general:	
	- Dolor mecánico importante, sin signos inflamatorios evidentes	0-7 días
	- Bilateral o lado dominante, signos inflamatorios evidentes o impotencia funcional	3-14 días
L90	ARTROSIS DE RODILLA	
	Estándares propuestos para artrosis en general	
	- Dolor mecánico importante, sin signos inflamatorios evidentes	0-7 días
	- Bilateral o lado dominante, signos inflamatorios evidentes o impotencia funcional	3-14 días
L92	SÍNDROME DEL HOMBRO	
	- Capsulitis adhesiva de evolución favorable	90 días
	de evolución desfavorable	Hasta 2 años
	-Enf. del manguito de los rotadores leve o moderada grave	10-35 días 90-120 días
L93	CODO DE TENISTA	
	- Dolor mecánico sin signos inflamatorios	0-7 días
	- Dolor continuo	20-45 días
	- Tratamiento quirúrgico	45-60 días

N: SISTEMA NERVIOSO

N93	SÍNDROME DEL TUNEL CARPIANO	
	- Leves	5-10 días
	- Graves (cirugía)	30-45 días

P: PROBLEMAS PSICOLOGICOS

- P74** TRASTORNOS DE ANSIEDAD / ESTADO DE ANSIEDAD
(CIE-10 F41.0 a 1 y 3 a 9)
(incluye trastorno ansioso - depresivo CIE-10: F41.2) 0-30 días

Si supera los 45 días precisará valoración por el psiquiatra.

- P82** ESTRÉS POSTRAUMÁTICO: CIE-10 F43.1 0-90 días
(incluye neurosis traumática y tno. persistente de adaptación.)

R: APARATO RESPIRATORIO

- R74** INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA DEL TRACTO SUPERIOR 0-3 días
- R76** AMIGDALITIS AGUDA 0-3 días
- R78** BRONQUITIS / BRONQUIOLITIS AGUDA
- Sin EPOC 0-7 días
- Con EPOC 7-21 días
- R80** GRIPE 0-7 días
- R81** NEUMONÍA 14-28 días
- R96** ASMA
- Leve 1-3 días
- Moderado 8-15 días
- Estatus asmático 15-30 días
- Grave Valorar I. Permanente

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

S: PIEL Y FANERAS

- | | | |
|-----|--|--|
| S78 | LIPOMA | 0-14 días |
| S16 | CONTUSIÓN / MAGULLADURA (piel intacta)
- MMSS y MMII
sin afección articular
si afecta a mano dominante
afección articular sin derrame
afección articular con derrame
- Torácica sin afectación visceral
(fracturas costales aisladas sin desplazar) | 0-10 días
0-12 días
14 días
25 días
15-30 días |
| S18 | HERIDA INCISA / LACERACIÓN
Estándares propuestos para heridas en la mano*
- Sin gran pérdida de sustancia
- Con afectación de tendón extensor
*No se incluyen lesiones complejas, ni las que afectan a tendones flexores por ser de difícil valoración y dejar en muchos casos lesiones definitivas. | 0-14 días
21-42 días |
| S85 | QUISTE / FÍSTULA PILONIDAL
- Cierre por primera intención
- Cierre por segunda intención | 0-15 días
15-45 días |

T: ENDOCRINO, METABOLISMO Y NUTRICIÓN

- | | | |
|-----|------|-----------|
| T92 | GOTA | 0-14 días |
|-----|------|-----------|



U: APARATO URINARIO

U71 CISTITIS/OTRAS INFECCIONES URINARIAS

- Simple 0-5 días
- Complicada 10-15 días

U95 CÁLCULOS URINARIOS

- Litiasis expulsable 1-7 días
(dependiendo de la localización del cálculo)
- Litiasis compleja*
 - coraliforme 15-60 días
 - renal simple 7-30 días
 - ureteral 2-15 días

*En ausencia de complicaciones y dependiendo del número de tratamientos necesarios para fragmentar la litiasis.

X: APARATO GENITAL FEMENINO Y MAMAS

X76 NEOPLASIAS MALIGNAS DE MAMA EN LA MUJER

- Tratamiento quirúrgico+terapia endocrina: 28-84 días tras la intervención
- Radioterapia aislada coadyuvante 60-120 días desde su inicio
- Quimioterapia postquirúrgica 210-240 días desde su inicio⁷
- Quimioterapia prequirúrgica 365-420 días según respuesta tumor
- Síntomas clínicos de enfermedad metastásica Solicitar I. Permanente.

⁷ Un mes después de la cirugía

ACCÉSIT: Nuevos tratamientos de quimioterapia en pacientes de
cáncer avanzado: una evaluación fácilmente aplicable de eficacia clínica y rentabilidad

Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

Autores

José Expósito (Oncología RT, III U Huelva)

Eduardo Armas (RETSA)

Ramón Fernández Feijoo, Jorge Hernández (Farmacia III U Huelva)

Teresa Nieto (ERDIME)

Resumen

Recientemente se han introducido nuevas drogas citostáticas para tratar a pacientes con cáncer avanzado. Aunque su eficacia es sólo modesta, su uso se ha extendido considerablemente, incrementando los costes del tratamiento. Es necesario, por tanto, desarrollar un método para evaluar la eficacia y el coste-efectividad que resulte fácil de aplicar.

Materiales y métodos

Se obtuvieron datos sobre las nuevas drogas citostáticas cuyo consumo se hubiera incrementado en un 60%, desde enero de 1998 a diciembre de 2000, en pacientes con cáncer avanzado o metastático de colon y recto, pulmón (células no pequeñas), mama, ovario y cerebro. En una revisión de la literatura, se encontraron 17 artículos donde se presentaban otros tantos esquemas de tratamiento que incluían estos agentes. Para cada uno de ellos se recogieron seis variables de eficacia: tiempo de supervivencia mediana [MS], tasa de la supervivencia en un año, reducción de riesgo absoluto, tiempo de progresión, calidad de vida [QoL] y número de pacientes que necesitan ser tratados (NNT). Se aplicó a cada estudio una escala de eficacia de 4 puntos (A-D) y de fuerza de la evidencia de 5 puntos (1-5). Se obtuvo el coste diferencial de cada régimen para un tratamiento de cuatro semanas, coste por mes extra de MS, y coste por NNT.

Resultados

Un esquema de tratamiento de los 17, fue clasificado con una eficacia A (MS > 9 meses + incremento de QoL) y 9 con D (ningún incremento de MS o QoL); 12 estudios presentaron evidencia de buena calidad (grado 1-2). En solo dos regímenes la QoL de los pacientes se mejoraba significativamente. La media del coste diferencial fue de 1.311 € (todos los nuevos regímenes, excepto uno, presentaron un coste más alto); la media de coste por mes extra de MS fue 6.415 €; y el coste del tratamiento por NNT fue de 87.767 €.

Conclusiones

El método propuesto puede ser utilizado con facilidad y revela que estos costosos cambios en la práctica clínica no siempre están justificados por los estudios disponibles.

Palabras clave: Cáncer avanzado, quimioterapia, coste-efectividad, eficacia.

Introducción

En los últimos años se han introducido cambios rápidos, en el tratamiento de pacientes con cáncer localmente avanzado y metastático, debido, sobre todo, a la aceptación e incorporación, dentro de la práctica clínica, de nuevas drogas que han mostrado resultados prometedores en investigaciones preliminares (1). Muchas de estas nuevas moléculas se derivan de avances recientes en nuestro conocimiento de la biología del cáncer, de los mecanismos de resistencia a las drogas y de la farmacodinamia. Además, el nuevo mecanismo de acción de algunos de estos fármacos ha incitado a los clínicos a explorar sus beneficios (2).

El uso de estas drogas ha ensanchado la oferta terapéutica a pacientes que, hasta hace unos años, no recibían tratamiento de quimioterapia, excepto en ensayos clínicos, conduciendo a un incremento en el volumen e intensidad de los tratamientos aplicados. Sin embargo, los estudios clínicos publicados, en general, sólo han demostrado modestas mejoras en los resultados y, limitadas a ciertos grupos de pacientes (3, 4, 5), como lo demuestran algunas revisiones recientemente publicadas (6, 7, 8). Cabe añadir, además, que los resultados obtenidos en ensayos clínicos, a menudo, difieren de los alcanzados en la práctica clínica normal y que el proceso de validación externa, se dificulta por las diferencias en la selección de pacientes y por las desigualdades, en la calidad de la atención entre diferentes centros, especialmente en tratamientos complejos (9, 10).

Dos cuestiones, de especial relevancia en este campo, son la selección de pacientes para terapia activa y la identificación de la mejor opción de tratamiento. La elección de un tratamiento debe estar basada en el grado de certeza de que producirá un beneficio, que viene condicionada por la calidad de los estudios que lo soportan; en la magnitud de éste beneficio (la eficacia y la efectividad); y en los costes económicos que genera (1,11). Un cierto consenso establece que los tratamientos deberían producir una mejora en la supervivencia mediana de, al menos, 3-4 meses en, al menos, un 20% de los pacientes tratados y que la calidad de vida de los pacientes debería mejorar o no empeorar (3, 12).

La cuestión de la selección de los tratamientos para este grupo de pacientes debe centrarse en responder a los siguientes aspectos (3, 11, 12): 1) cuándo se debe ofrecer tratamiento de quimioterapia activo fuera de ensayo clínico controlado (CCT); 2) cómo deben ser medidos los resultados para que ofrezcan información relevante para el paciente; y 3) cómo el factor económico debe ser evaluado en la elección entre un tratamiento específico y otro.

Los aspectos económicos no carecen de importancia. Además del coste directo de las nuevas drogas, se ven involucrados otros tratamientos de soporte (especialmente factores estimulantes de la colonia, eritro-

poietina, antibióticos y antieméticos) también costosos (13). El fenómeno de nuevos tratamientos, que aportan sólo mejoras discretas de resultado e implican un gran incremento en los costes, no es exclusivo de Oncología, si no que se extiende a muchos otros campos de la actividad asistencial (14, 15, 16). De acuerdo con el principio de justicia en el código deontológico, forma parte de la responsabilidad del clínico el preocuparse también de una distribución eficiente de los recursos.

Nuestro grupo decidió desarrollar un método para evaluar los nuevos tratamientos citostáticos prescritos a pacientes con cáncer, localmente avanzado y metastático. Este método debería: 1º Evaluar tanto la eficacia como los costes de los tratamientos. 2º Usar las mejores pruebas (evidencias) existentes y 3º Ser de fácil aplicación, usando la información disponible en cualquier centro sanitario. El presente estudio pretende: 1º Comparar la eficacia de los nuevos agentes quimioterápicos con la de las drogas utilizadas previamente, medida por la mejora en la supervivencia y la calidad de vida, publicada en estudios relevantes y 2º Desarrollar y aplicar un método de medida del coste efectividad que pueda ser útil a los clínicos en la toma de decisiones.

Materiales y métodos

A. Selección de citostáticos para ser estudiados y sus indicaciones.

Se han examinado las historias clínicas de pacientes con cáncer, localmente avanzado y metastático, de mama, pulmón (células no pequeñas), ovario, colon y recto, y cerebro, tratados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España) desde Enero de 1998 a Diciembre de 2000. Se identificaron las drogas citostáticas, de reciente introducción, cuyo consumo se incrementó, en un 60% o más, durante éste periodo (Tabla 1). Se seleccionaron once drogas para su inclusión en el estudio. Todas ellas habían sido introducidas en el hospital en los cuatro años anteriores, excepto la vinorelbina (7 años antes).

Las especificaciones técnicas de las drogas (información oficial del Ministerio de Sanidad) informan de las indicaciones para las cuales fue aprobada su utilización hasta el final del periodo del estudio. Las indicaciones para su uso en el hospital fueron aportadas por escrito por los departamentos clínicos, y en los casos requeridos, los clínicos eran entrevistados para resolver las aclaraciones necesarias. Los datos facilitados por los profesionales incluían: localización del tumor, histología y estadio; línea de tratamiento (1º, 2º, 3º); en los casos apropiados, los subgrupos de pacientes, y administración completa del régimen (dosis, vía, periodicidad, número de ciclos y asociación con otras drogas).

B. Búsqueda bibliográfica

Se llevaron a cabo tres tipos de búsquedas. Se solicitó primero información a los departamentos clínicos, relativa a los estudios en los que habían apoyado su decisión de prescribir las nuevas drogas en cada una de las indicaciones. Como segunda estrategia se utilizaron las bases de datos que a continuación se relacionan: Medline, Drugdex, (Micromedex), Iowa Drug Information Service (IDIS), LMS alerts and PharmacoEconomics (ADIS International), y la librería Cochrane, en colaboración con el Centro Andaluz de Información en la Medicación (CADIME), mediante la estrategia de búsqueda propuesta por McKibbin et al. (17), centrada en la droga en cuestión y en la situación clínica de interés. La búsqueda se dirigió a identificar los estudios clave y no a hacer una revisión exhaustiva de todas las investigaciones relacionadas. En los casos en que no se encontró ningún estudio, con la calidad adecuada para un esquema de tratamiento dado, la tercera estrategia seguida consistió en solicitar al laboratorio farmacéutico que nos facilitara el estudio pivotal en el que habían apoyado su aprobación. Para cada régimen, se seleccionó el estudio que presentó los mejores resultados y que poseía una calidad de evidencia mejor.

C. Evaluación del resultado: Escalas de Efectividad y Fuerza de las evidencias. (Tabla 2).

La evaluación de la eficacia de los regímenes de tratamiento y la calidad de las evidencias de los estudios que los avalaban, se basaron en una escala de efectividad (E) de 4 puntos (A-D) y de fuerza de la evidencia (FE) de 5 puntos (1-5) propuestas por JSJ Ferguson et al. (1). Se modificó la última escala, debido a la escasez de meta-análisis de drogas de tan reciente introducción. Así, un ensayo clínico aleatorizado, con un tamaño de muestra adecuado, presenta un grado uno en la escala (la mejor evidencia).

Para cada estudio, registramos las diferencias (con significación estadística e intervalo de confianza) entre el régimen estándar y el nuevo, en las siguientes variables del resultado: 1º La mediana de supervivientes (MS) en meses; 2º Supervivientes en un año, p.e., la proporción de pacientes vivos en un año, denominada Reducción de riesgo absoluto (ARR). 3º El número de pacientes que necesitan ser tratados (NNT) para que uno más viva al año, que se obtiene dividiendo 100 por la reducción de riesgo absoluto de supervivientes de más de un año; éste parámetro sólo fue calculado para tratamientos que produjeron una mejora significativa en MS o QoL. 4º Tiempo de Progresión (TP) desde el inicio del tratamiento (en meses). 5º Calidad de vida (QoL), cuando éste parámetro fue medido formalmente y explícitamente en el estudio.

D. Evaluación económica

Se partió únicamente del coste directo de los citostáticos para el hospital. Se recogieron los siguientes parámetros:

1. Coste diferencial (CD) o la diferencia en el coste directo por paciente de cuatro semanas entre los esquemas usados previamente (estándar) y los nuevos tratamientos. El cálculo se basa en los precios del hospital en el año 2000.
2. Precios de cada evento positivo o precios por paciente que sobrevive más de un año (Precio por NNT), considerado como el resultado de multiplicar el valor de NNT por el coste diferencial y el tiempo de progresión (TP) del nuevo régimen, asumiendo que los pacientes reciben quimioterapia hasta la progresión de la enfermedad. Éste parámetro sólo fue recogido en los casos en que había un incremento significativo en la tasa de supervivientes en un año.

$$\text{Costes NNT} = \text{NNT} \cdot \text{CD} \cdot \text{TP}$$

3. Costes por mes del incremento en la mediana de supervivientes o coste efectividad incremental. Definido como el coste de una unidad adicional de efectividad, que en nuestro caso es el coste por mes del incremento en la media de supervivientes, obtenido cuando aplicamos:

$$\text{MS} = \text{CD} \cdot \text{TP} / \text{MSn} - \text{MSs}$$

Donde MSn y MSs son la mediana de supervivientes de los tratamientos nuevos y estándares, respectivamente. Los costes posibles de los tratamientos administrados, después del fallo de estos regimenes, no han sido tenidos en cuenta. El coste-efectividad incremental se calculó sólo para los tratamientos que obtuvieron un incremento significativo en la mediana de supervivencia.

Resultados

Nuestra estrategia de búsqueda nos permitió seleccionar un estudio que para los 17 regimenes de tratamientos para cánceres en las localizaciones estudiadas (Tabla 3), que consideramos el de mejor calidad.

Los esquemas de tratamiento avalados por estos 17 artículos incluían 10 regímenes de primera línea y 7 tratamientos de segunda línea.

Sólo una de las combinaciones (paclitaxel y platino en cáncer de ovarios), mostraron un grado A de efectividad (MS > 9 meses), mientras que nueve regímenes fueron considerados de efectividad D (ninguna mejora en MS o QoL). La efectividad de los tres regímenes restantes no ha podido ser medida, porque los estudios sólo mostraban tasas de respuesta o la toxicidad. Para 14 regímenes, se encontró un estudio publicado en una revista indexada (escala fuerza de evidencia, FE, 1, 2, o 3). De éstos, 12 estudios fueron considerados de calidad adecuada (FE 1 o 2), esto es, ensayos clínicos controlados con muestras de más de 300 pacientes (SE1, 10 estudios) o menos de 300 pacientes (SE2 o 2 estudios). La calidad de vida se ha medido de forma explícita en 9 de los 17 regímenes. El QoL fue mejor en el nuevo esquema frente al régimen estándar en sólo en dos casos (temozolamida en glioblastoma multiforme y docetaxel en cáncer de pulmón de células no pequeñas) (marcado en la Tabla 3 con el signo +). Así pues, sólo uno de los seis regímenes de las nuevas drogas, mostró evidencia de la mejora de QoL.

Se dispuso de una información adecuada para aplicar éstas medidas en 7 de los 17 regímenes, pero no en los once restantes, cuyos resultados no pudieron compararse con los de otro régimen de tratamiento o no mostraron ninguna mejora significativa. Los resultados por localización del tumor fueron los siguientes (Tabla 4)

Cáncer colorectal (18-20). Las tres nuevas drogas (irinotecan, raltitrexed y oxaliplatin) se utilizan en tratamientos de primera línea. Fueron comparados con un 5FU (o UFT) convencional + leucovorin. Los tres estudios correspondientes proporcionaron una alta calidad de evidencia (FE=1). Sólo la combinación con irinotecan incrementó el MS (de 14.1 a 17.4 meses) y el índice de supervivientes de un año (70% frente a 59%). El coste de cada mes adicional fue 2.145€ - 2.498€. Para cada paciente extra superviviente al año, el incremento en el coste de las drogas citostáticas fue de 66.000€ - 78.131€ frente a los regímenes estándares. Los otros dos nuevos esquemas son más caros y fueron menos efectivos. Uno de ellos, la combinación con oxaliplatin, fue además mucho más tóxica. La calidad de vida se ha medido explícitamente en los tres estudios, pero parecía mejorar sólo con el régimen irinotecan.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (21-25). Analizamos regímenes de segunda y primera línea. Los cinco artículos de soporte ofrecieron una FE de 1 o 2, pero ninguno de los regímenes ha presentado gra-

dos A o B de efectividad. Se observó una mejora apreciable en la calidad de vida con el régimen docetaxel (tratamiento de segunda línea) (E=C). Con la excepción de el último régimen, todos presentaron tanto un incremento de la toxicidad como del coste diferencial, que creció entre 624€ y 2,611€ por mes de tratamiento. Cada mes adicional de MS cuesta de 3.078€ a 25.527€ (una media de 11.276€). Así, el coste adicional por año de vida fue de 135.313€ (\$129000) y el coste de cada paciente que sobrevivió a un año fue de 12.020€ a 174.,293€.

Cáncer de mama (26-30). Se estudiaron dos regímenes de primera línea y tres de segunda o tercera línea (post-recurrencia). Tres de los estudios fueron clasificados con FE 1 y dos con FE 3 y 4. Un régimen (trastuzumab + paclitaxel) presentó efectividad de grado B pero la QoL no se ha medido. Cada mes adicional de MS aumenta los costes entre 2.404 - 6.612€ (una media de 3.714€ por mes); cada año de vida adicional costó 44.565€ (\$42782) y cada paciente que sobrevivió más un año costó entre 48.080€ y 300.500€.

Cáncer de ovarios (31-33). Se han estudiado tres regímenes. La combinación de paclitaxel + platino incrementó la mediana de supervivencia en más de nueve meses y la tasa de supervivencia al año se incrementó en un 17% (efectividad de A pero no medida de QoL). Los otros dos regímenes fueron menos efectivos, y uno de ellos adolece de un estudio completo comparativo. La doxorubicina liposomal mostró menos efectos adversos y la infusión de cisplatino + paclitaxel se realizó en 24h. Cada mes adicional de MS incrementó el coste de la droga en 1.721€ (20.650€ por cada año adicional de vida) y cada paciente que sobrevivió al año ha costado 33.730€. Destaca el hecho de que topotecan ha presentado la misma efectividad que paclitaxel (tratamiento de segunda línea) y fue menos costoso.

Tumores cerebrales (34-36). La Temozolamida no incrementó significativamente la MS ni el índice de supervivencia en seis meses y era más tóxico, aunque conseguía mejoras en la QoL (efectividad C/D). Su uso fue apoyado por un estudio de fase II (FE de 3). Para ésta indicación, cada mes adicional de MS ha costado un extra de 3.005€ y cada paciente que sobrevivió a más de seis meses ha costado alrededor de 36.060€.

La media del coste diferencial de los nuevos regímenes fue de 1.311€ por ciclo (rango entre -4.365 a -4.11€). Sólo un régimen ha sido menos costoso (topotecan frente a paclitaxel como régimen de segunda línea en cán-

cer de ovarios). Cuando analizamos todos los regímenes que mejoraron significativamente en MS (Tabla 5), el índice de supervivientes de un año, o QoL, cada incremento en MS de un mes, ha costado una media de 6,415€ por mes, o lo que es lo mismo 79.977€ por año. Cada paciente vivo adicional en un año, cuesta una media de 87.767€. Cuando solamente los regímenes con efectividad A o B (incremento en MS de al menos tres meses) fueron considerados, la media de coste de un mes en la media de supervivientes incrementó en 2.979€ (índice 1.493€ - 7.073€), con una media de coste por año de vida ganado de 29.982€.

Discusión

Según esta investigación, estos nuevos regímenes proporcionaron beneficios muy modestos a los pacientes, con cáncer localmente avanzado o metastásico en las localizaciones estudiadas, comparado con los tratamientos estándares. De las 17 drogas, sólo 7 ofrecieron alguna mejora en los resultados, con un 10% más de pacientes supervivientes a un año y una mejora en la mediana de supervivencia de uno ó dos meses. Por otra parte, el QoL de pacientes no evidencia mejoría. Sólo un régimen (paclitaxel + platino en cáncer de ovarios) ha mostrado un incremento significativo en la supervivencia y una mejora en el QoL. Adicionalmente se ha constatado una mayor toxicidad en la mayoría de los regímenes nuevos estudiados. Es de gran importancia seleccionar adecuadamente las variables que sirven para evaluar los beneficios del tratamiento (37-41). La escala Ferguson parece ser de gran utilidad práctica porque considera tanto la calidad del estudio, que es la confianza que podemos tener en que el tratamiento puede (o no) producir un beneficio, y la cantidad de éste beneficio. El índice de supervivientes a un año y la mediana de supervivientes (y su traducción en reducción de riesgo absoluto, ARR) son actualmente recomendados como medidas de límite en pacientes de cáncer avanzado.

El NNT propuesto en este artículo es una medida combinada que resulta de gran valor en estas circunstancias, debido a que puede ser fácilmente comunicable al paciente y también puede ser usado para comparar los diferentes tratamientos (40). En nuestra opinión, las ventajas de NNT compensan las reservas expresadas sobre su uso para definir resultados que ocurren después de los periodos de tiempo variable (41). En los regímenes estudiados aquí, los sucesos de interés ocurren en 12 meses (con sólo un acontecimiento en seis meses). En relación a la medida de la calidad de vida, a pesar de los esfuerzos recientes metodológicos (42,43) y prácticos (44, 45, 46) para desarrollar esta valoración, menos de un 10% de ensa-



yo clínicos controlados han incorporado ésta medida de resultado (44,47). Ésta proporción fue más alta (50%) en los estudios aquí considerados.

Cuando evaluamos los mejores estudios disponibles que apoyan estos cambios terapéuticos, usando una escala que contempla las variables antes dichas, observamos que la eficacia de los nuevos regímenes fue muy modesta y en muchos casos inexistente. Por otra parte, la efectividad, es decir los resultados en la práctica clínica normal, podrían haber sido incluso peores. También destacamos que, en la práctica, se da una escasa consideración a la calidad de vida cuando se indica un nuevo régimen. Finalmente, 11 de los 17 estudios no proporcionaron una información adecuada, porque no fueron estudios comparativos o ensayos de fase II y sólo se centraban en el índice de respuesta o la toxicidad. A pesar de esta determinante deficiencia, estos estudios han sido usados para justificar los cambios del tratamiento y la introducción de éstas drogas.

El incremento del coste de estos nuevos tratamientos es evidente. El coste extra de cada mes adicional de supervivencia, cuando se alcanza, supuso una media de 6.415€ y el coste de cada paciente superviviente al año estuvo por encima de los 90.152€. Sin embargo, los tres regímenes que se clasificaron con una efectividad de grado A o B, presentaron un coste-efectividad similar a otras actividades de atención sanitaria (37), con un coste de año adicional de vida de 30.050€. La modesta eficacia de las nuevas drogas usadas en pacientes de cáncer avanzado en Europa y el incremento significativo en los costes exigidos ha sido recientemente subrayado en un estudio de Garattini y V Vétele (49).

Varios autores han subrayado las dificultades metodológicas de llevar a cabo estudios de evaluación económica en la clínica (50, 51, 52), donde los temas económicos, a menudo, se consideran secundarios o incluso perversos (53, 54). No obstante, parece claro que alguna información económica es necesaria para asegurar una práctica clínica eficiente (55), especialmente en este tipo de pacientes. Esta información debería ser presentada, además, de forma que la podamos usar a la hora de tomar decisiones clínicas. En resumen, necesitamos datos económicos que puedan ser incorporados en nuestra práctica clínica (1,15). El sistema propuesto aquí, está basado en información que está disponible en cada centro y que sólo tiene en cuenta los costes de las drogas citostáticas. Es particularmente relevante en el campo de la oncología, donde los costes se han visto incrementados notablemente, en gran medida atribuibles a los incrementos de los costes de los fármacos (citostáticos y de apoyo), que suponen entre el 20 y el 40% del total (13,50).

Como indica TJ Smith (54), sin eficacia, definida como el impacto en supervivencia o la reducción significativa de la morbilidad, poco se puede decir del coste-efectividad. Como los recursos son invariablemente limitados, es posible discutir que el gasto excesivo en estas drogas puede ser usado en el desarrollo de otros servicios de atención sanitaria, como cuidados paliativos o psicológicos.

Debemos tener en cuenta que existen algunas limitaciones en nuestra revisión, que exponemos a continuación: 1º La cantidad y calidad de la información proporcionada por los estudios, fue inadecuada en algún caso para permitir una completa evaluación de la efectividad. 2º No siempre se pudieron obtener todos los datos necesarios para evaluar la calidad metodológica o la validez estadística de los estudios. 3º Una limitación añadida es que sólo se tuvieron en cuenta los costes de los fármacos. 4º La comparabilidad de esta experiencia en nuestro hospital particular no puede asegurarse cuando el análisis se lleve a cabo en otros centros. Nuestro objetivo no era obtener una evaluación exhaustiva y completa de estas drogas, si no hacer una estimación clínica útil basada en datos disponibles. Pese a ello, las comparaciones pueden ser establecidas a través de los precios unitarios de los regímenes de tratamiento que se consideran estándar. Además, desde un punto de vista clínico, es posible añadir más datos de evaluaciones económicas incrementando o reduciendo los costes, según los datos de toxicidad o los cambios sustanciales en la pauta de administración. Así, de entre los regímenes evaluados en el presente trabajo, había un aumento significativo en la toxicidad hematólogica (grados 3-4), neutropenias febriles, o episodios que requieren hospitalización, en cuatro de siete regímenes en los que fue posible hacer una evaluación completa.

En muchos hospitales, los nuevos regímenes, aquí analizados, representan el tratamiento habitual para numerosos pacientes en estas situaciones clínicas y no están limitados a ensayos controlados. Parece evidente la necesidad de aplicar un mayor rigor en la evaluación de los estudios que avalan la introducción de nuevos tratamientos, tanto por las autoridades sanitarias a la hora de aprobar las nuevas drogas citotóxicas para su uso en los centros públicos, como por los propios clínicos (55). En muchos casos, la decisión de introducir una nueva droga debe ser tomada por la Comisión Farmacéutica en los hospitales. La metodología presentada en esta revisión podría ayudar a incrementar la transparencia y el rigor científico en la toma de decisiones y mejorar las discusiones entre los clínicos y los administradores. Esta cuestión es de particular relevancia, en un momento en que a los pacientes se les pide que tomen un papel mucho más activo en la selección de su tratamiento y requiere una información completa sobre las expectativas de sus beneficios (56).

Tabla 1. Drogas que mostraron un incremento en unidades de consumo mayor del 60% entre Enero 1998 y Diciembre 2000

Principio activo	% Aumento en unidades de consumo
Oxaliplatin	1633
Vinorelbina	241
Gencitabina	203
Irinotecan	198
Topotecan	168
Docetaxel	166
Paclitaxel	103
Trastuzumab	100
Temozolamida	100
Doxorubicina (liposomas)	100
Raltitrexed	67

Tabla 2. Escala de efectividad (E) y de la fuerza de la evidencia (FE)

Efectividad

- A: Prolongación de SM > 9m y mejora en la calidad de vida.
- B: Prolongación de SM 3-6m y mejora en la calidad de vida
- C: Mejora en la Calidad de vida sin cambio en la SM
- D: No impacto en SM y mínimo impacto en calidad de vida

Escala de calidad de la evidencia

1. Metanálisis o al menos un ECC de buena calidad (aleatorizado y tamaño muestral > 300).
2. Un ECC de buena calidad (tamaño muestral < 300) y soportado por datos de estudios fase II.
3. Uno o varios estudios fase II publicados en revistas indexadas.
4. Único estudio fase II o III publicados como resúmenes de congresos o información interna del laboratorio.
5. Otras fuentes.

Tabla 3. Resumen de la eficacia y de la fuerza de la evidencia de los regimenes estudiados

		Nº	Eficacia (1)				QoL & ?	Fuerza de la evidencia				
			A	B	C	D		1	2	3	4	5
Colo-recto (18-20)	1ª lin.	3		1		2	3	3				
C Pulmón no c.p (21-25)	1ª line	4				4	3	3	1			
	2ª line	1			1		1+	1				
Mama (26-30)	1ª line	2		1			1*	1			1	1
	2ª line	3			1	1	1*	1		1	1	1
Ovario (31-33)	1ª line	1	1					1				
	2ª line	2				2	1		1		1	
Cerebro (34-36)	2ª line	1			1		1+				2	
	Total	17	1	2	3	9	2 9 ++	10	2	2	2	3

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

Tabla 4. Resultados de la evaluación de eficacia y coste-efectividad de los nuevos tratamientos para tumores avanzados y metastásicos de colonrecto, pulmón (no cp), mama, ovario y cerebro

Tratamiento estándar	Tratamiento nuevo	ARR % meses	ΔMS Pacien.	NNT	Nivel de eficacia		Fuerza de evidencia	Coste de 4 sem de tto. estándar €	Coste diferencial €	Coste/mes Δ CMS €	Coste por NNT €	Comentario
					QoL	Global						
5FU+LV ¹⁸	Irinotecan+ 5FU+LV(CR)	10	3,3	10	=	B	1	43,10	1036(*)	1899	69802	Evaluación completa Aumento toxicidad 3-4
5FU+LV ¹⁹	Raltitrexed (CR)				NS	D	1	43,10	538	-	-	Evaluación no posible. NS en resultados
5FU+LV ²⁰	Oxaliplatin+ 5FU+LV(CR)				NS	D	1	43,10	1299,73	-	-	NS en supervi. Aumento toxicidad grado 3-4
Vinorelbine/ Ifosfamide ²¹	Docetaxel 2 ^o line (P)	13	0,1	8	+	C	1	388,7/ 93,78	1289(*) 994	19688 25527	15750 20442	Evaluación completa
Cisplatin+ Etoposide ²²	Paclitaxel+ Cisplatin (P)	8,1	2,3	14	NS	D	1	121,83	1264(*) 2611	2638 5450	84941 175420	Evaluación completa
Mitomycin+ Ifosf+cisplatin ²³	Gemcitabine+ Cisplatin (P)				NS	D	1	92,77	624,12	-	-	Evaluación no posible. NS en resultados. Aumento en toxicidad
Cisplatin+ Etoposide ²⁴	Gemcitabine+ Cisplatin (P)				NS	D	2	136,21	769,12	-	-	Evaluación no posible. NS en resultados
Vindesine+ Cisplatin ²⁵	Vinorelbine+ Cisplatin				-	D	1	150,6	309	-	-	Sola respuesta y toxicidad
Doxorubicin or epirubicin+ Cyclophos. or Paclitaxel ²⁵	Previous+ Trastuzumab(M)	11	4,8	9	-	B	1	239,52 1757,33	923(*) 4365	1500 7093	64800 306428	Evaluación completa
Doxorubicin+ Cyclophos. ²⁷	Docetaxel+ Doxorubicin (M)				-	NA	4	63,68	1478,67	-	-	Estudio no comparativo
	Vinorelbine+ Docetaxel ²⁵ (M)				-	NA	3	1510,32	-	-	-	Estudio no comparativo
Mitomycin ²⁸	Paclitaxel (M)				-	C	4	29,38	1727,31	-	-	Respuesta a los 6 meses
Mitomycin+ Vinblastine ³⁰	Docetaxel 2 ^o line (M)	15	2,7	7	-	D	1	40,29	1727	2550	53363	Evaluación completa

Tabla 4. Resultados de la evaluación de eficacia y coste-efectividad de las nuevas tratamientos para tumores avanzados y metastásicos de colorrecto, pulmón (no cp), mama, ovario y cerebro

Tratamiento estándar	Tratamiento nuevo	ARR	ΔMS	NNT	Nivel de eficacia		Fuerza de evidencia	Coste de 4 sem de tto. estándar	Coste diferencial	Coste/ mes ΔCMS	Coste por NNT	Comentario
		% meses	Pacien.	QoL	Global	€	€	€	€			
Cisplatin+ Cycloph. ³¹	Paclitaxel+ Cisplatin (O)	17	14	6	-	A	1	52,20	1339	1720	36140	Evaluación completa. Mayor tiempo de administración
Topotecan ³²	Doxorubicin Liposomal (O)				-	D	4	1315,94	712,17	-	-	Respuesta y toxicidad. Menor toxicidad
Paclitaxel ³³	Topotecan (O)				NS	D	2	1757,33	441,39	-	-	Evaluación no aplicable. NS en resultados
Procarbazine ³⁴	Temozolamide (Cerebro)	16	1,7	7	+ ³⁵	C/D	3	1,21	1703	3250	35812	Aumento de la toxicidad Grado 3-4

ARR=Reducción absoluta de riesgo; NNT= nº de pacientes que se necesitan tratar para que uno más sobreviva un año;

ΔCMS= aumento en SM. NA= no aplicable; NS= no diferencias significativas; (*)= dos dosis diferentes

CL= Colorrectal; P=Pulmón;M=mama; O= Ovario. Evaluación completa: la referencia incluye datos para evaluar eficacia y coste efectividad

Tabla 5. Resumen de coste-efectividad de los regímenes estudiados.

Nivel de Eficacia	Régimen	Coste por mes extra MS(€)	Coste por año extra de vida (€)	Coste por NNT (€)
Eficacia A-D(*)	Todos (*)	6415	87767	87767
Eficacia A-B (*)	Irinotecan +5FU-LV en colorrecto (B)	1899	69802	69802
	Trastuzumab en mama (B)	2468	81436	81436
		1500	64800	64800
Eficacia C-D (*)		7093	306428	306428
	Paclitaxel + Cisplatino en ovario (A)	1720	36140	36140
	Media A-B	2736	111239	111239
	Docetaxel pulmón 2º line. (C)	19688	15750	15750
		25527	20422	20422
	Paclitaxel + Platin en pulmón (D)	2638	84941	84941
		5450	175480	175480
	Docetaxel 2º line mama (D)	2550	53363	53363
	Temozolamida en cerebro (C)	3250	35812	35812
	Media C-D	9850	64294	64294

Referencias

1. Ferguson JSJ, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE (2000). New treatment for advanced cancer: an approach to prioritization. *Br. J. Cancer*; 83: 1268-73.
2. Beck WT, Dalton WS (1997). Drugs resistant mechanisms. In De vita , Hellman S, Rosemberg SA (Edit.). *Cancer: Principles and Practices of Oncology*. Lippincot, 5th edition, New York.
3. Ranghammar P, Brorsson B, Hygren P, Grimelins B, for the SBU-group (2001). A prospective Study for the Use of Chemotherapy in Sweden and Assessment of the Use in Relation to Scientific Evidence. *Acta Oncologica*; 40: 391-411.
4. Khuri FR, Herbst RS, Fossella FV (2001). Emerging Therapies in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*; 12: 739-744.
5. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J. (1999). *Survival of Cancer Patients in Europe: The Eurocare Study II*. IARC Scientiphic Publication n° 151. Lyon. International Agency for Research on Cancer.
6. Howe HL, Wingo Ph A, Thun MJ, et al. (2001). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer (1973 Through 1998), Featuring Cancers With Recent Increasing Trends. *J Natl Cancer Inst*; 93: 824-42.
7. Hoel DG, Davis DL, Miller AB (1992). Trends in cancer mortality in 15 industrialized countries. 1969-1986. *J. Natl. Cancer Inst.*; 84:313-320.
8. Bailar JC 3rd, Smith EM.(1986) Progress against cancer? *N. Engl. J. Med*: 314: 1226-1232.
9. Rubens RD (1996). Key issues in the treatment of advanced breast cancer. *Pharmaco Economics*; 9:1-7.



10. Nygren P, Glimelius B, for the SBU-group (2001). The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Report on Cancer Chemotherapy. Project objectives, the Working Process, Key Definitions and General Aspects on Cancer Trial Methodology and Interpretation. *Acta Oncologica*; 40:155-165.
11. NHS Cancer Plan. Department of Health. UK. Sep.2000. WWW.doh.gov.uk/cancer.
12. Norges Offentlige Utredninger (1997). Care and Knowledge. *Norsk Kreftplan*. Nov-1997:20 (quoted in 2).
13. Berenson R, Holuhan J (1992). Sources of the Growth in Medicare Physician expenditure. *JAMA*; 267: 687-691.
14. Evans DB, Tandon A, Murray Ch JL, Laner JA (2001). Comparative Efficiency of National Health Systems: Cross National Econometric Analysis. *BMJ*; 323: 307-310.
15. Smith TJ, Hillner BE, Desch ChE (1993). Efficacy and Cost-Effectiveness of cancer treatment: Rational Allocation of Resources Based on Decision Analysis. *J. Natl. Cancer Inst* 85: 1460-74.
16. Evans WK (1998). A comparison with standard chemotherapy and best supportive care: Cost-effectiveness of vinorelbine alone, vinorelbine plus cisplatin for stage IV NSCLC. *Oncology*; 12: 3038-3048.
17. McKibbin A, Eady A, Marks S (1999). *PDQ evidence based principles and practice*. Hamilton, BC Decker Inc. London
18. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. (2000). Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*; 355 (9209): 1041-7.
19. Cunningham D (1998). Mature results from three large controlled studies with raltitrexed ('Tomudex'). *Brit J Cancer*, 77 (s2): 15-21.

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

20. Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. (2000) Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*; 18 (16):2938-47.
21. Fossella FV, DeVore R, Kerr R, et al (2000). Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum containing chemotherapy regimens. *J. Clin. Oncology*; 18 (12): 2354-62.
22. Bonomi P, Kyung Mann K, Fairclough D et al. (2000) Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: Results of an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol*;18 (3):623-631.
23. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, et al. (1999) Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomised phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol*; 17: 3522-30.
24. Cardenal F, López-Cabrero MP, Antón A, et al.(1999) Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 17: 3522-30.
25. Le Chevalier T, Brisgand D, Soria JC, et al (2001). Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. *The Oncologist*; 6 (suppl 1): 8-11.
26. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*; 344: 783-92.
27. Naholtz JM, Falkson G, Chan S.(TAX306 group) (1999) A phase III trial comparing doxorubicin and docetaxel to doxorubicin and cyclophosphamide as first line CT for MBC. *Breast*; 8: 213.
28. Gasparini G, Caffo O, Barni S, et al.(1994) Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced breast cancer patients: a phase II study. *J Clin Oncol*; 12: 2094-2101.

29. Dieras V, Marty M, Tubiana N, et al. (1995) Phase II randomized study of paclitaxel versus mitomycin in advanced breast cancer. *Semin Oncol*; 22 (4 Suppl 8): 33-9.
30. Nabholz J, Senn H, Bezwoda W, et al (1999). Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol*; 17: 1413-24.
31. McGuire VP (1996). Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334: 1-6.
32. Gordon AN, Fleagle JT, Guthri D, Parkin DE, Gore M. Abstract ASCO 36th Annual Meeting Mayo 2000; 19: 380
33. Ten Bokkel HW, Gore M, Carmichael J, et al. (1997) Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 15: 2183-93.
34. Yung W (2000) A phase II study of temozolamide vs procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83: 88-93.
35. Yung WKA, Prados DM, Yaya-tur R, Temodal Brain Tumor Group. (1999) Multicenter phase II trial of temozolamide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol*; 17: 2762-71.
36. Osaba D, Brada M, Yung WKA, Prados M. (2000) Health-related quality of life in patients treated with temozolamide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*; 18: 1481-91
37. Buyse M, Thirio P, Carlson R, Burzykowski T, for the Meta-Analysis group in Cancer (2000). Relation between tumour response to first line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet*: 356: 373-378.

► Premio de Investigación en Salud de Andalucía 2003

38. Freedman LS, Granbard BI, Schatzkin A (1992). Statistical validation of intermediate endpoints for chronic disease. *Stat. Med.*; 11:167-78.
39. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX (1992). How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economics evaluations. *Can Med Assoc J*; 146 (4): 473-481.
40. Lubsen J, Hoes A, Grobbee D (2000). Implications of trial results: The potentially misleading notions of number needed to treat and average duration of life gained. *Lancet*; 356: 1757-59.
41. Therasse P, Arbusk SG, Eisenhauer EA, et al.(2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J. Natl. Cancer Inst*; 92: 205-216.
42. Desch Ch E, Benson III AB, Smith TJ, et al (1999). Recommended Colorectal Cancer Surveillance Guideline by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*; 17: 1312-1321.
43. Sackett DL, Richardson WS, Rosenbery W, Haynes RB (1997) Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone. London.
44. American Society of Clinical Oncology (1996). Outcomes of Cancer Treatment for Technology Assessment and Cancer Treatment Guidelines. *J Clin Oncol*; 14: 671-679.
45. Potosky AL, Harlan LC, Stanford JL, et al (1999). Prostate Cancer Practice Patterns and Quality of Life: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J. Natl. Cancer Inst*; 91: 1719-1724.
46. Gunnars B, Nygren P, Glimelius B for the SBU-group (2001). Assessment of Quality of Life during Chemotherapy. *Acta Oncologica*: 40: 175-184.
47. Moinpour CM (1994) Measuring quality of life: an emerging science. *Semin. Oncol*; 21: 48-63.

48. Aaronson NK (1990). Quality of life research in cancer clinical trials: A need for common rules and language. *Oncology*; 4: 59-66.
49. Garattini S, Bertele V. (2002) Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ*; 325: 269-271.
50. Karlsson G, Nygren P, Glimelius B for the SBU-group (2000). Economic Aspects of Chemotherapy. *Acta Oncologica*; 40: 412-433.
51. Lister-Sharp D, McDonagh MS, Khan KS, Kleijnen J (2000). A rapid and Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of taxanes used in the treatment of advanced breast and ovarian cancer. *Health Technology Assessment*; 4: n° 17.
52. Dinnes J, Cave C, Huang S, Major K, Milne R (2001). The effectiveness and cost-effectiveness of temozolamide for the treatment of recurrent malignant glioma: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment*; 5: n° 13.
53. Task Force on Principles for Economics Analysis (1995). *Economic Analysis of Health Care Technology. A report on Principles.* *Ann Intern Med*; 122: 61-70.
54. Smith TJ, Bodurtha JN. (1995) Ethical Considerations in Oncology: Balancing the Interest of Patients, Oncologists and Society. *J Clin. Oncol.*; 13: 2464-2470.
55. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, et al. (1990) Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with those of doctors, nurses and general public. *BMJ*; 300: 1458-1460.
56. Ravdin PM, Siminoff IA, Harvey JA (1998). Survey of Breast Cancer Patients Concerning Their Knowledge and Expectations of Adjuvant Therapy. *J Clin. Oncol*; 16: 515-521.

Premios de investigación en salud 2003