

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DEL IMPACTO EN LA RELACIÓN COSTO/BENEFICIO
DE LAS MODIFICACIONES MOLECULARES DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN
FARMACIA PRESENTA**

M. en C. Marina Altagracia Martínez

Tutor: Dr. Albert I. Wertheimer

Co-tutor: Dra. Ofelia Espejo

Asesores: Dr. Rafael Castillo y Dr. Mario González de la Parra

Abril del 2000

277509



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

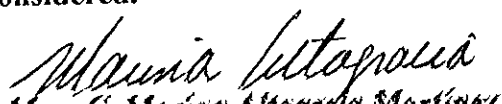
JURADO DE TESIS

Dr. Gilberto Castañeda	Presidente
Dra. Helgi Jung	Secretario
Dr. Camilo Ríos	Primer vocal
Dra. Consuelo Rubio	Segundo vocal
Dr. Mario Cimoli	Tercer vocal
Dra. Nadine Gasman	Primer suplente
Dr. Mario González de la Parra	Segundo suplente

ABSTRACT:

Worldwide, hypertension is a serious public health problem. In Mexico, it affects about 24.6 % of the adult population. Hypertension characterizes itself as being a problem that has a social component and a biological one. The first part of this thesis describes the investigation done to establish the pharmacoeconomic parameters needed to evaluate the impact of ACEI analogs over its prototype molecule captopril. Among the main parameters are: efficacy and effectiveness of all antihypertensive drugs and in particular the ACEIs. The trends in value and units of all antihypertensive agents were also analyzed in the private and public market. The number of prescription evolution for each of them is also evaluated. The impact of ACE inhibitor (ACEI) analogs on the Mexican market is analyzed from the introduction of captopril in 1982 until 1996; as well as prescription evolution from 1991 to 1996. In 1996 the Mexican pharmaceutical private market was 2.736 billion US dollars of which ACEIs represented US\$49.2 million (1.8 % of the total market). This amount includes 38.3 million US dollars (1.4%) of single-entity drugs and 10.9 million US dollars (0.4%) of ACE drug combinations. At least sixteen ACEIs are currently available in various countries, and there are eight ACEIs marketed in Mexico under 23 different commercial names produced by 20 different pharmaceutical companies. From 1987 to 1996, three agents (captopril, enalapril and lisinopril) have been the leaders in the Mexican ACEI market. The different ACEIs that are currently available and the most prescribed antihypertensive agents have few clear unique indications, so far, that any one is clearly superior to the others. The introduction of new ACEI molecules has increased the treatment cost of hypertension and has also decreased the sales of captopril, the "original" product with few proven therapeutic advantages for patients or payers. As shown in this study, the ACEI analogs have gained an important position in the Mexican antihypertensive private market, largely at the expense of the older, cheaper agents (diuretics and β -blockers) without offering vastly superior efficacy or tolerability, in other words, without a better cost / benefit relation. In the second part of this investigation is intended to explain the dynamic process of competition of the different technological innovations for the treatment of mild to moderate hypertension. This section of the investigation analyze each of the main innovations in the treatment of moderate arterial hypertension and their competitive interrelationships using a conceptual frame based on the recent theory of innovation. These innovations compete with each other for a market, similar to what happens with other areas and products. The concept of trajectory and the analysis of the competition process among them, has not previously been applied to a pharmaceutical market, offering an exciting new avenue for insurance organizations, governmental health agencies, provider groups and manufacturers, to analyze trends and events in an organized and consistent framework. Learning by using, pharmacological interrelatedness and pharmaceutical networks are the main analytical tools utilized to explain the competing processes among the different trajectories considered.



Dra. Ofelia Espejo
Co-tutor


M.en C. Marina Altamira Martínez
Alumna del doctorado en Ciencias
Químicas

Resumen :

La hipertensión arterial es un grave problema de salud pública a nivel mundial. En México afecta al 24.6% de la población adulta. La hipertensión arterial se caracteriza por ser una enfermedad con componentes sociales y biológicos. La primera parte de la tesis describe la investigación realizada para establecer los parámetros farmacoeconómicos necesarios para la evaluación del impacto de los compuestos análogos al captoprilo, fármaco prototipo dentro de la clase de los agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Entre las variables importantes para dicha evaluación se consideraron la eficacia y la efectividad de los fármacos antihipertensivos en general, y en particular la de cada uno de los IECA así como su principal mecanismo de acción y el perfil de efectos adversos. El periodo de estudio se definió a partir de 1982, fecha de introducción del captoprilo, hasta 1996. Las tendencias en valor y en unidades de cada uno de los agentes IECA, así como de las otras clases terapéuticas de fármacos antihipertensivos, se analizaron tanto en el mercado privado como en el público. La evolución del número de recetas emitidas de 1991 a 1996 también se analizaron para todas las clases terapéuticas (5) de antihipertensivos. En 1996 el mercado farmacéutico privado de México fue de 2.736 billones de dólares, de los cuales los IECA representaron 49.2 millones de dólares (1.8% del total del mercado). Esta cantidad incluye 38.3 millones de dólares de monofármacos (1.4%) y 10.9 millones de dólares de IECA combinados (0.4%). Al menos 16 agentes IECA se comercializan actualmente en el mundo, y en México hay ocho IECA bajo 23 diferentes marcas comerciales que son producidos por 20 laboratorios farmacéuticos distintos. De 1987 a 1996, tres agentes (captoprilo, enalaprilo y lisinopril) han sido los líderes del mercado de los IECA en México. Los agentes IECA más prescritos no tienen a la fecha una clara indicación de que uno de ellos sea superior terapéuticamente a los demás. La introducción de nuevos agentes IECA ha aumentado el costo del tratamiento de la hipertensión y ha provocado un descenso en las ventas del captoprilo (fármaco prototipo), con pocas o nulas mejoras terapéuticas significativas para el paciente o para quien paga. Los compuestos análogos IECA han ganado una importante cuota del mercado privado de los antihipertensivos en México, fundamentalmente a expensas de los agentes más "viejos" y baratos, los diuréticos y los bloqueadores β -adrenérgicos, sin que representen una mayor eficacia terapéutica o tolerancia; en otras palabras, sin que exista una mejor relación costo/beneficio. En la segunda parte de la investigación se pretende explicar la dinámica del proceso competitivo de las diferentes innovaciones tecnológicas para el tratamiento de la hipertensión de ligera a moderada. El concepto de trayectorias tecnológicas y el análisis del proceso competitivo entre ellas, el cual no se había aplicado previamente al mercado farmacéutico, abre un nuevo camino para las compañías aseguradoras, agencias gubernamentales y grupos de proveedores y fabricantes para analizar las tendencias y los eventos de una manera organizada y consistente. El concepto de aprender usando, las interrelaciones farmacológicas y las redes farmacéutico-institucionales son las herramientas analíticas utilizadas para explicar el proceso competitivo entre las diferentes trayectorias consideradas.


Dra. Ofelia Espejo
Co-tutor


M. en C. Marina Altagracia M.
Alumna del doctorado en Ciencias Químicas

AGRADECIMIENTOS

A todos los que con su entusiasmo y empeño contribuyeron en la conclusión de este proyecto: M. en C. Inés Fuentes, mil gracias sin tu ayuda no hubiese sido posible; Ma. Eugenia de la Torre Ballina, muchas gracias por todo el apoyo; Miguel Nathan, gracias tú apoyo computacional me fue de gran ayuda.

Muchas gracias al comité de tesis: Dra. Ofelia Espejo, Dr. Rafael Castillo y Dr. Mario González de la Parra.

Un agradecimiento muy especial para el Dr. Albert I. Wertheimer, mi director de tesis, por su gran calidad humana, su enorme generosidad y capacidad profesional. Esta tesis no hubiese sido posible sin su enorme compromiso académico, su orientación firme y desinteresada y sobretodo sin su confianza en que se podía lograr, gracias Albert y también Joaquina y Lia.

A Jaime Kravzov Jinich, maestro de maestros, tengo que expresarle múltiples agradecimientos pero sobretodo dos: el haberme introducido y guiado en el maravilloso mundo de la farmacia y de la farmacoeconomía, y el haberme presentado al Dr. Albert I. Wertheimer. Muchas gracias.

Finalmente, a mis hijos: Oscar y Tatiana Gracia por todo su amor, apoyo y comprensión. Gracias.

ÍNDICE

Capítulo		Página
	Resumen	3
I	<i>Introducción</i>	5
	Objetivos generales y específicos	11
II	Marco teórico-conceptual	
2.0	Sistema Nacional de Salud (México)	12
2.1	La economía de la salud	13
III	La hipertensión y los fármacos antihipertensivos	38
IV	Delimitación espacial y temporal de la investigación	66
4.1	Planteamiento del problema	67
4.2	Hipótesis	67
4.3	Metodología	69
V	Publicaciones	I-II
5.1	Publicación 1.- An Examination of Market Share Trends within the ACE Inhibitor <i>Therapeutic Category: Implications for Cost Containment Efforts in México</i>	I
5.2	Publicación 2.—Technical Trajectories and QWERTY Methodology: An Application for Pharmaceutical Innovations	II
VI	Discusión general de resultados	71
VII	Conclusiones generales	91
VIII	Referencias bibliográficas	94
IX	Apéndice (Tablas y Figuras)	117

Resumen

La hipertensión arterial es un grave problema de salud pública a nivel mundial. En México afecta al 24.6% de la población adulta. La hipertensión arterial se caracteriza por ser una enfermedad con componentes sociales y biológicos. La historia de las soluciones biológicas se puede observar en el esfuerzo creciente de las actividades de investigación y desarrollo que han dado como resultado un gran número de fármacos antihipertensivos en uso o en fase de desarrollo. Se estima que aproximadamente 150 medicamentos antihipertensivos se emplean en la terapia actual (a nivel global).

La primera parte de la tesis describe la investigación realizada para establecer los parámetros farmacoeconómicos necesarios para la evaluación del impacto de los compuestos análogos al captoprilo, fármaco prototipo dentro de la clase de los agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Entre las variables importantes para dicha evaluación se consideraron la eficacia y la efectividad de los fármacos antihipertensivos en general, y en particular la de cada uno de los IECA así como su principal mecanismo de acción y el perfil de efectos adversos. El periodo de estudio se definió a partir de 1982, fecha de introducción del captoprilo, hasta 1996. Las tendencias en valor y en unidades de cada uno de los agentes IECA, así como de las otras clases terapéuticas de fármacos antihipertensivos, se analizaron tanto en el mercado privado como en el público. La evolución del número de recetas emitidas de 1991 a 1996 también se analizaron para todas las clases terapéuticas (5) de antihipertensivos. En 1996 el mercado farmacéutico privado de México fue de 2.736 billones de dólares, de los cuales los IECA representaron 49.2 millones de dólares (1.8% del total del mercado). Esta cantidad incluye 38.3 millones de dólares de monofármacos (1.4%) y 10.9 millones de dólares de IECA combinados (0.4%). Al menos 16 agentes IECA se comercializan actualmente en el mundo, y en México hay ocho IECA bajo 23 diferentes marcas comerciales que son producidos por 20 laboratorios farmacéuticos distintos. De 1987 a 1996, tres agentes (captoprilo, enalaprilo y lisinopril) han sido los líderes del mercado de los IECA en México. Los agentes IECA más prescritos no tienen a la fecha una clara indicación de que uno de ellos sea superior terapéuticamente a los demás. La introducción de nuevos agentes IECA ha aumentado el costo del tratamiento de la hipertensión y ha provocado un

descenso en las ventas del captoprilo (fármaco prototipo), con pocas o nulas mejoras terapéuticas significativas para el paciente o para quien paga.

Los compuestos análogos IECA han ganado una importante cuota del mercado privado de los antihipertensivos en México, fundamentalmente a expensas de los agentes más “viejos” y baratos, los diuréticos y los bloqueadores β -adrenérgicos, sin que representen una mayor eficacia terapéutica o tolerancia; en otras palabras, sin que exista una mejor relación costo/beneficio.

En la segunda parte de la investigación se pretende explicar la dinámica del proceso competitivo de las diferentes innovaciones tecnológicas para el tratamiento de la hipertensión de ligera a moderada.

El concepto de trayectorias tecnológicas y el análisis del proceso competitivo entre ellas, el cual no se había aplicado previamente al mercado farmacéutico, abre un nuevo camino para las compañías aseguradoras, agencias gubernamentales y grupos de proveedores y fabricantes para analizar las tendencias y los eventos de una manera organizada y consistente. El concepto de aprender usando, las interrelaciones farmacológicas y las redes farmacéutico-institucionales son las herramientas analíticas utilizadas para explicar el proceso competitivo entre las diferentes trayectorias consideradas.

Sería un ejercicio interesante y valioso el comparar los resultados obtenidos utilizando el concepto de trayectoria con los provenientes de la teoría de la difusión convencional de la innovación, propuesta por Everett Rogers hace aproximadamente 40 años. Es probable que una amalgama de ambas visiones/paradigmas podría dar solución a cuestionamientos que ninguna de las dos por separado podría responder. En el modelo de Rogers uno encuentra algunos sujetos etiquetados como adoptantes principiantes, seguidores y los adoptantes tardíos. ¿Tienen éstos diferentes personalidades o valoran distintos aspectos? Hoy en día hay pocas explicaciones valiosas con respecto a algunas de las prescripciones irracionales que producen pocos beneficios, pueden ser costosas y posiblemente causar daños. Quizás el complemento del análisis de trayectorias tecnológicas sea la llave que nos permita lograr un nuevo y más profundo discernimiento de este problema.

Capítulo I. INTRODUCCION

1. Antecedentes

Mundialmente, la hipertensión es una de las enfermedades cardiovasculares más comunes y es el principal factor de riesgo de muertes prematuras y de incapacidades; por ello, se trata de un problema de salud pública de enorme importancia (1-3). El costo individual de los tratamientos medicamentosos puede comprometer la economía familiar del paciente, además de que existe una gran variedad de tipos y categorías de medicamentos, así como marcas y genéricos.

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1993, la prevalencia de la hipertensión era de 24.6% del total de la población adulta, 59% de la cual fue diagnosticada por la encuesta (4). La tasa de incidencia ha aumentado de manera permanente entre 1983 y 1990, de 99.2 a 252.4 por 100,000 habitantes (4). En número de casos esto representa 211, 428 en 1990, comparado con 71, 674 casos en 1983 (4).

En México hay una clara asociación entre la edad y el riesgo de padecer hipertensión. Cuando eliminamos el grupo menor de 30 años de edad, la prevalencia aumenta de 24.6% a 38% y alcanza 45.3% en el grupo poblacional mayor de 50 años (4).

1.1 Los medicamentos y la economía de la salud

Los medicamentos tienen una gran importancia en los sistemas de salud de cualquier nación, ya que son una herramienta fundamental para enfrentar muchas de las enfermedades existentes, además de que representan un considerable porcentaje del presupuesto que se destina al área de la salud. Por lo anterior, desde una perspectiva farmacoeconómica se considera importante aportar elementos que permitan aclarar y ponderar la situación de los medicamentos antihipertensivos en nuestra sociedad.

El uso racional de los medicamentos es una obligación, frente al incremento de la prevalencia de las enfermedades crónicas y degenerativas de la población anciana, al

incremento de nuevos medicamentos y al alto número de presentaciones farmacéuticas -muchas de ellas polifármacos- al creciente número de medicamentos de libre venta (OTC), a la existencia de medicamentos cada vez más potentes y efectivos y, en consecuencia, potencialmente más peligrosos.

La terapia medicamentosa es más efectiva y mantiene una mejor relación costo/beneficio en comparación con otras alternativas médicas (p. ej., la cirugía); sin embargo, el uso inapropiado de los medicamentos puede tener consecuencias personales y económicas de enorme significado (5).

A pesar de las evidencias generalizadas en torno a apoyar la terapia medicamentosa, existe actualmente muy poca información que analice y compile los costos y los beneficios atribuibles a una terapia medicamentosa específica. La principal razón es la no existencia de una metodología farmacoeconómica definida disponible para evaluar las intervenciones médicas. Quizás los métodos usados en la actualidad para los costos totales del sistema de atención a la salud sean inapropiados (1).

El progresivo crecimiento de los gastos del sistema de salud, la escasez de los recursos existentes para su cobertura y la necesidad de establecer una serie de prioridades dentro de distintas acciones alternativas, han puesto de manifiesto el interés y la trascendencia de dedicar la máxima atención a la “Economía de la salud” (6), disciplina poco desarrollada aún en México .

El médico, hoy en día, no se enfrenta solo a los problemas de salud de los pacientes, sino formando parte de un complejo entramado. Los servicios sanitarios disponen de una cantidad limitada de recursos que deben distribuirse de acuerdo con criterios generales. Al consumir cualquier tipo de recurso, como la prescripción de un medicamento, el ingreso en un centro hospitalario, incluso el tiempo mismo dedicado a una visita, se impide la posibilidad de un consumo alternativo. Así, optimizar el beneficio de los recursos empleados representa un imperativo ético (6);

de ahí la utilidad de los procedimientos que formalizan los beneficios, puesto que al hacer explícitos los costos y los resultados, las decisiones pueden ser más adecuadas. Por ello, la utilización de análisis farmacoenómicos y epidemiológicos para determinar la relación entre los efectos y los costos en los que se incurre, así como el empleo de la eficacia y la efectividad de las intervenciones, se convierten en

instrumentos adecuados para tomar decisiones en mejores condiciones, al hacer explícitos los supuestos que las fundamentan (7).

La investigación farmacoeconómica tradicional se basaba en los análisis comparativos (costo mínimo, costo/beneficio, costo/efectividad, etc.): comparaba un producto A frente a otro B. Esta perspectiva se refleja en la mayoría de los estudios farmacoeconómicos publicados en los últimos diez años y en los libros de textos de mayor relevancia en el área (7-9), y es lo que se considera el tronco del análisis farmacoeconómico (10). Sin embargo, hoy en día existen otros conceptos más amplios de la farmacoeconomía que involucran una perspectiva en la que el énfasis está en la optimización y se relacionan mucho más con el concepto de uso racional de los medicamentos (10). Esto significa que los beneficios de una terapia, tanto clínicos como económicos son óptimos de acuerdo con el presente “estado del arte”.

Esta perspectiva tiene su sustentación en la teoría económica del equilibrio (10). Los conceptos de optimización y uso racional de los medicamentos son centrales en lo que Bootman define como el “Modelo de intervención terapéutica”. La teoría del equilibrio implica que en un punto en el tiempo dentro de un proceso de enfermedad o área terapéutica, coexistirá un número de medicamentos o intervenciones terapéuticas (10).

En el presente estudio se utilizaron, por primera vez, las teorías económicas de innovación y trayectoria tecnológicas aplicadas a productos farmacéuticos para analizar el impacto de los productos análogos dentro de la clase terapéutica de los agentes antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de los agentes antihipertensivos en general (11-13). Los productos farmacéuticos innovadores compiten por un mercado, de manera similar a lo que sucede en otras áreas de la economía, como podría ser el teclado de las máquinas de escribir (QWERTY) o el de las videocaseteras (VHS o Beta) (11-13).

El concepto de trayectoria tecnológica y el análisis del proceso de competencia entre productos no se han aplicado previamente a los medicamentos y plantean una nueva metodología de sistematizar y organizar las tendencias y los eventos en un marco consistente de análisis, como se demuestra en este estudio. El aprender usando, las interrelaciones farmacológicas y las redes farmacéutico-institucionales son las

principales herramientas utilizadas para explicar los procesos de competencia entre las distintas trayectorias (innovaciones terapéuticas) consideradas (14).

La hipertensión se considera el paradigma y tiene componentes sociales y biológicos (14). La historia de las soluciones biológicas se ve como un esfuerzo creciente en las actividades de investigación, y como resultado de ellas un número importante de nuevos productos se han introducido en el mercado farmacéutico y se han adoptado como terapias usuales. Las clases terapéuticas de antihipertensivos existentes constituyen el conjunto de soluciones al problema de la hipertensión arterial de ligera a moderada, y a cada una de estas alternativas terapéuticas (innovaciones) se les denomina trayectoria tecnológica (11-13, 15).

1.2 Agentes antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Desde la introducción del captopril en 1982, los agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se han establecido como medicamentos importantes en el tratamiento de la hipertensión arterial y el fallo cardíaco. Los IECA constituyen una de las pocas categorías de medicamentos cuyas indicaciones terapéuticas se están expandiendo muy rápidamente.

Los IECA también tienen la reputación de hacer sentir mejor a los pacientes hipertensos. Las dos moléculas principales, el captopril y el enalapril, se consideran *indistinguibles en cuanto a su eficacia clínica y su perfil de seguridad*.

Hay por lo menos 16 IECA disponibles en varios países del mundo (siete en los Estados Unidos y ocho en México), ninguno de los cuales, hasta la fecha, muestra una indicación única de ser superior a los demás (16). Aunque todos tienen las mismas indicaciones, su principal diferencia radica en el tiempo de duración de la acción y en su régimen de dosis, de una o dos veces al día (16). Por ejemplo, la principal ventaja del lisinopril frente al captopril es su dosis única.

Como demuestra la presente investigación, el uso de los IECA en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial ha aumentado rápidamente desde la introducción en el mercado farmacéutico del captopril (molécula patrón), y también se han

incrementado los costos de los tratamientos de dicha enfermedad. La lista de los medicamentos para tratar la hipertensión se ha expandido en las últimas dos décadas. Esta gran flexibilidad ha hecho más complejas las decisiones clínicas.

A pesar de las argumentaciones de que existen agentes IECA que tienen ventajas sobre otro de la misma clase (análogo), no existen evidencias clínicas significativas que lo demuestren, ni en eficacia ni en el perfil de efectos adversos, ya sea en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial o en el fallo cardíaco (17-18).

Frecuentemente, los IECA pueden causar hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal, potencial fetopático, exantema cutáneo, proteinuria, edema angioneurótico, neutropenia, glucosuria, hepatotoxicidad y tos persistente (19-22). La tos, el efecto adverso más prevalente, ocurre en 5% al 20% de los enfermos tratados con cualquiera de los IECA y es recurrente con la reintroducción del mismo o de otro IECA. Este efecto adverso se presentó en la misma proporción cuando los pacientes fueron tratados con compuestos IECA diferentes y más nuevos, tales como: el benazeprilo, cilazapril, perindopril y ramipril (2, 17-30).

Otro elemento que motivó esta investigación fue que, según datos disponibles, cerca de 78 nuevos compuestos pertenecientes a la clase de los IECA están en investigación y por lo menos 11 nuevos IECA ya están disponibles para uso clínico (17, 19). El razonamiento para desarrollar una nueva generación de medicamentos se basa en la premisa de que los nuevos compuestos análogos alcanzarán las mismas metas que su predecesores pero ofrecerán ventajas clínicas adicionales y (o) costos más bajos por tratamiento. Hasta el momento, la literatura científica revisada muestra que dicha premisa no se ha cumplido.

El losartán, un nuevo medicamento de una subclase de los IECA, actúa inhibiendo directamente la angiotensina II, parece ser tan efectivo como un agente IECA, pero sin causar tos (21); dada su corta vida en el mercado no es posible asegurar esta suposición.

Las nuevas clases de medicamentos, los IECA y los antagonistas del calcio, han ganado una fuerte porción del mercado de los antihipertensivos, principalmente a expensas de los agentes más viejos y más baratos (β -bloqueadores y diuréticos) (31-

32), aunque solamente los diuréticos y los β -bloqueadores han demostrado disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes con hipertensión (20-21, 31).

La oportunidad de reducir los costos de los tratamientos antihipertensivos a través de una juiciosa selección de los regímenes terapéuticos, es un imperativo.

La aplicación de los conocimientos y técnicas de la economía al campo de los medicamentos permite basar la exposición en el tratamiento de los problemas que plantea una adecuada prescripción, tanto desde el punto de vista de la efectividad en términos de salud, como de la eficiencia, es decir, de la obtención de un beneficio en salud a un costo razonable y, desde luego, previsible (33-34).

Este estudio comprende un amplio marco teórico-conceptual sobre distintos aspectos: el sistema de salud en México, conceptos farmacoeconómicos, la hipertensión arterial como problema de salud pública, conceptos farmacológicos y clínicos de los IECA, y análisis de eficacia y efectividad de los agentes antihipertensivos IECA. Incluye también el planteamiento del problema, las hipótesis del estudio, la metodología general, una discusión general de resultados, las conclusiones generales, las recomendaciones para investigaciones futuras y las referencias bibliográficas

1.3 Objetivos generales del trabajo

- 1. Estudiar el impacto en la relación costo/beneficio de las modificaciones moleculares de los agentes IECA en el tratamiento de la hipertensión arterial de ligera a moderada.**
- 2. Analizar cada una de las principales innovaciones medicamentosas en el tratamiento de la hipertensión arterial de ligera a moderada y sus interrelaciones competitivas, usando un marco conceptual basado sobre la reciente teoría económica de la innovación.**

1.4 Objetivos específicos del trabajo

- 1.1. Estudiar el impacto terapéutico de las moléculas análogas de los IECA.**
- 1.2. Analizar el impacto económico de las moléculas análogas sobre la molécula original (p. ej. captoprilo *versus* lisinopril) y de los IECA sobre otras clases de antihipertensivos que le antecedieron en el mercado.**
- 1.3. Analizar el porcentaje de participación que el producto patrón tenía cuando fue introducido al mercado y describir el comportamiento de sus ventas cuando se introdujeron otros productos análogos.**
- 1.4. Evaluar el impacto de los productos análogos “me too” sobre el precio del producto patrón (captoprilo).**
- 1.5. Determinar el costo del tratamiento de la hipertensión con diferentes presentaciones comerciales de IECA y de otros agentes antihipertensivos.**
- 1.6. Comparar el costo del tratamiento con IECA en el sector público y privado de México.**
- 1.7. Analizar la evolución del mercado de los IECA en términos de mejoras clínicas y que representa el costo mensual del tratamiento de cada uno de ellos para las finanzas de una familia mexicana promedio.**
- 2.1. Aplicar la reciente teoría económica de la innovación al análisis de los productos antihipertensivos y, en particular, de los agentes IECA.**

Capítulo II. MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL

2. Sistema Nacional de Salud en México

Dado que la farmacoeconomía se nutre de la información generada en los sistemas nacionales de salud, se considera necesario describir brevemente el Sistema Nacional de Salud (SNS) en México.

En la década de los ochenta, el gobierno mexicano emprendió diversas acciones para conformar un Sistema Nacional de Salud. La necesidad de establecer tal sistema se fundamenta en las siguientes razones:

- a) Superar diferencias de índole cuantitativo y cualitativo entre los servicios de salud que ofrecen las instituciones de seguridad social y los organismos que prestan servicios a una población que no es derechohabiente de esas instituciones (población abierta).**
- b) Reforzar la capacidad operativa y de gestión de los servicios de salud en los gobiernos de los estados.**
- c) Vincular la planeación de los servicios de salud con la planeación global de la nación.**

Desde sus inicios el SNS tuvo como propósito hacer cada vez más efectivo el derecho a la protección de la salud (35). Dicho propósito tiene dos grandes orientaciones:

- 1. Ampliar la cobertura de los servicios de salud a toda la población, dando prioridad a los núcleos rurales y urbanos más desprotegidos.**
- 2. Elevar la calidad de los servicios que se prestan y alcanzar, a la brevedad posible, un mínimo satisfactorio en que se asienten desarrollos posteriores.**

Los componentes del SNS son los siguientes (36):

- a) Instituciones de salud para la población abierta: Secretaría de Salud (SSa); Programa de Solidaridad Social por Participación Comunitaria denominado IMSS-COPLAMAR, que dependía del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); servicios estatales y del Distrito Federal y otras.**

b) Instituciones de seguridad social: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos, de la Secretarías de la Defensa Nacional, de la Marina y otras.

c) Instituciones de asistencia social: Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF), Institutos Nacionales de Salud y otras.

d) Servicios médicos privados.

La Ley General de Salud hace recaer la coordinación del SNS en la Secretaría de Salud (SSa).

En la década de los noventa, la SSa empieza a dar pasos más firmes hacia la integración de un Sistema Nacional de Información en Salud (SNIS) y del SNS (36).

En México, como en todas las sociedades, el interés por conocer el estado de salud de sus habitantes y las causas que lo determinan o condicionan es muy antiguo. Sin embargo, aún falta por recorrer mucho camino para lograrlo, y es en la década de los noventa cuando aparece con claridad la necesidad de consolidar el SNIS como una estrategia clave para lograr la coordinación funcional del SNS.

El objetivo general del SNIS es generar información relevante, oportuna, homogénea y confiable acerca de la población, los daños a la salud, los recursos disponibles y la prestación de servicios; o sea, toda información que contribuya a la consolidación y el mejor funcionamiento del SNS.

A pesar de que se ha avanzado mucho en la sistematización de la información en salud, la calidad de la información es aún heterogénea y con frecuencia tardía para la toma de decisiones (36-37).

2.1 Economía de la salud: conceptos básicos

Para estudiar el impacto de la relación costo/beneficio sobre el uso de los medicamentos o de las intervenciones médicas, es necesario primero hacer una reflexión sobre el ámbito de estudio que comprende la farmacoeconomía y sobre la relación que guarda con la farmacia y la política de un Estado (5).

Si bien es cierto que las políticas sanitarias tienen como objetivo mejorar las condiciones de salud y garantizar el acceso a la atención médica, tienen también otros objetivos menos explícitos para la población (38).

En el campo de lo económico su importancia no es menor, ya que contribuye a la manutención y reproducción de la fuerza de trabajo necesaria para la producción: es un instrumento de dinamización de la economía, estimulando el uso de los medicamentos, equipos médicos y bienes de capital. Así mismo, es una fuente de trabajo para sectores especializados y para los que no lo son (38). Dentro de las políticas sanitarias, las políticas de medicamentos tienen una especial importancia económica, política y social, ya que los medicamentos, por ser una herramienta importante para enfrentar algunos problemas de salud, ocupan un lugar privilegiado dentro de la terapéutica actual. Esto conduce a que se destine un alto porcentaje de los recursos del área de la salud a la adquisición de medicamentos (39).

Lo anterior se basa en la concepción que se tiene de la enfermedad, tanto en los profesionales del área de la salud como en la población, de que la enfermedad es sólo un hecho biológico y por lo tanto se debe combatir sólo ese aspecto, desconociéndose la determinación que tienen los ámbitos sociales, económicos y políticos bajo los cuales están organizadas las sociedades (38).

Existe una infinidad de “enfermedades” que son producto de la distribución desigual de los ingresos; éste es el caso, por ejemplo, de las deficiencias alimentarias y de algunos trastornos psicológicos, que la medicina moderna “soluciona” por la vía de administrar medicamentos, en su mayoría costosos, que agravan la situación económica de los “pacientes”(40).

La economía de la salud puede definirse como una rama del conocimiento encaminada a optimizar la acción sanitaria, es decir, a estudiar las condiciones óptimas para compartir los recursos disponibles de modo que las poblaciones reciban la mejor asistencia sanitaria posible (7).

“Evaluación económica” es el nombre genérico que se da a un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad. Su objetivo último es ayudar a quien tiene que decidir a hacer elecciones racionales, es decir, a decidir en

forma coherente, con determinados objetivos y restricciones. Dado que el bienestar no se puede medir directamente, la evaluación económica se centra en la identificación, medida y valoración de los efectos que supuestamente tienen una relación directa con el bienestar. La evaluación económica consiste en determinar los efectos que se derivarían de seguir cada una de las opciones o las subsiguientes cursos de acción posibles en una situación de elección y compararlas, en términos de su eficiencia social, es decir, de su contribución a la maximización del bienestar de la sociedad.

La sociedad dispone de dos tipos de activos: el capital físico o riqueza y el capital humano. El capital físico está compuesto por los bienes de equipo, los edificios y las existencias de materias primas y de productos manufacturados que existen en un momento determinado y tienen la capacidad de generar servicios, tanto para actividades productivas como para el consumo. El concepto de capital humano se refiere a la capacidad productiva, que es parte innata de un individuo pero que puede aumentar mediante el consumo de servicios educativos y sanitarios, los cuales se consideran una inversión en capital humano. Para los efectos de esta exposición el *resultado del proceso productivo se divide en dos categorías de productos: los bienes y servicios sanitarios, y el resto de bienes y de servicios*. La figura 1 muestra el esquema del marco conceptual de la evaluación económica de programas sanitarios (6). En dicho esquema el consumo incluye todas las actividades de los individuos, a excepción del trabajo.

La figura 1 representa los bienes y los servicios sanitarios no como bienes de consumo, sino como factores productivos del proceso de producción de la salud (6).

El bienestar, al igual que la producción, la inversión o el consumo, se conceptualiza como un flujo, es decir, como una entidad que tiene dos dimensiones: duración e intensidad. Se supone que la intensidad del flujo del bienestar depende directamente de: a) el estado de salud y b) el consumo de bienes y servicios no sanitarios.

La participación en procesos productivos puede tener efectos intangibles que afectan el bienestar, por ejemplo la insatisfacción en el trabajo, el dolor o los inconvenientes de un tratamiento. Dichos efectos pueden expresarse en costos intangibles para el paciente y son el resultado de la propia enfermedad y de los servicios médicos empleados para tratarla (41). En general, en el análisis económico se hace

abstracción de muchos de estos efectos y se supone que el bienestar del individuo depende tan sólo de su salud y de su consumo de bienes y servicios.

Aceptar que la salud no es un bien absoluto justifica el empleo de la evaluación económica para tomar decisiones. La evaluación económica no siempre da respuestas sencillas o indiscutibles. Sin embargo, fuerza la explicitación de la información y de todos los supuestos y juicios de valor que requiere un razonamiento lógico, y de los cuales, quien toma la decisión puede no haber sido consciente anteriormente.

2.2 La farmacoeconomía: conceptos básicos y aplicaciones prácticas

La farmacoeconomía se ha definido como el “análisis y descripción de los costos de la terapia medicamentosa para los sistemas de salud y para la sociedad”. La investigación farmacoeconómica identifica, mide y compara los costos (p. ej. recursos consumidos) y consecuencias de los productos y servicios farmacéuticos (5, 42-43).

Cualquier decisión que implique una elección entre dos o más opciones y que tenga una repercusión en la salud y en los recursos es susceptible de evaluación económica. Puede evaluarse un tratamiento quirúrgico o farmacológico, un programa de prevención, una estrategia terapéutica, el lugar más adecuado para administrar un tratamiento -administración hospitalaria o domiciliaria- o el momento más adecuado para iniciar un tratamiento. También pueden ser sujetas de evaluación algunas decisiones de regulación externas al sistema sanitario que tengan un efecto sobre la salud, por ejemplo la obligatoriedad de utilizar el cinturón de seguridad para conducir un automóvil (6). La farmacoeconomía se está usando también para evaluar el impacto sobre los pacientes de nuevas clases de terapias, antes de introducirlas al mercado, y para ayudar a determinar los beneficios clínicos y económicos para los programas de desarrollo clínico (41). Dicho desafío tiene dos aspectos: 1) entender el impacto potencial de una terapia (eficacia) y 2) entender los eventos relacionados con la transición de eficacia a eficiencia en la práctica clínica (44-45). Por último, muchas compañías están usando la evaluación farmacoeconómica para orientar el desarrollo de sus procesos de planeación y el proceso de desarrollo de nuevos productos, a fin de

enfrentar factores económicos que involucren las nuevas terapias desde el inicio del ciclo de desarrollo del producto.

Los estudios económicos de “postmarketing” se realizan para comparar las nuevas terapias con las ya existentes.

2.3 Evaluación económica y proceso de desarrollo de un medicamento

Los productos farmacéuticos se desarrollan en series de etapas bien definidas, a través del proceso de aprobación regulatoria. Después de que se identifica un compuesto y se considera que puede ser clínicamente útil, éste debe pasar por cuatro evaluaciones distintas, conocidas como fases uno a cuatro, las cuales son exigidas por la Food and Drug Administration (FDA) de los EUA y por otras autoridades sanitarias (41).

En la actualidad los estudios farmacoeconómicos se están integrando a lo largo del proceso de desarrollo, con metas paralelas a las etapas clínicas. Las fases 1 y 2 se usan para obtener datos económicos piloto, por ejemplo para estimar la significancia y varianza de los costos, la calidad de vida y la utilidad para los pacientes con síndrome clínico específico. Se emplean también para coleccionar datos de los recursos usados por los pacientes que entrarán en la fase 3. Los estudios económicos de postmarketing que se pueden realizar son muy variados e incluyen ensayos de eficiencia y vigilancia (44).

El término “farmacoeconomía” ha alcanzado en pocos años una gran difusión y popularidad: existen libros de texto, revistas científicas, departamentos y cátedras universitarias, y departamentos de empresas farmacéuticas que se denominan así. Sin embargo, debido en parte a su corta vida, el sentido del término no está bien definido (6, 9-10, 42-43). En muchos casos, farmacoeconomía se utiliza como sinónimo de evaluación económica de medicamentos; en otros casos tiene un sentido más amplio, que incluye otras formas de análisis económico de los medicamentos, concretamente la relacionada con la regulación y la financiación pública de los mismos. En este estudio, dicho término se aceptará como sinónimo de evaluación económica.

2.4 Razones que justifican las evaluaciones farmacoeconómicas.

La justificación fundamental de la evaluación económica es que los recursos son limitados en relación con los supuestos beneficios de aplicación.. Por lo tanto, si se quiere maximizar el bienestar social es preciso tener en cuenta todos los efectos de aquellas decisiones que afecten, directa o indirectamente, la asignación de recursos.

En general, se acepta que cada individuo es el mejor juez para valorar todos estos factores y para tomar la decisión que considere más conveniente, dado que el propio individuo es quien va a soportar los efectos de su decisión, acertada o equivocada. Este principio normativo se conoce como soberanía del consumidor (6).

Sin embargo, en el campo de la salud muchos individuos toman decisiones cuyos efectos recaen, en parte, sobre otros individuos. Por ejemplo, el médico que trabaja dentro de un sistema sanitario público no sufre las consecuencias económicas de las prescripciones medicamentosas que hace. En consecuencia, es posible que prescriba un tratamiento atendiendo sólo al beneficio que puede aportar al paciente que lo recibe, sin importarle el costo. Sin embargo, su decisión afecta al conjunto de la sociedad. Si ha prescrito un medicamento innecesariamente caro, el resultado es que otros tendrán que pagarlo en forma de un menor consumo de servicios sanitarios, educativos o de otro tipo, lo que implica una reducción del bienestar social.

2.5 Fundamentos teóricos de la farmacoeconomía

Desde una perspectiva clínica, la utilización de una tecnología se justifica si su efectividad (la consecución de un objetivo en condiciones reales) o, por lo menos, su eficacia (la consecución de un objetivo en condiciones ideales) es positiva. Sin embargo, desde una perspectiva económica el acento se pone en la eficiencia. Pensar en términos de eficiencia implica considerar la efectividad de un proceso en relación con los recursos que requiere (6-7). La optimización de los recursos es la causa fundamental, dado que dichos recursos siempre serán limitados en relación con sus posibles aplicaciones, cuanto menos recursos sean necesarios para conseguir un determinado objetivo, tanto mejor, ya que así se dispondrá de más recursos para

lograr otros objetivos. La eficiencia no es una cualidad propia de una opción en sí misma, más bien es relativa. No tiene sentido decir que un tratamiento sanitario o una decisión son eficientes sin más, sino que son más o menos eficientes en relación con otras opciones de referencia.

Los fundamentos teóricos de la evaluación económica se derivan de la denominada economía del bienestar. Ésta tiene un carácter normativo, es decir, pretende establecer relaciones de superioridad o preferencia entre distintas opciones, lo que requiere la introducción de juicios de valor. En última instancia, el criterio de elección para la economía del bienestar es la maximización del bienestar social. Se considera que este bienestar social no es más que la suma del bienestar de cada uno de los individuos de la sociedad. Por otra parte se postula la denominada soberanía del consumidor, que implica aceptar que cada individuo es quien mejor puede juzgar lo que más le interesa; es decir, este enfoque excluye la posibilidad de un interés global superior definido por una élite política o técnica, y afirma que las reglas de decisión que pretendan maximizar el bienestar social deben derivarse de las preferencias expresadas por los propios individuos (6).

2.6 Tipos de estudios farmacoeconómicos y decisiones de asignación de recursos

Los análisis de la farmacoeconomía se clasifican habitualmente en algunas de las cuatro categorías siguientes: análisis costo/beneficio (ACB), análisis costo/efectividad (ACE), análisis costo/utilidad (ACU) y análisis de minimización de costos (AMC), que se diferencian entre sí por la forma en que miden los efectos sobre la salud de las opciones evaluadas (6-7, 44).

Las técnicas utilizadas pueden resumirse bajo el título general de enfoque costo/beneficio y éste constituye una forma de conceptualizar. El ACB es el único enfoque cuyos resultados nos informan, por lo menos en teoría, del interés social de una opción en sí misma, es decir, en términos absolutos, porque todos los efectos se expresan en unidades monetarias homogéneas, lo que permite calcular el beneficio social neto. El problema radica en que a menudo es imposible valorar monetariamente todos los efectos, bien sea por falta de información (36), bien porque

su valoración monetaria no resulta creíble (6). Esto equivale a decir que dicha valoración supone una consideración explícita, en términos económicos, de las pérdidas y beneficios asociados a los diversos cursos de acción (7). Las dos técnicas situadas bajo la denominación costos/beneficios son el análisis costo/beneficio y el análisis costo/efectividad. La diferencia esencial entre ellas se centra en que el análisis costo/beneficio intenta expresar todos los costos y beneficios en la misma unidad monetaria. Algunos de los cambios originados por el tratamiento terapéutico son difíciles de expresar en términos monetarios, y entonces el análisis será incompleto. En esta situación, la persona encargada de la toma de decisiones debe juzgar las partidas evaluadas y no evaluadas, al mismo tiempo que, intuitivamente, asigna un valor a estas últimas (7, 46-47). En cualquier caso, es útil observar el análisis como una ayuda para la toma de decisiones y no como un sustituto.

El análisis costo/efectividad es adecuado cuando se comparan dos formas de alcanzar el mismo objetivo. Si dos casos alternativos de acción satisfacen el objetivo en la misma forma, en términos de eficiencia (o de costo/efectividad) se elegiría el más barato. La unidad de medida son vidas salvadas o años de vida prolongados. Este indicador permite ordenar diversas opciones pero no hacer un juicio sobre el interés absoluto de cada una de ellas en sí misma (6-7, 46-51).

Si un tratamiento no tiene efecto sobre la supervivencia, su efectividad se ha de medir en términos de su impacto sobre la calidad de vida. En el marco de la evaluación farmacoeconómica, una medida muy utilizada es el año de vida ajustado por calidad (AVAC), que permite medir los beneficios en una escala de salud unidimensional y expresar la eficiencia en términos de costo por AVAC (6). Este tipo de análisis se denomina de costo/utilidad (ACU) y es el apropiado cuando las opciones comparadas tienen efectos tanto sobre la supervivencia como sobre la calidad de vida (p. ej. los fármacos antidepresivos).

En el ACU las consecuencias son medidas en términos de calidad de vida, capacidad de pago o preferencia de una intervención médica u otra. En general no existe un consenso sobre una definición de calidad de vida pero la literatura incluye una serie de componentes, tales como: la habilidad para funcionar (funciones domésticas, regreso al trabajo), el grado y la calidad de las interacciones sociales y comunitarias,

el bienestar psicológico, sensaciones somáticas (p. ej. dolor) y satisfacción de vida (52-53). Existe una gran variedad de técnicas para medir la calidad de vida de los pacientes bajo determinados tratamientos o intervenciones médicas, y en general se utilizan cuestionarios que intentan medir la condición física y fisiológica, social, emocional, psicológica y de bienestar del paciente (5, 7, 54-59).

Una de las razones para desarrollar AVAC es la de facilitar la comparación de los programas de salud en unidades productivas por unidad de gasto. Generalmente, este tipo de análisis se aplica a los programas de tratamiento de enfermedades crónicas o agudas. Sin embargo, se han desarrollado técnicas y escalas para dimensionar condiciones específicas de calidad de vida (p. ej. para pacientes hipertensos, deprimidos, artríticos, diabéticos, con cáncer, ancianos etc.) (60-61). La percepción del individuo sobre su propia salud y funcionamiento es quizás lo más importante (62-63).

En el análisis de costo/minimización, los costos se analizan y comparan en relación con varias intervenciones médicas o se asumen equivalentes en términos de beneficios o consecuencias.

En toda evaluación económica cabe diferenciar las siguientes fases o procesos analíticos:

- 1) Formulación de la cuestión objeto del análisis.
- 2) Selección y especificación de las opciones por evaluar.
- 3) Clasificación de los efectos.
- 4) Cuantificación y medidas de los efectos.
- 5) Ajustes temporales y por incertidumbre.
- 6) Presentación de los resultados.

2.7 Formulación de la cuestión objeto del análisis

Los estudios farmacoeconómicos deben definir claramente los objetivos de la evaluación. Antes de iniciar un estudio hay que considerar, también, si la evaluación económica tiene la capacidad de dar respuesta a la pregunta planteada. Es posible que una pregunta no tenga una respuesta científica, o que no esté dentro de las

posibilidades de la evaluación económica responderla. Por ejemplo, si no están bien establecidas las indicaciones o la efectividad de un tratamiento, no cabe esperar que la evaluación económica pueda establecer su eficiencia. En general, la evaluación económica no puede suplir la ausencia de conocimientos empíricos de un tratamiento (6,41,47).

2.7.1 Selección y especificación de las opciones por evaluar

En teoría, al evaluar un programa o tecnología sanitaria es preciso compararlo con todas las opciones técnicamente posibles. Evidentemente, ésta es la forma de garantizar que la opción que se elija sea la más eficiente en términos absolutos.

En el caso de la evaluación de un determinado medicamento para una indicación dada, las opciones de referencia pueden ser:

- a) Todos los medicamentos sustitutos del evaluado, de entre los existentes en el mercado.
- b) El medicamento más eficiente de los anteriores.
- c) El medicamento más prescrito.
- d) El tratamiento quirúrgico o paliativo utilizado para esta indicación.
- e) La opción de no hacer nada.

2.7.2 Clasificación de los efectos

Los efectos de una opción pueden clasificarse de acuerdo con diversos criterios: según su relación con el bienestar, según su naturaleza, según su relación con el proceso y según el sujeto que la recibe (6).

2.7.3 Según su relación con el bienestar

En este caso se debe distinguir entre los beneficios que son los efectos deseados o que tienen una asociación positiva con el bienestar y los costos, y aquellas que son los efectos no deseados o que tienen una asociación negativa con el bienestar. Los

economistas hacen énfasis en que los costos son algo más que transacciones monetarias. Los costos se definen como el consumo de un recurso que podía haber sido utilizado para otro propósito (41).

2.7.4 Según su naturaleza

Atendiendo a su naturaleza, los efectos se pueden clasificar en tangibles e intangibles. Los efectos tangibles suelen asociarse con la utilización, con las transacciones monetarias o con la provisión de cuidados (compra de medicamentos, pago por servicios médicos, pago de personal paramédico, pagos de exámenes diagnósticos, servicios sanitarios etc.). Otras transacciones monetarias que no se vinculan en forma directa con los costos médicos directos y que son resultado de la enfermedad, de métodos preventivos o del tratamiento o bien de la necesidad de buscar ayuda médica, incluyen el gasto en transporte para acudir al médico o al hospital, el costo de alguna ropa especial a causa de la enfermedad, el costo del hotel cuando el tratamiento se recibe en algún lugar lejano y el costo de adaptaciones domésticas para acomodar al enfermo. Estos costos, que generalmente son pagados directamente del bolsillo del enfermo y de sus familiares, son tan directos como los que pagan las aseguradoras u otros terceros. Los costos intangibles se asocian a entidades inmateriales (salud, sufrimiento, dolor, ansiedad). En la actualidad existen formas de medir algunos de los llamados efectos intangibles, como son: las pruebas psicométricas para el dolor o la discapacidad, encuestas sobre calidad de vida, etc. Son difíciles de medir, aunque son considerados por los pacientes y los médicos a la hora de elegir un determinado tratamiento (6-7, 41, 64-68).

La alimentación, la educación o el transporte pueden influir en la salud y ser parte integral de procesos sanitarios, es decir, procesos cuyos objetivo principal es la mejora de la salud, o pueden verse afectados por decisiones tomadas en el ámbito sanitario.

2.7.5 Según su relación con el proceso evaluado

En relación con el proceso evaluado se distingue entre efectos directos e indirectos. Se consideran efectos directos aquellos que forman parte integral del proceso que se evalúa, por ejemplo los recursos sanitarios utilizados en una *terapia o el tratamiento* de los efectos adversos de la terapia. Se consideran efectos indirectos aquellos que no están asociados al proceso evaluado, sino a uno de sus efectos.

2.7.6 Según el sujeto que la recibe

Los efectos pueden clasificarse en función de la unidad o colectivo que se beneficia de ellos o que los apoya. Esta cuestión es la que se plantea cuando se habla de la perspectiva del análisis farmacoeconómico. En general se considera la perspectiva de la sociedad como la más amplia, aunque son válidas y éticas las demás (individuales, organizacionales, patronales, etc.).

2.8 Cuantificación y medida de los efectos

Al terminar de resolver las cuestiones anteriores, de carácter normativo, es preciso seleccionar otro conjunto de cuestiones de tipo más técnico. La evaluación farmacoeconómica es, esencialmente, un ejercicio de cuantificación. Esto no quiere decir que la decisión no deba considerar los efectos no cuantificables de una opción, sino que el análisis intenta asignar una expresión numérica a todos aquellos efectos que sea posible cuantificar razonablemente. En la cuantificación de los efectos se suelen distinguir diversas etapas: la medición, la valoración y los ajustes temporales y por incertidumbre (6).

Una vez medidos o cuantificados los efectos en las unidades específicas propias de la naturaleza de cada efecto (horas de trabajo, número de visitas al médico, etc.), es preciso valorarlos en una unidad única, homogénea, que permita su adición o sustracción. Habitualmente se utilizan para ello las unidades monetarias, lo cual no implica que la farmacoeconomía se ocupe exclusivamente de los aspectos monetarios o financieros de las opciones. Se consideran todos los efectos tangibles e intangibles que afecten el bienestar. La valoración monetaria de estos efectos no es más que un

procedimiento de homogeneización que permite agregar los diversos efectos de naturaleza originalmente heterogénea (6, 41).

Un aspecto muy importante en la cuantificación de los efectos es la determinación del horizonte temporal del análisis, es decir, el período de tiempo en el que se van a considerar los efectos de los tratamientos. En teoría, este período abarca desde el momento en que se inicia el tratamiento hasta que dejan de producirse los efectos asociados causalmente al mismo. En la práctica, y generalmente por no existir información relativa a los efectos a largo plazo de los tratamientos, el horizonte temporal suele reducirse al período del tratamiento.

2.9 Ensayos clínicos y modelos de simulación en la evaluación económica

La determinación de la magnitud de los efectos se puede abordar de dos formas distintas: la realización de un experimento real o la simulación mediante modelos.

Existe un amplio consenso en considerar que la experimentación controlada y, más concretamente, el ensayo clínico aleatorio o doble ciego, constituye, desde el punto de vista de la metodología científica, la fuente óptima de información sobre la eficacia de un medicamento. Pero en muchos casos, quien decide no puede esperar el tiempo que requeriría la realización de un experimento real de amplio alcance. Los análisis de farmacoeconomía recurren, a menudo, a modelos matemáticos que permiten proyectar o simular los resultados previsibles de las opciones evaluadas. Dichos modelos se basan en una estructura lógico-matemática cuyos parámetros se derivan de una revisión de la literatura, complementada, en su caso, por estudios específicos y por la opinión de los expertos.

Aunque se acepte que el ensayo clínico es la mejor fuente de información sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos, cuando se quiere basar la evaluación farmacoeconómica en los resultados de un ensayo clínico, se presenta un cierto número de problemas derivados de los distintos objetivos del ensayo clínico y de la evaluación económica.

En primer lugar, y al contrario del ensayo clínico, la evaluación económica está más interesada en la efectividad que en la eficacia. Sin embargo, no siempre es posible

disponer de datos empíricos sobre la efectividad y la utilización de recursos de un tratamiento en el momento en que se realiza la evaluación económica. Incluso los análisis económicos que se llevan a cabo paralelamente a un ensayo clínico, utilizan datos de eficacia y seguridad del medicamento, desconociéndose si se mantendrá el efecto en situaciones reales, es decir, si su efectividad será igual a la eficacia.

En segundo lugar, el resultado final primario de la evaluación farmacoeconómica es, normalmente, distinto del resultado final del ensayo clínico. La farmacoeconomía se interesa más por los resultados finales sobre la salud (supervivencia y calidad de vida) que por resultados clínicos (milímetros de mercurio de tensión arterial reducidos, días de hospitalización evitados, etc.) (6, 41).

En tercer lugar, el ensayo clínico utiliza frecuentemente la opción terapéutica del placebo, y no otras opciones técnicamente posibles como alternativa de referencia para determinar la eficacia de un medicamento. Esa opción es equivalente a “no hacer nada,” que en la práctica pocas veces se da y no constituye una opción realista.

En cuarto lugar, el tamaño de la muestra requerido para los ensayos clínicos de acuerdo con sus objetivos es demasiado pequeño, mientras que el período de seguimiento es demasiado corto para determinar el efecto completo del tratamiento sobre la supervivencia y la calidad de vida a largo plazo. Además, los pacientes están muy seleccionados clínicamente. Para ilustrar el razonamiento anterior, supóngase que un nuevo medicamento antihipertensivo se ha mostrado más eficaz que otro ya existente en un ensayo clínico con 300 pacientes afectados de hipertensión esencial recién diagnosticada, tratados durante seis meses. Sin embargo, después de la comercialización es probable que el medicamento se prescriba a miles de hipertensos afectados de hipertensión esencial, secundaria o con co-morbilidad importante, durante muchos años. Evidentemente, los efectos del nuevo medicamento en todos estos pacientes (efectividad) pueden ser muy distintos de los efectos registrados durante el ensayo clínico (eficacia).

Otro problema es que los procedimientos aplicados en los ensayos clínicos están muy protocolizados y no reflejan necesariamente la utilización previsible de los recursos en la práctica clínica habitual.

Los puntos expuestos anteriormente limitan la utilidad de los datos del ensayo clínico para su aplicación al análisis farmacoeconómico. En la práctica del análisis farmacoeconómico se utilizan los datos del ensayo clínico y se realiza una proyección futura, tanto desde el punto de vista epidemiológico como del de utilización de recursos. Para ello, los datos se fundamentan en modelizaciones de posibles escenarios, en el meta-análisis y en el análisis de sensibilidad.

El meta-análisis se ha definido como “el análisis estadístico de colección de resultados analíticos con el propósito de integrar los hallazgos” (69-70). El meta-análisis se usa para identificar las fuentes de variaciones entre los hallazgos y, cuando es apropiado, para proporcionar una medida integral de los efectos como síntesis de dichos descubrimientos. El meta-análisis se puede considerar como el “estado del arte” de la revisión bibliográfica, empleando métodos estadísticos conjuntamente con una revisión cualitativa sistemática (71-79).

2.10 Ajustes temporales y por incertidumbre

El más habitual de los ajustes es el descuento o actualización. Los efectos de los procesos sanitarios son, en general, largos; la actualización se basa en el supuesto de que existe una preferencia temporal positiva por los efectos deseables, es decir, se prefiere disponer de algo en forma inmediata y no dentro de algunos años (6). Para hallar el valor actual de una magnitud futura, ésta debe multiplicarse por un factor de descuento que tiene un valor comprendido entre cero y uno, y que es menor cuanto más alejado del momento inicial se produce el efecto y cuanto mayor es la tasa de preferencia temporal. Se puede emplear la fórmula siguiente:

$$VA = X / (1 + t)^n$$

Donde VA es igual al valor actual de la cantidad X disponible dentro de n años y t es el tipo de descuento en tanto por uno.

Otro tipo de ajuste se refiere a la incertidumbre. El resultado de una opción no es único, sino que existen varios resultados a los que podemos asignar una determinada probabilidad de ocurrencia (6). Para calcular la incertidumbre se suele recurrir al valor esperado (VE), que es la suma de los productos de la probabilidad de ocurrencia

de cada resultado por su correspondiente valor. El ejemplo siguiente ilustra el concepto: si existe una probabilidad del 0.4 de que un tratamiento cueste 1,000 pesos y una probabilidad del 0.6 de que cueste 5,000, el valor esperado es: $VE=0.4 \times 1,000 + 0.6 \times 5,000=3,400$ pesos.

2.11 Presentación de resultados

Frecuentemente los valores de los parámetros o de las variables necesarias para el cálculo de los efectos de una opción no se conocen con certeza. Esto se aborda haciendo un análisis de sensibilidad. Dicho análisis consiste en el cálculo de los resultados bajo diversas hipótesis en cuanto al valor de las variables o parámetros. La presentación de resultados no se limita a los efectos de un programa o tecnología sobre un individuo o una cohorte, sino que se estima también el efecto agregado de los tratamientos o programas sanitarios sobre la población relevante para la decisión.

La presentación de los resultados es un aspecto esencial del análisis de evaluación: una presentación desagregada de resultados facilita el análisis crítico de los supuestos, así como la reproducibilidad del análisis o su adaptación a hipótesis y contextos distintos.

2.12 Medición de los efectos sobre los recursos

Mediante este procedimiento se analizan los problemas asociados a la medición y valoración monetaria de los efectos de una opción sobre los recursos, lo cual especialmente en el contexto de la teoría de la producción, suele denominarse costos de los recursos o simplemente costo (6).

La metodología empleada para calcular los costos es común a todas las técnicas de análisis farmacoeconómicos (7, 80-82).

2.13 Contribución crítica de las evaluaciones económicas.

Al examinar los estudios farmacoeconómicos el lector a menudo se enfrenta con diferentes interrogantes respecto a la validez de los resultados o a su extrapolación a otros escenarios. En general, dichas interrogantes se pueden resumir en dos:

1. ¿Es apropiada la metodología empleada en el estudio y son válidos los resultados?
2. Si los resultados son válidos, ¿se aplicarán a mi caso particular?

Al examinar las evidencias, sean de eficacia, efectividad, disponibilidad o eficiencia, normalmente procedemos a observar muy de cerca la metodología empleada para producir tales evidencias (7, 83).

2.14 Elementos básicos por considerar

1. ¿Está claramente definido el problema?

Es necesario que el planteamiento del problema esté claramente especificado, y muy bien definidas las alternativas de tratamiento que se vayan a comparar. Esto quiere decir que el planteamiento del problema debe iniciarse especificando desde qué perspectiva se piensa realizar el estudio (sociedad, individuo, empresa, aseguradora, hospital, Secretaría de Salud, instituciones públicas o privadas, etc.). Los resultados del análisis pueden variar dependiendo desde qué perspectiva se realice el análisis (47, 84-85).

2. ¿Existe una descripción exhaustiva de las alternativas planteadas?

Los objetivos específicos de cada alternativa comparada deben ser claramente definidos y de esto dependerá la selección de una de las distintas técnicas de análisis (ACB, ACE, ACM o ACU). Es esencial contar con una descripción completa de las alternativas.

Los críticos necesitan información sobre identificación de costos y resultados (consecuencias). “Quién le hace qué a quién, dónde y qué tan frecuente, y cuáles son los resultados”.

3. ¿Existe evidencia de que se ha establecido la efectividad del programa?

La evaluación económica no está interesada en la eficiencia de servicios inefectivos. Si la evaluación económica asume que existe efectividad en las alternativas o programas, entonces deben aportarse, algunas indicaciones de la validación previa. Cuando se

desee saber si una terapia provoca más daños que beneficios se deben consultar los departamentos de bioestadística y de epidemiología clínica (41).

4. ¿Se identificaron todos los costos y consecuencias relevantes?

Aunque no se puedan medir todos los costos y consecuencias, es necesario identificar detalladamente cada uno de ellos. La información contenida en la perspectiva del análisis y la descripción detallada de las alternativas deben arrojar datos de los diferentes costos y consecuencias de los tratamientos o programas.

Existen distintos tipos de costos y de consecuencias (efectos). En la figura 2 se esquematizan tres categorías de costos y consecuencias en los sistemas sanitarios (7).

La categoría I consiste en los costos de organización y operación de los programas. La identificación consiste en listar los elementos del programa o alternativa ambos costos variables (como el tiempo de los profesionales de la salud o de los insumos) y los costos fijos (como electricidad, calefacción, alquiler o costos de capital). Estos costos de organización y operación son llamados costos directos por los economistas.

La categoría II contiene costos originados por los pacientes y sus familias. Éstos incluyen los gastos que salen directamente del presupuesto personal del paciente o de sus familiares, como el tiempo laboral invertido en buscar a un especialista para tratar al paciente o para participar en un programa de salud (p. ej. salud familiar). Estos costos se clasifican como costos directos no médicos (64-65, 68).

Finalmente, la ansiedad y el dolor, asociados con el tratamiento en sí mismo, constituyen una forma de costo psíquico que frecuentemente experimentan los pacientes y sus familiares. Estas dos categorías abarcan casi la totalidad de los costos que es necesario incluir en una evaluación económica.

La categoría III, aunque no es muy frecuente, requiere mencionarse: consiste en aquellos costos originados externamente al sector salud, al paciente y a sus familiares. A veces algunos cambios en los programas de salud afectan la macroeconomía general, fuera del sistema de salud. Ejemplo de esto son los programas de salud laboral, que implican muchas veces modificaciones de los procesos productivos. Estos costos pasan a la sociedad a través de aumentos en los precios de los productos de la industria involucrada (7).

Las tres categorías de las consecuencias de los servicios de salud y programas se muestran también en la figura 2. La categoría I consiste en los resultados terapéuticos o efectos de las alternativas en cuestión. Normalmente estos efectos son cambios físicos, sociales o emocionales de los individuos. Estos cambios están asociados a la capacidad del individuo de funcionar y no a la significancia, preferencia o valor asociado a esta habilidad de personas..

Los efectos terapéuticos de los servicios o programas de salud dan lugar a dos categorías importantes de consecuencias (resultados). Primero, los efectos pueden originar cambios en los recursos que se emplearán en el futuro (categoría II). Dentro del sector salud, pueden requerirse menos recursos para el tratamiento de una determinada condición que en otra circunstancia. Por ejemplo, un programa de hipertensión efectivo puede disminuir el costo del tratamiento de las víctimas de infarto. Tales ahorros se consideran beneficios directos de dichos programas (7).

Podría resultar que como consecuencia de un tratamiento, los pacientes y sus familiares ganaran mayor tiempo laboral. Estos beneficios se consideran indirectos.

Los efectos terapéuticos también dan lugar a una categoría de consecuencias (resultados) muy importante: la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares (categoría III).

La calidad de vida producida por los efectos terapéuticos se distingue de los efectos mismos por la significancia o valor que los pacientes y sus familiares atribuyen a los efectos. Es común que diferentes individuos otorguen valores de importancia distintos al mismo nivel de funcionamiento físico, social o emocional.

Análogamente, es importante saber cuáles de las consecuencias de interés primario son los efectos terapéuticos por sí solos (esto implica costo/efectividad), el cambio neto en los recursos empleados (esto es, el costo/beneficio) o la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares (análisis de costo/utilidad).

5. ¿Se utilizaron las unidades físicas apropiadas para medir los costos y las consecuencias?

Aunque regularmente los costos y las consecuencias se analizan simultáneamente, conviene separarlos con el propósito de verificar que todos los posibles haya sido incluidos. Por ejemplo, en el caso de la perspectiva hospitalaria es necesario distribuir,

en forma explícita, la proporción que se atribuye a gastos de electricidad, de calefacción, etcétera.

Con respecto a las consecuencias, si éstas se identificaron con claridad, su medición debe ser sencilla. Por ejemplo, en un programa de hipertensión se puede medir a cuántos pacientes les disminuyó la presión en X milímetros de mercurio durante el tratamiento (47).

6. ¿Se midieron de manera creíble los costos y las consecuencias?

Los costos normalmente se miden en las unidades monetarias locales, con base en los salarios y servicios, y se pueden obtener en forma directa de los presupuestos (regularmente conviene expresarlos en dólares para eliminar el peso de la inflación).

Los beneficios se miden en números de días trabajados, disminución de visitas al médico, transporte, años de vida ajustados y calidad de vida ganada, entre otras.

7. ¿Se ajustaron los costos y las consecuencias a incrementos temporales?

Dado que los programas y servicios se evalúan en un plazo determinado, regularmente en el tiempo presente, deben tomarse en cuenta los espacios temporales que transcurrirán en el futuro. Por ejemplo, los beneficios primarios de un programa de inmunización contra la influenza son inmediatos, mientras que en un programa de hipertensión los resultados son al futuro.

8. ¿Se realizó un análisis incremental de los costos y consecuencias de las alternativas planteadas?

Es necesario examinar que significado tiene la comparación de las alternativas en la aplicación de un programa, ya que puede influir o imponerse en las de otros programas, tanto en los efectos benéficos como en los costos de un análisis, tomando en cuenta los efectos adicionales así como los beneficios o utilidades (86).

9. ¿Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad?

Toda evaluación contiene cierto grado de incertidumbre, imprecisiones o controversias metodológicas. El porcentaje de efectos adversos puede variar en un intervalo significativo; estas variaciones se pueden evaluar aplicando un análisis de sensibilidad que las considere. Un análisis de sensibilidad permite definir las áreas críticas de los supuestos asumidos, o bien el grado de incertidumbre. Se emplean diferentes pruebas (*tests*) o estimaciones que permitan medir la sensibilidad de los

resultados y las conclusiones que pueden originar dichos cambios. Si grandes variaciones en los supuestos o estimaciones considerados en el análisis no producen alteraciones significativas en los resultados, se tendrá mayor confianza en los resultados originalmente obtenidos (antes del análisis de sensibilidad). Si este último análisis modifica los resultados originales, entonces se requiere de un esfuerzo mayor para disminuir la incertidumbre y (o) mejorar la exactitud de las variables críticas de la evaluación.

10. ¿La presentación y discusión de resultados incluye todos los elementos de interés para el usuario del estudio?

Los índices de costo/efectividad y costo/beneficio son tasas útiles para resumir los resultados de la evaluación. Sin embargo, es necesario usar dichos indicadores con cuidado haciendo explícitos todos los supuestos de la evaluación.

Finalmente, un buen análisis debe comenzar por ayudar al usuario a interpretar los resultados en el contexto de su situación particular. Esto se puede lograr explicitando la perspectiva del análisis e indicando cómo los costos y los beneficios pueden variar según su ubicación (lugar geográfico, hospital, comunidad, etc.).

2.15 Limitaciones de las técnicas de evaluación

Las técnicas de evaluación económica asumen, más que establecen, la efectividad de los programas. Tampoco dan mucha importancia a la distribución de costos y beneficios dentro del análisis (políticas). A veces es importante considerar algunos casos de identidad del grupo receptor, como: los pobres, los ancianos, las madres trabajadoras o una comunidad marginada o segregada. Aunque se sugiere dar diferente peso a los beneficios, según el grupo receptor, esto regularmente no se hace.

Por último, cualquier evaluación en sí misma es una actividad costosa. Se recomienda usar estas técnicas cuando las comparaciones por realizar impliquen alternativas muy diferentes en su naturaleza o involucren importantes recursos. Prácticamente ninguna evaluación responde completamente a las diez interrogantes planteadas, pero en general dichas interrogantes son útiles para conocer las fortalezas y debilidades del análisis (7).

2.16 Análisis de costo

El análisis de los costos comparativos de los tratamientos alternativos o de los programas de salud es común a todas las formas de evaluación económica. Bajo este subtítulo se examinarán dos cuestiones importantes relacionadas con los costos: el tratamiento de los costos compartidos y la asignación de los costos por tiempo diferencial (las técnicas de descontar y anualizar los gastos de capital de inversión).

Los costos que deben considerarse ya se mencionaron anteriormente y se ilustran en la figura 3. Los rangos particulares de los costos incluidos en un estudio dado regularmente se deciden a partir de los siguientes cuatro puntos.

1. Es esencial especificar el punto de vista del análisis pues un costo puede considerarse desde varias perspectivas (p. ej. el gasto en transporte puede ser un costo para el paciente y la sociedad pero no para el ministro de salud).

Los posibles puntos de vista (perspectivas) incluyen a la sociedad, a los secretarios de salud, a los directores locales de salud, a los gobiernos estatales, al paciente, al empleador, al gobierno federal, a las agencias que proporcionan el programa, a las aseguradoras, a la administración hospitalaria, a las asociaciones civiles y gremiales, etc. Sin embargo, cuando exista duda siempre se recomienda adoptar el punto de vista de la sociedad, que es el más amplio y relevante.

2. *¿Se restringe la comparación a dos o más alternativas incluidas en el estudio?*

Si éste fuera el caso, no sería necesario considerar en la evaluación los costos comunes a ambas alternativas o programas, dado que no afectarían la elección entre ellos.

3. *¿Pueden los costos confirmar algún resultado que se espera obtener al considerar un rango estrecho de los mismos?*

A veces algunos de los costos del paciente simplemente confirman un resultado que puede obtenerse a partir de considerar solamente los costos de operación dentro del sector salud. Por lo tanto, si considerar dichos costos ocasionados al paciente requiere de un esfuerzo extra y los resultados de selección del tratamiento o programa no cambian, entonces no vale la pena tomarlos en cuenta. Se debe incluir una justificación para tal exclusión.

4. *¿Cuál es el orden relativo de la magnitud de los costos?*

No vale la pena perder mucho esfuerzo y tiempo calculando costos muy pequeños y que no constituyen diferencias significativas para el estudio farmacoeconómico. La justificación para eliminar dichos costos deberá basarse en estudios empíricos.

Es importante recordar que los costos definidos por los economistas son aquellos que se refieren al sacrificio (de beneficios) hecho cuando un recurso dado es consumido en un programa o tratamiento. Por lo tanto, es necesario no concentrarse en los gastos pero sí considerar otros recursos, el consumo de los cuales no necesariamente se refleja en los precios de mercado, por ejemplo: tiempo de trabajadores voluntarios, tiempo de recreación o diversión del paciente, espacios clínicos donados, etcétera.

¿Cómo se pueden estimar los costos?

Aunque los costos de la mayoría de los recursos son relativamente inambiguos, hay cuatro elementos que comúnmente surgen en los estudios de costos.

1. ¿Cómo se valoran los recursos no mercantiles?

La mayor parte de los recursos no mercantiles incluidos en los programas del sector salud son: tiempo de los trabajadores voluntarios y tiempo de recreación del paciente y (o) familiares. Una forma de abordar este tiempo es usar la escala de salarios en el mercado respectivo (p. ej. para los voluntarios se puede usar la escala de salario para trabajadores sin adiestramiento). El tiempo de recreación es más difícil de calcular, pero se puede estimar un valor promedio del valor del tiempo extra. El argumento para usar este valor es que constituye el pago que hace el empleador para compensar el tiempo de descanso de sus trabajadores. Otra forma es darle un valor cero e investigar el impacto de otros supuestos a través del análisis de sensibilidad.

2. ¿Cómo debe calcularse el capital de inversión?

Los costos de capital son aquellos que permiten adquirir los recursos necesarios para el programa, generalmente equipos, edificios y tierra.

Hay diferentes formas de considerar los costos de capital; una de ellas consiste en anualizar a través de los años de vida útil.

Si los costos de capital se relacionan con recursos empleados en más de un programa, es necesario ubicarlos de manera similar a los costos “generales”.

3. ¿Cuál es la significancia de la relación promedio costo/marginal-costo/distinción?

Los costos marginales y los costos promedio son dos conceptos relacionados a la cantidad.

La mayor significancia que tienen dichos costos para el evaluador es la siguiente: primero, cuando se comparan dos alternativas o programas, vale la pena preguntarse, en forma independiente de cada uno, ¿cuáles serán los costos y las consecuencias si se tuviera un poco más o un poco menos? Por ejemplo, el costo de tener un paciente hospitalizado un día más al final del tratamiento podría ser menor que el costo promedio por día durante todo el tratamiento.

4. ¿Cómo se deben manejar los costos generales?

El término “costos generales” se refiere a todos aquellos recursos que sirven a muchos departamentos y programas, por ejemplo la administración general del hospital, la lavandería central, los registros médicos, la limpieza, los vigilantes y la energía, entre otros-.

La forma correcta de abordarlos es a través de costos marginales, es decir, considerando cuales de dichos costos cambiarían un programa dado al sumarse o restarse de las actividades totales del programa.

Muchas instituciones calculan un costo promedio por día o un costo promedio de operaciones. Este tipo de costos sólo se aplica a pacientes promedio, es decir, aquellas que permanecen en el hospital un determinado número de días por año.

El esfuerzo que se dedique al cálculo de los costos generales depende de la importancia (el peso) que éstas tengan para el análisis total. Una forma más simple de abordarlo es la siguiente:

a) Identifique aquellos costos hospitalarios que de forma inambigua sean atribuibles al tratamiento en cuestión (cuotas médicas, pruebas de laboratorio, medicamentos).

Como se mencionó anteriormente éstos se conocen como costos directos.

b) Deduzca del gasto hospitalario total el costo de los rubros incluidos en (a) y los gastos de los rubros que no intervienen en el tratamiento.

c) Ubique los restantes gastos hospitalarios sobre la base de días de hospitalización del paciente, por ejemplo: costo hospitalario del programa, costos directos + gastos netos del hospital/total de días- paciente de hospitalización x días-paciente de hospital atribuibles al programa.

d) Finalmente, realice un análisis de sensibilidad. La figura 3 ilustra un esquema de ubicación de costos (87).

Capítulo III. La hipertensión y los fármacos antihipertensivos

3. Hipertensión arterial

La hipertensión es un problema de extrema importancia para la salud pública, tanto médica como económicamente. La hipertensión se conoce como el “asesino silencioso”. Esta enfermedad afecta del 10 al 20% de la población adulta de los países industrializados, pero la mitad de sus víctimas desconocen que padecen dicha patología (31).

La hipertensión contribuye de manera significativa a la incidencia de infartos, enfermedades renales y desórdenes cardiovasculares y cerebrovasculares, y es el factor de riesgo más común en el fallo cardíaco congestivo. Los problemas cardiovasculares, en general, tienden a aumentar con el desarrollo económico de las naciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) predice para los próximos años una epidemia mundial de dichos problemas (1).

La hipertensión es una enfermedad crónica y asintomática. Una vez que se inicia la terapia farmacológica, ésta se requiere a lo largo de toda la vida del paciente. A pesar del gran número de medicamentos antihipertensivos sintéticos existentes hoy en día, la búsqueda por mejores alternativas continúa.

Sólo aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con la actual monoterapia logra un adecuado control de la presión sanguínea, y también sólo el 50% de las personas que sufren hipertensión es tratada con medicamentos antihipertensivos (31). Esto significa que apenas un 25% del total de hipertensos logra controlar su presión sanguínea dentro de los límites de normotensión.

El control de la alta presión sanguínea es importante para prevenir o reducir el daño a órganos blancos de los pacientes hipertensos, y los actuales agentes antihipertensivos cubren sólo parcialmente esta demanda (31).

En el 95% de los casos el término “hipertensión esencial” no es aplicable, y el porcentaje restante corresponde a la llamada “hipertensión secundaria” que se relaciona con anormalidades renales, tumores de glándulas adrenales o defectos

aórticos. En el 70% de los casos la presión arterial muestra un patrón familiar y es más prevalente en los ancianos (31).

3.1 Aspectos epidemiológicos

Mundialmente, se estima que ocurren alrededor de 12 millones de muertes por año causadas por enfermedades cardiovasculares, de las cuales la hipertensión es el factor de riesgo más importante (31).

En Estados Unidos (EUA) y el Reino Unido (RU) dichas muertes representan el 40% del total para hombres y el 35% para las mujeres. La OMS considera que por lo menos el 50% de esas muertes son evitables (1, 31).

La población mundial de hipertensos es de aproximadamente 691 millones, según reporte de la OMS (1). Cerca de 50 millones de estadounidenses sufren de hipertensión y el costo directo de la terapia se estima entre 8 y 10 billones de dólares por año (2-3).

Como se mencionó antes en México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de *Enfermedades Crónicas* de 1993, la prevalencia de la hipertensión es de 24.6% (4). La distribución de la hipertensión arterial por grupo de edad (etaria) si se elimina el grupo de 20 a 29, la prevalencia de 30 a 39 años se incrementa a 29.1%. Siguiendo el mismo procedimiento la prevalencia aumenta a 38.0% y 45% para los grupos de 40 a 69 años y de 50 a 69 años respectivamente. La población total era de aproximadamente 80 millones de mexicanos (4).

Los datos de México son consistentes con los de la OMS, que estima que un 20% de la población adulta mundial es hipertensa (1).

3.1.1 Poblaciones especiales

3.1.1.1 Ancianos

El subconjunto más grande de pacientes hipertensos son los ancianos. Múltiples estudios han demostrado una estrecha correlación entre la edad y la incidencia de hipertensión en diferentes poblaciones del mundo (31).

Algunas poblaciones con baja ingesta de sal no muestran dicha correlación entre edad e incremento de los niveles de presión sanguínea.

Un meta-análisis de ocho tratamientos antihipertensivos, que incluyeron a 15,990 pacientes, demostró que los agentes antihipertensivos pueden prevenir eventos coronarios mayores e infartos y prolongar la vida de los ancianos (31, 88).

3.1.1.2 Etnicidad

Los negros tienen mayor tendencia a sufrir de hipertensión que los blancos (31, 89). La frecuencia de la hipertensión en los afro-americanos es una de las más altas a nivel mundial, y es además el problema más importante en dicha población (31, 90). Esto puede estar asociado a una predisposición genética, más el estilo de vida estadounidense.

Así mismo, los asiático-británicos son más propensos a la hipertensión que los británicos blancos.

Los afroantillanos también tienen una fuerte tendencia a la hipertensión (31, 91).

3.1.1.3 Sexo

En los infantes, ambos sexos muestran similar presión arterial promedio. Los hombres tienden a tener una presión arterial más alta que las mujeres hasta la edad de 55 años; luego la situación cambia. Las mujeres después de los 74 años tienen un riesgo mayor de desarrollar hipertensión que los hombres (1).

3.1.1.4 Antecedentes socioeconómicos

En los EUA la presión sanguínea de sus habitantes tiende a ser más alta en las personas de bajos ingresos y con poca escolaridad (90). Ese es generalmente el caso de los países en desarrollo, pero no el de los países industrializados. En éstos la hipertensión es más común en los grupos de población de mayores ingresos y que se ubican en zonas urbanas. La OMS sostiene que ésa es una evidencia de que la epidemia de enfermedades cardiovasculares invadirá al mundo en vía de desarrollo (31).

3.2 Definiciones de hipertensión arterial

Según el Consejo de Salubridad General de México, la hipertensión arterial consiste en la elevación sostenida de la presión sanguínea, capaz de provocar daños a diversos órganos. Para los propósitos de tratamiento, se considera que una presión arterial por

arriba de 140/90 milímetros de mercurio (mm de Hg) en más de una ocasión justifica la designación de un paciente como hipertenso, independientemente de que la elevación sea sistólica, diastólica o ambas (92). Esta definición, al igual que otras no está libre de controversias.

La hipertensión se define de manera convencional como la presión arterial \geq a 140 / 90 milímetros de mercurio (mm de Hg). Esto sirve para caracterizar a un grupo de pacientes que están en riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular relacionada con la hipertensión, que sea suficientemente alta como para ameritar atención médica. La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Los fármacos disminuyen la presión sanguínea mediante efectos sobre la resistencia periférica, el gasto cardíaco, o ambos (93).

Desde el punto de vista de la promoción de la salud, cabe señalar que el riesgo de enfermedad cardiovascular tanto letal como no letal en adultos es más bajo ante presiones sistólicas menores que 120 mm de Hg y diastólicas inferiores a 80 mm de Hg; los riesgos aumentan de manera progresiva con cifras más altas de presión arterial tanto sistólica como diastólica (93).

En muchos estudios clínicos la gravedad de la hipertensión se clasifica por la presión diastólica, aunque los aumentos progresivos de la presión sistólica son también predictivos de fenómenos cardiovasculares adversos. En el caso de los ancianos, la presión sistólica predice mejor el resultado final que la diastólica (32, 93).

3.2.2 Definiciones de la OMS

Los datos anteriores corresponden a la tendencia actual más generalizada sobre la hipertensión arterial. Sin embargo, existen otras concepciones no menos importantes como la de la OMS, que sostiene que la normotensión es menor de 150/105 mm de Hg (1).

La tabla 1 muestra los intervalos de presión arterial ligera, moderada y severa según el reporte de la OMS de 1996.

Tabla 1. Clasificación de la OMS de los niveles de hipertensión arterial.

Clasificación	Presión sistólica (mm Hg)	Presión diastólica (mm Hg)
Hipertensión ligera	140-180	90-105
Subgrupo	140-160	90-105

Moderada y severa	> 180	>105
Hipertensión sistólica aislada	>140	<105
Subgrupo	140-160	< 90

Scrip 1997 (31).

3.2.1 Definiciones del Comité Nacional Conjunto (CNC) de EUA sobre la detección, evaluación y tratamiento de la alta presión sanguínea

El CNC publicó su primer informe en 1977 (94). En 1993 emitió el número V, en el que decidió que las etapas de hipertensión clasificadas como: ligera, moderada, severa y muy severa no eran explicativas del principal riesgo de la hipertensión sobre las enfermedades cardiovasculares, y propuso cuatro etapas numeradas del I al IV (95). Dichas etapas se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Etapas de la hipertensión definidas por el CNC-V de EUA.

Clasificación	Presión sistólica (mm Hg)	Presión diastólica (mm Hg)
Presión normal alta	130-139	85-89
Etapas I (ligera)	140-159	90-99
Etapas II (moderada)	160-179	100-109
Etapas III (severa)	180-209	110-119
Etapas IV (muy severa)	> 209	> 119

Scrip 1997 (31).

La definición de “alta normal” utilizada en EUA o sea 130-139 y (o) 85-89 mm Hg, no es usada por la OMS, y su comité de expertos opina que dicha clasificación es injustificada y tiene el riesgo de etiquetar a un número muy alto y creciente de nuevos pacientes hipertensos (1).

Existen otros estudios que puntualizan la controversia anterior y que sugieren otros intervalos para la clasificación de los distintos niveles de hipertensión (96).

La controversia sobre la medición y la definición del intervalo de normotensión tiene impactos sociales en términos del número de personas identificadas y tratadas como hipertensas así como consecuencias económicas y políticas en términos del costo de la farmacoterapia de la hipertensión y de a quiénes se debe tratar (96). En EUA se considera que 90 mm de Hg o por encima de este valor es hipertensión y existen

aproximadamente 58 millones de estadounidenses hipertensos si fueran 95 mm de Hg o más, habría 33 millones y si fueran 100 mm de Hg o más, 19 millones (96-97). Estas diferencias pueden resultar cruciales para las políticas públicas y las economías nacionales.

3.3 Breve historia de la terapia antihipertensiva

En las décadas de los treinta y los cuarenta la terapia más frecuente era la no farmacológica, que consistía en dietas bajas en sodio, y las alternativas eran la simpatectomía y la terapia pirógeno (31).

El tratamiento no farmacológico denominado también “modificación del estilo de vida” es el primer paso y el más importante en el tratamiento del paciente con hipertensión arterial leve (92).

Los primeros medicamentos antihipertensivos sintéticos aparecieron después de la Segunda Guerra Mundial, y funcionaban básicamente bloqueando el sistema nervioso simpático.

El primero de dichos medicamentos fue el cloruro de tetraetilamonio que se introdujo como antihipertensivo en 1948 (31). En 1951 se comercializó en un análogo mejorada, con el nombre de cloruro de hexametonio.

La hidralazina, descubierta en las investigaciones de medicamentos en contra de la malaria, junto con el cloruro de hexametonio estuvieron en el centro de la terapia antihipertensiva por varios años. Aunque eran relativamente efectivos, ambos compuestos tenían efectos adversos severos (31).

El tercer medicamento antihipertensivo sintético fue la reserpina obtenida a partir de la *Rauwolfia serpentina*.

Los diuréticos tiazídicos transformaron la terapia antihipertensiva, ofreciendo beneficios duraderos con pocos efectos adversos. El diurético prototipo, la clorotiazida, se comercializó en 1958.

El primer ensayo clínico para disminuir la presión sanguínea severa en hombres usó hidralazina, reserpina e hidroclorotiazida (31).

Los betabloqueadores han contribuido también a la terapia medicamentosa contra la hipertensión desde la introducción al mercado del propranolol en 1960 (98).

El primer antagonista del calcio fue el verapamilo, lanzado en 1962 contra la angina y usado como antihipertensivo en 1970 (31).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se descubrieron en 1980, a través de la búsqueda sistemática de compuestos que afectaran el sistema renina-angiotensina. El compuesto prototipo fue el captoprilo.

Finalmente, en la década de los noventa, en un intento por bloquear directamente la acción de la angiotensina II, el primer antagonista receptor de la angiotensina II fue lanzado en 1996: el losartán (Cozaar^{Rx}) (31, 99-100).

La tabla 3 resume las principales clases de medicamentos antihipertensivos y su modo de acción más importante.

Tabla 3. Principales clases de medicamentos antihipertensivos y su mecanismo de acción más importante(31, 93).

Clase de medicamentos	Modo de acción
I.-Diuréticos -Tiazídicos -Derivados de la indolina -De asa -Ahorradores de potasio	-Bloquean la reabsorción del sodio en los riñones.
II.-Simpaticolíticos -β-bloqueadores -α-adrenérgicos -Antagonistas adrenérgicos mixtos	-Bloqueadores de neuronas adrenérgicas. -Interfieren en el sistema nervioso simpático.
III.-Vasodilatadores	-Interfieren con los sistemas que producen constricción de los vasos de resistencia.
IV.-Antagonistas del calcio	-Inhiben la entrada de iones calcio hacia las células del músculo liso vascular.
V.-Inhibidores de la ECA -Antagonistas receptores de la angiotensina II	-Bloquean la conversión de la angiotensina I. -Bloquean directamente la angiotensina II.

3.4 Manejo de la hipertensión

Al inicio de la década de los ochenta, la terapia inicial en el tratamiento de la hipertensión consistía en un diurético tiazídico o un antagonista de los receptores beta-adrenérgicos. La hidroclorotiazida era uno de los medicamentos más prescritos, seguido por el triamtereno, el propranolol y la metildopa, ocupando los primeros lugares entre los 15 más recetados a nivel mundial. Dicho patrón de prescripción obedecía a los lineamientos emitidos por el CNC de EUA, que recomendaba una terapia de cuatro pasos el primero de los cuales consistía en el uso de un diurético tiazídico (94, 101-103).

Más tarde se desarrolló una gran variedad de medicamentos antihipertensivos; como ya se mencionó, más de 150 agentes se comercializan en el mundo actualmente (31).

En la década de los noventa han ocurrido importantes cambios en el manejo de la hipertensión arterial. El quinto informe del CNC de EUA formuló en 1993 el siguiente concepto: la “terapia individualizada que sugiere que hay grupos de pacientes para quienes es necesario diseñar tratamientos particulares: los que presentan condiciones médicas asociadas (diabéticos, deficientes renales, artríticos, obesos, hipertensos resistentes, etc.) y (o) los que dependen de factores demográficos (edad, género y raza) (95).

El V informe del CNC también excluyó a los medicamentos antagonistas del calcio y a los IECA como agentes de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial, y sólo se recomiendan como tales para quienes requieren el diseño de tratamientos individualizados (95).

El sexto y último informe publicado por el CNC recomienda algunos cambios importantes en la clasificación de las etapas de la hipertensión, e introduce los factores de riesgo en la clasificación (104-106).

Se agregaron nuevas categorías a la clasificación de la presión sanguínea de adultos: óptima, menos de 130/85 mm de Hg; normal menos de 130/85; y alta normal, menos de 130-139 u 85-89 mm de Hg. Las etapas se redefinieron en tres solamente: etapa 1, presión sistólica de 140-159 o 90-99 mm de Hg de presión diastólica; etapa 2, 160-179 o 100-109, y etapa 3, ≥ 180 o ≥ 110 mm de Hg (106).

En relación con los factores de riesgo el CNC recomienda que los médicos asignen a cada paciente una de las tres categorías de factores de riesgos, sugeridas por ellos en el sexto y más reciente informe del CNC. Es decir, adicionalmente a la categoría de la presión sanguínea se incluye un factor de riesgo como: hábito de fumadores, diabetes, desórdenes de lípidos, hombres mayores de 60 años y mujeres menopaúsicas y posmenopausicas, o individuos con daño en órganos blancos (hipertrofia ventricular izquierda, angina o infarto al miocardio, fallo cardíaco, etc.).

Dependiendo de la categoría del factor de riesgo y la presión sanguínea, se recomienda el tratamiento medicamentoso y la modificación del estilo de vida (que en el sexto informe del CNC tiene un énfasis particular); se incluye un algoritmo para la toma de dicha decisión (105-106).

Estos cambios fueron motivados por un decremento del tratamiento farmacológico de las personas hipertensas. Subsecuentemente, el número de personas con alta presión sanguínea no controlada así como de episodios cardiovasculares aumentaron durante el periodo de estudio (1988-1991) (107-108).

Cuando se publicó el quinto informe del CNC en 1993 la tendencia era contraria a los anteriores resultados(106).

Para el tratamiento farmacológico de la hipertensión sin complicaciones, el CNC-VI recomienda los agentes diuréticos y los betabloqueadores; así mismo incluye las indicaciones precisas para el uso de IECA, diuréticos, antagonistas del calcio de acción prolongada (derivados de la dihidropiridina) y betabloqueadores. También discute otras indicaciones favorables a éstas y a otras clases de medicamentos antihipertensivos (106).

3.5 Costos económicos de la hipertensión

El costo de la hipertensión es inmenso. Los costos directos (medicamentos y hospitalización) se estimaron en más de 17 billones de dólares en EUA para 1995. Adicionalmente, se estimó una pérdida de 6.6 billones de dólares o más en salarios y baja productividad (109).

Se considera que el 80% del total del gasto corresponde al costo de los medicamentos. Estos datos son conservadores y excluyen todas las otras enfermedades para la cuales la hipertensión es un factor de riesgo fundamental; el costo real es mucho más alto. El gasto total de las enfermedades cardiovasculares en EUA para 1995 se estimó en 227 billones de dólares, y la hipertensión es responsable de una parte muy significativa de dicho gasto (31).

Los Institutos Nacionales de Salud de los EUA (NIH) gastaron 170.3 millones de dólares en investigaciones sobre hipertensión arterial durante 1995, mientras que las compañías farmacéuticas estadounidenses invirtieron 3 billones de dólares en Investigación y Desarrollo (I&D) en el mismo periodo (31).

El costo individual de los tratamientos medicamentosos puede comprometer la economía familiar del paciente. Es necesario tomar medidas que tiendan a reducir el costo de dicha terapia a través de juicios científicos adecuados que permitan la mejor selección de los medicamentos.

Los costos de los medicamentos en México varían considerablemente entre clases de medicamentos, marcas registradas y genéricos.

En los años recientes (1990-1999), la terapia medicamentosa de la hipertensión arterial esencial se ha centrado en los “nuevos” agentes antihipertensivos (IECA y antagonistas del calcio). Esta tendencia persiste a pesar de los bajos costos de los medicamentos más “viejos” (diuréticos y β -bloqueadores) y de su probada eficacia en la reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad, así como en la reducción del daño a órganos blancos (31-32).

Según datos disponibles, aproximadamente 78 nuevos compuestos pertenecientes a los IECA están en proceso de investigación en diferentes países del mundo, y por lo menos 11 nuevos agentes IECA están disponibles para uso clínico (17, 19).

A pesar de las ventajas potenciales atribuidas a los IECA, no hay diferencias clínicas significativas en la eficacia o en los efectos adversos de un compuesto análogo del captopril sobre otro, ya sea para la hipertensión arterial esencial o para las lesiones cardíacas (17, 19).

La argumentación para desarrollar una segunda generación de IECA se basa en la premisa de que estos nuevos agentes cumplirán con las metas obtenidas por sus

predecesores análogos y posiblemente ofrezcan ventajas adicionales, como un mejor perfil de reacciones adversas.

3.6 Agentes terapéuticos IECA comercializados en México

Estos agentes terapéuticos son: captoprilo, lisinoprilo, enalaprilo, cilazaprilo, benazeprilo, fosinoprilo, quinaprilo y ramiprilo (ver Tabla 4) (110-111).

Desde la introducción del captoprilo en 1982 en el mercado mundial, los IECA se han establecido como agentes utilizados en el tratamiento de la hipertensión y las lesiones cardíacas. Otro uso terapéutico que se ha asociado a dichos agentes es la prevención de la lesión después de un infarto (16, 112-114).

Su uso se ha incrementado rápidamente en los últimos cinco años, con el consecuente incremento de los costos (115-118). En Inglaterra, los costos aumentaron de 60 millones de libras esterlinas en 1990 a 100 millones en 1992 (119). En un estudio comparativo sobre los costos de la conversión de captoprilo a lisinoprilo en pacientes con hipertensión esencial de ligera a moderada, en una dosis oral diaria de 5:1, se observó que la eficacia terapéutica se mantenía en intervalos comparables para ambos fármacos y los efectos adversos no fueron superiores a los habituales. Los ahorros asociados con la conversión integral del programa terapéutico son sustanciales (120).

Existen por lo menos 16 agentes IECA disponibles en varios países (ocho en México y siete en Estados Unidos de América), sin existir hasta la fecha evidencias clínicas claras de que un agente sea mejor que el otro (16, 111). Aunque existen diferencias definitivas en la duración de la acción, todos se promueven para las mismas indicaciones (hipertensión y lesiones cardíacas), como se mencionó anteriormente.

Los estudios de calidad de vida han demostrado que dos de estos agentes, el captoprilo y el enalaprilo, los cuales son indistinguibles de acuerdo con los ensayos clínicos de eficacia y seguridad, han tenido diferentes efectos sobre la calidad de vida de los pacientes. Los pacientes tratados con captoprilo mostraron mejores efectos sobre su calidad de vida: vitalidad, sueño, control emocional, ansiedad (121-122). Los efectos del captopril sobre la calidad de vida de los pacientes se han medido en varios estudios en comparación con otros agentes antihipertensivos (123-126). En el mejor

estudio sobre calidad de vida publicado hasta ahora, diseñado con captoprilo y otros agentes antihipertensivos, se demostró que los pacientes tratados con captoprilo resultaron con índices de bienestar, desempeño laboral, función visual-motora y satisfacción significativamente más altos que los tratados con metildopa, aunque los tratados con propranolol también mostraron buen desempeño laboral (123). Además en dicho estudio se mostró que el número de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de efectos adversos fue significativamente menor en el caso del captopril *versus* metildopa y no significativo en el caso del propranolol (123).

Los estudios de calidad de vida, como los citados anteriormente, han contribuido a demostrar que un número importante de fármacos pueden tener un excelente efecto sobre la disminución de la presión sanguínea pero diferentes efectos sobre las funciones físicas, sociales, sexuales, emocionales y mentales de los pacientes; es por eso que se deben realizar estudios comparativos de los efectos antihipertensivos y la calidad de vida de los pacientes tratados (125, 127-128).

3.6.1 Actividad biológica y modificaciones moleculares

El captoprilo y el lisinoprilo son inhibidores activos de la ECA, mientras que el benazeprilo, el enalaprilo, el fosinoprilo, el quinaprilo y el ramiprilo son profármacos selectivamente inactivos hasta que en el hígado y otros tejidos se convierten en sus diácidos correspondientes: benazeprilato, enalaprilato, fosinoprilato, quinaprilato y ramiprilato (93).

En casi cualquier fármaco es posible hacer un gran número de modificaciones moleculares que tengan posibilidades de incrementar la actividad biológica del compuesto, lo cual ha ocurrido para los agentes inhibidores de la ECA. Las oportunidades de que ocurran mejoras significativas en las moléculas análogas de una serie han sido escasas. Esto se debe, en parte, a que se conocen muy pocos mecanismos moleculares de acción de los medicamentos. Existen a menudo demasiadas teorías e hipótesis para tratar de explicar el mecanismo de acción de un fármaco (129).

En la literatura médica se reportan múltiples evidencias preclínicas y clínicas para apoyar determinadas hipótesis. Se asume que si un fármaco tiene un efecto biológico

específico, éste es responsable de su actividad clínica. Se piensa que compuestos químicamente análogos pueden ser más potentes y menos tóxicos, poseer un índice terapéutico mayor o tener otras características deseables (129).

3.6.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los agentes inhibidores de la ECA parecen actuar, fundamentalmente, a través de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aunque no se ha descrito una correlación consistente entre los niveles de renina y la respuesta de dichos agentes (93). Un estudio realizado en 53 pacientes muestra que la inhibición aguda de renina y de la ECA disminuye la presión sanguínea, aumentando en la concentración plasmática los niveles de renina activa (22, 130).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un papel relevante en la regulación de la presión sanguínea, en la homeostasis electrolítica y en el volumen sanguíneo, en respuesta a una baja concentración de Na^+ o a una baja presión sanguínea, provocando la ruptura de una glicoproteína de la sangre, el angiotensinógeno, y liberando el decapeptido biológicamente activo angiotensina I (A I). Éste se convierte en los pulmones, riñones y otros tejidos en el octapéptido presor angiotensina II (A II) que contrae directamente las arteriolas y produce una inmediata elevación de la presión sanguínea, transformándose en angiotensina III (A III) por una aminopeptidasa. Tanto A II como A III estimulan la liberación de aldosterona, la cual provoca un incremento gradual del líquido extracelular y un aumento sostenido de la presión sanguínea. La inhibición de las enzimas que intervienen en este proceso ha sido objeto de múltiples investigaciones, especialmente en relación con los IECA (22, 93, 131-134).

En el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la aldosterona promueve la retención renal del sodio, aumentando la presión sanguínea y suprimiendo una mayor liberación de la renina. La ECA también rompe el vasodilatador bradicinina para inactivar, a las cininas, lo cual aumenta la resistencia periférica. Los IECA se oponen a todas estas acciones mediante la prevención de la formación de A II y el rompimiento de la bradicinina. El efecto directo del vasoconstrictor de la A II es

inhibido, la secreción de aldosterona se suprime (facilitando la pérdida de sodio y agua con conservación de potasio) y la acción vasodilatadora de bradicinina se preserva (22, 93, 134-136).

Tradicionalmente se consideraba que la ECA estaba presente, primariamente, en la vasculatura pulmonar. En épocas reciente, el sistema renina-angiotensina se ha identificado en muchos tejidos como: vasos sanguíneos, corazón, riñones y cerebro. El efecto integral de cualquier IECA será el resultado de la combinación de su efecto sobre cada uno de dichos sistemas. Se han encontrado algunas variaciones de afinidad de la ECA en esos tejidos causada por diferentes inhibidores; es posible que en el futuro tales diferencias puedan probarse como clínicamente significativas, pero a la fecha las evidencias son insuficientes (2).

3.6.3 Usos terapéuticos de los agentes IECA

Los medicamentos que interfieren con el sistema renina-angiotensina juegan un papel prominente en el tratamiento de las principales causas de mortalidad de las sociedades modernas, por ejemplo las enfermedades cardiovasculares (134). Los agentes IECA disminuyen la presión arterial esencial en todas sus formas: ligera, moderada o severa, así como en todas las edades y en ambos sexos (137).

Los estudios clínicos con los IECA disponibles en el mercado han mostrado que la indicación principal de esta clase de medicamentos es para la hipertensión y las lesiones cardíacas congestivas (22, 24-29, 93).

Últimamente los IECA, se han usado también para el tratamiento de la disfunción ventricular izquierda después de infarto al miocardio. En particular, el captoprilo ha sido aprobado para dicho uso por la Food and Drug Administration (FDA) de EUA (19, 29, 93, 134, 139).

Los IECA solos normalizan la presión sanguínea de aproximadamente el 50% de los pacientes con hipertensión de ligera a moderada ($>140/90$ mm de Hg, sistólica/diastólica) y son considerados por muchos como los medicamentos de primera elección, excepto para los pacientes ancianos de raza negra (93, 134). El 90% de los pacientes con hipertensión entre ligera y moderada se pueden controlar con un

agente inhibidor de la ECA y un agente bloqueador de los canales del Ca^{+2} , un agente bloqueador de los receptores alfa adrenérgicos o un diurético (29, 140).

Sin embargo, los agentes inhibidores de la ECA se usan también en el tratamiento de la disfunción ventricular izquierda, después de un infarto al miocardio y después de una crisis renal escleroderma (29, 141). Existen evidencias clínicas y experimentales que sugieren que los inhibidores de la ECA, y recientemente algunos antagonistas del calcio, tienen efectos benéficos sobre las funciones renales, más allá del simple control de la presión sanguínea (142-145). Pese a lo anterior, posteriormente pueden causar deterioro en las funciones renales, por lo cual se recomienda usarlos juiciosamente y, si es apropiado, en combinación con un agente antagonista del calcio (146).

3.6.3.1 Captoprilo (Capotena, Ecapresan, Ecapril, Ecaten, Cardipril y Captral) (111).

El captoprilo tiene una constante de inhibición (K_i) de 1.7 nM. Es el único agente IECA con grupo sulfhídrido aprobado por la FDA. Cuando se administra en forma oral es rápidamente absorbido y tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 75%. La concentración pico en plasma ocurre en una hora y el medicamento tiene una vida media de aproximadamente 2 horas. El captoprilo se elimina básicamente por la orina, de 40 a 50% en forma de captoprilo y el resto como dímeros de disulfuro del captoprilo y como disulfuro captopril-cisteína. La dosis oral del captoprilo oscila entre 6.25 y 150 mg dos a tres veces al día. Dosis de 6.25 mg tres veces al día y de 25 mg dos veces al día se han considerado apropiadas para iniciar la terapia tanto de lesiones cardíacas como de hipertensión, respectivamente (134). Los alimentos reducen la biodisponibilidad oral del captoprilo, por lo que se recomienda suministrarlo una hora antes de las comidas.

Se ha confirmado la eficacia del captoprilo en el tratamiento de la hipertensión ligera, moderada, severa y refractaria (18, 147-151).

La eficacia del captoprilo en la hipertensión de ligera a moderada se ha comparado en muchos estudios con otros agentes IECA, como: captoprilo *versus* enalapril, captoprilo *versus* ramipril. No se encontraron diferencias significativas en eficacia, aunque algunos de estos estudios implican un número pequeño de pacientes y dosis bajas de enalapril (18). El captoprilo mostró una eficacia similar a la del

ramiprilo solo o en combinación con hidroclorotiazida, mostraron similar eficacia. Al comparar el captoprilo con el espiraprilo (nuevo), fármaco de larga acción, en pacientes con lesión cardíaca congestiva de ligera a moderada, no se encontraron diferencias significativas en el flujo regional sanguíneo pero sí un decremento significativamente mayor en la presión arterial con el espiraprilo (152). En la función endotelial, tanto el captoprilo como el enalaprilo resultaron inefectivos (153).

La administración de captoprilo en pacientes con diabetes mellitus (18), desde normotensivos a hipertensivos y a diabéticos con dependencia de insulina con nefropatía durante 4 a 26 semanas, dio como resultado un decremento significativo de excreción de albúmina, así como un efecto moderado en el aumento de la sensibilidad a la insulina (154).

El captoprilo versus verapamilo (un bloqueador de los canales del calcio) en el tratamiento de la hipertensión en pacientes ancianos mostró ser menos efectivo (40% vs. 46%) que el verapamilo pero con menos efectos adversos (constipación muy alta con verapamilo) (155). En comparación con otros bloqueadores de los canales del calcio (diltiazem, nifedipina), el captoprilo es igualmente efectivo siempre y cuando la presión arterial inicial no sea muy alta; en ese caso, los bloqueadores del calcio resultan más efectivos (esto explica su mayor efectividad en el grupo de los ancianos en quienes es frecuente la alta presión) (156-157). El captoprilo, administrado solo, tiene similar eficacia que la hidroclorotiazida sola en ancianos con hipertensión de ligera a moderada (158-159).

En comparación con la digoxina, el captoprilo resultó igualmente efectivo en un estudio multicéntrico en pacientes con lesiones cardíacas moderadas (157).

Lugar del captoprilo en la terapia. El amplio uso del captoprilo en el tratamiento de la hipertensión de ligera a moderada, en la lesión cardíaca congestiva, en la hipertensión refractaria “no controlada” por la terapia triple estándar y en la hipertensión renovascular y renal parenquimal, ha confirmado su eficacia en dichos padecimientos y la disminución no significativa en los índices de mortalidad (18, 160-161). El captoprilo ha resultado efectivo sobre el ventrículo izquierdo (162).

En muchos estudios recientes en pacientes con hipertensión esencial de ligera a moderada, se ha demostrado que el captoprilo en dosis < 150 mg/día tiene una eficacia

comparable a los β -bloqueadores adrenorreceptores, dosis usuales de diuréticos y otros agentes IECA, como el enalapril y el ramipril. La eficacia del captopril aumenta al combinarlo con la hidroclorotiazida. De acuerdo con datos clínicos, el captopril solo tiene una eficacia promedio de aproximadamente 71%. En un estudio reciente se encontró una eficacia de 58% del captopril *versus* trandolapril (77%) en pacientes con hipertensión esencial de ligera a moderada (163).

3.6.3.2 Enalapril (Renitec, Glioten y Enaladil) (111). El maleato de enalapril es el segundo agente inhibidor de la ECA aprobado por la Food and Drug Administration de EUA; se trata de un profármaco que no es altamente activo y, como tal, puede ser hidrolizado por las esterasas en el hígado para producir el dicarboxiácido activo, el enalaprilato. Éste es un inhibidor potente de la ECA con K_i de 0.2nM. El enalaprilato, aunque contiene un “grupo prolina” al igual que el captopril, difiere de este último en que es un análogo de un tripéptido en vez de un dipéptido. El enalapril se absorbe con rapidez cuando se suministra en forma oral y tiene una biodisponibilidad oral de 60% (que no se reduce con los alimentos). Aunque el pico de su concentración plasmática ocurre en una hora, el pico máximo de concentración de enalaprilato se alcanza después de 3 a 4 horas. El enalapril tiene una vida media de 1.3 horas aunque el enalaprilato, por su fuerte enlace con la ECA, tiene una vida media en plasma de 11 horas. Ambos fármacos se excretan por la orina. La dosis oral del enalapril oscila entre 2.5 a 40 mg (una dosis o varias); en la terapia para lesión cardíaca e hipertensión la dosis inicial es de 2.5 mg y 5 mg respectivamente (134).

La eficacia del enalapril como antihipertensivo ha sido confirmada y se emplea para tal fin como medicamento de primera línea (164). El enalapril solo reduce la presión diastólica a niveles normales en el 50% a 75% de los pacientes tratados (128, 164). Se ha sugerido que el enalapril podría ser no efectivo en el tratamiento de pacientes ancianos con hipertensión de ligera a moderada, pero se ha determinado que dicho fármaco es tan efectivo en ancianos como en jóvenes y también en comparación con otros antihipertensivos en pacientes ancianos (165-166).

Se han realizado amplios estudios comparando el enalapril con otros antihipertensivos de su misma clase, así como de otras, encontrándose eficacia similar

y algunas variaciones en efectos adversos con los agentes de otras clases terapéuticas; la eficacia del enalaprilato aumenta al usarlo en combinación con uno o más de los otros agentes (diuréticos, β -bloqueadores) (167-172). El enalaprilato ha resultado efectivo en dosis única o dividida (173).

Estudios farmacocinéticos indican que la administración matutina o nocturna no afecta marcadamente la farmacocinética de la inhibición de la ECA (174).

El enalaprilato ha mostrado eficacia en el tratamiento de pacientes diabéticos hipertensos dependientes y no dependientes de insulina, solo y en combinación con un diurético (164, 175).

En la falla del ventrículo izquierdo la eficacia del enalaprilato, al igual que la de otros agentes IECA, es muy controvertida; se sugiere una atenuación en la dilatación ventricular izquierda, aunque en tales casos generalmente se recomienda manejar con extremo cuidado dicho fármaco (176-182).

En la disfunción renal, el enalaprilato ha mostrado mejorar la función renal o contrarrestar su deterioro en pacientes con hipertensión y con problemas renales de moderados a severos (164, 180-186).

Lugar del enalaprilato en la terapia El enalaprilato reduce efectivamente todos los grados de hipertensión esencial y renovascular (164), por lo menos de igual forma que los antihipertensivos diuréticos y otros agentes IECA más nuevos. Los pacientes que no responden al enalaprilato solo, lo hacen con la adición de un diurético u otro antihipertensivo (164).

3.6.3.3 Lisinoprilato (Privilin y Zestril) (111). El lisinoprilato es el tercer agente inhibidor de la ECA aprobado por la FDA, y a diferencia del enalaprilato es activo en sí mismo. *In vitro*, el lisinoprilato es más potente que el enalaprilato. Se absorbe en forma lenta, variable e incompleta cuando se suministra en forma oral (30%); el pico de la concentración plasmática se alcanza a las 7 horas y su vida media en plasma es de aproximadamente 12 horas. No se acumula en los tejidos. La dosis oral oscila entre 5 y 40 mg diarios (dosis única o dividida). La terapia inicial para la lesión cardíaca y la hipertensión es de 5 y 10 mg respectivamente (134).

En estudios no comparativos de pacientes con hipertensión arterial y renovascular el lisinopril en dosis de hasta 80 mg diarios redujo la presión sistólica y diastólica en aproximadamente un 15%. En la hipertensión esencial de ligera a moderada en dosis de 20 a 80 mg diarios, resultó más efectivo que la hidroclorotiazida y la combinación de ambos medicamentos produjo una reducción aún mayor de la presión arterial (187).

La distensibilidad arterial del antebrazo en pacientes con hipertensión se comparó utilizando agentes IECA y beta-bloqueadores, encontrándose que el lisinopril, y no el metoprolol, parece ser capaz de inducir la función de regresión y (o) cambios estructurales de las arterias mayores (188).

Otros investigadores han estudiado la posibilidad de que pacientes hipertensos que sufren otros padecimientos pudieran responder en forma más eficaz a diferentes agentes antihipertensivos, y han encontrado una baja correlación entre los cambios de la presión sanguínea y el tratamiento con lisinopril, nifedipina y atenolol (189).

Se ha estudiado también la relación que pudiera existir entre los efectos del lisinopril, el estrés y la excreción de sodio en pacientes hipertensos, encontrándose que en el grupo tratado con lisinopril el aumento de la presión sanguínea inducida por el estrés y la retención de sodio fue significativamente menor que en el grupo tratado con placebo (190).

Los efectos de una dosis oral de lisinopril (de 5 y 20 mg) sobre la hemodinámica sistémica y regional se investigaron en voluntarios sanos y se concluyó que el lisinopril dilata ambas arteriolas y las arterias mayores y que dicha vasodilatación no es homogénea (191). Otro estudio compara los efectos anteriores con el metoprolol, encontrándose que el lisinopril mejora la distensibilidad arterial en la hipertensión, no así el metoprolol (192).

La efectividad del lisinopril se ha comprobado en ensayos comparativos con placebo u otros regímenes antihipertensivos; el captopril se considera igualmente efectivo (18, 193). En muchos estudios los pacientes padecían hipertensión de diversos grados de severidad, aunque en algunos estudios no comparativos se han examinado a pacientes con hipertensión renovascular y el lisinopril ha resultado igualmente efectivo (187).

La eficacia promedio del lisinopril solo y en comparación con la hidroclorotiazida, el atenolol, el metoprolol y la nifedipina, es de 77% y aumenta a rangos de 73 a 89% con la adición del diurético (194). El uso combinado de lisinopril con atenolol produce una caída mayor de la presión diastólica que cuando se utiliza el agente β -bloqueador solo (194).

La comparación del lisinopril con nifedipina (un antagonista del calcio) en pacientes con presión arterial entre ligera y severa ha demostrado que ambos medicamentos bajan la presión arterial en la misma proporción (189). En un estudio diseñado para evaluar el efecto en el perfil de lípidos plasmáticos de los IECA lisinopril y enalapril solos y en combinación con hidroclorotiazida, nitrendipina e hidralazina, se concluye que la monoterapia con lisinopril, enalapril y demás fármacos no afectó la concentración de lípidos plasmáticos (195).

La magnitud de la respuesta antihipertensiva con el lisinopril en 24 horas parece estar relacionada a través de las dosis de 2.5 a 80 mg por día (196); el ritmo cardíaco de la presión sanguínea no fue diferente durante el día o en la noche en ambos tratamientos (197).

Otros estudios han demostrado que aunque la eficacia es similar en dichos medicamentos, los efectos adversos son significativamente mayores con nifedipina que con lisinopril (48.9% *vs.* 21.3%) (189). El lisinopril es mejor tolerado que la nifedipina (189). Los estudios realizados con lisinopril en pacientes ancianos con hipertensión de ligera a moderada (sin complicaciones) han demostrado la eficacia de dicho fármaco para ese grupo de edad (198). En estudios comparativos con lisinopril solo (monoterapia) *versus* hidroclorotiazida sola, se encontró que la reducción de la presión arterial en pacientes ancianos hipertensos no resultó significativamente diferente (198-199).

El lisinopril al igual que otros medicamentos de su misma clase se ha usado en pacientes con falla cardíaca congestiva, pero los resultados obtenidos no son claros dada la complejidad y diversidad de las patologías de los pacientes que participan en los estudios (200). Sin embargo, otros estudios afirman que el lisinopril es un medicamento seguro y bien tolerado en pacientes ancianos en el tratamiento de falla cardíaca, y es igualmente efectivo en pacientes jóvenes (198-203).

3.6.3.4 Benazeprilo (Lotensin) (111). Las esterasas hepáticas transforman el clorhidrato de benazeprilo, un profármaco, en benazeprilato, un inhibidor de la ECA que *in vitro* es más potente que el captoprilo, el enalaprilato o el lisinopril. El benazeprilo se absorbe rápidamente aunque en forma incompleta por vía oral (37%). El pico de la concentración plasmática del benazeprilo y del benazeprilato se alcanza en 0.5 a 1 hora y de 2 a 3 horas, respectivamente. El benazeprilato tiene una vida media de 10 a 11 horas y no se acumula en los tejidos, a excepción de los pulmones. La dosis oral del benazeprilo oscila entre 5 a 80 mg por día (única o dividida) (17, 134). Las dosis del benazeprilo deben ser controladas en los pacientes con daño renal, debido a que el diácido activo es excretado fundamentalmente por los riñones (17). El benazeprilo es uno de los agentes más novedosos en el mercado y a la fecha no existen estudios farmacoepidemiológicos de éste fármaco.

3.6.3.5 Fosinopril (Monopril) (111). El fosinopril sódico es el único IECA aprobado por la FDA que contiene un grupo fosfínico (hipofosfito) que se une con el sitio activo de la ECA. Las esterasas hepáticas transforman el fosinopril, un profármaco, en fosinoprilato, un inhibidor de la ECA que *in vitro* es más potente que el captoprilo aunque menos potente que el enalaprilato. El fosinopril administrado oralmente se absorbe en forma lenta e incompleta (36%) (no lo afectan los alimentos). El fosinopril se metaboliza casi completamente (75%) en fosinoprilato y en el conjugado glucurónido de fosinoprilato, que se excretan por la orina y la bilis; las concentraciones plasmáticas máximas del fosinoprilato se alcanzan a las 3 horas. El fosinoprilato tiene una vida media efectiva en el plasma de unas 11.5 horas y el deterioro renal no altera la depuración de dicho fármaco. La dosis diaria oral del fosinopril es de 10 a 80 mg (única o dividida) (134).

La eficacia antihipertensiva del fosinopril en pacientes con hipertensión esencial se ha evaluado en gran escala con diferentes intervalos de dosis, comparándose con enalapril, propranolol y nifedipina de liberación sostenida y en pequeña escala en ensayos con hidroclorotiazida. En los estudios citados la eficacia promedio del fosinopril solo es de 69.5% y es similar a la de los agentes antes mencionados. Es

importante realizar más estudios comparativos para establecer con claridad la eficacia del fosinopril (26).

En un estudio realizado en México que comparó el fosinopril solo y en combinación con hidroclorotiazida, se muestra que la eficacia de dicha combinación es superior que cualquiera de los dos medicamentos solos en el tratamiento de la presión arterial de ligera a moderada, y que los efectos adversos del fosinopril no fueron superiores a los del tratamiento con placebo (204).

En pacientes ancianos hipertensos, los estudios se han realizado con un bajo número de ellos versus pacientes jóvenes y los resultados muestran igual eficacia, aunque se recomienda realizar estudios con mayor número de pacientes hipertensos ancianos (17).

En pacientes de raza negra, comparados con pacientes de raza blanca, el fosinopril mostró una reducción significativa similar de la presión diastólica en posición sentada en ambos grupos de pacientes (17, 205-206). Existen estudios que sugieren una diferencia de eficacia y seguridad de los IECA en relación con la raza negra o la etnicidad de pacientes negros (207).

A la fecha no existen estudios publicados sobre la eficacia del fosinopril en el tratamiento de falla cardíaca congestiva (17).

Se han realizado estudios que tienden a demostrar la eficacia del fosinopril en pacientes hipertensos con deficiencia renal, encontrándose que el fosinoprilato se elimina tanto por vía hepática como por vía renal. Cuando existe deficiencia renal, la eliminación por esta vía disminuye y se compensa con un aumento de la eliminación por vía hepática, de manera que la eliminación total se mantiene. La eliminación dual del fosinoprilato por el hígado y los riñones distingue el fosinopril de otros IECA (206, 208-209). Estudios realizados en pacientes hipertensos con cirrosis hepática han concluido que el fosinopril es eficaz para dichos pacientes sin alterar la función del hígado (210).

Los efectos favorables inotrópicos y lustrópicos en el tratamiento con fosinopril pueden reflejar un efecto sobre la cascada renina-angiotensina miocardio, que es dependiente de la estructura química única de la molécula del fosinopril (211).

También se requieren estudios de calidad de vida y de perfiles plasmáticos de lípidos que midan los efectos del fosinopril y su lugar en la terapia antihipertensiva (17).

3.6.3.6 Quinapril (Acupril) (111). Las esterasas hepáticas transforman al quinapril, un profármaco, en quinaprilato, un inhibidor de la ECA que *in vitro* es tan potente como el benazeprilato. El quinapril se absorbe en forma rápida (las concentraciones pico se alcanzan en una hora), y su absorción oral (60%) es sólo ligeramente afectada por los alimentos. El quinapril se metaboliza a quinaprilato y otros metabolitos menores y mientras que quinaprilato se excreta principalmente por los riñones. La concentración plasmática pico del quinaprilato se alcanza en 2 horas. La conversión del quinapril a quinaprilato se ve disminuida en los pacientes con problemas del hígado. El quinaprilato tiene una vida media inicial de 2 horas, aunque dicho fármaco tiene una vida media terminal prolongada de 25 horas, lo cual puede deberse a la unión de alta afinidad del fármaco a la ECA hística. La dosis diaria oral del quinapril es de 5 a 80 mg (única o dividida) (134). Las dosis superiores a 2.5 mg no han producido efectos más allá de los que se han observado con otros agentes IECA y corresponden a los efectos máximos relacionados con la dosis-respuesta, con la implicación obvia de que dosis más altas solamente aumentan la duración pero no la magnitud de la respuesta (212).

La eficacia del quinapril ha sido bien establecida para el tratamiento de la hipertensión y para la falla cardíaca congestiva (213).

Estudios tendientes a asegurar la eficacia del quinapril en la terapia de la hipertensión ligera, moderada y severa, se han enfocado generalmente en la monoterapia del fármaco y han evaluado éste con dosis únicas y dos veces al día (213). La eficacia promedio reportada en los estudios es de 67%.

Otros estudios también han demostrado la efectividad del quinapril como agente antihipertensivo que disminuye la resistencia periférica sin aumentar la respuesta cardíaca o sin perturbar la autorregulación de la hemodinámica renal (214). Se ha encontrado también que la administración nocturna del quinapril es más efectiva debido a que hay una modulación más favorable de la inhibición de la ECA y por lo tanto hay un control más homogéneo de la presión sanguínea en 24 horas (215).

La mayoría de los estudios han comparado el efecto del quinapril con placebo o con otros agentes IECA. En comparación con placebo, se ha demostrado su efectividad en la hipertensión de ligera a moderada y de moderada a severa (212). El quinapril ha demostrado tener similar eficacia (de 70 a 80%) como antihipertensivo que otros agentes IECA (enalapril y captopril) (212).

Otros estudios han encontrado un efecto positivo del quinapril en el tratamiento de falla cardíaca congestiva (212).

Estudios recientes han investigado los efectos comparativos del quinapril y el metoprolol sobre el control glicémico, los lípidos séricos, la alta presión, la albúmina y la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, y han concluido que el quinapril presenta ventajas en relación con el metoprolol (216).

El quinapril ha mostrado una gran afinidad para los tejidos ECA a los cuales se adhiere fuertemente, lo que puede explicar su eficacia con una dosis diaria, a pesar de tener una vida media relativamente corta (211).

3.6.3.7 Ramipril (Tritace y Ramace) (111). Las esterasas hepáticas transforman el ramipril, un profármaco, en ramiprilato, un IECA que *in vitro* es tan potente como el benazeprilato y el quinaprilato. El ramipril se absorbe en forma rápida (las concentraciones pico se alcanzan en una hora), y su absorción oral (50% a 60%) no es afectada por los alimentos. El ramipril se metaboliza a ramiprilato y a metabolitos inactivos que se excretan principalmente por los riñones. La concentración plasmática pico del ramiprilato es de 3 horas. Tiene una cinética de eliminación trifásica con una vida media en plasma de 2 a 4 horas, de 9 a 18 horas y de más de 50 horas. La eliminación trifásica se debe a su extensa distribución en todos los tejidos (vida media inicial), a la eliminación del ramiprilato de la sangre (vida media intermedia) y a la disociación del ramiprilato de los tejidos de la ECA (vida media terminal). La dosis diaria oral del ramipril es de 1.25 a 20 mg (única o dividida) (134). La administración de una dosis diaria de ramipril es adecuada para tratar a los pacientes con hipertensión esencial (217). Se ha encontrado que el agente lipofílico ramipril no tiene efectos adicionales sobre las funciones autónomas más allá de las producidas por el agente hidrofílico enalapril (218).

Estudios basados en dosis (de 1.25 a 10 mg diarios) y versus placebo han demostrado que la administración oral de ramiprilo a pacientes con hipertensión de ligera a moderada tiene una eficacia de 50 a 70% tanto en posición supina como parada, así como durante tratamientos de 24 horas (27, 218-221). En estas referencias se reportan algunos estudios realizados con ramiprilo solo en pacientes con hipertensión esencial de ligera a moderada (218). El ramiprilo solo o en combinación con furosemida para el tratamiento de la hipertensión esencial de ligera a moderada resultó bien tolerado, aunque se observó un incremento de tos como efecto adverso en el estudio (222). Se ha comprobado que la metodología (diseño de los ensayos) influye en los resultados de eficacia y tolerabilidad de los fármacos antihipertensivos en particular en el caso del ramiprilo (223).

En comparación con otros antihipertensivos de su misma clase o de otras, el ramiprilo solo mostró similar eficacia que el atenolol, el captoprilo y el enalaprilo (218). La mitad (50%) de los pacientes que no respondieron a la monoterapia con ramiprilo, lo hicieron al adicionar a éste hidroclorotiazida (218, 224-225).

Estudios realizados en pacientes ancianos con hipertensión esencial demuestran que no hay evidencias de que la farmacocinética cambie en ningún sentido clínico relevante (225-228). El ramiprilo ha resultado igual de efectivo y bien tolerado tanto en pacientes hipertensos jóvenes como en ancianos (227-228).

En los enfermos diabéticos la hipertensión generalmente aparece como enfermedad concomitante, y se ha encontrado que el ramiprilo puede modificar la hemodinámica renal independientemente de los cambios en la presión sanguínea arterial. El ramiprilo es bien tolerado por los enfermos diabéticos, sin efectos adversos serios (229-230).

En estudios realizados a pacientes con falla cardíaca congestiva, el ramiprilo ha mostrado un efecto nefroprotector al disminuir la excreción de albúmina e incrementar la eliminación de creatinina, como se ha demostrado en pacientes diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal (231-233). Se ha encontrado que el ramiprilo es más efectivo y mejor tolerado que la digoxina por los pacientes con falla cardíaca congestiva (234).

3.6.3.8 Cilazapril (Inhibace) (111) . El cilazapril es un agente IECA que baja la presión sanguínea sin alterar el ritmo cardíaco (235). El cilazapril, al igual que el enalapril y el ramipril, es un profármaco y se hidroliza después de la absorción a cilazaprilato. El cilazaprilato tiene una larga vida media en la fase final de eliminación (de 40 a 50 horas), lo que permite administrar una dosis diaria (235). Al administrarlo en dosis de 2.5 mg a 5 mg, el cilazapril reduce la presión sanguínea en pacientes con hipertensión arterial o renal (235-238). La concentración plasmática máxima del cilazapril ocurre aproximadamente en una hora y la concentración plasmática pico del cilazaprilato ocurre hasta 3 horas después de la administración oral de manera proporcional a la dosis (238-239).

No se ha encontrado ninguna interacción significativa del cilazapril con los alimentos (240).

La biodisponibilidad del cilazapril en voluntarios sanos se ha estudiado extensamente en comparación con otros agentes IECA (240-242). Estudios comparativos con cilazapril y otros antihipertensivos, han demostrado que en dosis de 2.5 mg a 5 mg una vez al día el cilazapril es igual de eficaz que la hidroclorotiazida en dosis de 25 mg a 50 mg diarios, que el propranolol de liberación lenta en dosis de 80 a 160 mg diarios, que el captopril en dosis de 25 a 50 mg dos veces al día, que el atenolol en dosis de 50 a 100 mg una vez por día o que el enalapril en dosis de 10 a 20 mg diarios (238). El cilazapril tiene una eficacia similar a la del propranolol de liberación lenta y a la de nitrendipina en dosis de 10 mg (238). La tolerancia del cilazapril es similar a la de los demás agentes IECA.

Estudios realizados con grupos pequeños de pacientes demuestran que el cilazapril reduce la presión sistólica y diastólica en pacientes con hipertensión arterial de ligera a moderada (240).

La eficacia del cilazapril en estudios no comparativos de pacientes con hipertensión de ligera a moderada oscila entre 35% y 75% (238-246). Al igual que otros fármacos de su misma clase, el cilazapril en combinación con hidroclorotiazida reduce la presión arterial de la mayoría de los pacientes que no responden a la monoterapia (238, 245-246).

Según algunos estudios realizados, El cilazapril podría ser un fármaco prometedor en el tratamiento de falla cardíaca congestiva; sin embargo, aún se requieren más estudios que confirmen esta hipótesis (247-250).

Se ha sugerido asimismo la eficacia del cilazapril en la disminución del espesor de la pared ventricular izquierda regional y en la protección contra el deterioro causado por la dilatación ventricular, otros estudios consideran que se requiere más investigación (251).

Estudios realizados con cilazapril versus nitrendipina en pacientes ancianos hipertensos demostraron similar eficacia en dicha población (252).

3.7 Efectos adversos

Aunque los IECA son en general bien tolerados, no empeoran y posiblemente mejoran la calidad de vida, no son invariablemente seguros y no están libres de efectos adversos.

Los IECA pueden causar: hipotensión, hiperpotasemia, angioedema idiopático, disfunción renal, mareos, diarrea, pulso rápido e irregular, cansancio, agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, pérdida del sabor, erupción cutánea, prurito, fiebre y tos seca y persistente (22, 92, 253-257). Un estudio de caso reciente presenta el reporte de una anciana tratada con captopril en combinación con furosemida y suplemento de potasio que desarrolló hipercalemia, lo cual ilustra que tales complicaciones pueden ocurrir en etapas tardías del tratamiento con los agentes inhibidores de la ECA, furosemida y potasio (258).

Los efectos adversos debido a la inhibición de la ECA pueden ser comunes a todos los agentes de esta clase y, por tanto, también a los IECA más nuevos. Esta hipótesis concuerda con la detección de tos en pacientes tratados con benazapril, cilazapril, perindopril y ramipril (17-18, 25-30, 235, 259).

Aunque se espera que la seguridad y la tolerancia de los nuevos agentes IECA sean similares a los de los agentes previamente disponibles en el mercado, se necesitan estudios a muy largo plazo fundamentalmente para evaluar si estos nuevos agentes

pueden penetrar y(o) inhibir la ECA en varios órganos, como: ovarios, testículos, glándulas pituitarias e intestino (17).

La tos ocurre entre el 5% y el 20% de los pacientes tratados con algún agente IECA, recurrente con la reintroducción del mismo agente u otro inhibidor de la misma clase. El mecanismo puede involucrar la acumulación de prostaglandinas, cininas (como la bradisinina) o sustancias tipo P (un neurotransmisor presente en el tracto respiratorio de las fibras-C); ambas, la bradisinina y la sustancia P, son degradadas por la ECA (30, 260). En un estudio sobre el efecto del captoprilo en las funciones respiratorias, se encontró que no hubo cambio significativo en dichas funciones y que la tos no se asocia con la obstrucción del flujo del aire (30).

La tabla 5 resume los efectos adversos de los agentes IECA en el mercado mexicano (22).

Capítulo IV.-Delimitación espacial y temporal de la investigación.

Al término de la revisión de los aspectos teóricos conceptuales farmacoeconómicos, farmacológicos y clínicos de los agentes antihipertensivos IECA, se encontraron similitudes en relación con la eficacia, la seguridad y la tolerancia en el tratamiento de la hipertensión de ligera a moderada. Sin embargo, dichos agentes difieren relativamente en cuanto al número y naturaleza de los efectos adversos. Es necesario, por tanto, establecer las relaciones de costo/beneficio de cada uno respecto a sus análogos. Los fármacos que se decidió analizar en el grupo de los agentes IECA son los siguientes: captoprilo, lisinoprilo , enalaprilo, benazeprilo, fosinoprilo, quinaprilo, ramiprilo y cilazaprilo, debido a que son las moléculas análogas de mayor venta en México, y el captoprilo es además el fármaco “original o prototipo”.

En resumen, el objetivo del estudio de los agentes antihipertensivos es el siguiente: analizar el impacto económico y terapéutico de las moléculas análogas sobre el fármaco original (captoprilo *versus* lisinoprilo, enalaprilo etc) y establecer relaciones de costo/beneficio.

4.1 Planteamiento del problema

El creciente número de moléculas análogas dentro de una misma clase terapéutica tiene por objetivo aumentar las ventajas terapéuticas de un fármaco sobre otro de similar estructura química y consecuentemente disminuir el número, severidad y naturaleza de los efectos adversos que ocasionará el medicamento “original o patrón”. Sin embargo, la creciente cantidad de fármacos antihipertensivos análogos dentro de una misma subclase terapéutica (IECA) ha resultado en una pérdida del mercado del compuesto “original”, sin que se reconozcan evidencias clínicas claras de las ventajas terapéuticas de las nuevas moléculas sobre la hipertensión esencial de ligera a moderada, en relación con el fármaco patrón. Esto propicia un incremento en el costo del tratamiento de la hipertensión, sin beneficios más allá de los que puede ofrecer cualquiera de los medicamentos de la misma subclase terapéutica (análogos). Los estudios sobre raza y género con dichos agentes antihipertensivos no han demostrado grandes especificidades que justifiquen la presencia tan numerosa y creciente de dichos agentes. Se ha documentado de manera amplia el hecho de que los pacientes hipertensos ancianos y jóvenes de raza negra suelen no responder eficazmente a la terapia con los agentes IECA y sí con los antagonistas del calcio y los beta-bloqueadores; pero nuevamente el hecho no justifica la presencia de múltiples análogos que cumplen el mismo propósito dentro de la misma subclase, además de que a la fecha dichos estudios no presentan resultados significativos. En síntesis, es necesario responder de manera científica las siguientes preguntas sobre el tratamiento de la hipertensión de ligera a moderada: ¿cuáles son las ventajas terapéuticas y económicas en el tratamiento de la hipertensión de las nuevas moléculas (análogos) en relación con el compuesto prototipo (captoprilo)? ¿cuál es el impacto en la relación costo/beneficio de las modificaciones moleculares de los agentes IECA?

4.2 Hipótesis

Ha. No existen evidencias clínicas de que las modificaciones moleculares (análogos) realizadas al compuesto captoprilo (compuesto prototipo) lo superen en eficacia,

seguridad, tolerancia y menor número, severidad y naturaleza de sus efectos adversos en el tratamiento de la hipertensión arterial de ligera a moderada.

Hb. En el tratamiento de la hipertensión de ligera a moderada, el captoprilo presenta una mejor relación costo/beneficio que sus moléculas análogas.

Hc. La introducción al mercado de nuevas moléculas análogas al compuesto prototipo encarece el costo por mes de tratamiento de la hipertensión y desplaza del mercado al compuesto origen, sin mejorar la relación costo/beneficio.

4.3 METODOLOGIA

La metodología farmacoeconómica es común a todos los fármacos incluidos en este estudio y se realizará tomando en cuenta, fundamentalmente, los reportes clínicos sobre eficacia, efectos adversos y datos económicos publicados a partir de la fecha de introducción de los siguientes medicamentos en el mercado ético de México: captoprilo, lisinoprilo , enalaprilo, quinalaprilo, cilazaprilo, fosinoprilo, ramiprilo y benazeprilo.

4.3.2 La perspectiva del análisis es la sociedad mexicana. Ésta es la perspectiva considerada, generalmente, como la más amplia y conveniente porque incluye a las demás perspectivas.

4.3.3 Definición de los costos y los beneficios de cada alternativa relevante.

a) Alternativas. Todos los tratamientos se analizarán en dosis orales.

Se buscarán y analizarán los precios al mayoreo de cada uno de los agentes incluidos en el estudio, desde su introducción al mercado nacional a 1996; así como el número de unidades vendidas. Se analizarán los precios de venta al público de todos los agentes terapéuticos incluidos en este trabajo. Se examinará también el número de prescripciones reportadas al año por cada agente y la patología a la que está destinado. Éste será el marco para el análisis de tendencia del mercado, así como para la medición del impacto económico de las moléculas análogas sobre el fármaco patrón (captoprilo). Dado que dichos estudios no existen para productos farmacéuticos análogos, se usará la metodología económica empleada para productos no farmacéuticos.

a) Insumos

-Costos de adquisición de los medicamentos en las farmacias de la ciudad de México y al mayoreo (datos del International Marketing Service de México) para la monoterapia.

b) Beneficios.

-Disminución de la presión sanguínea de ligera a moderada a intervalos normales de presión: sistólica/diastólica 90 mm de Hg/ 140 mm de Hg.

4.3.4 Selección del método farmacoeconómico.

El método que se empleará a lo largo de todo el estudio será el de costo/beneficio o costo/efectividad.

PUBLICACIONES (dos)



APOTEKARSOCIETETEN
SWEDISH PHARMACEUTICAL SOCIETY

Dr. Marina Altagracia
Dept. of Biological System
Universidad Autonoma Metropolitana-Xochimilco
Calzada del Hueso 160, Depto. 601-A,
Colonia Ex-Hacienda de Coapa, c.p. 4850
Mexico D.F., Mexico

Stockholm 1999-12-15

Regarding manuscript: " Implications for cost containment efforts in Mexico"

Dear dr Altagracia,

As you have heard from Ms Heineman, the Editor-in-Chief of JSAP, dr Lars Einar Fryklöf suddenly passed away in August this year. I have now been asked to take over his responsibilities. There are unfortunately a large number of uncertainties regarding the manuscripts presently in the pipe-line.

I have reviewed the latest version of your manuscript, and I am now happy to inform you that this manuscript is accepted for publication in JSAP .

Yours sincerely

J. Lars G. Nilsson

Ph.D. Editor-in-Chief/Yvonne Andersson
Publisher, M.Sc. Pharm.

IMPLICATIONS FOR COST CONTAINMENT EFFORTS IN MEXICO

AN EXAMINATION OF MARKET SHARE TRENDS WITHIN THE ACE INHIBITOR THERAPEUTIC CATEGORY: IMPLICATIONS FOR COST CONTAINMENT EFFORTS IN MEXICO.

**Marina Altagracia *; Jaime Kravzov; Rafael Castillo; Ofelia Espejo; Libe Laska;
Nadine Gasman and Albert I. Wertheimer**

Marina Altagracia *
Master degree and Doctoral candidate
Professor "Titular C"
Department of Biological System
Universidad Autonoma Metropolitana-Xochimilco
Calzada del Hueso 160, Depto. 601-A, Colonia Ex-Hacienda de Coapa, c.p. 4850,
Mexico D.F., Mexico.

Jaime Kravzov Jinich
Doctor Honoris Causa
Professor
Department of Biological System
Universidad Autonoma Metropolitana-Xochimilco
Sta. Ursula Xitla, c.p. 14420 México D.F., Mexico.
Rafael Castillo
PhD.
Professor
Facultad de Quimica, Division de Posgrado, Universidad Nacional Autonoma de
Mexico, Ciudad Universitaria (C.U.), Mexico D.F., Mexico.

Ofelia Espejo
PhD.
Professor
Facultad de Química
Division de Posgrado
Universidad Nacional Autonoma de Mexico, Ciudad Universitaria (C.U.) Mexico D.F.,
Mexico

Albert I. Wertheimer
PhD.
Professor
School of Pharmacy
Temple University
Philadelphia PA 19140

Libe Laska
Bachelor degree
Consultant

Nadine Gasman
PhD.
Adviser of the Department of Health Sciences
Universidad Autonoma Metropolitana-Xochimilco

ABSTRACT:

IMPLICATIONS FOR COST CONTAINMENT EFFORTS IN MEXICO

In this study the impact of ACE inhibitor (ACEI) analogs on the Mexican market is analyzed from the introduction of captopril in 1982 until 1996; as well as prescription evolution from 1991 to 1996. In 1996 the Mexican pharmaceutical private market was 2.736 billion US dollars of which ACEIs represented US\$49.2 million (1.8 % of the total market). This amount includes 38.3 million US dollars (1.4%) of single-entity drugs and 10.9 million US dollars (0.4%) of ACE drug combinations. At least sixteen ACEIs are currently available in various countries, and there are eight ACEIs marketed in Mexico under 23 different commercial names produced by 20 different pharmaceutical companies. From 1987 to 1996, three agents (captopril, enalapril and lisinopril) have been the leaders in the Mexican ACEI market. The different ACEIs that are currently available and the most prescribed antihypertensive agents have few clear unique indications, so far, that any one is clearly superior to the others. In conclusion, the introduction of new ACEI molecules has increased the treatment cost of hypertension and has also decreased the sales of captopril, the “original” product with few proven therapeutic advantages for patients or payers.

Key words: ACE Inhibitor (ACEI) analogs, original product, Mexico.

INTRODUCTION

Background.

Worldwide, hypertension is the most common cardiovascular disease and it is the leading risk factor of premature death and disability; hypertension is also a major public health problem [1-3]. The individual cost of drug treatment can compromise the household economy of the patient and the costs are extremely varied between types and categories of pharmaceuticals, such as branded and generics.

In Mexico, according to the 1993 National Survey of Chronic diseases, the hypertension prevalence was 24.6% of the adult population, 59% of which was diagnosed by the survey. The incidence rate has increased steadily since 1983 from 99.2 per 100,000 inhabitants to 252.4 in 1990 [4]. This represented, in number of cases, 211 428 cases in 1990 compared to 71 674 in 1983.

There is a clear association between age and the risk of having hypertension in Mexico. When the under 30 year old group was eliminated, the prevalence increased from the average 24.6% to 38% and reached 45.3% in the over 50 year old population [4] .

Since the introduction of captopril in 1982, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) have established themselves as important agents in the treatment of hypertension and heart failure. ACEIs are one of the few categories of drugs whose indications are rapidly expanding. Beyond their initial indication for hypertension, their use for prevention of heart failure after myocardial infarction has already been approved. Also, ACEIs have the reputation for making patients feel better. The two

main ACEI molecules, captopril and enalapril, are considered indistinguishable according to their clinical efficacy and safety profiles. The current tendency in this area is to develop quality of life studies to assess the impact of these drugs in areas that go beyond blood pressure control, such as patient well-being, psychological and sexual functioning, and compliance. However, to date, the differences in improving patient quality of life are not conclusive for any of the ACEI class of agents [5].

At least 16 different ACEIs are currently available in various countries (seven in the United States and eight in Mexico), none with unique indications, so far, that any one is clearly superior to the others [6]. Although all have the same indications, their main differences lie in their duration of action and dosing schedule of once or twice daily. For example, in captopril versus lisinopril, the major advantage is the once daily dose formulation of the latter.

As this study demonstrates, the use of ACEIs in the treatment of hypertension has increased rapidly since their introduction with an associated increase in the cost of hypertension treatment. The list of medications suitable for treating hypertension has expanded considerably over the years. This greater flexibility has made clinical choices more complex.

The United States Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC) issues periodic guidelines to facilitate these decisions. The JNC IV and V guidelines issued in 1988 and 1993 respectively, broadened the alternatives for drug therapy to include angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and calcium channel antagonists but these decisions are not without controversy [3]. The JNC VI guidelines of 1997 extended this trend [7]. This

committee does not recommend drugs as individual molecules, but as therapeutic classes, understanding that the agents of the same class have similar therapeutic actions for the treatment of mild to moderate hypertension.

All ACEI analogs share the same main mode of biological action and have efficacy as monotherapy in more than 50% of all hypertensive patients.

Despite claims of potential advantages of one ACEI compound over the others, no clinically significant, clear differences in efficacy or side effects, either in hypertension or for heart failure, has been shown to date [8, 9]. Frequently, ACEIs can cause hypotension, hyperkalemia, angioedema, renal dysfunction, loss of taste, rash, and a persistent cough [10-13]. Cough, the most prevalent side effect, occurs in 5% to 20% of patients treated with ACEIs and recurs with the reintroduction of the same or other ACE inhibitors. This side effect was present in the same proportion of patients when treated with different and newer ACEI compounds such as benazepril, cilazapril, perindopril, and ramipril [2, 8-21].

Available data indicate that about 78 new compounds belonging to the ACEI class are under investigation, and that at least 11 newer ACEIs are already available for clinical use [8, 10]. The rationale for the development of a second generation of ACEIs is based on the premise that these newer drugs will achieve the same goals as their predecessors but will offer additional clinical and/or cost advantages.

Losartan, a newly released drug that interferes with binding of angiotensin II to AT-1 receptors, appears to be as effective as an ACEI drug, without causing a cough [12].

The newer classes of drugs, the ACEIs and calcium channel blockers, have gained a strong position in the antihypertensive market, largely at the expense of the older,

cheaper agents (β -blockers and diuretics) [7]. Although, only diuretics and β -blockers, have been shown to decrease morbidity and mortality in patients with hypertension [7, 11-12].

Opportunities to reduce the cost of antihypertensive treatment through judicious selection of medication regimens are specially appealing.

Need for research

The acute economic crisis which Mexico is currently facing requires that government officials both in health and economic areas take into account cost criteria when deciding on treatment options for the most prevalent diseases, one of which is hypertension.

The Mexican health care system is comprised of many simultaneous subsystems. Nevertheless, all the subsystems may be classified as either public or private [22].

Public Health Sector (PubS).

The federal system may be subdivided into the following two categories: medical care provided through the Ministry of Health and medical care provided outside the Ministry of Health; among the first category are: the ten National Health Institutes, clinics, hospitals and community centers, etc. The beneficiaries of these institutions are usually people who are not regularly employed, who do not have continuous health insurance coverage, or who are poor. In 1995, about 36.9 million people had access to the above mentioned institutions [22]. The financing of medical care-including medicines- in this subsystem is only government financed.

In the second category are public institutions that cover an employed population, mainly the: Mexican Social Security Institute (IMSS) and Social Services and Security Institute for State Workers (ISSSTE). The IMSS is financed by the employer, the employee, and the federal government, and the ISSSTE is paid by the state workers and the federal government. In 1995, both institutions altogether covered 34.5 million people of the total Mexican population (91.05 million people) [22].

Since 1975 Mexico has had an *Essential Drug List and its use is compulsory for the PubS* [23]. Drug selling prices are established by the Ministry of Commerce. The PubS uses only generic names [23]. In 1996, the total units (packages) purchased by the PubS were 288.4 million packages representing 25.7% of the total 1.122 billion units of the Mexican pharmaceutical market. It represented in value 405.2 million US dollars (12.9%) of the total 3.141 billion US dollars of the Mexican pharmaceutical market (Table 1) [24-25]. In 1994, there were about 400 pharmacies, 101, 000 doctors, 150,000 nurses, and 63, 000 (65.4%) beds (0.8 beds per 1000 inhabitants) in the PubS [22].

Private Health Sector (PriS).

In 1995, although 78.5 % (71.4 million) of the total population had access to the PubS, many of them also used private services. In addition 15.7% (14.3 million people) had no access at all [22]. Consequently, only 5.2 million people (5.7 %) of the total population had exclusive access to the private health sector.

In 1996, the total units (packages) sold in the private sector were 74.3% of the total (1.122 billion units) pharmaceutical market units representing 87.1% in value of

total (3.141 billion US dollars) pharmaceutical market (Table 1) [24]. The total pharmaceutical private market was 2.736 billion US dollars (Table 1) [24]. In 1994, there were about 20, 000 pharmacies, 50, 000 doctors, 26, 000 nurses, and 33, 000 (34.4%) beds (0.8 beds per 1000 inhabitants) in the PriS [22]. Drug prices are not legally regulated: drug wholesalers generally add 18.5% to arrive at their selling price to the pharmacy. The retail drug price to the public is an average 21.5% above the price to the pharmacy [24].

There are no pharmacists in health teams in Mexico.

In 1996, the total (public and private) health care expenditure was 4.4% of the annual Gross National Product (GNP), and the total drugs expenditure was 25% of the total health care costs [22] .

The development of the ACEI market in Mexico was analyzed, beginning with the introduction of the first compound, captopril in 1982. Time trends in market share, price and cost of treatment were used to demonstrate the assumptions of this work.

Objectives and specific aims:

The objectives of this work are : a) to analyze the market share percentage that the original ACEI product had when first marketed, and describe its sales behavior when other analog drugs were introduced; b) to assess what has been the price impact of “me too” drugs on the original product price, c) to determine the cost of hypertension treatment with ACEIs in their different commercial presentations, (d) to compare the treatment cost in the public and private sectors and (e) to analyze the market

evolution of ACEI analogs in clinical improvements and what the treatment cost of each agent represents for the finances of an average Mexican family.

METHODS

In the literature, drug consumption has been measured in different ways [26-27]. One frequently used methodology, which was also selected for this study, is to analyze financial parameters using different measures of volume, including the number of packages, defined daily doses (DDDs) or average therapeutic doses, number of prescriptions, diagnostic details and patients treated, etc [26-27]. We focused our study on chronic outpatient therapy for mild to moderate hypertension.

In this study, we examined trends of ACEI analogs in the private sector over the 1982 to 1996 period. Data were obtained from different sources: for private sector sales, International Marketing Services Mexico (IMS Mexico) from 1982 to 1996 was used [24]. Brand-names and manufacture data were obtained from the national directory (PLM) [28].

Information from the government drug purchase system [25] (Compra Consolidada de Medicamentos para el Sector Salud) was used for the public sector (only data from the Mexican Social Security Institute (IMSS) and the Social Services and Security Institute for State Workers (ISSSTE) were included) [25]. We examined trends in ACEI analogs for the public sector over the 1988 to 1996 period (in the public sector ACEIs were introduced later than in the private sector) [23]. Mexico developed its government drug purchase system in order to guarantee public sector access to the best drugs at the lowest prices [23].

The numbers of prescriptions and the diagnostic categories were obtained from the National Prescription Audit Mexico (NPA Mexico) from 1991 to 1996, produced by IMS Mexico, a pharmaceutical market research firm [29]. IMS Mexico has used a

national panel of computerized pharmacies (sample size varied from 1580 to 3116 during the study period) to provide dispensed-prescription data. This organization has collected data on dispensed prescriptions from a sample of chain and independently owned retail pharmacies in Mexico.

Price information for treatment costs was gathered by visiting retail pharmacies in Mexico City. DDDs (Defined Daily Dosages) are extensively used since they make it possible to calculate the cost per day of an equivalent therapy. DDDs were used to calculate treatment costs. These were obtained from the published literature and accepted average doses were used in the calculations [30-32].

FINDINGS

Private sector

In 1996, as can be observed in Table 1, the total pharmaceutical market (private and public) represented 3.141 billion US dollars and 1.122 billion units (packages) [24].

The total pharmaceutical private market was 2.736 billion US dollars of which ACEIs represented 49.2 million US dollars (1.8% of the total private market) (Table 1). This amount includes 38.3 million US dollars (1.4%) of single-entity drugs and 10.9 million US dollars (0.4%) of ACEI drug combinations (Table 1) [24].

In September 1982, Squibb introduced the first ACEI, captopril, to the Mexican market under the name Capotena. This drug remained as the only ACEI until 1986

when Merck Sharp & Dohme registered enalapril maleate under the name Renitec. The new drug, enalapril, immediately captured 36.8% of the ACEI market by value and by 1987 it had reached 51%, displacing Capotena from first place. Renitec and Capotena have alternated occupying the first or second place in the market until now, as shown in Figure 1 [24].

In April 1988, a third molecule was registered, lisinopril, by two different laboratories: Merck Sharp & Dohme and Zeneca under the names Prinivil and Zestril respectively. These four brand-names are the most important products of the therapeutic group in monetary value and in dosage units; together accounting for 75.6 % of the market in value and 68.8 % in volume in 1996 (Table 2) [24, 28].

Analyzed as chemical entities, captopril, enalapril and lisinopril are also the most used ACEI agents as observed in Figure 2.

In 1991, seven new ACEI products were registered in the country, which made it an important year for the therapeutic group. Three were new chemical entities and three were new brand names of captopril; three of them were introduced by Mexican laboratories (Table 2) [24, 28].

The ACEI market has grown constantly since then and there are now eight different active agents in more than 23 brand names commercialized by 20 laboratories of which 9 are considered Mexican* (Table 2) [24, 28].

It is important to analyze the development of this market in absolute terms. From 1986 to 1996 Capotena multiplied by 6.9 the number of units (packages) sold increasing from 120 500 to 828 000. In value terms the sales increased 8.6 times going from US\$960 000 to US\$8.27 million dollars (excluding its highest sales in 1994 of

US\$12.1 million dollars). In this same period Renitec multiplied its units sold by 10.9 (from 73 000 to 799 000) and its sales 22.2 times (from US\$463 000 to US\$10.28 million, excluding the peak year of 1994 where it reached US\$13.3 million dollars) [24, 28].

The other two drugs followed the same pattern of sharp increases in volume and sales. Zestril increased its volume 11.6 times and sales by 10, Prinivil by 7 times for both units and sales value (from 1988 to 1996). Even less successful drugs such as Titrace increased its volume 26.6 times and sales by 25.6 from 1992 to 1996.

This demonstrates that although, sometimes, the changes seemed marginal in relative terms, there always were considerable continuous increases in absolute values both of units and dollars .

The sales decline of Capotena (captopril) can be explained by the introduction of the new analogs: it lost 36.8% of its market when enalapril was introduced and it decreased further with the introduction of lisinopril. Despite the introduction of the new drugs, Capotena still maintains an important share of the ACEI market in Mexico (see Figure 1). On the other hand, in 1987, enalapril (Renitec) had 51 % of the ACEI market share which has decreased to 27.6 % in 1996 (Figure 1) [24].

Ten other brands of captopril were introduced onto the market: but this only had a marginal effect on the sales of Capotena (Table 2), the first brand introduced, whose share decreased from 100% to 81.6 % of all captopril products through the 1989-1996 period [24, 28].

From 1987 to 1996 Capotena's wholesale price per package (unit) was US\$62.66, US\$64.55, US\$81.97, US\$77.19, US\$64.11, US\$82.42, US\$114.09, US\$131.37,

US\$99.92 and US\$99.87 respectively. The Same pattern can be observed for Renitec whose wholesale price per package in 1987 was US\$75.29 and US\$128.77 in 1996. If we compare these two “old” products with a “new” one like Inhibace the same pattern is observed. Inhibace was introduced with a wholesale price per package of US\$63.03 (1991) and reached US\$95.24 in 1996. The introduction of new analogs does not necessarily mean a price reduction in the other products already in the market.

From the 20 laboratories involved in the ACEI Mexican market in 1994, four shared 85.1 % of the market value (Merck Sharp & Dohme 41.4%, Squibb 27.0 %, Zeneca 12 % and Hoechst 4.7 %). Conversely , ACEI represented the following percentages of the total sales of these same companies: 23.1%, 33.4%, 22.9% and 2.8% respectively; while in 1996, these laboratories shared 81.7% (Merck 39.9%, Squibb 22.2%, Zeneca 13.52% and Hoechst 6.1%). These products represented the following percentages of the total sales of the above mentioned companies: 14.8%, 29.5%, 23.7% and 1.8% respectively [24, 28] .

Other antihypertensive agents market (private sector)

In 1986, the ACEIs captopril and enalapril (Capotena and Renitec), as a separate class group but included in the antihypertensive category, represented 7.1% (5.94% and 1.15% respectively) in value of the total antihypertensive agents market (Table 3). Both compounds for the same year (1986) occupied second and third place respectively after Aldomet (α -methyldopa) [24].

Following the percentage value evolution of the total antihypertensive private market from 1986 to 1996 in comparison with the ACEI class; an increased market share for the ACEI category can be observed from 7.1% in 1986 to 41.3% in 1996 of the total antihypertensive market classes (diuretics, β -blockers and calcium channel antagonists) (Table 3). Soon after the introduction of the first two analogs of captopril this class of drug took an important share of the market leaving the diuretic and β -blocker agents far behind (Table 3).

Public Sector

In 1996, the total pharmaceutical public market was 405.2 million US dollars of which ACEIs represented 5.2 million US dollars (1.3% of the total public market) (Table 1) [24, 25].

There are no brand names or drug combinations of ACEIs in the public market (only generic entities) [23, 25].

Captopril was introduced in the public sector in 1988 and remained alone until 1992 when enalapril was accepted [23]. In 1988 captopril represented 0.18% of the total purchases value of the public sector and 2.9% of total antihypertensive public sector purchases [25].

After 1992 and up to 1996 captopril represented an average value percentage of 55.18 of the total antihypertensive public sector purchases. From 1992 to 1996, together, these two ACEIs (captopril and enalapril) represented 54.9%, 65.4%, 61.7%, 67.2% and 48.7% of the total antihypertensive public sector purchases respectively [25] (Figure 3).

Market shares of the other antihypertensive categories decreased drastically from 100% in 1987 to 51.3% in 1996 (Figure 3).

Prescription evolution of ACEI analogs (private sector)

During the six years studied, total prescriptions for ACEI drug analogs grew from 1.699 to 4.294 million annually (from 1991 to 1996), an average increase of 21.4% per year [29].

In 1996, there were 4.294 million prescriptions for ACEI drugs 87.7% of which were prescribed for hypertension, 84.2% mainly for essential hypertension and 3.5% for renal and secondary hypertension [29]. From 1991 to 1996 Renitec increased its total number of prescriptions by 108.0% (from 511,000 to 1,063,000). In the same time period Capotena increased its prescriptions by 192.9% (from 452,000 to 1,324,000); Zestril and Privinil increased their total number of prescriptions by 33.8 % (from 313,000 to 419,000) and by 112.1 % (from 197,000 to 418,000) respectively. These four products are the leaders of the prescription market which is consistent with sales and units in the private market. Tritace (ramipril) and Monopril (fosinopril) did not have any significant prescriptions share in 1991, and only after 1992 did they occupy a more or less significance place (1,000 and 114,000 prescriptions respectively); while in 1996 Tritace increased its total number of prescriptions to 269,000 and Monopril decreased to 113,000 [29].

Treatment cost

a) Private sector

The treatment cost per month of some of the ACEI analogs in retail pharmacies in 1996 is analyzed. There are important differences in the cost of treatment depending on the chosen agent and brand-name. The treatment ranges from US\$6.52 per month for Glioten (enalapril) to US\$40.35 when choosing Acupril (quinapril) (for the minimum doses regime).

When analyzing the three most consumed drugs, the treatment cost per month with captopril is the most expensive (using the lowest doses) (US\$34.40 with either Capotena or Ecapresan) followed by enalapril (US\$23.64 with Renitec) and by lisinopril (US\$17.75 with Prinivil).

For the different brands of captopril there are important differences in treatment cost. The most expensive is Capotena 25 mg (US\$34.40) and the least expensive is Lowpre 25 mg (US\$23.41), a difference of 46.9%. Despite these important differences Capotena has 81.6 % of the captoprils market while Lowpre represents only less than 0.1% of the market in value and 0.2% in volume (not shown in Table 2).

When the same brands are analyzed in their different pharmaceutical presentations we can also see important differences in the treatment cost per month: while prescribing Capotena 25 mg costs US\$34.40, Capotena 50 mg reduces the cost to US\$28.32 (or 17.67 % less than Capotena 25 mg). The same can be applied to Lowpre 25 mg and 50 mg which cost US\$23.41 and US\$18.02 respectively.

The above situation is consistent with data that show a constant increment in wholesale ACEI prices per package during the last decade.

b) Public sector

The treatment cost per month in the public sector in 1996 was US\$4.17 for enalapril 10 mg and US\$3.03 for captopril 25 mg (27.3% less than enalapril) [25]. These are the only two ACEIs available in the public sector and consequently included in the Mexican Essential Drug List [23]. Enalapril, introduced five years later, is more expensive than captopril (Figure 3) [23, 25].

DISCUSSION

Hypertension is one of the biggest areas of the cardiovascular market: there are currently over 150 launched antihypertensive compounds in five major classes, many of which have other indications [7].

Despite the large number of marketed antihypertensive drugs, the search for better alternatives goes on. Only about half of all treated patients achieve adequate blood pressure control with current therapies [1].

Diuretic and β -blocker agents are the only classes of drugs that have a proven track record in reduction of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. The newer classes of (ACEIs and calcium channel blockers) are not superior to the older drugs (diuretics and β -blockers) in terms of their antihypertensive effectiveness or tolerability [33-34].

A further consideration in drug selection is, of course, the availability and cost-effectiveness of various drugs in different geographic and socioeconomic settings.

In Mexico, three ACEI agents controlled 75.6% of the private market value in 1996: captopril, enalapril and lisinopril, and although the introduction of new ACEI molecules has decreased the sales and consumption of captopril, (the original

product), its market share became stable after a few years and Capotena, the original brand, continues to be among the leaders despite the fact that it has neither reduced its price to compete with other brands of captopril nor with the new chemical entities (analogs) introduced subsequently.

For Squibb, the company that carried out the original research in this area, Capotena continues to be an important product since it represents about 30% of its total Mexican sales.

Despite the introduction of cheaper products, both new chemical entities and brand-names, neither Squibb nor Merck Sharp and Dohme have lowered their prices. In fact, Renitec and Capotena are still among the most expensive treatments in the ACEI private market and represented together in 1996, 49.8 % of the total ACEI market sales volume.

Although there are cheaper brand names of captopril, which would represent significant savings for patients, and in some cases providing the means to comply with the treatment, these alternatives do not represent an important share of the Mexican ACEI private market. There are several reasons that explain this situation: (a) these compounds are produced by smaller companies, generally domestic, with little financial capacity to promote their products through aggressive marketing campaigns. This limits the knowledge and confidence that health professionals have in these brands and prevents them from prescribing them; (b) at the same time, big companies spend large amounts marketing their brand-names in order to maintain their market shares; and (c) physicians have little training in evaluating cost/benefit ratios that will give their patients the best treatment options.

Since the introduction in the private market of the first product more than 15 years ago, investment has continued in research and development, advertising and marketing in this class of drugs. However, the ACEI products do not offer superior efficacy or tolerability and continue to have the same side effects profile as the original for the treatment of mild to moderate hypertension [13, 33-34].

Thus, it is unclear what justifies the treatment cost differentials among ACEI analogs in the private market since they do not appear to represent better blood pressure control or greatly improved quality of life, with the possible exception of one, in the only significant antihypertensive therapy study, on the quality of life [35].

Prescriptions for treatment of hypertension in the private sector progressively increased during the study period and reflect increasing population exposure to antihypertensive medication. One of four Mexican adults suffers from hypertension according to the most recent national survey of chronic diseases [4].

Considering that the minimum wage of a worker in Mexico in 1996 was US\$86 per month and that the treatment cost of the most widely used drug (Capotena) was US\$34.40 per month, representing 40% of a month's salary, the treatment cost becomes a burden to the family, and patients tend to abandon the treatment. In 1990, 40.5% of the population received no more than 1.5 times the minimum wage per month and 18.9% less than it [36]. To complicate the situation, while the minimum wage has increased an average 10 to 15 % per year, retail brand drug prices have increased an average 30 to 60% per year [24]. Also, given that the minimum wage varies according to the region, and is lower outside Mexico City [36], the percentage

cost burden for a family increases in rural areas that also have less access to other sources of cheaper drugs.

There are important price differences in the cost of treatment in the private sector between generic drugs and brand names of the same product. Furthermore, this study shows that by prescribing the same brand, but by choosing appropriate dosage forms, the patient could save up to 20%. This study also shows that by prescribing the chemical entity but choosing appropriate brand names the patient could save up to 46.9%, as for example Lowpre versus Capotena.

We also have to take into account some of the adverse reactions and their cost since some require treatment. An example is cough, that is present in a large number of patients using ACEIs, and that requires treatment increasing the overall treatment cost, for any of the ACEIs.

A typical phenomenon of old age is multimorbidity with coexistence of different chronic diseases which increases total treatment cost and the risk of interaction between drugs.

Other factors that appear to influence the treatment cost relate to the pharmacy outlets that sell them. If these drugs are bought in chain pharmacies the patient will achieve savings of up to 30% over the maximum price that is sold in individually owned pharmacies. Normally these chains are located in larger cities and in some specific areas, decreasing access to these lower price drugs to a large number of patients that live in rural areas.

As shown in this study, the ACEIs have gained a strong position in the antihypertensive market, largely at the expense of the older, cheaper agents (diuretics

and β -blockers). Soon after their introduction ACEIs took an important market share leaving diuretic agents far behind.

In the public sector, the government intervenes in the price setting by buying large quantities of drugs to be distributed in its clinics and hospitals through its public purchasing system. There it has the guaranteed lowest prices [23].

However, public institutions have not ensured universal accessibility since their services do not reach the whole population and even the patients who have access do not have complete coverage of drugs.

When comparing the treatment cost of enalapril in the public and private sectors it is clear that there are important differences. While in the private sector the treatment cost per month was as high as US\$23.64, in the public sector it was only US\$4.17, almost six times less the price in the private sector.

Recently, important changes have been approved to the general health law in Mexico (1997), some of them affecting the generic market. These changes should allow policymakers to design strategies to define a real generic market and establish rules and regulations for it. One first step is to include the generic names on all prescriptions, and companies should write the generic name in big letters on their products. These regulations should be disseminated among the health professionals. Further modifications of the law should include the obligation of a professional pharmacist to be present at all times in pharmacies.

Thus, there is a need to improve medical education and training by increasing scientific knowledge about the equivalencies of different brand-names and information on the comparative cost of products. The government should also

guarantee quality control and bioequivalency of drugs in order to give physicians confidence in them not based only on brand-names but on scientific facts. Then, drug substitutions will be more acceptable to physicians and to the patients. Patients should receive more information from physicians and from pharmacists.

The government, educational institutions and health professionals should write newsletters to physicians containing relevant scientific information about new products and drug therapies in order to be sure they can make the right choices.

Consumers on the other hand, have very little access to information about alternatives and cannot make an informed decision about changing the doctor's prescription. Given that generic substitution is not mandatory in Mexico, and in fact the generic market is incipient, there is a need to strengthen consumer organizations which will help improve access to unbiased information about drugs.

The case of ACEIs in Mexico demonstrates the already wide range of prices available in the private market and points to options that will decrease the cost burden of treatment by developing policies that will make information about costs, equivalencies and substitution easily available to physicians and patients. It also demonstrates that something is wrong with information dissemination as was already mentioned.

CONCLUSIONS

Analysis of ACEI drugs in Mexico corroborates the nature of the pharmaceutical market, where despite competition, through prices and alternative drugs, the first marketed brand-name product maintains a predominant role through time. In this case, an innovator continues to lead well beyond the patent life.

The use trends presented are consistent with non-published surveys indicating increased drug therapy of hypertension since the introduction of Capotena up to the present. The wholesale ACEI prices per package have constantly increased since the introduction of Capotena up to date.

As shown in this study, the ACEI analogs have gained an important position in the Mexican antihypertensive private market, largely at the expense of the older, cheaper agents (diuretics and β -blockers) without offering vastly superior efficacy or tolerability .

The Mexican government should also regulate and rationalize the private sector by intervening in price setting, by disseminating scientific information and by regulating irresponsible self-medication and prescribing and avoiding non-rational drug use or substitution.

The Mexican government and policymakers should answer the following question: why are prices of ACEIs after more than 15 years still higher than when the first product was introduced?

In synthesis, the market for pharmaceuticals is not a perfect market or in fact, might be two separate markets, for branded, and generic products, as it appears that the generics compete against each other only and they do not impact branded product sales.

We acknowledge that the use of secondary data is not always the best approach for drawing definitive conclusions about market level phenomena since several other factors may have led to the current market shares.

REFERENCES

- 1.-World Health Organization, Hypertension control: report of a WHO expert committee. WHO technical report series, No. 862, 1996.
- 2.- Eldelson JT. Weinstein MC. et al. Long-term Cost-effectiveness of Various Initial Monotherapies for Mild to Moderate Hypertension. JAMA 1990; 263(3):407-413.
3. Nichol MB. Margolies JE. et al. Treatment Approaches to Hypertension. Ann Pharmacother 1997; 31(2):154-159
4. Secretaria de Salud de México (SSa). "Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas". Secretaria de Salud. Mexico D.F., Mexico, 1993.
5. Testa MA. Anderson RB. et al. Quality of Life and Hypertensive Therapy in Men, A Comparison of Captopril with Enalapril. N Engl J Med 1993; 328:907-13.
6. Anon. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. International Pharmacy Journal 1994; 8 (2):58-62.
7. Scrip Report. Hypertension: Therapeutic Advances and Market Opportunities (BS 888). PJB Publications. Ltd., 1997.
8. Salvetti A. Newer ACE Inhibitors, A Look at the Future. Drugs 1990; 40(6):800-828.
9. Brogden RN. Todd PA. and Sorkin EM. Captopril, An Update of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Hypertension and Congestive Heart Failure. Drugs 1988; 36:540-600.
10. An ACE Inhibitors after A Myocardial Infarction. The Medical Letter 1994; 36(Issue 928):69-71.
11. Drugs for Hypertension. The Medical Letter 1993; 35 (Issue 899):55-60.

12. Drugs for Hypertension. The Medical Letter 1995; 37(Issue 949):45-50
13. Diuretics and Cardiovasculars. In: Dennis J. Cada, Executive Editor, 44th-53th eds. Drug Facts and Comparisons: Published by Facts and Comparisons, St. Louis, Missouri , 1990-1999:631-1001
14. Todd P.A. Goa K.L. Enalapril, A Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Use in Hypertension. Drugs 1992; 43(3):346-381.
15. Deget F. Brogden R.N. Cilazapril, A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Cardiovascular Diseases. Drugs 1991; 41(5):799-820.
16. Lancaster SG. Todd PA. Lisinopril, A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Hypertension and Congestive Heart Failure. Drugs 1988; 35:646-669.
17. Murdoch D. McTavish D. Fosinopril, A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Essential Hypertension. Drugs 1992; 43(1):123-140.
18. Todd PA. Benfield P. Ramipril, A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Cardiovascular Disorders. Drugs 1990; 39 (1):110-135.
19. Wadworth AN. Brogden RN. Quinapril, A Review of its Pharmacological Properties, and Therapeutic Efficacy in Cardiovascular Disorders. Drugs 1991; 41(3)378-399.
20. Drugs for Chronic Heart Failure. The Medical Letter 1993; 35:40-42.

21. Israili ZH. Hall WD. Cough and Angioneurotic Edema Associated with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Therapy, A Review of the Literature and Pathophysiology. *Annals of Internal Medicine* 1992; 117:234-242.
22. Hernández P. Zurita B. Ramírez R. Álvarez F. Cruz C. Las cuentas nacionales de salud. In: Frenk J. ed. *Observatorio de la salud*; México D.F.; Fundación Mexicana para la Salud. 1997:119-143.
23. Kravzov J. Altagracia M. Changes in the Mexican Essential Drug List. *J of Soc Adm Pharm*, 1994; 11(3):153-159.
24. International Marketing Services. Mexico 1982-1994.
25. Su Aguilar J. *Concurso Consolidado de Medicamentos del Sector Salud*. Mexico D.F.: January-December 1982-1996.
26. Capellà D. Descriptive tools and analysis. In: Dukes M.N.G. ed. *Drug Utilization Studies: Methods and Uses*. WHO Regional Publications, European Series No. 45, 1993:55-78.
27. Capellà D. Laporte J.R. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. In: Laporte J.R. ed. 2nd ed. *Principios de epidemiología del medicamento*. Masson-Salvat Medicina, Barcelona, España, 1993:67-87.
28. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM)*, 40th edition. Mexico D. F., Mexico. 1996.
29. National Prescription Audit, Mexico 1988-1996.
30. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Drug Evaluations Annual* 1993. Chicago, USA: American Medical Association, pp. 547-558.

31. Lechat P. Antihypertensive Drugs. In: Monson P., Principles of Pharmacology. New York. Chapman and Hall Press, 1995:529-560.
32. Garrison JC. Peach MJ. Renin and Angiotensin. In: Goodman and Gilman's. Rall TW eds. 8th ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York, Pergamon Press, 1990: 784-813.
33. Philipp T. Anlauf M. Distler A. Holzgreve H. Michaelis J. Wellek S. On behalf of the HANE Trial Research Group. Randomized double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. The British Medical Journal, 1997, 315:154-159.
- 34.-Antihypertensive Drugs, Diuretics and betablockers are the best assessed. Prescrire International 1999; 8:90-91.
35. Croog SH. et. al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N Engl J Med 1986; 314:1657-1664.
36. Duhau E. El marco de análisis de las políticas sociales y urbanas. In: Schteingart M., Coordinator, eds. Pobreza, condiciones de vida y salud en la Ciudad de México:. México D.F.: Colegio de Mexico Press, 1997:61-91.

The ACEI analogs in the private and public sectors (in value and units).

	Private sector				Public sector			
	1996 Value US\$+000	%	1996 Units +000	%	1996 Value US\$+000	%	1996 Units +000	%
Total pharm. Market	2,736,145	100.0	834,044.7	100.0	405,216.9	100.0	288,470	100.0
Total Market of ACEIs	49,250	1.8	5004.2	0.6	-	-	-	-
Total Market of ACEIs as single entity	38,306	1.4	4170.2	0.5	5,267.8	1.3	4,038.5	1.4
Total Market of ACEIs as drug combination	10,944	0.4	834.0	0.1	-	-	-	-

No drug combination or brand names in the ACEIs public market

Table 1

ACE INHIBITOR AGENTS IN THE MEXICAN PRIVATE MARKET IN 1996

Nº	PRODUCTS		LABORATORY	INTRODUCTION	%	%
	CHEMICAL ENTITY	BRAND NAMES		DATE	VALUE	UNIT
1	CAPTOPRIL	CAPOTENA	SQUIB (S.Q.B)	9 - 82	22.2	22.0
2	ENALAPRIL	RENITEC	MERCK (M.S.D)	4 - 86	27.6	21.3
3	LISINOPRIL	ZESTRIL	ZENECA (ZNC)	4 - 88	13.5	15.1
4	LISINOPRIL	PRINIVIL	MERCK (M.S.D.)	4 - 88	12.3	10.4
5	ENALAPRIL	GLIOTEN	ARMSTRONG (AMS)	7 - 90	1.3	2.3
6	CAPTOPRIL	ECAPRESAN	MEAD JOHNSON (M.J.)	2 - 91	0.5	0.5
7	CAPTOPRIL	ECATEN	FUSTERY (FUS) *	2 - 91	0.7	0.9
8	QUINALAPRIL	ACUPRIL	PARKE-DAVIS (P.D.)	5 - 91	3.6	4.3
9	CILAZAPRIL	INHIBACE	ROCHE (ROC)	7 - 91	2.6	2.7
10	ENALAPRIL	ENALADIL	SIEGFRIED (SIE) *	9 - 91	1.4	3.0
11	BENAZEPRIL	LOTENSIN	CIBA-GEIGY (C/G)	10 - 91	1.3	1.5
12	CAPTOPRIL	CARDIPRIL	LIOMONT (LIO) *	10 - 91	0.6	1.0
13	FOSINOPRIL	MONOPRIL	MEAD JOHNSON (M.J.)	10 - 92	2.8	3.6
14	RAMIPRIL	TRITACE	HOECHST (HOE)	11 - 92	6.1	7.0
15	RAMIPRIL	RAMACE	ASTRA (ATR)	8 - 94	1.5	1.8
16	CAPTOPRIL	CAPTRAL	SILANES (SLN) *	8 - 94	1.6	1.6
17	CAPTOPRIL	ECAPRIL	PROMECO (PRO)	9 - 90	0.6	0.9
18	CAPTOPRIL	ATRISOL	Q y FARMACIA (QyF) *	-	N.D.	N.D.
19	CAPTOPRIL	CRYOPIL	CRYOPHARMA (CRYO) *	-	N.D.	N.D.
20	CAPTOPRIL	KENOLAN	KENDRICK (KEN) *	-	N.D.	N.D.
21	CAPTOPRIL	LENPRYL	GALEN (GAL) *	-	N.D.	N.D.
22	CAPTOPRIL	PRECAPTIL	TECNOFARMA (TECN) *	-	N.D.	N.D.
23	ENALAPRIL	PULSOL	GALEN *	-	N.D.	N.D.

* = Mexican laboratories, N.D. = No data.

Table 2

**EVOLUTION OF THE MARKET SHARE OF THE ANTIHYPERTENSIVE AGENTS
IN THE MEXICAN PRIVATE SECTOR
% OF THE TOTAL ANTIHYPERTENSIVE MARKET VALUE
(U.S. Dollars + 000)**

	1986	%	1987	%	1988	%	1989	%	1990	%	1991	%	1992	%	1993	%	1994	%	1995	%	1996	%
Diuretic	5,159	32.7	5,248	26.3	5,439	17.3	5,630	13.4	5,778	11.2	6,316	9.6	7,551	8.7	9,210	8.4	11,032	8.8	8,092	8.3	9,719	10.5
β-Blocking Agents	5,521	34.9	6,993	35	13,331	42.4	14,777	35.2	15,212	29.6	16,794	25.5	19,429	22.5	22,556	20.5	23,927	19.1	18,066	18.4	13,485	14.1
Ca Antagonists	4,001	25.3	5,165	25.8	6,185	19.7	8,243	19.7	11,006	21.4	15,707	23.9	22,078	25.6	27,556	25.1	32,838	26.3	26,868	27.4	31,099	33.5
ACE Inhibitors	1,121.7	7.1	2,582	12.9	6,465	20.6	13,274	31.7	19,440	37.8	27,002	41.0	37,278	43.2	50,469	46.0	57,202	45.8	44,985	45.9	38,306	41.3
TOTALS	15,802.7	100	19,988	100	31,420	100	41,924	100	51,436	100	65,839	100	86,336	100	109,791	100	124,999	100	98,011	100	92,609	100

Only single-entity drugs are considered.

Table 3

**PERCENTAGE OF MARKET SHARE OF THE MAIN ACE INHIBITORS INTRODUCED
TO THE MEXICAN PRIVATE MARKET, BY BRAND NAMES
FINANCIAL DEVELOPMENT 1986 – 1996**

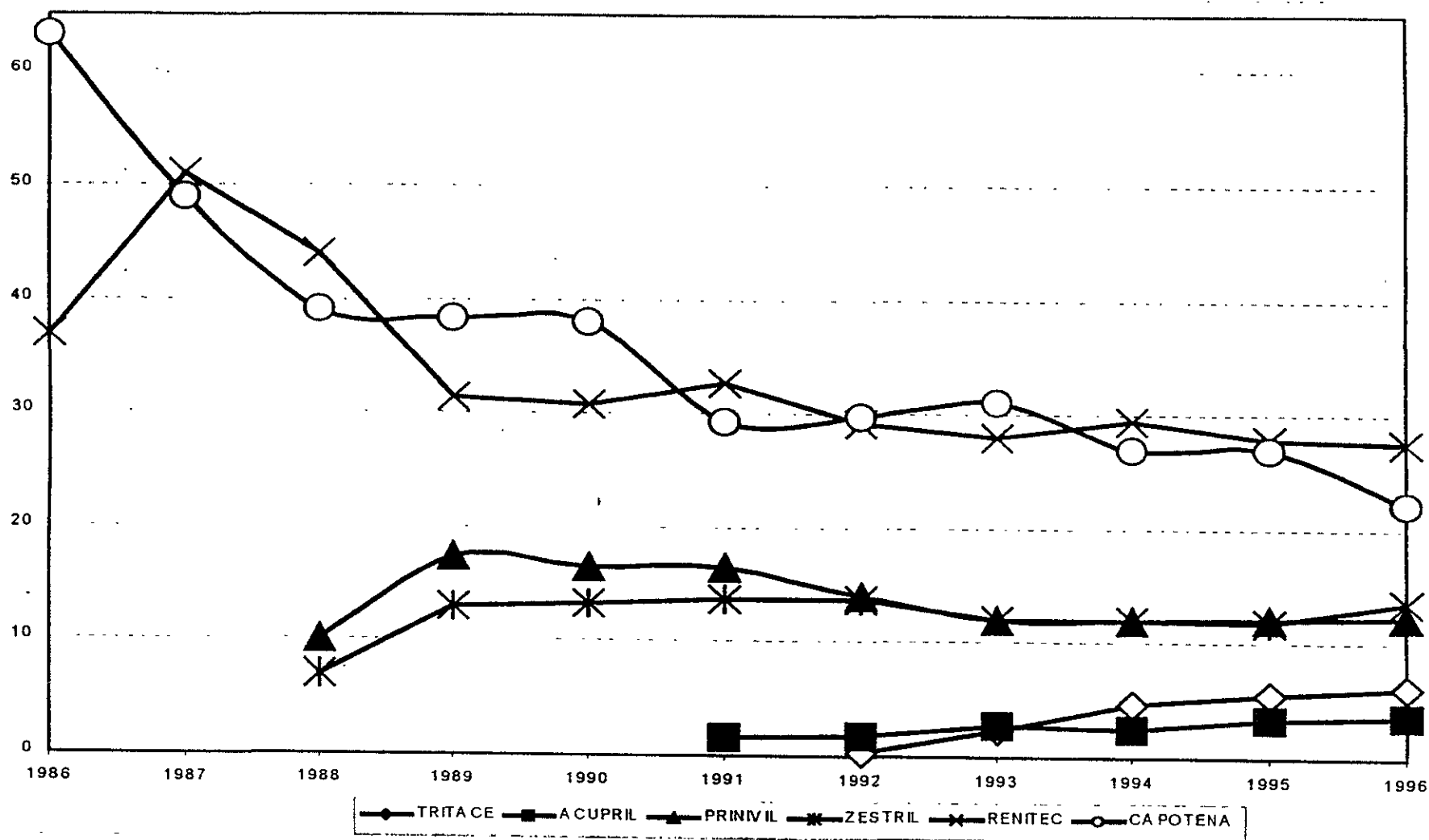


Figure 1

SALES PERCENTAGE OF ACE INHIBITORS IN THE MEXICAN PRIVATE MARKET BY CHEMICAL ENTITIES 1982 - 1996

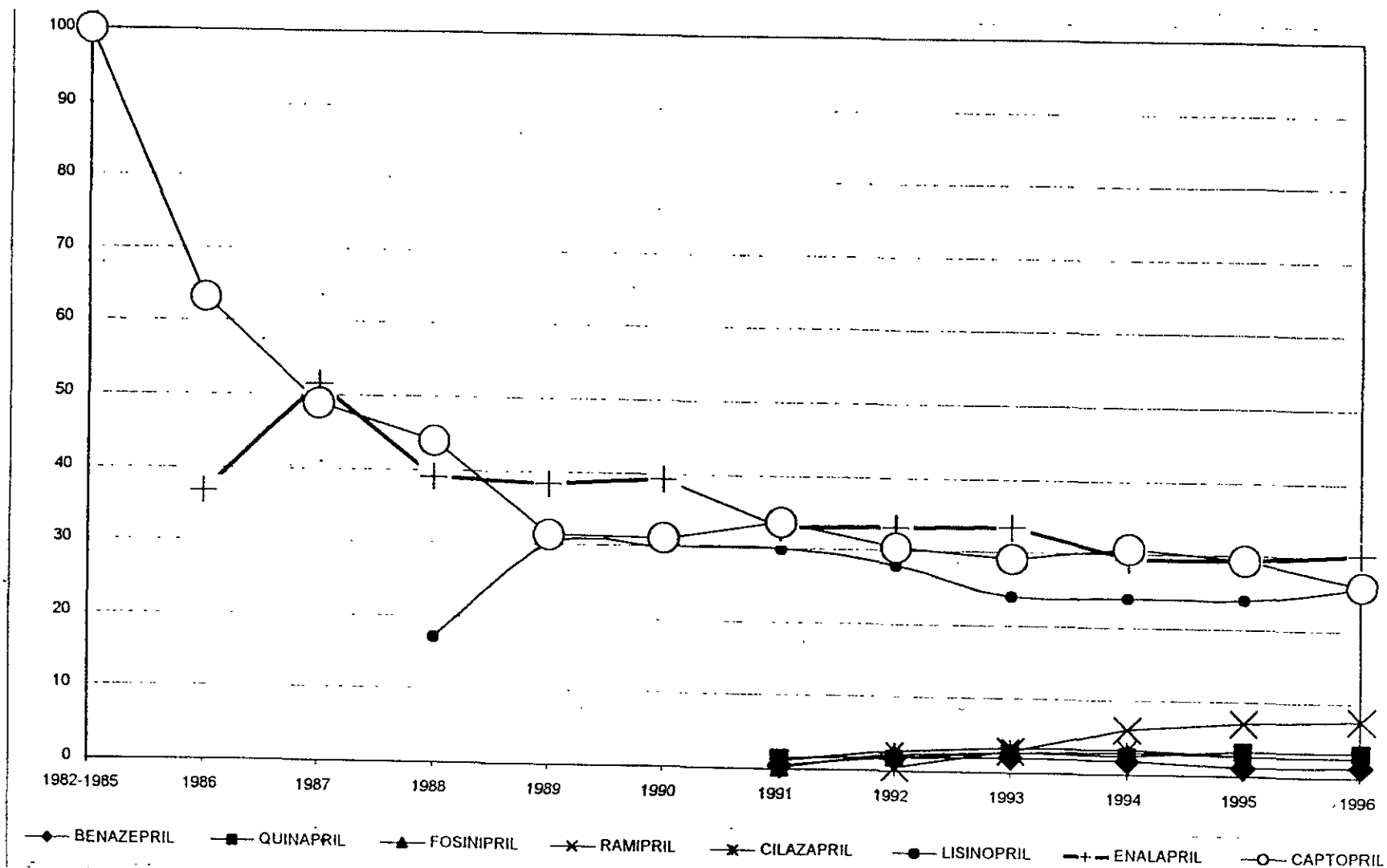


Figure 2

PERCENTAGE OF CAPTOPRIL AND ENALAPRIL IN THE MEXICAN PUBLIC SECTOR ANTIHYPERTENSIVE AGENTS PURCHASE

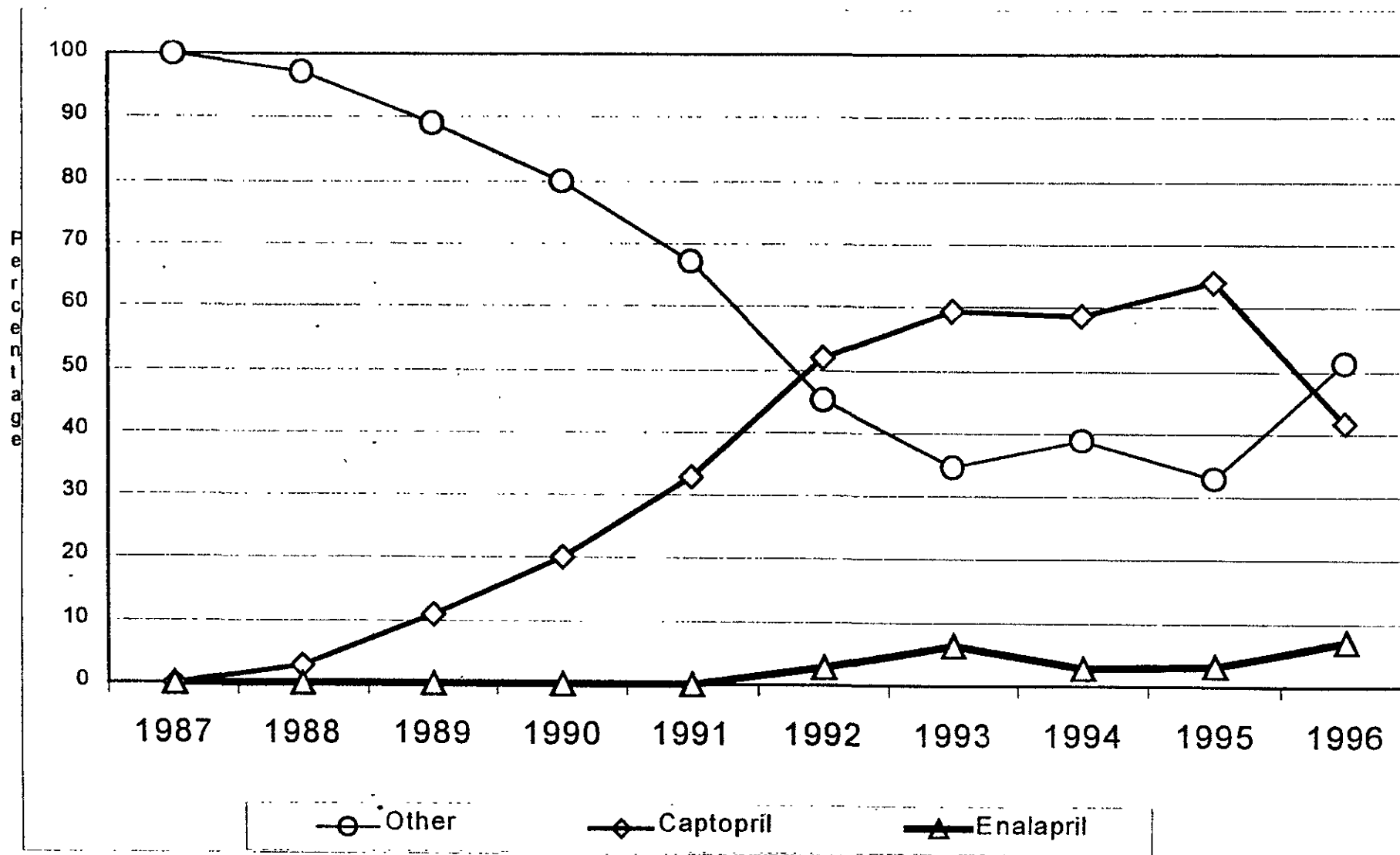


Figure 3

Journal of
**Social and Administrative
Pharmacy**

Vol. 11, No. 3, 1994



JSAP

J Soc Adm Pharm

Editor-in-Chief:

LARS-ENAR FRYKLOF
Swedish Pharmaceutical Press,
P O Box 1136
S-111 81 Stockholm, Sweden

Advisory editorial board:

ANDRE ARCHAMBAULT, Montreal, Canada
ALBERT BAKKER, Utrecht, The Netherlands
BILL McCORMICK, Houston, TX, USA
HANNES ENLUND, Kuopio, Finland
EBBA HOLME HANSEN, Copenhagen,
Denmark

CHARLES D. HEPLER, Gainesville, FL, USA
DAG ISACSON, Uppsala, Sweden
BJÖRN LINDGREN, Malmö, Sweden
HENRI R. MANASSE, Jr., Iowa City, IO, USA
PETER R. NOYCE, Manchester, UK
LOUIS ROLLER, Parkeville, Victoria,
Australia

MARION SCHAEFER, Berlin, Germany
MICKEY SMITH, University, MS, USA
JAN SOLICH, Hradec Kralové,
Czech Republik

ALBERT I. WERTHEIMER, Glen Allen, VA,
USA

Publishing office:

KERSTIN HEINEMAN
Swedish Pharmaceutical Press,
P O Box 1136,
S-111 81 Stockholm, Sweden
Tel. - 46 8 24 50 80
Fax. - 46 8 14 95 80
Visits, Wallingatan 26A, Stockholm

Language editor:

PAMELA ZACHARIAS

Subscription:

Vol 11 (1994) SEK 470:-
in the Nordic countries SEK 370:-
Single Copy SEK 160:-
Back issues available
at a reduced price

Subscription Address:

JSAP
P O Box 1136,
S-111 81 Stockholm, Sweden

The Journal of Social and Administrative Pharmacy (JSAP) is a quarterly journal designed to cover fundamental aspects of the practice of pharmacy whether in pharmacies, industry, universities or administration. Published by Swedish Pharmaceutical Press, a subdivision of the Swedish Pharmaceutical Society.

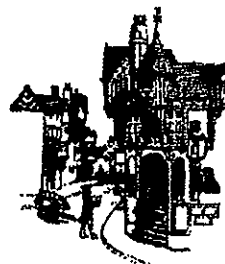
This journal will embrace all aspects of research in the field of Social and Administrative Pharmacy. It will include original scientific reports as well as comprehensive review articles. Letters to the Editor and reports from important meetings are also welcome. Manuscripts are subject to review by independent referees, as well as by the editor.

Among the topics covered are:

- the pharmaceutical profession and its role in the health care system
- the structure and functioning of the drug supply system
- social and behavioural aspects of drug prescribing, consumer drug use (incl. self-medication) and drug misuse
- drug utilization studies
- pharmaceutical economics
- the sociology of pharmacy practice, pharmaceutical education, drug research and development, the pharmaceutical industry
- drug information and counselling
- ethical issues in pharmacy practice
- the processes of public opinion creating policy-making and legislation in the drug field
- administrative aids and organizational development in pharmacy practice
- historical developments and futurological forecasts of the preceding topics

Abstracted by Current Contents, Health Services Administration; Excerpta Medica; International Pharmaceutical Abstracts; Sociological Abstracts; Social Welfare, Social Planning Policy & Social Development.

Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, Sweden
AB REALTRYCK STOCKHOLM '994
ISSN 0281-0662



**The
Haworth
Press, Inc.**

April 16, 1999

Ms. Marina Altagracia
Calzada del Hueso #160, Depto. 601-A
Condominios "Fuentes de Coyoacan"
Colonia ExHacienda de Coapa, Mexico D.F.
Mexico, c.p. 14200, Delegacion Coyoacan

MICKEY SMITH, PhD, Executive Editor
Pharmaceutical Products Press
an imprint of The Haworth Press, Inc.

Research Professor, Health Services Research Division
Research Institute of Pharmaceutical Sciences
School of Pharmacy, University of Mississippi
University, Mississippi 38677
(601) 232-7262

Editor,
Haworth Pharmaceutical Sciences
Journal of Pharmaceutical Marketing & Management
Journal of Research in Pharmaceutical Economics
Journal of Pharmaceutical Products Marketing

Dear Ms. Altagracia:

I am pleased to accept your revised manuscript entitled "Technical Trajectories and QWERTY Methodology: An Application for Pharmaceutical Innovations" for publication in the *Journal of Research in Pharmaceutical Economics*. It is scheduled to appear in Vol. 10, No. 1.

To speed our production process, please send a copy of your paper on disk (formatted for MS-DOS compatible computers). We prefer that the file be in WordPerfect Suite 8 for Windows format, but a file in another version of WordPerfect or in a DOS format is also acceptable. It is *not* necessary that any figures or tables be submitted on disk; these should be submitted in camera-ready (as-is) form.

Thanks for your interest in the journal.

Sincerely,

Mickey C. Smith, Ph.D.
Editor

MCS/jaf

Ref.: 980424ER

TECHNICAL TRAJECTORIES AND QWERTY METHODOLOGY: AN APPLICATION FOR PHARMACEUTICAL INNOVATIONS

ABSTRACT:

Hypertension characterizes itself as being a problem that has a social component and a biological one. The history of the biological solutions is viewed as an increasing effort in research activities and an increasing number of new products have been introduced in the pharmaceutical market and adopted as usual therapies. This article will analyze each of the main innovations in the treatment of moderate arterial hypertension and their competitive interrelationships using a conceptual frame based on the recent theory of innovation. These innovations compete with each other for a market, similar to what happens with other areas and products. The concept of trajectory and the analysis of the competition process among them, has not previously been applied to a pharmaceutical market, offering an exciting new avenue for insurance organizations, governmental health agencies, provider groups and manufacturers to analyze trends and events in an organized and consistent framework. Learning by using, pharmacological interrelatedness and pharma-institutional networks are the main analytical tools utilized to explain the competing processes among the different trajectories considered.

Keywords: hypertension, drug treatment, innovations, trajectories, interrelatedness.

**TECHNICAL TRAJECTORIES AND QWERTY METHODOLOGY:
AN APPLICATION FOR PHARMACEUTICAL INNOVATIONS**

Marina Altagracia ¹; Mario Cimoli; Jaime Kravzov; Rafael Castillo; Ofelia Espejo;
and Albert I. Wertheimer

ABSTRACT:

Hypertension characterizes itself as being a problem that has a social component and a biological one. The history of the biological solutions is viewed as an increasing effort in research activities and an increasing number of new products have been introduced in the pharmaceutical market and adopted as usual therapies. This article will analyze each of the main innovations in the treatment of moderate arterial hypertension and their competitive interrelationships using a conceptual frame based on the recent theory of innovation. These innovations compete with each other for a market, similar to what happens with other areas and products. The concept of trajectory and the analysis of the competition process among them, has not previously been applied to a pharmaceutical market, offering an exciting new avenue for insurance organizations, governmental health agencies, provider groups and manufacturers to analyze trends and events in an organized and consistent framework. Learning by using, pharmacological interrelatedness and pharma-institutional networks are the main analytical tools utilized to explain the competing processes among the different trajectories considered.

Keywords: hypertension, drug treatment, innovations, trajectories, interrelatedness.

¹ Marina Altagracia is a doctoral candidate and professor of Universidad Autonoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), Mario Cimoli, Ph.D., is professor of Venice University and invited professor of UAM-X., Mexico. Jaime Kravzov Doctor Honoris Causa of Puebla University, is professor of UAM-X. Rafael Castillo, Ph.D. is professor of Universidad Nacional Autónoma de Mexico (UNAM). Ofelia Espejo, Ph.D. is professor of UNAM and Albert I. Wertheimer, Ph.D. is professor of Temple University.

TECHNICAL TRAJECTORIES AND QWERTY METHODOLOGY: AN APPLICATION FOR PHARMACEUTICAL INNOVATIONS

I.Introduction

The recent historic evolution shows us that the hypertension problem is an increasing one, and that it affects society in an important way. Hypertension characterizes itself as being a problem that has a social component and a biological one. The Social Sciences have tried to give a solution to the first component. For the second component, basic research and the pharmaceutical industry have searched for solutions to the problem with different medicines.

The history of biological solutions is viewed as an increasing effort in research activities and an increasing number of new products have been introduced in the pharmaceutical market and adopted as usual therapies. The big pharmaceutical laboratories that carry out research and development (R&D) dedicate much of their efforts to produce antihypertensive drugs, and other laboratories, not as big, have entered this market in the last decade.

The final stage of the logical sequence from science to production, when in the case of product innovations (me too's or analogs) a commodity is produced and sold: at this final stage markets operate again as selective environments. It must be noted that this "final selection" has a different nature from the previous stages. In the technological paths some kind of economic indicators were operating as priority directing devices, among a large number of possible technological choices. Here the market operates ex-post as a selecting device, generally among a range of products already determined by the broad technology patterns chosen on the supply side.

Particularly, it is seen that in the last fifty years, many new synthetic products (active substances) have been introduced in the market and each one was conceived and presented as an innovation. In this field, innovations compete with each other for a market, as what happens with other areas and products. Consider for example: the motor carriage could be powered by steam, gasoline or electric synthesis, the methods for solar and nuclear energy production, the evolution of the keyboard set up in a typewriter (**Qwerty**), the competition in the electronics area between the valve, the transistor and the recent integrated circuits (1-3).

This article will analyze each of the main drug innovations in the treatment of mild to moderate arterial hypertension and their competitive interrelationships using a conceptual frame based on the recent theory of innovation. Particularly, the rationality of this work is mainly based on two elements: a) the assumption that the innovative set of drugs that share a major mode of action (antihypertensive drug class) can be represented as different trajectories that compete against each other for a market, and b) the role played by markets and by different mechanisms as learning by using, scale economics, technological interrelatedness and institutional networks.

In order to accommodate the different innovations into the different solutions offered, the concepts of paradigms and technologic trajectories are used in connection with pharmaceutical products (4-5). These concepts already introduced, in the context of industrial economy studies, will allow us to analyze the different innovative active principles as trajectories that compete for an adopter's market. The case of these pharmacological innovations that will be considered will be referred to Mexico. In this particular country there is a pharmaceutical market where the prescription is not needed to obtain most of the medicines and where self medication is abundant. In this sense, once registered at the Health

Department (Secretariat), these innovations compete almost freely against each other. The result of the freedom of choice when acquiring one pharmaceutical or another does not necessarily mean that the pharmaceutical that dominates the market is the most efficient in therapeutic (technological) terms..

When a new economic possibility comes along, usually there are several ways to carry it through. In modern times, nuclear power can be generated by light -water, or gas-cooled, or heavy-water, or sodium-cooled reactors. Solar energy can be generated by crystalline-silicon or amorphous-silicon technologies. Hypertension can be controlled by pharmacological or non-pharmacological treatment. A pharmacological treatment can be using synthetic drugs with a major diuretic mode of action or with other synthetic drugs that have a different mode of action like vasodilators, calcium channel blockers, etc. In each case we can think of these methods or technologies as “competing “ for a “market” of adopters (6).

In this context, there will be an attempt to pinpoint which factors and in what way they contribute in explaining the competition between the different trajectories (5). Particularly, learning by using, scale economics production, technological interrelationships, network externalities and informational increasing returns can be found and defined in the pharmacoeconomic field. In general, these sources can be explicitly defined as follows:

Learning by using (7). “Often the more a technology is adopted the more it is used and the more is learned about it, therefore the more it is developed and improved. A new airliner design, like the DC-8, for example, gains considerably in payload, passenger capacity, engine efficiency and aerodynamics, as it achieves actual airline adoption and use”

Scale economics production. Often, where a technology is embodied in a product, like the polaroid technology, the cost of the product falls as increased numbers of units of it are produced. Thus the technology can become more attractive in price, as adoption increases.

Technological interrelatedness (8). Often, as a technology becomes more adopted, a number of other sub-technologies and products become part of its infrastructure. For example, gasoline technology has a huge infrastructure of refineries, filling stations, and auto parts firms that rely on it. This puts it at an advantage in the sense that other technologies , if less adopted, may lack the requisite infrastructure or may require a partial dismantling of the more widespread technology's in place infrastructure". **Network externalities** (9). Often a technology offers advantages to "going along" with other adopters of it – to belonging to a network of users. The video VHS format is an example. The more other users there are, the more likely it is that the VHS adopter benefits from a greater availability and variety of VHS-recorded products. **Informational increasing returns**. Often, a technology that is more adopted enjoys the advantage of being known and better understood. For the risk-averse, adopting it becomes more attractive if its use is more widespread. Of course, with any particular technology, several of these benefits to increase adoption may be mixed in and present together. Rarely, do we have a pure source of increasing returns from adoption" (6).

II.-Hypertension: a social problem and its pharmaceutical solutions.

Worldwide, hypertension is a major public health problem and it is the leading risk factor of premature death and disability, hypertension is the most common cardiovascular disease (10, 11). The individual cost of drug treatment can compromise the household economy of the patient and the costs are extremely varied between types and categories of pharmaceuticals, registered trademarks and generics.

According to the National Poll of Chronic Diseases in Mexico (1993), the prevalence of hypertension is 24.6%. The distribution of hypertension considering age group, and eliminating those from 20-29, the prevalence of those from 30 to 69 years of age increase

29.1%, and following the same process the prevalence increases from 39% to 45% for the age group from 40 to 69 and from 50 to 69, respectively. Total population of Mexico is approximately 80 million (12).

One of the earliest strategies for the management of hypertension was to alter ionic sodium balance by restriction of salt in the diet. Pharmacological alteration of ionic sodium balance became practical in the 1950s with the development of the orally active thiazide diuretics (10). In 1957, Merck patented chlorothiazide, which was the first synthetic antihypertensive, and in 1962, hydrochlorthiazide (13). These medicines constitute an important contribution for the pharmacological treatment of hypertension, and mark the beginning of such therapy. Diuretic agents, perhaps, constitute the single greatest contributions to the drug therapy of hypertension.

Antihypertensive drugs can be classified according to their sites and mechanism of action. As arterial pressure is the product of cardiac output and peripheral vascular resistance, it can be lowered by actions of drugs on either the peripheral resistance or the cardiac output or both. Thanks to the existence, or supposition, of different mechanisms of action, a great variety of antihypertensive medicines have been developed. The exact mechanism of action is not fully understood and that is true even for old and useful medicines, like the diuretics (10).

In the 1960s, several major categories or classes of antihypertensive agents were introduced (patented and approved) into clinical practice, including antiadrenergic agents (peripheral neuronal inhibitors) and the vasodilators (14-16). Examples of these two categories are methyldopa and hydralazine, respectively.

In the last two decades (1980-1997), insights into the pathophysiology of hypertension have

been provided by agents like the calcium channel blockers and the angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE) (11,15-16). The prototype molecules in these categories are: verapamil, nifedipine and diltiazem (as calcium antagonists) and captopril (ACE inhibitors). Since then, a great variety of calcium channel blockers and ACE inhibitor agents have been developed, approved and clinically used for the treatment of hypertension (17).

Basic research continues and the pharmaceutical industry is still searching for the optimum medical solution. Drugs that have efficacy as monotherapy in more than 50% of all patients, give 24-hours blood pressure control during all activities, require once-daily dosing, have good tolerance, have favorable biochemical and metabolite effects, reduce all end-organ damage, have a record of good compliance with drug regimes and have a low incidence of side effects and give good quality of life.

If we relate the pharmaceutical companies' investment in R&D and the development of antihypertensive medicines, we see that Roche, Merck, Ciba, Pfizer and Upjohn have patented many of them for the pharmacological treatment of the sickness. Since the 50's through today, these companies and their products are the leaders in the national and international markets. The three companies with the highest investment in research and development in the last years, are Glaxo-Wellcome with \$1.9 billion dollars in 1996, Ciba/Sandoz \$1.7 billions and Roche with \$1.6 billion, followed by Merck, Pfizer and Upjohn (18).

Each one of the new active substances is considered an innovation. The idea here is that by studying how each one of the categories or therapeutic classes has competed in the market, one can relate this with the solution to the problem of essential hypertension. There is also the interest to examine the competence between prototype and analog molecules.

Therapeutic groups and their active substances attack the problem and provide solutions by different action mechanisms but with the same final result (a reduction of the blood pressure), and they show a competitive dynamic between such groups and the products (active substances) which compose them.

III. Social - Technological paradigms, trajectories and economy of the Qwerty methodology.

1) The core notion, which is now needed in order to describe the evolutionary nature of innovation at a microeconomic level, is that of a technological paradigm (5). By adapting the notion of paradigm formulated by Kuhn in the philosophical sciences, Dosi (1988) defined a technological paradigm as “a pattern of solution for selected technoeconomic problems based on highly selected principles derived from the natural sciences, jointly with specific rules aimed to acquire new knowledge and safeguard it, whenever possible, against rapid diffusion to competitors” (19). Moreover “an innovative solution to a certain problem involves discovery and creation since no general algorithm can be derived from the information about the problem that generates the solution automatically”. The dependency and contingency features derive from the fact that “the solution of technological problems involves the use of information drawn from previous experience and formal knowledge, however, it also involves specific and unmodified capabilities on the part of the inventors” (19), therefore, the outcome of the search process will be determined by the history of the inventor, by the available formal knowledge and by the inventor’s capability.

2) Paradigms generally also define basic models of artifacts and systems, which over time are progressively modified and improved. These basic artifacts can also be described in terms of some fundamental technological and economic characteristics. For example, in the case of the airplane, these basic attributes are described not only and obviously in terms of inputs and

the production costs, but also on the basis of some salient technological features such as wing-load, take-off weight, speed, distance it can cover, etc. What is interesting is that technical progress seems to display patterns and invariance in terms of these product characteristics. Similar examples of technological invariance can be found in semiconductors, agricultural equipment, automobiles and a few other micro technological studies.

Paradigms are generally embodied in larger technological systems and in even bigger economic-wide systems of production and innovation. These evolutionary characteristics of the process of technical change are seen in a complementary perspective as responsible for the occurrence of what has been called "lock-in by historical events". This concept suggests a view of the process of selection and adoption of technologies dominated by path-dependency, unpredictability, inflexibility (the more widespread the adoption of a particular technology, the fewer the chances for another of being adopted) and possible selection of inferior technologies (as an example of the latter is the adoption of light-water reactors instead of gas-cooled reactors, which are now considered inferior). Several implications are derived from the lock-in approach, among which the fact that the history of an innovation and its interplay with the phenomena as learning by using, network externalities, scale of productions, informational increasing returns and technological interrelatedness are very important for the understanding of competition with other technologies and if adoptions displace or preclude adoptions of its rivals (1,3, 20-21).

In this field, it is understood that essential arterial hypertension is a social-technological problem, and it is defined as that which is higher than 140/90 millimeters of mercury systolic and diastolic, respectively. Here, the normal blood pressure is considered equal or lower than 140/90 millimeters of mercury. Patients with arterial pressure between 90 and 104 are considered to have mild hypertension, and from 105 to 114 with moderate hypertension (10).

On such a context, we are going to introduce the concept of the social-technological paradigm in the medicament field. A paradigm is defined as the group of pharmacological solutions destined to respond to a social-biological problem (hypertension). In other words, they are intended for a problem that presents itself in terms of social and biological parameters, where the basic research and the pharmaco-chemical industry contribute in a substantial manner.

The concept of technological trajectories is associated with the progressive realization of the innovative opportunities associated with each paradigm, which can in principle be measured in terms of the changes in the fundamental techno-economic characteristics of artifacts and the production of process. Nelson and Winter (1982) defined as natural trajectories of technical progress those paths which contribute to shape the direction in which problem-solving activities move and which possess a momentum of their own; in this sense, a trajectory represents the normal problem solving activity determined by a paradigm (19, 22). The core ideas involved in this notion of trajectories are the following: First, each particular body of knowledge (i.e. each paradigm) shapes and constrains the rates and direction of technological change irrespective of market inducements. Second, as a consequence, one should be able to observe regularities and invariance in the pattern of technical change, which hold under different market conditions (e.g. under different relative prices and whose disruption is correlated with radical changes in knowledge bases (in paradigm)).

During the past 50 years, different specific solutions have been offered for solving the hypertension problem. Each one of these solutions presents itself as a trajectory each time. Each one of these trajectories appeared in the market as an innovation, and around each one we hope more therapeutic efficiency in hypertension treatment was built. As each one has a different and unknown physiological route, upon their appearance they were considered

important pharmacological contributions and innovations.

During this period, 5 trajectories for the treatment of essential hypertension have been identified (see Table 1). We will now describe these trajectories indicating the general biological action mechanisms for each one.

The (T_1) trajectory is of the thiazide diuretic agents, synthesized and patented in 1950 (13). The diuretics reduce the plasma volume. They block the tubular reabsorption of water and sodium and execute action on the arteriolar vascular wall. All of these drugs have similar effects in lowering blood pressure, and side effects. The thiazide-type diuretics may cause hypokalemia, hyperglycemia, rashes and other allergic reactions, sexual dysfunction, and weakness, etc (10, 23).

The (T_2) trajectory is that of the drugs with peripheral sympatholytic action (antiadrenergic agents), synthesized and patented in 1963-1967 (the first agents) (13). They diminish the cardiac frequency and expense, and reduce the activity of circulating renin and can decrease the peripheral resistance. Their action mechanism is still unclear (10). The antiadrenergic agents may cause fatigue, depression, bradycardia, congestive heart failure, bronchospasm, headache, weakness, drowsiness, etc (23).

The (T_3) trajectory is that of the vasodilator agents, patented between 1952 and 1979 (Table 1) (13). Their antihypertensive action as a medicine, is due to a vasodilator effect on the vessels and to a relaxing effect even on the vascular muscle. Vasodilators (T_3) frequently produce reflex tachycardia (10, 23).

The (T_4) trajectory is that of the Ca antagonist agents from 1987 up to today (17). They were

introduced on the market as antihypertensive agents a little after the ACE inhibitors (T5 group); the calcium channels blocking or antagonist medicines diminish the arterial pressure relaxing the even arteriolar muscle and ameliorate the peripheral vascular resistance. They diminish the transmembrane movement of calcium and consequently diminish the total quantity of it which reaches intracellular sites (10). These agents before being formally approved as antihypertensives were already used in other countries (out of the USA) for other indications.

Verapamil (T₄) and other calcium channel blockers can cause severe constipation. Diltiazem can cause dizziness, headaches, etc. Edema may be a problem with the dihydropyridines (nifedipine, nitrendipine, amlodipine, etc.) (23).

The (T5) trajectory is of the ACE inhibitor agents, captopril synthesized first in 1981 and up to today they are modifying the molecules of captopril, which continues increasing the number of analog medicines in this therapeutic class, and those which are considered as sub-trajectories in this study (subgroup of analog active substances in a trajectory, (see Table 2). It is considered that the ACE inhibitor medicines basically act through the suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system, even though there has not been described a consistent correlation between the levels of renin and the response of such medicines (10).

Cough unresponsive to medication occurs in 5% to 20% of patients treated with ACE inhibitor drugs (24). Angioedema, which may be life-threatening, occurs in 0.1% to 0.2% of patients taking ACE inhibitors and requires immediate discontinuation of the drug (25). ACE inhibitors should not be used during pregnancy because of fetal injury and death (26).

The trajectories from T1 to T5 are presented in the form of a table, indicating the mostly used medicines (active substances or biologically active molecules) in each one, the patents,

laboratories which patented and the approval date by the USA Food and Drug Administration (see again Table 1).

IV - Therapeutic Efficiency

Pharmacological treatment is reserved for the hypertensive patients for whom it is impossible to maintain blood pressure inside normal limits by non-pharmacological ways. The objective of drug therapy is to reduce the diastolic pressure to less than 90 millimeters of mercury (10).

Since 1977, the United States Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC) exists (27). This committee has prepared 6 policies to facilitate the selection of antihypertensive medicines (14, 28-31). Those recommendations are based on the effectiveness and efficiency of the medicines, and have the recognition of the respective scientific communities. This committee does not recommend drugs as individual molecules, but as therapeutic classes, understanding that the agent of the same class (trajectory, for this work) has equal or similar therapeutic actions for the treatment of mild to moderate hypertension.

The classes of drugs that the committee recommends are formed from a technological point of view of the identification of the considered trajectories. 1) the diuretics (T_1 group); antiadrenergic agents (T_2 group); 3) vasodilators (T_3 group); 4) calcium, channel antagonists (T_4 group); and 5) the ACE inhibitors (T_5 group). These categories or classes of drugs have been considered as first choice for the treatment of chronic arterial hypertension and are included in a treatment that consists of 5 stages (proposed by the JNC in 1980 and 1992, and were recently updated on their 6th report in 1997 which takes into consideration

the different levels of complexity of the treatment and the individual biological resistance to determined therapeutic classes of drugs which are recommended for combined therapy (14). In the last JNC report only diuretics and beta-blockers are considered as first-line therapies for mild to moderate hypertension.

The initial choice of antihypertensive therapy is very important, as it is likely to be effective in approximately 50 % of patients, and if no unwarranted side effects occur, it will probably be taken for years. However, if that first agent has bothersome side effects, decreasing patient compliance may result in insufficient pharmacological control.

On synthesis, all the drugs approved for treatment of hypertension in the USA are effective in lowering blood pressure and most of them are included in the above-mentioned Table 1 of the 5 existent trajectories (all oscillate in a biological efficiency range between 55-85%) (10, 14, 32). For the treatment of mild to moderate hypertension and consequently diminish the diastolic pressure in at least 10 mm of mercury with equal therapeutic efficiency. As mentioned before, only diuretics and beta-adrenergic blockers have been shown in large-scale clinical trials to decrease morbidity and mortality in patients with hypertension. ACE inhibitors, calcium channel blockers and alpha-adrenergic blockers have, however, a more favorable effect on some cardiovascular risk factors.

In special categories of patients, one drug may offer advantages over the others. The efficiency varies from one trajectory to the next when hypertension presents itself accompanied by other pathologies (co-morbidities), for such cases the JNC recommends individualized therapy for groups of patients such as: diabetics, renal deficiencies, arthritis, obese and resistant hypertensives, and/or those that depend on demographic factors (sex, age, race, etc.). Even when drugs are carefully chosen to fit individual needs, patient responses

may vary (32-33). A further consideration in drug selection is, of course, the availability and cost-effectiveness of various drugs in different geographical and socio-economic settings.

With almost any medication, it is possible to make a great number of molecular modifications that have potential possibilities of incrementing the biological activity of the compound. The opportunities that a significant improvement may arise in the analog molecules of a series are rare. This is due in part, that very few molecular action mechanisms are known and there are too many theories and hypothesis trying to explain how the medicament acts on the organism. It is also thought that chemical analog compounds can be more potent, less toxic, have a larger therapeutic index, or have other desirable characteristics (like better quality of life for the patient) (34).

As a summary, the molecular modifications done to a prototype molecule give as a result analog products that in the great majority present equal or similar therapeutic efficiency and adverse reactions for the treatment of mild to moderate hypertension. As for example, for captopril versus lisinopril, the major advantage is the once daily dose formulation of the latter.

V. Competitive trajectories among antihypertensive drugs

Table 1. shows how each of the different trajectories is integrated by different drugs that share a main mode of action and how each drug is associated with specific patents which indicates the novelty of the product. As can also be observed in Table 1., for the trajectory T₃ vasodilator agents, only one of those products (in oral presentation) is commercialized in the Mexican market; therefore this trajectory was not further considered. Table 2. Shows ACE inhibitor brand names, chemical entity, laboratory and the date of introduction of each one to the Mexican market.

Figures 1 & 2 show the evolution of each trajectory in term of both value and unit shares in the Mexican market. It has been observed that T_4 & T_5 consisting of the newer classes of drugs (calcium antagonists and ACE inhibitors) have gained a strong position in the antihypertensive market. Conversely, the older T_1 & T_2 (diuretics and beta-blockers) have been displaced or precluded by the adoption of the newer ones. As it can be observed, the newer trajectories (T_4 & T_5) have displaced the older, cheaper trajectories (T_1 & T_2). It is assumed, as mentioned before, that all five trajectories have an average efficacy as monotherapy of 50% and in that sense the process of competition among trajectories is mainly described by other sources which explain the evolution of different adoption rates for each trajectory.

In Figures 1, 2,3 and Tables 3-7 the competitive process is represented in the 5 trajectories ($T^1 - T^5$). Here the market quotas for the antihypertensives are considered, the prescription number, the annual sales of each one of the trajectories, as well as the used tablet quantities and the treatment cost per month of each drug in the 5 trajectories. A detailed analysis is elaborated for T_5 , where each one of the products that compose this trajectory is explained (Figure 4 and Table 7). In these figures the market quotas are represented of each one of the products that compose the T_5 trajectory and that demonstrate a similar efficiency for the treatment of hypertension. It is observed that there are two sub-trajectories that dominate the quotas (Capoten, Vasotec). The rest of the products maintained quotas relatively smaller during the considered time period.

At first consideration it is implied that none of the sub-trajectories that appear latter can displace, with a parity in efficiency, nor diminish drastically the weight that dominant sub-trajectories assume. The first introduced sub-trajectories maintain the market quotas and the

quantity of sales.

Competition between trajectories and different patterns of adoption arise from several sources as: learning by using, scale economics, technological interrelatedness, and institutional networks, which are identified in the Mexican market of antihypertensive drugs for the treatment of mild to moderate hypertension.

Learning by using in the trajectory: The more that a medicament is used, the more that can be learned from it and from that point to be developed, improved and new products can be introduced in the market. This is an effect that interests all hypertensives, but is extremely interesting in the case of the T_5 . As a general result, it can be observed that the number of sub-trajectories has increased and continues on that tendency. There was a lesson from the first introduced product and the rest are the result of imitations and better knowledge. As for example, captopril versus lisinopril in the Mexican market.

Scale economics in production for the trajectory: The cost diminishes because the medicament is sold on a larger scale and is more used. Here, the time limits of the patent allow a process where the product can be more competitive in its price, as its use increases. This is interesting for all the antihypertensives, and in particular for the sub-trajectories of T_5 . More generics can be obtained at a lower cost. As shown in Table 7, one of the newer ACE inhibitors in the Mexican market, Lotensin (benazepril), is the most expensive. Conversely, one of the older, Glioten (enalapril) is the cheapest.

Pharmacological Interrelatedness in the sub-trajectories: These are the different characteristics that are associated with the medicines that have the same efficiency (for example, that the medicine can be used only once, like lisinopril). Remembering that all the trajectories have the same desired effect to lower the essential arterial hypertension in the

same proportion. Still it is necessary to remember that each one of the trajectories has different adverse reactions and different costs. The data that the ACE inhibitor presents cough has a very high percentage, from 5% to 20% of the patients. It requires treatment and so, an additional cost. The diuretics produce diuresis as the name indicates, and its prolonged use can alter the electrolytic balance of the organism (salt balance in the organism) and cause nutritional disturbances.

Another element that is important is the number of doses, the times that the medicine should be taken. The non-hospitalized patient can forget to take it, or in the way the doctor indicated and get insufficient therapeutic results. Improve compliance as with the one daily dose (for example lisinopril versus captopril). Also, there are tablets on the market with irrational doses, this means that they do not appear in the scientific literature and when one buys it, the patient pays more and requires a higher number of tablets to reach the therapeutic dose. All this makes compliance worse.

None of these factors seem to have determined and explained the competitive process between the sub-trajectories. Even though learning by using can be observed, scale economics of production and technological interrelatedness there are two sub-trajectories that continue dominating the competition the T_3 .

There is a clear effect from the “prestige” of being the first innovator product and this is maintained over time. Another fundamental element to explain is why the advantages of learning by using, the scale economies and the technological interrelation explain so softly *the competition between the trajectories in the weight that assumes the prevailing pharma – institutional network in each country*. The reason why it dominates and stays stable, depends on each country’s regulations and on how the health network is organized, in terms of how

relations between people are created to initiate incentives and to propose the adoption of a medicine.

There are several factors that influence the quantity of health care consumed by an individual. One contributing factor is that the purchaser of health care products and services is not always the user. The purchaser may be state and federal governments, health insurance companies, cooperative associations, private business, unions, consumer groups, families, or individuals. Because they pay for the products and services, they have great influence on the utilization of these products and services. Patient or family budgetary constraints can place limits on how much can be spent on health care. Third-party payers can either enhance the ability of the patient to pay for health care or restrict the types or the amount of health care the patient may receive.

One factor that influences the consumption of health care is the services and commodities ordered by physicians. Even though the primary user of the health care system is the patient, the physician is the primary decision maker in the medical care system. The physician's decision can influence the quality, quantity, the type, and cost of medical care products and services utilized by the patient.

Moreover, Mexican pharmacies sell drugs with or without prescriptions. They do not keep records of the prescriptions, with the exception of controlled drugs. Conversely, by law; medicines containing psychotropic drugs similar to narcotic drugs require for their sale to the public a special prescription notebook edited by and given by the Health Ministry to the health professionals. This is one of the major causes for self-medication. The sales person is like any other sales person, who could be selling shoes or TVs. In Mexico, the pharmacist is not considered a member of the health team, and therefore, does not function as a patient

educator. Clinical pharmacy is not developed in the country, although isolated efforts have been done to organize it.

By law, the National Health System (SNS) must supply and pay the medicine. In the last years, the supply has been deficient and has not covered the number of medicines included on the Basic Panel, nor the number of patients. Many of the doctors of the SNS also attend patients in private, and there they receive information from medical visitors and of the pharmaceutical industry.

There is also distrust about generic medicines because that type of market is still not developed. The public still has more trust in branded prescription medicine. There have been errors in the quality of the generic medicines that were acquired by the government through consolidated purchases in the past.

This increases the number of users of the private pharmacy system and also gives rise to a system oriented toward auto-medication and toward a larger number of network externalities. As the number of users grow, so does the knowledge that there are other users. There will be more adoptions of the medicine, but also more adverse and secondary reactions. Automedication does not allow the control of those adverse and secondary reactions. The pharmacovigilance systems are not functioning. Self-medication promotes higher sales volume, but not necessarily better indicators of health. The expenses for medical consults diminish, but not necessarily those of hospitalization (the adverse reactions can cause sickness or death).

The role of insurance companies and of the state in promoting the adoption of medicines assumes more weight, and more links of the health network for the prescription. When the

network is not linked to insurance companies, and to the state, there is more influence of the companies and their marketing for the writing of prescriptions.

It is clear that different solutions may be presented between two extreme models. For example, it is thought that the case of a system with strong automedication, little pressure from the state and the insurance companies are the holders of the receipts. Or it can be imagined that the system is highly controlled by the state or under constant pressure from insurance companies. In all of these cases, the reasons are very different for preferring one trajectory over the others.

In Mexico, there is much self-medication, with weak public health regulation and with little pressure from the state on the prescription act and on the control of prescriptions. The legal presence of the pharmaceutical in the pharmacy and in the health network is also weak. All these elements explain the strong presence of the companies' strategies for the adoption of the medicines.

A weak presence of the State as an information source about pharmacological alternatives, a weak presence of insurance companies as selectors in terms of cost and efficiency of the medicines, a strong tendency toward self-medication, the presence of non-experts on the health network (the sales people don't know the products or their therapeutic processes) and more strategies of the pharmaceutical companies in the health network explain the competitive dynamics (and the adoption of the consumers) of the considered sub-trajectories.

Conclusions

The concept of trajectory and the analysis of the competition process among them, not previously applied to a pharmaceutical market, offer an exciting new avenue for insurance

organizations, governmental health agencies, provider groups and manufacturers to analyze trends and events in an organized and consistent framework. Learning by using, pharmacological interrelatedness and pharma-institutional network are the main analytical tools utilized to explain the competing processes among the different trajectories considered.

The impact from such a technique enables the user to evaluate the level of satisfaction with existing therapeutic options. For example, if there is widespread satisfaction with an agent, we would expect to see the vast majority of treatments employing that drug, but on the other hand, if we find a dozen different drugs being used, this is a reasonable proxy for much less than total satisfaction with any of the existing treatment modalities.

It tells a manufacturer that here is an unmet market. It tells the insurance organization to question whether any of the “not-totally-satisfactory” drugs are better than no drug at all. The no-drug option might be less costly and surely will cause fewer side effects.

Social scientists and market research persons will appreciate trajectory analysis since it helps to classify and portray behaviors, especially in the realm of new product adoptions. One can tell how strongly wedded prescribers are to existing products (loyalty) and what margin of improvement is necessary in order to generate a change in loyalty. The market research workers would be able to determine whether a new and improved product requires greater potency or lesser side effects or different taste, for example, to become a commercial success.

Moreover, there is probably a huge potential, untapped use of trajectory analysis by epidemiologists and by health planners. Patterns in disease prevalence may be monitored by use of drug consumption as a crude proxy measure. Such consumption figures would be more reliable than self-reported or provider-reported data.

Lastly, it would be a valuable exercise to compare results using this Trajectory Concept with a study using the Conventional Diffusion of Innovation construct proposed by Everett Rogers nearly 40 years ago (35). It is likely than an amalgam of these two visions/paradigms could answer questions that neither system alone is able to answer. In the Rogers' model one finds some persons labeled as early adopters, followed by the followers and then lastly, the late adopters. Are these different personality traits or do they value different aspects? Today, there is precious little explanation for some of the irrational prescribing that is so wasteful and potentially harmful. Perhaps the addition of trajectory analysis holds the key to new insight for us.

References

- 1.-David PA, Clio and the economics of QWERTY. *American Economic Review*, 1985, 75(2):332-7.
- 2.-Dosi G, Opportunities, incentives and the collective patterns of technological change. forthcoming in the *Economic Journal*, 1997.
- 3.-Arthur WB, Competing Technologies, Increasing Returns and Lock-In by Historical Events. *Economic Journal*, 1989, 99(1):116-131
- 4.- Cimoli M and Dosi G, Technological Paradigms, Patterns of Learning and Development. An Introductory Roadmap. *Journal of Evolutionary Economics*, 1995, 5(3): (working paper n..83, IIASA, Laxenburg, Austria).
- 5.-Cimoli M and Della Giusta M, The Nature of Technological Change and its Main Implications on National and Local Systems of Innovation. In P. Batten, D. Martellato, *Innovation and Regional Development*, Springer Verlag, forthcoming, 1998.
- 6.-Arthur WB, Competing technologies: an overview. *Technical Changes and Theory*. In Dosi G., Nelson R., and Soete L. (eds), London Printer, 1988:591-607.
- 7.-Rosenberg N., Inside the Black Box. *Technology and Economics*, Cambridge, Cambridge University Press, 1982.

- 8.-Frankel M., Obsolescence and technological change in a maturing economy, *American Economic Review*, 1955, 45:296-319.
- 9.-Katz M. And Shapiro C., Network externalities, competition and compatibility, *American Economic Review*, 1985, 75:424-411.
- 10.-Oates JA, Antihypertensive Agents and The Drug Therapy of Hypertension. *The Pharmacological Basis of Therapeutics: In Goodman and Gilman's, McGraw-Hill, International 9th edition, New York, USA; 1996:780-897.*
- 11.-Nichol MB, Margolies JE and Gill MA, Treatment Approaches to Hypertension. *Ann Pharmacother*, 1997, 31(2):154-9.
- 12.-Secretaria de Salud de Mexico (Ssa), Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Secretaria de Salud. Mexico D.F., Mexico, 1993.
- 13.-The Merck Index, Eleventh Edition. Rathway, Merck & Co, Inc., NJ, 1989.
- 14.-Kirby R, Hypertension: Therapeutic Advances and Market Opportunities. *Scrip Reports BS888*, PJB publications Ltd, UK, 4th September 1997:1-175.
- 15.-Hollenberg NK, Treatment of Hypertension: The Place of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in the Nineties. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 1992, 20(suppl 10):S29-S32.
- 16.-Gross TP, Wise RP and Knapp DE, Antihypertensive Drug Use, Trends in the United States From 1973 to 1985. *Hypertension*, 1989, 13(suppl 1):I-113-I-118.
- 17.-Fleckenstein A, History of calcium antagonists. *Circ Res.*, 1983, 52(suppl 1):3-16.
- 18.-Scrip Magazine, January, 1997:45-46
- 19.- Dosi G, Sources, procedures, and microeconomic effects of innovation. *Journal of Economic Literature*, 1988, 26:1120-1171.
- 20.-David PA, Path-dependence and predictability in dynamics system with local network externalities: a paradigm for historical economics. In : Foray D and Freeman C(eds) *Technology and the Wealth of Nations*, London, Printer.1993.
- 21.- Arthur WB, Ermoliev Y and Kanniovski Y, Path Dependent Processes and the

Emergence of Macro Structures. *European Journal of Operational Research*, 1987,30:294-303

22.- Nelson RR and Winter SG, *An Evolutionary Theory of Economic Change*, The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, Harvard, Mass., 1982.

23.-The Medical Letter, Drugs For Hypertension, June 25, 1993, 35(Issue 899):55-60.

24.-Israili ZH and Hall WD, Cough and Angioneurotic Edema Associated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy, A Review of the Literature and Pathophysiology, *Annals of Internal Medicine*, 1992, 117:234-242.

25.-Tumon-de-Lara et al, ACE Inhibitors and anaphytactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet*, 1992, 340(882 4):908.

26.-Brent RL and Beckman DA, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology*, 1991, 43(6):543.

27.-Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, 1977, 237(3):255-65.

28.-The 1980 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1980, 140:1280-5.

29.-The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1984, 144:1045-57.

30 -The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1988, 149:1023-38.

31.-Final report of the 1984 Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Nonpharmacological approaches to the control of high blood pressure. *Hypertension*, 1986, 8:444-67.

32.-The Medical Letter, Drugs For Hypertension, May 26. 1995, 37(Issue 949):45-50.

33.- The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood

Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). Arch Intern Med , 1993, 153:154-83.

34.-Spilker, B , Multinational Drug Companies. Issues in Drug Discovery and Development, New York, Raven Press, 1989:45-53.

35.-Rogers, E, Diffusion of Innovations, New York, Free Press, 1962.

TABLE 1.- T₁–T₆ TRAJECTORIES OF DRUGS FOR HYPERTENSION, THROUGH HISTORY

		PATENT	LABORATORY	US FDA APPROVAL DATE
T₁ Diuretic agents				
1	Chlorothiazide	US pat. 2,809, 194 & 2,937,169 (1957 & 1960)	Merck & Co.	1958
2	Bendroflumethiazide (+)	US pat. 3,265,573 (1966)	Squibb	1959
3	Hydrochlorothiazide (+)	US pat. 3,025,292 (1962)	Merck & Co.	1959
4	Hydroflumethiazide	US pat. 3,254,076 (1966)	Lövens Kemiske Fabrik	1959
5	Benzthiazide (-)	US pat. 3,440,244 (1962)	Pfizer	1960
6	Methyclothiazide	Close et al. J. Am. Soc. 82,1132 (1960)	---	1960
7	Trichlormethiazide (-)	deStevens et. al. Experientia, 16,113 (1960)	---	1960
8	Polythiazide	US pat 3,009,911 (1961)	Pfizer	1961
9	Cyclothiazide *	US pat. 3, 275, 625 (1966)	Boehringer, Ing.	1963
10	Chlorthalidone **	US pat. 3,051,904 (1962)	Ciba Geigy	1960
11	Quinethazone (-)	US pat. 2,976,289 (1961)	Cyanamid	1962
12	Metolazone	US pat. 3,380,518 (1967)	Wallace & Tieman	1974
13	Ticrynafen (-)	US pat. 3, 758,506 (1971)	C.E.R.P.H.A.	1979
14	Furosemide (+) ***	US pat. 3,058,882 (1962)	Hoechst	1966
15	Ethacrynic Acid (-)	US pat. 3,255,241 (1962)	Merck & Co	1967
16	Bumetanide (x)	US pat. 3, 806, 534 (1970)	Lövens Kemiske Fabrik	1983
17	Indapamide (-)	US pat. 3,565,911 (1969-71)	Sci. Union et Acie, Soc. Franc. Recherche Med.	1983
18	Spironolactone (+) ****	US pat. 3,013,012 (1961)	Searle	1959
19	Triamterene (+)	US pat. 3,081,230 (1963)	SK & F	1964
20	Amiloride (+)	Belg. pat. 639,386 (1964)	Merck & Co.	1981
T₂ ADRENERGIC AGENTS				
1	Methyldopa (+)	US pat. 2,868,818 (1959)	Merck & Co.	1963
2	Clonidine (+)	US pat. 3,202,660 (1965)	Boehringer Ing.	1974
3	Guanabenz (-)	Brit. Pat. 1, 019, 120 (1966)/ Ger. Pat. 1, 804, 634 (1969)	Shell/ Sandoz	1982
4	Alseroxylon **	---	---	1953
5	Cryptenamine (-)	US pat. 2,789,977 (1957)	Irwin, Neisler	1953
6	Reserpine (+)	US pat. 2,833,771 (1958)	Ciba Geigy	1953
7	Rescinnamine (+)	US pat. 2,876,228 (1959)	Pfizer	1956
8	Deserpidine (-)	US pat. 2, 982, 769 (1961)	Ciba Geigy	1957
9	Guanethidine (+)	US pat. 2,928,829 (1960)	Ciba Geigy	1960
10	Guanadrel (-)	US pat. 3,547,951 (1968)	Cutter	1983
11	Prazosin (+)***	US pat. 3,511,836 (1969)	Pfizer	1976
12	Terazosin (+)	US pat. 4,026,894 (1977)	Abbott	-
13	Doxazosin (-)	US pat. 4,188,390 (1979)	Pfizer	-
14	Urapidil (-)	US pat. 3,957,786 (1971)	Byk-Gulden	-
15	Propranolol (+) ****	US pat. 3,337,628 (1964)	ICI	1967
16	Metoprolol (+)	US pat. 3,873,600 (1971)	AB Hässle	1978
17	Nadolol (+)	US pat. 3,395,267 (1973)	Squibb	1979

18	Atenolol (+)	US pat. 3, 663, 607 (1970)	ICI	1981
19	Timolol (+)	US pat. 3,655,663 (1972)	Frosst	1981
20	Pindolol (+)	Swiss pat. 469,002 (1969) & 472,404 (1969)	Sandoz	1981
21	Betaxolol (-)	US pat. 4,252,984 (1977)	Synthelabo.	-
22	Penbutolol (-)	US pat. 3,551,493 (1969)	Hoechst	-
23	Acebutolol (-)	US pat. 3,857,952 (1969)	May & Baker	1984
24	Labetalol (-) *****	US pat. 4,012,444 (1971)	Allen & Hanburys	1984
25	Mecamylamine (-)*****	US pat. 2,831,027 (1958)	Merck & Co	1956
26	Pargyline (-)*****	US pat. 3,155,584 (1962)	Abbott	1963

T₃ Vasodilator Agents

1	Hydralazine (+)▲	US pat. 2,484,029 (1949)	Ciba-Geigy	1952
2	Minoxidil (-)	US pat. 3,382,247 (1967)	Upjohn	1979
3	Nitroglycerin (N) (+)	Subrero Ann 64, 398 (1847)	---	
4	Pinacidil (-)▲▲▲	US pat. 4,057,636 (1976)	Leo Pharm.	1989

T₄ Calcium Channel Blocker Agents

1	Diltiazem (+) □	US pat. 3,562,257 (1969)	Tanabe Seiyaku	1988
2	Verapamil (+) □□	US pat. 3, 261, 859 (1962)	Knoll	1988
3	Gallopamil (+)	US pat. 3,261,859 (1962) US pat. 4,115,432 (1978)	Knoll	-
4	Nifedipine (+) □□□	US pat. 3,485,847 (1969)	Bayer	1987
5	Nicardipine (+)	US pat. 3, 985, 758 (1974)	Yamanouchi	1988
6	Nimodipine (+)	US pat. 3, 799, 934 (1972)	Bayer	-
7	Amlodipine (+)	US pat. 4,572,909 (1983)	Pfizer	1992
8	Felodipine (+)	US pat. 4, 264, 611 (1981)	AB Hassle	1991
9	Nitrendipine (+)	US pat. 3,799,934 (1974)	Bayer	1987
10	Isradipine (+)	US pat. 4, 466, 972 (1984)	Sandoz	1990

T₅ Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACE)

1	Captopril (+) ✱	US pat. 4,046,889 (1977)	Squibb	1981
2	Lisinopril (+)	US pat. 4, 374, 829 (1983); US pat. 4,555,502 (1985)	Merck & Co.	1987
3	Enalapril (+)	US pat. 4,374,829 (1983)	Merck & Co.	1985
4	Ramipril (+)	US pat. 4,587,258 (1986)	Hoechst) Schering Corp.	1991
5	Benazepril (+)	US pat. 4,410,520 (1983)	Ciba Geigy	1991
6	Quinapril (+)	US pat. 4,344,949 (1982)	Warner-Lambert	1991
7	Fosinopril (+)	US pat. 4,337,302 (1982)	Squibb	1991
8	Cilazapril (+)	US pat. 4,512,924 (1985)	Hoffmann-La Roche	1992
9	Trandolapril (-)	US pat. 4, 933, 361 (1990)	Hoecht	1997
10	Perindopril (-)	US pat. 4, 508, 729 (1985)	Adir-	1988
				France

Footnotes:

- + Products in Mexican market (only oral pharmaceutical presentations were included).
- Products not in the Mexican market.

- Thiazide agents are chemical analogs with the same pharmacological action.
- Thiazide-like agents are chemically different from the thiazide diuretic but have similar pharmacological action
- Looping-acting agents &
- Potassium – sparing agents
- Central α -receptor stimulator
- .. Peripheral neuronal inhibitor
- ... α – receptor blockers
- β - receptor blockers
- α & β receptor blockers
- Ganglionic neural blockers
- Monoamine oxidase inhibitor
- US FDA Calcium channel blockers only after 1980 were approved by US FDA for the treatment of hypertension
- ▲ Vasodilators (general action) are chemically different with the same pharmacological action
- ▲▲ Veins vasodilators
- ▲▲▲ Potassium-sparing
- Diltiazem (calcium antagonist), verapamil and nifedipine, are chemically different with the same pharmacological action
- Verapamil (Calcium antagonist) are chemically different from diltiazem & nifedipine, but with the same pharmacological action
- Nifedipine (Calcium antagonist) are chemically different from diltiazem & verapamil analogs but with the same pharmacological action
- ¥ ACE inhibitors are chemically analogs with the same pharmacological action.

SOURCE: MERCK INDEX 11TH & 12

TH EDITIONS; THE MEDICAL LETTER AND THE CHEMICAL ABSTRACT PATENT INDEX.

TABLE 2.- ACE INHIBITORS (T₅ TRAJECTORY) AND CAPTOPRIL AS THE PROTOTYPE MOLECULE, AND ITS ANALOGS (SUB-TRAJECTORIES T_{5,1} – T_{5,8})

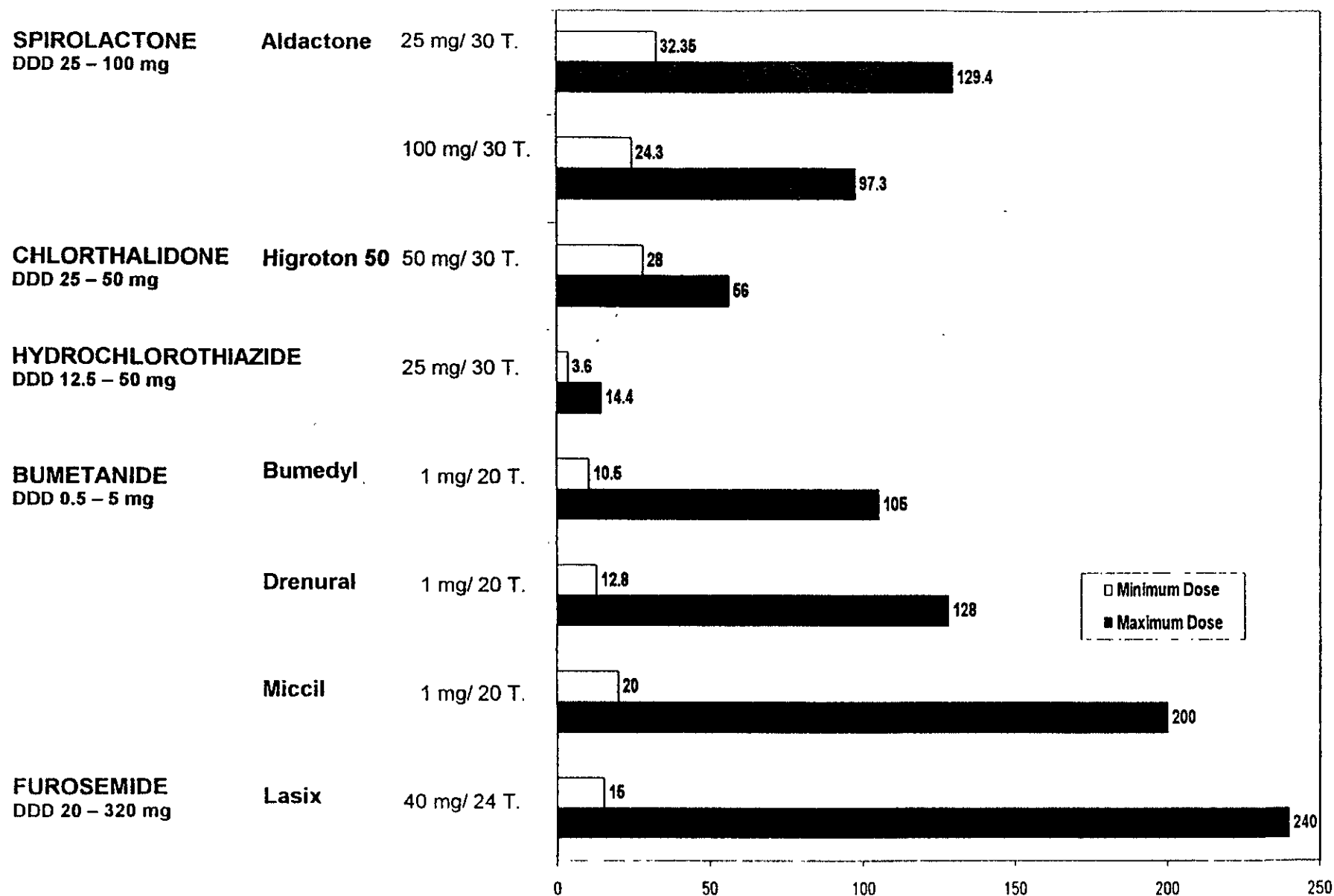
Mexican Brand Names	Chemical Entity	Laboratory	Introductory date to the Mexican market
1. Capotena	Captopril	Squibb	9/82
2. Renitec	Enalapril	Merck Sharp & Dohme	4/86
3. Zestril	Lisinopril	Zeneca	4/88
4. Prinivil	Lisinopril	Merck Sharp & Dohme	4/88
5. Glioten	Enalapril	Amstrong	7/90
6. Ecapresan	Captopril	Mead Johnson	9/90
7. Ecaten	Captopril	Fustery	2/91
8. Acupril	Quinapril	Parke Davis	5/91
9. Inhibace	Cilazapril	Roche	5/91
10. Enaladil	Enalapril	SIE	7/91
11. Lutensin	Benazepril	Ciba-Geigy	9/91
12. Cardipril	Captopril	Liomont	10/91
13. Monopril	Fosinopril	Mead Johnson	10/91
14. tritace	Ramipril	Hoescht	10/92
15. Ramace	Ramipril	Astra	11/92
16. Captral	Captopril	SLN	8/94
17. Ecapril	Captopril	Promeco	9/90
18. Lenpryl	Captopril	Galen	N.D.
19. Kenolan	Captopril	Kendrick	N.D.

N.D.= No Data

SOURCE: - DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS (PML). MEXICAN DIRECTORY OF PHARMACEUTICALS, 1997.

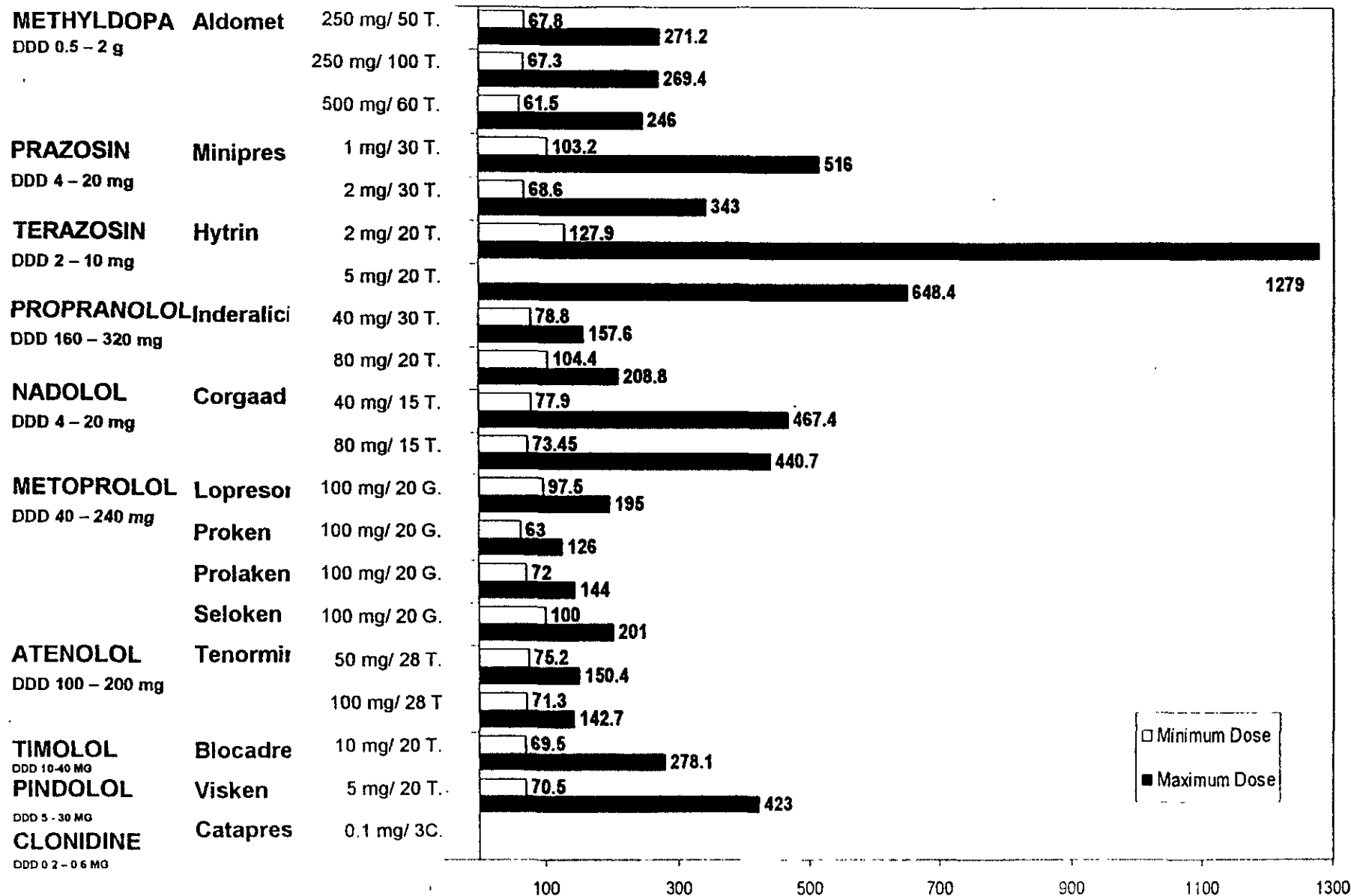
- INTERNATIONAL MARKETING SERVICES MÉXICO, 1997.

TABLE 3.- T₁ DIURETICS TREATMENT COST PER MONTH, IN MEXICAN PESOS, 1997
(CHEMICAL AND BRAND NAMES)



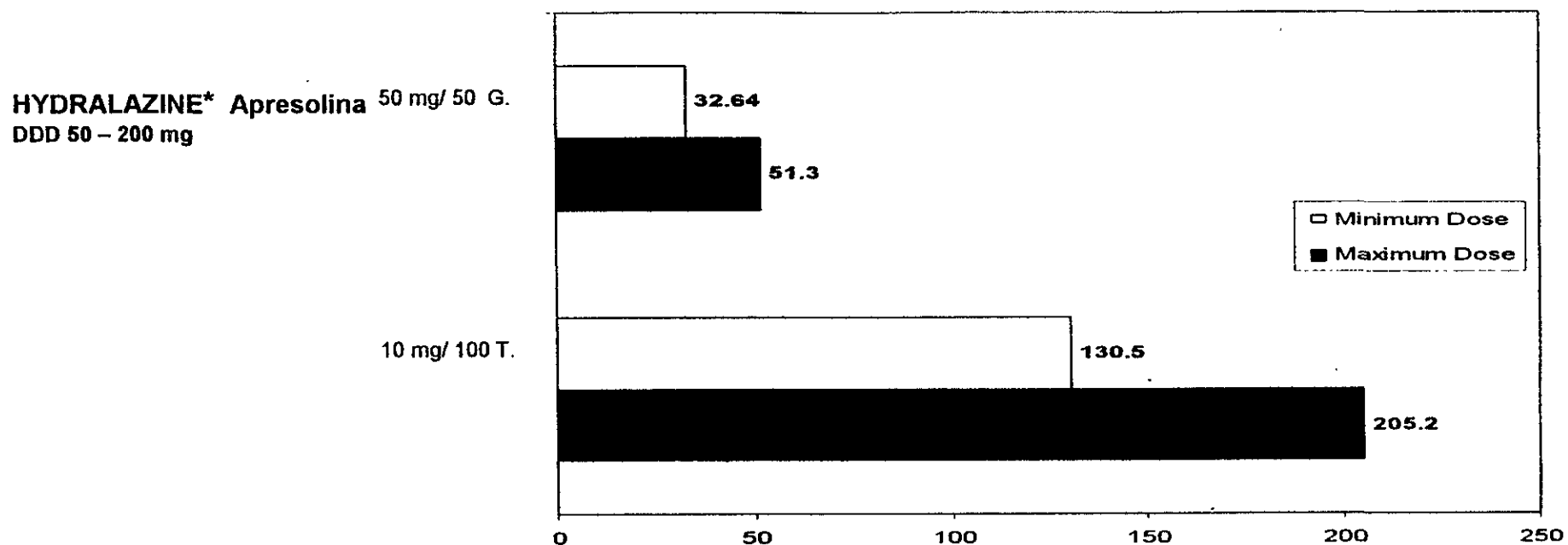
SOURCE: PLM MEXICAN DIRECTORY, RETAIL DRUGSTORE PRICES, MÉXICO D F

TABLE 4.- T₂ BLOCKING AGENTS TREATMENT COST PER MONTH, IN MEXICAN PESOS, 1997
(GENERIC AND BRAND NAMES)



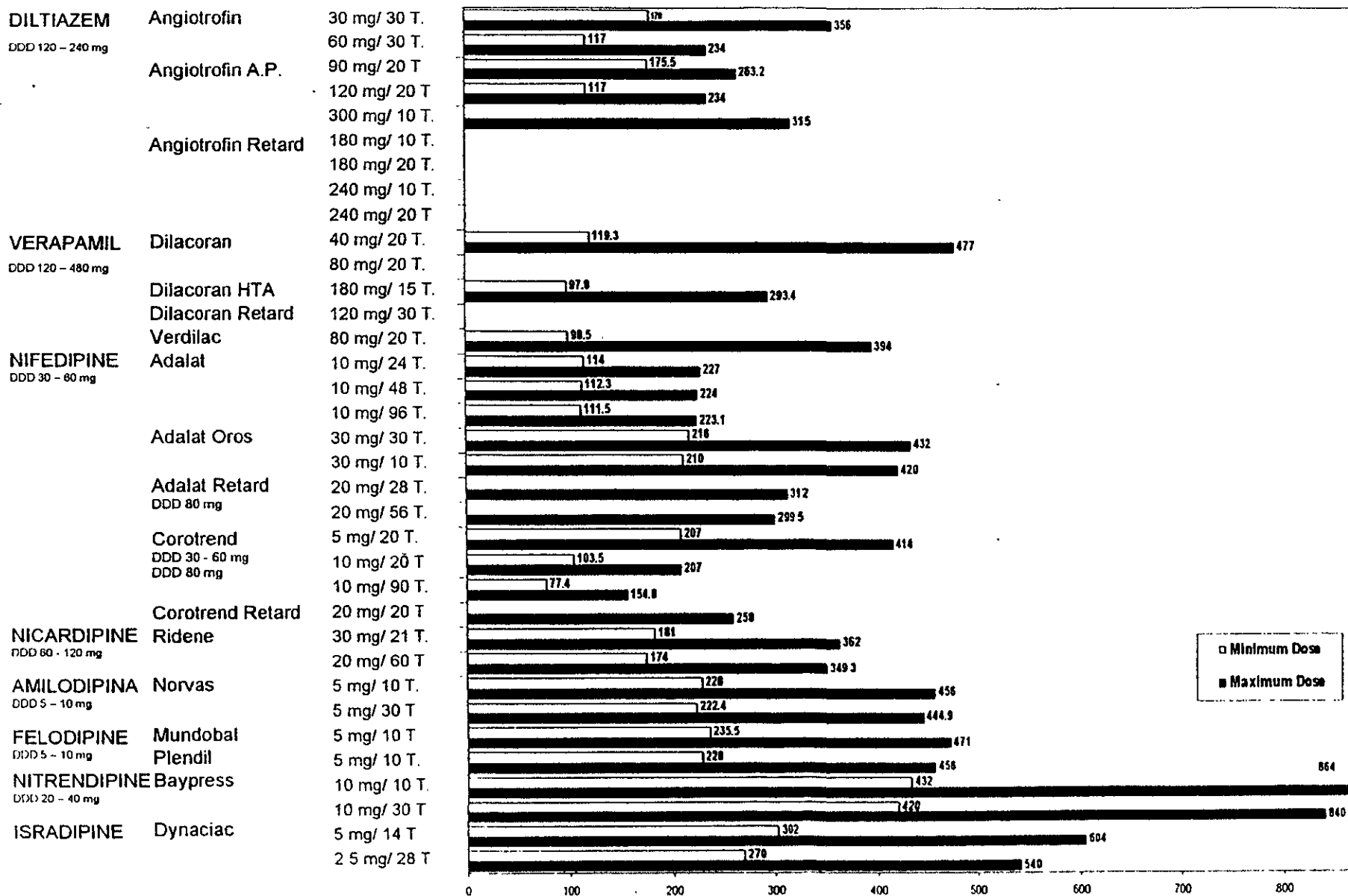
SOURCE: PLM MEXICO RETAIL DRUGSTORE PRICES, MÉXICO D F

TABLE 5.- T₃ VASODILATORS TREATMENT COST PER MONTH, IN MEXICAN PESOS, 1997
(GENERIC AND BRAND NAMES)

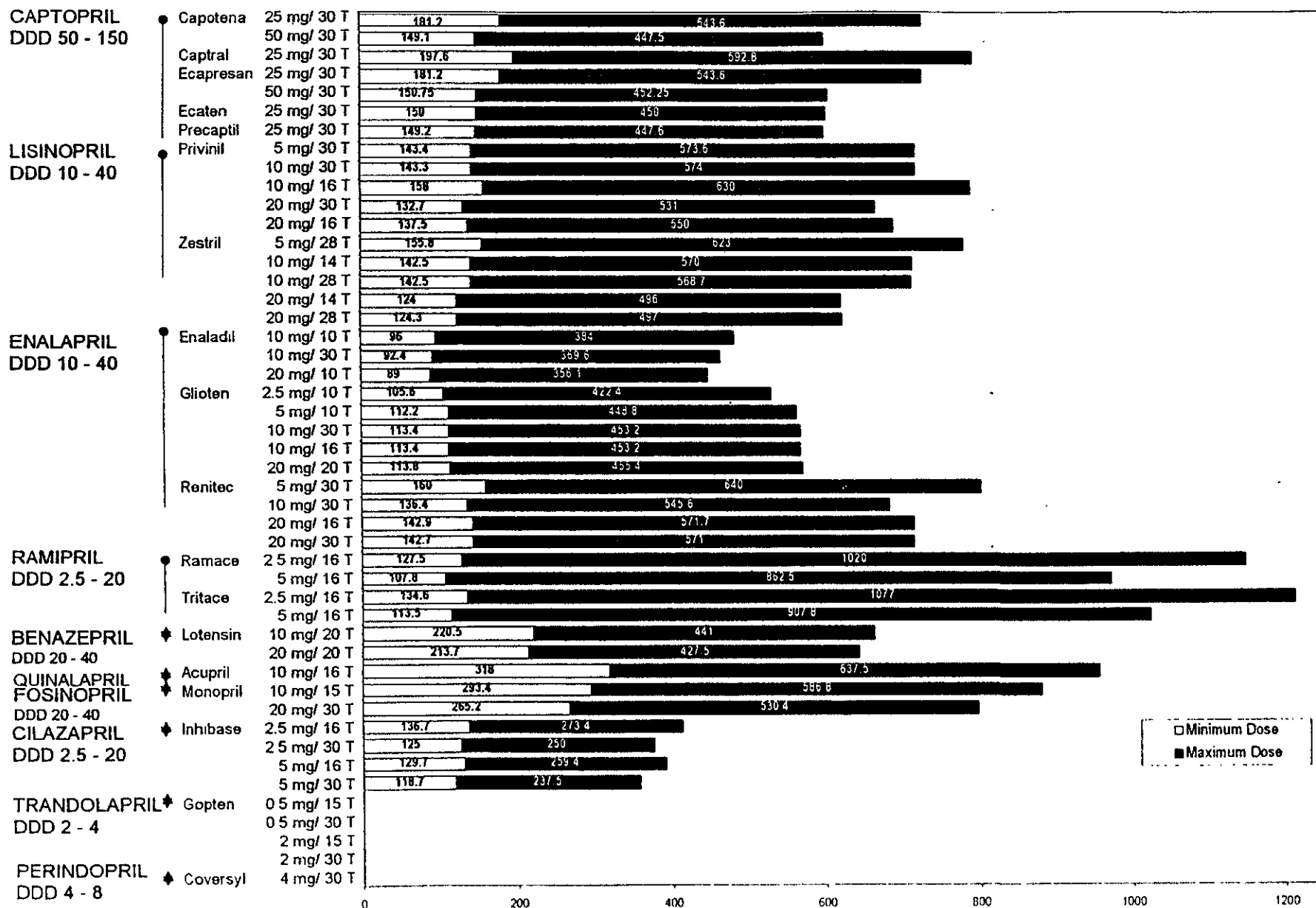


SOURCE: PLM MEXICO, RETAIL DRUGSTORE PRICES
* The only oral presentation of this class available in México

**TABLE 6.- T₄ Ca ANTAGONISTS TREATMENT COST PER MONTH, IN MEXICAN PESOS, 1997
(CHEMICAL AND BRAND NAMES)**

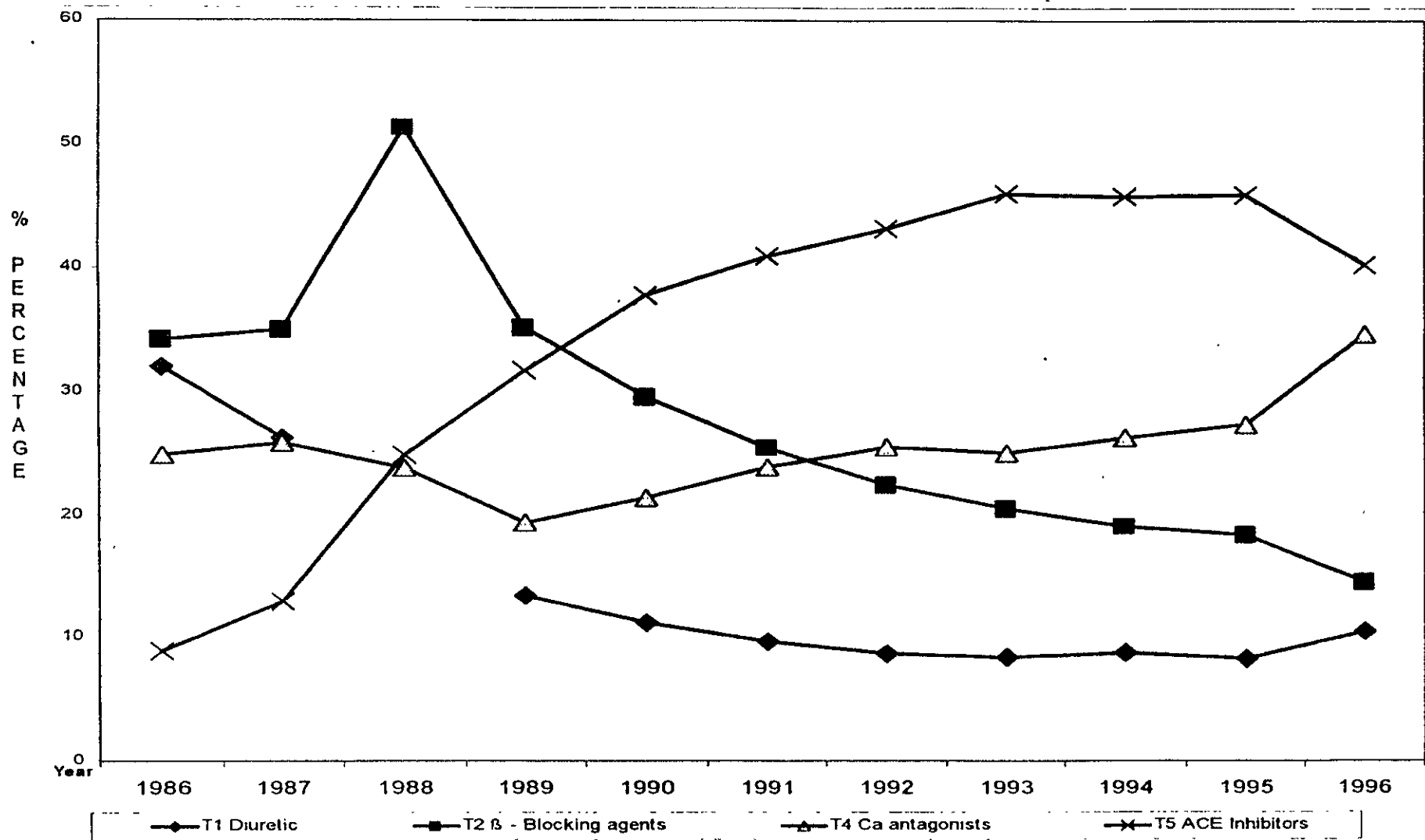


**TABLE 7.- T₆ ACE INHIBITORS TREATMENT COST PER MONTH, IN MEXICAN PESOS, 1997
(GENERIC AND BRAND NAMES)**



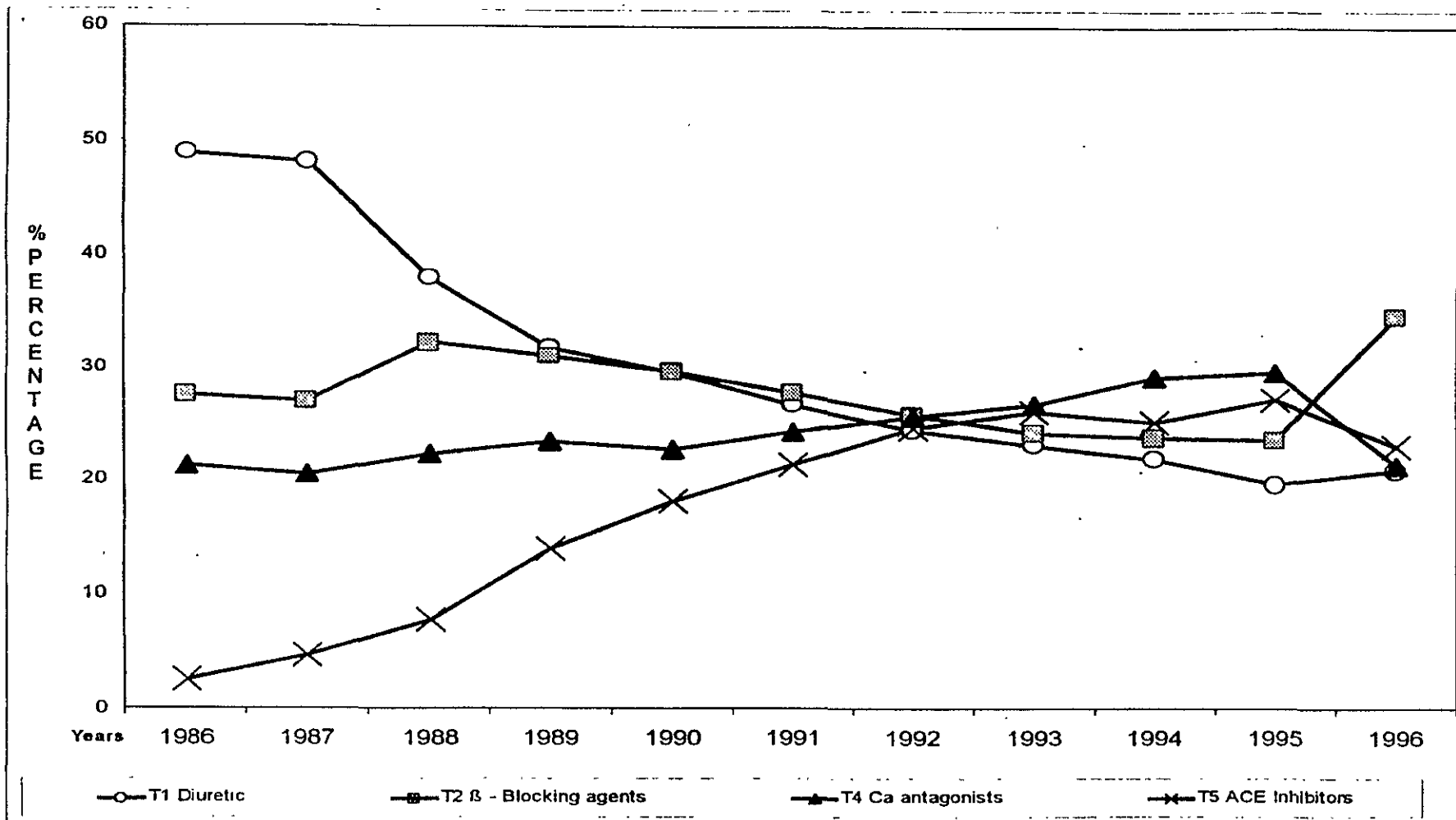
SOURCE: PLM MEXICO, RETAIL DRUGSTORE PRICES

**FIGURE 1.- EVOLUTION OF THE MARKET SHARE OF THE ANTIHYPERTENSIVE AGENTS
% OF THE TOTAL MARKET VALUE FOR THE 4 CATEGORIES (Trajectories)**



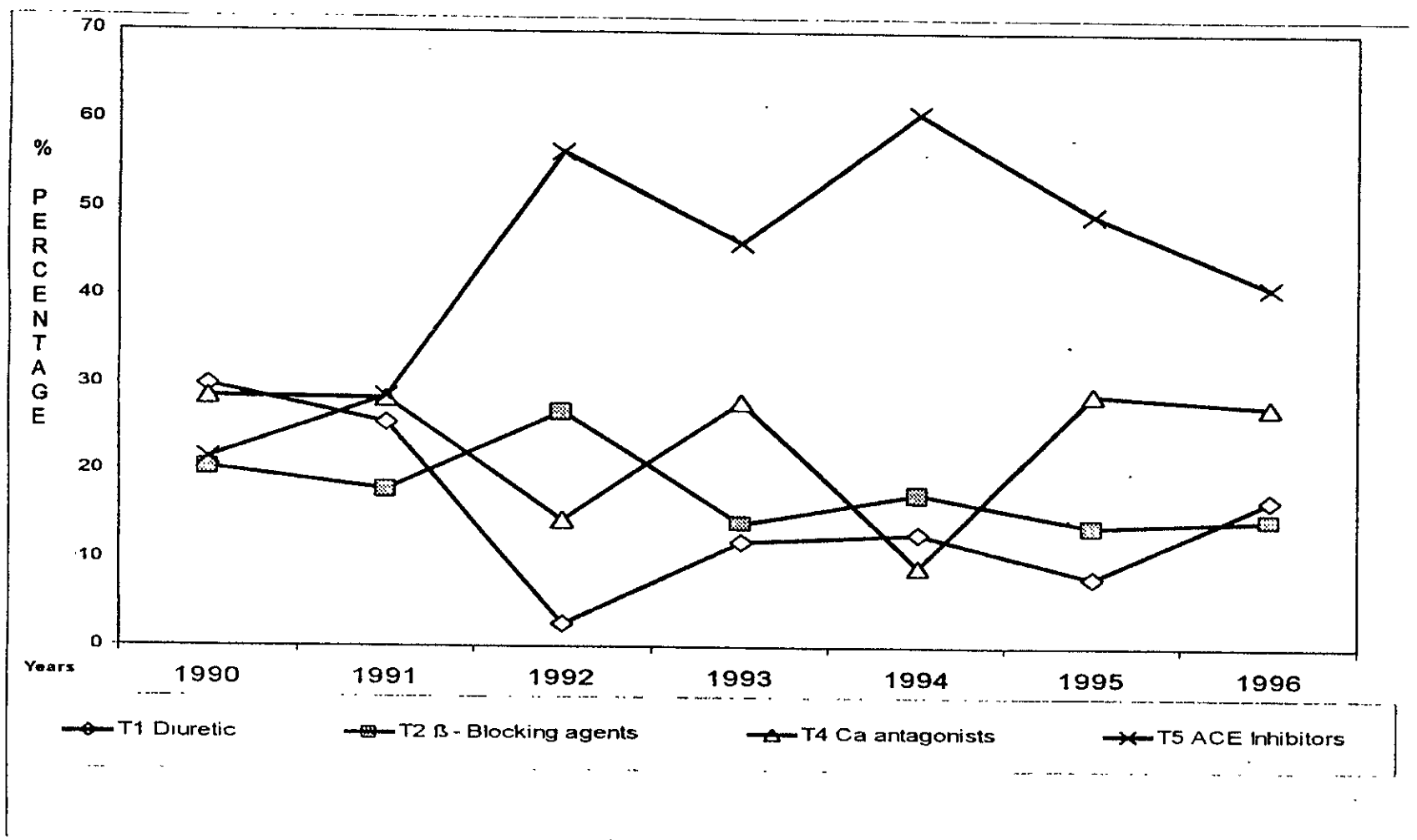
SOURCE: INTERNATIONAL MARKETING SERVICES MEXICO

**FIGURE 2.- EVOLUTION OF THE MARKET SHARE OF THE ANTIHYPERTENSIVE AGENTS
% OF TOTAL MARKET IN UNITS**



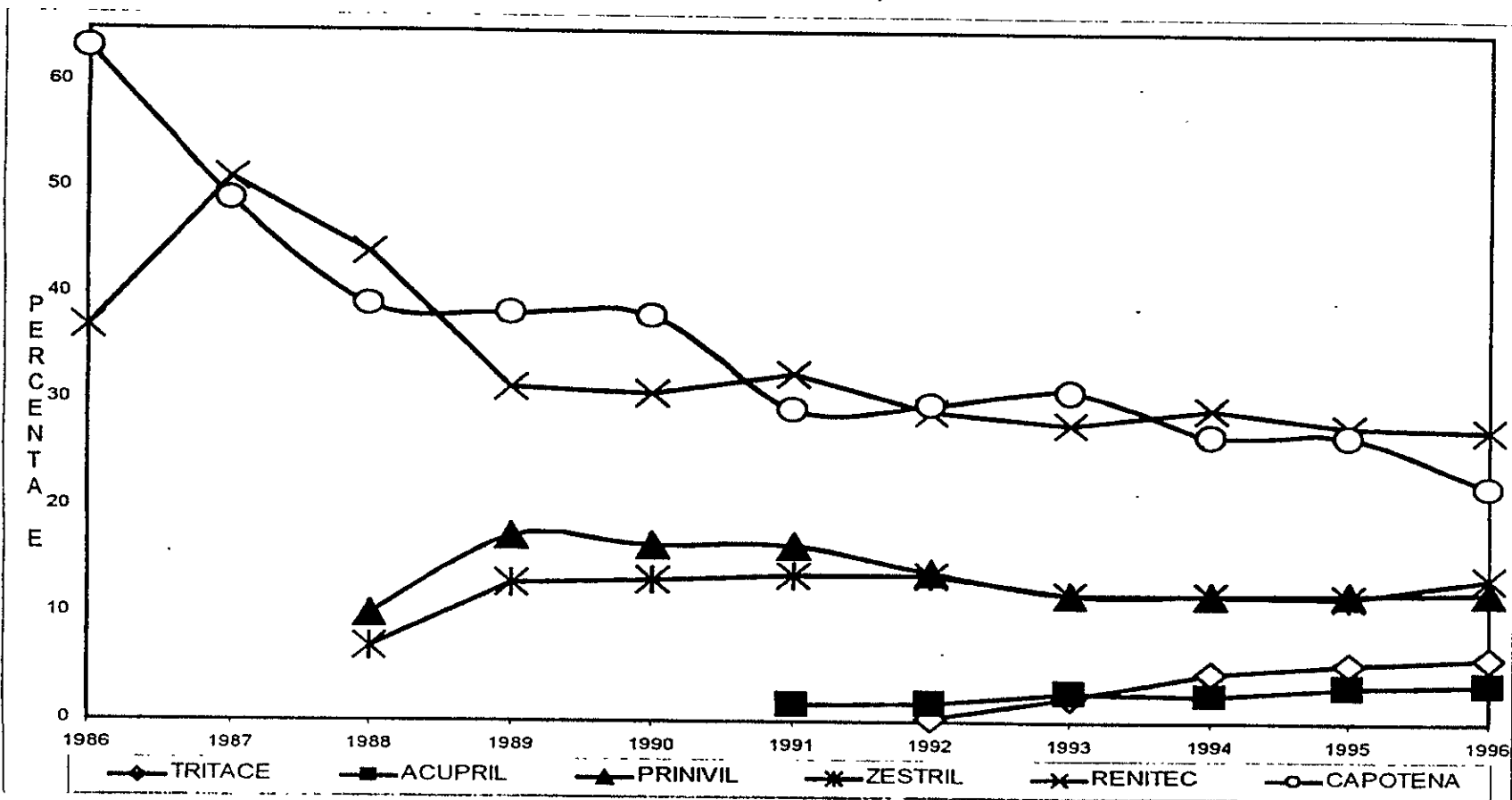
SOURCE INTERNATIONAL MARKETING SERVICES MEXICO

**FIGURE 3.- EVOLUTION OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG PRESCRIPTIONS, IN THE MEXICAN MARKET
1990 - 1996**
% OF TOTAL PRESCRIPTIONS FOR ESSENTIAL HYPERTENSION



SOURCE: NATIONAL PRESCRIPTION AUDIT, MEXICO (IMS)

FIGURE 4.- PERCENTAGE OF THE MARKET SHARE OF THE MAIN ACE INHIBITORS (T₅) INTRODUCED TO THE MEXICAN MARKET; FINANCIAL DEVELOPMENT.
(By Brand Names)



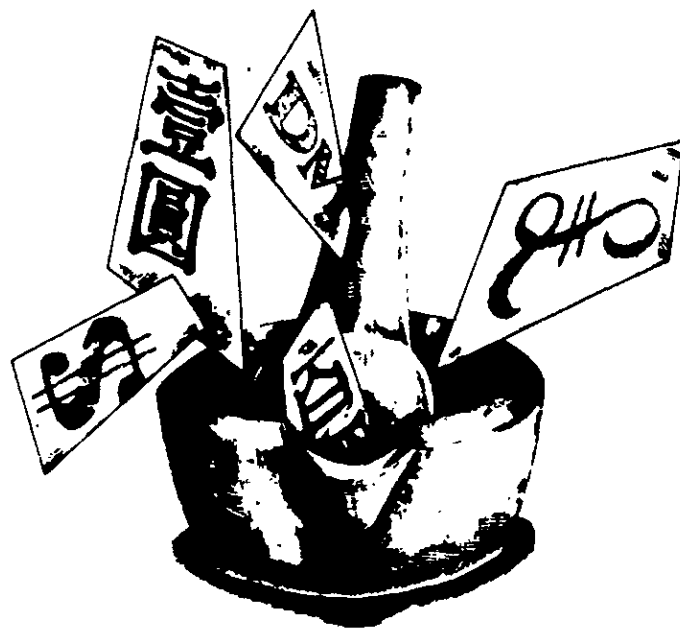
Source: INTERNATIONAL MARKETING SERVICES MEXICO

Volume 5, Number 2 1993

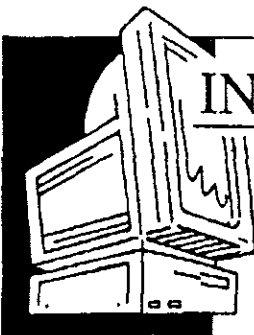
ISSN: 0896-6621

JOURNAL OF RESEARCH IN PHARMACEUTICAL ECONOMICS™

Mickey Smith, PhD, Editor



Published by PHARMACEUTICAL PRODUCTS PRESS
an imprint of The Haworth Press, Inc.



INDEXING & ABSTRACTING

Contributions to this publication are selectively indexed or abstracted in print, electronic, on-line, or CD-ROM version(s) of the reference tools and information services listed below. This list is current as of the copyright date of this publication. See the end of this section for additional notes.

- ***Adis Inpharma, Reactions, and LMS***, Adis International Ltd., 41 Centorian Drive, Mairangi Bay, Auckland 10, New Zealand
- ***Biosciences Information Service of Biological Abstracts (BIOSIS)***, Biosciences Information Service, 2100 Arch Street, Philadelphia, PA 19103-1399
- ***Economic Literature Index (Journal of Economic Literature) print version plus OnLine Abstracts (on Dialog) plus EconLit on CD-ROM (American Economic Association)***, American Economic Association Publication, P.O. Box 7320, Oakland Station, Pittsburgh, PA 15213-7320
- ***Index to Periodical Articles Related to Law***, University of Texas, 727 East 26th Street, Austin, TX 78705
- ***InPharma Weekly DIGEST & NEWS on: Pharmaceutical Literature, Drug Reactions & LMS***, Adis International Ltd., 41 Centorian Drive, Mairangi Bay, Auckland 10, New Zealand
- ***International Pharmaceutical Abstracts***, American Society of Hospital Pharmacists, 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, MD 20814
- ***Medical Benefits***, P.O. Box 1007, Charlottesville, VA 22902
- ***Medication Use Studies (MUST) Database***, School of Pharmacy, The University of Mississippi, University, MS 38677
- ***Pharmacy Business***, Southeastern University, 1750 NE 168th Street, North Miami Beach, FL 33162

(continued)

Capítulo VI. Discusión general de resultados

La hipertensión es una de las áreas más grandes del mercado de los cardiovasculares. Hay actualmente en el mundo más de 150 compuestos antihipertensivos dentro de las cinco principales clases, muchos de los cuales tienen otras indicaciones terapéuticas (Artículo: An examination of market share trends within the ACE Inhibitor therapeutic category: Implications for cost containment efforts in Mexico. *Journal of Social and Administrative Pharmacy*, aceptado para su publicación el 15 de diciembre de 1999).

A pesar del gran número de medicamentos antihipertensivos, la investigación para desarrollar mejores alternativas continúa. Sólo el 50% de los pacientes tratados con la actual monoterapia logran controlar su alta presión sanguínea (1).

Los agentes diuréticos y los β -bloqueadores son las dos clases de medicamentos antihipertensivos que tienen un probado “récord” en la reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad de los pacientes que padecen hipertensión arterial sanguínea. Las nuevas clases de antihipertensivos (los IECA y los antagonistas del calcio) no son superiores a los agentes más viejos (diuréticos y β -bloqueadores) en términos de su efectividad o tolerancia (33-34).

Una consideración adicional importante en la selección de los agentes antihipertensivos es, por supuesto, la disponibilidad y la relación costo /efectividad de varios de los medicamentos en ambientes geográficos y socioeconómicos distintos.

En 1996, tres agentes IECA que son molecular y terapéuticamente análogos controlaban el 75.6% en valores del mercado privado en México: el captoprilo, el enalaprilo y el lisinopril; y aunque la introducción de otros nuevos análogos de los IECA ha disminuido las ventas y el consumo del captoprilo (producto original o patrón), su participación en el mercado se estabilizó después de pocos años y Capotena, la marca original, continúa estando entre los líderes del mercado de antihipertensivos, a pesar de que no ha reducido sus precios para competir con otras marcas de captoprilo ni con los nuevos análogos moleculares introducidos subsecuentemente.

Para los laboratorios Squibb, que realizaron la investigación original en el área de los IECA, Capotena continúa siendo un importante producto que representó en 1996 cerca del 30% de sus ventas totales en México.

A pesar de la introducción de productos antihipertensivos más baratos, tanto en entidades químicas como en marcas, ni Squibb ni los laboratorios Merck Sharp and Dohme han reducido los precios de sus productos (captoprilo, enalaprilo y lisinopril). De hecho, Renitec y Capotena están todavía entre los tratamientos antihipertensivos más costosos dentro del mercado privado de los agentes IECA y representaron en conjunto el 49.8% del total del volumen de ventas del mercado de los IECA en 1996.

Aunque existen otras marcas de captoprilo más baratas, las cuales representarían un ahorro importante para los pacientes y en algunos casos significarían la posibilidad de que el paciente pudiera cumplir con el régimen de tratamiento, dichas alternativas no representan una participación importante en el mercado privado mexicano de los IECA. Hay varias razones que explican esta situación: (a) esos productos son comercializados por compañías pequeñas, generalmente locales, con poca capacidad financiera para promover sus productos a través de fuertes campañas. Esto limita el conocimiento y la confianza que los profesionales de la salud tienen en estas marcas, y inhibiendo su prescripción; (b) al mismo tiempo, las compañías gastan importantes cantidades de dinero promocionando sus nombres de marca para sostener su participación en el mercado; y (c) los médicos tienen poco entrenamiento en evaluaciones farmacoeconómicas para establecer relaciones de costo/beneficio y beneficio/riesgo que les permitan ofrecer a sus pacientes las mejores opciones de tratamiento.

Desde la introducción en el mercado mundial y privado de México del primer producto IECA hace más de 15 años, las inversiones en investigación y desarrollo (I & D), promoción y mercadeo han continuado. Sin embargo, los agentes IECA no ofrecen mayor eficacia ni tolerancia y permanecen con el mismo perfil de efectos adversos que el producto patrón para el tratamiento de la hipertensión arterial de ligera a moderada (13, 33-34).

De esta manera, no está claro qué justifica la diferencia de costos de tratamiento entre los agentes análogos de IECA en el mercado privado de México, ya que ninguno

es superior al otro en el control de la alta presión arterial de ligera a moderada o en la mejora de la calidad de vida de los pacientes hipertensos, con una posible excepción (el captoprilo), examinada en el único estudio significativo de calidad de vida sobre terapia antihipertensiva (35).

El número de prescripciones para el tratamiento de la hipertensión en el sector privado aumentó progresivamente en el periodo de estudio y refleja el incremento de la población expuesta a medicamentos antihipertensivos. De acuerdo con la más reciente encuesta publicada sobre enfermedades crónicas uno de cada cuatro mexicanos adultos sufre hipertensión (4).

Considerando que el salario mínimo mensual de un trabajador en la ciudad de México en 1996 era de \$86 dólares y que el costo del tratamiento mensual de uno de los medicamentos IECA más consumidos (Capotena) era de \$ 34.4 dólares, lo que representa el 40% de un salario mínimo, el costo del tratamiento de un paciente hipertenso representa un gasto considerable para una familia y los pacientes tienden a abandonar el tratamiento por razones económicas entre otras. Si analizamos cuántas familias mexicanas pudieran encontrarse en dicha situación, observamos que en 1990 el 40.5% de la población total recibió no más de 1.5 veces el salario mínimo por mes laborado y el 18.9% menos que dicha cantidad (36). Para complicar aún más la situación, mientras que el salario mínimo en el periodo de estudio aumentó un promedio de 10 a 15% por año, los precios de los medicamentos se incrementaron en un promedio de 30 a 60% por año (24). Otro factor importante es que el monto del salario mínimo varía de acuerdo con la región y es más bajo fuera de la ciudad de México (36), en áreas rurales aumenta el porcentaje límite del costo por mes de tratamiento para una familia la cual además tiene menos acceso a otras fuentes de medicamentos más baratos.

En el sector privado se observan importantes diferencias en los costos por mes de tratamiento entre los medicamentos genéricos (el mismo principio activo) y los mismos productos de marcas registradas. Aún más, este estudio muestra que si se prescribe la misma marca pero se escoge la dosis de presentación apropiada el paciente podría ahorrar hasta el 20% del costo del tratamiento. También se

demuestra que si se prescribe la entidad química pero se escoge la marca apropiada el paciente podría ahorrar hasta el 46.9%, como es el caso de Lowpre *versus* Capotena.

Es necesario considerar asimismo las reacciones adversas y el costo ya que algunas de éstas requieren tratamiento, por ejemplo la tos. Dicho efecto adverso esta presente en un amplio número de pacientes tratados con IECA, y lo que naturalmente aumenta el costo total del tratamiento para cualquiera de dichos compuestos análogos, o sea cualquier IECA.

Un fenómeno que también influye en la selección de los medicamentos es la multimorbilidad, muy presente en la población anciana con la coexistencia de enfermedades crónicas y el riesgo de las interacciones entre medicamentos, lo cual también aumenta el costo total e integral del tratamiento.

Otro factor externo al paciente que influye en el costo integral del tratamiento medicamentoso es el tipo de establecimiento farmacéutico. Si los medicamentos se compran en farmacias de cadena el paciente podría ahorrar, en el caso de estudio, hasta un 30% sobre el precio máximo al público en farmacias independientes. Generalmente, las farmacias de cadena están localizadas en las grandes ciudades y en algunas de sus áreas, lo que disminuye el acceso de las grandes poblaciones marginales a este tipo de precios u ofertas y por supuesto excluye a la población rural.

Como se muestra en este estudio, los IECA han ganado una fuerte posición en el mercado de los antihipertensivos en México, en gran parte a expensas de los medicamentos más “viejos” y baratos (diuréticos y β -bloqueadores). Poco tiempo después de la introducción del primer compuesto IECA en el mercado, su porcentaje de participación en éste muestra el fuerte desplazamiento de los diuréticos y de los β -bloqueadores del mercado nacional tanto en valores como en volumen.

En el sector público, el gobierno interviene en la determinación de los precios de los medicamentos a través de las Compras Consolidadas de Medicamentos para el Sector Salud. Con dicho sistema el gobierno ha garantizado los precios más bajos de los medicamentos (23).

Sin embargo, las instituciones públicas no han garantizado el acceso universal de los medicamentos dado que los servicios que prestan no se ofrecen a toda la población, y

aun los pacientes que tienen acceso a dicho sistema no tienen la cobertura completa de los medicamentos requeridos para su tratamiento.

Cuando se compara el costo del tratamiento de enalapril en el sector público y el privado, se observa con claridad que existen importantes diferencias en precios. Mientras que en el sector privado el costo por mes de tratamiento era, en el periodo de estudio, de \$23.64 dólares, en el sector público era de solamente \$4.17, casi seis veces menos que en el sector privado.

Recientemente se aprobaron cambios importantes a la Ley General de Salud (LGS) en México (1997), algunos de ellos afectan el mercado de genéricos. Estos cambios deberían permitir a los que diseñan las estrategias políticas sobre medicamentos definir un mercado real de medicamentos genéricos y establecer consecuentemente reglas y regulaciones de dicho mercado. Un primer paso es incluir el nombre genérico en todas las prescripciones, y las compañías farmacéuticas deberían escribir los nombres genéricos de sus productos en un tamaño de letra más grande. Sería conveniente que esta medida, la cual se expresa parcialmente en las modificaciones de la LGS que se diseminara entre los profesionales de la salud.

También sería conveniente que más adelante otras modificaciones de la LGS incluyeran la obligación permanente (mientras este abierto) para los diferentes tipos de establecimientos que “dispensan” medicamentos, de contar con un profesional farmacéutico.

Existe la imperiosa necesidad de mejorar la educación médica y su entrenamiento en el manejo de los medicamentos, aumentando sus conocimientos científicos acerca de las equivalencias entre diferentes nombres de marcas; informándoles también sobre los precios comparativos de las distintas alternativas medicamentosas y sobre las relaciones costo/beneficio y costo/riesgo de los medicamentos en diferentes ambientes y situaciones patológicas.

El caso de los IECA en México demuestra la gran variedad de precios y productos disponibles en el mercado privado y revela la necesidad de diseñar estrategias que disminuyan los costos de los tratamientos mediante políticas que informen acerca de costos, equivalencias terapéuticas y sustituciones de fácil acceso para los médicos y los pacientes. Este estudio demuestra también que algo está mal con la diseminación y

actualización de la información científica sobre los medicamentos antihipertensivos, en particular los IECA, en nuestro medio.

*El análisis de los factores que influyen para que algunos medicamentos sean más consumidos o prescritos que otros es complejo, y en él se manifiestan diferentes fuerzas, externalidades e interrelaciones. En este estudio se aporta una metodología que pretende contribuir a organizar y sistematizar dicho análisis. (Artículo “Technical trajectories and QWERTY methodology: An application for pharmaceutical innovations” *Journal of Research in Pharmaceutical Economics*, 10(1), 2000 (aceptado para publicación el 16 de abril de 1999). Se retoman a continuación algunos conceptos anteriormente expuestos con el fin de facilitar la discusión.*

Los medicamentos antihipertensivos se pueden clasificar de acuerdo con su principal mecanismo de acción. La alta presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica; aquélla se puede reducir con medicamentos que actúen sobre la resistencia vascular periférica o el gasto cardíaco o sobre ambos. Como el mecanismo exacto de acción no es completamente conocido, y esto es válido tanto para los antihipertensivos más viejos como para los innovadores, la industria farmacéutica ha desarrollado muchos medicamentos que tienen diferentes o el mismo mecanismo de acción, intentando resolver de manera integral dicho problema. El desarrollo de medicamentos que comparten el mismo mecanismo de acción da origen a los compuestos molecularmente análogos o a los llamados “me too” (10).

Durante los años de 1950-60 se introdujeron varias categorías o clases terapéuticas de agentes antihipertensivos sintéticos en la práctica clínica; éstos incluyen agentes diuréticos, antiadrenérgicos (inhibidores neuronales periféricos) y vasodilatadores. Ejemplos de estas dos últimas categorías son la metildopa y la hidralazina, respectivamente (14-16).

Posteriormente, durante 1980-1997, se introdujeron los agentes antagonistas del calcio y los IECA (11., 15-16). Las moléculas prototipo de estas categorías o clases terapéuticas son: verapamilo, nifedipina y diltiazem (como antagonistas del calcio), y captoprilo (como IECA). Desde entonces, una gran variedad de agentes bloqueadores del calcio e IECA se han desarrollado y aprobado y se utilizan clínicamente para el tratamiento de la hipertensión arterial (17).

La investigación básica continúa y la industria farmacéutica sigue la búsqueda de la solución médica óptima para el tratamiento de la hipertensión arterial; es decir, medicamentos que por sí solos (sin combinaciones) tengan una eficacia terapéutica mayor al 50% en todos los pacientes, logren un control adecuado de la presión sanguínea en 24 horas y durante todas las actividades cotidianas, requieran de una dosis diaria, tengan buena tolerancia, muestren un favorable efecto bioquímico y metabólico, reduzcan el daño a todos los órganos blancos, tengan buen récord de seguimiento del régimen terapéutico y una baja incidencia de efectos adversos, y ofrezcan una buena calidad de vida a los pacientes.

Las industrias farmacéuticas con mayor inversión en I&D de fármacos antihipertensivos son: Roche, Merck, Ciba, Pfizer y Upjohn. Éstas han patentado el mayor número de compuestos antihipertensivos. De 1950 a nuestros días estos laboratorios han sido los líderes internacionales y nacionales del mercado de los agentes antihipertensivos. En 1996, los tres laboratorios con la mayor inversión en I&D fueron: Glaxo-Wellcome con \$1.9 billones de dólares, seguido por Ciba/Sandoz con \$1.7 y Roche con \$1.6; inmediatamente después siguen Merck, Pfizer y Upjohn (18).

Cada uno de los nuevos principios activos introducidos al mercado se considera una innovación tecnológica. La propuesta es que al estudiar cómo cada una de estas clases terapéuticas o categorías ha competido en el mercado, esto se puede relacionar con las soluciones al problema de la hipertensión esencial. También es interesante examinar la competencia entre la molécula prototipo y las análogas de ésta. Las clases terapéuticas y sus sustancias activas atacan el problema de la hipertensión y proporcionan soluciones por diferentes mecanismos de acción pero con el mismo resultado final (la reducción de la presión sanguínea), mostrando una dinámica competitiva entre las categorías terapéuticas y los productos (sustancias activas) que las componen.

El paradigma-tecnológico social, las trayectorias y la economía de la metodología de QWERTY

El concepto básico, que se requiere para describir la naturaleza de la evolución de las innovaciones a un nivel microeconómico, es el paradigma tecnológico (5). Adaptando

el concepto de paradigma formulado por Kuhn en la filosofía de las ciencias, Dosi (1988) definió el paradigma tecnológico como “un patrón de soluciones a un problema tecnoeconómico dado con base en principios altamente seleccionados de las ciencias naturales, junto con reglas específicas, con el fin de adquirir un nuevo conocimiento y salvaguardarlo, cuando sea posible, de una rápida difusión hacia los competidores” (19). Por otra parte, “una solución innovadora a determinado problema implica descubrimiento y creatividad, ya que no se puede derivar ningún algoritmo general de la información acerca del problema que genere automáticamente una solución”. La dependencia y contingencia de los caracteres distintivos derivan del hecho de que “la solución de un problema tecnológico incluye el uso de la información obtenida de experiencias previas y del conocimiento formal, aunque esto implica también capacidades específicas e inmodificables de parte del inventor” (19). Por lo tanto, los resultados del proceso de invención serán determinados por la historia del inventor, por el conocimiento formal disponible y por la capacidad de aquél.

Los paradigmas generalmente definen también modelos básicos de artefactos y sistemas, los cuales se modifican y mejoran a través del tiempo. Estos artefactos básicos pueden también describirse en términos de algunos fundamentos tecnológicos y características económicas. Por ejemplo, en el caso de los aeroplanos, sus atributos básicos no son descritos solamente y de manera obvia en términos de insumos (inputs) y costos de producción, sino también sobre la base de algunos rasgos tecnológicos prominentes, como: carga-vuelo, carga de despegue, velocidad, distancia que pueden cubrir, etc. Lo que resulta interesante es que el progreso técnico parece desplegar patrones e invariancias en términos de las características de estos productos. Ejemplos similares de invariancia tecnológica pueden encontrarse en semiconductores, equipos agrícolas y automóviles, así como en otros estudios de microtecnologías.

Los paradigmas generalmente se engloban en sistemas tecnológicos más grandes y en sistemas económicos de producción e innovación aún mayores. Estas características evolutivas de los procesos de cambio técnico son vistas en una perspectiva complementaria como responsables de la ocurrencia de lo que ha se llamado “el bloqueo por eventos históricos” (“lock-in by historical events”). Este

concepto sugiere ver los procesos de selección y adopción de tecnologías dominantes como caminos de dependencia, impredecibles, inflexibles (cuanto más expandida éste la adopción de una determinada tecnología, menor será la oportunidad de adoptar otra) y será mayor la posibilidad de adoptar una tecnología inferior.

Varias implicaciones se derivan de este enfoque ("lock-in"), entre la cuales está el hecho de que la historia de una innovación y su acción recíproca con fenómenos como aprender usando, redes de externalidades ("network externalities"), escalas de producción, recuperaciones de información incrementadas ("informational increasing returns") y tecnologías interrelacionadas, son muy importantes para el entendimiento de las competencias con otras tecnologías y de si la adopción desplaza o excluye a otras adopciones de sus rivales (1,3, 20-21).

En este campo, se entiende que la hipertensión arterial esencial es un problema socio-tecnológico, y se define como aquella que es superior a de 140/90 mm de Hg de presión sistólica y diastólica, respectivamente. La presión arterial normal se considera igual o menor que 140/90 mm de Hg. La presión arterial entre 90 y 104 se cataloga como hipertensión ligera y de 105 a 114 como moderada (10).

En el contexto arriba descrito, se introduce el concepto de paradigma social-tecnológico en el campo de los medicamentos antihipertensivos. Este paradigma se define como el conjunto de soluciones farmacológicas destinadas a responder a un problema biológico-social (la hipertensión). En otras palabras, estas soluciones tienen la intención de resolver un problema que tiene en sí mismo parámetros sociales y biológicos, al que la investigación básica y la industria químico-farmacéutica han contribuido de manera sustancial.

El concepto de trayectorias tecnológicas está relacionado con la realización progresiva de las oportunidades de innovación asociadas con cada paradigma, lo que en principio se puede medir en términos de los cambios en las características tecnoeconómicas fundamentales de los artefactos y del proceso de producción. Nelson y Winter (1982) definieron las trayectorias naturales del progreso técnico como aquellas rutas que contribuyen a configurar la dirección de las actividades que pueden solucionar el problema y que poseen un momento propio; en este sentido, una

ESTÁ TERCER EN SERIE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

trayectoria representa la actividad normal de solución al problema determinado por un paradigma (19, 22).

Las ideas que subyacen en esta definición de trayectoria son las siguientes: primero, cada conjunto de conocimientos (p. ej., cada paradigma) moldea y delimita la tasas y dirección de los cambios tecnológicos sin importar la inducción del mercado. Segundo, como consecuencia de lo anterior, debería ser posible observar regularidades e invariancia en los patrones de los cambios técnicos, los cuales se mantienen en diferentes condiciones de mercado (p. ej., bajo precios relativos diferentes y cuyo rompimiento está correlacionado con los cambios radicales en las bases del conocimiento (en los paradigmas).

Durante los últimos 50 años se han propuesto distintas soluciones específicas para resolver el problema de la hipertensión. Así mismo cada una de ellas se presenta como una trayectoria en un momento dado. Cada una de estas trayectorias apareció en el mercado como una innovación tecnológica, y alrededor de cada una de ellas se alentó la esperanza de una mayor eficacia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial. Como cada una tiene un mecanismo de acción diferente y parcialmente desconocido, al aparecer se les consideró como contribuciones e innovaciones farmacológicas importantes.

Durante este periodo se han definido 5 trayectorias tecnológicas para el tratamiento de la hipertensión esencial de ligera a moderada (vea la Tabla 1 del artículo: "Technical Trajectories and QWERTY Methodology..."). A continuación se describe cada una de ellas, indicando su principal mecanismo de acción biológica.

La trayectoria (T_1) es la de los agentes diuréticos tiazídicos, sintetizados y patentados a partir de 1950 (13). Los diuréticos reducen el volumen plasmático y bloquean la resorción tubular de sodio y cloruro por el túbulo distal, lo que produce pérdida de agua, sodio y cloro. También aumentan la excreción de potasio y disminuyen la de calcio. Hay pruebas de un efecto relajante directo sobre el músculo liso arteriolar. Todos los diuréticos actúan de manera similar para reducir la alta presión sanguínea y tienen efectos adversos semejantes. Los diuréticos tiazídicos pueden causar náuseas, vómito, resequedad de la boca, dolores musculares, cansancio

o debilidad, así como cambios en el estado de ánimo, hipopotasemia, hiperglicemia, disfunción sexual, etc (10, 23).

La trayectoria (T_2) es la de los agentes bloqueadores adrenérgicos (agentes con acción simpátolítica periférica), sintetizados y patentados en 1963-1967 (los primeros medicamentos) (13). Los bloqueadores beta-adrenérgicos producen efectos cronotrópico e inotrópico negativos, lo que provoca disminución del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno por el corazón. También reducen la resistencia periférica, lo cual, aunada a la reducción del gasto, explica su efecto antihipertensivo. Su mecanismo de acción es aún poco claro (10). Comparten los efectos adversos de esta categoría, que son: fatiga, depresión, bradicardia, diarrea, somnolencia, falla cardíaca congestiva, broncoespasmos, dolor de cabeza, debilidad, disminución de la libido, etc. (23).

La trayectoria (T_3) es la de los agentes vasodilatadores, patentados entre 1952 y 1979 (ver la Tabla 1 del art. "Technical Trajectories....") (13). Su acción antihipertensiva se debe a que tienen acción directa e inmediata sobre el músculo liso de la pared arteriolar y venular. Se indican en urgencias hipertensivas. Los vasodilatadores producen frecuentemente taquicardia, edema, hipotensión, anorexia, hiperglucemia, angina de pecho, debilidad, náusea, vómito, estreñimiento, etc. (10, 23).

La trayectoria (T_4) es la de los agentes antagonistas del calcio de 1987 a la fecha (vea de nuevo la Tabla 1 del art. "Technical trajectories...") (17). Se introdujeron en el mercado como medicamentos antihipertensivos poco después de los IECA; los antagonistas del calcio inhiben el flujo de los iones calcio durante la despolarización de la membrana de los músculos cardíaco y liso vascular. Esta acción reduce la concentración intracelular de calcio y produce vasodilatación arterial. Por este medio disminuyen la resistencia vascular periférica, la presión arterial y la poscarga, y aumenta el índice cardíaco. Estos agentes, antes de ser aprobados formalmente por la FDA como antihipertensivos, ya se usaban en otros países para otras indicaciones terapéuticas. El verapamilo, uno de los fármacos prototipo (como molécula química) de esta clase terapéutica, puede causar constipación severa. El diltiazem, otro fármaco prototipo, puede causar mareos, cefalea, astenia, estreñimiento, edema, taquicardia, hipotensión, dolor anginoso, etc. Los derivados de las dihidropiridinas

(nifedipina, amlodipina, nitrendipina, etc) pueden causar edema, cefalea, vértigo, taquicardia, etc. (23).

La trayectoria (T_5) corresponde a los agentes IECA, que tienen como molécula prototipo al captoprilo, sintetizado por primera vez en 1981. A la fecha existen varias modificaciones de la molécula del captoprilo, y se continúa aumentando el número de nuevos agentes análogos al captoprilo; el presente estudio éstas se consideran como subtrayectorias (subclases de medicamentos análogos al fármaco prototipo de una trayectoria) (vea la Tabla 2, art. "Technical trajectories..."). Los IECA inhiben competitivamente la enzima de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, lo que origina la disminución de su concentración sanguínea. Al parecer, tal acción explica su propiedad antihipertensiva ya que la angiotensina II es un vasopresor endógeno poderoso que actúa sobre las arteriolas, aumenta la resistencia periférica y eleva la presión arterial. Se considera que los IECA actúan básicamente a través de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aunque no existe una descripción consistente de la correlación entre los niveles de renina y la respuesta de tales medicamentos (10).

La tos, uno de los efectos adversos de mayor frecuencia de los IECA, ocurre entre el 5% y el 20% de los pacientes tratados con cualquiera de los agentes IECA (24). Otro efecto adverso importante es el angioedema, que puede poner en riesgo la vida y que ocurre entre el 0.1% y el 0.2% de los pacientes tratados con cualquier IECA; en estos casos se requiere la discontinuación inmediata del mismo (25). Los IECA no deben emplearse durante el embarazo porque pueden ocasionar daño o muerte del feto (26).

La tabla 1 muestra cómo cada una de las diferentes trayectorias (de T_1 a T_5) esta integrada por diferentes medicamentos (principios activos) que comparten un principal mecanismo de acción, y cómo cada fármaco esta asociado a una patente específica, lo que indica un producto innovador, los laboratorios que los patentaron y la fecha de aprobación de la FDA.

Como también se puede observar en la tabla 1, para la trayectoria T_3 (agentes vasodilatadores), solamente uno de esos productos (en presentación oral), se comercializó en México en el periodo de estudio; consecuentemente, esta trayectoria no se considera en lo sucesivo.

Eficacia terapéutica.

El tratamiento farmacológico está reservado a los pacientes hipertensos que no pueden controlar la alta presión sanguínea por procedimientos no farmacológicos (10).

Como se mencionó en el marco teórico de este estudio, desde 1977 existe el CNC de EUA (27). Este comité ha preparado a la fecha seis lineamientos sobre recomendaciones para facilitar la selección de los medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial (14, 28-31). Dichas recomendaciones están basadas en la efectividad y la eficiencia de los medicamentos antihipertensivos, y tienen el reconocimiento de la comunidad científica respectiva. El CNC no recomienda medicamentos individuales (moléculas), sino clases o categorías terapéuticas, en el entendido de que un agente de una misma clase (trayectoria, para este estudio) tiene igual o similar acción terapéutica para el tratamiento de la hipertensión de ligera a moderada.

Desde el punto de vista tecnológico, las clases de medicamentos antihipertensivos que el CNC recomienda están formadas por las cinco trayectorias identificadas: 1) los diuréticos (grupo T₁); los agentes antiadrenérgicos (grupo T₂); los vasodilatadores (grupo T₃); los antagonistas del calcio (grupo T₄); y los agentes IECA (grupo T₅). Para usar algunos de estos medicamentos o su combinación, el CNC recomienda tomar en consideración las características individuales del paciente, como son: comorbilidades, edad, sexo, peso, etc. En el sexto reporte del CNC sólo los diuréticos y los bloqueadores beta-adrenérgicos se consideran medicamentos antihipertensivos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión de ligera a moderada.

La selección inicial del medicamento es muy importante, ya que en general los antihipertensivos tienen una eficacia aproximada del 50% en los pacientes tratados, y si no ocurren efectos adversos injustificados, probablemente el paciente los tome por muchos años. Sin embargo, si ese primer agente produce efectos adversos intolerables, propiciará el incumplimiento terapéutico del tratamiento y un insuficiente control farmacológico.

En síntesis, todos los medicamentos aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial en EUA son efectivos para reducir la presión sanguínea, y la mayoría de ellos están incluidos en la tabla 1 de las 5 trayectorias existentes (todos tienen una eficacia biológica, en ensayos clínicos controlados, que oscila entre 55-85%) (10, 14, 32). En el tratamiento de la hipertensión de leve a moderada, y todos estos medicamentos disminuyen la presión diastólica en al menos 10 mm de Hg con igual eficiencia terapéutica. Como también se mencionó antes, solamente los agentes diuréticos y los bloqueadores beta-adrenérgicos han demostrado, en ensayos clínicos a gran escala, disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad de los pacientes hipertensos. Los IECA, los antagonistas del calcio y los bloqueadores alfa-adrenérgicos tienen efectos más favorables sobre algunos factores de riesgo cardiovascular.

En ciertos grupos de pacientes, un medicamento antihipertensivo puede ofrecer mejores ventajas terapéuticas que otros. La eficiencia varía de una trayectoria a otra cuando la hipertensión arterial se presenta asociada a otras patologías (comorbilidades); para tales casos el CNC recomienda individualizar la terapia por grupos de pacientes, como: diabéticos, deficientes renales, artríticos, obesos e hipertensos resistentes, y (o) aquellos que dependen de factores demográficos (sexo, edad, raza, etc). Aun cuando los medicamentos son cuidadosamente seleccionados para llenar las necesidades individuales, la respuesta del paciente puede variar (32-33). Una consideración adicional en la selección de los medicamentos es por supuesto la disponibilidad y la relación costo/efectividad de los antihipertensivos en diferentes ambientes geográficos y socioeconómicos.

Con cualquier principio activo es posible hacer una gran cantidad de modificaciones moleculares que tienen la posibilidad de aumentar la actividad biológica del compuesto. Las posibilidades de obtener mejoras significativas con dichas modificaciones moleculares en una serie de moléculas han sido escasas a la fecha. Esto se debe en parte a que muy pocos mecanismos de acción son bien conocidos. Se espera también que los compuestos análogos sean más potentes, menos tóxicos y tengan un índice terapéutico más amplio, u otras características deseadas (mejor calidad de vida para el paciente) (34).

En resumen, las modificaciones moleculares hechas a una molécula prototipo dan como resultado compuestos análogos que en su gran mayoría presentan igual o similar eficiencia terapéutica y reacciones adversas para el tratamiento de la hipertensión de leve a moderada. Por ejemplo, en el caso del captoprilo *versus* el lisinoprilo, la principal ventaja es la dosis diaria única del lisinoprilo.

Proceso competitivo de las trayectorias tecnológicas de los medicamentos antihipertensivos

La tabla 2 (ver art. "Technical trajectories..") muestra los IECA, sus marcas, principios activos, laboratorios y fecha de introducción de cada uno en el mercado mexicano. La figuras 1 y 2 muestran la evolución de cada una de las trayectorias en términos de la participación tanto en valores como en unidades dentro del mercado mexicano. Se puede observar que las trayectorias T_4 y T_5 , que consisten en las "nuevas" clases de medicamentos antihipertensivos (antagonistas del calcio e IECA), han ganado una fuerte posición en el mercado de los antihipertensivos. A la inversa, los medicamentos más "viejos", pertenecientes a las trayectorias T_1 y T_2 (diuréticos y bloqueadores beta-adrenérgicos), han sido desplazados o casi excluidos por la adopción de los nuevos agentes. Como también se puede observar, las nuevas trayectorias (T_4 y T_5) han desplazado a los viejos agentes, que corresponden a trayectorias más baratas (T_1 y T_2). Como se mencionó anteriormente, las cinco trayectorias tienen la misma efectividad de 50% (en población real no controlada) en la monoterapia de la hipertensión de leve a moderada, y que en ese sentido el proceso competitivo entre trayectorias se define principalmente por otras fuentes que explican la evolución de diferentes tasas de adopción para cada trayectoria.

En las figuras 1-3 y en las tablas 3-7 se representa el proceso competitivo de las 5 trayectorias (T_1 - T_5). Se incluyen en esta discusión las cuotas del mercado de los fármacos antihipertensivos, el número de prescripciones por año, las ventas anuales de cada una de las trayectorias, así como las dosis diarias definidas (DDD) para cada fármaco y los costos por mes de tratamiento de cada uno de los agentes antihipertensivos de cada trayectoria. Se elaboró un análisis detallado para la T_5 , en el que se explica cada uno de los productos que componen esta trayectoria (Figura 4 y Tabla 7). En estas figuras las cuotas de mercado se representan para cada uno de los

productos y se demuestra una eficiencia similar para el tratamiento de la hipertensión. Se observa que hay dos subtrayectorias que dominan las cuotas del mercado (Capotena y Vasotec). El resto de los productos mantuvo cuotas relativamente pequeñas durante el periodo de estudio mencionado.

Como primera consideración, lo anterior significa que ninguna de las subtrayectorias que aparecen después en el tiempo puede desplazar con igual eficiencia, ni disminuir drásticamente, el peso que ganó la subtrayectoria dominante. La primera subtrayectoria (fármaco prototipo) mantiene las cuotas del mercado y los volúmenes de venta, pese a la introducción sucesiva de otras subtrayectorias.

La competencia entre las trayectorias y los diferentes patrones de adopción surgen de varios fuentes como: aprender usando, economía de escala, tecnologías interrelacionadas y redes institucionales, las cuales fueron identificadas en el mercado mexicano de los medicamentos antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión de leve a moderada.

Concepto de aprender usando en la 'trayectoria. Cuanto más se usa un medicamento, más se puede aprender de él; y a partir de ese conocimiento se pueden desarrollar, mejorar e introducir nuevos productos en el mercado. Éste es un efecto que interesa a todos los hipertensos, pero es extremadamente interesante en el caso de la T₅. Como resultado general, se puede observar que el número de subtrayectorias ha aumentado y que dicha tendencia continúa. Hubo una lección con el primer producto introducido (captoprilo) y el resto es el resultado de la imitación y de un mejor conocimiento. Como por ejemplo captoprilo *versus* lisinopril en el mercado mexicano.

Economía de escala en la producción para la trayectoria. Los costos disminuyen porque el medicamento es vendido a gran escala y es más usado. Aquí, el tiempo límite de la patente permite un proceso donde el producto puede ser más competitivo en precio, al aumentar su uso. En especial para la trayectoria 5, pueden obtenerse más productos genéricos a más bajos costos. Como se muestra en la tabla 7, uno de los IECA más nuevos en el mercado mexicano, el Lotensin (benazeprilo), es el más caro. Inversamente, uno de los más viejos, el Glioten (enalaprilo) es el más barato.

Interrelaciones farmacológicas en la subtrayectorias. Éstas son las diferentes características asociadas con los medicamentos que tienen la misma eficiencia (p. ej.,

que el medicamento pueda usarse en una dosis diaria única, como el lisinopril); recordando que todas las trayectorias tienen el mismo efecto deseado de bajar la presión sanguínea en la misma proporción. También es necesario recordar que cada una de las trayectorias tiene diferentes efectos adversos y diferentes costos. Como se mencionó antes los IECA producen tos con una alta incidencia, de 5% a 20% de los pacientes. La tos requiere tratamiento adicional y, por tanto, un costo adicional. Como su nombre lo indica, los diuréticos producen diuresis y el uso prolongado puede alterar el balance electrolítico del organismo, causando problemas nutricionales.

Otro elemento que es importante es el número de dosis (tabletas por día), esto es el número de veces que debe tomarse la medicina. Los pacientes ambulatorios pueden olvidar tomar su medicina de la manera indicada por el médico y obtener resultados terapéuticos no satisfactorios. Es necesario aumentar el cumplimiento terapéutico, como en el caso de la dosis única (p. ej. lisinopril *versus* captopril), para beneficiar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y lograr un mejor control de la presión sanguínea. Así mismo, hay en el mercado mexicano presentaciones con dosis irracionales (que no se corresponden con las dosis terapéuticas), es decir, que no aparecen recomendadas en la literatura científica; el paciente paga más por ellas y requiere un número más elevado de tabletas para alcanzar la dosis terapéutica. Todos estos factores influyen en el cumplimiento terapéutico.

Ninguno de los factores antes descritos parece determinar y explicar plenamente el proceso competitivo entre las subtrayectorias. Se observa paso a paso el concepto de aprender-usando así como el de economía de escala de producción y el de las interrelaciones tecnológicas, puesto que dos subtrayectorias (lisinopril y enalapril) continúan dominando la competencia de la T_s .

Hay un efecto claro que proviene del “prestigio” de ser el producto innovador y que se mantiene a través del tiempo. Otro elemento fundamental es por qué el aprender usando, las economías de escala y las interrelaciones tecnológicas explican tan finamente la competencia entre las trayectorias en cuanto al peso que suponen las redes farmacéutico-institucionales que prevalecen en cada país. El por qué éstas dominan y permanecen estables depende de las regulaciones de cada país y de cómo

están organizadas las redes sanitarias, en términos de cómo se crean las relaciones entre las gentes para incentivar y proponer la adopción de una medicina (tecnología).

Hay varios factores que influyen en la cantidad de bienes de salud que son consumidos por un individuo. Uno de los factores que contribuye es que el comprador de los bienes para obtener salud no siempre es el usuario (paciente/consumidor). El comprador puede ser: el gobierno estatal o federal, compañías aseguradoras, asociaciones de cooperativas, instituciones privadas, sindicatos, grupos de consumidores, familiares o individuos. Dado que ellos pagan por los productos y servicios, tienen una gran influencia en la utilización de estos productos y servicios. El presupuesto familiar o individual del paciente puede marcar el límite del gasto en el cuidado de la salud. Los terceros pueden estimular al paciente para pagar más o menos ciertos tipos o cantidades de servicios sanitarios de los que el paciente pueda recibir.

Más aún, las farmacias mexicanas venden medicamentos con o sin recetas aunque la requieran por ley, y no mantienen un registro de las prescripciones, con excepción de los medicamentos controlados. Ésta es una de las principales causas de la automedicación en el país. La persona que despacha en la farmacia no es un farmacéutico. El farmacéutico no está considerado dentro del equipo de salud. En México la farmacia clínica, hospitalaria y comunitaria aún es muy incipiente.

Por ley, el SNS debe suministrar y pagar las medicinas del sector público. En los últimos años, el suministro y distribución de los medicamentos ha sido deficiente y no ha cubierto el número de medicinas incluidas en el Cuadro Básico de Medicamentos del sector salud, ni el número de pacientes que la requieren. Muchos de los médicos del SNS también ejercen la práctica privada y ahí reciben propaganda de los visitantes médicos de los laboratorios farmacéuticos.

El mercado de medicamentos genéricos es aún incipiente. El público y el personal médico aún confían más en las marcas registradas que en los medicamentos genéricos o del sector público. En el pasado hubo errores en la calidad de los medicamentos que adquiría el gobierno a través de sus compras consolidadas. Estos errores tardan en olvidarse.

La situación antes descrita aumenta el número de consumidores del sector privado y también da lugar a un sistema orientado hacia la automedicación y hacia un número mayor de “externalidades” (“externalities”). A medida que el número de usuarios crece, también lo hace el conocimiento de otros usuarios. Habrá mayor consumo (adopción) de las medicinas pero también más efectos adversos. El sistema de farmacovigilancia no está funcionando como debería. La automedicación promueve mayores volúmenes de venta, pero no necesariamente mejores indicadores de salud. Los gastos en consulta médica disminuyen pero no los de hospitalización (algunas reacciones adversas pueden causar enfermedad o muerte).

El papel de las compañías aseguradoras y del gobierno en cuanto a promover la adopción de medicinas adquiere más peso y mayor vinculación con las redes sanitarias para la prescripción. Cuando las redes sanitarias no están vinculadas a las compañías aseguradoras o al Estado, los laboratorios y su mercadotecnia ejercen una mayor influencia en el acto de prescripción.

Es claro que las diferentes propuestas de solución podrían presentarse entre dos modelos extremos. Por ejemplo, en un caso el sistema sanitario está fuertemente vinculado a la automedicación, hay poca presión estatal y las compañías aseguradoras son las que pagan. O bien se puede imaginar un sistema altamente controlado por el estado o bajo constante presión de las compañías aseguradoras. En ambos casos, las razones para preferir una trayectoria u otra son muy diferentes.

En México la automedicación es abundante, con una regulación sanitaria débil y poca presión estatal sobre el acto de prescripción y el control de las recetas. La presencia legal del fármaco en las farmacias y en la red sanitaria es también débil. Todos estos elementos explican la fuerte influencia de las estrategias de los laboratorios farmacéuticos en la adopción de medicamentos.

Una presencia débil del Estado como fuente de información farmacológica alterna, una presencia débil de las compañías aseguradoras como seleccionadores en términos de costos y eficiencia de los medicamentos, la fuerte y creciente tendencia hacia la automedicación, la presencia de personas inexpertas en la red sanitaria (los empleados de las farmacia no conocen los productos o sus procesos terapéuticos) y estrategias de venta más agresivas por parte de los laboratorios farmacéuticos en la red sanitaria

explican la dinámica competitiva (y la adopción de los consumidores) de las subtrayectorias consideradas, ya que no son las que presentan la mejores relaciones de costo/beneficio.

Capítulo VII. Conclusiones generales

El análisis de los agentes IECA en México corrobora la naturaleza del mercado farmacéutico, en donde a pesar de la competencia de precios y medicamentos alternativos, el producto de la marca innovadora mantiene un lugar predominante en el mercado a través del tiempo y más allá de la vigencia de la patente.

Las tendencias presentadas en este trabajo son consistentes con otros estudios que indican un aumento en el tratamiento farmacológico de la hipertensión así como un incremento en el costo del mismo, desde la introducción del captoprilo en su marca comercial Capotena hasta la fecha.

Como se demuestra en este estudio, los compuestos análogos IECA han ganado una importante posición en el mercado privado de los medicamentos antihipertensivos en México, fundamentalmente a expensas de los agentes más “viejos” y baratos, los diuréticos y los bloqueadores beta-adrenérgicos, sin que representen una mayor eficacia terapéutica o tolerancia; en otras palabras, sin que exista una mejor relación costo/beneficio.

Los compuestos análogos de los IECA, cuya principal y primera indicación es el tratamiento de la hipertensión arterial, no presentan un perfil terapéutico significativamente mejor para dicha patología que el compuesto innovador, el captoprilo; además en la mayoría de los casos representan, un mayor precio por mes de tratamiento.

Por otro lado, como se demuestra en este estudio, existe un límite finito de moléculas análogas que demanda el mercado nacional, ya que se observa que tres agentes (captoprilo, lisinopril y enalapril) de los IECA tienen una participación de 75.6% en valor y de 68.8% en unidades del total del mercado privado de los IECA en México durante 1996; este valor es similar para el periodo de estudio. Tal hallazgo también es consistente con la posición del sector público, que sólo ha incluido dos (captoprilo y enalapril) de estos agentes IECA en el Cuadro Básico de Medicamentos. Es posible concluir que para el caso de México son un máximo de tres

compuestos IECA es suficiente para cubrir las necesidades terapéuticas tanto del sector privado como del público.

De manera similar a como lo hace en el sector público, el gobierno mexicano debería regular y racionalizar el sector privado interviniendo en la determinación de precios al público, diseminando información científica al personal de salud y controlando la prescripción, la dispensación y la automedicación irresponsable de manera que se evite el uso irracional de los medicamentos o de las sustituciones. Para dicha política es necesaria la presencia del profesional farmacéutico en el equipo de salud.

El gobierno y los diseñadores de políticas de medicamentos deberían intentar responder la siguiente pregunta. ¿Por qué, después de más de 15 años, los precios de los IECA aún son tan elevados como cuando se introdujo el primer de estos productos en el mercado nacional?

En síntesis, el mercado farmacéutico no es perfecto; de hecho, deberían existir dos mercados separados, el de los productos de marca y el de los productos genéricos. Como lo muestran los datos de este estudio, parece que el mercado de genéricos compite solamente consigo mismo y que estos productos no impactan las ventas de los productos de marca.

El concepto de trayectoria tecnológica y el análisis del proceso competitivo entre ellas, el cual no se había aplicado previamente al mercado farmacéutico, abre un nuevo camino para que las compañías aseguradoras, agencias gubernamentales, grupos de proveedores y fabricantes analicen las tendencias y los eventos de una manera organizada y consistente. Los conceptos aprender usando, las interrelaciones farmacológicas y de redes farmacéutico-institucionales son las herramientas analíticas utilizadas para explicar el proceso competitivo entre las diferentes trayectorias consideradas.

El impacto de estas técnicas faculta al usuario a evaluar el nivel de satisfacción obtenido con las opciones terapéuticas existentes. Por ejemplo, si existe una amplia satisfacción con un medicamento, se esperaría que la mayoría de los tratamientos emplearan ese agente. Sin embargo, si encontramos que se utiliza una docena de medicamentos, entonces existen razones para suponer que ninguno de ellos es totalmente satisfactorio para las modalidades actuales de tratamiento.

Esto le dice al fabricante que existe una demanda del mercado no cubierta. A las compañías aseguradoras les permite averiguar cuáles de estas opciones no totalmente satisfactorias son mejores que no usar medicamento. La opción de no medicamento podría ser menos costosa y causaría menos efectos adversos.

Los científicos sociales, como los farmacoeconomistas y los investigadores de mercado, aprecian el análisis de trayectorias porque ayuda a clasificar y prefigurar conductas, especialmente en el dominio de las adopciones de nuevos productos. Con él se puede saber cuán aferrados están los “prescriptores” a los productos existentes (lealtad a la marca) y qué margen de beneficios terapéutico es necesario para generar cambios en esas lealtades. El investigador de mercado podrá determinar si un nuevo producto mejorado requiere más potencia o menos efectos adversos o diferentes características farmacéuticas, etc., para llegar a ser un éxito comercial.

Es probable que haya un gran potencial de uso indirecto del análisis de trayectorias por parte de epidemiólogos y planificadores sanitarios. Los patrones de prevalencia de enfermedades podrían muestrearse por el consumo de medicamentos como una medida aproximada. Tales patrones de consumo serían más fidedignos que los autoreportados o que los datos reportados por proveedores.

Finalmente, sería un ejercicio interesante y valioso comparar los resultados obtenidos utilizando este concepto de trayectoria con las de la teoría de la difusión convencional de la innovación propuesta y construida por Everett Rogers hace aproximadamente 40 años (ver ref. 35 del art. “Technical trajectories...”). Es probable que una amalgama de ambas visiones/paradigmas podría dar solución a cuestionamientos que ninguna de las dos por separado podría responder. En el modelo de Rogers uno encuentra algunos sujetos etiquetados como adoptantes principiantes, seguidores y los adoptantes tardíos. ¿Tienen éstos diferentes personalidades o valoran distintos aspectos? Hoy en día hay pocas explicaciones valiosas con respecto a algunas de las prescripciones irracionales que producen pocos beneficios, pueden ser costosas y posiblemente causar daños. Quizás el complemento del análisis de trayectorias tecnológica sea la llave que nos permita lograr un nuevo y más profundo discernimiento de este problema.

Capítulo VIII.-Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. 1996. Hypertension control: report of a WHO expert committee. WHO technical report series, No. 862.
2. Eldelson, J.T., Weinstein, M.C. *et al.* 1990. "Long-term Cost-effectiveness of Various Initial Monotherapies for Mild to Moderate Hypertension". *JAMA*, 263(3):407-413.
3. Nichol, M.B., Margolies, J.E. *et al.* 1997. "Treatment Approaches to Hypertension". *Ann Pharmacother*, 31(2):154-159.
4. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. 1993. Secretaría de Salud, México.
5. Bootman, J.L., Townsend, R., McGhan, W. 1991 *Principles of Pharmacoeconomics*. Harvey Whitney Books ; EUA, pp.2-18.
6. Badia, X., Rovira, J.. 1994. *Evaluación Económica de Medicamentos. Un instrumento para la toma de decisiones en la práctica clínica y la política sanitaria*. Luzán 5, por encargo de DuPont Pharma España, pp.11-93.
7. Drummond, M.F., Stoddart, G.L. y Torrance, G.W. 1987. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford Medical Publications de Oxford University Press, Gran Bretaña, UK, pp.5-168.
8. Birch, D.W. y Gafni, A. 1992. "Cost effectiveness/utility analysis. Do current decision rules lead us to where we want to be?" *Journal of Health Economics*, 11:279-296.
9. Bootman, J.L., Townsend, R., McGhan, W.F. 1996. *Principles of Pharmacoeconomics*. 2ª. ed. Harvey Whitney Books, Cincinnati, Ohio, pp.1-301.
10. Bootman, J. L. y Langley, P.C. 1997. "Pharmacoeconomics, Prescribing and the Reimbursement of Pharmaceuticals". *Journal of Applied Therapeutics*, 1:275-283.
11. David P.A. 1985. "Clio and the economics of QWERTY". *American Economic Review*, 75(2):332-7.
12. Dosi, G. 1997. "Opportunities, incentives and the collective patterns of technological change". forthcoming in the *Economic Journal*.
13. Arthur, W.B. 1989. "Competing Technologies, Increasing Returns and Lock-In by

Historical Events". *Economic Journal*, 99(1):116-131.

14. Arthur W.B. 1987. "Ermoliev Y and Kanniovski Y, Path Dependent Processes and the Emergence of Macro Structures". *European Journal of Operational Research*, 30: 294-303.

15. David, P.A. 1993. "Path-dependence and predictability in dynamics system with local network externalities: a paradigm for historical economics". En: Foray D and Freeman C.(eds.)- *Technology and the Wealth of Nations*, London, Printer.

16. Anon. 1994. "Angiotensin-converting enzyme inhibitors". *International Pharmacy Journal*, 8 (2):58-62.

17. Salvetti, A. 1990. "Newer ACE Inhibitors, A Look at the Future". *Drugs*, 40(6):800-828.

18. Brogden, R.N., Todd, P.A. y Sorkin E.M. 1988. "Captopril, An Update of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Hypertension and Congestive Heart Failure". *Drugs*, 36:540-600.

19. Anon. 1994. "An ACE Inhibitors after a Myocardial Infarction". *The Medical Letter*, 36(Issue 928):69-71.

20. Anon. 1993. "Drugs for Hypertension". *The Medical Letter*, 35 (Issue 899):55-60.

21. Anon. 1995. "Drugs for Hypertension". *The Medical Letter*, 37(Issue 949):45-50.

22. "Diuretics and Cardiovasculars". En: Dennis J. Cada (ed.). *Drug Facts and Comparisons*. 44th a 53th eds. Facts and Comparisons.. St. Louis, Missouri , 1990-1999, pp.631-1001.

23. Todd, P.A. y Goa, K.L. 1992. "Enalapril, A Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Use in Hypertension". *Drugs* , 43(3):346-381.

24. Deget, F. y Brogden, R..N. 1991. "Cilazapril, A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Cardiovascular Diseases". *Drugs*; 41(5):799-820.

25. Lancaster, S.G. y Todd, P.A. 1988. "Lisinopril, A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Hypertension and Congestive Heart Failure". *Drugs*, 35:646-669.

26. Murdoch, D. y McTavish, D. 1992. "Fosinopril, A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Essential

Hypertension". *Drugs*, 43(1):123-140.

27. Todd, P.A. y Benfield, P. 1990. "Ramipril, A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Cardiovascular Disorders". *Drugs*; 39 (1):110-135.

28. Wadworth, A.N. y Brogden, R.N 1991.. "Quinapril, A Review of its Pharmacological Properties, and Therapeutic Efficacy in Cardiovascular Disorders". *Drugs*, 41(3)378-399.

29. Anon. 1993. "Drugs for Chronic Heart Failure". *The Medical Letter*, 35:40-42.

30. Israili, Z.H. y Hall, W.D. 1992. "Cough and Angioneurotic Edema Associated with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Therapy, A Review of the Literature and Pathophysiology". *Annals of Internal Medicine*, 117:234-242.

31. Scrip Report. 1997. Hypertension: Therapeutic Advances and Market Opportunities (BS 888), PJB Publications, pp.1-181.

32. Anon. 1999. "Antihypertensive Drugs. Diuretics and betablockers are the best assessed". *Prescrire International*, 8(41):90-95.

33. Capellà, D. 1993. "Descriptive tools and analysis". En: M.N.G Dukes. (ed.) *Drug Utilization Studies: Methods and Uses*. WHO Regional Publications, European Series No. 45, pp.55-78.

34. Capellà, D. Y Laporte, J.R. "Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos". En: J.R. Laporte. (ed.) ed. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2nd Masson-Salvat Medicina, Barcelona, España, 1993:67-87.

35. Soberón, G. 1987. "El Sistema Nacional de Salud". *Revista de Administración Pública*, INAP 69/70, Enero-Junio, 17-27.

36. Kumate, J., Sepúlveda, J. y Gutiérrez, G. 1993- *Información en Salud: la salud en cifras*. Secretaría de Salud y Fondo de Cultura Económica México D.F., pp.9-30.

37. Hernández, P., Zurita, B., Ramírez, R., Álvarez, F. y Cruz, C. 1997. "Las cuentas nacionales de salud". En: J. Frenk (ed.) *Observatorio de la salud*. Fundación Mexicana para la Salud, México, pp.119-143.

38. Blanco, J., Cordoba, G., Eibenschutz, C. y López, O. 1990. *Política Sanitaria Mexicana en los Ochenta*. Fin de Siglo Editores, México, pp.10-15.

39. Temes, J.L., Fernández, J.L. y Parra, B. 1994- *El coste por proceso hospitalario*. McGraw-Hill-Interamericana de España, pp.1-12.
40. Nettleton, S., Harding, G. y Taylor, K. 1994. "The Concept and Context of Social Pharmacy". En : *Social Pharmacy Innovation and Development*. The Pharmaceutical Press, London, pp.1-8.
41. Eisenberg, J.M., Schuman, K.A., Glick, H. y Koffler, H. 1994. "Pharmacoeconomics: Economic Evaluation of Pharmaceuticals". En: L. Brian (ed.). *Pharmacoepidemiology*. 2ª. Ed. Strom, cap. 32, pp.469-493.
42. Drummond, M.E., O'Brien, B., Stiddart, G.L. y Torrance, G.W. 1997. *Methods for the Evaluation of Health Care Programmes*. 2ª. Ed. Oxford University Press, Oxford, New York, pp.1-305.
43. Bunk, R.J. 1999. *Pharmacoeconomics in Perspective-A Primer Research Techniques and Information*. Pharmaceutical Product Press, New York, pp.1-166.
44. Schulman, K.A., Kinoshian, B.P., Jacobson, T.A. *et al.* 1990. "Reducing high blood cholesterol level with drugs: Cost-effectiveness of pharmacologic management". *JAMA*, 264:3025-3033.
45. Schulman, K.A., Glick, H.A., Rubin, H. y Eisenberg, J.M. 1991. "Cost-effectiveness of HA-1A monoclonal antibody for gram-negative sepsis: Prospective economic assessment of a new therapeutic agent". *JAMA*, 226:3466-3471.
46. Udvarhelyi, I.S., Colditz, G.A., Ri, A. y Epstein, A.M. 1992. "Cost-effectiveness and cost-benefit analyses in the medical literature: Are the methods being used correctly?" *Ann Intern Med*, 116:238-244.
47. Jolicoeur, L.M., Jones-Grizzle, A.J. y Gregory-Boyer, J. 1992. "Guidelines for performing a pharmacoeconomic analysis". *Am J Hosp Pharm*, 49:1741-1747.
48. Field, K., Thorogood, M., Silagy, Normand, C., O'Neil, C. y Muir, J. 1995. "Strategies for reducing coronary risk factors in primary care: which is most cost effective?" *BMJ*, 310:1109-1112.
49. Detsky, A.S. y Naglie, I.G. 1990. "A clinician's guide to cost effectiveness analysis". *Ann Intern Med*, 113:147-154.
50. Eddy, D.M. 1992. "Cost-effectiveness analysis: Is it up to the task?" *JAMA* 1992; 267:3342-3348.

51. Weinstein, M.C. 1990. "Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations". *Int J Tech Assess Health Care*, 6:93-103.
52. Bowling, A. 1991. *Measuring health: A review of quality of life measurement scales*. Open University Press, PA, EUA.,pp.1-23.
53. Editorial. 1986. *Acta Med Scand*, 220:1-3.
54. Richardson, J. 1994. "Cost utility analysis: What should be measured?" *Soc. Sci. Med*, 39 (1):7-21.
55. Johannesson, M. 1994. "QALYs, HYE's and Individual preferences-a graphical illustration". *Soc. Sci. Med*, 39 (12):1623-1632.
56. MacKeigan, L.D. y Pathak, D.S. 1992. "Overview of health-related quality-of-life measures". *Am J Hosp Pharm*, 49:2236-2245.
57. Siegrist, J. y Junghe, A. 1989. "Background material for the workshop on QALYs, Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine". *Soc. Sci. Med*, 29 (3):463-468.
58. Williams, A. 1991. "The role of health economics in clinical decision-making: is it ethical?" *Respiratory Medicine*, 85(Suplemento B):3-5.
59. Drummond, M.E. 1987. "Resource allocation decisions in health care: A role for quality of life assessments?" *J Clin Dis*, 40(6):605-616.
60. Donaldson, C., Atkinson, A., Bond, J. y Wright, K. 1988. "Should QALYs be programme-specific?" *Journal of Health Economics*, 7:239-257.
61. Gafni, A. 1991. "Measuring the adverse effects of unnecessary hypertension drug therapy: QALYs vs HYE". *Clin. Invest. Med.*, 14 (3):266-270.
62. van Dam, F.S., Somers, R. y van Beek-Couzijin, A.L. 1981. "Quality of: some theoretical issue". *J Clin Pharmacol*, 21:166S-168S.
63. Maslow, A.H. 1970. *Motivation and personality*. Harper and Row, New York.
64. Eisenberg, J.M., Koffer, H. y Finkler, S.A. 1984. "Economic analysis of a new drug: Potential savings in hospital operating costs from the use of a once-daily regimen of a parenteral cephalosporin" *Rev. Infect. Dis.* 6:S909.
- 65.-Finkler, S.A. 1982. The distinction between cost and charges , *Ann Intern Med*, 96:102-109.

66. Bridges, J.M. y Jacobs, P. 1986. "Obtaining estimates of marginal cost by DRG". *Healthcare Financial Manage*, pp.40-6.
67. Hsiao, W.C., Braun, P., Becker, E.R. *et al.* 1992. "An overview of the development and refinement of the resource-based relative value scale: The foundation for reform of US physician payment". *Med. Care*, 30(Suppl):NS1-12.
68. Granneman, T.W., Brown, R.S. y Pauly, M.V. 1986. "Estimating hospital costs". *J Health Econ.* 5:107-127.
69. Berlin, J. 1994. "The Use of Meta-analysis in Pharmacoepidemiology". En: L. Brian (ed.). *Pharmacoepidemiology*. 2ª. ed. L. Strom, cap.35, pp.526-547.
70. DerSimonian, R. y Laird, N. 1986. "Meta-analysis in clinical trials". *Controlled Clin Trials*, 7:177-188.
71. Berlin, J.A., Longnecker, M.P. y Greenland, S. 1993. "Meta-analysis of epidemiologic dose-response data". *Epidemiology*. 4:218-228.
72. Thacker, S.B. 1988. "Meta-analysis. A quantitative approach to research integration". *JAMA*, 259:1685-1689.
73. Buffer, P.A. 1989. "The evaluation of negative epidemiologic studies: the importance of all available evidence in risk characterization". *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 9:34-43.
74. Sacks, H.S., Berrier, J., Reitman, D., Ancona-Berk, V.A. y Chalmers, T.C. 1987. "Meta-analyses of randomized controlled trials". *N Engl J Med.*, 316:450-455.
75. L'Abb, K.A., Detsky, A.S. y O'Rourke, K. 1987. "Meta-analysis in clinical research". *Ann. Intern. Med.*, 107:224-233.
76. Dickersin, K. y Berlin, J.A. 1992. "Meta-analysis: state-of-the-science". *Epidemiol. Rev.*, 14:154-176.
77. Mulrow, C.D. 1987. "The medical review article: state of the science". *Ann. Intern. Med.*, 106:485-488.
78. Oxman, A.D. y Guyatt, G.H. 1988. "Guidelines for reading literature reviews". *Can. Med. Assoc. J.*, 138:697-703.
79. Chalmers, I. 1991. "Improving the quality and dissemination of review of clinical research". En: S. Lock (ed.). *The Future of Medical Journals*. En Commemoration of 150 Years of the British Medical Journal. *British Medical Society*, London, pp.127-146.

80. Landefeld, J.S. y Seskin, E.P. 1982. "The economic value of life: Linking theory to practice". *Ann. J. Public Health*, 72:555-565.
81. Mishan, E.J. 1992. *Cost-Benefit Analysis*. 3^a. ed. George Allen & Unwin, London.
82. Lynn, L.A., Schulman, K.A. y Eisenber, J.M. 1992. "The pharmacoeconomics of HIV disease". *Pharmacoeconomics*, 1:161-174.
83. Eisenberg, J.M. 1988. "From clinical epidemiology to clinical economics". *J. Gen. Intern. Med.*, 3:299-300.
84. Dao, T.D. 1985. "Cost-benefit and cost-effectiveness analysis of drug therapy". *American Journal of Hospital Pharmacy*, 42:791-802.
85. Weisbrod, B.A., Test, M.A. y Stein, L.I. 1980. "Alternatives to mental hospital treatment. II. Economic benefit-cost analysis". *Arch. General Psychiatry*, 37(4):400-405.
86. Hull. R., Hirsh, J., Sackett, D.L. y Stoddart, G.L. 1981. "Cost-effectiveness of clinical diagnosis, venography and noninvasive testing in patients with symptomatic deep-vein thrombosis". *N. Engl. J. Med*, 304:1561-1567.
87. Boyle, M.H., Torrance, G.W., Horwood, S.P. y Sinclair, J.C. A cost analysis of providing neonatal intensive care to 500-1499 gram birth weight infants. Research Report # 51, Programme for Quantitative Studies in Economics and Population, McMaster University, Hamilton, Canada, 1982.
88. Pearce, K.A., Furberg, C.D. y Rushing, J. 1995. "Does antihypertensive treatment of the elderly prevent cardiovascular events or prolong life?" *Archives of Family Medicine*, 4:943-950.
89. American Heart Association. Heart and Stroke Facts Statistical Supplement, EUA, 1996.
90. National Institute of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute. 1993 a. The fifth report of the joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH publication No. 93-1099, EUA, 1993.
91. Raleigh, V.S. 1997. "Diabetes and hypertension in Britain's ethnic minorities: implications for the future of renal services". *The British Medical Journal*, 314:209-213.

92. Lifshitz G., A. 1999. "Cardiología. Uso de los Medicamentos en la Clínica". En: O-Rivero Serrano Y M. Tanimoto Weki (eds.). McGraw-Hill Interamericana, México D.F., 33-54.
93. Garrison, J.C. y Peach, M.J. 1990. "Renin and Angiotensin. The Pharmacological Basis of Therapeutics". En: Goodman and Gilman's. Rall TW (eds.) 8ª. ed. Pergamon Press, New York, pp.784-813.
94. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: a Cooperative Study. 1977. *JAMA*, 237:255-261.
- 95.-Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. 1993. "The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V)". *Arch. Intern. Med.*, 153:154-183.
96. Kawachi, I. y Conrad, P. 1996. "Medicalization and the Pharmacological Treatment of Blood Pressure". En: P. Davis (ed.). *Contested ground-Public purpose and private interest in the regulation of prescription drugs*. Oxford University Press, Oxford, New York, pp.26-41.
97. Kaplan, N.M. 1990. *Clinical Hypertension*. 5ª. (ed.) Williams &Wilkins. Baltimore, pp.1-204.
98. Gillam, P.m. y Prichard, B.N. 1976. "Discovery of the hypotensive effect of propranolol". *Postgraduate Medical Journal*, 52:70-75.
99. Messerli, P.A., Weber, M.A. y Brunner, H.R. 1996. "Angiotensin II receptor inhibition". *Arch. Intern. Med.*, 156:1957-1965.
100. Anon. 1996. "Losartan-Antihypertensive drug; angiotensin II receptor antagonist". *Prescrire International*, 5(24):101-103.
101. The report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (II). 1980. *Arch. Intern. Med.*, 140:1280-1285.
102. The report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (III). 1984. *Arch. Intern. Med.*, 144:1045-1057.
- 103.- The report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (IV). 1988. *Arch. Intern. Med.*, 148:1023-1038.

- 104.- The report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (VI). 1997. *Arch. Intern. Med.*, 157:2413-2446.
105. Lloyd-Jones, D.M., Evans, J.C., Larson, M.G., O'Donnell, C.J. y Levy, D. 1999. "Differential Impact of Systolic and Diastolic Blood Pressure Level on JNC-VI Staging". *Hypertension*, 34:381-385.
106. Sheps, S.G. 1999. "Overview of JNC VI: New Directions in the Management of Hypertension and Cardiovascular Risk". *Am. J. Hypertens.*, 12:65S-72S.
107. Burt, V.L., Cutler, J.A., Higgins, M. *et al.* 1995. "Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991". *Hypertension*, 26:60-69.
108. Burt, V.L., Whelton, P., Roccella, E.J: *et al.* 1995. "Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991". *Hypertension*, 25:305-313.
109. Dustan, H.P., Roccella, E.J. y Garrison, H.H. 1996. "Controlling hypertension". *Arch. Internal Med.*, 156:1926-1935.
110. Budavar, Susan (ed.). 1989. *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 11ª. ed. Merck & Co., Rahway, NJ EUA.
111. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM)*, 40a. ed., México, 1996.-
112. Cook, J.R., Glick, H.A.; Gerth, W., Kinosian, B. y Kostis, J.B. 1998. "The cost and Cardioprotective Effects of Enalapril in Hypertensive Patients with Left Ventricular Dysfunction". *Am. J. Hypertens.*, 11:1433-1441.
113. Yusuf, S., Lonn, E., Bosch, J., Gerstein, H. *et al.* 1999. "Summary of Randomized Trials of angiotensin converting enzyme inhibitors". *Clin. And Exper. Hypertension*, 21(5&6):835-845.
114. Cosín-Aguilar, J., Marrugat, J., Sanz, G., Massó, J., Gil, M. *et al.* 1999. "Long-Term Results of the Spanish Trial on Treatment and Survival of Patients with Predominantly Mild Heart Failure". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 33:733-740.
115. Siegel, D., López, J. y Meier, J. 1998. "Pharmacology Treatment of Hypertension in the Department of Veterans Affairs During 1995 and 1996". *Am. J. Hypertens.* , 11:1271-1278.

116. Wang, T., Ausiello, J.C. y Stallord, R.S. 1999. "Prospective Evaluation of the Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Detection Polymorphism and the Risk of Stroke". *Circulation*, 99:2055-2057.
117. Siegel, D. y López, J. 1997. "Trends in Antihypertensive Drug Use in the United States". *JAMA*, 278(21):1745-1748.
118. Psaty, B.M., Smith, N.L., Siscovick, D.S. *et al.* 1997. "Health Outcomes Associated with Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents. A Systematic Review and Meta-analysis". *JAMA*, 277 (9):739-745.
119. Medicine Resource Centre. 1994. "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors". *International Pharmacy Journal*, 8 (2):7-10.
120. Gill T.H., Hauter, F. y Peter M.A. 1996. "Conversions from Captopril to Lisinopril at a Dosage Ratio of 5:1 Result in Comparable Control of Hypertension". *Ann. of Pharmacother.*, 30:7-11.
121. Testa, M.A., Anderson, R.B. *et al.* 1993. "Quality-of-Life and Antihypertensive Therapy in Men ". *N. Engl. J. Med.*, 328:907-913.
122. Bulpit, C.I. y Fletcher, A.E. 1992. "Quality of life evaluation of antihypertensive drugs". *Pharmacoeconomics*, 1:95-102.
123. Croog, S.H., Levine, S., Testa, M.A., Brown, B. *et al.* 1986. "The Effects of Antihypertensive Therapy on the Quality of Life". *N. Engl. J. Med.*, 314:1657-1664.
124. Hill, J.F. y Fletcher, A.E. 1985. "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Quality of Life". *The European Trial Journal of Hypertension*, 3(Suppl 2):S91-S94.
125. Pupita, F., Ansuini, R., Belogi, M., Campolucci, G. *et al.* 1987. "Life Quality in Patients under Hypertensive Treatment". *International Journal of Clinical Pharmacology Research*, 7:13-17.
126. Fletcher, A. 1999. "Quality of Life in the Management of Hypertension". *Clin. and Exper. Hypertension*, 21(5&6):961-972.
127. Schoenberger, J.A. 1988. "Emerging Benefits of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors versus Other Antihypertensive Agents". *The American Journal of Medicine*, 84(Suppl 4A):30-35.
128. Neaton, J.D. *et al.* 1993. "Treatment of Mild Hypertension Study, Final Results". *JAMA*, 270:713-724.

129. "Multinational Drug Companies, Issues in Drug Discovery and Development". Bert Spilkerm Raven Press, 1989, pp.45-53.
130. Azizi, M. *et al.* 1994. "Blood Pressure Effects of Acute Intravenous Renin or Oral Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Essential Hypertension". *Journal of Hypertension* , 12:419-427.
131. Avendaño, C. 1993. *Introducción a la química farmacéutica*. Interamericana McGraw Hill, New York, pp.283-286.
132. Dzau, V.J. 1988. "Vascular Renin-Angiotensin System in Hypertension, New Insights into the Mechanism of Action of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors". *The American Journal of Medicine*, 84(Suppl 4A):4-8.
133. Breckenridge, A. 1988. "Angiotensin converting enzyme inhibitor". *British Medical Journal*, 296:618-620.
134. Hardman, J.G., Molinoff, P.B. y Goodman G., A. 1996. "Renin and Angiotensin". En: *The Pharmacological basis of therapeutics*. 9ª. ed. Internacional , McGraw-Hill, New York, pp.733-759.
135. Gainer, J.V., Morrow, J.D., Loveland, A., King, D.J. *et al.* 1998. "Effect of Bradykinin-Receptor Blockade on the Response to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Normotensive and Hypertensive Subjects". *N. Engl. J. Med.*, 339:1285-92.
136. Borghi, C. y Ambrossioni, E. 1998. "Evidence-Based Medicine and ACE Inhibition". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 21:S24-S35.
137. Williams, G.H. 1988. "Angiotensin-Converting -Enzyme Inhibitors in the Treatment of Hypertension". *N. Engl. J. of Med.*, 319(23):1517-1525.
139. Bayliss, J., Norell, M.S. *et al.* 1985. "Clinical Importance of the Renin-Angiotensin System in Chronic Heart Failure: double blind comparison of captopril and prazosin". *British Medical Journal*, 290:1861-1865.
140. Manolio, T.A., Cutler, J.A., Furberg, C.D., Psaty, B.M., Whelton, P.K. y Applegate, W.B. 1995. "Trends in pharmacologic management of hypertensio in the United States". *Arch. Intern, Med.*, 155:829-837.
141. "ACE Inhibition-Present and Future, The Role of Ramipril". 1991. *J. of Cardiovasc. Pharmacol.*, 18(Suppl 2):S1-S190.

142. Angeli, P., Chiesa, M. *et al.* 1991. "Comparison of Sublingual Captopril and Nifedipine in Immediate Treatment of Hypertensive Emergencies". *Arch. Intern. Med.*, 151:678-682.
143. Asherm J.P., and Murray, K.M. 1991. "Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the management of renal disease". *Clinical Pharmacy*, 10:25-31.
144. Sánchez, R.A., Traballi, C.A., Marco, E.J. *et al.* 1991. "Effects of ACE Inhibition on Renal Haemodynamics in Essential Hypertension and Hypertension Associated with Chronic Renal Failure". *Drugs*, 41 (Suppl1):25-30.-
145. Opsahl, J.A., Abraham, P.A. y Keane, W.F. 1990. "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Chronic Renal Failur". *Drugs*, 39(Suppl. 2):23-32.
146. Rosenthal, T. 1993. "Drug Therapy of Renovascular Hypertension". *Drugs*, 45(Suppl6):895-909.
147. Woo, J., Woo, K.S., Kin, T. y Vallance-Owen, J. 1987. "A Single-Blind, Randomized, Cross-over Study of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Triamterene and Hydrochlorothiazide in the Treatment of Mild to Moderate Hypertension in the Elderly". *Arch. Intern. Med.*, 147:1386-1389.
148. Cheung, D.G., Gasster, J.L. y Weber, M.A. 1989. "Assessing Duration of Antihypertensive Effects with Whole-Day Blood Pressure Monitoring". *Arch. Intern. Med.*, 149:2021-2025.
149. Lacourciere, Y. 1988. "Analysis of well-Being and 24-hour Blood Pressure Recording in a Comparative Study between Indapamide and Captopril". *The American Journal of Medicine*, 84(Suppl. 1B):47-52.
150. Smith, A.J., Gillies, A., Carney, S. y Taylor, M. 1993. "Randomised Double-Blind crossover comparison of once-daily captopril and lisinopril in patients with mild to moderate hypertension. A Community-Based Study". *Clin. and Exper. Hypertension*, 15(2):4233-434.
151. Ferguson, R.K., Rotmensch, H.H. y Vlasses, P.H. 1992. "Clinical Use of Captopril". *JAMA*, 247:2117-2119.
152. Stan A.J. van den Brock, Pieter., de Graeff, A., Smit. Andries J. *et al.* 1995. "Effects of Spirapril and Captopril on Regional Blood Flow in Chronic Congestive Heart Failure: A Comparison Between a Short and a Long-Acting Angiotensin-

- Converting Enzyme Inhibitor". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 25(1):105-112.
153. Creager, M.A. y Roddy, Mary-Anne. 1994. "Effect of Captopril and Enalapril on Endothelial Function in Hypertensive Patients". *Hypertension*, 24:499-505.
154. Donnelly, R. 1992. "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Insulin Sensitivity: Metabolic Effects in Hypertension, Diabetes, and Heart Failure". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 20(Suppl 11):S38-S44.
155. Bursztyn, M., Ghanem, J., Kobrin, Y., Fidel, J. y Ben-Ishay, D. 1993. "Comparison of Verapamil and Captopril in Elderly Hypertensive Subjects: Results of a Randomized, Double-Blind, Crossover Study". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 21:84-88.
156. Singer, D.R.J. 1991. "Studies of Captopril Alone and in Combination with the Benzothiazepine Diltiazem or the Dihydropyridine Nifedipine in Treating Essential Hypertension". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 16(Suppl. 9):S51-S54.
157. The Captopril-Digoxin Multicentre Research Group. 1988. "Comparative Effects of Therapy with Captopril and Digoxin in Patients with Mild to Moderate Heart Failure ". *JAMA*, 259(4):539-544.
158. Aranda-Lara, P., Gras-Balaguer, X., Martin-Reyes, G., Valera, A. *et al.* 1987. "Tratamiento de la hipertensión arterial esencial del anciano con captopril e hidroclorotiazida a bajas dosis. Estudio a largo plazo". *Revista Clínica Española*, 181:185-189.
159. Jenkins, A.C., Knill, J.R. y Dreslinski, G. R. 1985. "Captopril in the Treatment of the Elderly Hypertensive Patient". *Arch. Intern. Med.*, 145:2029-2031.
160. Chinese Cardiac Group Study Collaborative Group. 1995. "Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myorcardial infartion: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1)". *Lancet*, 345:686-687.
161. Sharpe, N., Smith, H., Murphy, J., Greaves, S., Hart, H. y Gamble, G. 1991. "Early prevention of left ventricular dysfunctions after myocardial infartion with angiotensin-converting-enzyme inhibition". *Lancet*, 337:372-378.
162. Muiesan, L., Rosei, E.A., Castellano, G., Beschi, M. y Muiesan, G. 1988. "Beneficial Effects of One Year's Treatment with Captopril on Left Ventricular

- Anatomy and Function in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy". *The American Journal of Medicine*, 84 (Suppl.3A):129-132.
163. Pauly, N.C. y Safar, M.E. 1994. "Comparison of the Efficacy and Safety of Trandolapril and Captopril for 16 Weeks in Mild-to.Moderate Essential Hypertension". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 23(Suppl. 4):S73-S76.
 164. Todd, P.A. y Goa, K.I. 1992. "Enalapril, a Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Use in Hypertension". *Drugs*, 43(3):346-381.
 165. Cheung, G. y D., Hoffman, A. C. 1989. "Mild Hypertension in the Elderly". *The American Journal of Medecine*, 86 (suppl 1B) :87-90.
 166. Ajayi, A. A., Hockings, N. y Reid, L. J. 1986. "Age and pharmacodynamics of angiotensin converting enzyme inhibitors enalapril and enalaprilat". *Br. J. clin. Pharmac.*, 21: 349-357.
 167. Sassano, M., Chatellier, O. y Billaud, L. 1987. "Treatment of Mild to Moderate Hypertension with or without the Converting Enzyme Inhibitor Enalapril". *The American Journal of Medicine*, 83:227-235.
 168. -Herrick, L. A., Waller, C. P., Berkin, E. K., Pringle, D. S., y Callender, S. J. 1989. "Comparison of Enalapril and Atenolol in Mild to Moderate Hypertension". *The American Journal of Medecine*, 86:421 426.
 169. Gourlay, S., y McNeil Forbes, A. 1993. "Differences in the Acute and Chronic Antihypertensive Effects of Lisinopril and Enalapril Assed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring". *Clin. and Exper. Hypertension*, 15 (1):71-89.
 170. Cleary, D. J. y Taylor, W. J. 1986. "Enlapril: A New Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor". *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 20:177-189.
 171. MacDonald, T.M., Jeffrey, R.F., Freestone, S. y Lee, M.R. 1991. "A Single dose study of the effects of fenoldopam and enalapril in mild hypertension". *Eur. J. Pharmacol.*, 40:231-236.
 172. Davies, O. R., Gomez, J. H., Irvin, D. J. y Walker, F. J. 1984. "An overview of the clinical pharmacology of enlapril". *Br. J. clin. Pharmac.*, 18:215S-229S.
 173. Chrysant, G. S., Brown, D. R., Kem, C. D. y Brown, L. J. 1983. "Antihypertensive and metabolic effectes of a new converting enzyme inhibitor, enlapril". *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 33 (6) :741-746.

174. Weisser, K., Schools, J., Lehmann, K., Dusing, R., Vetter, H. *et al.* 1991. "Pharmacokinetics and converting enzyme inhibition after morning and evening administration of oral enalapril to healthy subjects". *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 40:95-99.
175. Prince, J. M., Stuart, A. C. y Padia, M. 1988. "Metabolic Effects Of Hydrochlorothiazide and Enalapril During treatment Of the Hypersensitive Diabetic Patient". *Arch. Intern. Med.*, 148 :2363-2367.
176. Ertl, G. y Jugdutt, B. 1994. "ACE inhibition after myocardial infarction: can megatrials provide answers?". *Lancet*, 344 :1068-1069.
177. Bonarjee, V. V., Carstensen, S., Caidahl, K., Nilsen, D. y Edner, M. 1993. "Attenuation of Left Ventricular Dilatation After Acute Myocardial Infarction by Early Initiation of Enalapril Therapy". *The American Journal of Cardiology*, 72:1004-1009.
178. The SOLVD Investigators. 1991. "Effect of Enalapril in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure". *The New England Journal of Medicine*, 325 (5) :295-302.
179. The CONSENSUS Trial Study Group. 1987. "Effects Of Enalapril On Mortality In Severe Congestive Heart Failure". *N. Engl. J. Med.*, 316 (23):1429-1435.
180. Nicholls, M. G., Ikram, H., Espiner, A. E., Webster, W. M., y Fitzpatrick, A. M. 1984. "Enalapril in heart failure". *Br. J. clin. Pharmacol.*, 18:163s-167s.
181. Kjekshus, K. J., Soyland, E., Dickstein, K., Abrahamsen, M. A. y Gundersen, T. 1984. "Acute and Long-term response to enalapril in congestive failure". *Br. J. clin. Pharmacol.*, 18:169s-174s.
182. Chatterjee, K. y Marco De, T. 1990. "Systemic and Coronary Haemodynamics and Pharmacodynamics of Enalapril and Enalaprilat in Congestive Heart Failure". *Drugs*, 39 (suppl 4):29-40.
183. Hannedouche, T., Landais, P., Goldfarb, B., El Esper, N., Fournier, A. *et al.* 1994. "Randomised controlled trial of enalapril and β blockers in non-diabetic chronic renal failure". *BMJ*, 309:833-837.

184. Abraham, A. P., Posahl, A. J., Halstenson, E. C. y Keane, F. W. 1988. "Efficacy and Renal Effects Of Enalapril Therapy For Haypertensive Patients with Chronic Renal Insufficiency". *Arch. Intern. Med.*, 148:2358-2362.
185. Oldenburg, B., MacDonald, J. G. y Shelley, S. 1988. "Controlled trial, of enalapril in patients with chronic fluid overload undergoing dialysis". *BMJ*, 296:1089-1091.
186. Reams, P . G. y Bauer, H. J. 1986. "Effect of Enalapril in Subjects With Hypertension Associated With Moderate to Severe Renal Dysfunction". *Arch. Intern. Med.*, 146:2145-2148.
187. Bauer, H. J., Reams, P. G. y Lal, M. S. 1987. "Renal Protective Effect of Strict Blood Pressure Control With Therapy". *Arch. Intern. Med.*, 147:1397-1400.
188. Cesaris De, R., Rainieri, G., Filitti, V., Andriani, A. y Bonafontino, V. M. 1993. "Forearm arterial distensibility in patients with hypertension: Comparative effects of long-term ACE Inhibition and β blocking". *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 53 (3):360-367.
189. Attwood S., Bird, R., Burch, K., Casadei, B., Coats, A. *et al.* 1994. "Within-patient correlation between the antihypersensitive effects of atenolol, lisinopril and nifedipine". *Journal of Hypertension* , 12:1053-1060.
190. Fauvel, P. J., Laville, M., Bernard, N., Hadj-Aïssa, A., Daoud, S. *et al.* 1994. Effects of Lisinopril on Stress-Induced Peak Blood Presure and Sodium Excretion: A Double-Blind Controlled Study, *Journal of cardiovascular Pharmacology*, 23:227-231.
191. Bellissant, E., Thuillez, C., Richer, C., Pussard, E. y Giudicelli, J. F. 1994. "Noninvasive Assessment of Regional Arteriolar and arterial Dilating of Lisinopril in Healthy Volunteers". *Jounal of Cardiovascular Pharmacology*, 24:500-508.
192. Barenbrock, M., Spieker, C., Hoeks, A.P.G., Zidek, W. y Rahn, K.-H. 1994." Effect of Lisinopril and Metoprolol on arterial distensibility". *Hypertension* , 23 (Suppl. 1):I-161- I-163.
193. Armayor, M. G. y Lopez, M. L. 1988. "Lisinopril: A New Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor". *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 22:365-372.
194. Swedish Lisinopril Study Group. 1991. "Lisinopril Combined with arenolol in the Treatmant of Hypertension". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 16:457-461.

195. Williams, L. L., Lopez, M. L., Thorman, D. A., Quay, P. G., Stein, H. G. *et al.* 1988. "Plasma Lipid profiles and Antihypersensitive Agents: effects of Lisinopril, Enalapril, Nitrendipine, Hydralazine, and Chlorothiazide". *Drug Intelligence and Clinical pharmacy*, 22:546-550.
196. Tomei, R., Carbonieri, E., Franceschini, L., Molon, G. y Zardini, P. 1992. "Antihypersensitive Effect of Lisinopril Assed by 24-Hour Ambulatory Monitoring: a double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 19:911-914.
197. Cirillo, V.J., Gomez, H.J., Salonen, R., Rissanen, V., Bolognese, J.A. *et al.* 1988. "Lisinopril: Dose-peak effect relationship in essential hypertension". *Br. J. clin. Pharmac.*, 25 :533-538.
198. Pool, L. J., nelson, B. E. y Taylor, A. A. 1988. "Clinical Experience and Rationale for Angiotenin-Converting Enzyme Inhibition with Lisinopril as Initial Treatment for Hypertesion in Older Patients". *The American Journal of Medicine*, 85 (suppl 3B):19-24.
199. Rush, E. J. y Lyle, A. P. 1988. "Safety and Tolerability of Lisinopril in Older Hypersensitive Patients". *The American Journal of Medicine*, 85 (3B):55-59.
200. Lewis, R. J. G. 1988. "Lisinopril versus Placebo in Older Congestive Heart Failure Patients". *The American Journal of Medecine*, 85 (suppl 3B):48-54.
201. Gomez, J. H., smith, G. S. y Moncloa, F. 1988. "Efficacy and Safety of Lisinopril in Older Patients with Essential Hypertension". *The American Journal of Medicine*, 85 (suppl 3B):35-47.
202. Laher, S. M. 1990. "Lisinopril in Elderly Patients with Hypertension Long Term Effects on Renal and Metabolic Function". *Drugs*, 39 (suppl 2):55-63.
203. Giles, D. T. 1990. "Clinical experience with lisinopril in Congestive Heart Failure". *Drugs*, 39 (suppl 2) :17-22.
204. Fernández, M., Madero, R., González, D., Camacho, P., Villalpando, J. *et al.* 1994. "Combined versus single Effect of Fosinopril and Hydrochlorothiazide in Hypertensive Patients". *Hypertension*, 23 (suppl 1):207-210.

205. Anderson, J. R., Duchin, L. K., Gore, D. R., Herman, S. T., Michaels, S. R. *et al.* 1991. "Once-Daily Fosinopril in the Treatment of Hypertension," *Hypertension*, 17:636-642.
206. Weber, A. M. 1992. "Fosinopril: A New Generation of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 20 (suppl 10):S7-S12.
207. Elliot, W. 1996. "Pharmacoepidemiology and Drug Utilization. Higher incidence of discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors due to cough in black subjects". *Clin Pharmacol Ther*, 60:582-8.
208. Sica, A. D. 1992. "Kinetics of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Renal Failure". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 20 (suppl. 10):S13-S20.
209. Hui, K. K., Duchin, L. K., Kripalani, J. K., Chan, D. y Kramer, K. P. 1991. "Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function". *Clin. Phar. Ther.*, 49 (4):457-467.
210. Loguercio C., Piscopo P. *et al.* 1994. "Evaluation of the hepatic function after treatment with fosinopril in hypertensive patients with liver cirrhosis". *Clinical Therapeutica*, 145(12):475-479.
211. Zusman, M. R. 1992. "Left Ventricular Hypertrophy and Performance: Therapeutic Options Among the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 20 (suppl. 10):S21-S28.
212. Elliot, L. H., Macdonald, J. N., Meredith, A., P. y Reid, L. J. 1992. "Dose responses and pharmacokinetics for the angiotensin converting enzyme inhibitor quinapril". *Clin. Pharmacol. Ther.*, 51 :260-265.
213. Wadworth, N. A. y Brogden, N. R. 1991. "Quinapril. A Review of its Pharmacological Properties, and Therapeutic Efficacy in Cardiovascular Disorders". *Drugs*, 41 (3):378-399.
214. Gupta, K. R., Kjeldsen, E. S., Krause, L., Kneisley, J., Posvar, E. *et al.* 1990. "Hemodynamic effects of quinapril, a novel angiotensin-converting enzyme inhitor". *Clin. Pharm. Ther.*, 48 (1) :41-49.
215. Palatini, P., Racioppa, A., Raule, G., Zaninotto, M., Penzo, M. *et al.* 1990. "Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitory and the antihypertensive effect of quinapril". *Clin. Pharm. Ther*, 52 (4):378-383.

216. Östman, J., Asplund, K., Bystedt, T., Dahlöf, B. *et al.* For the Swedish Quinapril Group. 1998. Comparison of effects of quinapril and metoprolol on glycaemic control, serum lipids, blood pressure, albuminuria and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with hypertension. *J. Intern. Med.*, 244:95-107.
217. Monhem, O. J. P., Ball, G. S., Morton, J.J., Murray, D. G. y Leckie, J.B. 1985. "A dose-response study of HOE 498, a new non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosterone system in normal man". *Br. J. Pharmac.*, 20:27-35.
218. Wu, A. R., Kailasam, T. M., Cervenka, H. J., Parmer, J. R. y Kennedy, P. B. 1994. "Does lipophilicity of angiotensin converting enzyme inhibitors selectively influence autonomic neural function in human hypertension?" *Journal of Hypertension*, 12:1243-1247.
219. Mrozek, J. W. 1991. "Efficacy and Safety Of a New Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Ramipril, vs. Enalapril in Essential Hypertension: A Multicenter Trial". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S147-S149.
- 220.- Schnaper, W. H. 1991. "Dose-Response Relationship of Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension," *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl 2) :S128-S130.
221. Burris, F. J. 1991. "The Effect of Ramipril on Ambulatory Blood Pressure: A Multicenter Trial". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S131-S133.
222. Idstein, L. 1991. " Clinical Research Department, Hoechst AG, *et al*, Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Long-Term Treatment with Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Essential Hypertension". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl 2) :S137-S140.
- 223.- Carré, A., Vasmant, D., Elmalem, J., Thiéry, P. 1991. "Tolerability of Ramipril in a Multicenter Study of Mild-to-Moderate Hypertension in General Practice". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S141-S143.
224. Vasmant, D., Lendresse, P., Lemarie, J.-C. y Gallet, M. 1991. "Comparison of Response Rates to the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Mild-to-Moderate Hypertension in a Double-Blind, Parallel-Group Study and an Open Single-Blind Study". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S144-S146.

225. Heidbreder, D., Froer, L. K., Bauer, B., Cairns, V. y Breistadt, A. 1991. "Efficacy and Safety of Ramipril in Combination with Hydrochlorothiazide: Results of Long-Term Study". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2) :S169-S173.
226. Hosie, J. y Meredith, P. 1991. "The Pharmacokinetics of Ramipril in a Group of Ten Elderly Patients with Essential Hypertension". *Journal Of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S125-S127.
227. Saalbach, R., Wochnik, G., Mauersberger, H., Cairns, V. y Breitsadt, A. 1991. "Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Ramipril in Young Patients vs. Old Patients: A Retrospective Study". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S134-S136.
228. Lee, C.C., Sidani, M.A., Hogikyan, R.V. y Supiano, M.A. 1999. The effects of ramipril on sympathetic nervous system function in older patients with hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65:420-7.
229. Marre, M., Hallab, M., Billiard, A., Jeune Le, J.J., Bled, F. *et al.* 1991. "Small Doses of Ramipril to Reduce Microalbuminuria in Diabetic Patients with Incipient Nephropathy Independently of Blood Pressure Changes". *Journal Of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S165-S168.
230. Erhard, W., Lindner, U., Krall, H., Breidstadt, A. y Pfeiffer, C. 1991. "Assessment of the Efficacy, Tolerance, and Safety of Ramipril in Diabetic Patients with Mild-to-Moderate Hypertension: A Retrospective Analysis". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S160-S164.
231. Heintz, B., Verho, M., Brockmeier, D., Kristen, R. y Nelson, K. 1991. "Influence of Ramipril on Renal Function in Patients with Chronic Congestive Heart Failure". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S174-S179.
232. Anon. 1993. "The Acute Infraction Ramipril Efficacy Study Investigators, Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure". *Lancet*, 342:821-828.
233. Hall, S. A., Winter, C., Bogle, M. S., Mackintosh, F. A. y Murray, D. G. 1991. "The Acute Infraction Ramipril Efficacy (AIRE) Study: Rationale, Design, Organization, and Outcome Definitions". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S105-S109.

234. Knoleif, A. M., Pringle, S., Kesson, E., Murray, G. y Kennedy, A. J. 1991. "A Comparison of the Efficacy and Safety of Ramipril and Digoxin Added to Maintenance Diuretic Treatment in Patients with Chronic Heart Failure". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18 (suppl. 2):S180-S183.
235. Prager, G., Klein, P., Schmitt, M. y Prager, R. 1994. "Antihypertensive Efficacy of Cilazapril 2.5 and 5.0 mg Once-Daily Versus Placebo on Office Blood Pressure and 24-Hour Blood Pressure Profile". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 24 (suppl. 3):S93-S99.
236. Güntzel, P., Kobrin, I., Pasquier, C., Zimlichman, R. y Viskoper, R. J. 1991. "The Effect of Cilazapril, a New Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, on Peak and Trough Blood Pressure Measurements in Hypertensive Patients". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 17:8-12.
237. Lacourcière, Y., Poirier, L., Provencher, P. y Pyzyk, M. 1991. "Antihypertensive Effects of Cilazapril, 2.5 and 5 mg, Once Daily Versus Placebo on Ambulatory Blood Pressure Following Single- and Repeat-Dose Administration". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18:219-233.
238. Kobrin, I., Güntzel, P., Viskoper, R., Paran, E. y Zimlichman, R. 1991. "Antihypertensive Duration of Action of Cilazapril in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension". *Drugs*, 41 (suppl 1) :31-36.
239. Ajayi, A. A., Elliott, H.L. y Reid, L. J. 1986. "The pharmacodynamics and dose-response relationships of the angiotensin converting enzyme inhibitor, cilazapril, in essential hypertension". *Br. J. clin. Pharmac.*, 22 :167-175.
240. Wellstein, A., Essig, J. y Belz, G.G. 1987. "A method for estimating the potency of angiotensin-converting enzyme inhibitors in man". *Br. J. clin. Pharmac.*, 24:397-399.
241. Kleinbloesem, C., van Brummelen, P., Francis, J. R. y Wiegand, Ulf-W. 1991. "Clinical Pharmacology Of Cilazapril". *Drugs*, 4 (suppl 1):3-10.
242. Clozel, J.-P., Kuhn, H. y Hefti, F. 1992. "Vascular Protection with Cilazapril in Hypertension". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 19 (suppl. 5):S28-S33.

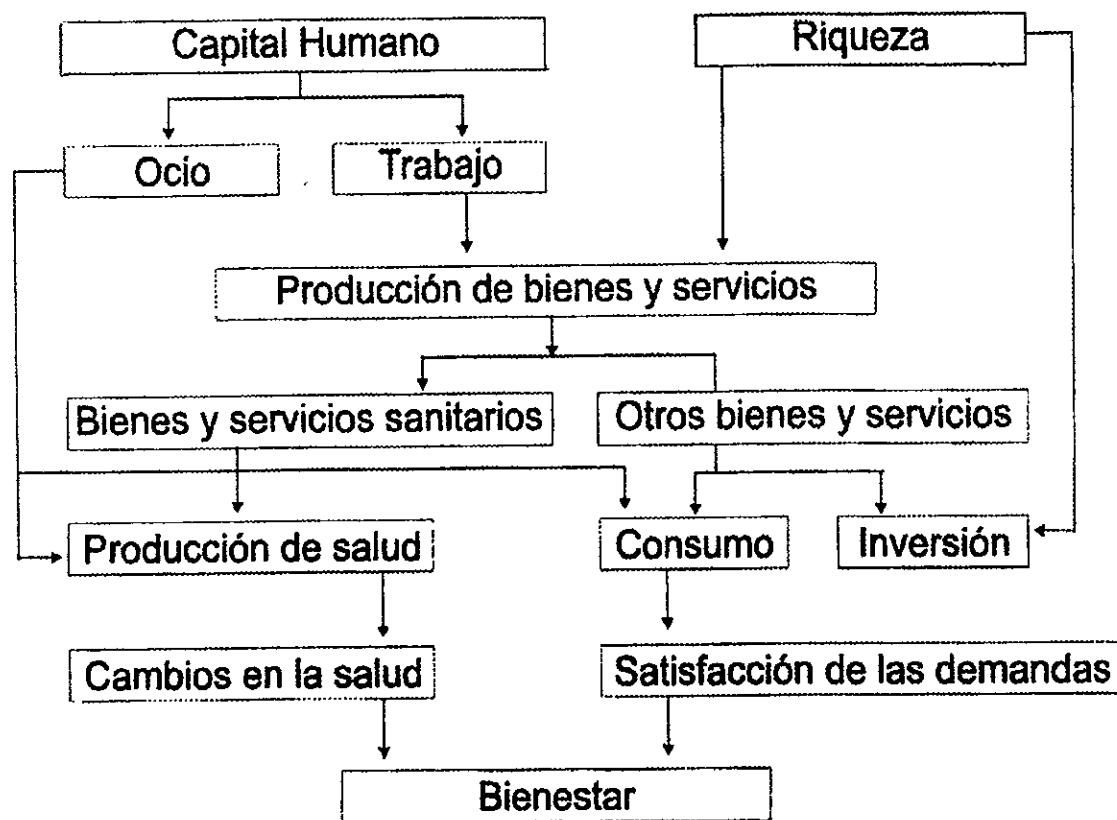
243. Welstein, A., Essig, J. y Belz, G. 1987. "Inhibition of angiotensin-I response by cilazapril and its time course in normal volunteers". *Clin. Pharmacol. Ther.*, 41:639-644.
244. Grote, L., Heitmann, J., Schneider, H., Ploch, T. y Penzel, T. 1994. "Twenty-Four-Hour Blood Pressure Control: Effect of Cilazapril on Continuous Arterial Blood Pressure During Sleep, and Physical and Mental Load in Patients with Arterial Hypertension and Sleep Apnea". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 24 (suppl 3):S78-S82.
245. Szucs, T. 1994. "Cilazapril, A Review". *Drugs*, 41 (suppl. 1):18-24.
246. Stevenson, G. J., Chidekel, W. Elliot. *et al.* 1994. "Evaluation of Cilazapril versus Captopril in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension". *Clin. and Exper. Hypertension*, 16 (2):179-196.
247. Kiowski, W., Zuber, M., Elsasser, S., Erne, P. y Pfisterer, M. 1991. "Coronary vasodilatation and improved myocardial lactate metabolism after angiotensin converting enzyme inhibition with cilazapril in patients with congestive heart failure". *Am Heart J.*, 122 :1382-1388.
248. Kiowski, W., Drexler, H., Meinertz, T., Zuber, M., Ritz, R. *et al.* 1991. "Cilazapril in Congestive Heart Failure". *Drugs*, 4 (suppl. 1) :54-61.
249. Dössegger, L., Nielsen, T., Preston, C. y Arabatzis, N. 1994. "Heart Failure Therapy with Cilazapril: An Overview". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 24 (suppl. 3):S38-S41.
250. Saeed, M., Wendeland, M., Seelos, K., Masui, T. y Derugin, N. 1992. "Effect of cilazapril on regional left ventricular wall thickness and chamber dimension following acute myocardial infraction: In vivo assessment using MRI". *Am Heart J.*, 123:1472-1480.
251. Koylan, N., Öncül A., Mercanoglu, F., Orak, E. y Erzangin, F. 1994. "The Short-Term Effects of Cilazapril on Left Ventricular Diastolic Function". *Journal Of Cardiovascular Pharmacology*, 24 (suppl. 3):S42-S44.
252. Leinetti, G. y Salvetti, A. 1994. "Effects of Cilazapril and Nitrendipine on Blood Pressure, Mood, Sleep, and Cognitive Function Elderly Hypertensive Patients: An

- Italian Multicenter Study". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 24 (suppl 3):S73-S77.
253. Alderman, C. 1996. "Adverse effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors". *Ann Pharmacother*, 30:55-61.
254. Parish, R.C. y Miller, L.J. 1992. "Adverse Effects of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors". *Drug Safety* 7(1):14-31.
255. Slater, E.E. y Merrill, D.D. 1988. "Clinical Profile of Angioedema Associated with Angiotensin Converting-Enzyme Inhibition". *JAMA* 260(7):967-970.
256. Cleland, J., Dargie, H.J. *et al.* 1985. "Severe hypertension after first dose of enalapril in heart failure". *British Medical Journal*, 291:1309-1312.
257. Gerber, J.G. 1993. "The hypotensive action of captopril and enalapril is not prostacyclin dependent". *Clin. Pharmacol. Ther.*, 54:523-532.
258. Chan, T.Y.K y Critchley, A.J.H. 1992. "Life-Threatening Hyperkalaemia in an Elderly Patient Receiving Captopril, Furosemide and Potassium Supplements". *Drug Safety* 7(2):159-161.
259. Speirs, C., Wagnart, F. y Poggi, L. 1998. "Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47 351 hypertensive patients". *J. clin. Pharmacol.*, 46:63-70.
260. Takahama, K., Araki, T., Fuchikami, J_I., Kojimoto, Y. y Mivata, T. 1996. "Studies on the Magnitude and the Mechanism of Cough Potentiation by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Guinea-pigs: Involvement of Bradykinin in the Potentiation". *J. Pharm. Pharmacol.*, 48:1027-1033.

APÉNDICE

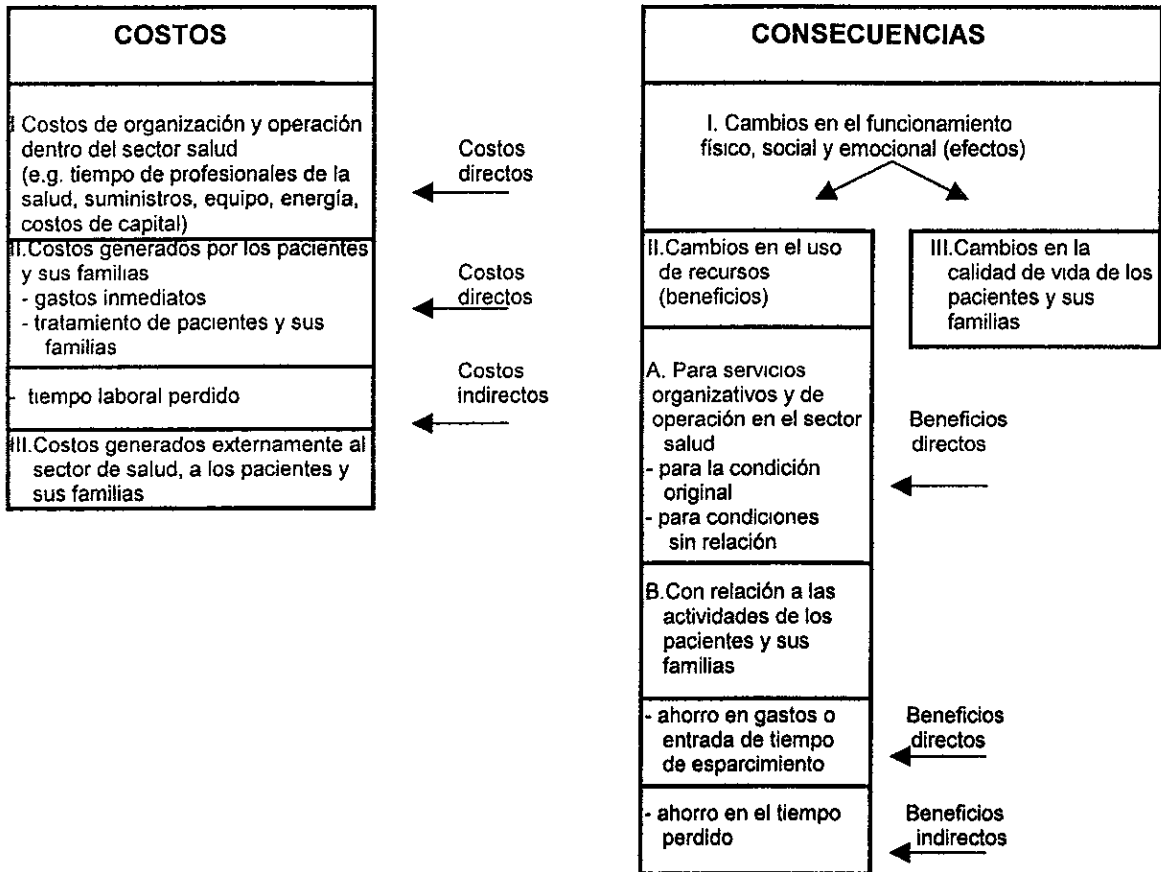
(TABLAS Y FIGURAS DEL MARCO TEÓRICO)

Figura 1.-Marco conceptual de la evaluación económica de programas



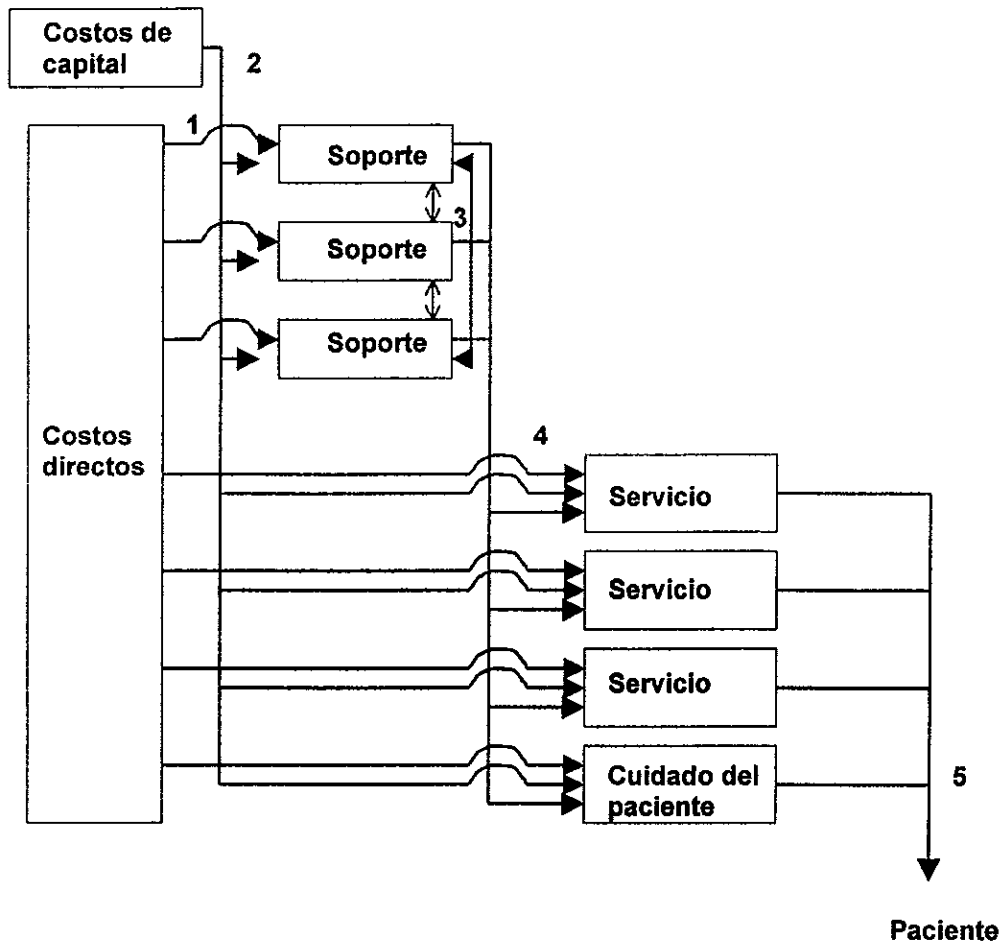
Ref. Badía, X., Rovira, J.. 1994. *Evaluación Económica de Medicamentos. Un instrumento para la toma de decisiones en la práctica clínica y la política sanitaria*. Luzán 5, por encargo de DuPont Pharma España, pp.11-93.

Figura no. 2
Tipos de costos y consecuencias de los servicios y programas de salud



Ref.- Drummond, M.F.; Stoddart, G.L. and Torrance, G.W. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes; Editado por Oxford Medical Publications de Oxford University Press, Gran Bretaña, R.U., 1ª edición, 1987:5-168.

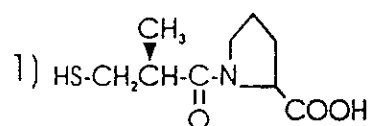
Figura no. 3
Ilustración esquemática de la ubicación de los costos (de Boyle et. al. 1982)



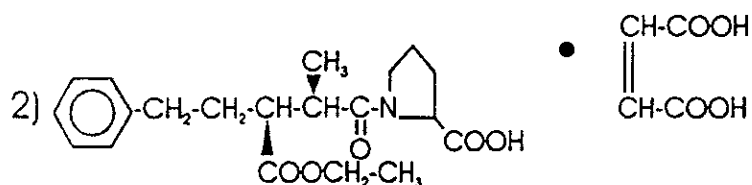
- (1) Costos directos asignados directamente a los centros de costos.
- (2) Costos de capital asignados a los centros de costos
- (3) Centros de costo de apoyo, relacionados simultáneamente entre si
- (4) Centros de costo de apoyo relacionados a otros centros de costo
- (5) Costos asignados a cada paciente, basados en los servicios usados

Ref.- Boyle, M.H., Torrance, G.W., Horwood, S.P., Sinclair, J.C., A cost analysis of providing neonatal intensive care to 500-1499 gram birth weight infants. Research Report #51, Programme for Quantitative Studies in Economics and Population, McMaster University, Hamilton, Canada, 1982.

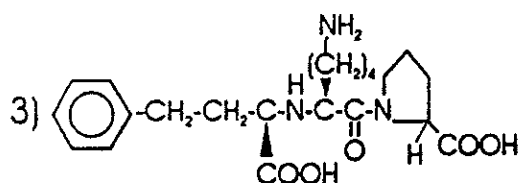
TABLA 4 Agentes inhibidores de la E.C.A. (Antihipertensivos)



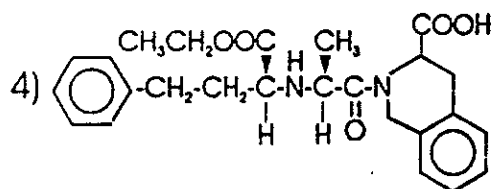
Captoprilo



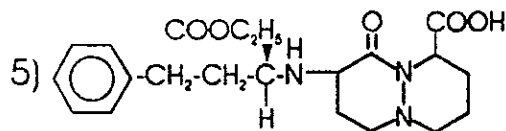
Enalapril



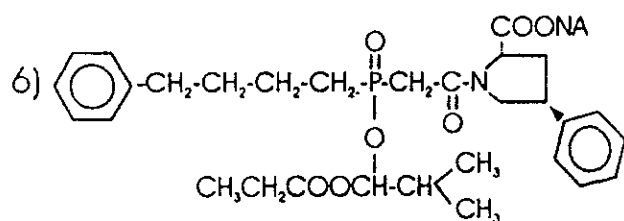
Lisinopril



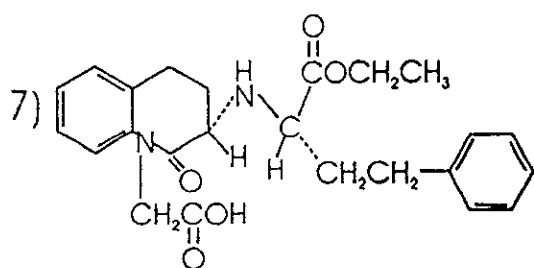
Quinalapril



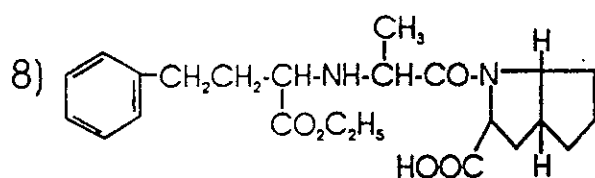
Cilazapril



Fosinopril Sódico



Benazeprilo



Ramiprilo

FIGURA No. 4

TABLA 5. Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA)

[illegible]

TABLA 5 : continuación

Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA)							
Reacciones adversas compartidas por los Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina ¹ (%)							
Ø = Reporte de no incidencias	Benazepril	Captopril	Enalapril	Fosinopril	Lisinopril	Quinapril	Ramipril
Reacciones adversas:							
CARDIOVASCULAR							
Dolor de pecho		1	2.1	≤ 1	1.3		< 1
Hipotensión ²	0.3	Ø	6.7	≤ 1	1.2-5		0.5
Palpitaciones	< 1	1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	0.5-1	≤ 1
Angina de pecho	< 1	0.2-0.3	1.5	≤ 1	≤ 1	0.5-1	< 1
Paro cardíaco		Ø	≤ 1				
Choque cerebrovascular		Ø	≤ 1	≤ 1	≤ 1	0.5-1	
Infarto al miocardio		0.2-0.3	≤ 1.2	≤ 1	≤ 1	0.5-1	< 1
Hipotensión ortostática	≤ 4	Ø	1.6	1.4	≤ 1	0.5-1	
Efectos ortostáticos			1.2-2.2		1.4		
Trastornos de ritmo		Ø	≤ 1	≤ 1	≤ 1	0.5-1	
Taquicardia		1	Ø		≤ 1	0.5-1	
Edema periférico	< 1				≤ 1		
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL							
Insomnio/ Trastornos del sueño	< 1	0.5-2	≤ 1	≤ 1	≤ 1		< 1
Parestesias	< 1	0.5-2	≤ 1	≤ 1	0.58		< 1
Dolor de cabeza	5	0.5-2	1.8-5.2	3.2	5.3	5.6	5.4
Mareo	3.3	0.5-2	4.3-7.9	1.6	6.3	3.9	2.2
Fatiga	2.6	0.5-2	1.8-3	1.5	3.3	2.6	2
Somnolencia		Ø	≤ 1		≤ 1	0.5-1	< 1
Ataxia		Ø	≤ 1				
Confusión		Ø	≤ 1	≤ 1	≤ 1		
Depresión		Ø	≤ 1		≤ 1	0.5-1	≤ 1
Malestar		0.5-2			≤ 1	0.5-1	< 1
Nerviosismo	< 1	Ø	≤ 1		≤ 1	0.5-1	< 1
Vertigo			1.6	≤ 1	0.1	0.5-1	< 1
Ansiedad	< 1						< 1
GASTRO INTESTINAL / GÉNITO URINARIO							
Dolor abdominal	< 1	0.5-2	1.6	≤ 1	≤ 1	1	< 1
Vómitos	< 1	0.5-2	1.3	1.2	1.3	1.4	1.1
Náusea	1.4	0.5-2	1.3-1.4	1.2	2.3	1.4	1.1
Diarrea		0.5-2	1.4-1.2	1.5	3.2		< 1
Disgeusia		2-4	≤ 1		Ø		< 1
Anorexia		0.5-2	≤ 1		≤ 1		≤ 1
Estreñimiento	< 1	0.5-2	≤ 1	≤ 1	≤ 1	0.5-1	< 1
Oliguria		0.1-0.2	≤ 1		≤ 1		
Ressequedad de boca		0.5-2	≤ 1	≤ 1	< 1	0.5-1	< 1
Dispepsia		Ø	≤ 1		1		< 1
Glositis	Ø	≤ 1					
Hepatitis		Ø ³	≤ 1	≤ 1	≤ 1		
Hepatocelular/ Ictericia colestática			≤ 1		≤ 1		
Pancreatitis		Ø	≤ 1	≤ 1	≤ 1	0.5-1	
Infección de las vías urinarias	< 1		1.3		≤ 1		
Melena	< 1		≤ 1				