

Criterios económicos en la selección de nuevos tratamientos por el cardiólogo clínico

Xavier Borrás Pérez

Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

El cardiólogo clínico se enfrenta de forma periódica con la utilización de nuevos tratamientos, normalmente con un incremento importante de los costes sanitarios. En un sistema de recursos limitados ha de saber no sólo identificar los que comportan una mejoría basada en pruebas científicas, sino también ha de tener en cuenta los análisis económicos que indiquen si la mejoría que comporta justifica el coste incurrido. Se revisan los principales conceptos de economía de la salud, así como algunos ejemplos de tratamientos cardiovasculares de reciente introducción.

Palabras clave: *Nuevos tratamientos. Farmacoeconomía. Economía de la salud. Análisis coste-efectividad.*

Economic Criteria for Selecting New Therapies for Use by Clinical Cardiologists

Clinical cardiologists have to deal regularly with the implementation of new therapeutic techniques, most of which involve a significant increase in healthcare costs. Being in a situation in which resources are limited, physicians must not only identify therapies that improve patient outcome, as shown by scientific evidence, but also take into account economic analyses that indicate whether the improvement gained justifies the cost incurred. This article presents a review of the basic principles of health economics, and illustrates them with some examples involving recently introduced cardiovascular therapies.

Key words: *New therapies. Pharmacoeconomy. Health economics. Cost-effectiveness analysis.*

INTRODUCCIÓN

La velocidad a la que llegan nuevos tratamientos farmacológicos y terapias para las diferentes enfermedades cardiovasculares hace muy difícil su incorporación al arsenal terapéutico de los cardiólogos. El objetivo irrenunciable de proporcionar el mejor tratamiento posible basándose en información contrastada y de calidad se enfrenta a la avalancha de información que se está produciendo de forma continua. Se ha estimado que un médico generalista promedio debería leer 19 artículos diarios para mantenerse al día¹. Un intento de resolver este problema justifica la existencia de las guías clínicas, como elemento de resumen consensuado y objetivo, pero de nuevo la cantidad de información disponible parece excesiva. Por ejemplo, en el año 2006, la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) ha publicado la Guía tratamiento de la enfermedad valvular². Esta guía cuya actualización se reclamaba desde hace años, tiene 180 páginas de texto condensado, tablas y figuras. ¿Cómo leerla, estudiarla y asimilarla, o incluso hallar

la respuesta ante un enfermo concreto y en el tiempo de que disponemos en la consulta? Además, las guías tienen un inconveniente importante, y es que sus conclusiones se derivan de amplios grupos de pacientes, por lo que han de ser aplicadas con cuidado en enfermos individuales, sin menospreciar la carga legal que representa la publicación de unas recomendaciones de expertos. Es decir, se deben conocer, y si no se siguen sus recomendaciones, se deben justificar las razones para ello en cada caso en concreto.

Ante este panorama, los cardiólogos clínicos pueden estar desbordados frente a la elección de tratamientos de rápida evolución. Esta sensación de inseguridad es un campo abonado para el crecimiento de tratamientos de moda, así como para la introducción de productos, cada vez más caros, sin dar tiempo a la sedimentación de conocimientos y experiencias que el paso del tiempo da a los tratamientos realmente eficaces, seguros y tolerados. Las razones para introducir un nuevo tratamiento se deberían basar en que el nuevo tratamiento es mejor, pero no siempre está claro qué significa esta palabra. Un tratamiento es mejor si aporta un beneficio al enfermo en términos de cantidad y calidad de vida. En realidad, sólo hay 2 razones para administrar un tratamiento determinado: la primera, alargar la vida del paciente y la segunda, eliminar la sintomatología que

Correspondencia: Dr. X. Borrás Pérez.
Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
San Antonio M.⁹ Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: xborras@santpau.es

ABREVIATURAS

ACE: análisis coste-efectividad.
 AVAC: años de vida ajustados por calidad.
 NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento.
 SLF: *stents* liberadores de fármacos.

limita su calidad de vida. Las medidas y tratamientos de prevención primaria y secundaria, así como la mayor parte de los tratamientos de las enfermedades agudas, están incluidos en el primer concepto, mientras que en el segundo supuesto encontraremos los tratamientos de las enfermedades crónicas y degenerativas. Pero en esta digresión hemos de introducir un nuevo elemento, aunque a muchos médicos nos cueste reconocerlo, y es el coste económico de las actuaciones médicas. En un sistema con recursos limitados (y el nuestro lo es), la existencia de un tratamiento de muy alto coste económico puede ser tan gravoso para la comunidad que se precise una elección de las medidas más adecuadas: tratamientos individuales muy caros o tratamientos más baratos pero con mayor repercusión en muchos más pacientes. Esta discusión está fuera del ámbito de estas líneas y, por fortuna, los cardiólogos clínicos no deben enfrentarse a estas decisiones, sino que se las dejan a los políticos y los gestores económicos, aunque esto no debe significar que hemos de olvidar el aspecto economicista subyacente. Son numero-

sos los ejemplos que nos han llegado en los últimos años de tratamientos que han encarecido de forma importante el tratamiento de las cardiopatías. El uso profiláctico de los desfibriladores automáticos implantables, la incorporación de un segundo antiagregante en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, el enfoque intervencionista con endoprótesis coronarias liberadoras de fármacos en el síndrome coronario agudo, o la terapia de resincronización en la insuficiencia cardíaca, son paradigmas de prevista mejoría de la salud de nuestros pacientes, pero a un coste que no es fácil de asumir por nuestra economía. Es muy interesante observar que un reciente estudio, que aunque está patrocinado por la industria y con un claro trasfondo comercial está bien diseñado, pone de manifiesto que la adhesión a estos costosos tratamientos depende sobre todo de su disponibilidad, y no de la existencia de criterios científicos o necesidades locales³.

Por todo lo antedicho, y si no queremos quedar relegados a un obediente papel secundario, los cardiólogos clínicos hemos de incorporar en nuestro conocimiento los suficientes conceptos de farmacoeconomía para tener unas dudas razonables ante la oferta de nuevos tratamientos. No se trata de efectuar estudios profundos de economía, que en general nos resultan muy antipáticos, cuando no pedantes o fuera de la realidad clínica, sino precisamente de lo contrario, de disponer de un léxico aceptable y comprender unos conceptos básicos para que podamos entender y aceptar o rechazar con criterio un nuevo producto (fig. 1).

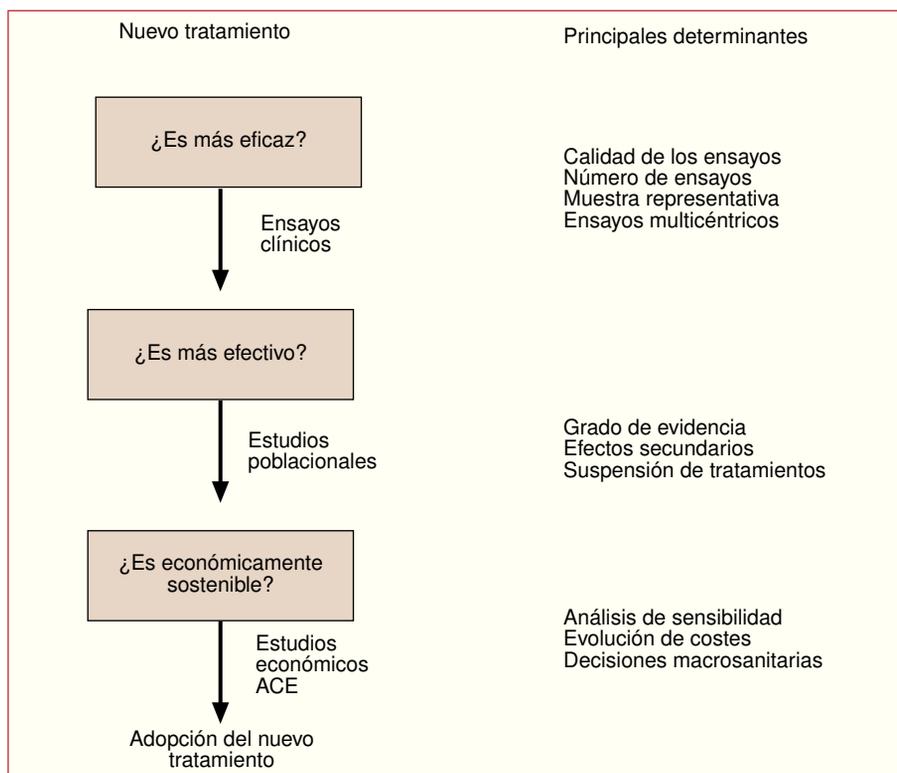


Fig. 1. Pasos que el cardiólogo clínico ha de seguir para adoptar un nuevo tratamiento, junto con los principales determinantes de la calidad de cada tipo de estudio.
 ACE: análisis coste-efectividad.

¿CÓMO SABEMOS QUE UN FÁRMACO (O UN TRATAMIENTO) ES MEJOR?

La mejoría de un tratamiento concreto puede ser debido a una tasa mayor de curaciones, un número menor de efectos secundarios, un riesgo menor, una mejor tolerancia, la aplicabilidad a una población más amplia o incluso, aunque esto ahora es difícil, un coste menor, en relación con el tratamiento estándar o más extendido. No está incluido en este listado de beneficios, aunque suele ser el motivo más citado por las publicaciones y la industria, la obtención de un cambio aparentemente favorable en una variable intermedia. Es decir, no debería ser una razón válida simplemente que el fármaco reduce unos mmHg la presión arterial, o eleva unos puntos la fracción de eyección, o baja unos miligramos el colesterol total, aunque la «p» sea muy significativa. Las variables intermedias son eso, intermedias, y la asimilación de su cambio a efectos en variables finales más robustas, como la mortalidad, la calidad de vida o la tasa de reingresos, es un proceso complejo. Durante años hemos estado buscando fármacos inotrópicos positivos orales que elevaran la fracción de eyección, hasta que descubrimos que esto reducía la esperanza de vida (y hoy prescribimos bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca), o administrábamos fármacos antiarrítmicos para reducir el número de extrasístoles después de un infarto de miocardio, hasta que los ensayos clínicos demostraron que la mortalidad era mayor que en el grupo placebo.

En la actualidad, la mejoría de los tratamientos se ha de demostrar a través de un ensayo clínico. La mayor parte de las enfermedades cardiovasculares ha reducido de forma espectacular su mortalidad, y para la demostración de nuevos efectos beneficiosos se precisan estudios muy rigurosos y con un elevado número de enfermos. Los ensayos clínicos demuestran la eficacia (o su ausencia), y la medida se suele dar en riesgo relativo: es decir, los pacientes que han seguido el tratamiento en estudio han de tener un efecto beneficioso en forma de variable final estadísticamente diferente de los pacientes que han recibido un placebo o un tratamiento convencional (según sea el objetivo del ensayo). En realidad, dada la eficacia de muchos tratamientos, puede estar reñido con la ética realizar estudios frente a placebo.

Pero para los cardiólogos clínicos con la eficacia no es suficiente, sino que debemos exigir la efectividad del fármaco, que es la obtención del beneficio cuando se aplica a la población general y fuera del contexto de un ensayo clínico. Esto es necesario, ya que los ensayos clínicos tienen importantes problemas que sólo estudios observacionales más amplios solucionan. El primero de ellos es la selección de los pacientes que se incluyen en el ensayo. Muchos de los estudios multicéntricos clave para la implantación de tratamientos en la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca excluían a pacien-

tes mayores de 70 años y con comorbilidad importante como insuficiencia renal, y curiosamente, el porcentaje de mujeres era muy inferior a la distribución poblacional. Esto lleva a conclusiones que no pueden ser fácilmente extrapolables a la población general. Un ejemplo claro lo observamos en ensayos clínicos sobre tratamiento del infarto de miocardio. En los grupos en estudio, la mortalidad tanto del grupo tratamiento como del grupo control se sitúa en la actualidad alrededor del 6-7%, lo que obliga a los investigadores a incluir a muchos pacientes y a utilizar resultados combinados (muerte, reinfarto o revascularización), cuando la realidad en cualquier hospital general es que la mortalidad es claramente superior y se sitúa alrededor del 15%. Lo que ocurre es que los que mueren son los más enfermos, o lo hacen en las primeras horas del evento, y estos pacientes no entran en el ensayo clínico en cuestión.

El segundo gran problema de los ensayos clínicos es que su financiación finaliza con la salida al mercado del producto, y en muy pocas ocasiones se sigue de un estudio sobre la administración del tratamiento a una población general, lo que demostrará no sólo la aplicabilidad, sino la realidad de los efectos secundarios, que pueden ser minimizados en una muestra reducida y seleccionada. Todos tenemos presente los ejemplos sobre algunos hipolipidemiantes⁴, o sobre los antiinflamatorios inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)⁵, que fueron retirados del mercado meses o años después de la finalización de ensayos clínicos con todos los niveles de seguridad aceptados.

Otras limitaciones de los ensayos clínicos, como el sesgo producido por el propio ensayo, al aumentar los controles clínicos o las pruebas practicadas respecto a la práctica habitual, o la influencia de la propia industria en la finalización precoz, o la falta de publicación de resultados negativos, hacen que en la práctica habitual no tengamos suficiente con un único ensayo y sea preciso un número creciente de estudios junto con datos de farmacovigilancia una vez que el fármaco está en el mercado⁶. En el análisis de lo mejor que es un nuevo tratamiento, nos falta por concretar qué variable o dato nos aporta más sobre la bondad del nuevo tratamiento (fig. 2).

Normalmente la industria nos ofrece los datos con mayor impacto, y sin duda el número más alto es la mejoría relativa respecto al control. Un fármaco que reduzca una mortalidad del 2% a una mortalidad del 1% tiene una mejoría relativa del 50% respecto al tratamiento estándar. Este mismo tratamiento tiene una mejoría absoluta en la mortalidad del 0,1% (mucho menos impresionante) y finalmente, se debe administrar el tratamiento a 1.000 enfermos para conseguir evitar una muerte. Como se puede apreciar, los números cambian mucho dependiendo cómo se presenten. Probablemente la forma más intuitiva de apreciar el grado del efecto de un tratamiento se basa en el número de pacientes que es necesario tratar para conseguir

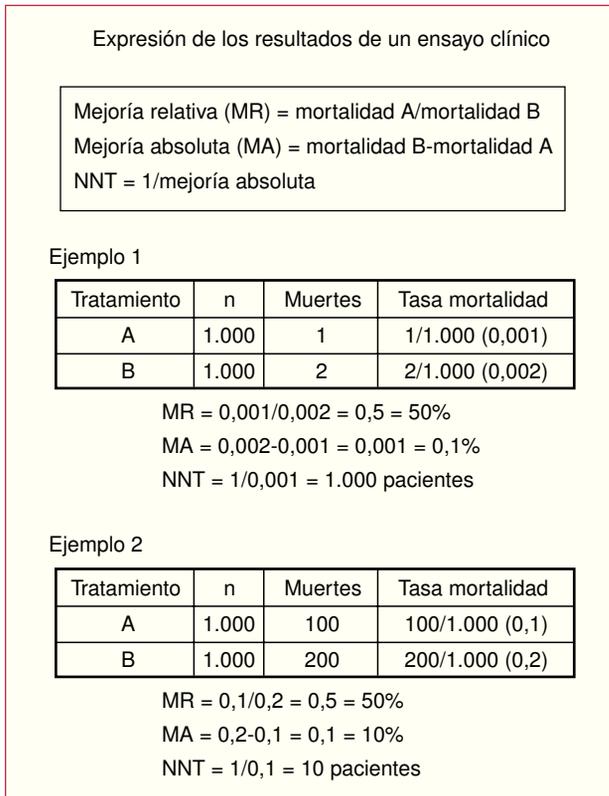


Fig. 2. Formas de expresar los resultados de un ensayo clínico. Se puede observar que la mejoría relativa es la misma en el ejemplo 1 y en el ejemplo 2, y con un alto valor numérico. En cambio, la mejoría absoluta observada es mucho mayor en el ejemplo 2 que en el 1, lo que comporta que en el ejemplo 1 sea necesario administrar el fármaco a 1.000 pacientes para evitar una muerte y en el ejemplo 2, sólo a 10 pacientes para evitar una muerte. NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento.

una reducción en un resultado adverso (NNT). El NNT aceptable para un nuevo fármaco depende mucho del contexto de la enfermedad y de su mortalidad, pero se acepta como una mejoría significativa (en términos puramente de efectividad, sin tener en cuenta aspectos económicos) si un fármaco nuevo tiene un $NNT < 15$ en ausencia de efectos secundarios. Cuanto más efectos secundarios tenga, y en consecuencia, más casos de iatrogenia y retirada del tratamiento, más bajo ha de ser el NNT.

¿CUÁNTO CUESTA ESTA MEJORÍA TERAPÉUTICA?

Una vez que sabemos que el nuevo tratamiento es mejor, es decir, más efectivo que el tratamiento tradicional y con un NNT razonable, nos podemos preguntar por el coste que tiene esta mejoría. Puede parecer que este tema escapa al cardiólogo clínico, pero esto no es cierto desde el momento en que el cardiólogo es el elemento ejecutor del gasto, y por lo tanto, responsable último del tratamiento utilizado.

En realidad, no se trata de analizar el coste del tratamiento, sino el incremento de coste que tiene el aumento de la mejoría obtenida.

$$\text{Relación coste-beneficio} = \frac{\text{coste nuevo tratamiento} - \text{coste tratamiento convencional}}{\text{beneficio nuevo tratamiento} - \text{beneficio tratamiento convencional}}$$

El numerador de la ecuación está constituido por los costes de las terapias, lo que no siempre es fácil de obtener o pueden no contemplar todos los componentes; además, varía mucho según si el estudio está realizado en un país o en otro. El denominador aún puede ser más conflictivo, ya que no todo el mundo considera de la misma forma el beneficio obtenido. Esto puede depender mucho del punto de vista en que se enfoque el análisis. No es lo mismo que se trate del punto de vista del paciente (años y calidad de vida) o del enfoque desde el punto de vista del gerente del hospital, insensible (al menos en sus objetivos económicos) a los beneficios externos, o de un enfoque de salud comunitaria, donde se incorporaran los beneficios sobre la menor utilización de recursos sociales y sociosanitarios.

El estudio formal se realiza a través de los análisis de coste-eficacia, coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio (fig. 3). La diferencia entre ellos se basa en lo que entendemos como coste en cada análisis y, sobre todo, lo que entendemos por mejora o beneficio. Normalmente, al hablar de costes, cuantos más datos conozcamos, mejor, aunque esto puede complicar tanto el análisis que lo haga inviable. La mayor parte de autores lo simplifican alegando que calculan los mismos costes en las diferentes opciones terapéuticas, pero esto no siempre es adecuado, sobre todo si las tasas de mortalidad, discapacidad o complicaciones son importantes. Hablamos de coste-eficacia cuando se trata de saber el incremento del coste que tiene la mejoría según los datos de los ensayos clínicos. Un ejemplo sería el aumento del coste que en el ensayo clínico con un nuevo fármaco tiene la reducción de cada evento (muerte, reingreso o revascularización). Se expresa como incremento de coste por evento evitado en el contexto del ensayo clínico. Es un dato retrospectivo (sólo se calcula si el ensayo clínico sale favorable) y de escasa reproducibilidad en términos poblacionales, pese al optimismo inherente de la industria, cuyo objetivo es extrapolar los resultados a toda la comunidad. El término coste-efectividad se aplica a los estudios donde se comparan costes en relación con la evolución de los pacientes en un contexto clínico no seleccionado. Suelen ser posteriores a la implantación en el mercado del fármaco y sus datos son más reales y están basados en pacientes consecutivos de un hospital (con lo que se pueden imputar todos los costes) o en un registro de un área determinada. De nuevo las unidades de beneficio

Tipos de análisis económicos

$$\text{Relación coste/mejoría} = \frac{\text{Coste tratamiento nuevo} - \text{coste tratamiento convencional (o placebo)}}{\text{Resultado nuevo tratamiento} - \text{resultado tratamiento convencional (o placebo)}}$$

Tipo de análisis	Contexto	Numerador (costes)	Denominador (resultados)
Análisis coste-eficacia	Ensayo clínico	Los del nuevo tratamiento menos los del tratamiento convencional	Resultados clínicos en cada grupo al final del ensayo
Análisis coste-efectividad	Población diana	Todos los costes de los pacientes en cada grupo durante un período de tiempo	Resultados clínicos en cada grupo al final del período de observación (años)
Análisis coste-utilidad	Comunitario (visión social)	Costes de tratamiento + complicaciones + tratamientos alternativos + costes sociales + pérdidas de productividad + ...	Beneficio en forma de calidad de salud percibida QALY o AVAC
Análisis coste-beneficio	Comunitario (visión monetarista)	Costes de tratamiento + complicaciones + tratamientos alternativos + costes sociales + pérdidas de productividad + ...	Beneficio obtenido, traducido a unidades monetarias (dólares, euros, etc.) constantes

Fig. 3. Tipos de análisis económicos. Siempre se trata de una relación entre diferencia de costes y diferencia de resultados. Dependiendo del tipo de costes y resultados que hay en la división tendremos uno u otro de los análisis económicos.

son las variables de resultado clínico (muerte, reingreso, nuevo procedimiento). Reservamos el término coste-utilidad para los casos en los que en el análisis de beneficios se incluyen parámetros como calidad de vida medida de forma objetiva, por ejemplo a través de los QALY (*quality adjusted life year*) o su traducción española a AVAC (años de vida ajustados por calidad). Se expresará, por tanto, como incremento del coste por QALY ganado. El problema más importante de este tipo de análisis es lo alejado que está el cardiólogo clínico de estos conceptos, que son bastante abstractos y se basan en tablas de equivalencia según las manifestaciones subjetivas de grupos de pacientes, que pueden no ser de la misma sociedad y cultura que la nuestra. El análisis coste-beneficio es estrictamente monetarista y sus unidades son unidades monetarias; en él se deben incluir los costes indirectos, los beneficios por reintegrarse al trabajo y los costes sociales por utilización de recursos de rehabilitación y asistencia social. La gran ventaja de este último método es que las unidades monetarias son independientes de la terapia aplicada y de las variables clínicas, que han sido convertidas a dinero, y pueden compararse medidas terapéuticas muy diferentes, o incluso establecer comparaciones de coste incremental en enfermedades distintas. La gran limitación es la dificultad de convertir en unidades monetarias elementos como la pérdida del trabajo, el estado psicológico o el coste de una vida. Por ello, aunque en teoría son los análisis más adecuados para tomar decisiones pragmáticas en la priorización de tratamientos, en la práctica tienen demasiadas limitaciones y son muy poco empleados.

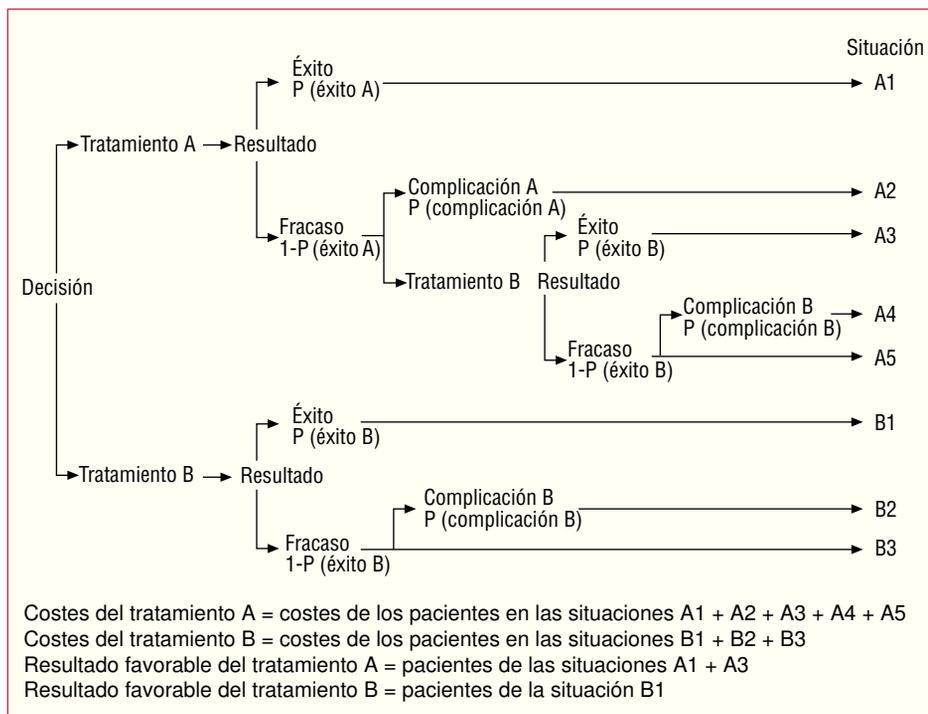
¿EL ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD NOS INDICA QUÉ TRATAMIENTO ELEGIR?

Para el cardiólogo clínico, el análisis más comprensible es el de coste-efectividad (ACE) y a partir de ahora nos basaremos en su desarrollo. Esta preferencia se debe de entrada a que las variables resultado son variables clínicas, pero además, la comparación se establece entre terapias muy similares en pacientes homogéneos y su diseño recuerda al ya conocido de los ensayos clínicos.

Básicamente se trata de desplegar un árbol de decisiones según se elija un tratamiento u otro, con las probabilidades en cada grupo de éxitos, fracasos y complicaciones, según los datos que nos proporcionan los ensayos clínicos realizados o la bibliografía científica publicada sobre el tema. Con posterioridad se estiman los resultados en cada una de las opciones, así como los costes respectivos, y se obtiene el incremento de coste que comporta el incremento de beneficio (fig. 4). Estos desarrollos en árbol tienen una ventaja adicional, y es que se pueden hacer en una simple hoja de cálculo y pueden usarse para simular variaciones en los costes o los resultados.

Es importante incorporar el máximo de costes y lo más exactos posibles. Normalmente, cuando la terapia se realiza en un hospital y éste tiene una contabilidad analítica adecuada, los costes de cada caso son bastante exactos. Otro tema es la parte de la terapia que es extrahospitalaria, o cuando se incluyen costes de rehabilitación, asistencia social, desplazamientos, repercusión familiar o laborales. En este caso, lo máximo que se suele conseguir es un coste aproximado, que puede estar sesgado

Fig. 4. Distribución como árbol de decisiones terapéuticas de los elementos de un análisis coste-efectividad. Optar por el tratamiento nuevo (A) o por el tradicional (B) puede ser una decisión aleatoria en el contexto de un ensayo clínico o un estudio económico, o según unas guías preestablecidas. En los costes deben hacerse constar también las complicaciones de los tratamientos. En los resultados del tratamiento A se deben incluir también los resultados de la opción alternativa cuando fracasa A, pudiendo ser la opción alternativa el tratamiento B, u otro diferente. Lo importante es contabilizar los costes totales en cada grupo. P significa probabilidad de que ocurra el éxito, el fracaso o la complicación.



por la intención de los autores, aunque se intente minimizar su impacto aplicándolo a las diferentes opciones terapéuticas. Para el lector que desea ampliar conocimientos sobre estos temas, hay abundante literatura científica, alguna de ella en castellano y de fácil lectura^{7,8}.

Dos aspectos que cabe tener en cuenta en todos estos análisis son la tasa de descuento y el análisis de sensibilidad. La tasa de descuento es una cifra porcentual adoptada por el autor del análisis (normalmente entre el 3 y el 6%) que sirve para adaptar los datos económicos al paso del tiempo. La inversión en el tratamiento se realiza en un momento dado, pero los resultados en beneficios (menos muertes, menos reingresos, menos revascularizaciones) se recogen normalmente al cabo de varios años. Por ello, se utilizan matemáticas financieras para poder comparar el coste inicial con el ahorro incurrido de forma remota. La tasa de descuento en las economías occidentales, aunque relevante, no suele ser un factor determinante, pero sí puede ser muy importante en economías con una inflación alta, donde se debe intentar trabajar con beneficios tempranos y costes retrasados.

El otro aspecto que cabe considerar es el análisis de sensibilidad. Todos los análisis de coste, incluido el ACE, se basan en unos datos que no son fáciles de obtener, como las tasas de mortalidad, la frecuencia de los diferentes eventos clínicos y, sobre todo, los costes reales de las terapias, que han de incluir el máximo de datos posibles (costes directos, costes indirectos, costes intangibles), al igual que los costes de las complicaciones, tanto en el grupo que utiliza la nueva terapia como en el grupo de terapia convencional. Además, los análisis económicos proyectan en el tiempo unos resultados ob-

tenidos en un período corto. No es infrecuente que los ACE se desarrollen a 10, 15 o 20 años. Como se puede entender, según sea la intención de los autores del estudio, es muy fácil aumentar o disminuir los costes de los tratamientos o hipotetizar sobre bondades de resultados o ausencia de complicaciones en una u otra alternativa terapéutica analizada. Siendo honrados, a lo máximo que se puede aspirar es a tener unas cifras de resultados clínicos basados en la literatura científica, y por lo tanto, en el contexto de ensayos clínicos que, no olvidemos, miden la eficacia y no efectividad, y que además tienen un margen de error que denominamos intervalo de confianza. El análisis de sensibilidad consiste en incluir en el estudio una simulación con unos márgenes de error en los diferentes parámetros introducidos y calcular el coste-efectividad con estos intervalos. Es decir, presentar los resultados de coste por años de vida ganados sobre la base de combinaciones de la mejor suposición (la que se basa en los datos más creíbles de los ensayos clínicos), la estimación más conservadora (la que se basa en los peores supuestos) y la menos conservadora (basada en las estimaciones más optimistas). Una vez más, no hay reglas para determinar estos intervalos, más que la lectura crítica de la selección que hacen los autores sobre los parámetros inciertos. En este punto hay que decir que normalmente los autores aplican intervalos conservadores, ya que saben que éste es un punto débil de los análisis de sensibilidad y, además, cada vez hay más datos conocidos provenientes de los estudios multicéntricos, lo que reduce la incertidumbre asociada con un único centro. El análisis de sensibilidad tiene, además, otra faceta añadida, y es la estimación del nivel

mínimo de efectividad requerido para hacer el tratamiento en examen más coste-efectivo que la alternativa.

El tema es complejo y no siempre los análisis publicados siguen una rigurosidad científica en su aplicación, aunque nos pueda parecer lo contrario, dado el alto número de fórmulas y matemáticas que aportan. En un estudio reciente se demuestra que los análisis de coste-efectividad respaldados por la industria tienen un coste incremental claramente más favorable que los estudios independientes o gubernamentales⁹.

Para acabar de entender el tema, deben aclararse algunos conceptos adicionales. En primer lugar, es habitual que ante una nueva terapia se plantee no sólo el incremento de gasto que conlleva y el beneficio que comporta, sino también el ahorro que puede producir a largo plazo; por lo tanto, se debe establecer muy claramente cuál es la variable resultado con la que realizaremos las comparaciones económicas. Un ejemplo muy ilustrativo por su actualidad y la numerosa bibliografía generada es la utilización de *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos (SLF)^{10,11}. El análisis del coste económico de los SLF cambia totalmente si la variable resultado es la reestenosis angiográfica, o la necesidad de revascularización en el primer año, o la mortalidad. En el primer caso, el SLF reduce en gran manera la reestenosis angiográfica¹², por lo que su uso es económicamente atractivo, pero si el criterio es la necesidad de revascularización¹³, el número de pacientes favorecidos se reduce, y por lo tanto, el coste por paciente se incrementa, y si nuestro criterio de beneficio fuera reducir la mortalidad, dado que los trabajos realizados hasta el momento no han demostrado disminuirla¹⁴, no tendríamos mejoría de resultados y, por lo tanto, el exceso de coste no estaría justificado.

Otro aspecto que cabe tener en cuenta es el punto de vista desde el que se hace el análisis económico. Los trabajos deben explicar qué punto de vista adoptan, ya que los costes resultantes pueden cambiar mucho (y también los beneficios analizados). Básicamente hay tres perspectivas, pero no es un listado cerrado y hay variaciones entre ellas, e incluso solapamientos, según el sistema sanitario imperante. La perspectiva de la sociedad analiza los beneficios como reducción de mortalidad global, menor utilización de recursos sanitarios, menos coste de servicios sociales, incremento de productividad, reducción de listas de espera y los costes en forma de coste de oportunidad, que significa que el dinero gastado en este tratamiento en concreto se ha dejado de gastar en otros aspectos relevantes para la salud, que no se han podido llevar a cabo. La perspectiva del financiador es diferente si el financiador es el propio paciente, una entidad con afán de lucro o una entidad pública. Sólo en este último caso la perspectiva se acerca a la perspectiva de la sociedad, pero en los 2 casos iniciales no se van a tener en cuenta los costes de oportunidad ni la mortalidad global de la población, sino los beneficios y costes concretos para esta enfer-

medad en particular. Finalmente, hay la perspectiva del proveedor del servicio, normalmente un hospital, cuyos administradores pueden tener visiones diferentes según su forma de financiación. Un beneficio neto de reducción de complicaciones con un alto coste económico puede provocar una desviación de los resultados de la institución, sobre todo si la financiación del tratamiento de la complicación era rentable. El ejemplo más claro lo tenemos en los SLF, que reducen la tasa de revascularización en el primer año, lo que disminuye la necesidad de cirugía coronaria. Este hecho ha provocado la alarma de los hospitales de Norteamérica, donde la cirugía coronaria está muy bien retribuida, mucho más que la implantación de un *stent* coronario que, además, ha aumentado su coste de forma importante. Esto puede parecer que no atañe a sistemas sanitarios como el nuestro, pero no es cierto, ya que las 2 terapias están en grupos relacionados de diagnóstico (GRD) diferentes y tienen, por tanto, una complejidad distinta, y la financiación de nuestros hospitales se basa en gran parte en esta complejidad, por lo que nuestros gestores hospitalarios se encuentran que ha aumentado el precio de un proceso con menor grado de complejidad, además de las disfunciones que representa incrementar los recursos en unas áreas como la cardiología intervencionista, sin poder reducir fácilmente los recursos en otras, como la cirugía cardíaca.

¿QUÉ INCREMENTO DE COSTE PODEMOS ACEPTAR EN UN NUEVO TRATAMIENTO?

Una vez que un nuevo tratamiento demuestra su eficacia, su efectividad y una mejoría evidente respecto al tratamiento tradicional y con un grado de evidencia alto, los análisis de coste-efectividad demostrarán si además induce un ahorro, con lo que no habrá ninguna duda de que será la terapia de elección, o mucho más frecuente, ya que aunque no exista ahorro, el incremento de coste que se produce es asumible. El límite del incremento de coste asumible para considerar un tratamiento como atractivo ha cambiado con el tiempo. En la década de los noventa se consideraba que 20.000 dólares por año de vida alargado era la barrera del incremento de coste que una mejoría terapéutica no debía traspasar¹⁵. En el año 2000, la mayor parte de trabajos habían fijado esta cifra en 50.000 dólares/QALY, que es el coste asignado a un año de diálisis renal¹⁶. Desde hace un par de años, es fácil encontrar trabajos, especialmente en el campo de las prótesis electrocardíacas, que consideran coste-efectiva una terapia si su incremento de coste es inferior a 100.000 dólares/QALY¹⁷. El problema, tal y como hemos descrito previamente, es que los ACE pueden estar sesgados y pronto será necesario establecer que con un único ACE no será suficiente y habrá que asumir las pruebas científicas de la eficiencia de un tratamiento sobre la base de varios trabajos de calidad, tal y como se hace en los ensayos clínicos.

En el ejemplo citado previamente de los SLF, su amplia aceptación y expansión ha provocado un importante debate sobre las consecuencias económicas de su uso. Dependiendo de los argumentos esgrimidos y los resultados analizados^{18,19}, el uso de los SLF resulta aceptable o no económicamente. La conclusión de la lectura de los diferentes trabajos, y en espera de nuevos datos a largo plazo, es que los SLF resultan económicamente atractivos o aceptables en poblaciones seleccionadas de pacientes con alto riesgo de reestenosis, por lo que tener tasas de implantación superiores al 50 o el 60% no parece recomendable, al menos desde el punto de vista del coste-beneficio.

Los ACE en la literatura cardiológica son muy numerosos, y en alguna ocasión las recomendaciones de tipo económico han cambiado con el paso del tiempo. Revisaremos algunos casos a modo de ejemplo. En junio de 2002, Gaspoz et al publicaron en *New England Journal of Medicine* un artículo sobre el análisis coste-efectividad de la aspirina, el clopidogrel o la asociación de ambos en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica²⁰. En él concluían que con una efectividad equivalente para evitar eventos adversos entre la aspirina y el clopidogrel, la primera tenía una relación coste-efectividad excelente, con un coste de 11.000 dólares por año de vida ganado, y que el clopidogrel estaba indicado en los pacientes con contraindicación para la aspirina, con un coste de 31.000 dólares por año de vida ganado. En cambio, el uso de clopidogrel para todos los pacientes (sustituyendo a la aspirina), o la administración de los 2 fármacos, tenía un coste de 130.000 dólares por año de vida ganado, lo que resultaba económicamente inadecuado. Pocos meses después se publicaron los resultados del estudio CURE²¹ con un gran impacto clínico²² y con importantes repercusiones, tanto en las guías clínicas²³ como en los estudios epidemiológicos de aplicación de tratamientos²⁴. De manera resumida, se estudió a 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, todos ellos en tratamiento con aspirina, a los que se administró de forma aleatorizada clopidogrel o placebo durante un período medio de 9 meses. Al cabo de un año de seguimiento, los pacientes que habían recibido doble antiagregación demostraron una reducción estadísticamente significativa en eventos cardíacos mayores (muerte, infarto de miocardio o ictus) cercana al 20% respecto al grupo que sólo recibió aspirina. De forma paralela, en el estudio CREDO²⁵ se analizó el papel que desempeñaba la doble antiagregación en los enfermos que recibían terapia intervencionista, también con una importante reducción de eventos cardíacos mayores. Esta disminución de los eventos cardíacos es lo que justifica el estudio de la magnitud del coste incremental que representa añadir clopidogrel a la terapia con aspirina, y tanto los autores del estudio CREDO²⁶ como los autores del estudio CURE²⁷ publicaron ese mismo año los análisis coste-efectividad deri-

vados de sus resultados, con valores muy favorables a la doble antiagregación. Afortunadamente, de este fármaco tenemos, además, un ACE realizado en nuestro medio²⁸, que analiza la adición del clopidogrel al tratamiento estándar en los pacientes con síndrome coronario agudo. Los autores concluyen que la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel resulta en un coste incremental de 8.132 \$ por año de vida ganado.

Otros fármacos que han demostrado en repetidos ACE su carácter de nuevo tratamiento con un coste económico asumible son los hipolipidemiantes, en especial los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. Se puede observar que la utilización de estatinas tiene un coste menor en los enfermos con lesiones coronarias y un colesterol elevado, como en el estudio 4S²⁹, sigue siendo atractivo económicamente en los enfermos coronarios con colesterol sin elevación patológica, como en el estudio CARE³⁰, y tiene un incremento de coste mucho más alto y probablemente discutible en prevención primaria³¹, en especial con colesterol normal, aunque hay alguna publicación que demuestra la relación coste-efectividad de la simvastatina en la población de riesgo, en especial con la reducción de precio que comporta el uso de genéricos. En el estudio 4S, el coste por año de vida ganado variaba entre los 3.800 dólares para los varones de más de 70 años y con colesterol superior a 300 mg/dl y los 27.400 dólares en las mujeres de menos de 35 años y con colesterol total inferior a 210 mg/dl. Si se consideraban los costes indirectos y el coste de las complicaciones prevenidas, el coste por paciente era de 780 dólares. En el estudio CARE, estas cifras se elevaban ligeramente con un coste por enfermo del orden de 3.890 dólares. En el estudio ASCOT en prevención primaria, y sin un colesterol patológicamente elevado, el ACE citado da una cifra de 18.000 dólares como cifra valorable, pero con la salvedad de que no lo hace por vida salvada, sino por evento evitado, sin que haya unanimidad en la literatura científica sobre los incrementos de coste por evento que son aceptables, por lo que es difícil realizar recomendaciones. Finalmente, en una reciente publicación sobre el seguimiento durante 5 años de 20.536 pacientes aleatorizados para recibir simvastatina o placebo se demuestra el bajo coste incremental incluso en poblaciones con riesgo bajo³².

CONCLUSIONES

Ante un nuevo tratamiento, el cardiólogo clínico debe recurrir a una búsqueda de pruebas científicas contrastadas a su favor. Los ACE son un elemento más que aportan información para establecer nuestras elecciones. Aunque las limitaciones en el uso, las priorizaciones en función del coste y las indicaciones a escala poblacional son responsabilidad de los financiadores sanitarios y no de los clínicos, éstos no pueden rehuir

el conocimiento de los costes en que incurren, y ofrecer en lo posible alternativas más económicas que permitan un mayor aprovechamiento de los recursos. Al final, los que prescriben son los médicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gray M. Evidence-based health care. London: Churchill & Livingstone; 1997.
2. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, De Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006;114:e84-231.
3. Fitch Warner K, García de Yébenes MJ, Lázaro y De Mercado P, Belaza Santurde J. Variabilidad entre comunidades autónomas en el uso de tres tecnologías cardiovasculares. En: ¿Existe equidad en el uso de la tecnología cardiovascular dentro del Sistema Nacional de Salud? Datos: año 2004. Madrid: Cardioforum; 2006.
4. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002;346:539-40.
5. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, Levin B, et al; APC and PreSAP Trial Investigators. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation*. 2006;114:1028-35.
6. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation*. 2005;111:3051-7.
7. Gisbert i Gelonch R. Economía y salud. Enomía, gestión económica y evaluación económica en el ámbito sanitario. Barcelona: Masson; 2002. p. 205-41.
8. Bisbe Viñas J. La contabilidad analítica como instrumento para la toma de decisiones desde la perspectiva del gestor clínico. En: Ruiz Iglesias L, editor. Claves para la gestión clínica. Madrid: McGraw Hill; 2004. p. 361-92.
9. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, et al. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ*. 2006;332:699-703.
10. Oliva G, Espallargues M, Pons JMV. *Stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos: revisión sistemática del beneficio y estimación del impacto presupuestario. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:617-28.
11. Oliva G. Coste-efectividad de los *stents* liberadores de fármacos: implicaciones para la práctica clínica y el coste sanitario. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:865-8.
12. Regar E, Serruys PW. El estudio RAVEL. Reestenosis del cero por ciento: ¿un sueño del cardiólogo hecho realidad! *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:459-62.
13. Clark MA, Bakhai A, Lacey MJ, Pelletier EM, Cohen DJ. Clinical and economic outcomes of percutaneous coronary interventions in the elderly: an analysis of medicare claims data. *Circulation*. 2004;110:259-64.
14. Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas JS Jr, Liberman HA, Morris DC, Cohen CL, et al. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation*. 1993;87:831-40.
15. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ*. 1992;146:473-81.
16. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health*. 2004;7:518-28.
17. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*. 2005;353:1471-80.
18. Ryan J, Cohen DJ. Will drug-eluting stents bankrupt the health-care system? Are drug-eluting stents cost-effective? It depends on whom you ask. *Circulation*. 2006;114:1736-44.
19. Eisenberg MJ. Will drug-eluting stents bankrupt the healthcare system? Drug-eluting stents. The price is not right. *Circulation*. 2006;114:1745-54.
20. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink M, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1800-6.
21. CURE Steering Committee. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
22. Valentín V. Clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento ST. Repercusiones clínicas del estudio CURE. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1127-34.
23. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina F, Charbonnier B, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:963-80.
24. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M, en nombre de los investigadores del Estudio DESCARTES. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:244-52.
25. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:987.
26. Beinart SC, Kolm P, Veledar E, Zhang Z, Mahoney EM, Bouin O, et al. Long-Term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:761-9.
27. Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A, Culler S, Yuan Y, Caro J, et al.; CURE Study Investigators. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:838-45.
28. Badía X, Bueno H, González Juanatey JR, Valentín V, Rubio M. Análisis de la relación coste-efectividad a corto y largo plazo de clopidogrel añadido a la terapia estándar en pacientes con síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1385-95.
29. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H, et al. Cost-effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1997;336:332-6.
30. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *The Care Investigators*. *Circulation*. 1999;99:216-23.
31. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, et al.; ASCOT investigators. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:29-36.
32. Heart Protection Study Collaborative Group. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20536 people. *BMJ*. Disponible en: doi:10.1136/bmj.38993.731725.BE