

Los análisis de coste-efectividad como guía para la implementación clínica de los nuevos tratamientos

Francesc X. Borrás Pérez

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

Uno de los mayores desafíos que tienen las autoridades sanitarias (sea lo que sea lo que este término signifique) es determinar, en una sociedad con recursos económicos limitados, qué actuaciones terapéuticas o programas educativos o de prevención tienen un mayor valor para la población. Una de las herramientas para ayudar en su elección son los estudios que miden los costes en relación con los beneficios en términos no individuales, sino poblacionales. En los últimos años se han publicado en la bibliografía cardiológica numerosos artículos sobre el coste-beneficio, el coste-efectividad o el coste-utilidad de numerosos tratamientos, aunque posiblemente con las mismas características de rigurosidad o de sesgo presentes en la bibliografía médica convencional.

En junio de 2002, Gaspoz et al¹ publicaron en el *New England Journal of Medicine* un artículo sobre el análisis de coste-efectividad de la aspirina, el clopidogrel o la asociación de ambos en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica¹. 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 incremento de coste de 11.000 dólares por año de vida ganado, y el clopidogrel estaba indicado en los pacientes con contraindicación para la aspirina, con un coste incremental 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. Decidir que económicamente era inadecuado se basaba en superar los 50.000 dólares por año de vida ganado, límite económico adoptado hasta hace poco como barrera para saber si un tratamiento era atractivo desde el punto de vista financiero.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se publica el excelente trabajo de Badia et al², que analiza la relación coste-efectividad del clopidogrel añadido a la terapia estándar en los pacientes con síndrome coronario agudo en nuestro medio. Los autores concluyen que la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel resulta en un coste incremental de 8.132 € por año de vida ganado, inferior a los 30.000 € (50.000 dólares) adoptados como frontera por los autores europeos.

¿Quién tiene razón? ¿Son los estudios comparables? ¿Ha cambiado algo desde el 2002 para justificar esta diferencia? ¿Son los análisis de coste-efectividad suficientemente claros y comparables como para permitir obtener conclusiones aplicables en nuestro trabajo diario?

Vamos a contestar a estas preguntas en el orden inverso a su formulación, para intentar llegar a una conclusión válida.

Los análisis de coste-efectividad (ACE), y sus hermanos mayores mucho menos utilizados, los análisis de coste-utilidad, existen desde hace muchos años, pero su uso en sanidad se inicia (con pequeñas excepciones) en la década de los noventa, cuando los gastos sanitarios se disparan, hay nuevas tecnologías cada año, aparecen fármacos eficaces pero con precios entre 10 y 1.000 veces superiores a los fármacos habituales, y muy importante para este tipo de análisis, se publican grandes estudios multicéntricos, con miles de pacientes, que permiten conocer con bastante exactitud la probabilidad de presentar eventos adversos en cada combinación terapéutica ensayada.

En su concepto básico, los ACE son muy sencillos. Se basan en el hecho de que hay un nuevo tratamiento que es más caro, pero más efectivo (si no, ya no tiene sentido hacer ningún estudio) y queremos saber en términos homogéneos y que se puedan comparar cuál es

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1385-95

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

el exceso de coste. Aunque el objetivo final puede ser variado, vamos a limitarnos a la medida de la supervivencia, ya que es la más fácil de analizar y la que nos interesa en el caso del clopidogrel. Matemáticamente, se trata de simular las alternativas terapéuticas comparadas (algoritmo de alternativas o árbol de decisiones), adjudicar los costes de cada una de las estrategias (incluido el máximo de conceptos estimables), calcular los eventos ocurridos (y los evitados) en cada uno de los grupos de tratamiento y medir financieramente la diferencia de coste. El resultado final suele expresarse como una diferencia de tiempo: los pacientes que reciben el nuevo tratamiento viven más que los que siguieron el tratamiento habitual, y en una cantidad de dinero, el que ha costado conseguir esta diferencia de supervivencia. La unidad puede ser variable, aunque una de las más empleadas por su inteligibilidad intuitiva es el coste por año de vida ganado (con sus variaciones como años de calidad, o años de productividad). Esta cantidad se puede comparar entre diferentes tratamientos, o incluso compararla con un patrón, o con un límite aceptado por las economías occidentales. Hasta no hace mucho, todos los trabajos pretendían demostrar que los nuevos tratamientos tenían un coste por año de vida ganado inferior (o superior si el estudio se realizaba con fines críticos) a 50.000 dólares (o 30.000 €), que era el coste medio aceptado (incluidas las complicaciones e ingresos) de 1 año de programa de diálisis renal, situación que la sociedad acepta que no se le puede negar a un paciente y sin la cual se produciría la muerte en corto plazo. Hay que puntualizar que esta cifra parece que se está quedando obsoleta (aunque se trata de dólares estándar de 2001) y hay campos, como en los desfibriladores implantables, donde el objetivo se sitúa en 100.000 dólares por año de vida ganado³ (sin que los autores justifiquen adecuadamente este incremento de umbral).

El gran problema de los ACE es el desconocimiento de algunos de los datos del análisis, o la ambigüedad que han de adoptar los autores en algunas áreas. Los resultados de los trabajos en que se basan los ACE tienen unos determinados límites de confianza, los trabajos no siempre son reproducibles, el propio concepto de ensayo clínico nos hace pensar más en eficacia que en efectividad y, sobre todo, los ACE extrapolan a períodos de tiempo mucho más largos (5, 10, 20 o 30 años) que la duración del ensayo clínico. Para compensar esta limitación, todos los ACE aportan un análisis de sensibilidad que consiste en incluir en la simulación unos márgenes de error en los 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 op-

timistas). 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 contexto, 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. Los lectores críticos de los ACE deben tener muy en cuenta cómo los autores justifican su análisis de sensibilidad, ya que es uno de los puntos en donde puede introducirse mayor tendenciosidad para obtener unos resultados favorables. El análisis de sensibilidad es muy importante, ya que en la extrapolación desde los datos de los ensayos clínicos a la vida real, el análisis de sensibilidad nos ha de facilitar la estimación del nivel mínimo de efectividad requerido para lograr que el tratamiento en estudio sea más coste-efectivo que la alternativa.

¿Podemos, pues, contestar afirmativamente a nuestro primer interrogante, sobre la bondad de los ACE para escoger tratamientos coste-efectivos? De forma global, muy probablemente, aunque hay limitaciones en la calidad de los estudios y reticencias, no siempre justificadas, a su utilización. Es curioso observar que sistemas tan economicistas como Medicare no utilizan sistemáticamente los ACE, y se han resistido a su implantación en los protocolos de inclusión del pago de nuevos tratamientos⁴ basándose en conceptos como la libertad del médico frente al control burocrático de las organizaciones financiadoras, el freno que puede suponer para el desarrollo de nuevas tecnologías, o la falta de confianza en la metodología empleada en los ACE. Esta desconfianza en los ACE no es exclusiva de Estados Unidos y, hasta no hace mucho, la frase «una vida humana no tiene precio» formaba parte de los protocolos de actuación de la mayor parte de los médicos. Pero cada vez aumenta más el conocimiento de que el coste de salvar una vida no sale de la nada, sino que en un sistema con un presupuesto sanitario cerrado como el nuestro, un gasto en una tecnología más cara significa que se desvía de otras medidas sanitarias que también salvan vidas, sean campañas de prevención, control de los factores de riesgo u otras medidas equivalentes. En términos utilizados por los detractores de incrementar el gasto en nuevos tratamientos, la frase se convierte en algo así como «con el dinero utilizado para salvar una vida con el nuevo tratamiento, ¿cuántas vidas se podrían salvar invirtiendo en educación sanitaria y consiguiendo que los pacientes dejaran de fumar y evitar futuros infartos de miocardio?». Esta cuestión, aunque didáctica, no deja de ser demagógica, ya que no está clara la medida en que la educación consigue que la gente deje de fumar, y ni siquiera si el dinero ahorrado en no usar el nuevo tratamiento va a ser gastado en educación.

Podemos concluir que, sin que representen una verdad absoluta, los ACE son la vía más objetiva de ho-

mogeneizar los costes de los diferentes tratamientos y constituyen una herramienta más para la comparación entre ellos, como lo son también los estudios de tolerabilidad, riesgo asociado o eficacia.

La segunda pregunta planteada era si los cambios producidos en nuestros conocimientos desde 2002 hasta ahora podían justificar que la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel fuera coste-efectiva. La respuesta es afirmativa y se basa en diferentes hechos. El primero de ellos es la publicación de los resultados del estudio CURE, precisamente el que da pie al artículo de Badia et al. Este estudio ha sido ampliamente referido en la bibliografía internacional⁵ y también en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁶, y ha generado importantes efectos, tanto en las guías clínicas⁷ como en los estudios epidemiológicos de aplicación de tratamientos⁸. En breve, se estudió a 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), todos ellos en tratamiento con aspirina y 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 de los eventos cardíacos mayores (muerte, infarto de miocardio o ictus), de aproximadamente el 20%, respecto al grupo que sólo recibió aspirina. De forma paralela, en el estudio CREDO⁹ se analizó el papel que desempeñaba la doble antiagregación en los enfermos con terapia intervencionista, también con una importante reducción de los eventos cardíacos mayores. Esta reducción de los eventos cardíacos es la 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 CREDO¹⁰ como los del estudio CURE¹¹ han publicado este mismo año los análisis de coste-efectividad derivados de sus resultados, con valores muy favorables a la doble antiagregación y similares a los presentados en el trabajo de Badia et al. En el trabajo de Badia et al, el coste incremental por año de vida ganado es de 8.132 € (9.760 dólares), mientras que en el ACE del estudio CURE se ha estimado en 6.475 dólares. Esta diferencia no es relevante (todas las cifras son muy inferiores a los 50.000 dólares) y traduce unos costes sanitarios y una metodología diferentes. Precisamente el mérito del trabajo del grupo español reside en la aplicación de este análisis en nuestro medio sanitario y, si bien se hicieron supuestos de beneficio y supervivencia de acuerdo con estudios internacionales, los cálculos de los recursos empleados se basaron en datos de nuestro país, como los estudios PRIAMHO¹² o DESCARTES.

Hay otro hecho muy importante que da relevancia a la doble antiagregación y a los ACE que aconsejan su implantación, y se trata de la importancia que ha ganado en estos años el SCASEST. La aparición de la deter-

minación de troponinas en el arsenal diagnóstico del síndrome coronario agudo, sus implicaciones pronósticas y la redefinición del concepto de infarto han generado una gran cantidad de estudios y publicaciones que superan absolutamente el ámbito de este editorial y remitimos al lector a revisiones específicas¹³, pero hay que destacar la importancia que puede tener en este ámbito la doble antiagregación. El reconocimiento del SCASEST como una urgencia cardiológica ha sido paralelo al desarrollo de los *stents* en el tratamiento intervencionista coronario y a las teorías sobre la bondad de abrir la arteria coronaria causante del infarto. Diferentes estudios han demostrado los mejores resultados de una intervención precoz (FRISC, RITA) y, desde el año 2002, las guías clínicas han incorporado el intervencionismo temprano en estos enfermos como netamente superior al planteamiento clásico de necesidad de demostración de isquemia después del episodio agudo. Curiosamente, en este tema, los ACE que se han realizado son limitados y con escasa difusión, por lo que es importante destacar el reciente trabajo de De Winter et al (ICTUS)¹⁴, en el que no han sido capaces de demostrar la superioridad del abordaje invasivo precoz indiscriminado sobre el intervencionismo selectivo guiado por clínica. En este estudio, con resultados provocativamente diferentes de los de estudios previos, vale la pena resaltar que el tratamiento médico de los enfermos que siguieron la rama menos invasiva fue muy intenso, y con doble antiagregación con aspirina y clopidogrel. El estudio ICTUS abre muchos interrogantes respecto a la actuación y uno de ellos es la necesidad de un ACE sobre las opciones terapéuticas planteadas. La duda ya no parece ser si se debe administrar antiagregación doble o no, sino si es más coste-efectivo un enfoque rápidamente intervencionista o un intervencionismo guiado por clínica.

La conclusión final de todo lo antedicho apunta a que los ACE proporcionan una herramienta adicional en manos de clínicos y gestores sanitarios y deben ser tenidos muy en cuenta en la redacción de las guías de actuación terapéutica, y esperar que otros autores sigan el ejemplo de Badia et al, aportando los datos de ACE realizados en nuestro medio sanitario.

No se puede finalizar este editorial sin recomendar a los lectores de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA que se familiaricen con los aspectos economicistas de la atención cardiológica y, por ello, se debe felicitar la iniciativa de la Sociedad Española de Cardiología de incluir el estudio de los ACE dentro de su programa anual de formación continuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.

2. 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 terapia estándar en pacientes con síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1385-95.
3. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med.* 2005;353:1471-80.
4. Neumann PJ, Rosen AB, Weinstein MC. Medicare and cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med.* 2005;353:1516-22.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al; CREDO Investigators (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation). Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2411-20.
10. 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.
11. 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.
12. Aros F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al; por los investigadores del estudio PRIAMHO II Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1165-73
13. Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:906-19.
14. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2005;353:1095-104.