

Stents recubiertos de fármacos: eficacia, efectividad, eficiencia y evidencia

Pablo Lázaro y de Mercado

Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS). Madrid. España.

EL CONTEXTO

La misión de los sistemas de salud es contribuir a mejorar la salud de la población a un coste máximo que la sociedad, de una u otra manera, decide. Para estar seguros de que se contribuye a mejorar la salud de la población, se debería utilizar los procedimientos clínicos sobre los que haya evidencia científica de que su resultado (balance riesgo/beneficio) es más favorable que con cualquier otra alternativa. Para estar seguros de que los resultados se producen a un coste social aceptable, se debería conocer el coste de producir un resultado con cada una de las alternativas técnicamente posibles.

Los resultados de una intervención en el campo de la salud se pueden medir en términos de eficacia (en condiciones experimentales, ideales), efectividad (en condiciones reales, habituales), utilidad (tiempo de supervivencia ajustado por calidad de vida) y beneficio (resultados expresados en unidades monetarias). La mejor evidencia científica sobre los resultados de intervenciones terapéuticas la aportan los ensayos clínicos de diseño aleatorio realizados sin defectos metodológicos. Es decir, los ensayos clínicos informan sobre la eficacia de las intervenciones. La eficacia es una condición necesaria, pero no suficiente, para que se produzca la efectividad. La efectividad depende de la eficacia y de los factores locales, que son diferentes de los del ensayo clínico (tecnología, experiencia, organización, etc.). Como la eficiencia es la relación entre los resultados y los costes en que se incurre para conseguir los resultados, los análisis de eficiencia clásicos son los análisis de coste/eficacia, coste/efectividad, coste/utilidad y coste/beneficio¹.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 617-28

Correspondencia: Dr. Pablo Lázaro y de Mercado.
Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS).
Cambrils, 41-2. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: plazaro@taiss.com

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Cuando aparece una nueva tecnología en medicina, las preguntas clave se centran en conocer cómo son los resultados y los costes con respecto a las tecnologías existentes. Sin embargo, las respuestas a estas preguntas no suelen obtenerse en poco tiempo. La consecuencia es que algunas tecnologías eficaces se difunden lentamente y otras tecnologías inefectivas lo hacen con rapidez. Aunque en los sistemas de salud hay cada vez un mayor énfasis en que se apliquen los procedimientos de eficacia probada, la evidencia indica que algunos procedimientos se sobreutilizan (no están indicados en el paciente en el que se aplican) y otros se infrautilizan (están indicados pero no se utilizan). En ocasiones, la nueva tecnología hace posible la implementación de dispositivos que abordan de manera novedosa un problema de salud no resuelto. Las expectativas que genera cada nueva técnica abarcan desde el rechazo en aras del abordaje ya conocido al entusiasmo en favor de la incorporación inmediata de la innovación a la práctica clínica habitual.

La cardiología intervencionista es un ejemplo excelente de disciplina cuyo nacimiento, difusión y crecimiento están estrechamente ligados al desarrollo tecnológico. Su evolución corre pareja a la capacidad que tenga la tecnología sanitaria en cada momento. En el caso de la cardiopatía isquémica, el abordaje clínico se ha visto revolucionado por la aportación tecnológica desde el inicio de la cardiología intervencionista. De hecho, la cardiología intervencionista arranca con la primera dilatación con balón de una estenosis coronaria. Posteriormente, la introducción de un dispositivo mecánico, el *stent*, para intentar reducir el problema de la reestenosis supuso un replanteamiento de su tratamiento que en pocos años lo situó como el método de elección en los procedimientos de angioplastia coronaria. Sin embargo, aun cuando la tasa de reestenosis se redujo en un 10% o más, la incidencia de reestenosis intra-*stent* oscila en la actualidad entre un 10 y un 40%. Una de las estrategias recientemente ensayadas para minimizar el problema son los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos (ST-F). Su novedad, unida a los prometedores primeros resultados publica-

dos, ha despertado muchas expectativas². Los resultados publicados posteriormente, menos optimistas aunque positivos, junto a su elevado precio, han desatado la controversia.

LA CONTROVERSIA

En REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se publicaron recientemente 2 estudios relativos al uso de ST-F en España^{3,4}. Para organizar una reflexión a propósito de esos 2 estudios, se pidió a 2 expertos que participaran como exponentes de la opinión respecto al uso generalizado de estos dispositivos, argumentando uno a favor⁵ y el otro en contra⁶. Sus colaboraciones se recogieron en un apartado titulado «Controversias», que ilustra el debate que hay en la comunidad médica respecto al tema en discusión. El experto que aportó los argumentos «en contra» mencionó básicamente 4: la disponibilidad limitada por el tipo y tamaño de los ST-F, la amenaza a su seguridad por el problema de la trombosis tardía del *stent*, la sobrestimación del beneficio clínico y los elevados costes. El experto que aportó los argumentos «a favor» utilizó evidencias diferentes e incluso opuestas, salvo en los costes, reconociendo que el coste de los ST-F es el verdadero factor limitante. De hecho, el autor que desarrolló los argumentos a favor explicita que «si el coste del *stent* recubierto de fármacos fuera igual al del no recubierto, esta controversia carecería de sentido y el implante de *stents* recubiertos sería universal y exclusivo».

Además, otras discrepancias se deben a diferentes interpretaciones del hallazgo de reestenosis en la exploración en función de su repercusión clínica. Esto implica diferencias en cuanto a la aceptación e interpretación de parámetros angiográficos o ultrasónicos como medidas de los resultados. En el capítulo de seguridad, se otorga distinta relevancia al problema de la trombosis tardía como complicación. Por último, el análisis del estado actual de difusión y las propuestas de futuro reflejan diferentes concepciones relativas a la manera en que un sistema de salud debe responder en cuanto a la evaluación e implantación de tecnología, especialmente de las nuevas tecnologías.

LA TECNOLOGÍA

Aunque en un futuro próximo habrá varios tipos de ST-F, en la actualidad hay 2 disponibles para su uso clínico: el *stent* Cypher (Cordis, Johnson & Johnson) recubierto de rapamicina (sirolimus) y el *stent* Taxus (Boston Scientific) recubierto de paclitaxel. Las longitudes, diámetros y flexibilidad de estos ST-F son limitados, lo que desaconseja su uso para lesiones en vasos de calibre superior a 3,5 mm o inferior a 2,0 mm, así como en determinadas anatomías coronarias. Su efecto en la lesión puede evaluarse mediante resultados clínicos, como la supervivencia libre de

eventos cardíacos mayores y la disminución de revascularización de la lesión tratada en comparación con un grupo control. Los resultados publicados a este respecto son favorables a los ST-F, y el beneficio, universal, es decir, tanto para pacientes con lesiones sencillas como para los subgrupos de pacientes con una mayor tasa de reestenosis (p. ej., diabéticos, lesiones largas o lesiones ubicadas en la arteria coronaria descendente anterior). Aunque no se dispone de datos de seguimiento a un plazo mayor de 2 años, no se cuestiona la seguridad de estos dispositivos respecto a la aposición incompleta de estos *stents* en la pared vascular o a los aneurismas, dado que no tienen relevancia desde el punto de vista clínico. Como posible complicación a largo plazo, se destaca la incidencia de trombosis tardía. Por último, el precio medio por unidad de ST-F es de alrededor de 2.000 €, aproximadamente el doble que el del *stent* convencional, lo que en realidad es el verdadero factor limitativo para su uso sistemático.

LA EVIDENCIA DISPONIBLE SOBRE LOS RESULTADOS

En este número de la Revista, se presenta la ampliación y actualización de un informe sobre ST-F de la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica de Cataluña⁷. El artículo resume un trabajo con 3 partes: una revisión sistemática, un metaanálisis y un estudio de costes⁸. La revisión sistemática sintetiza la evidencia respecto a la mayor eficacia y efectividad de estos dispositivos, y a una seguridad comparable a la de los *stents* convencionales. Esta evidencia proviene de estudios evaluados en su validez interna, comparables entre sí y clasificados conforme a criterios de calidad de la evidencia según el tipo de diseño.

El metaanálisis, realizado sólo sobre ensayos clínicos, aporta indicadores cuantitativos que sintetizan el efecto de los ST-F en la disminución de la tasa de revascularizaciones. El riesgo relativo (RR) de revascularización (riesgo de revascularización con ST-F comparado con el riesgo de revascularización con *stent* convencional), según los ensayos, osciló entre el 0 y el 79%. Este RR, según el metaanálisis, es del 31% (intervalo de confianza del 95%, 19-51%). Es decir, hay evidencia de que los ST-F reducen el riesgo de revascularización en comparación con los *stents* convencionales. Pero la amplitud del intervalo de confianza, incluso en las condiciones en las que se han realizado los ensayos clínicos, sugiere que todavía hay un rango de incertidumbre no despreciable.

Otra de las variables de resultados que consta en los ensayos clínicos del metaanálisis es el número necesario a tratar (NNT). El NNT se calcula como el inverso de la reducción absoluta del riesgo (RAR). Por ejemplo, en el estudio E-SIRIUS, el riesgo de revasculari-

zación en los pacientes que reciben un *stent* convencional es del 20,9% y el riesgo en los que reciben un ST-F es del 4%. Por tanto, la RAR es del 16,9%. El inverso del 16,9% es $1/0,169 = 5,9$, que es el NNT. El NNT informa sobre el número de pacientes que se debe tratar para producir un resultado deseado. Por tanto, cuanto más bajo es el NNT, más eficaz es el procedimiento. En nuestro ejemplo, por cada 6 (5,9) pacientes tratados con ST-F en lugar de con *stent* convencional se evita una revascularización. El NNT para los *stents* recubiertos con sirolimus oscila entre 4,4 y 8,0, y para los recubiertos con paclitaxel, entre 9,4 y 32,3.

La probabilidad de que se produzcan otros eventos coronarios mayores (muerte o infarto agudo de miocardio), según los ensayos clínicos, no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los ST-F y los *stents* convencionales.

El metaanálisis presentado en este número de la Revista explicita muy bien las lagunas de conocimiento que hay todavía. Algunas de ellas se refieren a conocimiento clínico, por ejemplo, los resultados a largo plazo, la seguridad, los resultados con diversos agentes antiproliferativos, los resultados en lesiones no abordadas en los ensayos clínicos o los resultados según el subgrupo de pacientes. Otras lagunas se refieren a conocimiento fisiopatológico, por ejemplo, si el fármaco inhibe el crecimiento neointimal o simplemente lo retrasa.

LA EVIDENCIA DISPONIBLE SOBRE LOS COSTES

La aproximación a los costes que hacen los autores aporta información de nuestro entorno como, por ejemplo, el impacto presupuestario de la aplicación de la nueva tecnología (818.718 € adicionales por cada 1.000 pacientes), el coste adicional por paciente (819 €) o el precio neutral que debería tener para que su uso generalizado no incrementara el presupuesto (1.448 €). Esta aproximación a los costes utiliza una perspectiva del proveedor (hospital) y con un horizonte temporal de 1 año. Las fuentes de datos para producir conocimiento sobre costes es muy limitada. Probablemente, los autores han utilizado las mejores disponibles y sólo parece haber una sobre coste/efectividad patrocinada por el fabricante del *stent* evaluado. Cuando no había información, los autores recurrieron a los expertos. Es decir, que incluso utilizando la mejor evidencia científica disponible sobre los costes, las lagunas de conocimiento son enormes. Quizá por esta razón se suscite tanta discrepancia en torno a los costes estimados por otros grupos. De hecho, el coste adicional por paciente calculado para el entorno español dista mucho de los 166 € calculados por Lemos et al a partir del estudio RAVEL y BENESTENT II en el entorno holandés⁹.

EL PUNTO DE VISTA DEL SISTEMA DE SALUD

Si se pretende ayudar a los servicios de salud a tomar decisiones, la producción de conocimiento sobre los costes debería incluir una perspectiva temporal de, al menos, medio plazo, así como un punto de vista social y no sólo del hospital, ya que parte de los costes y beneficios se producen en atención primaria, en el domicilio del propio paciente y en el entorno laboral (costes y beneficios indirectos). Finalmente, el análisis de los costes ayuda poco a tomar decisiones si no se tiene en cuenta los resultados. En algún momento deberían abordarse estudios de eficiencia, por ejemplo, de coste/efectividad, coste/utilidad y coste/beneficio con una perspectiva social. De esta manera, los decisores podrían incorporar sus juicios de valor sobre si el coste extra de evitar una revascularización o un infarto es socialmente aceptable. Los decisores en el entorno *macro* son sobre todo los responsables de la política sanitaria, en el entorno *meso* son los gerentes, y en el entorno *micro*, los médicos y en algunas ocasiones los pacientes.

Se ha estimado que el impacto presupuestario por cada 1.000 pacientes revascularizados con ST-F sería de un coste adicional de 818.718 € respecto a la revascularización con *stents* convencionales. Para este cálculo se han tenido en cuenta los valores de efectividad de los ST-F en lo relativo al número de revascularizaciones evitadas. Expresado en otros términos, sin abandonar el ámbito de la cardiología intervencionista, por cada 1.000 revascularizaciones con ST-F que se dejara de hacer se podría revascularizar a 108 pacientes más, un total de 1.108, con *stents* convencionales, incluyendo en el cálculo las revascularizaciones no evitadas. O, en términos relativos, por un importe similar al que se gastaría con la revascularización de 1.000 pacientes con ST-F, se podría instalar y suministrar una sala de hemodinámica (629.176 €)¹⁰ y dotarla de personal para cubrir 1 turno durante 1 año (1 médico jefe de sección, 1 médico adjunto, 1 técnico medio, 1 ATS/DUE y 2 auxiliares de enfermería, resultando un total de 146.868 €)¹¹. Y, en términos absolutos, calculando sobre las cifras totales aportadas por la revisión, si se utilizaran los ST-F de manera sistemática como alternativa de revascularización, con un gasto adicional en que se incurre con respecto al abordaje convencional en 1 año, se podrían instalar y dotar 10 salas más de hemodinámica (6.291.755 €), con la dotación de personal necesaria para cubrir 3 turnos diarios (1 médico jefe de sección, 9 médicos adjuntos, 5 técnicos medios, 5 ATS/DUE y 10 auxiliares de enfermería, resultando un total de 726.260 € por sala), y realizar 141 revascularizaciones con *stents* convencionales más por cada nueva sala (1.410 revascularizaciones = [coste total adicional por la revascularización con ST-F durante 1 año – coste de 10 nuevas salas de he-

modinámica]/coste de una unidad de intervención de *novo* a 1 año con *stent* convencional). Para los cálculos incluidos en este párrafo, los costes han sido actualizados a 2004 con una tasa de inflación anual del 3%.

Por supuesto que la argumentación precedente no es una proposición. Se trata de ejemplos sobre la complejidad en la toma de decisiones sobre estrategias competitivas en las que el elemento clave es el coste de oportunidad: la cantidad de un bien a la que hay que renunciar para obtener una unidad adicional de otro. Esto implica la necesidad de que el sistema de salud produzca conocimiento sobre los costes y resultados de las diversas estrategias en el manejo de la revascularización coronaria, así como sobre los pacientes en los que es apropiado aplicar el procedimiento.

USO APROPIADO DE LOS PROCEDIMIENTOS MÉDICOS

Los informes anuales sobre intervencionismo coronario de la Sociedad Española de Cardiología ilustran sobre la enorme variabilidad en las tasas de revascularización entre regiones españolas. Esto podría indicar que en algunas regiones se sobreutilizan los procedimientos de revascularización coronaria o que en algunas se los infrautiliza. En España no abundan estudios sobre infrautilización pero, como en otros países, se ha constatado que hay sobreutilización¹². Estos hallazgos sugieren que, como los procedimientos de revascularización sólo son efectivos y coste/efectivos si se aplican en los sujetos en los que están clínicamente indicados, es probable que se esté dedicando recursos a pacientes que no se benefician del tratamiento. Como respuesta a esta realidad, ya conocida en el ámbito de la cardiología, se ha propuesto un uso selectivo de estos dispositivos. De hecho, el Plan Integral de Cardiopatía Isquémica plantea la disponibilidad de estos dispositivos en los centros para su aplicación en los pacientes que más se benefician de ello¹³.

La idea que subyace es que, dado el alto coste de los ST-F, y debido a que los resultados son diferentes en distintos tipos de pacientes (p. ej., diabéticos) y de lesiones (p. ej., lesión en vaso estrecho, ubicación, longitud de la estenosis, etc.), se podría definir estándares de uso apropiado de los ST-F. Combinando las variables que caracterizan a cada paciente, los estándares podrían clasificar a cada paciente individual y, así, conocer la medida en que la aplicación del ST-F es apropiada, inapropiada o dudosa. Los estándares se deberían basar en la mejor evidencia científica disponible sobre costes y resultados, para saber en qué pacientes es apropiado o en cuáles es más apropiado que en otros. De esta forma se maximizaría la eficiencia, dado que los recursos limitados se aplicarían a los pacientes en los que produce los mejores resultados. Los estándares también deberían ser fácilmente actualizables, dado que los costes pueden variar (casi todas las nue-

vas tecnologías disminuyen su coste según aumenta su difusión), la evidencia científica sobre resultados se produce de manera continua, y pueden surgir nuevos modelos de *stents* o pueden estar recubiertos con distintas sustancias. Los estándares desarrollados con esta metodología no son perfectos (hay pocas cosas perfectas en medicina), pero su aplicación contribuye notablemente a mejorar la calidad asistencial y los resultados en los pacientes¹⁴. Precisamente este tipo de estándares, donde más se han desarrollado es en los procedimientos coronarios¹⁵⁻¹⁷. Si se decidiese aplicar esta metodología, los estándares deberían ser actualizados y adaptados, en especial a los ST-F, y se podría utilizar las nuevas tecnologías de la información para que estuviesen permanentemente actualizados y disponibles en formato electrónico y en tiempo real en todos los servicios de cardiología.

CONCLUSIONES

Los ST-F constituyen un importante avance en las técnicas de revascularización coronaria. Sin embargo, su alto coste, comparado con el de los *stents* convencionales, limita su difusión generalizada. Aunque, en determinados grupos de pacientes y de lesiones, los ST-F han demostrado ser más efectivos que los *stents* convencionales, falta evidencia científica sobre resultados a medio y largo plazo y sobre resultados en otro tipo de enfermos o de lesiones. Las lagunas de conocimiento en cuanto a los costes y, sobre todo, en cuanto a eficiencia son todavía mayores. En este número de la Revista, el metaanálisis y el estudio de costes ilustran sobre cómo, a pesar de la calidad metodológica de la revisión sistemática y del metaanálisis realizados, todavía quedan áreas en las que es necesario producir conocimiento.

Por estas razones, se debería estimular la investigación clínica sobre los costes y los resultados de los ST-F comparados con sus estrategias alternativas. Y esto es posible hacerlo en España, donde en el año 2002 se implantaron 1.906 ST-F, cifra similar a la de la suma de los pacientes incluidos en el metaanálisis. Verosímilmente, esa cifra será muy superior en 2004. ¿Debemos esperar a que se publiquen ensayos clínicos o podemos producir evidencia de los costes y resultados reales de aplicar ST-F a varios millares de pacientes cada año en nuestro medio?

BIBLIOGRAFÍA

1. Lázaro P. Evaluación socioeconómica de la práctica clínica cardiológica. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:428-43.
2. 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.

3. De la Torre JM, Burgos V, González-Enríquez S, Cobo M, Zueco J, Figueroa A, et al. *Stent* liberador de rapamicina en el tratamiento de lesiones coronarias con alto riesgo de reestenosis. Seguimiento clínico a 6 meses de los primeros 100 pacientes. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:116-22.
4. Ruiz-Nodar JM, Frutos A, Carrillo P, Morillas P, Valero R, Rodríguez JA, et al. Utilización del *stent* recubierto de rapamicina en la revascularización de lesiones complejas: estudio de seguimiento clínico y angiográfico. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:123-9.
5. Valdés Chavarri M. ¿Está justificado el uso sistemático de *stents* con fármacos? Argumentos a favor. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:99-108.
6. Macaya C. ¿Está justificado el uso sistemático de *stents* con fármacos? Argumentos en contra. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:109-15.
7. Oliva G, Espallargues M. *Stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos para el tratamiento de la estenosis coronaria. *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques*. Enero 2003 [consultado 20/5/2004]. Disponible en: <http://www.aatrm.net/infpdf/cat/stentsrecoberts.pdf>
8. 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.
9. Lemos PA, Serruys PW, Sousa JE. Drug-eluting stents. Costs versus clinical benefit. *Circulation* 2003;107:3003-7.
10. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Concursos año 2003 Expdte. 07-SU-54.6 [consultado el 20/5/2004]. Disponible en: <http://www.hggm.es/concurso2003/Conc2003.htm>
11. Diputación de Valencia 2002. Convenio Colectivo Sector Sanitario [consultado 20/5/2004]. Disponible en: <http://www.pv.ccoo.es/sap/dipuvalencia/cs2002.pdf>
12. Aguilar MD, Fitch K, Lázaro P, Bernstein SJ. The appropriateness of use of percutaneous transluminal coronary angioplasty in Spain. *Int J Cardiol*. 2001;78:213-21.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Secretaría General de Sanidad. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003 [consultado 20/5/2004]. Disponible en: <http://www.msc.es/planesIntegrales/PICI/pdf/-cardiopatia.pdf>
14. Shekelle PG. Are appropriateness criteria ready for use in clinical practice? *N Engl J Med* 2001;344:677-8.
15. Lázaro P, Fitch K, Martín Y. Estándares para el uso apropiado de la angioplastia coronaria transluminal percutánea y cirugía aorto-coronaria. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:689-715.
16. Fitch K, Lázaro P, Aguilar MD, Kahan JP, Van het Loo M, Bernstein SJ. European criteria for the appropriateness and necessity of coronary revascularization procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:380-7.
17. Bernstein SJ, Lázaro P, Fitch K, Aguilar MD, Rigter H, Kahan JP. Appropriateness of coronary revascularization for patients with chronic stable angina or following an acute myocardial infarction: multinational versus Dutch criteria. *Int J Quality in Health Care* 2002;14:103-9.