

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

Xavier Badia^a, Héctor Bueno^b, José R. González Juanatey^c, Vicent Valentín^d y Marta Rubio^a

^aDepartment of Health Outcomes Policy and Economics. Health Outcomes Research Europe. Barcelona. España.

^bDepartamento de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. España.

^dUnidad Coronaria. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

Introducción y objetivos. El estudio CURE demostró que la utilización de clopidogrel añadido a la terapia estándar con ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de eventos cardiovasculares (ictus, infarto de miocardio y muerte cardiovascular) en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. El objetivo de este estudio es llevar a cabo un análisis de la relación coste-efectividad a corto y largo plazo de la administración de clopidogrel, durante el primer año de tratamiento, añadido a la terapia estándar.

Pacientes y método. Para el análisis a corto plazo, los datos clínicos y los de uso de recursos se obtuvieron del ensayo clínico CURE. Para el análisis a largo plazo se adaptó un modelo internacional de Markov compuesto de 6 estados de salud. Los datos clínicos se obtuvieron de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos. La información sobre uso de recursos y costes unitarios (euros de 2003) se obtuvo de 2 registros españoles de pacientes con síndrome coronario agudo, de la revisión de la bibliografía y de la consulta a un panel de expertos. Los resultados se expresan en términos de costes incrementales por evento evitado y por año de vida ganado.

Resultados. A corto plazo, la administración de clopidogrel y terapia estándar tiene un coste adicional por evento evitado de 17.190 euros; a largo plazo, resulta en un coste incremental por año de vida ganado de 8.132 euros, inferior al umbral de coste-efectividad español de 30.000 euros por año de vida ganado.

Conclusiones. La adición de clopidogrel a la terapia estándar durante el primer año de tratamiento es una medida con una buena relación coste-efectividad, tanto a corto como a largo plazo.

Palabras clave: Clopidogrel. Síndrome coronario agudo. Coste-efectividad.

Short- and Long-Term Cost-Effectiveness Analysis of Adding Clopidogrel to Standard Therapy in Acute Coronary Syndrome Patients in Spain

Introduction and objectives. The CURE study showed that adding clopidogrel to standard therapy with acetylsalicylic acid reduces the risk of cardiovascular events (i.e., stroke, myocardial infarction, and cardiovascular death) in patients with acute coronary syndrome but without ST-segment elevation. The objective of this study was to carry out short- and long-term cost-effectiveness analyses of administering clopidogrel in addition to standard therapy during the first year of treatment.

Patients and method. For the short-term analysis, clinical data and information on health resource utilization were taken from the CURE study. For the long-term analysis, an adaptation of an internationally used Markov model involving six health states was employed. Clinical data were obtained from clinical trials and epidemiological studies. Information on resource use was obtained from two Spanish registries of patients with acute coronary syndrome, a literature review, and consultations with an expert panel. Results are expressed in terms of incremental cost per event avoided or per life-year gained.

Results. In the short-term analysis, the incremental cost per event avoided of adding clopidogrel to standard therapy was €17 190. In the long-term analysis, the incremental cost per life-year gained was €8132, which is below the Spanish cost-effectiveness threshold of €30 000 per life-year gained.

Conclusions. Adding clopidogrel to standard therapy during the first year of treatment is cost-effective in both the short and long term.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1377-80

Este proyecto de investigación ha contado con la financiación de las empresas Sanofi-Aventis y Bristol-Myers Squibb para su realización; no obstante, el análisis ha sido realizado por una consultora independiente.

Correspondencia: Dr. X. Badia.
Health Outcomes Research Europe.
Avda. Diagonal, 618, 1.º C-D. 08021 Barcelona. España.
Correo electrónico: xbadia@hor-europe.com

Recibido el 4 de enero de 2005.

Aceptado para su publicación el 1 de julio de 2005.

ABREVIATURAS

AVG: años de vida ganados.
IAM: infarto agudo de miocardio.
RCEI: razón coste-efectividad incremental.
RR: riesgo relativo.
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
TE: terapia estándar.

Key words: *Clopidogrel. Acute coronary syndrome. Cost-effectiveness.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La trombosis sobre la placa aterosclerótica es uno de los principales mecanismos implicados en la patogenia del síndrome coronario agudo^{1,2}. En estos episodios tiene lugar una importante activación plaquetaria, que es uno de los factores más estrechamente relacionados con la aparición de acontecimientos cardiovasculares^{3,4}. En diversos estudios se ha demostrado la eficacia de las terapias antiagregantes en la prevención de los cuadros isquémicos y las guías clínicas recomiendan la instauración precoz de tratamiento con antiagregantes plaquetarios, así como su mantenimiento a más largo plazo después de un síndrome coronario agudo⁵.

La terapia antiagregante más utilizada es el ácido acetilsalicílico, pero en ocasiones los pacientes que reciben este tratamiento todavía tienen un riesgo importante de presentar cuadros coronarios, tanto a corto como a largo plazo^{6,7}. Por otra parte, tratamientos como la heparina o los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa no han mostrado un beneficio clínico claro cuando el tratamiento es prolongado^{5,8}. La combinación de clopidogrel, fármaco inhibidor de la agregación plaquetaria inducida por el adenosindifosfato, con ácido acetilsalicílico ha demostrado presentar un efecto sinérgico antiagregante^{9,10}. Recientemente, el estudio CURE, realizado en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST⁶ (SCASEST), mostró que los pacientes tratados con clopidogrel más la terapia estándar (clopidogrel + TE), que incluía ácido acetilsalicílico, presentaban una menor incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) e ictus que los pacientes tratados con ácido acetilsalicílico únicamente, después de 1 año de seguimiento. Dichos eventos se presentaron en el 9,3% de los pacientes con clopidogrel, frente al 11,4% del

grupo control (riesgo relativo [RR] = 0,80)⁶. Respecto a la seguridad de la combinación del clopidogrel + TE, en el grupo de clopidogrel se observó una diferencia significativa de hemorragias mayores (el 3,7 frente al 2,7% en el grupo placebo; RR = 1,35), aunque el número de pacientes con episodios hemorrágicos de riesgo vital no fue significativamente mayor. En el estudio de Budaj et al¹¹ se analizan los resultados del estudio CURE según la puntuación de riesgo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) y se demostró el beneficio de clopidogrel en los pacientes con riesgo bajo, medio y alto. La incidencia de eventos en el grupo tratado con clopidogrel + TE frente a TE fue del 4,1 frente al 5,7% (RR = 0,71) en pacientes con riesgo bajo; del 9,8 frente al 11,4% (RR = 0,85) en pacientes con riesgo medio, y del 15,9 frente al 20,7% (RR = 0,73) en pacientes con riesgo alto.

Además de la eficacia probada del clopidogrel + TE en el tratamiento de los pacientes con SCASEST, en diversos estudios de evaluación económica el clopidogrel ha demostrado su eficiencia en términos de razón coste-efectividad, en diferentes países.

La evaluación económica de las intervenciones sanitarias engloba diferentes técnicas o procedimientos que pueden ser utilizados para comparar información sobre la relación entre el coste y los resultados de las intervenciones destinadas a la mejora de la salud de los individuos. El análisis coste-efectividad es la forma más común de llevar a cabo cualquier evaluación económica de las intervenciones sanitarias destinada a determinar qué intervenciones resultan prioritarias para maximizar el beneficio producido por los recursos económicos disponibles¹²⁻¹⁴.

Con el fin de analizar los costes y los beneficios sanitarios de esta nueva estrategia terapéutica en el ámbito español, se ha llevado a cabo el presente estudio.

Así pues, el objetivo del estudio es conocer la eficiencia, expresada en términos de razón coste-efectividad, de la adición de clopidogrel a la TE frente a la TE en pacientes con SCASEST, durante todo el primer año de tratamiento tras la aparición del último evento, en el ámbito español, tanto a corto plazo como a largo plazo.

PACIENTES Y MÉTODO

Bajo la perspectiva del financiador del sistema sanitario, se han llevado a cabo 2 análisis del tipo coste-efectividad^{15,16}, uno a corto plazo y otro a largo plazo, en los que se compara la utilización de clopidogrel añadido a TE durante el primer año con la TE sola en pacientes con SCASEST. A partir del primer año se ha supuesto que ambos grupos toman únicamente TE. La efectividad ha sido valorada en términos de eventos evitados (IAM, ictus o muerte cardiovascular) a corto plazo y años de vida ganados (AVG) a largo plazo.

El modelo

En el análisis a corto plazo no se requirió ningún tipo de modelización, ya que se evaluaron los resultados al finalizar el primer año completo tras el último evento, y con cada tratamiento estudiado. Por tanto, tal y como se detalla en un análisis económico de 5 países recientemente publicado¹⁷, todos los datos clínicos y los recursos sanitarios consumidos se obtuvieron directamente del estudio CURE⁶, sin necesidad de hacer ningún supuesto adicional.

Para el análisis a largo plazo se adaptó al entorno español un modelo de Markov^{18,19} que consta de 6 estados de salud discretos que reproducen la evolución clínica de un paciente con SCASEST (fig. 1). Cada uno de los estados de salud tiene asociado una serie de costes y efectos sobre la salud. La progresión clínica del paciente se modeliza como transiciones entre los diferentes estados de salud que contempla el modelo. De este modo, cada paciente tiene una cierta probabilidad de transitar de un estado de salud a otro; estas probabilidades de transición pueden variar con el tiempo y pueden ser diferentes en función del perfil del paciente (características clínicas y/o sociodemográficas).

El paciente inicia el modelo en el estado de salud de SCASEST con riesgo de presentar un evento, definido igual que en el ensayo clínico CURE, como ictus, IAM no mortal o muerte cardiovascular. En esa etapa y durante el primer año completo el paciente recibe clopidogrel + TE o bien la TE sola. Después del primer año los pacientes reciben TE únicamente en ambos grupos de tratamiento.

A partir del estado inicial, el paciente puede transitar (evolucionar clínicamente) con el tiempo hacia 4 estados de salud distintos. Al cabo del primer año el

paciente puede continuar un año adicional en el estado de salud de SCASEST (con una cierta probabilidad), o bien puede presentar un IAM y pasar al estado de salud de IAM de primer año, o bien puede desarrollar un ictus y transitar hacia el estado de salud de ictus de primer año, o bien directamente puede morir. Una vez el paciente presenta un IAM o un ictus de primer año, la única transición posible es hacia el estado de muerte o bien, respectivamente, hacia el estado de salud de seguimiento del segundo año y posteriores después del IAM, o seguimiento del segundo año y posteriores después del ictus. Durante el segundo año y posteriores, los pacientes pueden permanecer en estos estados una serie de años (ciclos del modelo) hasta que finalmente acaban muriendo.

Horizonte temporal y tasa de descuento

En el modelo a corto plazo se evaluaron los resultados según la duración media del estudio CURE, que fue de 9 meses. En el modelo de Markov planteado, el horizonte temporal finaliza con el fallecimiento de toda la cohorte de pacientes; la duración máxima del modelo es de 30 años. Tal como indican las guías para la evaluación económica de intervenciones sanitarias^{15,16}, se utilizó una tasa de descuento del 3% para todos los costes y los beneficios sanitarios considerados en el modelo que sucedieran después de 1 año.

Variable de resultado del modelo

Los resultados del modelo se expresan en términos de efectividad y costes diferenciales entre clopidogrel + TE frente a TE, así como en términos de razón coste-efectividad incremental (RCEI). La RCEI es el co-

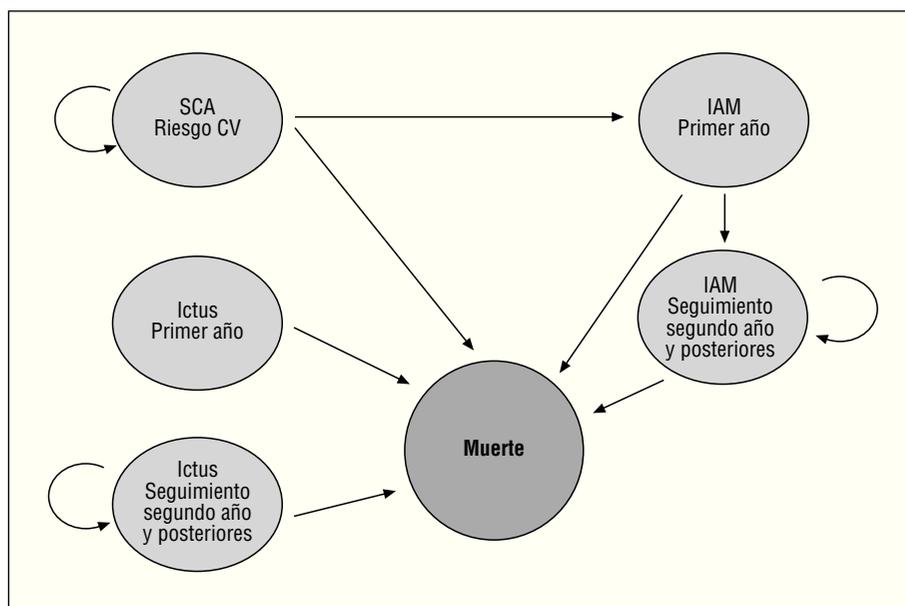


Fig. 1. Representación gráfica del modelo de Markov con los estados discretos contemplados. CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo.

ciente entre la diferencia de costes y la diferencia de efectividad entre los 2 grupos estudiados y se expresa en términos de coste incremental por evento evitado en el análisis a corto plazo, y en términos de coste incremental por AVG en el modelo a largo plazo.

Efectos en la salud

Los datos de los efectos en la salud en cuanto a la reducción del riesgo de presentar eventos durante el primer año de tratamiento se extrajeron del ensayo clínico publicado CURE⁶. En el estudio CURE, los pacientes estudiados tienen una edad promedio de 64,2 años, el porcentaje de varones es del 61,3% y un 32,4% había tenido un IAM previo. Durante el primer año, la utilización de clopidogrel + TE en los pacientes con SCA-SEST produce un RR de presentar eventos respecto al otro grupo de tratamiento de 0,80 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,72-0,89). Asimismo, se ha analizado el resultado del estudio CURE para los grupos de riesgo alto, medio y bajo según la puntuación de riesgo TIMI¹¹, y se ha valorado la influencia del grupo de riesgo en el resultado coste-efectividad a corto plazo. Además, como se dispone de datos en el ámbito europeo del RR de eventos a largo plazo para los pacientes con síndrome coronario agudo, se han extrapolado las consecuencias clínicas y económicas de la utilización de clopidogrel + TE durante el primer año y con el tiempo.

Para estimar las probabilidades de transición entre los estados de salud para todos los ciclos, el modelo a largo plazo utiliza los datos epidemiológicos empíricos de la población sueca disponibles en el momento de la realización de este estudio²⁰. Dichos datos provienen de 2 registros, uno de altas hospitalarias²⁰ y otro de causas de fallecimiento²¹.

Inmediatamente después del primer episodio desencadenante, el riesgo de presentar un evento es alto y con posterioridad disminuye de manera gradual hasta un nivel de riesgo estable (constante) después del primer año. Éste es el motivo por el que se ha diferenciado entre el riesgo durante el primer año y el riesgo durante el segundo año y posteriores tras el evento. Tal y como se detalla en el modelo internacional de Lindgren et al¹⁹, para estimar las probabilidades de riesgo de eventos y mortalidad a partir de los datos del estudio CURE se utilizó una regresión logística simple según la edad y el sexo para obtener los datos durante el primer año, y una función exponencial para los datos del segundo año y posteriores.

Efectos en los recursos y los costes

En este estudio se adoptó la perspectiva del financiador de los servicios sanitarios, por lo que sólo se incluyeron los costes directos, es decir, los costes de los recursos sanitarios financiados públicamente¹⁵. En el análisis a corto plazo, los recursos sanitarios directos

implicados en el tratamiento farmacológico y el manejo de los pacientes se extrajeron del estudio CURE¹⁷. Asimismo, dado que el ensayo clínico mostró que en el grupo de clopidogrel + TE 232 pacientes presentaron hemorragias mayores frente a 170 pacientes en el grupo de TE, se cuantificó el coste asociado al tratamiento de las hemorragias mayores en cada grupo de tratamiento. En el modelo a largo plazo, los recursos directos implicados en el manejo y el tratamiento de los pacientes en cada estado de salud (evento primer año y siguientes) fueron obtenidos de una revisión de la bibliografía y los recursos relacionados con la estancia hospitalaria, los fármacos, las pruebas y los procedimientos de pacientes con IAM se obtuvieron básicamente de dos registros españoles de pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST (PRIAMHO y DESCARTES)^{22,23}. Se organizó un grupo focal de 3 cardiólogos expertos para la validación del modelo y la definición y la estimación de los datos de uso de recursos que no se hallaron en la bibliografía. Como resultado de la revisión de la bibliografía y de las estimaciones individuales de los expertos se obtuvo una estimación media del uso de recursos que era preciso incluir en el modelo.

El uso de recursos se diferenció entre asistencia hospitalaria y ambulatoria, tanto para el evento en fase aguda como para su seguimiento en el segundo año y posteriores. En todos los casos se incluyeron las visitas, las pruebas y los fármacos utilizados. Adicionalmente, se diferenció el uso de recursos de los pacientes con IAM de primer año con y sin onda Q sobre la base de los porcentajes de pacientes con IAM con y sin onda Q del estudio CURE (datos obtenidos por comunicación personal), que eran el 40,7 y el 59,3%, respectivamente.

Los datos de los costes unitarios de los recursos sanitarios directos se extrajeron de una base de datos de costes disponible en el entorno español²⁴. Los datos de los costes unitarios de los fármacos se extrajeron del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas²⁵. Todos los datos de costes se refieren a euros de 2003.

Análisis de sensibilidad

Se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad univariante para algunas de las variables utilizadas en el modelo a largo plazo.

En el estudio CURE, el RR de presentar eventos con clopidogrel frente al grupo control es de 0,80 (IC del 95%, 0,72-0,89). Se ha realizado un análisis de sensibilidad para el rango de valores de RR entre 0,70 y 0,90. Al no haber consenso sobre si deben descontarse los beneficios para la salud y sobre la tasa de descuento que es necesario aplicar²⁶, se realizó un análisis de sensibilidad sin descontar los beneficios clínicos de clopidogrel. Por otra parte, el uso de recursos podría variar en la práctica clínica habitual y algunos autores han señalado que este procedimiento suele llevar a una

TABLA 1. Uso de recursos anual para el manejo de un infarto agudo de miocardio con y sin onda Q durante el primer año (evento) y seguimiento durante el segundo año y posteriores

Concepto	IAM (sin onda Q)		IAM (con onda Q)	
	Pacientes (%)	N/año	Pacientes (%)	N/año
<i>Primer año</i>				
Consultas externas hospital				
Cardiología	90	2	90	2
Medicina interna	10	1	10	1
Endocrinología	10	1	10	1
Urgencias				
Visita a urgencias	95	1	95	1
Hospitalización (días)				
Unidad de cuidados intensivos	27	3	100	3
Cardiología	100	4	100	6
Pruebas complementarias				
Radiografía torácica	100	3	100	3
Electrocardiograma	100	6	100	6
Angiografía coronaria	41	1	19	1
Ecocardiografía	55	1	60	1
Test de esfuerzo	39	1	47	1
Bioquímica	100	1	100	1
Troponinas	85	3	85	3
Coagulación	100	3	100	3
Perfil lipídico	78	1	78	1
Hemograma	100	3	100	3
Análisis orina	70	1	70	1
Procedimientos				
Fibrinólisis	–	–	38	1
Angioplastia/angioplastia primaria	20	1	13	1
Cirugía de revascularización	4	1	3	1
Consultas atención primaria				
Médico de familia (centro de salud)	100	2	100	2
<i>Segundo año y posteriores</i>				
Consultas externas hospital				
Cardiología	75	2	75	2
Consultas atención primaria				
Médico de familia (centro de salud)	80	2	80	2

IAM: infarto agudo de miocardio.

ligera subestimación de los costes reales²⁷. Para estudiar el efecto de la incertidumbre en cuanto a los recursos sobre la robustez de los resultados del modelo se realizó un análisis de sensibilidad variando en $\pm 10\%$ la proporción de pacientes que utiliza los recursos asociados con cada capítulo de coste (ingresos, visitas, pruebas, procedimientos).

Por último, se estudió el impacto en el resultado de la variación de los costes sanitarios totales y del coste farmacológico de clopidogrel en $\pm 10\%$, así como de la edad de los pacientes (50-75 años).

RESULTADOS

Efectos en la salud

Por cada 1.000 pacientes con SCASEST tratados con clopidogrel + TE en el primer año seguido de

TE frente a TE desde el inicio del tratamiento se evitarían 21 eventos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, IAM o ictus) y se producirían 10 hemorragias mayores. Si analizamos el resultado por grupos de riesgo según la puntuación de riesgo TIMI, la terapia con clopidogrel + TE frente a TE evitaría 16 eventos por cada 1.000 pacientes tratados en los grupos de riesgo bajo (el 4,1 frente al 5,7%) e intermedio (el 9,8 frente al 11,4%), mientras que evitaría 48 eventos en el grupo de riesgo alto (el 15,9 frente al 20,7%).

Cuando se simula la cohorte a largo plazo, el modelo predice una supervivencia media de 9,76 años para el grupo tratado con clopidogrel + TE y de 9,65 años para el grupo tratado con TE; es decir, el clopidogrel administrado durante el primer año permite ganar 0,117 años en promedio por paciente, o 117 años en una cohorte de 1.000 pacientes.

Efectos en los recursos

El patrón de manejo estándar de un IAM con y sin onda Q y de un ictus en la fase aguda, el primer año, y durante la fase de seguimiento, el segundo año y posteriores se muestra en las tablas 1 y 2. Los costes unitarios de los recursos implicados en el manejo de los pacientes se muestran en la tabla 3. En la tabla 4 se exponen los costes unitarios y el porcentaje de utilización de los fármacos administrados en el manejo del IAM y el ictus en la fase aguda y durante el seguimiento. El coste de la hemorragia se obtuvo del coste asignado al Grupo Relacionado de Diagnóstico número 174 (hemorragia gastrointestinal), correspondiente a diversos hospitales españoles, con un coste medio del proceso por paciente de 2.539,5 euros.

TABLA 2. Uso de recursos anual para el manejo de un ictus durante el primer año (evento) y seguimiento durante el segundo año y posteriores

Concepto	Pacientes (%)	N/año
<i>Primer año</i>		
Medicina interna	20	2
Neurología	80	2
Geriatría	1	2
Urgencias		
Visita a urgencias	99	1
Hospitalización (días)		
Unidad de cuidados intensivos	3	7
Neurología	90	9
Pruebas complementarias		
Radiografía torácica	100	1
Electrocardiograma	100	1
Angiografía coronaria	5	1
Tomografía	100	2
Resonancia magnética	60	1
Ecocardiografía	40	1
Ecocardiografía esofágica	10	1
Eco-Doppler de TSA	80	1
Angiorresonancia	100	1
Bioquímica	100	1
Hemograma	100	1
Consultas atención primaria		
Médico de familia (centro de salud)	100	12
Médico de familia (domicilio)	20	23
Fisioterapia	10	24
<i>Segundo año y posteriores</i>		
Consultas externas hospital		
Medicina interna	30	1
Neurología	50	2
Consultas atención primaria		
Médico de familia (centro de salud)	100	1
Médico de familia (domicilio)	5	1
Pruebas complementarias		
Eco-Doppler de TSA	7,50	1

TSA: tronco superior aórtico.

Los costes agregados de cada evento y estado de salud del modelo ascienden a 7.603,91 euros, 663,35 euros, 4.957,38 euros y 348,01 euros para el IAM durante el primer año, el seguimiento durante el segundo año y posteriores después del IAM, el ictus durante el primer año y el seguimiento durante el segundo año y posteriores después del ictus, respectivamente.

Resultado del análisis coste-efectividad

En la tabla 5 se muestran los resultados del análisis a corto plazo y del modelo a largo plazo en función de los diferentes horizontes temporales.

En el modelo a largo plazo a 30 años se obtuvo un coste incremental del grupo de tratamiento con clopi-

TABLA 3. Costes unitarios de los recursos sanitarios implicados en el modelo (euros de 2003)

Concepto	Coste medio (euros)
Consultas externas hospital	
Cardiología	78,64
Medicina interna	74,42
Neurología	75,47
Geriatría	134,78
Endocrinología	55,25
Urgencias	
Visita a urgencias	104,51
Hospitalización	
Unidad de cuidados intensivos	1.155,14
Cardiología	364,62
Neurología	298,73
Unidad de medicina interna	259,34
Pruebas complementarias	
Radiografía torácica	23,57
Electrocardiograma	18,94
Angiografía coronaria	35,9
Tomografía	127,58
Resonancia magnética/angiorresonancia	321,08
Ecocardiografía	102,06
Ecocardiografía esofágica	128,23
Eco-Doppler	126,49
Test de esfuerzo	87,18
Bioquímica	9,06
Troponinas	5,5
Coagulación	18,58
Perfil lipídico	4,69
Hemograma	3,98
Análisis orina	3,46
Procedimientos	
Cirugía de revascularización	8.146,5
Angioplastia coronaria	5.646,9
Fibrinólisis	1.100
Consultas atención primaria	
Médico de familia (centro de salud)	42,51
Médico de familia (domicilio)	57,44
Fisioterapia	20

TABLA 4. Costes unitarios y porcentaje de utilización de los fármacos en el manejo del infarto agudo de miocardio con y sin onda Q e ictus en su fase aguda y en el seguimiento (euros de 2003)

Fármacos	Posología diaria	Coste diario PVL (euros)	Coste diario PVP (euros)	Porcentaje utilización	
				(aguda/seguimiento)	(aguda/seguimiento)
Infarto agudo de miocardio				Con onda Q	Sin onda Q
AAS	300 mg	0,04	0,12	87,6/76	92,5/84,3
Ticlopidina	250 mg	0,50	1,05	1,4/1,5	6,5/11,8
Clopidogrel	75 mg	1,45	2,24	37,3/32	7,3/15,7
Trifusal	300 mg	0,73	0,99	–	0,6/1,7
HBPM	20 mg	1,06	–	81,3/–	50/–
Bloqueadores beta	50 mg	0,12	0,23	62,7/55,3	51,1/55,9
IECA	20 mg	0,43	0,27	46/41	41,6/45
ARA-II	50 mg	0,59	0,92	–	0,6/2,1
Hipolipemiantes	600 mg	0,26	0,52	–	19,9/44,9
Antagonistas de calcio	60 mg	0,22	0,49	41,6/–	9,6/16
Nitratos orales/tópicos	5 mg/unidad	0,41	0,64	85,9/–	33,9/37,7
Estatinas	15 mg	0,21	0,32	52,3/55	–
Nitratos intravenosos	5 mg	0,06	–	–	72/–
Antagonistas GP-IIb	18 mg	27,5	–	11,9/–	12,4/–
Ictus				Porcentaje de utilización	
AAS	300 mg	0,06	0,12	90/80	
Clopidogrel	75 mg	2,24	2,24	22/24	
Trifusal	300 mg/100 mg	0,73	0,99	0/1	
Acenocumarol	4 mg	0,08	–	100/–	

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II; GP-IIb: glucoproteínas IIb/IIIa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PVL: precio de venta del laboratorio; PVP: precio de venta al público.

TABLA 5. Coste-efectividad incremental entre los grupos clopidogrel y terapia estándar en la población del CURE en el análisis a corto plazo y en el modelo a largo plazo, considerando diferentes horizontes temporales

	Coste medio por paciente (€)	Coste incremental (€)	Número medio de eventos	Eventos evitados	RCEI (€/evento evitado)
<i>Análisis a corto plazo</i>					
TE	6.712		0,114		
Clopidogrel + TE	7.073	361	0,093	0,021	17.190
	Coste medio por paciente (€)	Coste incremental (€)	Supervivencia media (años)	AVG	RCEI (€/AVG)
<i>Análisis a largo plazo</i>					
<i>5 años</i>					
TE	1.658	4,7829			
Clopidogrel + TE	2.613	955	4,8341	0,0512	18.652
<i>10 años</i>					
TE	2.375	7,2942			
Clopidogrel + TE	3.327	952	7,3773	0,0832	11.442
<i>20 años</i>					
TE	2.985	9,3789			
Clopidogrel + TE	3.937	952	9,4912	0,1128	8.440
<i>30 años</i>					
TE	3.062	9,6526			
Clopidogrel + TE	4.015	953	9,7698	0,1172	8.132

AVG: años de vida ganados; RCEI: razón coste-efectividad incremental; TE: terapia estándar.

dogrel + TE frente a TE de 953 euros y una RCEI de 8.132 euros por AVG.

En el análisis a corto plazo, el coste incremental por evento evitado administrando clopidogrel + TE durante el primer año es de 17.190 euros. El coste incremental

del grupo de tratamiento con clopidogrel + TE frente a TE fue de 361 euros, de los que 12 euros corresponden al incremento de los costes asociado al tratamiento de las hemorragias mayores. Si analizamos la RCEI en los grupos de riesgo bajo, medio y alto según la puntua-

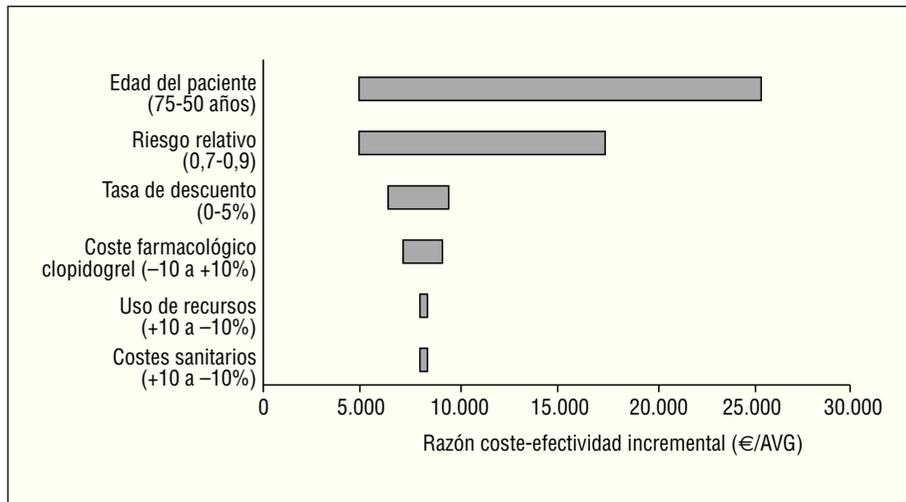


Fig. 2. Diagrama de tornado: análisis de la sensibilidad y la relación coste-efectividad incremental entre los grupos clopidogrel y terapia estándar frente a terapia estándar en la población del CURE a largo plazo modificando las siguientes variables del modelo: edad del paciente, riesgo relativo de eventos, tasa de descuento de los beneficios, coste farmacológico de clopidogrel, uso de recursos asociado al estado de salud y costes sanitarios. AVG: años de vida ganados.

ción de riesgo TIMI, y asumiendo el mismo uso de recursos en los diferentes grupos de riesgo, la RCEI ascendería a 22.563 euros por evento evitado para pacientes con riesgo bajo y medio, y a 7.520 euros por evento evitado para pacientes con riesgo alto.

Resultado del análisis de sensibilidad

Los resultados del análisis de sensibilidad para el modelo a largo plazo de las variables RR de eventos, uso de recursos, tasa de descuento, edad del paciente, costes sanitarios y coste farmacológico de clopidogrel se representan gráficamente mediante el diagrama de tornado en la figura 2. El diagrama de tornado permite visualizar el impacto de la diversificación de las variables consideradas en un rango determinado en el resultado del modelo.

Las variables que tienen un mayor impacto en el resultado son las de RR y edad del paciente. Si el clopidogrel redujera en un 30% el riesgo de eventos (RR = 0,7) o únicamente un 10% (RR = 0,9), la RCEI ascendería a 5.041 y 17.431 €/AVG, respectivamente. Por tanto, a medida que disminuye el RR de presentar un evento con clopidogrel + TE frente a TE, aumentando de esta forma los eventos evitados, la terapia con clopidogrel tiene una mejor relación coste-efectividad. Asimismo, la terapia con clopidogrel + TE es más coste-efectiva a medida que aumenta la edad del paciente. Así, para una edad media de 50 años, la RCEI ascendería a 25.509 €/AVG. Con respecto al uso de recursos, añadir clopidogrel a la TE tiene una mejor relación coste-efectividad en los escenarios en que el consumo de recursos sanitarios está por encima de los recursos que hemos utilizado para el escenario base (la RCEI es de 8.280 €/AVG para el escenario de -10% frente a 7.968 €/AVG para el escenario en el que el uso de recursos se supuso un 10% por encima del basal). También se muestran los resultados del análisis

de sensibilidad sin aplicar la tasa de descuento a los costes y los beneficios sanitarios (AVG). Como se puede observar en este caso, la opción de tratamiento con clopidogrel tiene una todavía mejor relación coste-efectividad que en el escenario base. Por último, la variación de las variables costes sanitarios totales, uso de recursos y coste farmacológico de clopidogrel en un ± 10% no tiene un impacto significativo en el resultado del modelo, situándose la RCEI en torno al valor del resultado base.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio adaptado al entorno sanitario español son consistentes con las evaluaciones económicas que se han llevado a cabo para el clopidogrel en el entorno internacional. En todos los casos se ha llegado a la conclusión de que clopidogrel + TE administrado durante el primer año, además de eficaz, resulta una intervención coste-efectiva. En efecto, tanto en los países escandinavos, Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia, como en los Países Bajos^{28,29}, clopidogrel + TE se ha mostrado como una medida coste-efectiva en el conjunto de pacientes del estudio CURE, tanto a corto como a largo plazo (al realizar una proyección mediante datos epidemiológicos). A corto plazo, la relación coste-efectividad de clopidogrel + TE frente a la TE se ha estudiado también en Bélgica, Suiza, Italia, Estados Unidos, Canadá, Francia, Reino Unido y Suecia con las mismas conclusiones^{17,30}.

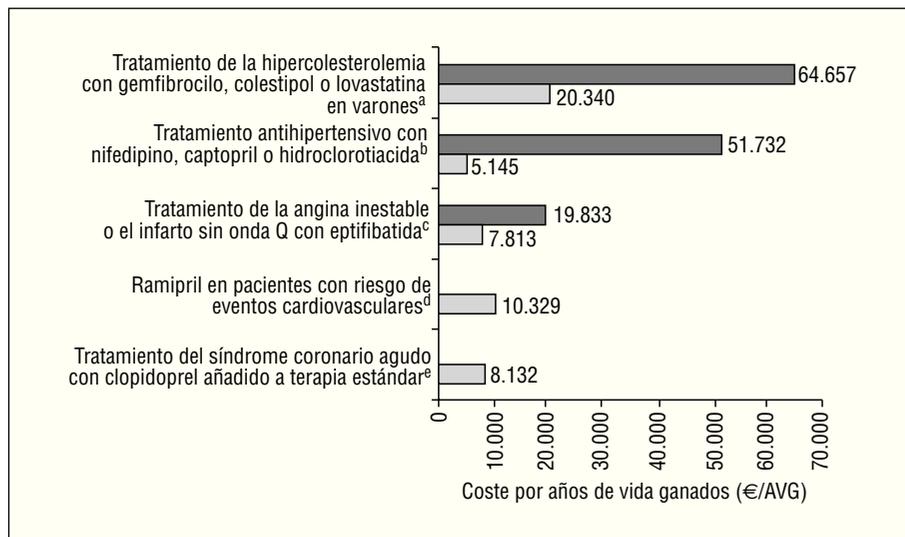
Los resultados obtenidos en este análisis se encuentran dentro del intervalo de costes aceptable para considerar el uso de clopidogrel + TE como una tecnología sanitaria coste-efectiva y, por tanto, eficiente. De acuerdo con una revisión de la bibliografía de evaluación económica recientemente publicada en España, los autores de las evaluaciones económicas recomiendan la adopción de intervenciones con un coste adicio-

Fig. 3. Razón coste-efectividad incremental de diferentes intervenciones sanitarias realizadas en España.

AVG: años de vida ganados.

^aPlans-Rubio et al, 1995³². ^bPlans-Rubio et al, 1998³³. ^cAntoñanzas et al, 2001³⁵. ^dHart et al, 2002³⁴. ^eResultado del presente estudio.

Las dobles barras hacen referencia a los valores mínimo y máximo del cociente coste-efectividad obtenido en cada uno de los estudios.



nal por AVG < 30.000 €, mientras que por encima de esta cifra no se aprecia ninguna tendencia clara en las recomendaciones³¹. Esto indicaría que, por debajo de los 30.000 €/AVG, el Sistema Nacional de Salud debería adoptar la intervención evaluada.

Tal y como se muestra en la figura 3, algunas de las medidas analizadas en estudios de coste-efectividad en España muestran que hay intervenciones ampliamente aceptadas en el Sistema Nacional de Salud con una relación coste-efectividad menos favorable que la obtenida en el presente estudio³²⁻³⁵, de 8.132 €/AVG.

Recientemente se ha publicado un estudio de coste-efectividad que ha sido el primer modelo a largo plazo publicado en España con clopidogrel³⁶. En algunos aspectos difiere sustancialmente del presente análisis, como son la duración de los ciclos, los estados de salud contemplados y el método de contabilización de los costes. No obstante, la diferencia más importante radica en que en el estudio de Latour-Pérez et al³⁶, la medida de resultado utilizada son los años de vida ajustados por calidad, con datos de utilidad obtenidos de estudios realizados en el entorno internacional. Por estos motivos, podemos considerar que el estudio de Latour-Pérez et al³⁶ y el presente se complementan, teniendo en cuenta que el signo de los resultados es parecido aunque se utilicen enfoques metodológicos y medidas de resultado diferentes.

En el análisis por subgrupos de riesgo realizado a corto plazo se muestra que, a medida que se incrementa el riesgo del paciente, la terapia con clopidogrel es más eficiente, pasando de un RCEI de 22.563 euros en los grupos riesgo bajo (TIMI de 0 a 2) e intermedio (TIMI de 3 a 4) a 7.521 euros (TIMI de 5 a 7) en el grupo de riesgo alto.

El presente estudio tiene algunas limitaciones importantes que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, la duración de los beneficios del tratamiento con

clopidogrel + TE se ciñen únicamente al primer año, que es el horizonte temporal para el que hay evidencia empírica directa. En el caso de que la información proveniente de estudios clínicos en marcha demostrara un beneficio de la utilización de clopidogrel añadido a terapia estándar más allá de 1 año, podría observarse un incremento en los beneficios en términos de la reducción del RR que mejoraría sustancialmente la relación coste-efectividad del fármaco. En segundo lugar, los datos epidemiológicos utilizados para la estimación de las probabilidades de transición entre ciclos se han tomado de un modelo internacional basado en la población sueca, ya que por el momento no se dispone de dicha información para la población española. Sin embargo, consideramos que tanto la población del estudio CURE como la población sueca incluida en los registros (muy parecida a la del estudio CURE)¹⁹ son representativas de la población española con SCASEST en cuanto a edad, sexo y presencia de un IAM previo. En tercer lugar, en el modelo de Markov planteado no se ha contemplado la posibilidad de transitar entre los estados de salud de ictus e IAM; por tanto, no se han tenido en cuenta las probabilidades de presentar un ictus si se ha tenido un IAM previamente, o viceversa. Según Kannel³⁷, un paciente con IAM tiene entre 3 y 4 veces más riesgo de presentar un ictus, que la población general, y un paciente con ictus, entre 2 y 3 veces más riesgo de tener un IAM que la población general. Otra posible limitación de este estudio es el hecho de que únicamente se han tenido en cuenta los costes directos del tratamiento y los eventos. No obstante, evitar eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y de la mortalidad asociada mediante la utilización de clopidogrel + TE durante el primer año comporta unos beneficios en términos de evitación de pérdidas de productividad por absentismo, baja laboral e incapacidad temporal o permanente

que no han sido estudiados aquí. En cualquier caso, parece claro que la inclusión de este tipo de costes favorecería la utilización de clopidogrel, al contabilizar los ahorros en términos de pérdidas de productividad evitadas por la evitación de eventos y mortalidad. El análisis de sensibilidad univariable realizado muestra que las variables que más influyen en el resultado del modelo son las de RR y edad media del paciente estudiado. No obstante, el coste por año de vida resultante cuando el porcentaje de eventos evitados es del 10% con la terapia con clopidogrel o cuando la edad media del paciente es 50 años, es < 26.000 euros, cifra que sigue situándose dentro del intervalo de eficiencia. Teniendo en cuenta los datos del estudio y los resultados del análisis de sensibilidad, el presente estudio puede considerarse lo suficientemente robusto en sus conclusiones como para afirmar que la terapia con clopidogrel + TE durante el primer año es un tratamiento coste-efectivo.

CONCLUSIONES

En pacientes con SCASEST, la utilización de clopidogrel añadido a la terapia estándar con ácido acetilsalicílico durante el primer año de tratamiento es una medida coste-efectiva desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud español, tanto a corto como a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ault KA, Cannon CP, Mitchell J, McCahan J, Tracy RP, Novotny WF, et al. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:634-9.
2. Valentin V. Clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento SR. Repercusiones clínicas del estudio CURE. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1127-34.
3. Rauch U, Osende JJ, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med*. 2001;134:224-38.
4. Badimon JJ, Zaman A, Helft G, Fayad Z, Fuster V. Acute coronary syndromes: pathophysiology and preventive priorities. *Thromb Haemost*. 1999;82:997-1004.
5. Mehta SR. ACC/AHA. Appropriate antiplatelet and antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes: recent updates to the ACC/AHA guidelines. *J Invasive Cardiol*. 2002;14:Suppl E:27-35.
6. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators- 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.
7. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:230-5.
8. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1999;100: 2045-8.

9. Escolar G, Heras M. Clopidogrel, a selective inhibitor of platelet ADP receptors. *Drugs Today (Barc)*. 2000;36:187-99.
10. Herbert JM, Dol F, Bernat A, Falotico R, Lale A, Savi P. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost*. 1998;80:512-8.
11. Budaj A, Yusuf S, Mehta S, Fox K, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation*. 2002;106:1622-6.
12. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F. La evaluación económica en medicina. *Med Clin (Barc)*. 2004;122: 379-82.
13. Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badía X, Antoñanzas F, Del Llano J. El análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004;122: 423-9.
14. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004;122: 505-10.
15. Canadian Coordinating office for health Technology Assessment. Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceuticals: Canada. 2nd ed. Ottawa: CCOHTA; 1998. p. 11-49.
16. Canadian Coordinating office for health Technology Assessment. A Guidance document for the costing process: version 1.0. Ottawa: CCOHTA; 1996. p. 2-4.
17. Lamy A, Jönsson B, Weintraub W, Zhao F, Chrolavicius S, Bakhaï A, et al. The cost-effectiveness of the use of clopidogrel in acute coronary syndromes in five countries based upon the CURE study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11:460-5.
18. Lindgren P, Jönsson B. Modelling the cost-effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes without ST-segment elevation in Sweden (abstract). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41 Suppl 2:450.
19. Lindgren P, Jonsson B, Yusuf S. Cost-effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes in Sweden: a long-term model based on the CURE trial. *J Inter Med*. 2004;255:562-70.
20. The Centre for Epidemiology. The Swedish Hospital Discharge Register. Stockholm: The National Board of Health and Welfare, 1999. Disponible en: <http://www.sos.se/epc/english/ParEng.htm>
21. The Centre for Epidemiology. The Cause of Death Register. 2001. Stockholm: The National Board of Health and Welfare, 2001. Disponible en: <http://www.sos.se/epc/english/dorseng.htm>
22. Arós F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1165-73.
23. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación de 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.
24. Base de datos de costes sanitarios SOIKOS [CD-ROM]. Barcelona: Centro de estudios en Economía de la Salud y Política Social; 2004.
25. CGCOF: Base de datos de Medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: www.portal-farma.com
26. Gravelle H, Smith D. Discounting for Health Effects in Cost-Benefit and Cost-Effectiveness Analysis. *J Health Econ*. 2001;10: 587-99.
27. Evans C, Crawford E. Expert judgment in pharmacoeconomic studies. Guidance and future use. *Pharmacoeconomics*. 2000;17: 545-53.
28. Lindgren P, Jönsson B, Spiesser J, Carita P, Gabriel S. Short and long-term cost-effectiveness analysis of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-Segment elevation in Scandinavian countries (abstract). *Value in Health*. 2003;6:621.
29. Van Hout BA, Tangelder MJD, Bervoets P, Gabriel S. Cost-effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes without ST-segment elevation in the Netherlands (abstract). *Value in Health*. 2003;6:667.

30. Annemans L, Lindgren P, Frei A, Gabriel S, Carita P. Cost-effectiveness analysis of clopidogrel in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: a five European countries analysis (abstract). *Eur Heart J*. 2003;24:586.
31. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.
32. Plans P, Rovira J. Estudio coste-efectividad de los tratamientos farmacológicos hipolipemiantes. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:327-33.
33. Plans-Rubio P. Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programs in Spain. *Int J Technol Assess Health Care*. 1998;14:320-30.
34. Hart WM, Rubio-Terrés C, Fernández M, González Juanatey JR. Análisis coste-efectividad del tratamiento con ramipril de pacientes con alto riesgo de padecer eventos cardiovasculares en España. *An Med Interna*. 2002; 19:515-20.
35. Antoñanzas F, Antón F. Evaluación económica de eptifibatide. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:169-74.
36. Latour-Pérez J, Navarro-Ruiz A, Rídao-López M, Cervera-Montes M. Using clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: a cost-utility analysis in Spain. *Value in Health*. 2004;7:52-60.
37. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk*. 1994; 1:333-9.