

Evaluación crítica de artículo económico: Análisis Costo-utilidad de estrategias de profilaxis secundaria en hemorragia variceal

Juan Ignacio Quinteros B.⁽¹⁾, Francisco Barrera M.⁽²⁾,
Sebastián Valderrama Ch.⁽³⁾, Felipe Salech M.⁽³⁾, Enrique Veas R.⁽¹⁾,
Manuel Espinoza S.⁽¹⁾, Ignacio Salas S.⁽¹⁾, Alejandro Soza R.⁽⁴⁾, Víctor Zárata B.⁽⁵⁾,
Gonzalo Valdivia C.⁽⁵⁾, Gabriel Bastías S.⁽⁵⁾ y Arnoldo Riquelme P.^(1,4,6)

EVIDENCE BASED MEDICINE IN HEPATOLOGY IV. CRITICAL EVALUATION OF ECONOMICAL ARTICLE: COST-UTILITY ANALYSIS OF SECONDARY PROPHYLAXIS FOR VARICEAL HEMORRHAGE

This article is the fourth of the series on clinical decision making about therapeutics in hepatology, using Evidence-Based Medicine (EBM) principles. In a clinical scenario of secondary prophylaxis for esophageal variceal hemorrhage in cirrhotic patients, the cost-utility of different strategies is appraised. Using the clinical question based search model, two economic articles were identified. We selected the article that included the currently recommended prophylaxis strategies and performed a critical evaluation of it. The article includes a cost-utility evaluation of: pharmacological therapy (MED), endoscopic band ligation (LE), both treatments combined (LE + M), observation or no intervention (OBS) and transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in prophylaxis of variceal rebleeding. It developed a computer-based simulation (Markov model) based on data obtained via various original trials or author consensus. A critical analysis of internal validity (study design, view point of the analysis, alternatives compared, benefit measure, source of effectiveness data, and sensitivity analysis); evaluation of the results and discussion of applicability was performed. The complexity inherent to economical analysis, plus the incompleteness of clinical data limits the methodology of the study. Results were presented in terms of quality-adjusted life year (QALY). The best cost-utility relation of all strategies was LE + M, even after an extensive sensibility analysis is conducted. We conclude that current evidence favors LE + M as the most cost-utility strategy for secondary prophylaxis for variceal hemorrhage.

Key words: Evidence-based medicine, hemorrhage, prevention, variceal rebleeding, endoscopic therapy, medical therapy, health economics.

⁽¹⁾ Unidad Docente Asociada de Medicina, Hospital de Urgencia Asistencia Pública.

⁽²⁾ Residente de Medicina Interna Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁽³⁾ Internos de Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁽⁴⁾ Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁽⁵⁾ Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁽⁶⁾ Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido 21-7-2005

Aceptado 11-10-2005

Introducción

La emergente necesidad de evaluar la eficacia de los tratamientos, métodos diagnósticos y programas de salud aplicados a nuestra población, han motivado el creciente interés por objetivar su real impacto en la mejoría de los resultados clínicamente importantes. Es así como surgen los estudios prospectivos, doble ciego, randomizados y las revisiones sistemáticas.

Luego de validar los artículos y cuantificar el impacto de las intervenciones, debemos evaluar si los costos implicados, en comparación con la terapia estándar, justifican su utilización, en relación a los resultados o consecuencias.

El objetivo de los análisis económicos es evaluar en forma comparativa diferentes intervenciones en salud, tomando en cuenta tanto los costos económicos como sus efectos, determinando la mejor forma de utilizar los recursos disponibles con el fin de maximizar los beneficios de intervenciones de salud en la comunidad.

Se define la evaluación económica como el análisis comparativo de cursos alternativos de acción, en relación a los costos y sus consecuencias o resultados.

Existen evaluaciones parciales (sólo costos o consecuencias), entre las cuales se encuentran los análisis de costos y la mayoría de los grandes e importantes estudios randomizados controlados de la literatura científica.

Los análisis de mayor interés son las evaluaciones económicas completas que incluyen 4 tipos básicos:

1. *Análisis Costo-Minimización*

Se basan en estudios clínicos controlados que no muestran diferencias en los resultados, y de existir no son significativos y carecen de importancia clínica, por ello el análisis se centra en los costos ya que la decisión dependerá de qué alternativa es más barata.

2. *Análisis Costo-Efectividad*

En éste, los costos se evalúan en relación a un único y común efecto, el cual difiere en

magnitud entre los programas alternativos. El resultado se puede expresar en términos de costo del efecto de cada unidad (costos por años de vida ganados) o en términos de efecto en relación al costo por unidad (años de vida ganados por unidad monetaria gastada, por ejemplo, años de vida ganados/pesos chilenos). Este análisis es útil, cuando puede ser aplicado en intervenciones que tengan un efecto común como por ejemplo mortalidad.

3. *Análisis Costo-Beneficio*

Se aplica a programas alternativos donde no es posible reducir los resultados de interés a un único efecto común. La necesidad de homogenizar la medición de las consecuencias alternativas lleva a los analistas a ir más allá de la consideración de efectos específicos. La medida de valor común más utilizada para comparar beneficios disímiles es la unidad monetaria. Esta no es tarea fácil ya que estimar el valor monetario de los años de vida ganados o de los días de discapacidad es complejo, pero dependiendo del tipo de efecto evaluado, resulta ser el más apropiado. Por lo tanto, la característica principal de este tipo de análisis es que tanto los costos como las consecuencias se expresan en términos monetarios. Ese tipo de análisis permite comparar el impacto sanitario de intervenciones de salud con intervenciones de otros ámbitos.

4. *Análisis Costo-Utilidad*

Una segunda medida de valor, más difícil de obtener, pero preferida por muchos analistas es la "utilidad". Se refiere a la valoración que tiene el paciente o la sociedad de la utilidad práctica o real de la intervención y que no puede ser medida en términos monetarios. La efectividad de las alternativas terapéuticas pueden ser similares, pero en una de ellas, puede mejorar notablemente la calidad de vida, el impacto en el diario vivir o en las necesidades del beneficiado que suelen no ser consideradas en la gran mayoría de los trabajos clínicos. La unidad de medida de la utilidad es "años o días de salud equivalente (MYE)" o "años de vida ajustados por calidad (QALY)".

Escenario clínico

Ud. trabaja en el Hospital Clínico de la Universidad Católica. Se encuentra evaluando un paciente que lleva 7 días hospitalizado por primer episodio de hemorragia digestiva alta por várices esofágicas, en el contexto de cirrosis hepática por alcohol en estadio Child-Pugh B. El cuadro agudo fue manejado en unidad de cuidados intensivos donde recibió tratamiento con octreótide por 5 días y ligadura endoscópica de várices con hemostasia exitosa. El paciente no presentó resangrado y al 4° día comienza betabloqueo no selectivo, bien tolerado con hemodinamia estable. La evolución fue favorable y se dispone a dar el alta médica. El interno de medicina que trabaja con Ud. le pregunta si es más efectivo el tratamiento con ligadura seriada de várices asociada al tratamiento con propranolol. Ud. le responde que existen 4 alternativas de manejo: tratamiento médico con betabloqueo no selectivo, ligadura seriada de várices, la combinación de los dos anteriores y el TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt). Además, le explica que a Ud. le parece que la más efectiva es la combinación de ligadura seriada y el tratamiento médico. El interno agrega que la familia, al momento del ingreso, solicitó que se le administrara el más barato de los tratamientos efectivos disponibles.

La pregunta

Más tarde, en su casa recuerda al paciente y se formula la siguiente pregunta: ¿Es la ligadura endoscópica asociada a betabloqueo el tratamiento más costo-efectivo en la profilaxis secundaria de hemorragia variceal?

La búsqueda

Desde su computador accede a Medline a través de PubMed, iniciando la búsqueda. Utiliza los términos “esophageal and gastric varices” [MeSH], “hemorrhage” [MeSH], “Therapeutics” [MeSH] y “Cost-Benefit Analysis” [MeSH] encontrando 14 artículos. Dos de ellos son análisis de costo-efectividad de estrategias de profilaxis secundaria de hemorragia variceal. El primero es *A cost-utility analysis of secondary prophylaxis for*

*variceal hemorrhage*³ y el segundo es *Cost-effectiveness analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic therapy for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding*⁴. Ud. decide analizar el primer artículo porque incluye las estrategias de profilaxis que le interesa evaluar. En él se compara en términos de costo-utilidad, 5 estrategias de profilaxis secundaria del sangrado variceal esofágico: ligadura endoscópica con o sin tratamiento médico, tratamiento médico exclusivo, shunt portosistémico transyugular (TIPS) e historia natural de la enfermedad. Ya que el artículo aparece publicado en una revista importante, no le es difícil conseguirlo. Además, recuerda que en un curso de Medicina Basada en Evidencia al que asistió, le entregaron unos artículos sobre cómo evaluar críticamente este tipo de trabajos^{4,5}. Decide ocuparlo para asegurarse de que el trabajo encontrado cumple criterios de calidad.

Evaluación crítica de estudio económico

I. ¿Son los resultados válidos?

Esta pregunta se refiere a si el análisis económico realmente determinará cuál de las estrategias proveerá el mayor beneficio con los recursos disponibles. Como en otros tipos de estudios, la validez de un análisis económico está primariamente determinada por la acuciosidad de los métodos empleados.

1. ¿El análisis provee una comparación económica completa de las estrategias de salud?

El análisis económico compara 2 o más tratamientos, estrategias o programas. Si las estrategias son analizadas, pero sólo los costos son comparados, o si sólo se evalúa la eficacia de las estrategias, el análisis será incompleto y no nos ayudará a tomar la mejor decisión. Una comparación económica robusta requiere que los costos y resultados clínicos sean analizados para cada estrategia a comparar.

Es importante evaluar que los costos y resultados de relevancia para el análisis fueron incluidos, ya que en ocasiones el estudio y los

resultados son adecuados, pero si existen omisiones de costos indirectos o de resultados de impacto social o en el paciente, como la calidad de vida, pueden invalidar el estudio. Sin embargo, pueden realizarse omisiones deliberadas de variables no relevantes para la perspectiva del análisis sin invalidar los resultados de éste.

En nuestro artículo seleccionado, efectivamente se analizan los costos y eficacia para cada una de las estrategias. Además se analizaron todos los parámetros de importancia clínica.

2. *¿Se adoptó un punto de vista suficientemente amplio?*

Los costos y resultados pueden ser evaluados de varios puntos de vista: el paciente, el hospital, un tercer estamento pagador como es el Ministerio de Salud o las Instituciones de Salud Previsional (ISAPRES) y la sociedad en general entre otros. Cada punto de vista puede ser importante, presentando virtudes y falencias, dependiendo de las motivaciones y objetivos a ser considerados en el análisis.

Una de las principales razones para tomar en cuenta puntos de vista más restringidos en un análisis económico, es evaluar el impacto en la parte interesada, especialmente cuando las decisiones son hechas en forma descentralizada. Una perspectiva más amplia, por ejemplo los recursos gastados en la comunidad, son adecuados para un enfoque social más integral. El punto de vista del paciente también es importante si los costos limitan el acceso al tratamiento.

En nuestro caso, es recomendable un estudio desde la perspectiva del paciente ya que nuestra pregunta surge de la necesidad de decidir la terapia de un individuo en particular dada la restricción económica familiar. La desventaja es que excluimos otras perspectivas como la del hospital. Por otro lado, dependiendo de la realidad local, los costos del paciente van a estar sujetos a la cobertura que otorguen los diferentes sistemas de salud. Así por ejemplo, si el Ministerio de Salud cubre todos los costos intrahospitalarios de cierto grupo poblacional, para ellos cualquier terapia ambulatoria será más costosa, aún siendo más costo-efectiva que el tratamiento intrahospitalario.

En los análisis costo-utilidad (a menudo asimilados a los análisis costo-efectividad) los resultados de distinto tipo son ponderados para producir un índice compuesto, llamado QALYs (quality-adjusted life years) o años de salud equivalentes. En la construcción de los QALYs se le asigna un valor inferior al tiempo con deterioro físico o psicológico que al tiempo con salud completa. Esto en una escala donde 0 representa muerte y 1 salud total. Los QALYs son particularmente útiles, cuando tratamientos alternativos generan resultados de diverso tipo o cuando una mayor sobrevida se obtiene a través de una menor calidad de vida.

El estudio elegido se hizo considerando una “tercera parte” pagadora (compañías aseguradoras estadounidenses), y se incluyó el costo de cada tratamiento, sus complicaciones y se tomó en cuenta la posible falta de adherencia (como fracaso de tratamiento). Con respecto a la amplitud del punto de vista, el estudio no consideró el punto de vista del paciente.

Los autores utilizaron como indicador al QALY. Este hecho resulta importante, ya que en el análisis no sólo es relevante la sobrevida sino también la calidad de ésta. Las alternativas de prevención planteadas determinan una disminución de distinta magnitud en la calidad de vida del paciente. De esta forma resulta relevante determinar cuánto va a afectar, por ejemplo, los efectos adversos del betabloqueo o el aumento de la encefalopatía asociada al uso de TIPS, en la calidad de vida del paciente para tomar la decisión final de la terapia a implementar.

3. *Identificando y midiendo los costos*

Los costos de cada terapia no incluyen solamente los costos directos de la implementación de ésta. Existen una serie de costos adicionales que deben incluirse en el análisis:

1) Costos directos del sistema

- Terapia quirúrgica, medicamentos, hospitalizaciones, efectos adversos, visitas al servicio de urgencia, controles por especialista.
- Costos y número de visitas de medicina general (depende de duración y calificaciones del médico).

- 2) Costos directos del paciente
 - Medicamentos complementarios o comprados por iniciativa propia por el paciente
 - Incluye transporte.
- 3) Costos indirectos
 - Usados en perspectiva de la sociedad. Ej.: Días sin trabajar del paciente o cuidadores.

Los costos incluidos en cada análisis costo-utilidad van a depender del punto de vista con que se realice. Por ejemplo, si el análisis se realiza desde el punto de vista del hospital, los costos directos del paciente, los costos indirectos y la terapia ambulatoria, van ser menos relevantes para el análisis.

En el problema específico planteado en este artículo, todos los costos directamente incurridos deben ser incluidos, desde los iniciales de implementación como los espacios físicos, fármacos o intervenciones, instrumental (ligaduras) y dependiendo del punto de vista, también los costos futuros atribuidos a la intervención (rehospitalizaciones y reintervenciones por complicaciones como recurrencia de sangrado, obstrucción del TIPS, etc).

Se debe tener en cuenta los costos actuales y los futuros para hacer una corrección de los valores.

En este artículo los costos fueron incorporados en forma exhaustiva, desde los estudios diagnósticos hasta los días de hospitalización de las complicaciones. Sin embargo, no se incluyeron los costos directos no relacionados a la salud, ni los indirectos que son relevantes en el problema específico planteado. La incorporación de los costos indirectos en la toma de decisiones será creciente, en la medida que las instituciones pagadoras intervengan activamente en las coberturas, pudiendo modificar el quehacer médico tanto en el sistema público (plan AUGE) como privado (ISAPRES/seguros catastróficos).

4. Identificando y midiendo los resultados.

La eficacia clínica dependerá del diseño y realización del trabajo, en este aspecto no difiere del análisis que realizamos en todos los artículos de terapia o prevención ni en la validación de test diagnósticos.

Este estudio se basa en un conjunto de estudios, prospectivos, doble ciego y randomizados, que es el primer peldaño para sustentar un análisis económico, ya que aunque los costos hayan sido adecuadamente ingresados y evaluados, si no existe claridad en los resultados, no se puede dar un juicio sólido respecto a que intervención sea más costo-efectiva.

Muchas veces las decisiones en salud se deben tomar con información débil desde el punto de vista estadístico, pero el estudio se realizará con la mejor información disponible y luego ser sometido a análisis de sensibilidad para determinar el rango de credibilidad.

El hecho que en este estudio se hayan tomado e integrado varios otros, permite suponer que sus resultados tanto en términos de costos como clínicos será más confiable, ya que no se ve limitado por los resultados obtenidos en un único centro (o estudio).

En particular, es importante considerar la inclusión de un estudio randomizado que compare tratamiento endoscópico *versus* tratamiento endoscópico y médico, que encuentra una diferencia significativa en la terapia asociada que incluye nadolol como betabloqueador y sucralfato.

5. ¿Se compararon todas las estrategias clínicas relevantes?

Otro punto a considerar para una completa comparación económica es el rango de las estrategias alternativas evaluadas. Un error frecuente consiste en ver las alternativas como un “todo o nada”, ya que en medicina generalmente un procedimiento debe ser administrado en forma selectiva (riesgo del paciente, dosis del medicamento, etc).

Frecuentemente, la realización de la comparación deseada se ve limitada por los datos clínicos realmente disponibles. En la práctica, muchas veces los análisis económicos no se pueden basar en uno o más estudios clínicos, sino que se convierten en estudios que integran un gran número de variables y estrategias. Por tanto, se debe ser cuidadoso con el análisis de comparabilidad de los métodos que se utilizan para la obtención de datos clínicos.

En el estudio de Rubenstein³, se comparan efectivamente la mayoría de las alternativas

terapéuticas disponibles para la profilaxis secundaria del sangrado variceal esofágico: Observación (OBS), tratamiento médico-farmacológico (MED), ligadura endoscópica (LE), ligadura y medicamentos (LE+M) y TIPS. Sin embargo, no existe un análisis de subgrupos para determinar cuál tratamiento sería óptimo en su caso. Aunque existe un “análisis de sensibilidad” extenso (ver más adelante), tampoco hay “crossover” con las terapias (de hecho se excluye a propósito).

En cuanto a la disponibilidad de datos, la comparación que responde nuestra pregunta, tratamiento LE+M vs. LE, se basa sólo en un trabajo¹⁰, de buen diseño y aplicabilidad en nuestro caso clínico, por lo que este punto no invalida los resultados del estudio.

6. *¿Fue considerada la presencia de incertidumbre en el análisis?*

La incertidumbre en el análisis económico puede surgir de una falta de precisión en la estimación o por controversia metodológica. La manera convencional de dar cuenta de la incertidumbre en el primer caso es efectuar un análisis de sensibilidad, donde los valores que toman las variables más importantes son cambiadas para sopesar su impacto en los resultados del estudio. El segundo caso se refiere a la controversia metodológica que se genera, por estar poco desarrollados los métodos para realizar un análisis económico. De esta forma, todavía no hay acuerdos en una serie de aspectos como, por ejemplo, la inclusión entre los outcomes de los costos de pérdida de producción por enfermedad. Sólo algunos de estos aspectos pueden ser corregidos con análisis de sensibilidad.

En el trabajo de Rubenstein³, se hizo un extenso análisis de sensibilidad, tomando variables aisladas y también múltiples en forma simultánea con la técnica de Monte Carlo. Variando los costos de un 50 a un 200% del estimado.

7. *¿Se relacionan las estimaciones de costos y resultados, con el riesgo basal de la población tratada?*

Debemos reconocer que en la práctica clínica, los costos y resultados de los tratamien-

tos se relacionan al riesgo basal de la población. Así, a mayor riesgo de los pacientes, mayor beneficio frente a una intervención dada, por lo tanto menor será el costo por unidad de beneficio. El agrupar a los pacientes en categorías de riesgo es común en este tipo de estudios.

El estudio analizado no evalúa el costo-beneficio para tipos de pacientes de distintas categorías o grupos de riesgo. Sólo es extrapolable el análisis para pacientes con cirrosis en estadio Child-Pugh B que hayan controlado el sangrado inicial y sean sometidos a profilaxis secundaria.

II. *¿Cuáles son los resultados?*

Una vez que se ha evaluado que los resultados entregados por el estudio son válidos, se procede determinar el aporte que podrían tener las distintas terapias. En este punto de la validación de un análisis económico, es importante destacar que no existe un tipo de análisis mejor que otro, sino que para una pregunta, un punto de vista y una necesidad, el evaluador recurrirá al tipo de análisis que se ajuste a las necesidades, a los datos disponibles y a la interpretación de los resultados de la mejor forma posible y con el menor grado de incertidumbre, con el fin de ofrecer la mejor información para tomar una decisión respecto a la intervención evaluada. Desde esta perspectiva, los análisis económicos tienen validez local y están sujetos a variaciones que exceden el límite estrictamente médico y se funden con políticas económicas, planes de cobertura de salud y subvenciones sanitarias.

1. *¿Cuáles fueron los incrementos de los costos y resultados de cada estrategia?*

Se evalúan todos los costos considerados para cada opción de tratamiento, recordando que son el producto de una cantidad de recurso usado y su precio. Se debe incluir el recurso médico, de enfermería e insumos entre otros.

Debemos distinguir los costos actuales de los futuros, derivados del consumo de recursos a mediano o largo plazo, asociados a eventos clínicos atribuidos a la terapia.

Existe una gran cantidad de literatura res-

pecto a acercamientos cuantitativos para combinar múltiples resultados en salud en una única medida, utilizando las preferencias de los pacientes. Como se mencionó previamente, la más utilizada en la práctica es el QALY ya que captura el impacto de las terapias en dos esferas (sobrevida y calidad de vida), permitiendo comparar terapias diferentes sobre enfermedades disímiles, pudiendo expresar los resultados en una unidad común no monetaria. Sin embargo, el uso de QALY no está exento de críticas y algunos autores proponen el uso de una medida alternativa conocida como “años de salud equivalente (MYE)”

Con cualquiera de los métodos que se utilicen, podremos analizar intervenciones con costos menores, iguales o mayores que el basal, con beneficios menores, iguales o mayores que éste. Si la nueva terapia es menos costosa y más beneficiosa se le denomina “fuertemente dominante”. Si es más costosa y menos eficaz se dice que es “fuertemente dominante para ser rechazada”. Si es igual en costo, pero más beneficiosa, o bien, más barata con igual beneficio es “débilmente dominante”. En el caso de ser más costosa para un mismo efecto o costos iguales pero menos efectiva se habla de “débilmente dominante para ser rechazado” (Figura 1).

Los resultados de este artículo se obtuvieron de un modelo computacional (modelo de Markov), donde se establece una cohorte teórica de pacientes, los cuales fueron divididos en 5 grupos según el tratamiento recibido: observación (OBS), tratamiento médico (MED), ligadura endoscópica (LE), ligadura y tratamiento médico (LE+M) y TIPS. Los resultados de la profilaxis en cada uno de ellos fueron extrapolados de los datos de la evidencia empírica publicada para cada una de las estrategias. El modelo computacional representa una idealización de las estrategias y no representa necesariamente los resultados que se obtendrían en un estudio real. Se realizó un análisis Costo-Efectividad expresando los resultados en términos de QALY, hemorragias variceales en 3 años y supervivencia a 3 años. Los resultados obtenidos se detallan en la (Tabla 1). Considerando que la incidencia de resangrado variceal luego un primer episodio es de 80% a 2 años¹⁰ sin terapia y la mortalidad aún con manejo óptimo es de 20% por episodio³, el seguimiento a 3 años del estudio parece adecuado.

En este trabajo tenemos 3 estrategias que resultan “fuertemente dominantes” (MED, LE y LE+M). Todas ellas representan estrategias que otorgan un mayor beneficio a un menor costo que la observación. De esta forma se

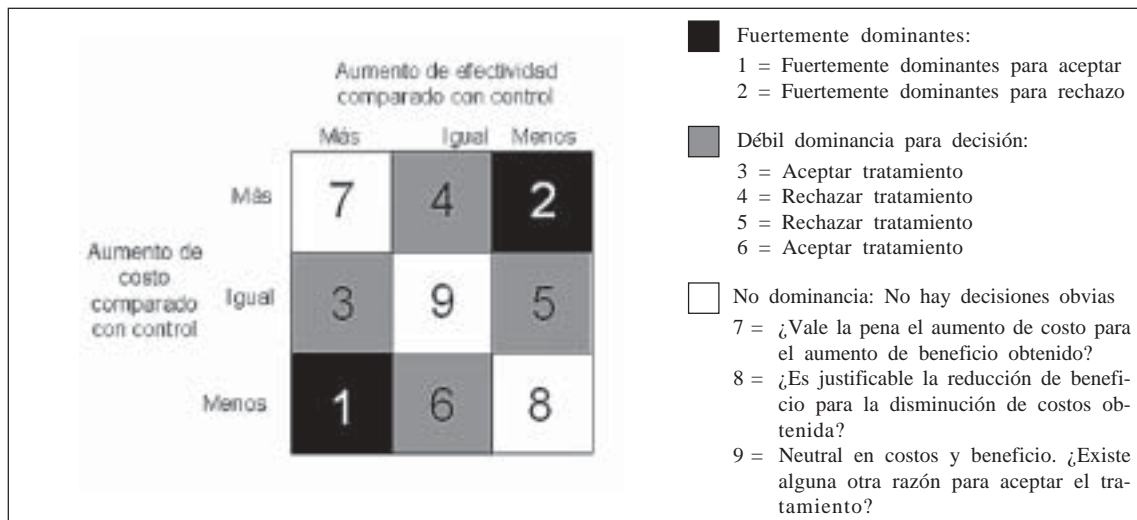


Figura 1. Análisis de costos y resultados de cada estrategia. Se representan 4 (1-4) distintas posibilidades de resultados en análisis económicos y su análisis respectivo.

Tabla 1. Resultado de análisis de las 5 estrategias de profilaxis secundaria de hemorragia variceal

Estrategia	Costo (miles de US \$)	QALYs	ICER-QALY	Hemorragia Variceal a 3 años (nº/paciente)	Sobrevida a 3 años (%)
LE+M	15,1	1,68	25	0,13	82
MED	15,7	1,57	41,53	0,77	71
LE	16,6	1,67	19,56	0,36	77
OBS	21,1	1,44	-	1,56	56
TIPS	30,9	1,63	-51,57	1,56	77

*Extraído de: *A cost-utility analysis of secondary prophylaxis for variceal hemorrhage*. Rubenstein J y cols³
 LE+M: ligadura endoscópica más tratamiento médico; LE: ligadura endoscópica; MED: tratamiento médico; OBS: observación; TIPS: transyugular intrahepatic porto-sistemic shunt.

necesitarán elementos comparativos para determinar la más costo-efectiva.

Una estrategia para comparar los resultados de las distintas estrategias es establecer un cálculo del aumento de la relación costo efectividad por estrategia o ICER-QALY (*incremental cost-effectiveness ratio* QALY). Este se calcula dividiendo la diferencia en costo por la diferencia en efectividad (QALY).

$$ICER-QALY = \frac{??costo}{??efectividad}$$

Estos resultados expresan el costo que significa aumentar en 1 QALY la vida de un paciente. Los resultados se detallan en la (Tabla 1). Según estos resultados el tratamiento médico es el que presenta una mejor relación costo-utilidad. Sin embargo, los ICER-QALY resulta ser una herramienta útil sólo para comparar estrategias “débilmente dominantes” o “débilmente dominantes para ser rechazadas”. Dado que las estrategias de tratamiento médico, ligadura y tratamiento combinado son fuertemente dominantes, los resultados de los ICER-QALY no van a ser un estimador representativo de la estrategia que nos otorgue el mayor beneficio al menor costo. Por ejemplo, si comparamos dos estrategias, y una de ellas resulta ser más barata y eficaz, se estima que es “fuertemente dominante”. Dado que el efecto beneficioso es obvio, no se hace necesaria la aplicación de ICER-QALY.

Si graficamos la relación costo-utilidad de cada una de las estrategias (Figura 2) se observa que la estrategia más efectiva a un menor costo es el tratamiento combinado (LE+M) y por ende es ésta la estrategia que representa una mejor relación costo-utilidad.

2. *¿Existe alguna diferencia en el análisis de subgrupos en los incrementos de los costos y resultados?*

Lo más importante es saber que un estudio de costo-efectividad debe enfocarse en estrategias y no en drogas, ya que la diferencia en las dosis aplicadas, vías de administración, o subgrupo de pacientes a los cuales se les aplica una intervención pueden alterar notablemente los resultados. El segundo punto en cuestión es que, a raíz de que algunos pacientes tienen mayor riesgo de morbilidad o mortalidad (por ejemplo la edad o estados comórbidos), el efecto de la terapia será de mayor magnitud en aquellos pacientes ubicados en subgrupos de mayor riesgo.

El estudio se realizó con pacientes hipotéticos varones, de promedio 50 años y con score de Child-Pugh B. Lamentablemente no se realizó un análisis según sexo, grupo étnico o score de Child, por lo que los resultados sólo son aplicables en los pacientes señalados. Sin embargo, para el caso clínico planteado el resultado de este estudio resulta útil. Debemos destacar que el trabajo analizó como estrategia farmacológica todo el espectro de drogas y de

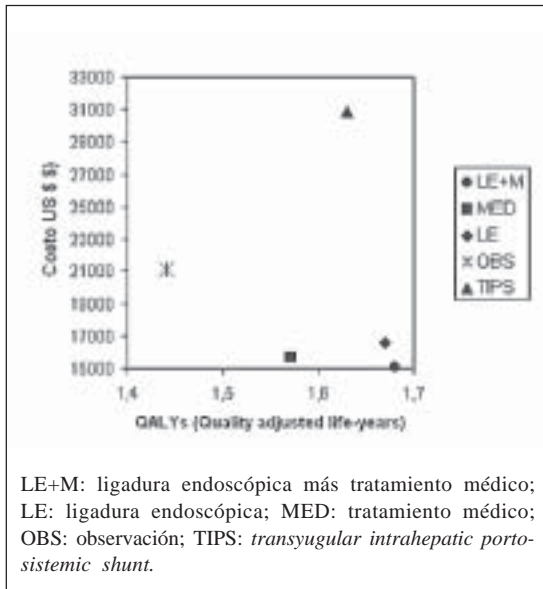


Figura 2. Gráfico relación costo-utilidad de las 5 estrategias evaluadas. Las estrategias que aparezcan más hacia el sector inferior derecho son las con mejor relación costo-utilidad. Extraído de: A cost-utility analysis of secondary prophylaxis for variceal hemorrhage. Rubenstein J y cols³.

hecho, el beta bloqueador incluido fue nadolol. De esto se desprende que debemos considerar la estrategia farmacológica con o sin ligadura en el más amplio espectro y luego, en un análisis posterior, hacer consideraciones particulares como la disponibilidad de nadolol *versus* propranolol.

3. ¿El grado de incertidumbre es tan grande como para cambiar los resultados?

Se explora la incertidumbre mediante el análisis de sensibilidad. En este análisis se evalúa el impacto de valores alternativos para variables inciertas en el incremento de la relación costo-efectividad. Las variables inciertas son aquellas cuyo valor cae dentro de un rango de posibilidades difícil de acotar (Ej: adherencia a tratamiento, efectividad del tratamiento, efectos adversos del medicamento, etc). De esta forma el análisis de sensibilidad me indicará cuánto va a afectar la variación de estos valores en el resultado final del análisis costo-utilidad.

Nuestro estudio realiza un análisis de sensibilidad de una vía, de dos vías y multivía (Monte

Carlo). A través de estos métodos evalúa un total de 52 variables inciertas. La estrategia combinada (LE+M) resultó ser la más costo-efectiva en la mayoría de las condiciones. Sin embargo, en el análisis de Monte Carlo sólo en el 62% de combinaciones de variables los resultados favorecieron a esta estrategia. Las condiciones que determinaron un cambio en la estrategia más costo-efectiva fueron: OR de experimentar hemorragia variceal de LE respecto a MED > 1,7; OR de hemorragia variceal de LE respecto a LE+M < 1,5 y adherencia a tratamiento. De esta forma, si estas variables inciertas se mantienen en los rangos señalados, la alternativa con mejor relación costo-utilidad será el tratamiento combinado.

III. ¿Los resultados me ayudarán a hacerme cargo de mi paciente?

Debemos recordar que existen diferentes subgrupos de pacientes según comorbilidad, sexo, edad y gravedad del cuadro clínico de ingreso que presentarán una respuesta clínica variable ante una determinada intervención.

Para determinar si los resultados serán útiles a mi paciente se deben analizar los siguientes aspectos.

1. ¿Puede mi paciente esperar resultados de salud similares?

Para analizar este aspecto se deben considerar 3 elementos. Primero, evaluar si el perfil de los pacientes estudiados es similar al de mi paciente y de existir mucha dispersión en los pacientes seleccionados se debiera recurrir a análisis de subgrupos. Segundo, se debe evaluar si la intervención aplicada en el estudio es similar a la que se aplicará a mi paciente. Finalmente, los resultados del estudio se deben dar en un escenario lo más similar a la práctica clínica habitual. Si los pacientes en el estudio están sometidos a seguimientos, controles o condiciones óptimas, los resultados pueden ser superiores a los que se obtendrán en un escenario más real.

El paciente del caso clínico cumple con los criterios de inclusión del estudio y las estrategias de tratamiento utilizadas son bastante similares a las que teóricamente se debieran utilizar en nuestra realidad nacional. Por ende

estos dos elementos indican que los resultados son aplicables a mi paciente.

El método del estudio es un modelo computacional que trabaja con una población cohorte hipotética. Los resultados obtenidos en este modelo pueden diferir con los resultados que se obtendrían al aplicar la estrategia en la práctica clínica.

Se debe destacar que la estrategia combinada (LE+M) se basa en el artículo de Lo y cols¹¹. En este artículo la terapia combinada consiste en ligadura endoscópica, betabloqueo con nadolol y sucralfato. De esta forma para lograr resultados similares al estudio el tratamiento debiera incluir estos tres elementos.

2. *¿Puedo esperar costos similares o al menos un nivel similar de consumo de recursos?*

La mayor dificultad de los análisis económicos, es la de extrapolar los costos locales a diferentes sistemas de salud y en distintos países. La diferencia en el volumen de los pacientes manejados también redundaría en los costos y finalmente, la conversión de dólares a pesos chilenos con el correspondiente ajuste inflacionario es un desafío difícil de manejar, existiendo diferencias en el costo de la vida y en coberturas de los diversos sistemas de salud que existen, incluso dentro de un mismo país.

Debemos recordar que el costo de un tratamiento es la suma del producto de los recursos físicos consumidos y sus precios unitarios.

Los datos extraídos del análisis económico pueden mostrar resultados de salud generalizables, si encontramos el mismo nivel de recursos consumidos en nuestra realidad local. Puede existir variación de costos sustanciales que motiven diferencias cuantitativas, pero si la dirección del beneficio se mantiene (resultados cualitativos), la evaluación económica sigue siendo extrapolable.

En el estudio se entregan los costos globales de las intervenciones (Ej: costo anual de cirrosis hepática, costo anual agregado por encefalopatía, costo por hemorragia variceal, etc). Pero no se desglosa en el costo de los insumos que los componen (costo de hospitalización por día, costo día UCI, costo de los medicamen-

tos, etc). Este hecho impide traducir los costos a la realidad nacional. Dada la complejidad del análisis, no se puede inferir si se hubiera obtenido resultados similares utilizando costos estimativos nacionales. Esto constituye una de las debilidades importantes de la aplicabilidad del presente estudio.

3. *¿Es el tratamiento más beneficioso que los daños y costos involucrados?*

Dado que los estudios randomizados controlados y revisiones sistemáticas son limitados en la perspectiva económica y sólo proveen de datos que estiman los resultados clínicos, la evaluación económica intenta agregar resultados y costos para tomar una decisión mejor informada. Con las intervenciones dominantes (sean fuertes o débiles) no existe gran conflicto en la toma de decisión para rechazar o aceptar una nueva conducta. Éste es el caso de nuestro artículo donde existe menor costo, lográndose mejores resultados.

Cada tipo de análisis tiene diferentes “reglas de decisión”, que en el caso del análisis costo-beneficio se considerará favorable la intervención si el beneficio neto es positivo.

Para los estudios costo-efectividad y costo-utilidad, el ideal sería disponer de la información completa de los análisis costo-utilidad de otras intervenciones en salud. Debemos recordar que los análisis económicos se comprenden desde el objetivo del estudio y la mejor distribución de los recursos, ya que el análisis puede ser marginalmente favorable al comparar la productividad del mismo recurso al ser aplicado en otra patología o intervención.

La otra perspectiva que enfrentamos diariamente es “avanzar un peldaño en la dirección correcta”, esto implica el implementar un nuevo tratamiento que demuestra la mejoría en los resultados de salud, aún siendo más costoso. Es difícil comprenderlo pero a mediano o largo plazo, aquellos recursos utilizados en la antigua terapia son redistribuidos bajando los costos de la nueva terapia al reducir las complicaciones, ahorro en costos sociales como licencias médicas y permitir su masificación, trayendo consigo una mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

En nuestro caso, de las 4 estrategias (MED,

LE, LE+M y TIPS) planteadas producen una disminución de la mortalidad y aumento de los QALYS en comparación con la observación. Además 3 de ellas (MED, LE y LE+M) generan un ahorro en términos de costos. De esta forma, tenemos 3 estrategias fuertemente dominantes, situación que no es frecuente de observar en medicina. De ellas, la que representa la mejor relación costo-utilidad es la estrategia de combinar la ligadura variceal con el tratamiento con betabloqueo y sucralfato. Los daños que cada una de las estrategias genera (efectos adversos de medicamentos, complicaciones de procedimientos, encefalopatía, etc) han sido evaluados dentro del modelo planteado y son superadas notablemente por los beneficios.

Resolución de escenario clínico

Luego de discutir y analizar el estudio con su interno, se plantea que para validar el resultado del estudio es necesario revisar el artículo en el que los autores basan su análisis costo-utilidad: *Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: A prospective, randomized trial. Lo y cols*¹¹. Se determina que el artículo está bien diseñado y cumple razonablemente con los criterios de validez para aplicar sus resultados. Además, su interno realizó una búsqueda de nuevos artículos que apoyen la evidencia señalada y encuentra el artículo *Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. de la Peña y cols*¹² que apoya los resultados del artículo previo, sin necesidad de complementar la terapia médica con sucralfato. Se concluye que para este paciente, la mejor estrategia de profilaxis secundaria de sangrado variceal es el tratamiento combinado de betabloqueo no selectivo con ligadura endoscópica. Se propone el tratamiento al paciente, quien está de acuerdo en recibirlo, por lo que se mantiene su tratamiento con propranolol y se programa la ligadura seriada de sus várices esofágicas con objetivo de erradicación posterior.

Discusión

El rol de las evaluaciones económicas es proveer de datos o información rigurosa, para ayudar en el proceso de toma de decisiones en los programas, intervenciones o métodos diagnósticos en salud. La evaluación correcta de estudios económicos permitirá utilizar estrategias de salud que permitan maximizar los beneficios a menores costos.

En el estudio presentado existen algunos problemas que dificultan la aplicación del estudio en forma generalizada. Uno de ellos es el hecho de que éste sea una simulación computacional de una población cohorte. Este hecho determina que el número de variables incluidas en el estudio sea limitada, y probablemente no estén todas las variables que determinan el resultado final en un escenario real. Sin embargo, a nuestro parecer se incluyeron las más relevantes y se realizó un exhaustivo análisis de sensibilidad que avala los resultados. Por otra parte, el estudio no presenta una lista detallada de los insumos utilizados en cada estrategia ni los costos de cada uno de ellos. El hecho de que existan 3 alternativas fuertemente dominantes, hace que variaciones de precios en los insumos puedan producir cambios acerca de cuál es la alternativa más costo-efectiva. Los autores realizaron análisis con variaciones significativas en los distintos costos (50-200%) para poder solucionar este problema. Pese a esto, la adaptación de estos resultados a los hospitales de otras localidades en Chile se hace más dificultosa. Otro aspecto relevante es el hecho de que el estudio se realizó con una población muy específica (varones con score de Child-Pugh B) lo que limita la aplicación de los resultados sólo a esta población.

Pese a lo mencionado anteriormente, nos parece que la metodología del estudio es razonablemente buena para implementar su aplicación práctica, y posteriormente evaluar si los resultados obtenidos son similares a los del modelo computacional presentado. Hasta no tener un estudio real de estas características, este trabajo otorga una evidencia razonable para el uso de terapia combinada como estrategia de profilaxis secundaria de hemorragia variceal.

El artículo se basa en el estudio de Lo y cols¹¹ en que se utilizó como terapia combinada ligadura endoscópica, nadolol y sucralfato. Debemos mencionar que en un estudio randomizado controlado, recientemente publicado por de la Peña y cols¹², se comparó la profilaxis secundaria de sangrado variceal con ligadura endoscópica de várices asociada a nadolol *versus* ligadura endoscópica sin nadolol. El grupo con betabloqueo no selectivo presentó significativamente menos recurrencia de hemorragias y recidiva de várices. No hubo diferencias significativas en mortalidad entre los dos grupos. Este estudio sugiere que los resultados obtenidos en la terapia combinada estarían dados fundamentalmente por la ligadura endoscópica y el betabloqueo, y no por el sucralfato.

Esperamos que este ejemplo metodológico sirva como una guía de utilidad práctica en la evaluación de análisis económicos, que cada vez son más frecuentes en la literatura médica y que progresivamente serán una herramienta habitual en la toma de decisiones médicas, en especial en la confección de normas o programas ministeriales u hospitalarios.

Conclusión

La evidencia presentada señala que la estrategia de tratamiento farmacológico más ligadura endoscópica para profilaxis secundaria de sangrado variceal como la de mejor relación costo-utilidad. Sin embargo, ésta presenta algunas debilidades metodológicas que limitan la generalización de los resultados. La aplicación de esta medida debe ser evaluada cuidadosamente según la realidad local de cada centro.

Resumen

El presente artículo es el cuarto de la serie de publicaciones sobre toma de decisiones clínicas terapéuticas en hepatología, usando como herramienta la Medicina basada en Evidencias. En éste se evaluará la relación costo-utilidad de distintas estrategias en profilaxis secundaria de hemorragia variceal en pacientes con daño hepático crónico. Usando el modelo de búsqueda basado en preguntas clínicas, se revisaron dos artículos econó-

micos. Se seleccionó el artículo que incluía las estrategias de profilaxis de actualmente recomendadas y fue analizado extensamente. Éste incluye un análisis costo-utilidad de: terapia farmacológica (MED), ligadura endoscópica (LE), la combinación de los dos anteriores (LE+M), observación o no intervención (OBS) y shunt porto-sistémico intrahepático (TIPS) en profilaxis de resangrado variceal. El análisis se realizó a través de un modelo computacional (modelo de Markov) basado en datos de múltiples estudios clínicos y consenso de autores. Se efectuó una evaluación crítica de la validez interna (diseño del estudio, punto de vista utilizado, medición de beneficios, fuente de datos de eficacia y análisis de sensibilidad); un análisis de sus resultados y una discusión sobre su aplicabilidad. La complejidad inherente al análisis económico asociado a la presentación incompleta de los datos clínicos limita la metodología de este estudio. Los resultados se presentan en QALYs (quality-adjusted life year). La mejor relación costo-utilidad para todas las estrategias la presentó la terapia combinada LE+M, aún después de un extenso análisis de sensibilidad. De esta forma, concluimos que la evidencia actual favorece la terapia combinada LE+M como la estrategia de profilaxis secundaria de sangrado variceal más costo-efectiva.

Palabras claves: Medicina basada en la evidencia, hemorragia, prevención, resangrado variceal, terapia endoscópica, terapia médica, economía de la salud.

Bibliografía

- 1.- Guyatt G, Rennie D. eds. Users' Guides to the Medical Literature: a manual of evidence-based clinical practice. Chicago, IL: American Medical Association, 2002.
- 2.- de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2005; 43: 167-76.
- 3.- Rubenstein J, Eisen G, Inadomi J. A cost-utility analysis of secondary prophylaxis for variceal hemorrhage. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1274-88.
- 4.- Russo M, Zacks S, Sandler R, Brown R. Cost-effectiveness analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic therapy for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding. Hepatology 2000; 31: 358-63.

- 5.- Drummond M, Richardson W, O'Brien B, Levine M, Heyland D. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997; 277: 1552-7.
- 6.- O'Brien B, Heyland D, Richardson W, Levine M, Drummond M. Users' Guides to the medical literature. XIII: How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1997; 277: 1802-6.
- 7.- Heyland D, Gafni A, Kernerman P, Keenan S, Chalfin D. How to use the results of an economic evaluation. *Crit Care Med* 1999; 27: 1195-202.
- 8.- Weinstein M, Siegel J, Gold M, Kamlet M, Russell L. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1253-8.
- 9.- Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that tell you what things cost (economic analyses). *BMJ* 1997; 315: 596-9.
- 10.- Graham D, Smith J. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800-9.
- 11.- Lo G, Lai K, Cheng J, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461-5.
- 12.- de la Peña J, Brullet E, Sánchez-Hernández E, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41: 572-8.

Correspondencia a:
Dr. Arnoldo Riquelme P.
Departamento de Gastroenterología,
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 367, Santiago
E-mail: arnoldoriquelme@gmail.com