

# Análisis de coste-efectividad de la terapia de resincronización cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca grave

Miguel Ángel García-García<sup>1</sup>, María Ángeles Rosero-Arenas<sup>2</sup>, Manuel Palomo-Navarro<sup>1</sup>, Esteban Rosero-Arenas<sup>2</sup>, Gloria María Valle-Fernández<sup>1</sup>, Iván Castilla-Rodríguez<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción.** La terapia de resincronización cardíaca es un tratamiento eficaz para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, que reduce la mortalidad y el número de hospitalizaciones, y mejora la calidad de vida.

**Material y métodos.** Se evalúa la eficiencia de la resincronización cardíaca comparada con el mejor tratamiento farmacológico mediante una evaluación económica adaptada a nuestro entorno sanitario. Se realizan varios modelos económicos de Markov. Se usa la perspectiva del sistema sanitario; el horizonte temporal es la duración prevista del dispositivo, estimada en 7 años. Se incluyen parámetros derivados de ensayos clínicos y estudios observacionales, tanto de pacientes ambulatorios como hospitalizados, y de un meta-análisis. Los participantes son pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática en estadios funcionales III-IV según *New York Heart Association*, con QRS ancho, depresión grave de la función sistólica y ritmo sinusal. Se compara la resincronización cardíaca añadida al mejor tratamiento médico, frente a ese tratamiento médico óptimo. Las variables de resultado fueron años de vida y años de vida ajustados por calidad.

**Resultados.** La resincronización cardíaca, añadida al mejor tratamiento médico, es un tratamiento coste-efectivo, con valores de ratio coste-efectividad de € 6.627 - 8.739 por año de vida ajustado a calidad de vida.

**Conclusiones.** La resincronización cardíaca es un tratamiento eficiente, o coste-efectiva, para estos pacientes seleccionados. Este resultado varía poco al modificar las variables incluidas en el modelo. La inclusión de dispositivos con funcionalidad desfibrilador automático implantable no se ha incluido en nuestro trabajo, pero su valor probablemente sea mucho mayor.

*Insuf Card* 2015; 10 (1): 11-18

**Palabras clave:** Resincronización cardíaca - Insuficiencia cardíaca - Análisis económico

## Abreviaturas

IC: insuficiencia cardíaca.  
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.  
TRC: terapia de resincronización cardíaca.  
NYHA: *New York Heart Association*.  
TMO: tratamiento médico óptimo.  
ISPOR: *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*.  
ICS: insuficiencia cardíaca sintomática.  
HOS: hospital.

MUE: muerte.  
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
CARE-HF: *CArdiac RESynchronization-Heart Failure*.  
ARAI: antagonista de los receptores de la angiotensina II.  
RAIC: Registro Andaluz de Insuficiencia Cardíaca.  
RECHOSP: Red Española de Costes Hospitalarios.  
GRD: Grupos relacionados por el diagnóstico.  
SESCAM: Servicio de Salud de Castilla la Mancha.  
CUA: *Cost Utility Analysis* (Análisis coste-utilidad).

INE: Instituto Nacional de Estadística (España).  
CMDB-H: Conjunto mínimo básico de datos de hospitalización.  
AVAC: años de vida ajustado por la calidad.  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
WTP: *willingness to pay*/predisposición a pagar.  
AVG: años de vida ganados.  
RCEI: ratio coste-efectividad incremental.  
INCA: Estudio Insuficiencia Cardíaca.  
DAI: desfibrilador automático implantable.

<sup>1</sup> Médico especialista en Terapia Intensiva. Unidad de Medicina Intensiva. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

<sup>2</sup> Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Cheste. Valencia. España.

<sup>3</sup> Economista de la Salud en la Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Santa Cruz de Tenerife. España.

**Correspondencia:** Dr. Miguel Ángel García García.  
Av. Dr. Peset Aleixandre 81. Puerta 21. 46009. Valencia. España.  
Unidad de Cuidados Intensivos Hospital de Sagunto  
Av. Ramón y Cajal sn, 46520 Sagunto. Valencia. España.  
Teléfono: 699743390 Fax: 962659438  
Email: mangelesyangel@hotmail.com

Recibido: 29/09/2014

Aceptado: 10/02/2015

## Summary

### Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with severe heart failure

**Introduction.** The therapy of cardiac resynchronization is effective for the treatment of the heart failure, which reduces mortality and number of hospitalizations, and improves quality of life.

**Material and methods.** We evaluate the efficiency of the cardiac resynchronization compared with the best pharmacological therapy by means of an economic evaluation adapted to our sanitary environment. We developed several economic models of Markov. The perspective of the sanitary system is used; the temporary horizon is the duration foreseen of the device, estimated in 7 years. There are included parameters derived from clinical trials and observational studies, with ambulatory and hospitalized patients, and from a meta-analysis. They are patients with symptomatic heart failure with functional class NYHA III-IV, with wide QRS, severe depression of systolic function and sinusual rhythm. We compare cardiac resynchronization added to the best medical treatment, opposite to this medical treatment. Measured variables are years of life and years of life adjusted by quality.

**Results.** The cardiac resynchronization added to the best medical treatment, is a cost-effective treatment, with values of incremental cost - effectiveness of € 6,627 – 8,739 for year of life adjusted to quality of life.

**Conclusions.** The cardiac resynchronization is a cost-effective treatment for these patients. This result changes little on having modified the variables included in the model. The incorporation of devices with implantable cardioverter defibrillator functionality has not been included in our work, but his value probably is greater.

**Keywords:** Cardiac resynchronization therapy - Heart failure - Economic analysis

## Resumo

### Custo-efetividade da terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca grave

**Introdução.** A terapia de ressincronização cardíaca é um tratamento eficaz para a insuficiência cardíaca, que reduz a mortalidade e hospitalizações, e melhora a qualidade de vida.

**Material e métodos.** É avaliada a eficiência da terapia de ressincronização cardíaca em comparação com o melhor tratamento de drogas através de uma avaliação econômica adaptada ao nosso ambiente de saúde. Vários modelos econômicos de Markov são realizados. A perspectiva do sistema de saúde é usada; o horizonte de tempo é o tempo de vida do dispositivo, estimada em 7 anos. Parâmetros derivados de ensaios clínicos e estudos observacionais, tanto ambulatoriais e internações, e uma meta-análise está incluída. Os participantes são pacientes com insuficiência cardíaca sintomática com NYHA III- IV, com QRS largo, depressão grave da função sistólica e do ritmo sinusal estágios funcionais. Ressincronização cardíaca adicionada a melhor terapia médica é comparado com o tratamento clínico otimizado. As variáveis respostas foram anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade.

**Resultados.** Terapia de ressincronização cardíaca, somada à melhor terapia médica, é um tratamento de baixo custo com valores de relação custo- eficácia dos € 6627-8739 por ano de vida ajustado por qualidade de vida.

**Conclusões.** Terapia de ressincronização cardíaca é um tratamento de baixo custo para esses pacientes selecionados. Esse resultado varia pouco alterando as variáveis incluídas no modelo. A inclusão de dispositivos com funcionalidades cardioversor desfibrilador implantável não foi incluído em nosso trabalho, mas o seu valor é, provavelmente, muito maior.

**Palavras-chave:** Terapia de ressincronização cardíaca - Insuficiência cardíaca - Análise econômica

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome muy frecuente, con elevada incidencia, morbilidad y mortalidad en nuestro medio y en los países de nuestro entorno. Su aparición marca a menudo la fase final de otros procesos (cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, valvulopatías, miocardiopatías). Y aunque en los últimos años se aprecia una disminución de la mortalidad por las dos primeras patologías, se produce simultáneamente un aumento de la prevalencia,

morbilidad y mortalidad de la IC<sup>1</sup>. Su mejor tratamiento y el envejecimiento progresivo de la población conllevan una mayor incidencia de la misma. Su mortalidad es comparable a la de los cánceres más prevalentes, con supervivencias a 4 años muchas veces menores al 50%. A principios del actual milenio se describía a la IC como responsable del 1,5-2% de la factura sanitaria total<sup>2</sup>.

La prevalencia de esta patología es creciente durante la última década. Es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años<sup>3</sup>, con elevados costes para los sistemas

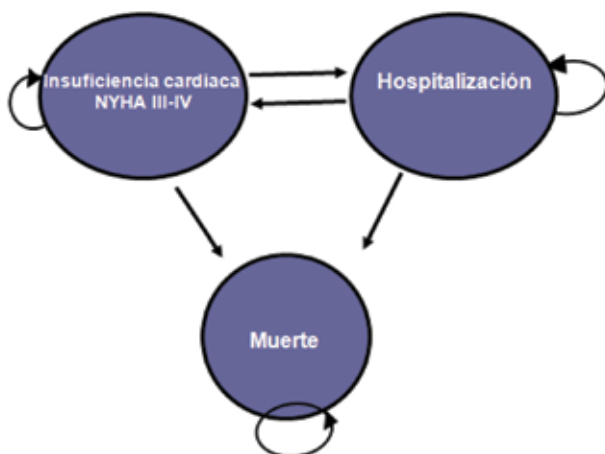
sanitarios<sup>2,4,5</sup>, también por la incorporación de tratamientos (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina -IECA-, beta bloqueantes, espironolactona, etc.) que logran disminuir el riesgo de muerte y/o mejorar la calidad de vida. Los dispositivos de estimulación cardíaca con función de resincronización (terapia de resincronización cardíaca -TRC-) realizan una activación eléctrica de ambos ventrículos que intenta corregir la asincronía electromecánica, actuando sobre el retraso aurículo-ventricular, interventricular, intra-ventricular e intramural<sup>6</sup>, y produce un remodelado inverso del ventrículo izquierdo con aumento de su fracción de eyección y disminución de la insuficiencia mitral asociada frecuentemente. Logran reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a la IC. Sin embargo, estos dispositivos suponen un coste adicional, y su implementación puede suponer una sobrecarga importante para los sistemas de financiación sanitarios. La decisión de autorizar o no el implante de estos dispositivos debe considerarse en base a evaluaciones económicas que valoren si compensan los beneficios de estos dispositivos a medio plazo (mortalidad, reingresos hospitalarios) a sus costes sobre todo iniciales (precio del dispositivo, implante, revisiones, etc.).

Los modelos económicos son esquemas matemáticos simplificados de una realidad compleja como son los procesos sanitarios, que permiten hacer simulaciones<sup>7</sup>. Su objetivo es comparar la eficiencia -coste por unidad de efectividad- de 2 alternativas terapéuticas o preventivas.

Nuestro trabajo valora la hipótesis de que la TRC es eficiente, o coste-efectiva, en pacientes con fallo cardíaco congestivo sintomático III-IV según *New York Heart Association* (NYHA) en España. Es decir, evaluamos si estos tratamientos logran una relación adecuada de recursos usados y resultados logrados frente al tratamiento médico óptimo (TMO) en la actual coyuntura económica.

## Material y métodos

En nuestro análisis de coste-utilidad se compara la TRC añadida al tratamiento médico óptimo para la IC (TMO, opción 2) frente al TMO.



**Figura 1.** Estructura del modelo.  
NYHA: *New York Heart Association*.

Llevamos a cabo este modelo de evaluación económica según las recomendaciones de la ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) de 2003<sup>8</sup>.

En nuestro modelo, se consideraron 3 estados: insuficiencia cardíaca sintomática (ICS), hospitalización (HOS) y muerte (MUE), con determinadas probabilidades de transición entre ellos (Figura 1). La duración del ciclo se fijó en 1 mes. El paciente puede pasar del estado ICS al HOS, al MUE, o permanecer en el estado ICS. El paciente en estado HOS, a su vez, puede pasar al estado ICS, pasar al estado MUE, o permanecer en el estado HOS. El estado absorbente de todos ellos fue el de muerte (MUE) (Figura 1).

Se confeccionaron 2 cohortes de 10.000 pacientes, asignadas a TRC+TMO y a TMO. El modelo se inició con todos los pacientes incluidos en el estado ICS. No se valoran las opciones de implantes fallidos o recambio de generador. El horizonte temporal del trabajo se estableció en 7 años (84 meses), que es el tiempo medio estimado de duración del generador del dispositivo -según series previas y opinión de expertos-.

La población objetivo fueron pacientes con IC preferiblemente con disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo -FEVI-  $\leq 35\%$ ), estadio funcional para la disnea III-IV (NYHA) e intervalo QRS prolongado ( $>120$  msec). Esta población es la indicación más frecuente de implante de estos dispositivos, donde se ha demostrado una significativa reducción de mortalidad y de ingresos hospitalarios. Tomamos como población base de nuestro modelo la incluida en el estudio CARE-HF<sup>9</sup>. En este trabajo de ámbito europeo, se incluyeron 813 pacientes, en su mayoría en estadio III según NYHA (94%), con una edad media de 65 años y con tratamiento farmacológico adecuado: diuréticos (99%), IECA (80%), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) (17%), beta bloqueantes (72%), etc.

Se consideraron como variables útiles la mortalidad general y la hospitalización por ICS.

Las probabilidades de transición se calcularon a partir de las tasas obtenidas de los estudios CARE-HF<sup>9</sup> y Registro Andaluz de Insuficiencia Cardíaca (RAIC)<sup>10</sup>. Las probabilidades de transición que parten del estado se obtienen a partir del estudio observacional español RAIC<sup>10</sup>. Se trata de un trabajo observacional prospectivo, realizado en 2006 en hospitales andaluces, que incluye a N=674 pacientes ingresados por IC. Los estadios funcionales predominantes son III y IV según NYHA (43% y 39,8%). Hay un 5,6% de pacientes con indicación de TRC, una cifra menor que la observada por otros trabajos (10% en la referencia de Willerson<sup>11</sup>). Se describen tasas de mortalidad del 8,6% y de reingreso hospitalario del 19,6% a 3 meses. Se asume que las probabilidades de transición que parten del estado HOS en ambas ramas (TRC+TMO y TMO) son iguales; en el análisis de sensibilidad univariante, modificamos este supuesto con tasas menores en la rama TRC.

Para la valoración de los costes, se usó la perspectiva del pagador (el Sistema Nacional de Salud de España).

Los gastos de estos pacientes se pueden atribuir a distintos

apartados: hospitalizaciones -suponen hasta el 65-75% de gasto total, consultas externas/ambulatorias, pruebas diagnósticas, análisis de laboratorio y tratamiento farmacológico.

El coste de la hospitalización por IC se obtuvo de la web de la Red Española de Costes hospitalarios (RECHOSP) con una mediana de € 2.911. La consulta del GRD (Grupos relacionados por el diagnóstico) de IC (127) de la página web del Ministerio de Sanidad arroja unos valores similares a los descritos (€ 3.218); además, los costes asociados al GRD suelen ir asociados a procedimientos y no a diagnóstico. Se aceptó la primera estimación.

Los costes estimados por tratamientos farmacológicos para IC en nuestro medio<sup>3,11,12</sup> son de € 30 - 40 mensuales (algo mayores si el enfermo padece cardiopatía isquémica y recibe alguno de los nuevos antiagregantes), con 2,5-2,9 ± 1 fármacos de media<sup>13</sup>. Los costes por control médico de estos pacientes -atención primaria, revisiones en policlínica de cardiología, exploraciones complementarias- son de muy difícil cuantificación. Una estimación de costes que realiza el Servicio de Salud de Castilla la Mancha (SESCAM)<sup>14</sup> es de: urgencias en atención primaria entre € 38,38 y € 95,64, urgencias hospitalarias= € 222,73, y consultas externas por especialistas entre € 68,75 y € 143,25 (varían en función de que la visita sea primera o sucesivas). En los enfermos portadores de TRC se realizan revisiones cada 3-6 meses. Por tanto, los costes serán algo mayores en los pacientes portadores de dispositivos TRC. En el estudio de Neyt<sup>12</sup>, se describen costes mensuales por visitas a especialista, pruebas diagnósticas adicionales, etc, de € 52,98 y € 71,87 para el año 2008, muy similares a los esperables en nuestro entorno y en la actualidad. Por lo tanto, se asumen los mismos costes globales para el estado ICS que en este trabajo (€ 101,72 y € 83,86).

El coste del dispositivo de TRC, según el precio de referencia aceptado recientemente por la *Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valencian* para el año 2013, es de € 5.752, desglosado como: sondas electrodos de aurícula derecha y ventrículo derecho, € 403 cada una; sonda electrodo de ventrículo izquierdo € 1.198, y generador € 3.748. Hay que añadir los costes del implante, las estimaciones más cercanas a nuestro medio corresponden a la Comunidad de Madrid -año 2010<sup>11</sup>- con un coste de hora de quirófano de € 989,98, siendo la duración aproximada de los implantes de 2-3 horas. Las estancias hospitalarias tras el implante suelen ser cortas, menores que las de un ingreso por empeoramiento de IC. El coste aproximado de este conjunto, implante-hospitalización periimplante, parece ajustarse bastante bien al valor apuntado por Neyt en el estudio belga<sup>12</sup>, € 9.398, que es el que hemos adoptado finalmente en nuestro modelo.

La segunda opción, TMO, es el mejor tratamiento médico que pueda recibir el paciente para su IC sintomática. Estos costes ya están incluidos en los costes mensuales por estado, por lo que al no suponer un coste adicional frente al tratamiento 1, el coste de la segunda opción es 0.

El coste asociado al estado MUE se asume en 0, como en otros trabajos farmacoeconómicos. La opción alternativa, que los pacientes en estadio MUE tengan un coste al menos

igual (si no superior) al de su situación basal, se analiza en el análisis de sensibilidad.

Las utilidades empleadas en este trabajo se han consultado de 2 fuentes principales. El estudio económico de Feldman<sup>15</sup>, basado en el ensayo COMPANION, muestra unas utilidades diferenciadas para pacientes con TRC y con TMO (claramente mayores en los pacientes sometidos a TRC) y también diferenciadas en el tiempo.

Otras búsquedas (*Cost Utility Analysis -CUA- Database*, web: <http://www.tufts-nemc.org/cearegistry/>) arrojan estimaciones algo dispares. Finalmente, se optó por adoptar los valores presentados por Feldman en su trabajo, y al igual que en parámetros previos, valorar en el análisis de sensibilidad univariante la influencia de esta estimación en los resultados logrados.

También se admitió como tasa de descuento el 3% (con la probabilidad de realizar análisis de sensibilidad univariante para las opciones de 0 y 6%) y la edad de inicio del modelo a los 65 años.

Se realizaron varias estimaciones. En primer lugar se desarrolló un modelo de Markov determinístico, con los elementos del modelo (probabilidades de transición, costes, utilidades, tasa de descuento) fijos y constantes a lo largo del tiempo; con ellos se obtuvo una determinación puntual. En segundo lugar, se llevó a cabo un modelo de Markov con probabilidades dependientes del tiempo (ya que en enfermedades crónicas, generalmente, se produce un aumento de tasas de morbi y mortalidad con la edad). Se confeccionó una tabla con probabilidades dependientes de edad y sexo para: mortalidad total, hospitalización por IC y mortalidad hospitalaria por IC. Estos datos se obtuvieron de enlaces *web* de las páginas del Instituto Nacional de Estadística (INE) y del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social (usando el conjunto mínimo básico de datos a nivel hospitalario, CMBD-H). Los datos consultados se refirieron a 2011. Y se aceptaron algunas condiciones en nuestro modelo:

- Las probabilidades de transición de hospitalización en el ciclo siguiente partiendo de un estado de hospitalización en el ciclo inicial, fueron al menos similares (si no mayores) a las probabilidades de hospitalización partiendo de un estado de IC sintomática.

- También se supuso que todos los pacientes que fallecieron por IC estaban hospitalizados, por tanto, los datos de mortalidad hospitalaria por IC se construyeron como probabilidad condicionada de mortalidad por IC en pacientes hospitalizados por IC.

- Por lógica, los pacientes que pasan directamente del estado ICS al MUE fallecen no por IC, sino por la mortalidad "que les corresponde" por pertenecer a cierto segmento de edad y sexo.

Y finalmente, se desarrolló un modelo de Markov probabilístico, con los elementos introducidos del modelo con una variabilidad, simulando las probabilidades de eventos que pueden darse al azar construida a partir de trabajos previos; las variables se definen asociadas a una función de distribución, cada vez que se ejecuta el modelo, cada variable toma un valor distinto; por convención, las probabilidades siguen distribuciones de tipo BETA, los riesgos tienen distribucio-

nes LOG NORMAL, y los costes distribuciones GAMMA y también distribuciones UNIFORMES o LOG NORMAL. Para datos sin ninguna distribución conocida, se optó por incluir el valor inicial con un intervalo de confianza de  $\pm 50\%$ . Se desarrolló una simulación de 2º grado de Monte Carlo, generando 10.000 ensayos con variación de las distintas variables en el rango descrito.

El umbral de la predisposición a pagar (*willingness to pay*, *WTP*) se define como el “precio que se estaría dispuesto a pagar” para conseguir un año de vida ajustado a calidad de vida (AVAC) adicional. La sugerencia de la OMS es tomar el valor de la renta *per cápita* anual y multiplicarlo por 3. Adoptamos para nuestro medio como valor los € 30.000/AVAC<sup>19</sup>.

Se usó el soporte informático de varios programas: *data tree-age* (para la confección del árbol de Markov), *excel* (versión 2007) y *visual basic*.

Los autores poseen acceso completo a los datos y toman la responsabilidad de su integridad. Todos los autores han leído y acuerdan con el manuscrito que a continuación se reporta.

## Resultados

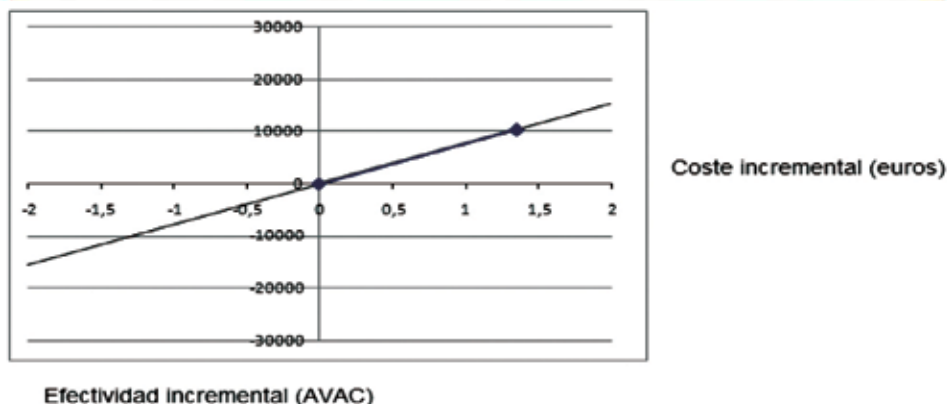
### Modelo determinístico

Los parámetros de este modelo se describen en la Tabla 1. Los valores obtenidos en este modelo se reflejan en la Figura 2. El coste medio por paciente es de € 17.429,42 con la alternativa 1 (TRC + TMO) frente a € 7.009,64 (TMO). Se logran 4,79 años de vida ganados (AVG) y 3,73 AVAC

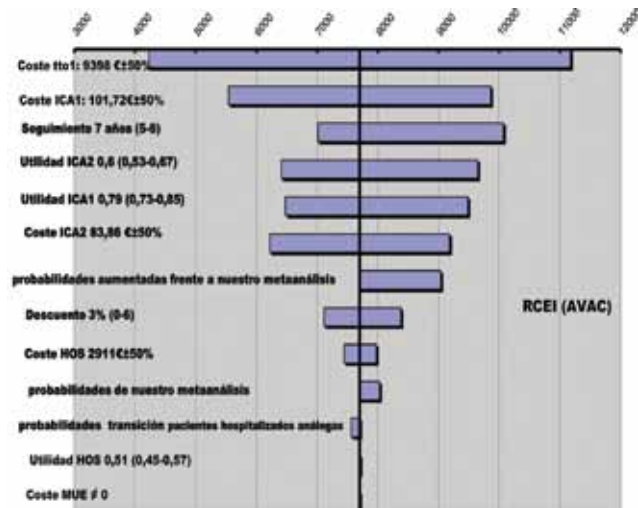
Tabla 1. Parámetros del modelo determinístico		
Parámetros	Estimación	Fuente
PICAHOS1	0,01232952	CARE-HF <sup>9</sup>
PICAHOS2	0,02046082	
PICAMUE1	0,00751459	CARE-HF extendido <sup>9</sup>
PICAMUE2	0,01268361	
PHOSHOS1 = PHOSHOS2	0,07013761	RAIC <sup>10</sup>
PHOSMUE1 = PHOSMUE2	0,02953011	
Ctto1	9.398 €	Neyt <sup>12</sup>
Ctto2	0 €	Por convención
CICAr	101,72 €	Neyt <sup>12</sup>
CICAm	83,86 €	
CHOS	2.911 €	RECHOSP
CMUE	0 €	Por convención
UICArm	0,62	Feldman <sup>15</sup>
UICAr36	0,78	
UICAm36	0,68	
UICAr	0,79	
UICAm	0,6	
UHOS	0,51	
UMUE	0	Por convención
Edad	65 años	
Descuento	3 %	

PICAHOS1 y PICAHOS2: probabilidad de transición entre los estados Insuficiencia Cardíaca y Hospitalización con el tratamiento 1 (TRC) y con el tratamiento 2 (TMO); es decir, de que un paciente esté en un ciclo en el estado Insuficiencia Cardíaca y pase al estado Hospitalización en el siguiente ciclo. PICAMUE1 y PICAMUE2: probabilidad de transición entre los estados Insuficiencia Cardíaca y Muerte en ambas ramas de tratamiento. PHOSHOS1 y PHOSHOS2: probabilidades de transición de que un paciente esté hospitalizado en un ciclo, y vuelva a estar hospitalizado en el siguiente ciclo. PHOSMUE1 y PHOSMUE2: probabilidades de transición en ambas ramas de tratamiento de que un paciente esté hospitalizado en un ciclo, y al siguiente fallezca. Ctto1 y Ctto2: costes del tratamiento 1 (TRC) y del tratamiento 2 (TMO). CICAr y CICAm: costes mensuales atribuidos al estado Insuficiencia Cardíaca en tratamiento con TRC (CICAr) y con TMO (CICAm). CHOS: coste mensual atribuido al estado de hospitalización. CMUE: coste atribuido al estado de muerte. UICArm: utilidad del estado Insuficiencia Cardíaca en los 2 meses iniciales, tanto en la rama de TRC como en la de TMO. UICAr36: utilidad del estado Insuficiencia Cardíaca en la rama TRC entre los meses 3º y 6º tras implante de la TRC. UICAr: utilidad del estado Insuficiencia Cardíaca en la rama TRC más allá del 6º mes. UICAm36: utilidad del estado Insuficiencia Cardíaca en la rama TMO entre el 3º y 6º mes. UICAm: utilidad del estado Insuficiencia Cardíaca en la rama TMO más allá del 6º mes. UHOS: utilidad del estado Hospitalización. UMUE: utilidad del estado Muerte. TRC: terapia de resincronización cardíaca. TMO: tratamiento médico óptimo.

RESULTADOS	Costes (€)	AVGs	AVACs
Alternativa 1	17.429,42 €	4,79	3,73
Alternativa 2	7.009,64 €	3,98	2,38
Diferencia	10.419,78 €	0,81	1,35
RCEI			
Alternativa 2 vs. 1		12917	euros / AVG
		7702	euros / AVAC



**Figura 2.** Resultados del análisis determinístico, con plano coste-efectividad incremental. AVG: años de vida ganados. AVAC: años de vida ajustado por la calidad. RCEI: ratio coste-efectividad incremental.



**Figura 3.** Gráfico de tornado de análisis de sensibilidad univariante de variación de RCEI en función de AVAC. tto: tratamiento. ICA: insuficiencia cardíaca. HOS: hospital. MUE: muerte. RCEI: ratio coste-efectividad incremental. AVAC: años de vida ajustado por la calidad.

en pacientes con TRC, frente a 3,98 AVG y 2,38 AVAC en pacientes sólo con TMO. Estas cifras se traducen en unos valores de ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de € 7.702 adicionales de gasto por cada AVAC logrado, y de € 12.917 por AVG. El plano coste-efectividad, la representación clásica de los estudios económicos, muestra la RCEI como la relación de la diferencia de costes de ambas opciones terapéuticas (eje Y) en función del coste incremental que supone (eje X). Una línea de tendencia horizontalizada, próxima al segundo cuadrante, supone un tratamiento coste-efectivo.

### Análisis de sensibilidad determinístico univariante

En este análisis, se modifican todos los parámetros del modelo, uno a uno, dejando las restantes variables fijas, para evaluar la influencia de las distintas variables en la estimación final de la eficacia. Se modificó: la duración del generador del dispositivo TRC (5-8 años); la tasa de descuento (0-6%); los costes y utilidades de los distintos estados definidos; y la posibilidad de que el coste del estado MUE fuese distinta de cero (y equivalente al coste de permanencia en la rama de tratamiento TRC+TMO o TMO). También se introdujeron varias estimaciones de probabilidades de transición distintas de las del estudio CARE-HF: derivadas del metanálisis previamente efectuado por nosotros<sup>18</sup>, algo menores que las descritas en el trabajo de Cleland<sup>9</sup> (reducidas en un ratio de 1,66 y 1,69); y probabilidades aumentadas proporcionalmente frente a la estimación del CARE-HF (multiplicadas por 1,66 y 1,69). Y también se valoró la opción de que en la rama de tratamiento TRC+TMO las probabilidades que parten del estado HOS fuesen análogas a las probabilidades que parten del estado ICS, y por tanto menores a las probabilidades del tratamiento TMO.

La Figura 3 muestra que las variables que introducen mayor variación en las estimaciones del ratio coste-efectividad in-

cremental con AVAC son: el coste del dispositivo TRC, los costes y utilidades de los estadios de ICS tratados con TRC y con TMO, y la duración del seguimiento.

### Modelo determinístico con probabilidades dependientes del tiempo

Con este modelo se obtiene una RCEI de € 8.739/AVAC y de € 10.540/AVG del tratamiento TRC añadida al TMO, con una línea en el plano coste-efectividad horizontalizada. Por tanto, los resultados son análogos a los del modelo determinístico fijo.

### Modelo probabilístico

Los resultados logrados con esta aproximación estadística son similares a los modelos previos (Figura 4), con valores de RCEI de € 6.627/AVAC y de € 17.472/AVG. La representación gráfica de este modelo es una nube de puntos con las distintas simulaciones. Se aprecia gráficamente que en el 21% de las simulaciones la opción de TRC es dominante sobre el TMO (“cuesta menos” y además logra más AVAC), y en un 78% es coste-efectiva (logra valores de AVAC por debajo del umbral descrito/“pendiente” de € 30.000/AVAC). La curva de aceptabilidad (Figura 4) representa en ordenadas la probabilidad de que la nueva terapia (en nuestro caso, la TRC añadida al TMO) sea más coste-efectiva que al tratamiento “basal” (TMO), y en abscisas la disponibilidad a pagar. Para un coste de € 23.000 la opción TRC es aceptable, o preferible, a la opción TMO, con un más de un 95% de probabilidad; la probabilidad es superior al 99% para un coste de € 29.000. El valor complementario (5%, 1%) es la probabilidad de cometer un error cuando aceptamos la estrategia complementaria (en este caso, el TMO).

### Discusión

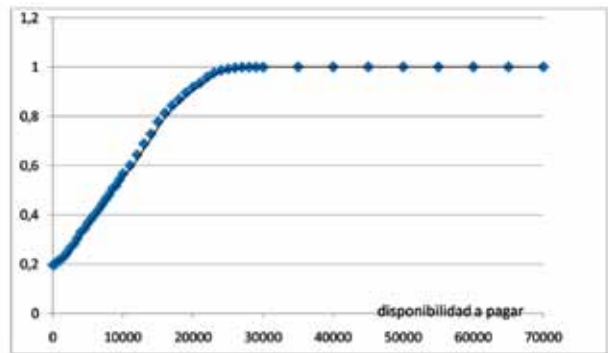
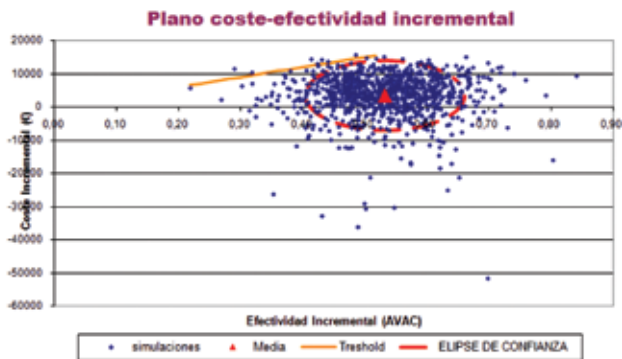
Nuestro trabajo produce estimaciones algo mejores que otros trabajos recientes realizados en nuestro medio. El trabajo de Muñoz<sup>3</sup>, un modelo de simulación de eventos discretos, obtiene una RCEI de € 14877/AVAC, con algunos planteamientos distintos a los nuestros: un coste por hospitalización por IC mucho menor (€ 489), un horizonte temporal de 5 años, y la inclusión de las posibilidades de complicaciones de la TRC, la necesidad de reimplante, y de muerte tras el implante. Otro estudio económico, planteado por Callejo<sup>11</sup> encuentra un valor de RCEI sensiblemente mayor (€ 28.612/AVAC) con un modelo de Markov complejo que incluye complicaciones peri y postoperatorias tardías, complicaciones arrítmicas e incluso el trasplante cardíaco como opción final en estos pacientes; en este estudio puede haber deficiencias metodológicas que justifiquen ese sobrecoste: la estimación elevada de coste de implante (€ 20.000), y la valoración de utilidades a partir del estudio INCA<sup>13</sup> que incluye pacientes con IC no grave.

Ciertos elementos de nuestro modelo pueden estar sujetos a controversia. El horizonte temporal a 7 años sin contemplar

**RESULTADOS ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD**

**Modelo probabilístico**

RESULTADOS	Costes (€)	AVGs	AVACs
Alternativa 1	24.596 ± 585,9611	2,49 ± 0,003	1,92 ± 0,004
Alternativa 2	21.147 ± 887,3029	2,28 ± 0,003	1,39 ± 0,003
Diferencia	3.449 ± 403,5867	0,20 ± 0,003	0,53 ± 0,005
<b>RCEI (Alternativa 2 vs. 1)</b>		<b>C/AVG</b>	<b>C/AVAC</b>
		17.472 ± 2.241	6.627 ± 776
% Dominado		36%	0%
% Coste-Efectivo		43%	78%
% Dominante		21%	21%



**Figura 4.** Resultados del modelo probabilístico. Plano coste-efectividad media; límite de eficiencia: € 30.000 por AVAC; la elipse de confianza encierra el 95% de las simulaciones. En la parte inferior curva de aceptabilidad de la opción terapia de resincronización cardíaca. AVG: años de vida ganados. AVAC: años de vida ajustado por la calidad. RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

la opción de recambio de generador, no incluir las opciones de imposibilidad de implante ni las complicaciones del mismo, o la inclusión de utilidad fijas a partir de los 6 meses del implante, pueden conducir a estimaciones demasiado optimistas del beneficio. Por el contrario, la extrapolación de datos a partir del estudio CARE-HF (con predominio de estadios funcionales III según NYHA, y con tasas de hospitalización menores que las descritas en trabajos observacionales), la suposición de que las probabilidades de transición desde el estado HOS sean similares en ambas ramas de tratamiento, y el no contemplar la posibilidad de mejora de un estadio NYHA avanzado (III-IV) a uno menos avanzado (I-II), pueden infraestimar el beneficio de la TRC. Y también la asunción markoviana de ausencia de memoria, o sea, el no plasmar que la posibilidad de hospitalización o muerte aumenta con la evolución de la enfermedad, hace que el modelo esté en cierta medida alejado de la realidad. La simplicidad del modelo lo hace más intuitivo que los otros modelos citados, pero puede ser una limitación importante al reflejar de forma parcial la realidad. Sin embargo, tanto los 3 modelos planteados como los análisis de sensibilidad realizados orientan hacia un beneficio significativo de estos dispositivos.

La opción TRC+DAI no se valora en nuestro trabajo. En la práctica<sup>18</sup> se realizan tantos implantes de dispositivo combinado TRC+desfibrilador automático implantable (DAI) como de TRC solo. Las recomendaciones recientes<sup>19</sup> no aclaran la indicación de una terapia combinada frente a la

función TRC única, ya que el perfil de pacientes es análogo con un riesgo latente de arritmias ventriculares, y se consagra el principio de implante de la terapia combinada en función de la indicación individual del paciente por su médico. En trabajos previos<sup>3</sup> se observan estimaciones de RCEI mucho mayores a las descritas para la TRC, por lo que el perfil de coste-eficiencia es algo más dudoso.

**Conclusiones**

Las conclusiones de nuestro trabajo son claras. La TRC es una técnica coste-efectiva, con RCEI adecuados (menores a € 10.000/AVAC) mantenidos con los distintos escenarios ensayados. Estos dispositivos mejoran la supervivencia y la calidad de vida, y esta mejoría se da en pacientes que ya reciben un tratamiento médico adecuado. El contrapunto a estas bondades es que su implante sólo está indicado en un porcentaje bajo de pacientes con IC sintomática.

**Agradecimientos**

A Leyre Cendrero, consultor técnico, y a Belén Martí, *Health Economics and Reimbursement Manager*, ambas de la compañía *Medtronic*; a Jaime Latour, jefe de servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario de Elche, y a Javier Soto, fármaco-economista

de la empresa *Pfizer*; a todos ellos gracias por sus enseñanzas sobre modelos económicos; y a Carlos Crespo y José Manuel Rodríguez, profesores del Máster Universitario en Economía de la Salud y del Medicamento, y colaboradores del Centro de Investigación en Economía de la Salud (CRES), ambos de la Universidad Pompeu i Fabra, por su ayuda en la confección del modelo y por su permiso para el uso de sus hojas de cálculo confeccionadas en *excel* y *visual basic*.

## Recursos financieros

Los autores no tuvieron ningún apoyo económico para la investigación.

## Conflicto de intereses

Se pueden mencionar como potenciales conflictos de intereses que José Manuel Rodríguez Barrios fue con anterioridad Gerente del Departamento de Economía de la Salud de España y Reembolso de *Medtronic Iberia*; y que la ayuda de Leyre Cendrero fue documental al proporcionar artículos de difícil obtención y de Belén Martí, metodológica en la elaboración del análisis económico, ambas empleadas de la compañía *Medtronic*. Afirmamos que no hubo conflicto de intereses por parte de los autores del trabajo. Todos ellos valoran a pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto en el ámbito de la Atención Primaria como en la Unidad de Cuidados Intensivos, y ninguno de ellos ha recibido financiación de ninguna casa comercial que distribuye los dispositivos de resincronización cardíaca. La confección del modelo y la obtención de conclusiones se realizaron de una forma totalmente independiente a ellas.

## Referencias bibliográficas

1. Hernández Madrid A, Escobar Cervantes C, Marín Marín I, Bernal Morell E. Resincronización cardíaca. Impacto socioeconómico sanitario. Mortalidad del procedimiento. Relación coste - beneficio. Impacto en la clase funcional / calidad de vida. Pronóstico y seguimiento. *Investigación Cardiovascular*, 2005; 8 (2): 135-50.
2. Cosín J. Análisis económico y de coste - beneficio de los tratamientos en cardiología. Enfoque en insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 136-8.
3. Muñoz R, Martínez-Ferrer J, Delgado J, Rodríguez Barrios JM, Caro JJ, Guo S. ¿Compensa añadir la resincronización cardíaca al tratamiento farmacológico optimizado en pacientes con insuficiencia cardíaca en España? *Pharmacoeconomics -Spanish Research Articles* 2010; 7 (1): 13-25.
4. Mathers C, Fat DM, Boerma JT. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
5. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(3): 423-8.
6. Díaz Infante E, Hernández Madrid A, Brugada - Terradellas J et al. Consenso sobre indicaciones de resincronización cardíaca del Grupo de Resincronización Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2005 Supl; 03B - 11B.
7. Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospide A. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit* 2010; 24 (3): 209-14.
8. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J et al. Principles of good practice of decision analytic modelling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modelling Studies. *Value Health* 2003; 6: 9-17.
9. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006 (16):1928-32.
10. García Pinilla JM, Jiménez Navarro MF, Anguita Sánchez M, Martínez Martínez A, Torres Calvo F. ¿Cuántos pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca son elegibles para terapia de resincronización cardíaca? Análisis del estudio RAIC Registro Andaluz de Insuficiencia Cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (1): 38-44.
11. Callejo D, Guerra M, Hernández-Madrid A, Blasco JA. Evaluación cardíaca de la terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63 (11): 1235-43.
12. Neyt M, Stroobandt S, Obryn C, Cambertin C, Devriese S, De Laet C et al. Cost - effectiveness of cardiac resynchronisation therapy for patients with moderate-to-severe heart failure: a lifetime. *BMJ Open* 2011;1:e000276 doi:10.1136/bmjopen-2011-000276
13. De Rivas Otero B, Permanyer-Miralda G, Brotons Cuixart C, Aznar Costa J, Sobreviela Blázquez E. Perfil clínico y patrones de manejo ambulatorio en los pacientes con insuficiencia cardíaca atendidos ambulatoriamente en España: estudio INCA. *Aten Primaria* 2009; 41 (7): 394 - 401.
14. Precios a aplicar por los Centros sanitarios a terceros obligados al pago o a usuarios sin derecho a asistencia sanitaria. Lista de precios pública por parte del SESCAM. Enlace web: <http://www.defensamedica.org/?p=738>
15. Feldman AM, Lissvooy G, Bristow MR, Saxon LA, de Marco T, Kass DA et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial. *JACC* 2005; 46 (12): 2311-21.
16. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 334-43.
17. García García MA, Rosero Arenas MA, Ruiz Granell R, Chorro Gascó FJ, Arizo León D. Eficacia de la resincronización cardíaca en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática. Revisión sistemática y metaanálisis. (EN PRENSA)
18. Bogale N, Priori S, Cleland JGF, Brugada J, Linde C, Auricchio A et al. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 61-73.
19. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *European Heart Journal* (2010) 31, 2677-2687. doi:10.1093/eurheart/ehq337