

Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias



Carlos Rubio-Terrés^a, José A. Sacristán^b, Xavier Badia^c, Erik Cobo^d y Fernando García Alonso^e, por el Grupo ECOMED*

^aHero Consulting. Madrid.

^bDepartamento de Investigación Clínica. Lilly S.A. Alcobendas. Madrid.

^cHealth Outcomes Research Europe. Barcelona.

^dUniversitat Politècnica de Catalunya. Barcelona.

^eAgencia Española del Medicamento. Madrid. España.

La evaluación económica sanitaria puede definirse como un conjunto de técnicas que utilizan métodos y teorías de las ciencias de la salud y de la economía, desarrolladas para evaluar los aspectos económicos de la asistencia sanitaria, es decir, los costes y los beneficios o consecuencias de diferentes intervenciones, proporcionando datos útiles para la toma de decisiones sanitarias¹. En este cuarto artículo de la serie titulada «Evaluación económica para clínicos» se revisarán los 3 métodos fundamentales para realizar una evaluación económica de intervenciones sanitarias: ensayos clínicos, estudios observacionales y modelos de análisis de decisión.

Evaluaciones económicas en los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos pueden diseñarse para recoger prospectivamente información clínica y económica, mediante la inclusión de un apartado de utilización de recursos sanitarios. Estos ensayos clínicos que incorporan una evaluación económica se denominan en inglés *piggy-back clinical trials*². La principal ventaja de las evaluaciones económicas incorporadas a los ensayos clínicos deriva del rigor científico del propio método, que permite obtener resultados con una alta validez interna³⁻⁵ (tabla 1). Además, la información puede ser muy útil para los países en los que se utiliza el criterio de eficiencia para decidir sobre el reembolso y el precio de los nuevos medicamentos.

Aunque el ensayo clínico aleatorizado (ECA) sea el mejor método de investigación para evaluar la eficacia, no lo es para evaluar la efectividad (tabla 2). Precisamente, la principal limitación de las evaluaciones económicas realizadas en los ensayos clínicos es la escasa validez externa de sus resultados. Ni los médicos que participan en los ensayos clínicos ni los pacientes que se incluyen son siempre representativos de los que luego prescribirán y recibirán los tratamientos. Los ECA suelen realizarse en centros hospitalarios de alto nivel, que disponen de los últimos equipamientos diagnósticos y terapéuticos; además, se incluyen

grupos muy seleccionados de pacientes, muy controlados, por tanto con un elevado cumplimiento del tratamiento y sometidos a un protocolo restrictivo de la práctica clínica⁷. Por ello, los resultados pueden no ser generalizables a la población de pacientes a la que se tratará una vez que se comercialice la nueva tecnología sanitaria^{3,5,8}.

Para evitar este problema, deberían realizarse ECA en condiciones similares al uso futuro de la intervención: en hospitales «normales» (de segundo y tercer nivel) e incluso, si procede, en centros de atención primaria. Asimismo, el número de visitas de seguimiento y de pruebas impuestas por el protocolo deberían reproducir la práctica futura de utilización de la intervención en estudio. Finalmente, para estimar mejor el efecto de decidir aplicar este tratamiento a un paciente, se recomienda analizar los resultados por «intención de tratar»⁶.

Un segundo inconveniente de los ECA explicativos es que, en ocasiones, incluyen tratamientos comparativos inapropiados⁹. Los ECA en los que se compara un nuevo medicamento con placebo son necesarios para demostrar la eficacia del primero, pero son poco útiles a la hora de establecer el valor relativo del nuevo tratamiento en la terapéutica. Para ello, se precisa disponer de ECA que comparen el nuevo fármaco con el tratamiento de referencia de la enfermedad, entendido éste como el tratamiento habitual en la práctica clínica. Sin embargo, los tratamientos estándares difieren frecuentemente entre países, debido a peculiaridades de la práctica clínica; por este motivo, en los ECA internacionales se establecen tratamientos comparativos que pueden ser poco utilizados en algunos países participantes, por lo que los resultados de tales estudios serán de escasa utilidad a la hora de intentar determinar cuál es el valor relativo del nuevo fármaco en sus respectivos sistemas sanitarios.

Un tercer problema de los ECA explicativos es la corta duración del seguimiento de los pacientes¹⁰. En ocasiones los estudios tienen objetivos intermedios o bien finalizan antes de poder proporcionar respuestas de interés para el abordaje de la enfermedad. En consecuencia, sería conveniente prolongar la duración de los ECA con objetivos económicos, adoptando objetivos clínicos pragmáticos, que ayudasen a establecer el mejor tratamiento de la enfermedad.

Siguiendo con la exposición de los inconvenientes, el tamaño muestral en los ECA se calcula basándose en los objetivos principales (normalmente eficacia y toxicidad)¹¹. Sin embargo, las variables económicas pueden tener una variabilidad mayor que las clínicas, motivo por el cual la potencia estadística del ECA es, con frecuencia, insuficiente para establecer diferencias económicas estadísticamente significativas^{12,13}. A esto debe añadirse otro inconveniente: no está claro cuándo una diferencia es «económicamente relevante».

*El Grupo ECOMED lo forman las siguientes personas: Fernando Antoñanzas, Xavier Badia, Erik Cobo, Fernando García Alonso, Juan del Llano, Vicente Ortún, José Luis Pinto, Luis Prieto, Joan Rovira, Carlos Rubio Terrés y José Antonio Sacristán (coordinador). Las opiniones de los autores no representan necesariamente las de los organismos en los que trabajan.

Correspondencia: J.A. Sacristán.
Departamento de Investigación Clínica, Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30. 28108. Alcobendas. Madrid. España.
Correo electrónico: sacristan_jose@lilly.com

Recibido el 15-7-2003; aceptado para su publicación el 19-11-2003.

TABLA 1

Ventajas e inconvenientes de las evaluaciones económicas realizadas a partir de diferentes métodos de investigación³

	Ventajas	Inconvenientes
Ensayos clínicos	Rigor científico Fiabilidad de los resultados Selección <i>a priori</i> de las variables de interés Información temprana	Datos de eficacia y no de efectividad Utilización de recursos condicionada por el protocolo Elevado coste Lentitud
Estudios observacionales	Datos de efectividad Alto número de pacientes Efectos y costes a largo plazo Bajo coste Rapidez	Calidad de los datos Escasa validez interna
Modelos de análisis de decisión	Datos de efectividad Comparación de múltiples alternativas Efectos y costes a largo plazo Bajo coste Rapidez	Utilización de suposiciones Posible falta de transparencia Complejidad

TABLA 2

Características de los estudios clínicos de eficacia y efectividad

Ítem	Eficacia	Efectividad
Denominación del estudio	Ensayo clínico	Estudio pragmático, naturalista o de efectividad
Pregunta que se plantea	¿Pueden funcionar las intervenciones?	¿Funcionan en la práctica?
Fase del desarrollo clínico	II-III	III-IV
Criterios de selección	Estrictos	Laxos
Pacientes	Homogéneos	Heterogéneos
Duración	Corto plazo	Largo plazo
Tratamientos concomitantes	No	Sí
Enfermedades subyacentes	No	Sí
Dosis	Fijas	Flexibles
Comparación	Placebo, intervención de referencia	Opción más utilizada
Aleatorización	Sí	Normalmente, no
Enmascaramiento	Sí	Normalmente, no
Monitorización	Estricta	Laxa
Análisis de los resultados	Por tratamiento	Por intención de tratar
Fortaleza	Validez interna	Validez externa

Parece que la solución más sencilla a la insuficiencia muestral sería incluir un mayor número de pacientes en los ECA con objetivos económicos. Sin embargo, esta propuesta no está exenta de problemas logísticos, económicos y éticos: ¿puede un objetivo económico, no terapéutico, justificar un aumento de la muestra?¹⁴

Por último, una deficiencia de los ECA es que existen costes propios del ensayo, que no se producen en la práctica clínica, siendo difícil, en ocasiones, discriminar los costes debidos al protocolo⁹. Para salvar este escollo, conviene definir ya en el protocolo los criterios de discriminación de costes.

De lo dicho se deduce que el típico ECA de eficacia que se hace para obtener la autorización de comercialización de un nuevo medicamento no es el más adecuado para dilucidar lo que ocurre en el «mundo real» (efectividad) ni el coste o la «carga» de la enfermedad⁶ (tabla 2). No obstante, esto no significa que no sean útiles para obtener datos de coste-eficacia que pueden ser de interés, por ejemplo, para la toma de decisiones sobre la financiación o la fijación del precio de los nuevos medicamentos¹⁴.

Entonces ¿cómo deberían ser los ECA con objetivos económicos? Idealmente deberían ser ECA «pragmáticos» o «naturalistas» (por oposición a los ECA explicativos)³, es decir, estudios que intentan simular lo que ocurre en la práctica clínica, que buscan datos de efectividad y deben tener principalmente las siguientes características^{6,13,15}: a) deben realizarse en un ámbito sanitario estándar, similar al medio en

el que se utilizará el medicamento o la intervención sanitaria una vez que se comercialice; b) los criterios de inclusión y exclusión de pacientes deben ser acordes con la práctica clínica real; c) las opciones comparadas deberían ser las más eficientes o las más utilizadas en la práctica clínica; d) por tratarse de ECA, los tratamientos deben asignarse de forma aleatoria; e) no siempre es necesario que el estudio sea enmascarado^{6,16}; f) a menudo, se permite modificar las dosis o cambiar el tratamiento, según el criterio médico, y g) finalmente, en las enfermedades con consecuencias a largo plazo debería hacerse un seguimiento prolongado de los pacientes.

Debe advertirse que, aunque idealmente los ECA con objetivos económicos deberían ser de diseño pragmático, lo cierto es que los estudios de ese tipo son muy escasos. La mayoría de las evaluaciones económicas en ECA se hace en ensayos explicativos^{14,17}.

Desde el punto de vista práctico, las evaluaciones económicas de medicamentos realizadas en los ECA, ya sean explicativos o pragmáticos, son relativamente sencillas. Se trata de recoger la información sobre la utilización de recursos en un cuaderno u hoja específicos, donde se vaya contabilizando el número de recursos sanitarios (dosis, número de visitas, días de hospitalización y pruebas diagnósticas, entre otras) empleados a lo largo del tratamiento (fig. 1)^{14,18,19}. Algunas recomendaciones que deberían tenerse en cuenta a la hora de hacer evaluaciones económicas dentro de ensayos clínicos se resumen a continuación^{3,13,14}:

1. Deben identificarse y recogerse los recursos sanitarios más importantes utilizados en los diferentes grupos de tratamiento. Normalmente son unos pocos recursos los que determinan el coste del tratamiento, por lo que en general no está justificado el esfuerzo de recoger los que originan costes irrelevantes. Por tanto, debe determinarse *a priori* cuáles serán los recursos más utilizados o más caros, de forma que sean representativos de los costes incurridos en el ECA. Por ejemplo, en un estudio en oncología quizá tendría sentido recoger las intervenciones de mayor coste (hospitalización, antieméticos, radioterapia, transfusiones) pero no las más baratas (analgésicos).

2. Deben seleccionarse los recursos que no están condicionados por el protocolo del ECA⁹. Por ejemplo, si las visitas médicas marcadas por el protocolo deben realizarse semanalmente y, sin embargo, la práctica clínica es que se realicen mensualmente, en el análisis económico deberían considerarse las variaciones con respecto a las visitas mensuales. Estas estimaciones suelen hacerse recurriendo a paneles de expertos, revisando historias clínicas o protocolos representativos de la práctica clínica¹⁴.

A: Duración de la estancia hospitalaria

Duración de la estancia	Fechas
Ingreso	-----
Alta	-----
Tipo de estancia	N.º de días*
Planta (especificar servicio)	-----
UCI	-----
Otro tipo (especificar)	-----

*Si el paciente se traslada de un servicio a otro durante el día, por favor, asigne el día a su localización a medianoche.

B: Utilización de recursos ambulatorios en pacientes con herpes zoster

Dato	Visita 1	Visita 2	Visita 3
Fecha de visita	-----	-----	-----
Consulta ^a	-----	-----	-----
Lugar ^b	-----	-----	-----
Motivo ^c	-----	-----	-----
Procedimientos especiales ^d	-----	-----	-----
Pruebas de laboratorio ^e	-----	-----	-----

Utilizar códigos: ^aLista A; ^bLista B; ^cLista C; ^dLista D; ^eLista E.

Lista A: Tipo de consulta

- 101 Médico general/familia
- 102 Dermatología
- 103 Oftalmología
- 104 Neurología
- 105 Otra (especificar)

Lista B: Lugar de la consulta

- 101 Consulta del médico
- 102 Domicilio del paciente
- 103 Servicio de urgencia
- 104 Otro (especificar)

Lista C: Motivo de la consulta

- 101 Dolor o malestar por la erupción
- 102 Neuralgia postherpética
- 103 Depresión relacionada con la enfermedad
- 104 Complicaciones oculares relacionadas con la enfermedad
- 105 Otros (especificar)

Lista D: Procedimientos especiales

- 101 Bloqueo de nervio
- 102 Cirugía ocular (especificar)
- 103 Otros (especificar)

Lista E: Pruebas de laboratorio

- 101 Recuento sanguíneo completo
- 102 Otras (especificar)

Fig. 1. Ejemplos de hoja de recogida de datos económicos en un ensayo clínico¹⁹.

3. Si la estrategia de desarrollo de la intervención implica varias fases, que primen sucesivamente la eficacia, la efectividad y la evaluación económica, no tiene sentido modificar el diseño de los ECA explicativos, más tempranos, para adaptarlos a objetivos económicos o para dotarlos de mayor validez externa. Sí estaría justificado, en cambio, en el caso de los ECA pragmáticos, más tardíos en el desarrollo¹⁴.

4. El tamaño muestral del ECA debe calcularse en función de las variables principales de valoración, no en función de las posibles diferencias en los costes. Se han propuesto varios métodos para calcular el tamaño muestral de estos estudios^{11,12,20} pero, independientemente de los aspectos metodológicos, debe tenerse en cuenta que los resultados económicos obtenidos en los ECA son meramente orientativos, por lo que parece más prudente mantener el tamaño muestral necesario para demostrar diferencias de eficacia o efectividad y hacer estudios observacionales o modelizaciones *ad hoc* del consumo de recursos.

5. Se aconseja presentar los resultados sobre costes como medias aritméticas e intervalos de confianza. Las medias aritméticas proporcionan más información al gestor sanitario que las medianas¹⁸. Por otra parte, los intervalos de confianza informan mejor sobre la magnitud de las diferencias reales. Por ejemplo, decir que el tratamiento A cuesta 12.000 € por año de vida ganado respecto al tratamiento B es menos informativo que decir que el tratamiento A cuesta de 10.000 a 16.000 € por año de vida ganado (intervalo de confianza del 95%²¹⁻²²).

6. En estudios internacionales, el cuaderno de recogida de datos debe adaptarse a la práctica clínica de cada país participante. Debido a las diferencias entre países e incluso entre centros de un mismo país en la utilización y costes de

los recursos sanitarios, puede ocurrir que los datos combinados no sean representativos de ninguno de los centros o países participantes¹⁴.

7. Como en cualquier evaluación económica, en las realizadas en los ECA también deben hacerse análisis de sensibilidad modificando el valor de las variables que, por su magnitud o por existir una mayor incertidumbre, pudieran determinar los resultados. En la medida de lo posible, las variables que serán objeto del análisis de sensibilidad deberían identificarse en el protocolo del ECA¹⁴.

Se dispone en internet de directrices específicas para realizar evaluaciones económicas en ECA, como las muy detalladas del National Health Service del Reino Unido²³.

Evaluaciones económicas en estudios observacionales

Las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias pueden realizarse en el marco de estudios epidemiológicos más o menos complejos, aunque casi siempre se plantean a partir de análisis de la información de historias clínicas y de bases de datos administrativas que contienen información sobre la utilización de recursos, los tratamientos prescritos, las características demográficas de los pacientes y, ocasionalmente, sobre los diagnósticos.

La mayor ventaja de los análisis realizados a partir de bases de datos es el gran volumen de información de que puede disponerse, de forma rápida y barata. Desde el punto de vista metodológico, los resultados son muy representativos de lo que sucede a la mayoría de los pacientes, lo que posibilita el estudio de subgrupos de pacientes y de enfermeda-

des raras²⁴. Sus principales problemas son los derivados de su menor validez interna, debido a la ausencia de asignación aleatoria, la posible baja calidad de la información (los diagnósticos no siempre son fiables), la falta de datos sobre los efectos de un determinado tratamiento, y la presencia de datos incompletos, mal codificados o erróneos (tabla 1)²⁴.

Estos estudios proporcionan alternativas válidas a los ECA con objetivos económicos, debido precisamente a las limitaciones de estos últimos, señaladas en el apartado anterior. Pueden ser de utilidad, por ejemplo, ante la imposibilidad de realizar un ECA por no ser económicamente viable o por no tener el tamaño muestral necesario para demostrar diferencias en la utilización de recursos sanitarios.

Por otra parte, los estudios observacionales tienen algunas ventajas comparados con los ECA^{24,25}: *a)* suelen tener un período de observación mucho mayor que los ECA y proporcionan resultados a largo plazo; *b)* las cohortes de pacientes son más representativas de la población general, y *c)* se pueden conseguir tamaños muestrales inviables con los ECA.

Los estudios observacionales que se utilizan con mayor frecuencia para la realización de análisis económicos de intervenciones sanitarias son los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles²⁵. Estos últimos tienen la ventaja sobre los de cohortes de que no necesitan un período de seguimiento y hacen posible obtener el tamaño muestral necesario con un menor coste, dado que los eventos se analizan de manera retrospectiva. Sin embargo, tienen el inconveniente de que se seleccionan como «casos» individuos enfermos, por lo que proporcionan solamente resultados intermedios (generalmente no hay datos de seguimiento a largo plazo o hasta la defunción). No obstante, la simulación de los resultados a largo plazo puede efectuarse mediante modelos económicos *ad hoc*.

La mayoría de las recomendaciones prácticas indicadas para los ECA con objetivos económicos son, asimismo, aplicables a los estudios observacionales.

Evaluaciones económicas mediante modelización

Un modelo económico sanitario (MES) puede definirse como un esquema teórico, generalmente en forma de análisis de decisión, que permite hacer simulaciones económicas de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos u otras intervenciones sanitarias²⁶. Los MES, al igual que los ECA o los estudios observacionales con evaluaciones económicas, tienen como objetivo comparar la eficiencia de distintas intervenciones sanitarias²⁶. El modelo se construye, siguiendo un protocolo previamente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas comparadas²⁷. Generalmente, en los modelos de análisis de decisión, se parte de los resultados de uno o varios ensayos clínicos que luego se completan con información procedente de registros hospitalarios, bases de datos, opiniones de expertos, revisión de historias clínicas, estudios epidemiológicos, entre otros. Los MES son, por lo tanto, representaciones de la realidad con las que se intenta simular todas las posibilidades que pueden ocurrir a medio o largo plazo tras la aplicación o puesta en marcha de las intervenciones sanitarias que se comparan.

Los estudios basados en modelos suelen generar cierta desconfianza, debido a la necesidad de recurrir a suposiciones y a opiniones de expertos y a la complejidad de los modelos matemáticos a veces empleados^{6,24,28,29}. Sin embargo, los MES no sólo son útiles, sino también imprescindibles, en particular cuando no se dispone de ECA de tipo pragmáti-

co²⁹. La principal ventaja de los modelos es su rapidez, bajo coste y la posibilidad de evaluar un mayor número de opciones terapéuticas que en los ensayos clínicos, seleccionando variables de valoración «robustas», tales como la mortalidad, en vez de variables subrogadas; simulando qué ocurre con los pacientes a largo plazo, qué sucede con los que abandonan el tratamiento inicial, etc.^{24,29}. Debido a su alta validez externa, que por supuesto debe ir precedida de validez interna, las conclusiones de los modelos pueden tener gran importancia para la toma de decisiones de política sanitaria. De hecho, la gran mayoría de las evaluaciones económicas que aparecen en revistas médicas son MES.

La calidad y credibilidad de los MES dependerán directamente de la validez de la información empleada en su realización y en su transparencia y posibilidad de reproducción²⁹. Hoy día ya no está justificado argüir que el problema de los modelos es su «falta de estandarización metodológica». Además de las numerosas directrices disponibles para la realización de análisis económicos de intervenciones sanitarias³⁰, se dispone de unos «Principios de buenas prácticas para la evaluación económica sanitaria mediante modelos de decisión», que acaba de publicar la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)³¹. Estas buenas prácticas establecen los criterios para evaluar la calidad de los MES en 3 áreas: la estructura del modelo, los datos a incluir en él y, finalmente, la validación del MES. El proceso de validación incluye, a su vez, 3 categorías. Debe hacerse una validación interna para detectar posibles errores de programación, de cálculo, así como para comprobar la validez de las fuentes de los datos utilizados. En segundo lugar, se recomienda hacer una validación intermodelos, es decir comparándolo con otros modelos previos. Finalmente, los MES deben someterse a un proceso de validación externa, por parte de un evaluador independiente de los investigadores del estudio, para confirmar que están basados en las mejores pruebas disponibles^{31,32}.

El documento de la ISPOR insiste en que los modelos y sus resultados deben verse como instrumentos de ayuda para la toma de decisiones, no como verdades absolutas³¹. Precisamente, debido a la incertidumbre inherente a los modelos, el empleo de análisis de sensibilidad resulta imprescindible para evaluar cómo cambian los resultados en función de las modificaciones en las variables principales.

En la evaluación económica de un proceso sanitario se consideran 2 posibles modelos: los determinísticos y los estocásticos. Los modelos determinísticos se definen como aquellos que computan las cantidades de interés (p. ej., el efecto del tratamiento, las probabilidades de supervivencia, el número de pacientes que están aún en diferentes estados de salud) directamente mediante fórmulas algebraicas, sin considerar la influencia del azar a lo largo del tiempo. Es decir, en los modelos determinísticos se utiliza el número medio de eventos que se producen en la población, ya que se asume que existe certidumbre en los datos disponibles sobre los eventos sanitarios²⁶. Por ejemplo, si la tasa de mortalidad específica de una enfermedad es del 10%, se asume que exactamente el 10% de las personas de una cohorte morirán por esa enfermedad cada año²⁶. En la figura 2 se representa un ejemplo de modelo determinístico como un árbol de decisiones del tratamiento antimicrobiano empírico de la neumonía adquirida en la comunidad con 2 antibióticos: A y B. En cada grupo de tratamiento se consideran los siguientes resultados posibles: curación o fracaso iniciales, si hay fracaso el paciente ingresa en un hospital o sigue tratamiento ambulatorio (en ambos casos, con un antibiótico de rescate), finalmente puede producirse de nuevo curación o fracaso, en este último caso con un tercer antibiótico e ingreso hospitalario en

los pacientes ambulatorios. Las probabilidades de las ramas del árbol, que representan la eficacia de los 2 tratamientos, se obtendrían a partir de un ECA que los comparó. Cada rama lleva aparejados unos costes dependientes de los resultados (p. ej., la rama 1 tendría únicamente los costes del tratamiento, mientras que la rama 2 incluiría también los costes originados por el ingreso hospitalario y el segundo tratamiento antibiótico). El árbol de decisiones se analiza mediante un sencillo método denominado «análisis inverso», que se inicia en las ramas terminales del árbol y consiste en multiplicar los costes por las probabilidades de cada rama y, posteriormente, sumar los resultados de las ramas que nacen del mismo nudo, para obtener el valor del nudo correspondiente. Este proceso continúa de derecha a izquierda hasta obtenerse un valor por cada opción comparada (en el ejemplo, los antibióticos A y B)²⁶.

En cambio, los modelos estocásticos son probabilísticos y utilizan la incertidumbre como parte del cálculo. Simulan procesos en los que un sistema cambia de manera aleatoria entre diferentes estados, a intervalos regulares o irregulares, simulando las probabilidades de distribución de los acontecimientos que podrían darse por efecto del azar. Por ejemplo, para simular una probabilidad de morir del 3% en un determinado año, se simularía la historia de cada individuo de una cohorte hipotética mediante el empleo de una tabla de números aleatorios que representa una probabilidad de presentación de los eventos entre 1 y 100. Este proceso se repite para cada individuo de la cohorte un elevado número de veces, normalmente miles de veces, por lo que, una vez que finaliza la simulación, se obtiene una distribución completa que ofrece información tanto sobre el valor medio esperado (que teóricamente se aproximaría al valor medio obtenido con los cálculos del modelo determinístico) como sobre su posible oscilación, de forma que cuantifica, así, la incertidumbre debida a la variación individual. Unos de los modelos estocásticos utilizados con más frecuencia para considerar simultáneamente el cambio entre diferentes estados de salud son los denominados «modelos de Markov»²⁶.

TABLA 3

Integración de la evaluación económica en el desarrollo clínico³³

Fase clínica	Diseño	Objetivo
I-II	Coste de la enfermedad Diseño de modelos teóricos Diseño de instrumentos de calidad de vida	Información Decisiones estratégicas
IIIa	Ensayos clínicos explicativos	Orientar
IIIb	Ensayos clínicos pragmáticos Modelos	Precio Reembolso Selección
IV	Ensayos clínicos pragmáticos Estudios observacionales Modelos	Selección Nuevos comparadores Comercialización

Papel de los diferentes métodos

Como se ha explicado a lo largo de este artículo, el análisis económico de intervenciones sanitarias (en ensayos clínicos, en estudios observacionales o en modelos) es un método de investigación de la eficiencia de las distintas intervenciones, útil para la integración de la evidencia científica, y cuyo objetivo es la consecución de una gestión más eficiente de los recursos sanitarios.

En la tabla 3 se resume la manera en la que podría integrarse la evaluación económica en la investigación clínica de intervenciones sanitarias y, en concreto, en el desarrollo de los nuevos medicamentos³³. Deberían utilizarse modelos preliminares y hacerse estudios del coste de la enfermedad en las fases más tempranas del desarrollo clínico, como ayuda a las compañías farmacéuticas en la decisión de continuar o interrumpir el desarrollo de un nuevo fármaco. Ése sería, asimismo, el momento de diseñar o validar cuestionarios de calidad de vida. Posteriormente, disponiendo de los datos de eficacia obtenidos de los ECA explicativos de fase III, deberían realizarse modelos económicos de análisis de decisión para ser incorporados al expediente de registro del medicamento, que sería de utilidad para la fijación del pre-

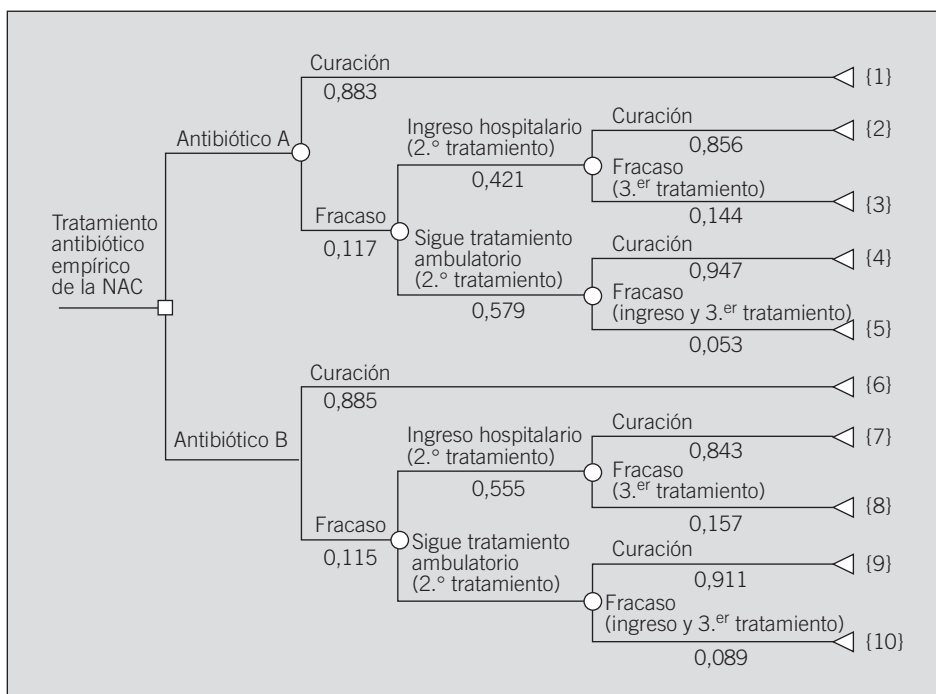


Fig. 2. Ejemplo de modelo determinístico: árbol de decisión del tratamiento antimicrobiano empírico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

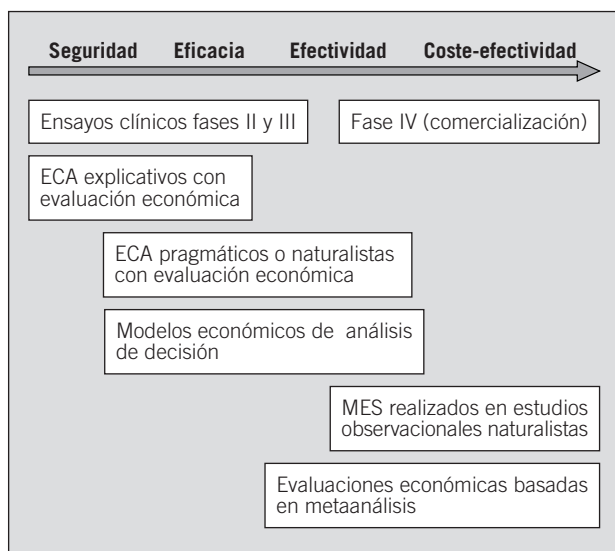


Fig. 3. Integración de los distintos tipos de evaluaciones económicas a lo largo del desarrollo clínico³. ECA: ensayo clínico aleatorizado; MES: modelo económico sanitario.

cio y la decisión sobre la financiación por parte de las autoridades sanitarias³⁰. Con este fin, serían igualmente útiles los resultados de coste-eficacia obtenidos en ECA explicativos. Los modelos pueden ser de utilidad una vez comercializado el medicamento para la redacción de directrices y protocolos de práctica clínica. Sin embargo, es en las fases IIIB y IV cuando sería recomendable realizar ECA pragmáticos que proporcionasen datos fiables de efectividad y eficiencia. Debe quedar claro que no hay métodos mejores o peores para la evaluación económica sanitaria y que, independientemente de las ventajas o inconvenientes de cada uno de ellos, la investigación económica de las intervenciones sanitarias debe ser un proceso continuo que proporcione la mejor información disponible o posible en cada momento (fig. 3). Aunque pueda emplearse más de un método para estimar la eficiencia, siempre debe aconsejarse el seguimiento de las diferentes recomendaciones disponibles para diseñar, realizar, publicar e interpretar los estudios económicos de intervenciones sanitarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pashos CL, Klein EG, Wanke LA, editors. ISPOR Lexicon. Princeton: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 1998.
- Revicki DA, Frank L. Pharmacoeconomic evaluation in the real world. Effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics* 1999;15:423-34.
- Sacristán JA. Evaluación económica de fármacos en los ensayos clínicos. En: Sacristán JA, Badía X, Rovira J, editores. *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos, 1995; p. 101-14.
- Altman DG. Randomisation. Essential for reducing bias. *BMJ* 1991;302:1481-2.
- Soto J. Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas. *Med Clin (Barc)* 2003;120:227-35.
- Rubio Terrés C. Pharmacoeconomic analysis in new drug development: a practical approach to efficiency studies. *Clin Research & Reg Affairs* 1998;15:209-23.
- Fayers PM, Hand DJ. Generalisation from phase III clinical trials: survival, quality of life, and health economics. *Lancet* 1997;350:1025-7.
- Kirchner V. Clinical studies to assess the economic impact of new therapies: pragmatic approaches to measuring costs. *Anti-Cancer Drugs* 1993;4(Suppl 3):13-20.
- Drummond MF, Davies L. Economic analysis alongside clinical trials. *Int J Technol Assess Health Care* 1991;7:561-73.
- O'Brien B. Economic evaluation of pharmaceuticals. Frankenstein's monster or vampire of trials? *Medical Care* 1996;34:DS99-DS108.
- Torgerson DJ, Ryan M, Ratcliffe J. Economics in sample size determination for clinical trials. *Q J Med* 1995;88:517-21.
- Briggs A. Economic evaluation and clinical trials: size matters. *BMJ* 2000;321:1362-3.
- Van Enckevort PJ, Ten Vergert EM, Kingma J, Koëter GH, Rutten FFH. Factors to consider when designing phase III clinical trials involving economic evaluations. *Percept Mot Skills* 1999;89:1059-72.
- Sacristán JA. Evaluaciones económicas de medicamentos en los ensayos clínicos. *Invest Clin Bioética* 1999;32:29-32.
- Roland M, Torgerson DJ. What are pragmatic trials? *BMJ* 1998;316: 285.
- Freemantle N, Drummond M. Should clinical trials with concurrent economic analyses be blinded? *JAMA* 1997;277:63-4.
- Chi Tsuen Lim M, Vacani P, Drummond M. Economic analysis with clinical trials. *Appl Clin Trials* 1995; October: 60-66.
- Thompson SG, Barber JA. How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *BMJ* 2000;320:1197-200.
- Mauskopf J, Schulman K, Bell L, Glick H. A strategy for collecting pharmacoeconomic data during phase II/III clinical trials. *Pharmacoeconomics* 1996;9:264-77.
- Sacristán JA, Day SJ, Navarro O, Ramos J, Hernández JM. Use of confidence intervals and sample size calculations in health economic studies. *Ann Pharmacother* 1995;29:719-25.
- Polsky D, Glick HA, Willke R, Schulman K. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. *Health Econ* 1997;6: 243-52.
- Sacristán JA, Obenchain RL. Reporting cost-effectiveness analyses with confidence. *JAMA* 1997;277:375.
- Johnston K, Buxton MJ, Jones DR, Fitzpatrick R. Assessing the costs of healthcare technologies in clinical trials. *Health Technol Assess* 1999;3:1-76. Disponible en: <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/>
- Drummond MF. Experimental versus observational data in the economic evaluation of pharmaceuticals. *Med Decis Making* 1998;18:S12-S8.
- Mandelblatt JS, Fryback DG, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR, Hordorn DC. Assessing the effectiveness of health interventions. En: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996: p. 135-75.
- Rubio Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp* 2000;24:241-7.
- Milne RJ. Pharmacoeconomic models in disease management. A guide for the novice or the preplexed. *Dis Manage Health Outcomes Res* 1998;4:119-34.
- Freedberg KA, Hardy D, Holzman RS, Tosteson ANA, Craven DE. Validating literature-based models with direct clinical trial results: the cost-effectiveness of secondary prophylaxis for PCP in AIDS patients. *Med Decis Making* 1996;16:29-35.
- Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon T, Szucs T, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ* 1997;6:217-27.
- Rubio Terrés C. Integración y aplicaciones de los estudios de farmacoeconomía e investigación de resultados en salud en los diferentes niveles asistenciales: punto de vista de la industria farmacéutica. En: Domínguez-Gil A, Soto J, coordinadores. *Farmacoeconomía e investigación de resultados en salud: principios y práctica*. Salamanca: Real Academia Nacional de Farmacia, 2002: p. 395-400.
- Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling studies. *Value in Health* 2003;6:9-17.
- Soto J. Health economic evaluation using decision analytic modeling. Principles and practices - Utilization of a checklist to their development and appraisal. *Int J Techn Ass Health Care* 2002;18:94-111.
- Badía X, Guyver A, Magaz S, Bigorra J. Integrated health outcomes research strategies in drug or medical device development, pre-and post-marketing: time for change. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2002;2:269-78.