

Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias



Carlos Rubio-Terrés^a, Erik Cobo^b, José Antonio Sacristán^c, Luis Prieto^c, Juan del Llano^d y Xavier Badia^e, por el Grupo ECOMED*

^a*Hero Consulting. Madrid.*

^b*Universidad Politécnica de Cataluña. Barcelona.*

^c*Departamento de Investigación Clínica. Lilly S.A. Alcobendas. Madrid.*

^d*Fundación Gaspar Casal. Madrid.*

^e*Health Outcomes Research Europe. Barcelona. España.*

Como ya se ha señalado en los artículos previos de esta serie, la evaluación económica de las intervenciones sanitarias (EEIS) permite tomar decisiones más informadas a la hora de elegir una determinada intervención. Al igual que en cualquier otro proceso que implique una toma de decisión, la incertidumbre es una realidad presente en las EEIS. Esto se debe a que las decisiones se toman con los datos disponibles o accesibles en un momento dado pero, por desgracia, la obtención de estos datos está siempre sujeta tanto a errores aleatorios como a errores no aleatorios (o sesgos), que generan problemas de fiabilidad y validez, respectivamente. El inevitable grado de incertidumbre que la falta de fiabilidad y validez de los datos origina no puede pasar por alto en una EEIS y debe cuantificarse para su inclusión en el proceso de decisión. Esto es aplicable tanto a las decisiones de la vida cotidiana como a las relativas a proyectos tan dispares como las inversiones económicas, las previsiones de seísmos o la astronáutica¹⁻³. En particular, en las EEIS este tipo de análisis resulta imprescindible, debido a la habitual variabilidad de los datos (p. ej., los diferentes costes hospitalarios de una determinada intervención o las diferentes tasas de eficacia de un tratamiento observadas en los ensayos clínicos) o a que éstos se determinan a partir de estimaciones muestrales, que pueden no representar fielmente los valores poblacionales^{4,5}. Si en un análisis coste-efectividad supiéramos con seguridad los verdaderos valores de todas las variables, bastaría expresar el coste-efectividad incremental (véase la fórmula 1 del anexo y el tercer artículo de la serie) con un solo número (podríamos decir, por ejemplo, que el coste de ganar 1 año de vida es de 1.000 €). Como en la vida real nunca se conocen los valores «verdaderos» de las variables, debe comprobarse el grado de estabilidad de los resultados del análisis y hasta qué punto pueden verse éstos afectados cuando se modifican, dentro de unos límites razonables, los valores estimados de las variables principales. Además, es muy importante conocer hasta qué punto (con qué confianza) los resultados del análisis realizado en una determinada subpoblación o con una determinada práctica clínica pueden ser aplicables a otros pacientes o en otros ámbitos. Por otra parte, hay determinados aspectos

metodológicos objeto de discusión, como el descuento de costes y beneficios o el cálculo de los costes indirectos, que obligan al planteamiento de diferentes opciones⁴.

Son 5 aspectos los que habitualmente se consideran a la hora de valorar hasta qué punto la incertidumbre afecta a los resultados de un análisis económico: *a)* el método empleado; *b)* las variaciones muestrales; *c)* la validez de los datos disponibles; *d)* la generalización de los resultados a la población general, y *e)* la posible extrapolación de los resultados a otras poblaciones concretas⁴.

Sea cual sea el origen de la incertidumbre, ésta no puede pasarse por alto en las estimaciones de las evaluaciones económicas. Briggs⁶ propone que las estimaciones puntuales de coste-efectividad se acompañen de los correspondientes intervalos de incertidumbre que permitan a las agencias evaluadoras de tecnologías sanitarias apreciar la calidad de la información en la que están basando sus decisiones. Cada causa de incertidumbre aconseja un método diferente para cuantificar su magnitud. La originada por el proceso de muestreo se cuantificará mediante las herramientas habituales de inferencia estadística, si bien conviene distinguir entre la incertidumbre asociada a las variables de eficacia y las derivadas del cálculo del coste. Las primeras son las variables aleatorias clásicas, cuya oscilación puede cuantificarse con los estadísticos habituales de dispersión como la desviación típica. En cambio, los costes ¿son realmente variables de un paciente a otro? El consumo de recursos sanitarios podría oscilar de un paciente a otro, mientras que el coste unitario podría permanecer constante, en cuyo caso no requeriría un proceso de estimación empírica, ya que la mejor información, sin riesgo de error aleatorio, la tienen los organismos gestores que saben cuánto están pagando por el servicio. Por supuesto, estos costes podrían variar de una institución a otra o de un momento a otro, en función, por ejemplo, de la capacidad de negociación y de las políticas de descuento de los diferentes proveedores.

El análisis de la incertidumbre en la EEIS llevada a cabo mediante el análisis coste-efectividad puede hacerse principalmente utilizando 2 grupos de técnicas que se revisan en el presente artículo: mediante análisis de sensibilidad cualitativos y mediante análisis estadísticos de la incertidumbre^{5,6}.

Análisis cualitativos: análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad (AS) puede definirse como una técnica de evaluación de la incertidumbre, que se utiliza para comprobar el grado de estabilidad de los resultados de un análisis y hasta qué punto pueden verse éstos afectados cuando se modifican, dentro de unos límites razonables, las

*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 20-10-2003; aceptado para su publicación el 5-11-2003.

variables principales o las estimaciones efectuadas⁷. Los AS se clasifican generalmente en 5 tipos^{5,8}:

- AS univariante, cuando las variables del estudio se modifican individualmente, una a una; es el que se utiliza con más frecuencia.
- AS multivariante, que muestra los efectos de modificar simultáneamente 2 o más variables.
- AS de extremos, en el que se estudia el valor o el escenario más optimista (mejor) y el más pesimista (peor) para la intervención sanitaria que se está evaluando.
- AS umbral, que identifica el valor crítico (punto de corte) de un parámetro, por encima o por debajo del cual el resultado se invierte a favor de una u otra de las intervenciones comparadas.
- AS probabilístico, cuando se asume que la incertidumbre de los parámetros sigue una distribución estadística específica. Por su naturaleza estadística, este AS se verá en el apartado de «Análisis estadístico de la incertidumbre».

A la hora de planificar un AS, el investigador debe tomar varias decisiones que pueden condicionar sus resultados. En primer lugar, debe decidir qué variables serán objeto del AS y cuáles permanecerán fijas. En segundo lugar, debe establecer, para cada variable seleccionada, el grado de variación que puede considerarse clínica o políticamente relevante. Por último, debe determinar el grado de cambio en los resultados del caso básico a partir del cual podrá considerarse que se modifican significativamente los resultados⁵. Para minimizar el impacto que puedan tener estas decisiones, todas ellas deberían justificarse con claridad y apoyarse en datos objetivos, siempre que sea posible.

Análisis de sensibilidad univariantes y multivariantes

Los AS univariantes pueden infravalorar la incertidumbre global de la razón coste-efectividad incremental (CEI) por varios motivos: a) ésta depende de múltiples parámetros, no de uno solo; b) los cambios en los parámetros de costes o de efectividad pueden producir un CEI con una mayor incertidumbre que la de los parámetros modificados, y c) la interacción de varios parámetros puede dar lugar a efectos sinérgicos o antagónicos, con resultados diferentes de la suma de los efectos individuales⁵. En la figura 1 se ilustra de manera intuitiva el efecto de realizar un AS univariante o multivariante⁵. Supongamos que se compara la eficiencia de 2 tratamientos y que representamos gráficamente el resultado de la razón coste-efectividad, estando la diferencia de costes (ΔC) en el eje vertical y la diferencia de efectividad (ΔE) en el horizontal. En la figura 1A puede verse un AS univariante, que considera la inseguridad en la estimación del coste incremental entre las intervenciones comparadas, mediante ΔC_{LI} y ΔC_{LS} , límites inferior y superior del intervalo de incertidumbre de los costes incrementales, pero que considera que la posible diferencia de efectividad entre las intervenciones se conoce exactamente y puede representarse con un único valor (ΔE). Las pendientes de las rectas CEI_{LI} y CEI_{LS} que parten del origen calculan las razones $\Delta C_{LI}/\Delta E$ y $\Delta C_{LS}/\Delta E$, que marcan los límites de sensibilidad del CEI. Si en cambio se tuviera también en cuenta la incertidumbre en la diferencia de efectividad de las intervenciones (ΔE_{LI} y ΔE_{LS}), la inseguridad se correspondería con el área del cuadrado representado en la figura 1B. Este ejemplo ilustra de una manera gráfica la subestimación que puede darse al utilizar únicamente los AS univariantes. No obstante, esto no significa que deban dejar de hacerse, ya que son un paso previo a los AS multivariantes, son más fácilmente comprensibles y permiten calcular cómo afecta cada variable a los resultados.

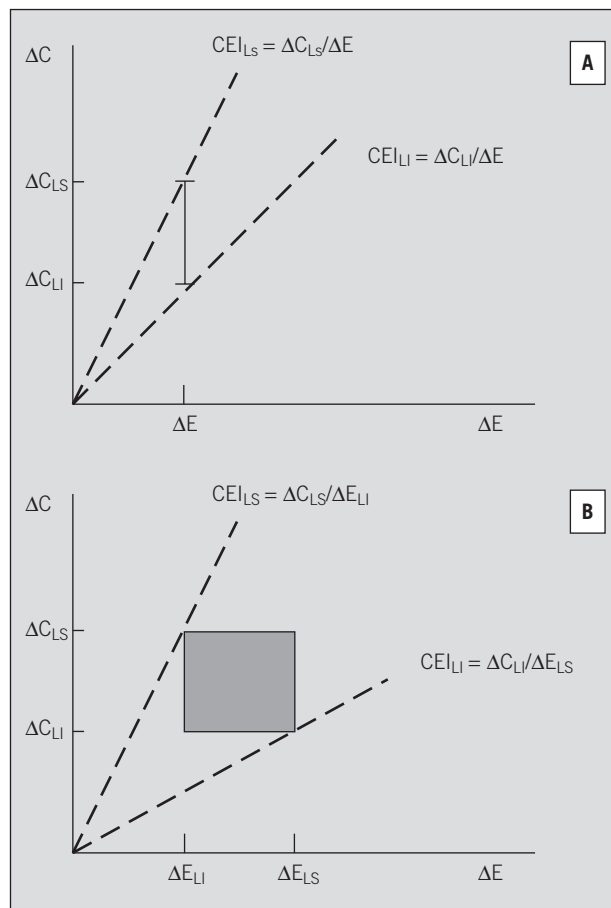


Fig. 1. Análisis de sensibilidad univariante (A) y multivariante (B). C: coste; E: efectividad; CEI: coste-efectividad incremental; LS: límite superior; LI: límite inferior; Δ : incremento. (Adaptada de Manning et al⁵.)

Análisis de sensibilidad de extremos

Es un primer abordaje del AS multivariante, para prever las situaciones extremas que podrían darse. Sin embargo, tiene el inconveniente de que es improbable que todos los factores más pesimistas o más optimistas se produzcan de manera simultánea⁴. Para resolver este problema se han propuesto los AS probabilísticos, como la simulación de Monte Carlo, que se revisa más adelante.

Análisis de sensibilidad umbral

Es especialmente útil cuando se trata de establecer el valor de un parámetro indeterminado, como el precio de un medicamento antes de su comercialización. Mediante esta técnica es posible determinar cuál debería ser el precio máximo de adquisición de un nuevo medicamento comparando su CEI con los de los tratamientos ya disponibles en el mercado⁴. En la figura 2 se expone un ejemplo teórico de AS umbral. Supongamos que se dispone de 2 tratamientos (A y B) de una enfermedad. El tratamiento B es el estándar y cura al 80% de los pacientes, con un CEI de 1.400 € por cada año de vida ajustado por calidad de vida ganado. El nuevo tratamiento A es más efectivo pero también más costoso que el B. Queremos saber a partir de qué tasa de curación del tratamiento A éste tendría un CEI menor que el tratamiento B. La respuesta es que el tratamiento A debería curar a más del 87,1% de los pacientes para ser más coste-efectivo que B.

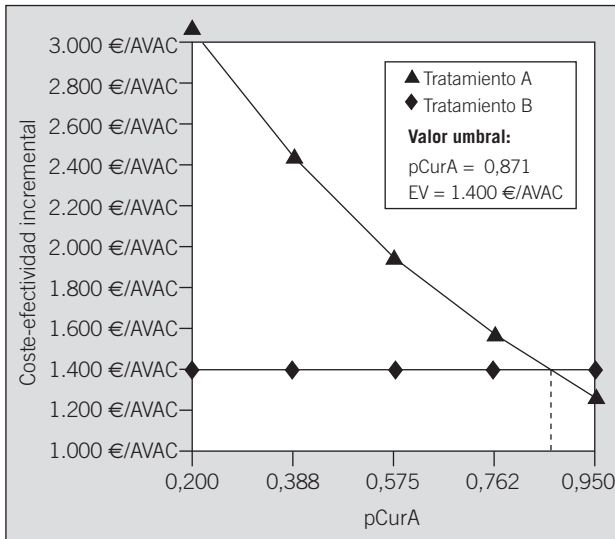


Fig. 2. Ejemplos de análisis de sensibilidad umbral y univariante, considerando que sólo es variable la probabilidad de curación con el tratamiento A. pCurA: probabilidad de curación con el tratamiento A; EV: valor umbral esperado del coste-efectividad incremental; AVAC: años de vida ajustados por calidad.

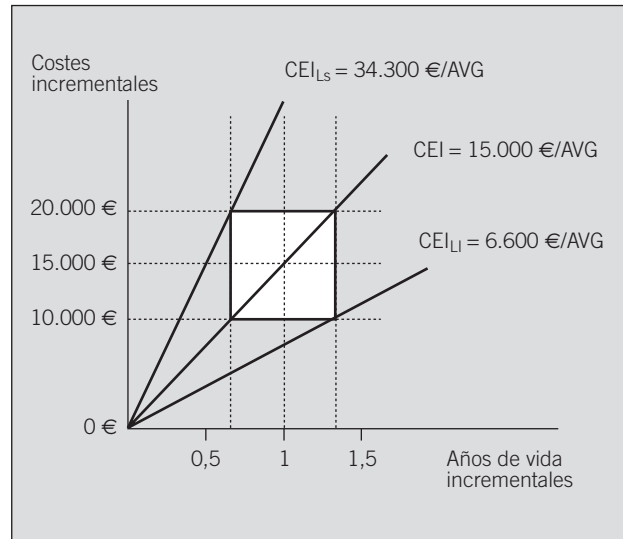


Fig. 3. Cuasi intervalos de confianza (confidence box) en el plano de coste-efectividad. CEI: coste-efectividad incremental; LS: límite superior; LI: límite inferior del intervalo de confianza; AVG: año de vida ganado. (Adaptada de Briggs⁵.)

Análisis estadístico de la incertidumbre

El plano coste-efectividad y el cálculo del CEI ya se han revisado en el tercer artículo de la serie⁹. El CEI es una razón media resultante de 2 variables (costes y efectos) con distribuciones normales en el caso de muestras grandes¹⁰ (véase la fórmula 1 del anexo). Conocer la distribución probabilística del cociente entre 2 variables aleatorias representa, desde la perspectiva estadística, un interesante reto teórico. Por este motivo, para el cálculo del intervalo de confianza (IC) del CEI se utilizan diversos métodos paramétricos (como los cuasi IC, la expansión de series de Taylor, las elipses de confianza o el método de Fieller) o los métodos de muestreo repetitivo (*bootstrap*) no paramétricos¹⁰. Otro enfoque del problema es la utilización de AS probabilísticos como la simulación de Monte Carlo⁵.

Intervalos de confianza del coste efectividad incremental

El término IC se emplea para definir un intervalo numérico, calculado para que contenga (generalmente con una cobertura del 95%) el valor verdadero del parámetro de interés. Si se consideran 2 parámetros simultáneamente, se habla de «elipse de confianza»^{4,5}.

Cuasi intervalos de confianza (Confidence box)

Se trata de un método paramétrico descrito por O'Brien et al y revisado por Briggs y Gray^{4,6,11}, que utiliza el plano coste-efectividad para estimar los límites del IC del CEI. En la figura 3 se representa un ejemplo teórico, obtenido a partir de los datos de la tabla 1⁶. La línea que une el origen con la intersección en el punto de las diferencias de costes y efectos tendría una pendiente equivalente al valor del CEI (15.000 € sería el coste de 1 año de vida ganado)⁴. ¿Cómo se calcularon los límites del IC del CEI (en el ejemplo 34.300 y 6.600 €)? O'Brien et al¹¹ emplean la técnica de los valores extremos para combinar por separado los límites opuestos de los IC de los costes y los efectos. Es decir, la combinación del límite superior del IC de la diferencia de costes y del límite inferior del IC de la diferencia de efectos en la razón del CEI proporciona su valor más alto (peor caso), mien-

tras que la combinación contraria da lugar al valor más pequeño (el mejor) (véase la fórmula 2 del anexo)^{4,6,10}.

Expansión de series de Taylor (método Delta)

Como la probabilidad de observar simultáneamente los valores extremos para costes y efectos es muy baja, se ha propuesto que el contorno del IC del plano coste-efectividad debería ser una superficie de forma elíptica^{4,6}. Para determinar la variancia de la razón de 2 variables aleatorias, se utiliza la aproximación de Taylor, mediante la covariancia entre el numerador (costes) y el denominador (efectos) del CEI, y asumiendo que ambas estimaciones se ajustan aproximadamente a una distribución normal^{4,10} (véase la fórmula 3 del anexo)^{10,11}.

Elipse de confianza (confidence ellipse)

Van Hout et al¹² proponen utilizar la función de densidad normal binaria para determinar el contorno elíptico en el plano coste-efectividad (véase la fórmula 4 del anexo)¹³. Una ventaja de este método sobre el anterior es que permite estimar la relación entre numerador (costes) y denominador (efectividad) que origina la forma elíptica de la región de confianza. En la figura 4 se muestran las diferentes amplitudes de las elipses de confianza del 95% según sea la covariancia entre las estimaciones del coste y del efecto: a) nula (independencia); b) negativa (-0,9), correspondiente a relación inversa, y c) positiva (+0,9)⁴ o de relación directa. En la

TABLA 1

Datos teóricos tomados como ejemplo para el cálculo de los límites del intervalo de confianza (IC) del coste-efectividad incrementado (CEI) representado en la figura 4

	Grupo control		Grupo control		Diferencia	
	Efecto	Coste	Efecto	Coste	Efecto	Coste
Media	10	40.000 €	11	55.000 €	1	15.000 €
DE	1,30	18.000 €	1,50	24.000 €	ND	ND
EE	0,13	1.800 €	0,15	2.400 €	0,20	3.000 €
CEI		15.000 €/AVG				

DE: desviación estándar; EE: error estándar; CEI: coste-efectividad incremental; ND: no disponible; AVG años de vida ganados. Adaptada de Briggs⁵.

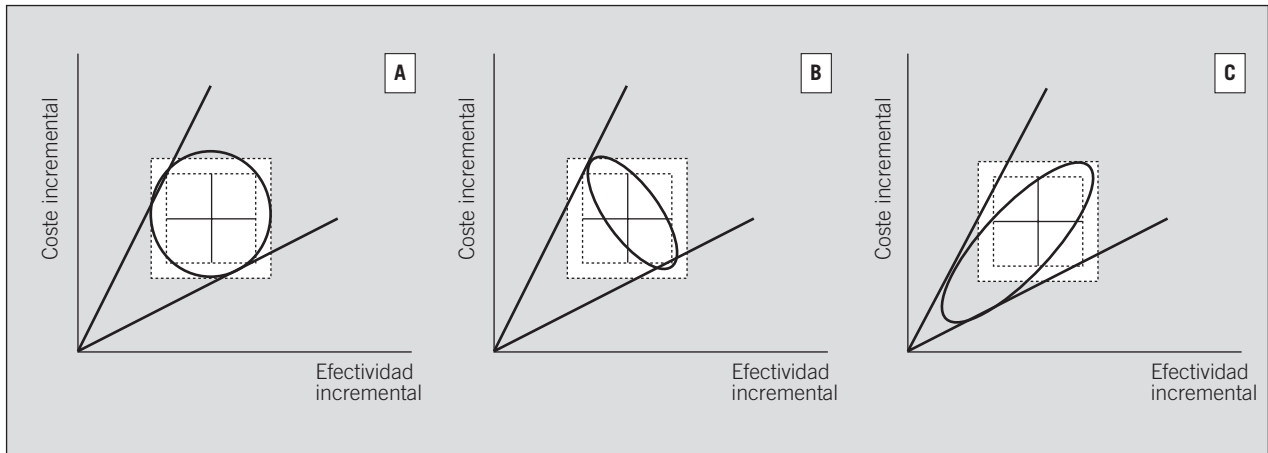


Fig. 4. Elipse de confianza en el caso de independencia entre el coste y el efecto incremental (A), en el caso de covariancia negativa entre coste y efecto (B) y cuando la covariancia es positiva (C). (Adaptada de Briggs⁴.)

figura 4C se muestra claramente la ventaja de este método, que puede reflejar la menor incertidumbre (las rectas son menos divergentes) asociada a la estimación del CEI, en el caso razonable de correlación positiva entre la estimación del coste y la de la efectividad.

Método de Fieller

El reto de encontrar la distribución exacta de un cociente entre 2 variables aleatorias de distribución normal lo resolvió Fieller al estudiar la distribución del estimador de la dosis con la que se obtiene el 50% de la eficacia, habitualmente denominada DE50^{10,14,15} (véase la fórmula 5 del anexo).

Método de muestreo repetitivo (bootstrap) no paramétrico

Los métodos paramétricos anteriores se basan en la premisa de que los estimadores siguen la distribución normal, suposición que puede ser falsa en algunos casos e inducir inferencias erróneas¹⁶. Una alternativa es la utilización de métodos de muestreo repetitivo (*bootstrap*) que no impongan ninguna asunción sobre la distribución del estimador del CEI y que consisten en estudiar empíricamente su comportamiento a lo largo de un elevado número de submuestras obtenidas mediante la eliminación de casos al azar¹⁶. Por ejemplo, supongamos que inicialmente se dispone de 2 grupos de pacientes (los controles, con un tamaño muestral n_c , y los que recibieron el tratamiento, con una muestra n_t) con unos costes (\bar{C}_c y \bar{C}_t) y unos efectos (\bar{E}_c y \bar{E}_t) determinados. El método de muestreo repetitivo consiste en los 3 pasos siguientes^{6,17}:

1. Se hace un remuestreo al azar en los pacientes del grupo control, pudiendo repetirse los pacientes, y se obtiene una muestra (*bootstrap*) para la que se recalculan los costes y los efectos medios (\bar{C}_c^* y \bar{E}_c^*).
2. Se hace lo mismo con los pacientes del grupo tratado, y se obtienen los nuevos costes y efectos medios (*bootstrap*) (\bar{C}_t^* y \bar{E}_t^*).
3. Se calcula el CEI en esta submuestra (*bootstrap*) con la fórmula habitual.

Este proceso en 3 pasos se repite un elevado número de veces, 1.000 como mínimo, y así se obtienen las submuestras (*bootstrap*) que permiten estimar la distribución del CEI en la pseudopoblación creada^{5,18}. En la figura 5 se expone un ejemplo del cálculo del IC de la media mediante el método de muestreo repetitivo (*bootstrap*)¹⁵.

Análisis de sensibilidad probabilísticos

El AS probabilístico también recurre a generar resultados muestrales pero, a diferencia del anterior, parte de la especificación de un modelo y de los valores de sus parámetros. Por ejemplo, las cadenas de Markov consideran que el paciente pasa de un estado de salud a otro con ciertas probabilidades de transición que deben estimarse. Luego se recurre a la simulación de Monte Carlo para generar muchas posibles muestras de ese modelo teórico. Si estas muestras son de las mismas características que la utilizada en el estudio, se puede observar así el grado de oscilación del estimador, en este caso el CEI^{5,7,19,20}.

Análisis de la incertidumbre: otros aspectos importantes

¿Cuándo debe hacerse un análisis de sensibilidad?

Los resultados del análisis básico (o «caso básico», como se conoce habitualmente) llevado a cabo en una EEIS deben someterse siempre a un AS, de acuerdo con la totalidad de las directrices publicadas para la realización de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias^{21,22}. A pesar de ser una recomendación estricta, en una revisión de la bibliografía médica que comprendió las evaluaciones económicas publicadas en el período de 1989 a 1993, se observó que el 41% de los estudios no incluyeron ningún tipo de AS²¹.

¿Cuál es el mejor método estadístico?

En otra revisión de los artículos publicados en 1992, se constató que el 38% de los estudios no utilizaron los AS adecuadamente⁸. Esto nos lleva a preguntarnos cuál es el método más adecuado de los revisados anteriormente. A este respecto, Polsky et al²³ evaluaron la idoneidad de 4 métodos estadísticos para el cálculo del IC del CEI en los ensayos clínicos aleatorizados: a) cuasi IC (*confidence box*); b) expansión de series de Taylor; c) muestreo repetitivo (*bootstrap*) no paramétrico, y d) método de Fieller. La adecuación de los IC obtenidos con cada método se evaluó mediante la simulación de Monte Carlo y se comprobó el efecto de diferentes distribuciones de costes y efectos y sus correlaciones con las distribuciones resultantes de los CEI. En este estudio, los métodos más fiables fueron el muestreo repetitivo (*bootstrap*) no paramétrico y el método de Fieller. Con las series de Taylor se observó una subestimación del límite superior de los IC²³. Debido a estos resultados, se re-

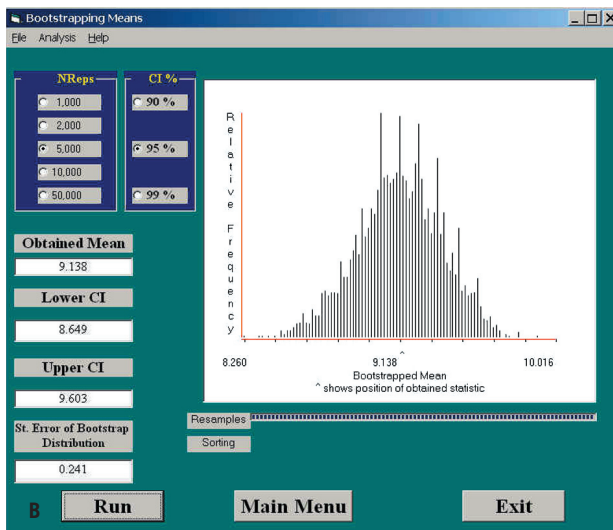
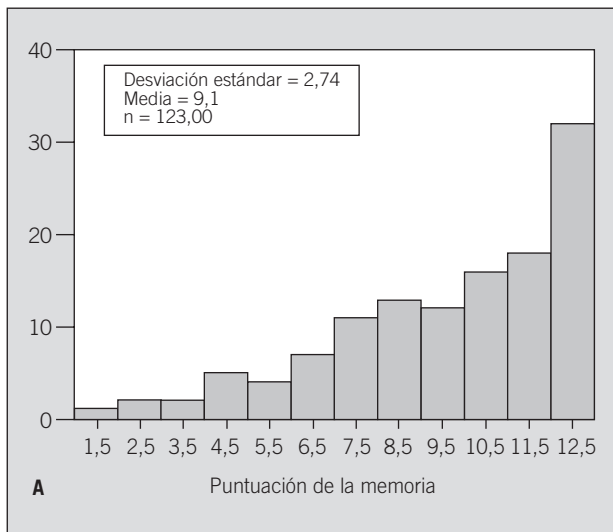


Fig. 5. Ejemplo de cálculo del intervalo de confianza de la media mediante el método de muestreo repetitivo (bootstrap). Resultados de la medición del estatus de memoria en 123 personas de 60 a 95 años de edad (A) e intervalo de confianza de la media obtenido después de 5.000 remuestreos (B). (Adaptada de Howell et al¹⁶.)

comienda utilizar los métodos de muestreo repetitivo (*bootstrap*) no paramétrico y de Fieller con preferencia sobre los métodos *confidence box* y de series de Taylor¹⁵.

El problema de los intervalos de confianza del coste-efectividad incremental negativo

Si una intervención sanitaria es más barata y más efectiva que otra, se dice que la «domina» y es, por tanto, el tratamiento de elección. En el plano coste-efectividad (que se describió en el tercer artículo de la serie)¹³, esto ocurre en los cuadrantes II y IV, con dominancia de la intervención nueva o de la antigua, respectivamente. Sin embargo, lo más habitual es que el CEI de las intervenciones sanitarias se encuentre en el cuadrante I, lo que significa que el nuevo tratamiento es más efectivo pero más costoso que el antiguo. Menos frecuente es que se encuentre en el cuadrante III (la nueva intervención es menos costosa y menos efectiva que la antigua)⁴.

Los cuadrantes II y IV del plano coste-efectividad generan CEI negativos, aunque su interpretación debería ser, como se dijo antes, absolutamente opuesta en ambos cuadrantes. Sin tener en cuenta el signo del numerador y del denominador es imposible saber si el CEI negativo corresponde al cuadrante II o al IV. Además, aunque la magnitud de los CEI negativos informa de la incertidumbre, el valor absoluto tiene un sentido diferente. Por ejemplo, si una intervención da lugar a un aumento de la supervivencia de 0,2 años y, a su vez, produce un ahorro de 1.000 €, tendrá un CEI de 1.000/0,2 igual a -5.000 € por cada año de vida ganado. En cambio, si un tratamiento alternativo produjera un aumento de la supervivencia de 2,5 años, con el mismo ahorro, sería el tratamiento de elección, pero curiosamente tendría un CEI de -5.000/2,5 igual a -400 €, valor que es menor a pesar de ser más coste-efectivo que el anterior^{4,13,24}. Obenchain y Sacristán²⁵ han defendido que la magnitud del IC negativo puede ser de utilidad para definir el grado de dispersión de la distribución del CEI (límites más amplios, incluso si son negativos, indicarían mayor dispersión). Por tanto, la amplitud de los ángulos de los IC en el plano coste-efectividad ayudaría a identificar la opción más favorable. No obstante, la recomendación general para los IC negativos es informar de la dominancia más que de la magnitud de los límites del IC del CEI¹².

El reto de la toma de decisiones

El IC puede ser un instrumento útil a la hora de decidir sobre la introducción de una nueva intervención sanitaria. El responsable de la decisión puede tener claro cuál es el máximo CEI aceptable en su ámbito y compararlo con el IC de la nueva intervención. Si su CEI aceptable cae fuera del IC, esto puede ser de gran ayuda para la decisión. Pero el problema surge cuando el CEI aceptable está dentro del IC, ya que se sabe que son más verosímiles los valores centrales del IC, pero este aspecto no está cuantificado en la presentación habitual de los IC^{4,13,24}. Los planteamientos bayesianos²⁶ sí cuantifican esta probabilidad y, además, permiten introducir en el modelo de decisión tanto el conocimiento sobre el tema que sea externo a los datos analizados como la función de pérdida que represente para los elementos de coste y de eficacia considerados. Spiegelhalter et al²⁷ ofrecen una clara exposición de las ventajas de su uso y de su interpretación en el entorno de las decisiones sanitarias.

Curvas de aceptabilidad de coste-efectividad

Van Hout et al¹² han descrito una alternativa más flexible que los IC para representar la incertidumbre del CEI. Regresando a la figura 3, supongamos que el decisor sanitario está dispuesto a adoptar la nueva intervención con un CEI máximo de 15.000 € por año de vida ganado. Por tanto, el área de aceptación comprendería el área a la derecha del vector con ese valor, en los cuadrantes I, II y III (fig. 6A). La variación del CEI de aceptabilidad hacia su derecha generaría una curva, denominada «curva de aceptabilidad», como la representada en la figura 6B^{4,6,15}, en cuyo eje vertical se representan los valores de p (unilateral) para la diferencia de costes y en el eje horizontal los valores del CEI. La curva tiende a 1-p y, como puede observarse, el valor medio del CEI (15.000 €/año de vida ganado) corresponde a una probabilidad de 0,5 (50%). En el ejemplo de la figura 6B, para calcular el IC del CEI se excluiría el 10% de probabilidad en los 2 extremos del eje vertical porque no comprenden los valores de la curva, motivo por el cual no puede definirse el IC del 95% (éste es un problema del método). Sí podría estimarse el IC del 80% del ICE, que estaría entre los 2.000 y los 72.000 €/año de vida ganado⁶.

El beneficio neto sanitario (net health benefit) como alternativa a los problemas de los intervalos de confianza

La regla de decisión habitual en la EEIS consiste en aceptar o incorporar la nueva intervención si su CEI es menor que un valor «umbral» previamente establecido (denominado CEI_U). Sin embargo, como hemos visto antes, con este enfoque existen numerosas dificultades estadísticas para el cálculo de los IC. El beneficio neto sanitario (BNS) es un estadístico más fácil de utilizar, que conserva las propiedades del CEI y además constituye una solución alternativa al problema de la indefinición de los IC del 95% del CEI que acabamos de ver en las curvas de aceptabilidad^{6,15,25} (véase la fórmula 6 del anexo).

Suponiendo que se dispusiera de los resultados que figuran en la tabla 2, que indican que un nuevo tratamiento (A) es más eficaz pero también más costoso que un tratamiento antiguo (B), el CEI resultante sería de 4.000 € por unidad de efectividad. El nuevo tratamiento se incluiría en la prestación sanitaria si considerásemos, por ejemplo, que en nuestro ámbito es aceptable un tratamiento con un CEI de 50.000 € o menor.

Mediante el enfoque del BNS, obtendríamos los siguientes resultados:

$$BNS = \Delta E - \Delta C / CEIU = 1,25 - 5.000 \text{ €} / 50.000 \text{ €} = 1,15$$

Dado que es un BNS mayor de 0 y el IC vale (0,01-2,29), en principio se decidiría incluir el nuevo tratamiento en la prestación sanitaria.

Conclusión

La incertidumbre afecta al proceso de decisión inherente a cualquier EEIS y son muchas las causas que la pueden alimentar. De la fiabilidad y validez de la información empleada en el análisis de la evaluación dependen la credibilidad de sus resultados. La propia variabilidad natural de la información utilizada en los análisis como, por ejemplo, la relacionada con los costes sanitarios cuestiona y dificulta la estimación precisa y generalizable de la relación real entre el coste y la efectividad de las intervenciones.

Este artículo se ha centrado en el análisis coste-efectividad y en las diferentes opciones que el analista tiene para cuantificar el efecto de la incertidumbre en los datos manejados sobre los resultados del análisis básico de dicha información. El análisis de sensibilidad, univariante o multivariante, es probablemente la aproximación más intuitiva al problema de la incertidumbre; los diversos procedimientos disponibles se basan simplemente en la modificación de los valores empleados en el análisis inicial, para valorar cómo estos cambios afectan el resultado inicialmente obtenido. Cuando se dispone de información individual en una evaluación económica, por ejemplo, cuando el análisis coste-efectividad se desarrolla en el marco de un ensayo clínico, el uso

TABLA 2

Resultados teóricos tomados como ejemplo para el cálculo del beneficio neto sanitario (net health benefit).

Véase el texto

	Efecto	Costes
Tratamiento A (nuevo) (n = 100)	10,00	10.000 €
Tratamiento B (antiguo) (n = 100)	8,75	5.000 €
Diferencia	$\Delta E = 1,25$	$\Delta = 5.000 \text{ €}$
Variación	$S_{\Delta E}^2 = 0,6$	$S_{\Delta C}^2 = 90.000 \text{ €}$
Covariancia	$S_{\Delta E, \Delta C}^2 = 200$	

ΔE : diferencia de efectos; ΔC : diferencia de costes; $S_{\Delta E}^2$: variancia muestral de ΔE ; $S_{\Delta C}^2$: variancia muestral de ΔC .

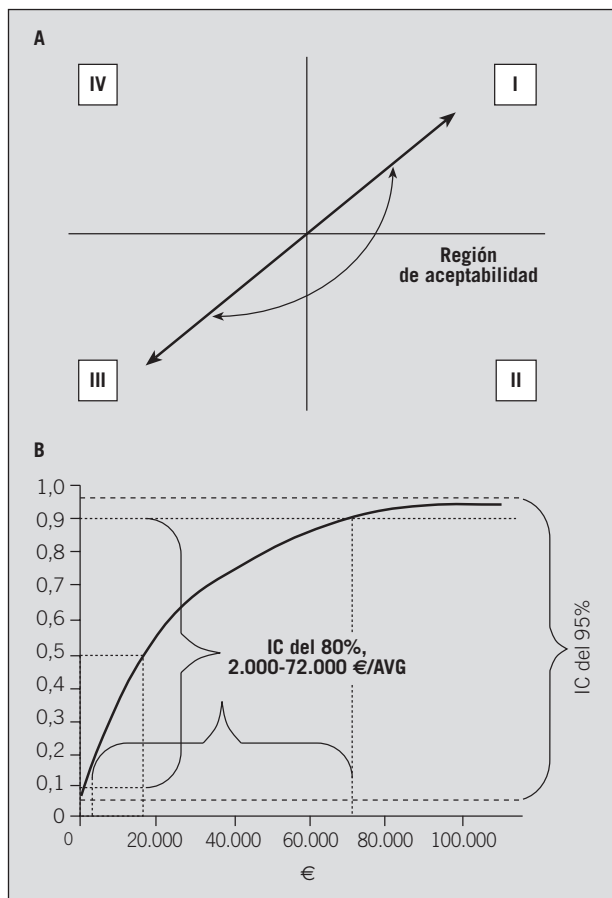


Fig. 6. Región (A) y curva (B) de aceptabilidad del coste-efectividad incremental. IC: intervalo de confianza; AVG: año de vida ganado. (Adaptada de Briggs⁶.)

de IC puede ser la solución más adecuada para ilustrar el grado de incertidumbre de los resultados obtenidos. La simulación de Monte Carlo, el método de Fieller y el muestreo repetitivo (*bootstrap*) no paramétrico proporcionan las estimaciones más precisas de la variabilidad debida a la incertidumbre de los datos. Cuando la incertidumbre cubra múltiples cuadrantes del plano coste-efectividad, las estrategias de análisis del beneficio neto o de las curvas de aceptabilidad serán las formas más convenientes de afrontarla.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Economics and Development Resource Center. Sensitivity analysis. En: Handbook for the economic analysis of health sector projects. Philippines: Asian Development Bank, August 2000. Disponible en: http://www.adb.org/Documents/Handbooks/Health_Sector_Projects/Chap_07.pdf
2. Paté-Cornell E. Risk and uncertainty analysis in government safety decisions [consultado 06/2003]. Disponible en: <http://www.ce.ncsu.edu/risk/pdf/pate.pdf>.
3. Koelle HH. Sensitivity analysis of assumptions determining size and cost of lunar base installations. IRL Mitt. 354 (2001) (7.7.2001). Technical University of Berlin. Institute of Aeronautics and Astronautics. Disponible en: <http://vulcain.fb12.tu-berlin.de/Raumfahrtzeugtechnik/IRL-Mitteilungen/Archive/IRL354.pdf>.
4. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. Health Technol Assess 1999;3:1-134.
5. Manning WG, Fryback DG, Weinstein MC. Reflecting uncertainty in cost-effectiveness analysis. En: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996; p. 247-75.
6. Briggs AH. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. En: Drummond M, McGuire A, editors. Economic evaluation in health care. Merging theory with practice. New York Oxford University Press, 2001; p. 172-213.

7. Kielhorn A, Graf von der Schulenburg JM. The health economics handbook. Cholewy Oak Lane: Adis International, 2000.
8. Briggs A, Sculpher M. Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies. Health Econ 1995;4:355-71.
9. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J, por el grupo ECOMED. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc) 2004;122:505-10.
10. Peis F. Aspectos estadísticos en el diseño, elaboración y análisis en los estudios de farmacoeconomía e investigación de resultados en salud. En: Domínguez-Gil A, Soto J, coordinadores. Farmacoeconomía e investigación de resultados en la salud: principios y práctica. Situación actual y perspectivas futuras en España. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia, 2002; p. 337-58.
11. O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, William A. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in healthcare. Med Care 1994;32:150-63.
12. Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. Health Econ 1994;3:309-19.
13. Briggs A, Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. Health Econ 1998;7:723-40.
14. 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.
15. Glick HA, Briggs AH, Polsky D. Quantifying stochastic uncertainty and presenting results of cost-effectiveness analyses. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2001;1:89-100.
16. Howell DC. Resampling statistics: randomization and the bootstrap. University of Vermont. Disponible en: <http://www.uvm.edu/~dhowell/StatPages/Resampling/Resampling.html>
17. Carpenter J, Bithell J. Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practice guide for medical statisticians. Statist Med 2000;19: 1141-1164.
18. Heysse JF, Cook JR, Carides GW. Statistical considerations in analysis health care resource utilization and cost data. En: Drummond M, McGuire A, editors. Economic evaluation in health care. Merging theory with practice. New York: Oxford University Press, 2001; p. 172-213.
19. Critchfield GC, Willard KE. Probabilistic analysis of decision trees using Monte Carlo simulation. Med Decis Making 1986;6:85-92.
20. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. Med Decis Making 1985;5:157-77.
21. Agro KE, Bradley CA, Mittmann N, Iskedjian M, Ilersich AL, Einarson TR. Sensitivity analysis in health economic and pharmacoeconomic studies. An appraisal of the literature. Pharmacoeconomics 1997;11:75-88.
22. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions. BMJ 1999;319:635-8.
23. Polsky D, Glick HA, Willke R, Schulman K. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. Health Econ 1997;7:243-52.
24. Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. Med Decis Making 1998;18(Suppl):68-80.
25. Obenchain RL, Sacristán JA. The negative side of cost-effectiveness analysis (carta). JAMA 1997;277:1932.
26. Eddy DM, Hasselblad V, Schachter RD. Meta-analysis by the confidence profile method: the statistical synthesis of evidence. Boston: Academic Press, 1992.
27. Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR, Abrams KR. Methods in health service research: an introduction to Bayesian methods in health technology assessment. BMJ 1999;319:508-12.

ANEXO

Fórmulas

1. Coste-efectividad incremental (CEI)

Si se compara un nuevo tratamiento A con el tratamiento estandar B de una determinada enfermedad, el CEI se puede estimar con la fórmula siguiente:

$$CEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

siendo C_A y C_B los costes medios, E_A y E_B los efectos medios de los tratamientos comparados y ΔC y ΔE las diferencias de los valores promedio de los costes y efectos.

2. Cuasi intervalos de confianza (IC; confidence box)

Los límites superior e inferior del IC al $(1-\alpha)$ 100% del CEI se calculan mediante la fórmula siguiente, que comprende la probabilidad de que no se produzca un error de tipo 1 (o error α), es decir $1-\alpha$, esto es, la probabilidad de que la verdadera diferencia de costes o efectos esté comprendida en el IC estimado^{4,6,10}.

$$(1 - \alpha)IC: (\Delta C_{LS} / \Delta E_{LP}, \Delta C_{LI} / \Delta E_{LS})$$

siendo ΔC y ΔE las diferencias de los valores promedio de los costes y los efectos de los tratamientos comparados, y LS y LI los límites superior e inferior de los IC de dichas diferencias, que se calculan a su vez mediante los métodos paramétricos habituales⁷.

3. Expansión de series de Taylor (método Delta)

La fórmula para calcular los IC del CEI es la siguiente^{10,11}:

$$IC \text{ del } 95\% = Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\text{var}(CEI)}$$

Donde $Z_{1-\alpha/2}$ es el valor crítico de la distribución normal estándar para un valor $\alpha = 0,05$.

4. Elipse de confianza (confidence ellipse)

$$f(\Delta E, \Delta C) = \frac{1}{2\pi\sigma_{\Delta C}\sigma_{\Delta E}\sqrt{1-\rho^2}} \exp(Q)$$

siendo ρ la correlación entre ΔC y ΔE y definiéndose Q como:

$$Q = -\frac{1}{2(1-\rho^2)} \left[\frac{(\mu_{\Delta C} - \Delta C)^2}{\sigma_{\Delta C}^2} + \frac{(\mu_{\Delta E} - \Delta E)^2}{\sigma_{\Delta E}^2} + \frac{2\rho(\mu_{\Delta C} - \Delta C)(\mu_{\Delta E} - \Delta E)}{\sigma_{\Delta C}\sigma_{\Delta E}} \right]$$

5. Método de Fieller

El IC del CEI se estima conforme a la siguiente fórmula^{14,16}:

$$IC \text{ del } 95\% = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

siendo $a = \Delta E^2 - z_{\alpha/2}^2 s_{\Delta E}^2$; $b = -2(\Delta C \Delta E - z_{\alpha/2}^2 \rho S_{\Delta E} S_{\Delta C})$ y

$c = \Delta C^2 - z_{\alpha/2}^2 s_{\Delta C}^2$; $s_{\Delta C}^2$ y $s_{\Delta E}^2$ son las variancias estimadas de ΔC y ΔE ; ρ equivale al coeficiente de correlación de Pearson estimado entre ΔC y ΔE , y $z_{\alpha/2}$ es el valor crítico de la distribución normal.

6. Beneficio neto sanitario (BNS)

El valor medio del BNS equivale a la fórmula siguiente:

$$\overline{BNS} = \Delta E - \Delta C/CEI_U$$

Por tanto, la nueva intervención sanitaria se adoptaría si $BNS > 0$, y el IC del 95% se calculara de la manera siguiente:

$$\overline{BNS} \pm 1,96 [S_{\Delta E}^2 + 1/R^2 S_{\Delta C}^2 - 2/RS^2_{\Delta E, \Delta C}]/n^{0.5}$$

siendo $S_{\Delta E}^2$ la variancia muestral de ΔE , $S_{\Delta C}^2$ la variancia muestral de ΔC y $S_{\Delta E, \Delta C}^2$ la covariancia de ΔE y ΔC ; n es el tamaño de la muestra de pacientes.