

Artículo original

InnovaSEC en acción: coste-efectividad de Barostim para el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria en España



Marcelo Soto^{a,*}, Laura Sampietro-Colom^b, Joan Sagarra^c y Josep Brugada-Terradellas^c

^aFundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Barcelona, España

^bUnidad de Evaluación de Innovaciones y Nuevas Tecnologías, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^cInstitut Clínic del Tòrax (ICT), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 13 de octubre de 2015

Aceptado el 11 de noviembre de 2015

On-line el 19 de febrero de 2016

Palabras clave:

Coste-efectividad

Hipertensión refractaria

Infarto de miocardio

Accidente cerebrovascular

RESUMEN

Introducción y objetivos: En España, el 0,3% de los pacientes hipertensos son refractarios al tratamiento convencional. Las complicaciones derivadas de un control deficiente se traducen en mala calidad de vida para el paciente y un coste importante para el sistema sanitario. Barostim es un dispositivo implantable que busca reducir la presión arterial de estos pacientes. El objetivo del presente estudio es analizar el coste-efectividad de Barostim comparado con terapia farmacológica en pacientes hipertensos refractarios al tratamiento convencional (al menos tres fármacos antihipertensivos, siendo uno de ellos un diurético).

Métodos: Modelo de Markov adaptado a la epidemiología de la población española que simula la historia natural de una cohorte de pacientes con hipertensión arterial refractaria a lo largo de su vida. Los datos sobre efectividad de los tratamientos se obtuvieron de la literatura y los de costes, de bases de datos administrativas hospitalarias y de fuentes oficiales. Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

Resultados: Barostim redujo los eventos clínicos asociados a la hipertensión y aumentó en 0,78 el número de años de vida ajustados por calidad. El cociente de coste-efectividad incremental para una cohorte de varones alcanzó los 68.726 euros por año de vida ajustado por calidad. Uno de los principales elementos que encarece la tecnología es el coste del recambio de la batería. Los resultados fueron robustos.

Conclusiones: Barostim no es una estrategia coste-efectiva para el tratamiento de la hipertensión refractaria en España. Reducciones futuras en el precio de la batería mejorarían su cociente de coste-efectividad.

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

InnovaSEC in Action: Cost-effectiveness of Barostim in the Treatment of Refractory Hypertension in Spain

ABSTRACT

Keywords:

Cost-effectiveness

Refractory hypertension

Myocardial infarction

Cerebrovascular accident

Introduction and objectives: In Spain, 0.3% of patients with hypertension are refractory to conventional treatment. The complications resulting from deficient control of this condition can lead to poor quality of life for the patient and considerable health care costs. Barostim is an implantable device designed to lower blood pressure in these patients. The aim of this study was to analyze the cost-effectiveness of Barostim compared with drug therapy in hypertensive patients refractory to conventional treatment (at least 3 antihypertensive drugs, including 1 diuretic agent).

Methods: We used a Markov model adapted to the epidemiology of the Spanish population to simulate the natural history of a cohort of patients with refractory hypertension over their lifetime. Data on the effectiveness of the treatments studied were obtained from the literature, and data on costs were taken from hospital administrative databases and official sources. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were conducted.

Results: Barostim increased the number of quality-adjusted life years by 0.78 and reduced the number of hypertension-associated clinical events. The incremental cost-effectiveness ratio in a cohort of men reached 68 726 euros per year of quality-adjusted life. One of the main elements that makes this technology costly is the need for battery replacement. The results were robust.

Conclusions: Barostim is not a cost-effective strategy for the treatment of refractory hypertension in Spain. The cost-effectiveness ratio could be improved by future reductions in the cost of the battery.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia: Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Roselló 149-153, 08036 Barcelona, España.
Correo electrónico: soto@clinic.ub.es (M. Soto).

Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular
 AVAC: año de vida ajustado por calidad
 IAM: infarto agudo de miocardio
 PAS: presión arterial sistólica
 RCEI: razón de coste-efectividad incremental

INTRODUCCIÓN

La innovación en el sector salud es clave para el progreso científico, asistencial y empresarial. No obstante, las nuevas tecnologías médicas deberían suponer un alto valor añadido respecto a la práctica clínica habitual. Es por ello que la Sociedad Española de Cardiología (SEC) ha impulsado InnovaSEC como iniciativa estratégica para analizar el valor de nuevas tecnologías que quieren ser introducidas en el contexto sanitario español¹. La primera nueva tecnología evaluada bajo el paraguas de InnovaSEC es el producto sanitario Barostim.

Barostim (CVRx Inc., Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos) es un producto sanitario implantable que reduce la presión sanguínea mediante estimulación eléctrica de los barorreceptores carotídeos. Está indicado como tratamiento de segunda línea para pacientes hipertensos con resistencia al tratamiento médico convencional (definida como presión arterial sistólica [PAS] \geq 140 mmHg pese a al menos tres tratamientos farmacológicos antihipertensivos, entre ellos un diurético). La hipertensión refractaria al tratamiento afecta en España al 0,3% de los pacientes con hipertensión arterial². Considerando que la prevalencia de hipertensión arterial entre la población mayor de 30 años en España está alrededor del 30%³, habría aproximadamente 29.000 pacientes con hipertensión arterial refractaria al tratamiento farmacológico en España.

Se considera la estimulación de los barorreceptores carotídeos como una posible opción terapéutica para la hipertensión arterial refractaria al tratamiento farmacológico en las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología⁴. A su vez, la indicación de Barostim para pacientes hipertensos refractarios al tratamiento convencional se ha mostrado coste-efectiva para la población alemana (razón de coste-efectividad, 7.797 euros/año de vida ajustado por calidad [AVAC])⁵. No obstante, el perfil epidemiológico de la población española y los costes del tratamiento de la hipertensión y sus complicaciones difieren de los registrados en los países del norte de Europa. Ambas variables pueden impactar considerablemente en el coste-efectividad de esta tecnología en España.

El objetivo de este estudio es analizar el coste-efectividad de Barostim como tratamiento de segunda línea para pacientes hipertensos (PAS \geq 140 mmHg) adultos, comparado con el tratamiento de estos pacientes con una pauta farmacológica adecuada (al menos tres fármacos antihipertensivos, entre ellos un diurético) en la población española, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

MÉTODOS

Diseño

Se llevó a cabo un análisis de coste-efectividad utilizando un modelo de Markov⁶. En el modelo, los pacientes comienzan en un estado hipertensivo refractario a terapia farmacológica y con el tiempo pueden progresar hacia diversos estados de salud (figura 1). El tiempo se representa como ciclos fijos de 1 mes de duración hasta el final de la vida del paciente. La probabilidad de transición hacia un nuevo estado depende de las características iniciales y posteriores de los pacientes, su estado de salud y el tratamiento recibido. Cada estado de salud tiene asociados distintos niveles de calidad de vida y costes. El modelo se basó

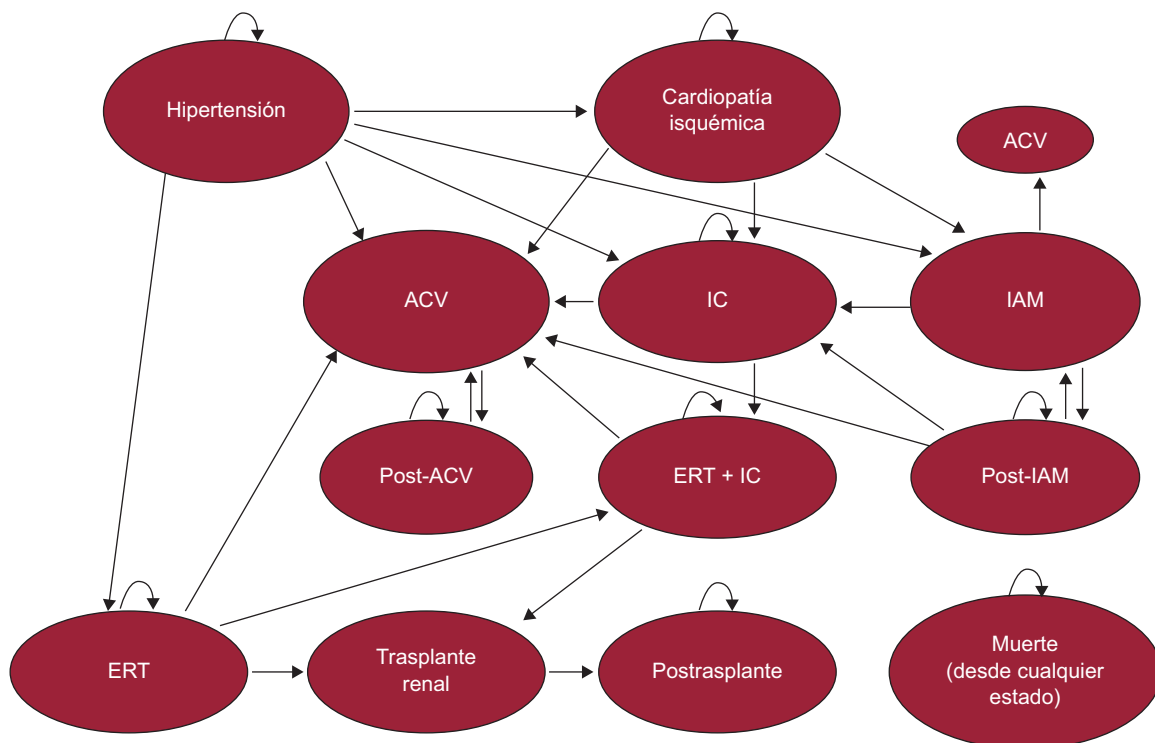


Figura 1. Modelo de Markov para pacientes hipertensos refractarios al tratamiento farmacológico. ACV: accidente cerebrovascular; ERT: enfermedad renal terminal; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca.

en un estudio ya realizado en población alemana⁵, que se adaptó al entorno español tanto en sus características epidemiológicas como sus costes sanitarios.

Los estados de salud considerados en el modelo son: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad renal terminal o muerte. Los IAM y ACV se representaron como estados de un ciclo de duración. En el ciclo inmediatamente posterior a un IAM o ACV, los pacientes pueden transitar hacia uno de los estados descritos anteriormente (incluida la muerte) o pueden progresar hacia un estado post-IAM o post-ACV. Los pacientes que se encuentran en un estado post-IAM pueden tener ACV, insuficiencia cardiaca o IAM recurrente o morir. Los pacientes en post-ACV solo pueden presentar un ACV recurrente o morir. Finalmente, aquellos en enfermedad renal terminal pueden recibir un trasplante de riñón y, si sobreviven, transitan hacia un estado postrasplante.

El análisis compara la terapia farmacológica frente al implante de Barostim más terapia farmacológica. Se supuso que los pacientes reciben una combinación de diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II. Esta combinación sigue las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología⁴. Se supuso que el tratamiento farmacológico se interrumpe en caso de que ocurra alguno de los eventos adversos del modelo.

Como medidas de efectividad clínica se estimó la frecuencia de eventos adversos a lo largo de la vida de los individuos, años de vida sin ajustar por calidad y AVAC⁷. En cuanto a los costes, se consideraron los costes directos sanitarios y los costes indirectos.

Finalmente, se evaluó la razón de coste-efectividad incremental (RCEI)⁸.

El caso base del modelo supone un paciente varón con edad inicial de 55 años, PAS de 170 mmHg, colesterol total de 190 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad de 35 mg/dl y ritmo cardiaco de 79 lpm, no fumador, diabético, sin antecedentes de cardiopatía isquémica y sin hipertrofia ventricular izquierda (tabla 1 del material suplementario). La tasa de descuento utilizada fue del 3% anual⁹. El modelo también se estimó para una cohorte femenina con los mismos valores basales que la masculina. Las estimaciones se llevaron a cabo con el programa Stata 13.1 (StataCorp; College Station, Texas, Estados Unidos).

Probabilidades de transición entre estados de salud

Se utilizaron las ecuaciones de Framingham adaptadas a la población española para estimar el riesgo de cardiopatía isquémica e IAM (REGICOR [Registre Gironí del Cor]¹⁰) y el riesgo de ACV (FRESCO¹¹). Para la estimación del riesgo de insuficiencia cardiaca, se utilizó la ecuación original del proyecto de Framingham¹², ya que se no se encontraron ecuaciones adaptadas a la población española. La probabilidad de ocurrencia de cada uno de estos eventos se reestimó en cada ciclo, lo que permitió tomar en cuenta el aumento del riesgo asociado al envejecimiento. La estimación de riesgo de enfermedad renal terminal se obtuvo del estudio de Hsu et al¹³.

Se presumió que las probabilidades de ocurrencia de un nuevo evento en pacientes que ya han presentado alguno de los eventos del modelo son independientes del nivel de presión arterial y se calcularon a partir de riesgos relativos o probabilidades publicados¹⁴⁻²⁸ (tabla 1). Por otro lado, se supuso que un 40%

Tabla 1
Datos clínicos y probabilidades de transición

Parámetro	Valor caso base	Fuente	Valores ASD	Distribución ASP ^a
Riesgo relativo de IAM de pacientes con CI	1,78	Zanchetti et al ¹⁴	1,29-2,06	Gamma (1,78 ± 0,19)
Riesgo relativo de ACV de pacientes con CI	1,71	Zanchetti et al ¹⁴	1,30-2,25	Gamma (1,71 ± 0,24)
Riesgo relativo de muerte de pacientes con CI	1,56	Zanchetti et al ¹⁴	1,29-1,88	Gamma (1,56 ± 0,15)
Probabilidad de ACV en 5 años de pacientes con IC	0,0474	Witt et al ²²	0,0456-0,0492	Beta (0,0474 ± 0,0009)
Probabilidad de ERT en 6 meses de pacientes con IC	0,0333	De Silva et al ²⁰	—	—
Riesgo relativo de muerte de pacientes con IC	4,01	Arnold et al ¹⁹	3,42-4,71	Gamma (4,01 ± 0,32)
Probabilidad de IC en los 30 días después de IAM	0,192	Velagaleti et al ²⁴	—	—
Probabilidad de ACV en los 30 días después de IAM	0,0122	Witt et al ²¹	—	—
Probabilidad de muerte en los 30 días después de IAM	0,158	Krumholz et al ²⁵	0,106-0,216	Beta (0,158 ± 0,017)
Probabilidad de IC después de 30 días y hasta 5 años después de IAM	0,146	Velagaleti et al ²⁴	—	—
Tasa de reincidencia de IAM en el primer año	0,0265	Nakatani et al ²⁷	—	—
Probabilidad de ACV después de 30 días y hasta 1 año después de IAM	0,0092	Witt et al ²¹	—	—
Riesgo relativo de muerte más de 30 días después de IAM	3,2	Rosengren et al ¹⁷	2,67-3,83	Gamma (3,2 ± 0,29)
Probabilidad de muerte en los 30 días después de ACV	0,19	Dennis et al ¹⁵	0,162-0,223	Beta (0,19 ± 0,015)
Tasa de reincidencia de ACV en los 2,5 años siguientes	0,0956	Ovbiagele et al ²⁶	0,087-0,105	Beta (0,0956 ± 0,0044)
Riesgo relativo de muerte después de 30 días y hasta 6 años tras ACV	2,3	Dennis et al ¹⁵	2,0-2,7	Gamma (2,3 ± 0,175)
Incidencia mensual de ACV en personas en diálisis	0,004	Murray et al ²⁸	—	—
Probabilidad anual de IC de personas en diálisis	0,07	Harnett et al ¹⁶	—	—
Riesgo relativo de muerte de pacientes en diálisis	6	Villar et al ²³	5,4-6,8	Gamma (6 ± 0,35)
Probabilidad anual de trasplante renal de pacientes en diálisis	0,4	Basado en Twose et al ²⁹	—	—
Riesgo relativo de muerte en los 30 días después de trasplante renal, en comparación con ERT	2,91	Rabbat et al ¹⁸	—	—
Riesgo relativo de muerte tras 1 año del trasplante renal, en comparación con ERT	0,25	Rabbat et al ¹⁸	—	—
Probabilidad anual de crisis hipertensiva	0,06	Bisognano et al ³⁰	0,035-0,096	Beta (0,06 ± 0,015)

ACV: accidente cerebrovascular; ASD: análisis de sensibilidad determinístico; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; CI: cardiopatía isquémica; ERT: enfermedad renal terminal; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca.

^a Media ± desviación estándar.

Tabla 2
Utilidades según estados de salud

Estado	Valor	Fuente	Distribución ASP
Hipertensión	0,98	Stein et al ³⁷	Uniforme (0,97-0,98)
CI ^a	0,75	Longworth et al ³²	Uniforme (0,68-0,82)
IC	0,60	Calvert et al ³³	Utilidad CI -0,15
IAM	0,54	Lacey et al ³⁴	Utilidad CI -0,21
Post-IAM ^b	0,69	Lacey et al ³⁴	Utilidad CI -0,06
ACV	0,31	Pickard et al ³⁵	Utilidad CI -0,44
Post-ACV	0,61	Pickard et al ³⁵	Utilidad CI -0,14
ERT	0,44	Parra Moncasi et al ³⁹	Utilidad CI -0,31
ERT + IC	0,40	Supuesto basado en Parra Moncasi et al ³⁹	Utilidad CI -0,35
Trasplante renal	0,13	Supuesto basado en Borisenko et al ⁵	Utilidad CI -0,62
Posttrasplante renal	0,71	Parra Moncasi et al ³⁹	Utilidad CI -0,04
Muerte	0,00	Supuesto	-

ACV: accidente cerebrovascular; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; CI: cardiopatía isquémica; ERT: enfermedad renal terminal; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca.

^a Angina (clase funcional I de la *Canadian Cardiovascular Society*).

^b A los 3 meses del episodio agudo.

de los pacientes en diálisis reciben un trasplante renal anualmente²⁹. Otro supuesto fue que los pacientes pueden experimentar una crisis hipertensiva sin que pasen a otro estado³⁰.

El riesgo de muerte según edad de los pacientes que no presentan ningún evento se obtuvo de las tablas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística³¹. Dicho riesgo se calculó como la diferencia entre la mortalidad por todas las causas y la mortalidad por las causas consideradas en el modelo.

Utilidades

Los niveles de utilidad asociados a cada estado de salud provienen de la literatura^{5,32-36} (tabla 2). La utilidad en el estado hipertensivo se obtuvo de Stein et al³⁷.

Costes directos

Los costes directos sanitarios provienen del Hospital Clínic de Barcelona y se calcularon como el coste promedio de los episodios

ocurridos durante el año 2012 (tabla 3). Los costes para post-IAM, post-ACV y enfermedad renal terminal provienen de la literatura médica³⁸⁻⁴⁰, actualizados a precios de 2012.

Se supuso que el implante de Barostim y el remplazo de la batería tienen el mismo coste que el asociado a la cirugía de marcapasos. El fabricante proporcionó los costes del dispositivo Barostim. Los costes del tratamiento farmacológico provienen del *Vademécum*⁴¹.

Costes indirectos

Se computó el porcentaje de reducción en productividad causada por la discapacidad laboral o muerte como igual a 1 menos nivel de utilidad (tabla 2 del material suplementario). La productividad de una persona con plena capacidad se supuso igual al coste medio bruto de un trabajador en España en el año 2012 (30.905 euros/año)⁴². Por otro lado, se asumió que los mayores de 65 años no trabajan, y se les imputó una productividad de cero.

Tabla 3
Costes directos sanitarios

Estado	Coste de evento (euros)	Distribución ASP ^a	Costes anuales de estado (euros)	Distribución ASP ^a	Fuente
Estado hipertensivo	1.712	Gamma (1.712 ± 766)	222 ^b	Gamma (222 ± 99)	HCB
Cardiopatía isquémica	1.637	Gamma (1.637 ± 732)	64 ^c	Gamma (64 ± 29)	HCB
Insuficiencia cardiaca	2.179	Gamma (2.179 ± 974)	64 ^c	Gamma (64 ± 29)	HCB
Infarto agudo de miocardio	4.440	Gamma (4.440 ± 1.986)	11.031 euros/año = 1 881 euros/año ≥ 2	Gamma (11.031 ± 4.933) Gamma (881 ± 394)	Levy et al ³⁸ y HCB
Accidente cerebrovascular	3.104	Gamma (3.104 ± 1.388)	8.621	Gamma (8.621 ± 3.855)	Levy et al ³⁸ y HCB
Enfermedad renal terminal	2.247	Gamma (2.247 ± 1.005)	40.939	Gamma (40.939 ± 13.308)	Parra Moncasi et al ³⁹ y HCB
Trasplante renal	31.438	Gamma (31.438 ± 14.060)	7.724	Gamma (7.724 ± 3.454)	Temes ⁴⁰ y HCB
Otros costes					
Implante de Barostim	1.672				HCB
Sistema Barostim	21.000				CVRx Inc.
Batería	15.000				CVRx Inc.
Operación para remplazo de la batería	309				HCB

ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; HCB: Hospital Clínic de Barcelona.

^a Media ± desviación estándar.

^b Incluye terapia farmacológica (190 euros) y una visita anual a especialista (32 euros).

^c Incluye dos visitas anuales a especialista.

Tabla 4
Efectividad de Barostim (reducción de la presión arterial sistólica)

Parámetro	Caso base (mmHg)	Fuente	Valores ASD	Distribución ASP [*]
Reducción el primer mes después del implante	0	Supuesto basado en Bisognano et al ³⁰	–	–
Reducción 2-12 meses después del implante	26	Bisognano et al ³⁰	22-30	Gamma (26 ± 2,2)
Reducción 13-24 meses después del implante	35	Bisognano et al ³⁰	31-39	Gamma (35 ± 2,3)
Reducción a partir del mes 25 después del implante	35	Bakris et al ⁴³	31-39	Gamma (35 ± 2,3)

ASD: análisis de sensibilidad determinístico; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico.

* Media ± desviación estándar

Efectividad de Barostim

La reducción de la PAS por Barostim se basó en datos publicados^{30,43}. Se supuso que la reducción de la PAS observada en el estudio de Bakris et al⁴³ se mantiene constante durante toda la vida del paciente (tabla 4). En las tablas 3A-D del material suplementario se describe la estrategia de búsqueda bibliográfica sobre efectividad de Barostim.

Análisis de sensibilidad

Con el fin de explorar los parámetros que tienen mayor impacto en la RCEI, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico. Se sustituyó los valores basales de los parámetros clínicos por valores extremos, con base en los datos de la bibliografía y la experiencia clínica (tabla 1 y tabla 4).

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico mediante métodos de Monte Carlo. Se efectuaron 10.000

simulaciones de AVAC y costes, cada una de las cuales se ejecutó a partir de valores aleatorios de los parámetros del modelo según lo descrito en las tabla 1, tabla 2, tabla 3 y tabla 4.

Impacto presupuestario

Se llevó a cabo un análisis de impacto presupuestario asociado a la introducción de Barostim en el Sistema Nacional de Salud. Los supuestos y principales resultados se detallan en las tablas 4-6 del material suplementario.

RESULTADOS

Barostim redujo la probabilidad de todos los eventos adversos considerados (tabla 5). La probabilidad de tener un primer ACV disminuyó en 0,078 puntos, lo que representa una caída del 33,2% en el número de casos respecto a la terapia farmacológica óptima.

Tabla 5
Frecuencia de eventos clínicos por individuo en caso base

	Solo TF	TF + Barostim	Diferencia	Variación (%)
Cardiopatía isquémica	0,109	0,094	-0,015	-13,6
IAM	0,217	0,184	-0,033	-15,2
Primer IAM	0,196	0,167	-0,029	-14,7
IAM recurrente	0,021	0,017	-0,004	-19,7
ACV	0,305	0,200	-0,104	-34,2
Primer ACV	0,234	0,156	-0,078	-33,2
ACV recurrente	0,071	0,044	-0,027	-37,6
Insuficiencia cardiaca	0,241	0,208	-0,032	-13,5
Enfermedad renal terminal	0,073	0,061	-0,011	-15,7

ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; TF: terapia farmacológica.

Tabla 6
Efectividad, costes por paciente y razón de coste-efectividad (caso base)

	Solo TF	TF + Barostim	Diferencia
Años de vida	16,23	16,77	0,53
AVAC	14,92	15,70	0,78
Coste directo por paciente (euros)	23.098	76.466	53.368
Hospitalización y seguimiento	23.098	18.272	-4.825
Coste de implante	–	1.672	1.672
Dispositivo Barostim	–	21.000	21.000
Reemplazo de generador	–	35.522	35.522
Coste indirecto por paciente (euros)	23.223	20.301	-2.923
Coste total (directo + indirecto) por paciente	46.321	96.767	50.446
Coste directo por año de vida (euros)			99.899
Coste directo por AVAC (euros)			68.726
Coste total por AVAC (euros)			64.963

AVAC: año de vida ajustado por calidad; TF: terapia farmacológica.

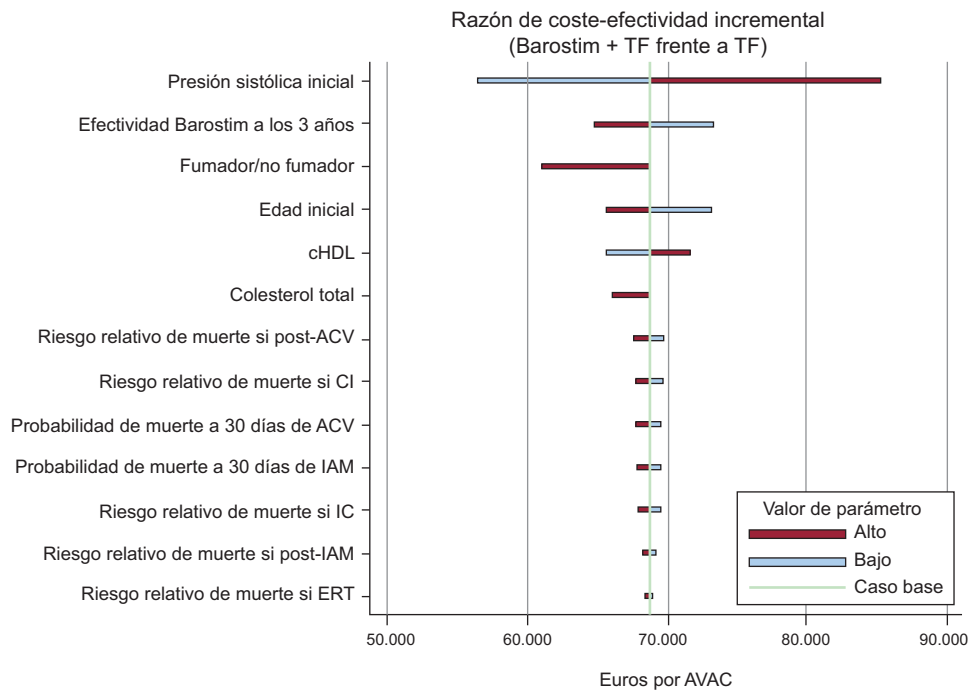


Figura 2. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. ACV: accidente cerebrovascular; AVAC: año de vida ajustado por calidad; CI: cardiopatía isquémica; ERT: enfermedad renal terminal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; TF: tratamiento farmacológico.

Los ACV recurrentes bajaron el 37,6%. La probabilidad de un primer IAM disminuyó en 0,029 puntos, lo que implica una reducción de casos del 14,7%. Los IAM recurrentes disminuyeron el 19,7%. Los casos de cardiopatía isquémica y de insuficiencia cardiaca cayeron aproximadamente un 13,5%. Finalmente, los casos de enfermedad renal terminal bajaron un 15,7%.

Los pacientes tratados solo con terapia farmacológica obtuvieron 14,92 AVAC. Los pacientes tratados con Barostim alcanzaron 15,7 AVAC, es decir, un incremento de 0,78 AVAC por paciente (tabla 6).

El coste directo promedio por paciente en terapia farmacológica fue 23.098 euros, mientras que para pacientes con Barostim el coste fue 76.466 euros. Los costes indirectos fueron 23.223 y

20.301 euros respectivamente. Considerando ambos costes (directos más indirectos), el coste incremental de Barostim en comparación con el tratamiento farmacológico ascendió a 50.446 euros por paciente.

La RCEI de Barostim respecto al tratamiento farmacológico sin considerar costes indirectos fue de 68.726 euros por AVAC. Considerando los costes indirectos, la RCEI de Barostim frente a terapia farmacológica fue 64.963 euros por AVAC. El componente que más peso tuvo en el coste incremental es el coste asociado al replazo de la batería de Barostim.

Cuando el modelo se aplica a una cohorte femenina, el implante de Barostim resultó en un incremento de 0,54 AVAC. El coste directo incremental fue 60.242 euros y la RCEI se elevó a 111.337 euros por AVAC. Considerando costes indirectos, la RCEI se estimó en 107.241 euros por AVAC.

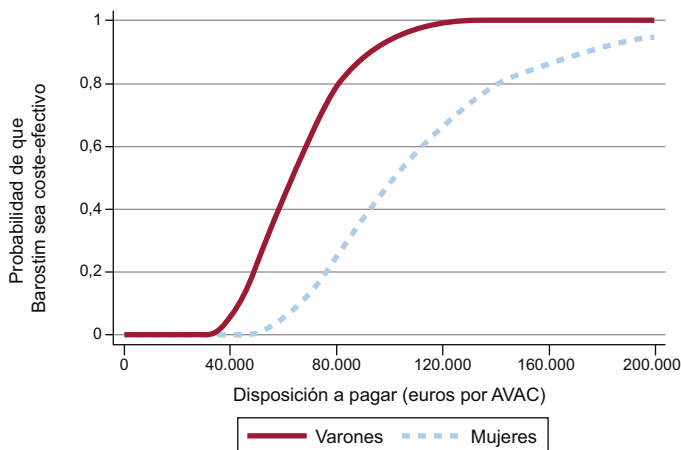


Figura 3. Curva de aceptabilidad de la razón de coste-efectividad incremental. AVAC: año de vida ajustado por calidad.

Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad determinístico, las variables que tuvieron mayor incidencia en la RCEI fueron la PAS inicial, la efectividad de Barostim a partir de los 3 años del implante, la condición de fumador y la edad inicial del paciente. El análisis de sensibilidad determinístico muestra que ningún parámetro modifica sustancialmente la RCEI (figura 2).

El análisis de sensibilidad probabilístico muestra que la probabilidad de que Barostim sea coste-efectivo al umbral de 30.000 euros por AVAC es cercana al 0% (figura 3). Con una disposición a pagar de 100.000 euros/AVAC, esta probabilidad asciende al 80% para varones y el 25% para mujeres. El plano de coste-efectividad (figura 4) muestra que en todos los casos Barostim produjo un aumento en el número de AVAC y tuvo un coste incremental de al menos 40.000 euros por paciente.

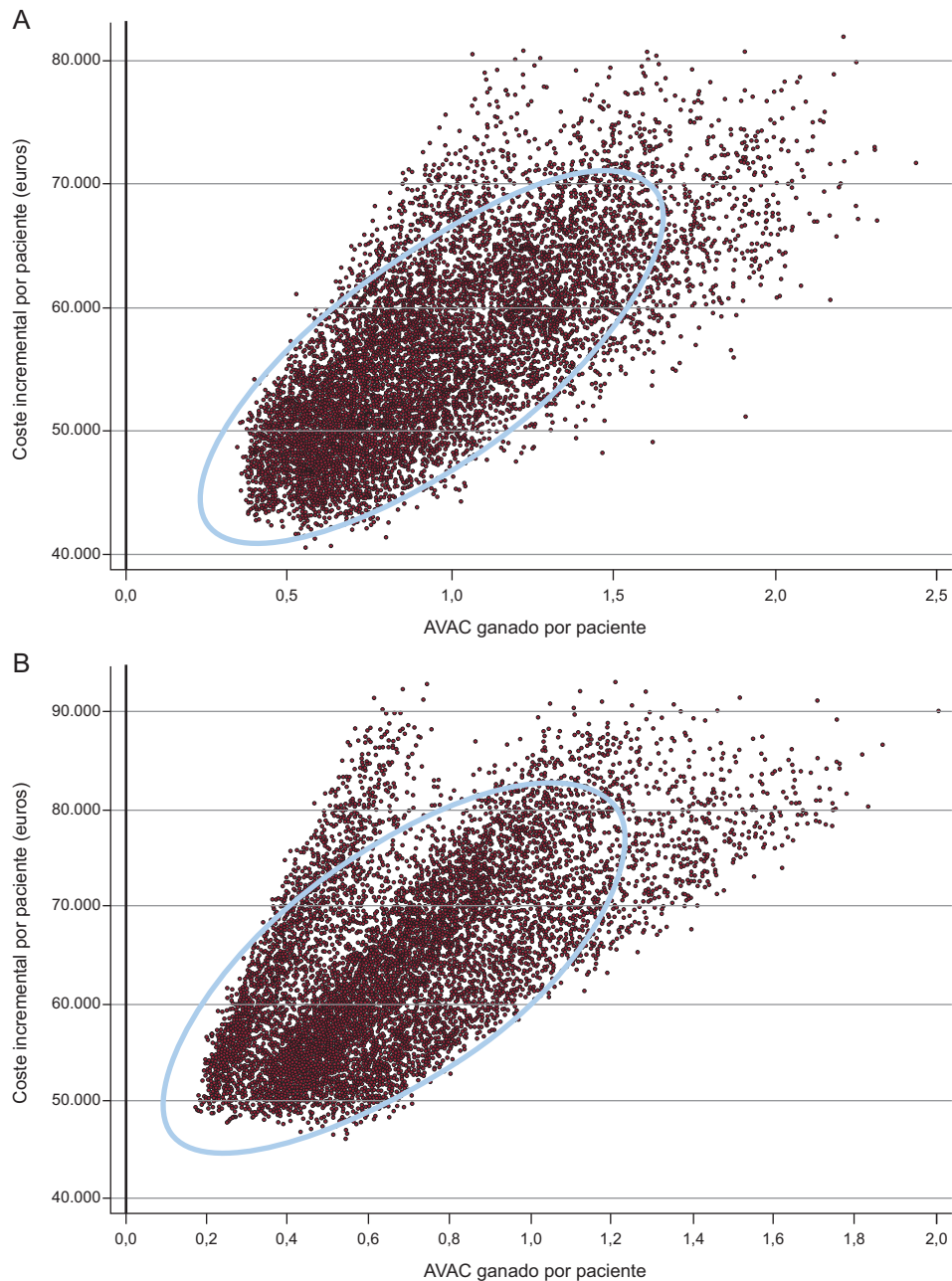


Figura 4. Plano de coste-efectividad y elipse de confianza (95%). A: varones. B: mujeres. AVAC: año de vida ajustado por calidad.

DISCUSIÓN

Este estudio es la primera evaluación económica de Barostim adaptada al contexto sanitario y social de España. Sus resultados indican que Barostim contribuye a la reducción de eventos cardiovasculares en la población de estudio. Así, el número de IAM, ACV y enfermedades renales terminales presentados por la cohorte de estudio caerían el 15,2, el 34,2 y el 15,7% respectivamente. El número de AVAC aumentaría en 0,78 respecto al tratamiento farmacológico. Sin embargo, este impacto positivo tiene asociado un importe económico considerable, con un coste directo incremental de 53.000 euros por paciente implantado. Por ello, la RCEI de Barostim respecto al tratamiento farmacológico es cercana a los 69.000 euros por AVAC sin considerar costes indirectos o aproximadamente 65.000 euros por AVAC incluyendo

costes indirectos. En España, el umbral informal de coste-efectividad se estima en 30.000 euros por AVAC⁴⁴. Por lo tanto, en el contexto sanitario español, el coste de Barostim es elevado respecto al beneficio en salud que produce. La RCEI también es muy superior a la del único artículo publicado, que analiza el coste-efectividad de Barostim en el sistema sanitario alemán⁵. La diferencia se debe en parte a que los costes sanitarios y los costes indirectos en España son menores que en Alemania, por lo que Barostim permite una reducción de estos costes menor que en el caso alemán.

La elevada RCEI hallada en el presente estudio también se debe a que Barostim se asocia a un aumento relativamente pequeño del número de AVAC. Si bien es cierto que la reducción de eventos cardiacos adversos es considerable si se mide en términos porcentuales, esta reducción es relativamente moderada si se

mide en términos absolutos. En efecto, estas estimaciones indican que, por cada 100 pacientes a quienes se implanta Barostim, se evitarían 3,3 IAM, 10,4 ACV y 1,1 casos de enfermedad renal terminal. Estas cifras son sustancialmente menores que las indicadas por Borisenko et al⁵, quienes estiman reducciones de 5,1 IAM, 12 ACV y 2,3 enfermedades renales terminales por cada 100 pacientes implantados. La razón fundamental que explica estas diferencias es la menor incidencia de enfermedades cardíacas y cerebrovasculares en la población hipertensa en España respecto a lo observado en países del norte de Europa. Por ejemplo, según el estudio REGICOR¹⁰, un individuo con las características utilizadas en el presente estudio tiene una probabilidad a 10 años del 7,6% de presentar una enfermedad coronaria (cardiopatía isquémica o IAM). El estudio de Borisenko et al, que utiliza las ecuaciones de Framingham⁴⁵, estima una probabilidad de entre un 20 y un 25%. De modo similar, según el estudio FRESCO¹¹, el riesgo de ACV (como primer evento) en un horizonte de 10 años para la cohorte base es del 4,4%, mientras que según las ecuaciones de Framingham para ACV⁴⁶ dicho riesgo es del 11%.

Un aspecto que impacta sustancialmente en el coste de Barostim es el remplazo de la batería a lo largo de la vida del paciente. Según las estimaciones del presente estudio, este coste representa casi el 50% del coste directo total. El precio actual de la batería y que se deba reemplazarla cada 6 años explican este resultado. Si se ignorara este coste, la RCEI caería a 22.982 euros por AVAC. Así, reducciones futuras en el precio de la batería o mejoras en la duración de su vida útil disminuirían la RCEI.

Una de las principales limitaciones de este estudio es la falta de información robusta sobre la efectividad de Barostim en periodos superiores a los 3 años. La efectividad a largo plazo (es decir, hasta el final de la vida del paciente) que se ha incluido en el análisis se basa en datos publicados que muestran un descenso de 35 mmHg al cabo de un seguimiento medio de 2,3 años⁴³.

En segundo lugar, no se han considerado los costes relacionados con los posibles efectos adversos asociados a Barostim. Los efectos adversos identificados se relacionan con el implante e incluyen daño permanente de nervio (4,8%), daño transitorio (4,4%) u otras complicaciones quirúrgicas (4,8%)³⁰. Si se hubiera incorporado estos eventos al modelo, la RCEI de Barostim habría sido mayor.

Por último, en ausencia de estudios sobre riesgo de insuficiencia cardíaca en la población española, se ha cuantificado dicho riesgo siguiendo las ecuaciones de Framingham originales¹², por lo que es posible que este modelo tenga una predicción exagerada del número de casos y los eventos adversos que se deriva de ellas.

CONCLUSIONES

Aunque a corto plazo Barostim es efectivo en la reducción de PAS y la evolución a estados de salud no deseados, a los precios actuales y considerando una disposición a pagar de 30.000 euros por AVAC, no es una opción coste-efectiva para el tratamiento de la población hipertensa refractaria al tratamiento farmacológico en el sistema sanitario español.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Krzysztof Lach y Gemma Seda por la ayuda prestada en la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha recibido financiación parcial de la SEC. M. Soto recibió financiación del proyecto Plataforma de Innovación en

Tecnologías Médicas y Sanitarias, PT13/0006/0009 (Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, PI043029).

CONFLICTO DE INTERESES

J. Brugada es asesor del Comité Científico de CVRx.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.vesp.2015.11.029](https://doi.org/10.1016/j.vesp.2015.11.029).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sampietro-Colom L, Brugada-Terradellas J, González-Juanatey JR. Introducción de innovaciones en el área de la patología cardíaca en España: InnovaSEC. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:834-7.
2. González-Benítez MA, Fernández-Sánchez ML, Fernández-Parrilla R, Beltrán Robles M, Ramos Guerrero AJ, Jarast Olivari D, et al. Hipertensión arterial refractaria verdadera. Estudio de prevalencia en una consulta hospitalaria. *Hipertensión*. 2005;22:189-94.
3. Ortiz Marrón H, Vaamonde Martín RJ, Zorrilla Torrás B, Arrieta Blanco F, Casado López M, Medrano Albero MJ. Prevalencia, grado de control y tratamiento de la hipertensión arterial en la población de 30 a 74 de la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Salud Pública*. 2011;85:329-38.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
5. Borisenko O, Beige J, Lovett EG, Hoppe UC, Bjessmo S. Cost-effectiveness of Barostim therapy for the treatment of resistant hypertension in European settings. *J Hypertens*. 2014;32:681-92.
6. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13:322-38.
7. Weinstein MC, Torrance GW, McGuire A. QALYs: the basics. *Value Health*. 2009;12 Suppl 1:S5-9.
8. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3.^a ed. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 379.
9. Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra M. Servei Català de la Salut (CatSalut). Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, Servei Català de la Salut; 2014.
10. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
11. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med*. 2014;61:66-74.
12. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med*. 1999;159:1197-204.
13. Hsu M, Bhatt M, Adolphs R, Tranel D, Camerer CF. Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science*. 2005;310:1680-3.
14. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens*. 2001;19:1149-59.
15. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1993;24:796-800.
16. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995;47:884-90.
17. Rosengren A, Wilhelmsen L, Hagman M, Wedel H. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Göteborg, Sweden. *J Intern Med*. 1998;244:495-505.
18. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:917-22.
19. Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation*. 2003;107:1284-90.
20. De Silva R, Nikitin NP, Witte KK, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to

- left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J*. 2006;27:569-81.
21. Witt BJ, Ballman KV, Brown RD, Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:354.e1-9.
 22. Witt BJ, Gami AS, Ballman KV, Brown RD, Meverden RA, Jacobsen SJ, et al. The incidence of ischemic stroke in chronic heart failure: a meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13:489-96.
 23. Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R. Effect of age, gender, and diabetes on excess death in end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2125-34.
 24. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2057-62.
 25. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, Drye EE, Spertus JA, Ross JS, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995-2006. *JAMA*. 2009;302:767-73.
 26. Ovbigele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA*. 2011;306:2137-44.
 27. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, et al. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J*. 2013;77:439-46.
 28. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;1166-73.
 29. Twose J, Arcos E, Barrio R, Comas J, Cutillas S, Garcia A, et al. Activitat de donació i trasplantament d'òrgans a Catalunya. Informe 2013. Barcelona: OCATT; 2014. Disponible en: <http://www.idescat.cat/cat/idescat/biblioteca/docs/pec/paae2014/gi12372013.pdf>
 30. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:765-73.
 31. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad de la población de España 1991-2013 [citado 10 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp319a%2Fserie%2Fp01&file=pcaxis&N=&L=0>
 32. Longworth L, Buxton MJ, Sculpher M, Smith DH. Estimating utility data from clinical indicators for patients with stable angina. *Eur J Health Econ*. 2005;6:347-53.
 33. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:243-51.
 34. Lacey EA, Musgrave RJ, Freeman JV, Tod AM, Scott P. Psychological morbidity after myocardial infarction in an area of deprivation in the UK: evaluation of a self-help package. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2004;3:219-24.
 35. Pickard AS, Tawk R, Shaw JW. The effect of chronic conditions on stated preferences for health. *Eur J Heal Econ*. 2013;14:697-702.
 36. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1777-83.
 37. Stein JD, Brown GC, Brown MM, Sharma S, Hollands H, Stein HD. The quality of life of patients with hypertension. *J Clin Hypertens*. 2002;4:181-8.
 38. Levy E, Gabriel S, Dinet J. The comparative medical costs of atherothrombotic disease in European countries. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:651-9.
 39. Parra Moncasi E, Arenas Jiménez MD, Alonso M, Martínez MF, Gámen Pardo A, Rebollo P, et al. Estudio multicéntrico de costes en hemodiálisis. *Rev Nefrol*. 2011;31:299-307.
 40. Temes J. Coste y calidad en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal. *Nefrología*. 1994;14 Supl 1:10-3.
 41. Vademecum.es [Internet] [citado 5 May 2015]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/>
 42. Instituto Nacional de Estadística (INE). Salarios y costes laborales [citado 30 Sep 2014]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735976596
 43. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6:152-8.
 44. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.
 45. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger M, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
 46. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*. 1994;25:40-3.