



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

## Costo-efectividad del tratamiento de denervación renal vs. mejor tratamiento médico estándar disponible en el control de la hipertensión resistente en Colombia

Juan E. Valencia\*, John J. Orozco

Medtronic HealthTechnology, Bogotá, Colombia.

Recibido el 14 de junio de 2013; aceptado el 31 de enero 2014

### PALABRAS CLAVE

Evaluación económica  
Análisis de coste-efectividad  
Hipertensión resistente  
Factores de riesgo cardiovascular  
Calidad de vida

### Resumen

**Objetivo:** Mediante la adaptación a Colombia del modelo realizado por BresMed y previo análisis de transferibilidad, se realizó un análisis de costo-efectividad del tratamiento de denervación renal vs. mejor tratamiento estándar en el control de la hipertensión resistente y los eventos cardiovasculares relacionados.

**Métodos:** Se construyó un modelo de Markov con 32 estados de salud y siete resultados finales: accidente cerebrovascular, infarto del miocardio, enfermedad coronaria, falla cardíaca, enfermedad renal crónica terminal, mortalidad cardiovascular y muerte. Se consideró un horizonte de toda la vida, la perspectiva desde el pagador y una tasa de descuento del 3%. Para el cálculo de las probabilidades de sufrir eventos se utilizaron las ecuaciones de riesgo de Framingham y las efectividades se tomaron del estudio clínico SYMPLICITY HTN-2. Los costos se extrajeron del entorno local y las tasas de mortalidad del Observatorio global de salud de la Organización Mundial de la Salud. Los resultados incluyeron los costos de cada alternativa de tratamiento, así como los años de vida ajustados a calidad ganados. Se realizaron análisis determinístico y probabilístico.

**Resultados:** El tratamiento de denervación renal produjo 12,48 años de vida ajustados a calidad ganados a un costo de US \$46.509 vs. 11,68 años de vida ajustados a calidad ganados del mejor tratamiento estándar a un costo de US \$41.199, con un costo incremental por años de vida ajustados a calidad ganados de US \$6.612. Tanto el análisis de sensibilidad univariado como el probabilístico, mostraron la robustez de los resultados.

**Conclusiones:** El tratamiento de denervación renal, con un costo incremental por años de vida ajustados a calidad ganados de \$6.612, muy por debajo de 1 PIB *per cápita* de Colombia, mostró ser altamente costo-efectivo.

© 2013 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.valencia@medtronic.com (J.E. Valencia).

**KEYWORDS**

Health economic evaluation  
Cost-effectiveness analysis  
Resistant hypertension  
Cardiovascular risk factors  
Quality of life

**Cost-effectiveness renal denervation therapy vs. the best standard medical treatment available in the control of resistant hypertension in Colombia****Abstract**

**Objective:** By adapting to Colombia the model conducted by BresMed and preliminary analysis of transferability, an analysis of cost-effectiveness of treatment of renal denervation vs. best standard treatment in the control of resistant hypertension and cardiovascular events, was performed.

**Methods:** A Markov model was constructed with 32 health states and seven outcomes: stroke, myocardial infarction, coronary artery disease, heart failure, terminal chronic kidney disease, cardiovascular mortality and death. A horizon of lifetime, from the payer perspective and a discount rate of 3% was considered. To calculate the odds of experiencing a cardiovascular event, Framingham risk equations and effectiveness were taken from the trial SYMPLICITY HTN-2. Costs were extracted from the local environment and the mortality rates from the global health observatory of the World Health Organization. The results included the costs of each alternative of treatment, as well as the quality adjusted life years (QALY). Deterministic and probabilistic analyzes were performed.

**Results:** Treatment of renal denervation generated 12.48 quality adjusted life years gained at a cost of U.S. \$ 46,509 vs .11.68 years of quality adjusted life years gained by the best standard treatment at a cost of U.S. \$ 41,199, with an incremental cost per year of quality adjusted life of U.S. \$ 6,612 . Both univariate sensitivity analysis and probabilistic analysis showed the strength of the results.

**Conclusions:** Treatment of renal denervation, with an incremental cost per quality –adjusted life years gained of \$ 6,612, well below 1 GDP of Colombia per capita, showed to be highly cost-effective.

© 2013 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La hipertensión arterial es uno de los principales problemas de salud que debe afrontar el ser humano en la actualidad. Se calcula que en el mundo puede haber alrededor de 1.000 millones de personas con esta condición. En Latinoamérica se calcula una prevalencia<sup>1</sup>, que de acuerdo con el país, puede ir desde el 26% al 42% de los habitantes, y de ellos, están diagnosticados entre el 28% y el 68%. Pero la situación es aún peor si se tiene en cuenta que de aquellos que ya tienen diagnóstico de hipertensión, solo entre el 6,7% y el 22%, están bajo control adecuado por parte de sus sistemas de salud<sup>2</sup>.

La situación en Colombia no es muy diferente pues se calcula una prevalencia del 23%, de los cuales el 59,8% es consciente de que padece hipertensión, el 36,3% está siendo tratado y sólo el 11,8% está controlado de manera correcta<sup>3</sup>. A pesar de haber un aseguramiento que en teoría cubre la salud del 95% de la población<sup>4</sup> y que las aseguradoras tienen entre sus responsabilidades los programas de promoción de la salud, prevención de la enfermedad y detección temprana de la misma, en el caso de la hipertensión hay una cobertura muy baja en los programas de control. A este hecho se suma que específicamente los programas de control de hipertensión están contemplados en normas de cumplimiento obligatorio por parte de los actores del sistema, y que el Ministerio de Salud ha expedido guías y protocolos para su manejo.

A la hipertensión arterial se le conoce como el enemigo silencioso debido a que la mayoría de veces es asintomá-

tica, pero el efecto paulatino sobre los órganos blanco es desastroso. Aumenta la probabilidad de padecer accidente cerebrovascular, angina estable e inestable, infarto del miocardio, falla cardíaca e insuficiencia renal crónica. Se estima que a partir de unas cifras de presión de 115/75 y un aumento de 20 mm Hg y 10 mm Hg, en la presión sistólica y diastólica, respectivamente, se duplica el riesgo de muerte a causa de un evento cardiovascular<sup>5</sup>. Es así como una persona con una presión arterial de 175/105, tiene un riesgo ocho veces mayor que una con 115/75.

La enfermedad es de diagnóstico relativamente fácil y el tratamiento correcto con medicamentos y control de los hábitos del individuo en relación con la nutrición, el ejercicio y el estrés entre otros, permitirían lograr un control satisfactorio en la mayoría de pacientes, disminuyendo así el riesgo asociado de las patologías en mención. Sin embargo, existe un grupo de hipertensos que pese al control adecuado de sus hábitos y del mejor tratamiento farmacológico, no logra regular sus cifras tensionales. La hipertensión resistente o refractaria se define como la elevación persistente de la presión arterial por encima de los límites normales, a pesar del uso de tres medicamentos antihipertensivos diferentes a dosis máximas, incluyendo un diurético. Se calcula que el 13% de los hipertensos clasifica dentro de esta categoría<sup>6</sup>.

Recientemente salió al mercado el catéter de denervación renal (DNR) para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. La denervación simpática a nivel de la arteria renal, mediante ablación por radiofrecuencia de las fibras aferentes y eferentes, reduce el tono simpático renal y la presión arterial renal<sup>7-8</sup>.

El ensayo clínico controlado aleatorizado SYMPLICITY HTN-2<sup>9</sup> con cinco años de seguimiento, confirmó una reducción de la presión arterial de 32/12 mm Hg (DE 23/11, a partir de una línea base de 178/96 mm Hg,  $p < 0,0001$ ) en los pacientes que recibieron terapia de denervación renal, en comparación con 1/0 mm Hg (DE 21/10, a partir de una línea base de 178/97,  $p = 0,77$  para presión sistólica y  $p = 0,83$  para diastólica) en los pacientes del grupo control.

Igualmente, se ha demostrado que la probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares tales como accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria incluido infarto agudo del miocardio, enfermedad renal crónica terminal y muerte asociada con estos eventos, incrementa directamente con las cifras de presión arterial sistólica<sup>10,11</sup>.

## Metodología

BresMed, empresa consultora en modelamiento económico, construyó un modelo de Markov en Excel, con el fin de estimar los efectos a largo plazo de la reducción de la presión arterial, incluyendo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio y enfermedad renal crónica terminal así como la calidad de vida relacionada con la salud. Estos efectos se relacionaron con los costos correspondientes.

## Análisis de transferibilidad

Con el fin de hacer una adaptación del nuevo modelo a Colombia, se realizó un análisis de transferibilidad de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Investigación en Fármaco-economía y Resultados "ISPOR Good Research Practices on Economic Data Transferability Task Force"<sup>12</sup>. Con base en estos, los modelos pueden ser transferibles si pueden ser adaptados para aplicar en otros países o regiones.

El primer criterio que se debe tener en cuenta es si el estudio de costo-efectividad es relevante en la nueva jurisdicción y si las prácticas clínicas son comparables para la intervención que se evalúa. Así mismo, se debe contemplar si en el modelo de decisión analítico hay evidencias de heterogeneidad en los patrones de uso, costos, sobrevivencia, riesgos de mortalidad y utilidades, y adicionalmente obtener datos sobre disposición a pagar y restricciones presupuestarias.

Teniendo en cuenta que la hipertensión refractaria o resistente es importante para Colombia y por ende también lo son su tratamiento y sus costos, es claro que la adaptación de esta evaluación económica realizada mediante el modelo descrito es pertinente al entorno. En segundo lugar, sabiendo que la definición de hipertensión refractaria planteada en el modelo es aceptada en Colombia y que ésta se fundamenta en el tratamiento, se concluye que no hay diferencias sustanciales en los patrones de tratamiento utilizados en los ensayos clínicos que fundamentan el modelo y los patrones de tratamiento en dicho país. No obstante, sí es evidente que en el modelo para el caso de Colombia, requieren un ajuste los costos de los tratamientos y los costos médicos directos, así como las tasas de mortalidad general.

Estos últimos parámetros debieron ser ajustados en el modelo y por supuesto afectan tanto las utilidades en términos de AVAC (años de vida ajustados por calidad) como los costos de los tratamientos. Los datos de mortalidad en Colombia se

tomaron de las estadísticas vitales de la Organización Mundial de la Salud para el año 2009<sup>13</sup>.

Para obtener la información sobre costos se contrató a la empresa independiente *Random Foundation*, la cual diseñó una plantilla de micro-costeo en Excel con una hoja para cada uno de los tratamientos y una por cada tipo de evento cardiovascular. De igual forma, se contó con el apoyo de expertos del área de facturación de una institución prestadora de servicios de salud que brinda estos servicios tanto a pacientes del régimen contributivo como del subsidiado, y se hizo el levantamiento de acuerdo con los valores facturados a las empresas promotoras de salud. Con el fin de poder hacer comparación entre países, los costos en pesos se convirtieron a dólares norteamericanos (US) a una tasa de \$1.825 pesos colombianos por dólar para abril de 2013.

## Estructura del modelo

La estructura del modelo (fig. 1) contempla siete resultados clínicos finales: accidente cerebrovascular (ACV), infarto del miocardio (IM), enfermedad coronaria (EC), falla cardíaca (FC), enfermedad renal crónica terminal (ERCT), mortalidad cardiovascular y todas las causas de mortalidad. Los pacientes ingresan al modelo con hipertensión pero sin eventos cardiovasculares previos.

Teniendo en cuenta que los pacientes pueden experimentar más de un tipo de evento, a pesar de tener siete resultados clínicos finales, el modelo contempla 34 estados de salud diferentes para caracterizar la progresión de la enfermedad. El modelo, además, incluye los estados túnel, los cuales permiten incorporar las tasas de mortalidad y las utilidades de los estados de salud posteriores a un evento como infarto del miocardio o accidente cerebrovascular. A razón de que las probabilidades de transición entre estados podían calcularse para cada mes, lo cual refinaba el análisis, se asumió este periodo de tiempo para cada ciclo. Adicionalmente, ya que los efectos sobre las probabilidades de presentación de los eventos cardiovasculares se prolongarían durante el resto de la vida, se asumió un horizonte de tiempo para toda la vida con edad máxima de sobrevivencia cien años. Aunque en el modelo original la perspectiva fue establecida desde el sector público (Sistema Nacional de Salud del Reino Unido), en esta adaptación, la perspectiva se asumió desde el tercer pagador. Los resultados finales del modelo fueron los costos y los años de vida ajustados por

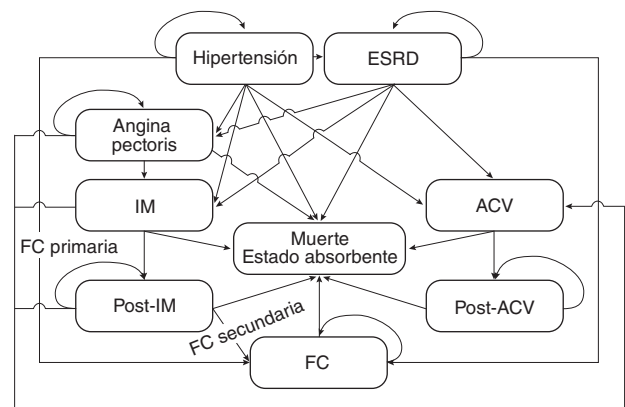


Figura 1 Estructura del modelo.

calidad. Tanto para los resultados en salud como para los costos, la tasa de descuento aplicada fue del 3% de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para los países en desarrollo<sup>14</sup>. Dado que para el individuo normal los beneficios y costos tienen mayor valoración en el presente que en el futuro, es necesario traer a valor presente, tanto los costos como los beneficios futuros; para ello se utilizó la tasa de descuento.

### Validación del modelo

La validación externa del modelo se hizo considerando tres comparaciones:

- Predicciones a diez años de riesgo cardiovascular del modelo con los hallazgos del Comité Nacional de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de Presión Arterial Alta (JNC7).
- Predicciones para infarto del miocardio y accidente cerebrovascular para una cohorte con riesgo cardiovascular del 2% con las proyecciones correspondientes del modelo de hipertensión de la NICE del 2010 (National Institute for Clinical Excellence).
- Proyecciones del modelo con las tasas reportadas para la alternativa placebo en hipertensión en ERCT.

La validación interna del modelo se hizo a través de la comparación de los resultados del modelo en Excel versus los resultados del modelo en TreeAge.

### Entradas del modelo

Los riesgos de los diferentes eventos se estimaron mediante ecuaciones de riesgo multivariado a partir de estudios de cohorte de gran escala como *Framingham Heart Study*. Se realizó una búsqueda sistemática para identificar trabajos que pudieran ser usados para la incorporación de otros parámetros. En la tabla 1 se aprecian las principales entradas usadas en el modelo, así como sus fuentes.

### Supuestos

Los supuestos básicos del modelo estuvieron fundamentados en los resultados de los estudios SYMPLICITY HTN-1 y HTN-2, tal como se puede observar a continuación.

- De acuerdo con los resultados del SYMPLICITY HTN-1 para el caso base, se asumió una reducción de  $32 \pm 23$  mm Hg en la presión arterial sistólica, durante el resto de la vida del paciente y no fue necesario hacer retratamientos.
- Con base en los resultados del ensayo clínico aleatorizado SIMPLICITY HTN-2, los pacientes con terapia DNR no experimentaron pérdida de la calidad de vida relacionada con la Salud como consecuencia directa de la DNR, teniendo en cuenta la baja proporción de eventos adversos serios.

En vista de que se trata de un modelo de Markov y que el horizonte de tiempo se planteó para toda la vida, la probabilidad de transición entre los estados está determinada por las ecuaciones de riesgo de Framingham y por la efectividad de los tratamientos sobre estos riesgos.

### Análisis de sensibilidad

Para la adaptación del modelo a Colombia se realizaron dos análisis de sensibilidad, univariado y probabilístico. El primero se usó con el fin de evaluar la sensibilidad de los resultados del modelo determinístico frente a los cambios en variables importantes, a través de los valores máximos y mínimos de cada una de ellas. Las diez variables a las que se mostró más sensible el modelo en su resultado de razón de costo efectividad incremental (RCEI) se graficaron en un diagrama de tornado.

El análisis de sensibilidad probabilístico se realizó mediante una simulación de Montecarlo de 1.000 observaciones a partir de datos aleatorios dentro de cada densidad de distribución probabilística de las variables de efectividad y de costos. Para las primeras se usaron distribuciones beta y para los costos, debido a la curtosis (distribución asimétrica) propia de éstos, se usaron distribuciones gamma. A partir del análisis de sensibilidad probabilístico se graficaron las curvas de aceptabilidad a pagar, que muestran la probabilidad de que determinada intervención en salud sea costo-efectiva para cada probable disposición pagar en el entorno correspondiente.

### Resultados

#### Resultados del caso base

Los resultados se expresan en términos de beneficios ganados; para el caso colombiano los AVAC, así como el costo incremental (adicional) de éstos en comparación con el tratamiento estándar tradicional. En la primera parte de la tabla 2 se pueden observar los resultados ya descontados del caso base. La denervación renal produjo 12,48 AVAC en comparación con el mejor tratamiento estándar que fue de 11,68 AVAC, lo que representa una diferencia de 0,8 AVAC, con un costo incremental de US \$ 6.612 por AVAC. Este valor está muy por debajo del umbral recomendado para Colombia de 1 PIB *per cápita* (US \$7.748)<sup>27</sup>, de ahí que pueda considerarse una intervención altamente costo-efectiva para el sistema de salud colombiano. La OMS recomienda que debería adoptarse una intervención en salud con un costo por AVAC inferior a 3 PIB *per cápita* (US \$23.244 para Colombia); cuando el costo por AVAC es inferior a 1 PIB *per cápita* (US \$7.748 para Colombia) su adopción es altamente recomendada<sup>33</sup>.

En la segunda parte de la tabla se pueden ver los valores de costos y resultados antes de ser descontados.

Con el fin de mejorar el entendimiento de los resultados, en la tabla 3 se observa el detalle de los costos no descontados para cada una de los eventos cardiovasculares asociados. El mayor efecto de la DNR se aprecia en los costos asociados al accidente cerebrovascular. Esto se explica claramente por los altos costos económicos que conllevan el tratamiento y manejo del paciente con secuelas neurológicas. Al disminuirse el riesgo, se reduce la probabilidad de presentación y los costos asociados a su tratamiento.

#### Análisis de sensibilidad univariado

El análisis de sensibilidad univariado permite observar los cambios en el resultado de la RCEI cuando se modifica el parámetro de cada una de las variables a la vez. Todos los

Tabla 1 Variables más importantes

Parámetro	Caso base valor numérico (rango) o modelo de sobrevida (covariables)	Fuente
Edad	58 (45;70)	HTN-2 SYMPLICITY (Esler et al. 2010)
Género	43 (0; 100) % mujer	HTN-2 SYMPLICITY (Esler et al. 2010)
Diabetes mellitus	34 (0; 100)	HTN-2 SYMPLICITY (Esler et al. 2010)
Fumador actual	16 (0; 100) %	HTN-2 SYMPLICITY (Esler et al. 2010)
LDL	3,54 (2,59; 5,17) mmol/L	HTN-2 SYMPLICITY (Esler et al. 2010)
HDL	1,40 (1,03; 1,55) mmol/L	HTN-2 SYMPLICITY (Esler et al. 2010)
Triglicéridos	1,64 (0,56; 2,26) mmol/L	HTN-2 SYMPLICITY (Esler et al. 2010)
Evidencia de ACV	EXP (PAS, edad, sexo, CVD, LVH, DM, tabaquismo, fibrilación auricular)	Framingham study (D'Agostino et al. 1994) <sup>15</sup>
Incidencia de enfermedad coronaria/ángor pectoris	WB (PAS, edad, sexo, estado menopausia mujer, TC, HDL, TG_fem, DM, medicaciones antitabaco, alcohol)	Framingham study (D'Agostino et al. 2000)
Incidencia de IM	EXP (SBP, edad, TG, HDL, LDL, DM, II-GT, tabaquismo)	Vosset al. (2002) <sup>16</sup>
Incidencia de FC primaria	EXP (SBP, edad, sexo, DM, LVH, cardiomegalia, capacidad vital, frecuencia cardiaca, CHD, enf. valvular)	Kannel et al. (1999) <sup>17</sup>
Incidencia de FC secundaria	0,12% para AP, 0,18% pos-IM, 23,1% en los primeros treinta días	Framingham study (Velgaleti et al., 2008) <sup>18</sup>
Incidencia de ERCT	Tasa con HR (PAS, DM)	ERA-EDTA (Annual Report 2010) Table A.2.3 <sup>19</sup>
Mortalidad por ACV	Primeros treinta días 12,6%; RR pos-IM 2,27; posterior: HR 2,3 en mortalidad base; RR pos-IM 2,99; pos-FC 2,189	[1] Registry of the Canadian Stroke Network (Saposnik et al., 2008) <sup>20</sup> . [2] Copenhagen stroke study cohort (Andersen et al. 2005) <sup>21</sup>
Mortalidad por IM	Tasa constante anual equivalente (PAS, edad)	Barakat et al. (1999) <sup>22</sup> , Rogers et al. (2008) <sup>23</sup> Flack (1995) <sup>24</sup>
Mortalidad por FC	Primeros treinta días: 6%; posterior: 1,5% (meses 2 de 12); 0,7% (≥ 13 meses)	BEST
Mortalidad por ECRT	Análisis de regresión lineal estratificado por edad	ERA-EDTA (Annual Report 2010) Table A.6.2
Mortalidad por enfermedad/ángor pectoris	Estratificado por edad coronaria	Hoerger et al. (2002) <sup>25</sup>
ACV costos	ACV agudo: \$9.460,6; pos ACV costos \$15.059,46 1.º año y \$14.656,50 años subsiguientes	IPS de IV Nivel
MI costos	Infarto agudo del miocardio: \$8.610; pos IM : \$2.482	IPS de IV Nivel
HF costos	Agudo sin complicaciones: \$1.908; con complicaciones: \$4.045; pos FC \$225	IPS de IV Nivel
AP costos	Inestable inicial AP: \$5.617; Angina pectoris estable: \$1.134 e inestable: \$1.208	IPS de IV Nivel
ERCT costos	ERCT con DM: \$24.959; ERCT sin DM: \$21.608	IPS de IV Nivel
Costos de hipertensión	Costos ponderados de medicación de base para el tratamiento de la hipertensión aplicado a todos los estados de salud (teniendo en cuenta las contraindicaciones por ERCT): \$798	IPS de IV Nivel
medicación de base	\$7.120,55	IPS de IV Nivel
DNR costos	0,629	Ward et al. (2005) <sup>26</sup>
ACV utilidad	0,760	Goodacre et al. (2004) <sup>27</sup>
IM utilidad (primeros seis meses)	0,880	Ameniyaet al. (2009) <sup>28</sup>
IM utilidad (después de los primeros seis meses)	0,683	Comin-Colet et al. (2003) <sup>29</sup>
FC utilidad	0,767	Glasziou et al. 2007 <sup>30</sup>
AP utilidad	0,770	Goodacre et al. (2004)
AP inestable	0,808	Ward et al. (2005)
AP estable	0,72	Gorodetskaya et al. (2008) <sup>31</sup>
ERCT utilidad	1,00	NICE Clinical Guideline CG34 (2010) <sup>32</sup>
Hipertensión utilidad		Ward et al. (2005)

FA: fibrilación auricular; AP: angina de pecho; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; DM : diabetes mellitus; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; EXP: exponencial; FEM: mujer; II-GT: gamma-glutamyltransferasa; HDL: lipoproteína de alta densidad; FC: falla cardiaca; HR: *hazard ratio*; LDL: lipoproteína de baja densidad; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IM: infarto del miocardio; DNR: denervación renal; RR: riesgo relativo; PAS: presión arterial sistólica; TC: colesterol total; TG: triglicéridos; WB: weibull; IPS: Institución Prestadora de Servicios de Salud.

**Tabla 2** Resultado determinístico

Valores descontados					
Tratamiento	Costos totales	AVAC totales	Costos incrementales	AVAC incrementales	RCEI
Mejor tratamiento estándar	\$41.199	11,68	—	—	—
Denervación renal	\$46.509	12,48	\$5.310	0,80	\$6.612
Valores no descontados					
Tratamiento	Costos totales	AVAC totales	Costos incrementales	AVAC incrementales	RCEI
Mejor tratamiento estándar	\$62.416	15,35	—	—	—
Denervación renal	\$66.565	16,70	\$4.149	1,35	\$3.080

**Tabla 3** Detalle de los costos no descontados

Resultado	Mejor tratamiento estándar	Denervación renal	Costos incrementales
Hipertensión (denervación renal)	\$9.260	\$9.260	
Hipertensión (medicamentos de base)	\$9.852	\$11.304	\$1.452
Angina <i>pectoris</i> (AP)	\$11.762	\$11.666	-\$96
Infarto del miocardio (IM)	\$3.781	\$3.274	-\$508
Falla cardíaca (FC)	\$1.487	\$1.692	\$205
Accidente cerebrovascular	\$34.771	\$28.675	-\$6.095
ERCT	\$762	\$694	-\$69
Total	\$62.416	\$66.565	\$4.149

resultados del análisis de sensibilidad univariado se obtuvieron luego de usar los valores mínimos y máximos del caso base de las variables más importantes. En la tabla 4 se muestran las diez variables a las cuales fue más sensible el RCEI del caso base. En el diagrama de tornado (fig. 2) se grafican estos resultados alrededor del valor del caso base y se ordenan de mayor a menor variación. Este tipo de gráfica, semejante a un tornado y de ahí su nombre, nos permite observar en la parte superior aquellas variables a las que fue más sensible el resultado RCEI. Aquellas variables a las que el resultado fue menos sensible y por lo tanto, tienen menos variabilidad, se ubican en la parte inferior de la gráfica.

Como se observa, la reducción en la PAS asociada con DNR tiene el máximo efecto en el RCEI, lo cual es coherente con los hallazgos de Geisler y colaboradores<sup>34</sup>. El costo de la terapia DNR, también es una variable con gran influencia en el RCEI.

### Análisis de sensibilidad probabilístico

A diferencia del análisis univariado, en el análisis de sensibilidad probabilístico se cambian todos los valores de las principales variables al mismo tiempo, utilizando no sólo los rangos extremos sino cualquier valor dentro de las distri-

**Tabla 4** Las diez variables con más influencia en el RCEI

Variable	Valor mínimo	Valor máximo	Diferencia RCEI
Reducción en la PAS	\$8.221	\$1.479	\$6.742
Costo de la terapia de denervación renal	\$2.494	\$5.967	\$3.473
Línea base de la PAS	\$2.756	\$5.798	\$3.043
Probabilidad de muerte en los treinta días siguientes al ACV	\$3.545	\$5.263	\$1.718
Costo del segundo año siguiente al ACV	\$4.822	\$3.403	\$1.419
Edad de comienzo	\$3.595	\$4.705	\$1.111
Colesterol HDL	\$4.431	\$3.914	\$517
Probabilidad de falla cardíaca en los treinta días siguientes al infarto del miocardio	\$3.840	\$4.341	\$501
Proporción de pacientes con cardiomegalia	\$4.069	\$4.539	\$470
Utilidad para ACV	\$3.949	\$4.351	\$402

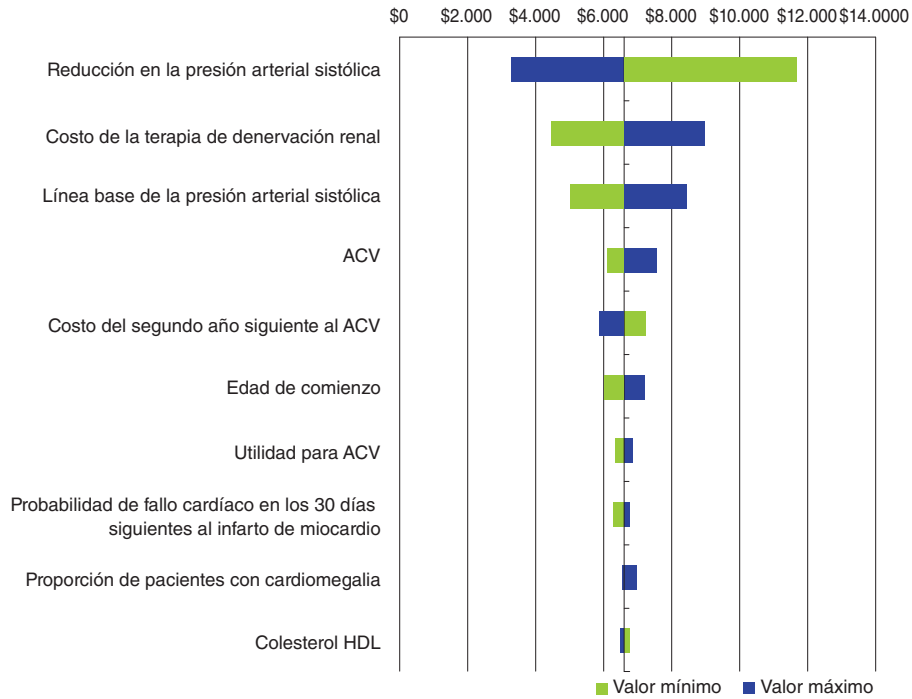


Figura 2 Diagrama de tornado.

buciones probabilísticas. Este se realiza con el objetivo de evaluar la robustez de los resultados. Se hizo una simulación de Montecarlo con 1.000 observaciones. Los resultados se muestran en el plano de costo-efectividad (fig. 3) así como en la curva de aceptabilidad (fig. 4).

Es claro que la mayoría de los resultados probabilísticos (ASP) se encuentran alrededor del resultado determinístico y a la derecha del umbral de 1 PIB *per cápita* de Colombia. Esto significa que hay una probabilidad enorme de que

el tratamiento de DNR sea altamente costo-efectivo en las circunstancias actuales del sistema de salud de Colombia. Ningún resultado cayó en la zona de no costo-efectividad, lo cual indica que no es probable que el tratamiento no sea costo-efectivo. Esto se ve aún más claro en la curva de aceptabilidad, en donde se puede observar que con una disponibilidad a pagar por debajo de 1 PIB *per cápita* (línea punteada) existe una probabilidad de más del 88,5% de que sea costo-efectivo.

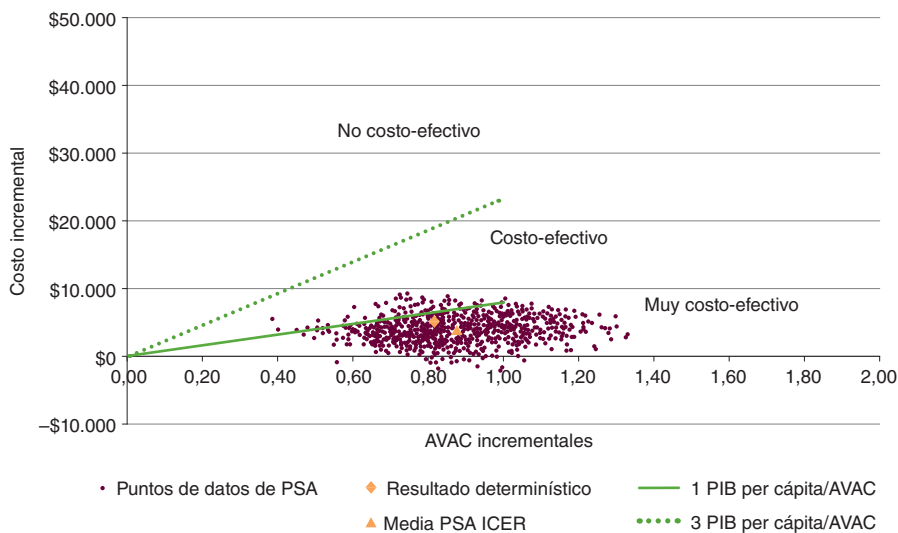


Figura 3 Plano de costo-efectividad.

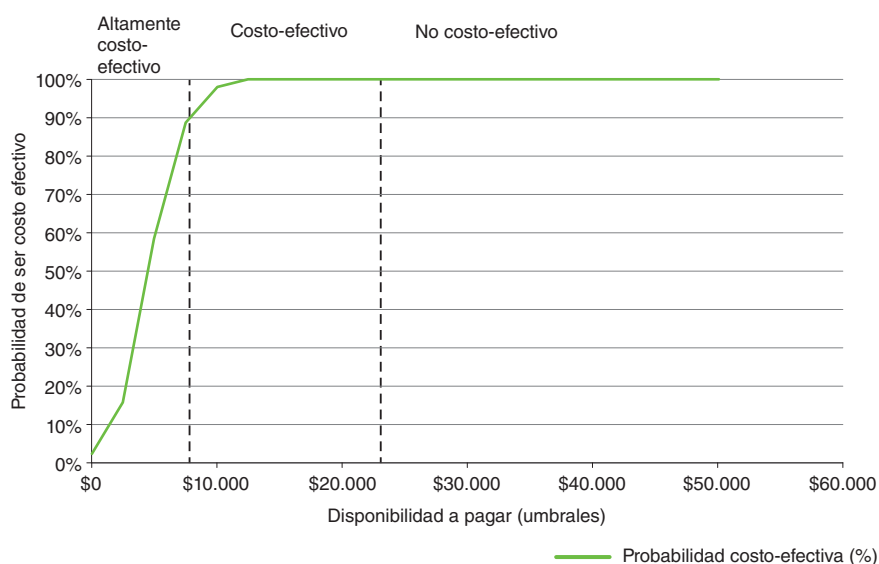


Figura 4 Curva de aceptabilidad.

## Discusión

Los resultados de la adaptación del modelo Excel, indican que la terapia de denervación renal es altamente costo-efectiva para las condiciones de Colombia. El resultado determinístico del caso base de US \$6.612 por AVAC, está muy por debajo de 1 PIB *per cápita* de Colombia (US \$ 7.748).

El tratamiento con DNR, logra más AVAC que el tratamiento estándar tradicional, con 0,8 AVAC descontados adicionales. El análisis de sensibilidad muestra que los resultados son robustos y que más del 88,5% de los eventos probabilísticos son altamente costo-efectivos para el umbral de 1 PIB *per cápita* de Colombia.

Estos resultados son similares a los encontrados por Geisler<sup>28</sup>, quien reportó una ganancia de 1,1 AVAC para el contexto de Estados Unidos, con un RCEI de US \$3.071 por AVAC. Esta última cifra es inferior a la encontrada en la presente adaptación a Colombia, lo cual podría explicarse por la mayor expectativa de vida en Estados Unidos, que al incrementar el denominador, es decir, los AVAC, reduce el resultado final de los RCEI.

Es claro que no hay estudios de seguimiento de largo plazo en la sostenibilidad de la reducción en la presión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo, los estudios preliminares indican que hay un efecto sostenido en los años siguientes a la intervención.

Para futuros modelos será importante incorporar esta nueva información con el fin de tener una representación más realista de los resultados del tratamiento con DNR.

Teniendo en cuenta que este trabajo es una adaptación del modelo en Excel de BresMed, la validez interna del modelo fue verificada comparando los resultados con los del modelo trabajado para Inglaterra. En este último hubo una ganancia incremental de 0,75 AVAC de la DNR sobre el mejor tratamiento, lo cual es bastante cercano al resultado de una ganancia incremental de 0,80 AVAC para Colombia. Los resultados del Modelo WingTech trabajado en *TreeAge* para

Estados Unidos mostraron ser incluso costo-ahorradores, con una probabilidad del 80%.

La validez externa del modelo original de WingTech para Estados Unidos (el modelo usado es una extrapolación de ésta), se evaluó mediante la comparación de los resultados del estudio con los del modelo de hipertensión de la NICE (National Institute for Clinical Excellence) así como con las proyecciones del modelo con las tasas reportadas en estudios a gran escala de casos y controles para hipertensión. En todos los casos los resultados fueron coherentes con los de la NICE, así como con las tasas reportadas en los estudios de gran escala.

La metodología usada en el diseño del modelo requirió extrapolación más allá de la información disponible en los ensayos clínicos; de ese modo, los resultados se apoyaron en las ecuaciones predictivas usadas en el modelo. En particular, las ecuaciones de riesgo de Framingham<sup>35</sup> se usaron para estimar las probabilidades de los eventos cardiovasculares (con excepción del infarto agudo del miocardio en el cual se usaron las ecuaciones de riesgo de PROCAM). Hay alguna evidencia que sugiere que las ecuaciones de riesgo de Framingham, que están basadas en la población norteamericana, sobreestiman el riesgo de eventos cardiovasculares. Estas diferencias pueden representar las diferencias entre la población de Framingham y la población británica o tal vez deberse al mejor tratamiento de los pacientes hipertensos en los últimos diez años. De otro lado, la población hipertensa en el modelo tiene mayor riesgo de eventos cardiovasculares que la población hipertensa general, ya que se trata de pacientes con hipertensión refractaria. Se desconoce el poder predictivo verdadero de las ecuaciones de riesgo de Framingham en esta población.

Las principales debilidades de este tipo de modelos reside principalmente en que los resultados y costos se proyectan en horizontes temporales que van más allá de los seguimientos de los estudios clínicos sobre los que se soportan. Para ello se utilizan técnicas matemáticas de modelamiento y se realizan simulaciones con fundamento en supuestos.



Sin embargo, ésta, que pareciera ser su principal debilidad, también se convierte en su mayor fortaleza, pues provee de elementos de juicio a los decisores con base en herramientas y técnicas de análisis para la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre. De otro modo, los decisores estarían abocados a tomar cursos de acción, la mayoría de veces inaplazables, sin criterios que les permitan anticipar las consecuencias ni su dimensión en el mediano y largo plazo. Desde luego, estos modelos deben ser actualizados en la medida en que se genere nueva información sobre efectividades, eventos adversos y costos.

## Conclusiones

Es claro que la terapia de denervación renal es altamente costo-efectiva para el tratamiento de la hipertensión resistente o refractaria en Colombia. El resultado determinístico muestra un RCEI de US \$6.612 por AVAC ganado, lo cual concuerda con la recomendación de la Organización Mundial de la Salud de un PIB *per cápita* (US \$7.748 para el año 2011).

Este resultado determinístico fue corroborado mediante los análisis de sensibilidad univariado y probabilístico.

Desde el desarrollo del modelo, ha surgido nueva información acerca de la duración del efecto del tratamiento de la denervación renal, mediante el seguimiento a 36 meses en el estudio SYMPLICITY HTN-2. Una vez se tenga consolidada la nueva información sobre el seguimiento del efecto a más largo plazo, el modelo deberá readaptarse para conocer cuál es el efecto de la terapia de denervación renal en términos del RCEI.

## Aspectos éticos

Al tratarse de una adaptación de un modelo de evaluación económica previamente realizado, durante el análisis de transferibilidad sólo se utilizaron del trabajo original las probabilidades de cambio entre estados, tomadas a su vez de estudios clínicos previamente publicados. Para recalcular los resultados para Colombia se tomaron datos generales relacionados con costos de los medicamentos y de los tratamientos médicos directos, así como las probabilidades de muertes publicadas por la Organización Mundial de la Salud. De acuerdo con lo anterior, esta adaptación no tiene implicaciones éticas.

## Conflicto de intereses

Juan E. Valencia y John Orozco son empleados de Medtronic. Durante el proceso de revisión por parte de colegas, los cambios derivados de los comentarios recibidos se hicieron con base en mérito científico y editorial.

## Bibliografía

- Zanchetti A. Consenso Latinoamericano sobre hipertensión arterial. *J Hypert*. 2001;6:1-28.
- Sánchez RA, Ayala Baglivo H, Velázquez C, Burlando G. Guías latinoamericanas de hipertensión arterial. *Rev Chil Cardiol*. 2010;29:117-44.
- Hernández R, Armas MJ, Armas MC. Prevalencia de la hipertensión en Latinoamérica. *Boletín Médico de Postgrado*. 2004; 20:4-5.
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE. Encuesta de Calidad de Vida. 2012. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/trade-and-services/urban-passenger-transportation-survey/87-sociales/calidad-de-vida/4623-encuesta-de-calidad-de-vida-2012?lang=es>
- Collaboration, Prospective Studies. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet*. 2009;373:1275-81.
- SYMPLICITY HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-7.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The SYMPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376: 1903-1909.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F et al. Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health*. 2009;12:409-18.
- The Global Health Observatory. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Vitales. Fecha de acceso: agosto de 2013. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main>
- Edejer TT, Baltussen R, Adam TR. Making choices in health: WHO Guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization; 2003.
- D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*. 1994;25:40-3.
- Voss R, Cullen P, Schulte H, Assmann G. Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks. *Int J Epidemiol*. 2002;31:1253-62.
- 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.
- 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.
- ERA-EDTA Registry Committee. ERA-EDTA Registry Annual Report 2010. Amsterdam, The Netherlands: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics; 2012.
- Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39:2318-24.

21. Andersen MN, Andersen KK, Kammersgaard LP, Olsen TS. Sex differences in stroke survival: 10-year follow-up of the Copenhagen stroke study cohort. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2005;14:215-20.
22. Barakat K, Wilkinson P, Deaner A, Fluck D, Ranjadayalan K, Timmis A. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet.* 1999;353 :955-9.
23. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* 2008;156:1026-34.
24. Flack JM, Neaton J, Grimm R, Jr., Shih J, Cutler J, Ensrud K, et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trials Research Group. *Circulation.* 1995;92:2437-45.
25. Hoerger TJ, Richter A, Bethke AD, Gibbons CB. A Markov model of disease progression and cost-effectiveness for type 2 diabetes. Research Triangle Park, NC, 2002 (RTI proj. no. 6900.016).
26. Ara R, Tummur I, Abdullah P, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Technology assessment report commissioned by the HTS Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence: Statins for the prevention of Coronary Events. The University of Sheffield, School of Health and Related Research, 2005.
27. Goodacre S, Nicholl J, Dixon S, Cross E, Angelini K, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. *BMJ.* 2004;328:254.
28. Ameniya S, Takao H. Computed tomographic coronary angiography for diagnosing stable coronary artery disease: A cost-utility and cost-effectiveness analysis. *Cir J.* 2009;73: 1263-70.
29. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J.* 2013;34:30-8.
30. Glasziou P, Alexander J, Beller E, Clarke P. Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:21.
31. Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu CY, Bindman AB, et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68:2801-8.
32. Royal College of Physicians. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults (CG127). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. 2011. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/cg127](http://www.nice.org.uk/guidance/cg127)
33. Edejer TT, Baltussen R, Adam TR. Making choices in health: WHO Guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization; 2003.
34. Geisler B, Egan B, Cohen J, Garner A, Akehrst R, Esler M, et al. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll of Cardiol.* 2012;60:1271-1277.
35. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J.* 2000;139 (2 Pt 1): 272-81.