

# **UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

***EVALUACIÓN ECONÓMICA DE UN ENSAYO CLÍNICO CON  
HIERRO INTRAVENOSO vs ORAL EN CIRUGIA CARDÍACA.  
ANÁLISIS DESDE LA PERSPECTIVA DE LA MEDICINA BASADA  
EN LA EVIDENCIA.***

***Autor:***     *Fernando Tato de las Cuevas*

## ***Directores:***

Dra. D<sup>a</sup> Pilar Garrido Martín.

Dr. D. Rafael Martínez Sanz.

Dra. D<sup>a</sup> Patricia M<sup>a</sup> Rodríguez Fortúnez.

Dr. D. Iván Castilla Rodríguez.

**2015**



**La directora y codirectores de la Tesis doctoral abajo firmantes certifican:**

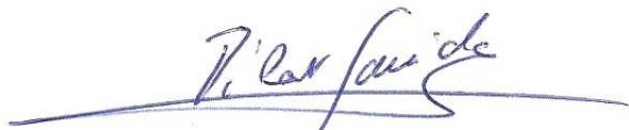
Que **D. FERNANDO TATO DE LAS CUEVAS**, licenciado en CC Físicas, ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación conducente a la obtención de la Tesis Doctoral que lleva por título: ***EVALUACIÓN ECONÓMICA DE UN ENSAYO CLÍNICO CON HIERRO INTRAVENOSO vs ORAL EN CIRUGIA CARDÍACA. ANÁLISIS DESDE LA PERSPECTIVA DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA.***

**INFORMAN**

Que revisada la presente memoria, la consideran apta para ser presentada y defendida y autorizan su presentación para ser juzgada por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firman el presente certificado en La Laguna a día 28 de Octubre del año 2015.

DIRECTORA DE LA TESIS



Dra. Dª Pilar Garrido Martín

DIRECTOR DE LA TESIS



Dr. D. Rafael Martínez Sanz

DIRECTORA DE LA TESIS



Dra. Dª Patricia Mª Rodríguez Fortúnez

DIRECTOR DE LA TESIS



Dr. D. Iván Castilla Rodríguez.

## *Agradecimientos*

A Bego, por su paciencia, y haberme apoyado y animado en esta labor.

A mis padres, por su incondicional apoyo y ánimo recibido, a lo largo de mi vida y en este proyecto.

A Patri, por su confianza en mí, y haberme demostrado que la investigación es una herramienta universal.

A mis directores de tesis, por dirigirme y darme la oportunidad de aprender tanto de ellos.

A la Dra. Laura Vallejo Torres, por su importante asesoramiento y ayuda, y en general, al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud

A Leticia Cuéllar-Pompa (de la Fundación Canaria de Investigación Sanitaria) por su inestimable contribución y ayuda en las búsquedas bibliográficas.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias y en especial a Tirso Virgo Aller, por su ayuda prestada.

A mis amigos, por vuestros consejos, aportaciones y por tantos buenos momentos vividos a lo largo de los años.

## *Dedicatoria*

*A mis padres.*

# Índice

<b>ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS</b>	<b>10</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>12</b>
1.1. La Anemia en Cirugía Cardíaca .....	13
1.1.1. Incidencia de la anemia preoperatoria .....	13
1.1.2. Fisiopatología .....	14
1.1.3. Respuesta terapéutica al aporte de hierro .....	18
1.2. La Medicina Basada en la Evidencia.....	21
La Medicina Basada en la Evidencia y su vínculo con la Evaluación de Tecnologías Sanitarias .....	22
1.2.1 El ensayo clínico.....	24
1.2.2 Revisiones sistemáticas y metaanálisis.....	27
1.2.3 Evaluaciones Económicas en sanidad .....	30
1.2.4 Evaluaciones económicas en los ensayos clínicos .....	43
1.2.5 Modelos económicos sanitarios.....	46
1.2.6 Análisis de impacto presupuestario .....	52
1.2.7 Estado actual de evaluación de tecnologías sanitarias en procesos de toma de decisiones en España .....	55
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>59</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	<b>62</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>64</b>
4.1. Revisión exhaustiva de la efectividad del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca .....	65
4.1.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda .....	65
4.1.2. Criterios de selección de estudios.....	66

4.1.3.	Extracción de datos.....	67
4.2.	Revisión sistemática de evaluaciones económicas del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca.....	68
4.2.1.	Fuentes de información y estrategia de búsqueda .....	68
4.2.2.	Criterios de selección de estudios.....	69
4.2.3.	Extracción de datos.....	70
4.3.	Ensayo clínico de referencia.....	71
4.3.1.	Título .....	71
4.3.2.	Autores .....	71
4.3.3.	Diseño del ensayo .....	71
4.3.4.	Registro del ensayo clínico.....	76
4.3.5.	Financiación .....	76
4.4.	Evaluación Económica del Ensayo Clínico.....	77
4.4.1.	Enfoque de la evaluación.....	77
4.4.2.	Perspectiva del estudio .....	77
4.4.3.	Empleo de recursos.....	78
4.4.4.	Efectividad.....	79
4.4.5.	Pruebas estadísticas .....	80
4.4.6.	Análisis de los datos .....	80
4.5.	Modelo de evaluación económica para diferentes esquemas de tratamiento con hierro en cirugía cardíaca .....	85
4.5.1.	Perspectiva del estudio .....	85
4.5.2.	Explicación del modelo conceptual.....	85
4.5.3.	Estimación de los parámetros .....	87
4.5.4.	Análisis de sensibilidad probabilístico .....	97
4.5.5.	Validación del modelo.....	102
4.6.	Análisis de impacto presupuestario .....	104

<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>105</b>
5.1.	Búsqueda de la Revisión exhaustiva de la efectividad del hierro intravenoso y oral en la anemia tras cirugía cardíaca.....	106
5.2.	Revisión sistemática de evaluaciones económicas del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca.....	109
5.3.	Evaluación Económica del Ensayo Clínico.....	111
5.3.1.	Características clínico-demográfica basales.....	113
5.3.2.	Costes .....	117
5.3.3.	Efectividad.....	123
5.3.4.	Coste-efectividad para el caso base.....	127
5.3.5.	Análisis de sensibilidad .....	132
5.4.	Modelo de evaluación económica .....	143
5.4.1.	Resultados del análisis determinístico.....	143
5.4.2.	Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico.....	144
5.5.	Análisis de impacto presupuestario .....	148
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>150</b>
6.1.	Revisión sistemática de evaluaciones económicas del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca.....	151
6.2.	Evaluación Económica del Ensayo Clínico.....	151
6.2.1.	Elección del caso base .....	151
6.2.2.	Costes .....	152
6.2.3.	Efectividad.....	152
6.2.4.	Análisis del caso base .....	153
6.2.5.	Análisis de sensibilidad .....	155
6.3.	Modelo de evaluación económica .....	157
6.3.1.	Fuentes de datos empleadas.....	157
6.3.2.	Modelo conceptual .....	158
6.3.3.	Análisis determinístico .....	159
6.3.4.	Análisis probabilístico .....	160



6.4. Análisis de impacto presupuestario .....	160
6.5. Consideraciones sobre los resultados obtenidos.....	161
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>162</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>164</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>180</b>
9.1. ANEXO 1. Estrategia de búsqueda en la Revisión exhaustiva de la efectividad del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca .....	181
9.2. ANEXO 2. Estrategia de búsqueda en la Revisión sistemática de evaluaciones económicas del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca	185

## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ALAS:  $\delta$ -aminolevulinato sintetasa.  
AEC: Anemia por Enfermedad Crónica.  
ADH: Anemia por Déficit de Hierro.  
AFR: Anemia de fase aguda (por pérdida de sangre).  
AVAC: Año de Vida Ajustado por Calidad.  
AVG: Años de Vida Ganados.  
CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.  
CE: Coste-Efectividad.  
CEC. Circulación extracorpórea.  
DAP: Disponibilidad a Pagar.  
DFH: Déficit funcional de hierro.  
EC: Ensayo Clínico.  
ECA: Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado.  
EE: Evaluación Económica.  
EEIS: Evaluaciones Económicas de Intervenciones Sanitarias.  
EIP: Estudios de Impacto Presupuestario.  
Epo: Eritropoyetina.  
ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.  
HIF: Factores inducidos por la hipoxia.  
IFN: Interferón.  
IL: Interleucina.  
ITT: Intención de Tratar (Intention To Treat).  
MA: Metaanálisis.  
MBE: Medicina Basada en la Evidencia.  
PP: Análisis por Protocolo.  
RCEI: Ratio de Coste-Efectividad Incremental.  
RS: Revisión Sistemática.  
SRE: Sistema retículo endotelial.  
TNF: Factor de necrosis tumoral.

TS: Tecnología Sanitaria.

TSAT: Saturación de la transferrina (*Transferrin Saturation*).

UVI: Unidad de Vigilancia Intensiva.

## **1. INTRODUCCIÓN**

# INTRODUCCIÓN

## 1.1. La Anemia en Cirugía Cardíaca

La anemia es un proceso potencialmente grave en función de su intensidad y de las morbilidades concurrentes. En cirugía es una complicación muy común, cuyos datos de incidencia varían considerablemente según el tipo de cirugía –p. ej., en cirugía cardiovascular en torno al 30%, pudiendo alcanzar el 76% en cirugía oncológica, en pacientes en estadio avanzado (1)–. La anemia es definida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como valores de hemoglobina (Hb) <13 g/dl en varones y <12 g/dl en mujeres no embarazadas<sup>1</sup> (WHO, 2005; WHO, 2001). El hecho de que el efecto fisiológico más importante de la anemia sea la reducción del transporte de oxígeno por la sangre a los tejidos, explica que esta condición sea considerada una de las causas más importantes de complicaciones, mortalidad, ingreso hospitalario e incremento de estancia hospitalaria, así como de la reducción de la calidad de vida (4–8). Es de destacar que en la edad avanzada la anemia es una de las condiciones o morbilidades más prevalentes, cuya incidencia oscila entre el 17 y el 63%, y representa un importante factor de riesgo de complicaciones sobre todo a partir de los 74 años (9–11).

### 1.1.1. INCIDENCIA DE LA ANEMIA PREOPERATORIA

En el contexto de la anemia en cardiología son aspectos importantes a destacar por un lado, la alta prevalencia de anemia en pacientes con enfermedad cardiovascular (24%) (12) ; y por otro, la elevada incidencia de anemia preoperatoria en cirugía cardíaca. En un estudio de cohortes sobre cirugía cardíaca, la incidencia de anemia fue del 31,1% y del 26,5% en hombres y mujeres respectivamente, detectándose también que la anemia estaba asociada a un mal pronóstico (13). A conclusiones análogas llega otro estudio

---

<sup>1</sup> Se entiende que estos valores normales de hemoglobina en adultos pueden variar como consecuencia de la variación de la concentración de oxígeno en el aire atmosférico que varía de acuerdo con la altitud. El embarazo y los extremos de edad también influyen en los niveles considerados normales. La anemia va acompañada de otros parámetros sanguíneos alterados, como disminución del hematocrito o del número de glóbulos rojos (hematíes), pero no se considera adecuado definirla como disminución de la cantidad de hematíes, pues al variar su tamaño, en ocasiones puede ocurrir que siendo normal su número exista no obstante anemia al estar reducido su volumen corpuscular (caso de la anemia microcítica o ferropénica).

observacional de casos y controles en el que la incidencia de anemia osciló entre el 22 y el 30%, hecho que también se encontró asociado un mal pronóstico (7). En nuestro medio la incidencia de anemia fue de un 19,4% de los pacientes candidatos a cirugía ortopédica (14) y del 36,5%, en pacientes candidatos a cirugía cardíaca, observándose también que factores como la edad, la enfermedad renal crónica, el consumo de inhibidores de la bomba de protones, de antihistamínicos H<sub>2</sub> y de diuréticos actuaban como factores independientes de riesgo de la anemia preoperatoria (15). Se considera que la presencia de anemia preoperatoria –con tasas de Hb inferiores a 10 g/dl– incrementa la utilización de la transfusión de sangre, y se considera un marcador relevante de la gravedad y de la mortalidad (16,17).

### **1.1.2. FISIOPATOLOGÍA**

La pérdida de sangre tras cirugía cardíaca como ocurre en otros tipos de cirugía mayor, se traduce en un descenso en los niveles de Hb, hematocrito (Hto) y glóbulos rojos. Adicionalmente, el uso de técnicas de circulación extracorpórea (CEC) –o derivación cardiopulmonar– provoca un descenso adicional más acusado de estos parámetros hematológicos, por la hemólisis y la hemodilución resultante. A la anemia postoperatoria no sólo contribuye la pérdida de sangre en el campo quirúrgico. La anemia preoperatoria, la reacción inflamatoria aguda, la hemólisis y hemodilución por el empleo de CEC y las pérdidas de sangre que ocasionalmente ocurren durante el postoperatorio contribuyen también a la intensidad de la anemia. El aumento de la necesidad de transfusiones de sangre y de hemoderivados –hasta el 70% de los casos– lleva a un incremento de la mortalidad y de la estancia hospitalaria (16). La cirugía mayor va acompañada de una respuesta inflamatoria sistémica que limita la eritropoyesis postoperatoria. En esta situación, son sintetizados mediadores hormonales, metabólicos e inmunológicos. Mediadores como las citocinas y moléculas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  alteran la homeostasis del hierro inhibiendo la eritropoyesis mediante la supresión del crecimiento de la colonia eritroide e indirectamente disminuyendo la producción de eritropoyetina endógena (17). En estas circunstancias, se produce además una absorción y disponibilidad reducidas de hierro producida por la hepcidina, hormona peptídica sintetizada en el hígado, que induce una regulación negativa de la absorción intestinal de hierro y una reducción de la movilización de hierro de los eritrocitos, macrófagos y otras células del sistema retículo endotelial (SRE) a través de interacciones moleculares con

diversas proteínas como la ferroportina, que actúa como agente extrusor de hierro en el enterocito y en el SRE y cuya acción inhibe (16–19). De ahí que la administración de hierro oral no siempre resulte efectiva al estar limitada su absorción en presencia de una respuesta inflamatoria.

### Anemia por déficit de hierro

En la anemia por déficit de hierro (ADH), o anemia microcítica, no sólo está reducido el hierro sérico; también están alterados otros parámetros que expresan el estado de los depósitos de hierro como la ferritina, la transferrina y el porcentaje de saturación de transferrina (TSAT, *Transferrin SATuration*) (Tabla 1-1). La concentración de receptor soluble de la transferrina es otro indicador de los depósitos de hierro que no se ve afectado por procesos inflamatorios, al contrario de lo que ocurre con la ferritina. Los criterios de déficit de hierro propuestos por la guía *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) (20,21) son: 1) nivel de ferritina < 100 ng/ml, o 2) porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) < 20% cuando la ferritina es inferior 800 ng/ml.

$$\text{TSAT (\%)} = (\text{Hierro sérico (mg/dl)} / [\text{transferrina sérica (mg/dl)} \times 1,25]) \times 100 \quad (1)$$

La proteína ferritina representa el indicador más sensible del déficit de hierro y la transferrina es la proteína sanguínea de transporte de hierro más importante; una y otra fijan dos átomos de este metal. El rango normal de ferritina, dependiendo del método analítico empleado oscila entre 15 y 300 µg/l. En presencia de inflamación un nivel mayor de 100 µg/l excluye por lo general el déficit de hierro (22–24).

Tabla 1-1. Niveles de hierro, ferritina y transferrina en la anemia por déficit de hierro (ADH), por enfermedad crónica (AEC) y en la respuesta a la fase aguda (AFR).			
	ADH	AEC	AFR
Hierro sérico	↓	↓	↓
Ferritina sérica	↓	↓ o normal	↑
Transferrina sérica	↑ o normal alta	↑ o normal baja	↓
TSAT (≈20%)	↓	Normal	↓
Receptor soluble de la transferrina	↑	Normal	Normal

### **Déficit funcional de hierro**

En la anemia por enfermedad crónica (AEC), la forma más frecuente de anemia en pacientes hospitalizados (25), existe déficit del hierro disponible o déficit funcional de hierro (DFH), caracterizado por la retención de hierro en sus depósitos, que por otro lado pueden encontrarse conservados o incluso aumentados. Se trata pues de una anemia asociada a un proceso inflamatorio –trauma quirúrgico, procesos infecciosos, artritis reumatoide, cáncer–, en el que se producen procesos caracterizados por la regulación negativa de la ferroportina mediados por la hepcidina, ya descritos. La administración de hierro si bien ejerce un efecto favorable sobre los parámetros de la anemia DFH (26), su uso es discutible por la capacidad del hierro de estimular ciertos marcadores de estrés oxidativo (27,28) y poder agravar situaciones de inflamación crónica tanto de origen infeccioso (por estímulo en la proliferación de los gérmenes responsables) como neoplásico (por estimular el crecimiento del tumor y deprimir mecanismos efectores inmunitarios) (25).

En la hemorragia perioperatoria es frecuente el hallazgo del perfil analítico de la anemia de la fase aguda (AFR) caracterizado por ferropenia y una disminución de los valores de transferrina y el índice de saturación de transferrina, con incremento de la ferritina (tabla 1.1) (29–31). Se admite que en la etiología de la anemia en pacientes quirúrgicos coexisten un proceso inflamatorio crónico y ferropenia, y que el DFH está presente como mecanismo subyacente a la AEC (32–34), lo que implicaría el carácter combinado AFR (en la etapa inicial)-AEC (en la etapa más tardía).

### **Regulación de la eritropoyesis tras la pérdida de sangre**

La eritropoyesis, –formación de hematíes– está comprendida en el proceso más amplio de la hematopoyesis –formación de los elementos formes de la sangre: hematíes, leucocitos y plaquetas– en cuya regulación participan la Epo y diversas citocinas y factores hematopoyéticos de crecimiento (HGF), como la IL-3, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y el factor de células madre (SCF, *Stem Cell Factor*) (35,36). En la eritropoyesis se produce la proliferación y diferenciación de las células precursoras eritropoyéticas de la médula ósea y finaliza con la liberación de reticulocitos a la sangre que se convierten transcurridas unas horas en eritrocitos maduros. Desde un punto de vista general, para una eritropoyesis efectiva no sólo es esencial Epo sino también el aporte de hierro, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.



## **Eritropoyetina**

Después de una pérdida de sangre, y la consiguiente reducción de la capacidad transportadora de oxígeno por la hemoglobina, una metaloproteína contenida en los hematíes, se estimula la eritropoyesis tras la liberación por parte del riñón y del hígado de la glicoproteína eritropoyetina (Epo) (24) provocada por los factores inducibles por la hipoxia (HIF, Hypoxia Inducible Factors) que desencadenan la expresión de genes específicos que regulan la producción de Epo (37) mediante el estímulo de la diferenciación de las células eritropoyéticas (38) y del estímulo de la síntesis del grupo hemo, que unido a la globina (constituida por un conjunto de cuatro subunidades de proteínas globulares) da lugar a la hemoglobina, tras un complejo proceso de múltiples fases (39).

## **Hierro**

La importancia vital del hierro en el transporte de oxígeno por la sangre por medio de la Hb está determinada por su propiedad tan característica de participar en las reacciones enzimáticas implicadas en la transferencia de electrones (el hierro ferroso  $[Fe^{2+}]$  actuaría como donante y el férrico  $[Fe^{3+}]$  como aceptor de electrones) y en consecuencia en los procesos de oxidación-reducción. Del hierro corporal total (3-4 g) 2,5 g circula como Hb, 1 g, se deposita en el hígado, 0,5 g en la mioglobina y citocromos, 0,3 g en la médula ósea y una pequeña fracción (en torno a 3 mg) circula como transferrina. Una vez finalizado el periodo de vida del hematíe (en torno a 120 días), el hierro de la Hb es reciclado y redistribuido a sus depósitos (macrófagos del bazo, hígado y médula ósea) donde la hemooxigenasa hidroliza al grupo hemo liberando hierro. Una parte es almacenado en forma de hemosiderina y ferritina, y otra fracción se oxida a hierro férrico que se incorpora a la transferrina en la circulación (36). En la médula ósea la apoferritina se une al hierro ferroso y se almacena como hierro férrico en complejos ferritina (el hierro en forma de óxido férrico hidratado) que se agrega como hemosiderina y constituye una forma especial de depósito. La transferrina por su parte con dos sitios de unión al hierro se internaliza por endocitosis en las células (40).

La absorción del hierro está regulada por muy diferentes factores como su propio déficit y el aumento de la eritropoyesis que la estimulan, o la inflamación y el incremento en los

depósitos de hierro que la reducen, de modo que a medida que va mejorando la anemia, la absorción intestinal de hierro es menos eficiente (35). Como ya ha sido comentado, la hepcidina, por bloqueo de la liberación de hierro desde los enterocitos del tubo digestivo y desde los eritrocitos y macrófagos a la circulación sanguínea regula tanto su absorción como liberación de sus depósitos. El hierro dietético comprende el hierro no hemo (de origen vegetal) y el hierro hemo (de origen animal), el más fácilmente absorbible. Independientemente de la fuente de hierro dietético, la forma de hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) es la más apta para la absorción intestinal; en este sentido, el hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) ingerido es reducido por el medio ácido del estómago, el ácido ascórbico de la dieta y las reductasas lumbales a hierro ferroso que es transportado al enterocito por la proteína transportadora DMT1 (*Divalent Metal Transporter-1*). El hierro hemo procedente de la ingestión de carne se absorbe mejor en forma ferrosa por medio de un receptor que es internalizado por endocitosis (41–43).

En presencia de Epo el hierro es incorporado a la síntesis de la Hb, por lo que constituye un factor crucial en la eritropoyesis. Esta incorporación es facilitada por la enzima ferroquelatasa que inserta el hierro en la protoporfirina IX, que es la estructura básica anular de la Hb y de los citocromos, para producir el hemo (44). A su vez, el hierro o el complejo hierro-transferrina desempeñan un importante papel en la síntesis de Hb al controlar la actividad de la enzima  $\delta$ -aminolevulinato sintetasa (ALAS) que rinde ALA (ácido  $\delta$ -aminolevulinico), esencial en la síntesis del hemo en las células precursoras de los eritrocitos. Al condensarse dos moléculas de ALA, mediante la enzima  $\delta$ -aminolevulinato deshidratasa, se forma el porfobilinógeno, anillo precursor de la protoporfirina IX (45). La Epo inducida endógena o la exógena (administrada) son inefectivas si hay déficit de hierro. Son necesarios al menos 150 mg de hierro almacenado para aumentar la Hb circulante en 1 g/dl. De ahí la importancia de administrar suplementos de hierro cuando el ritmo de eritropoyesis (y por tanto la movilización de los depósitos de hierro) se va a ver acelerada, como ocurre en el sangrado posquirúrgico (46). Por sí misma, la administración intravenosa de hierro es capaz de incrementar hasta cinco veces la respuesta eritropoyética tras la pérdida aguda de sangre (24).

### **1.1.3. RESPUESTA TERAPÉUTICA AL APORTE DE HIERRO**

El tiempo limitado de vida de los glóbulos rojos en condiciones normales, en torno a los 120 días, precisa de un reemplazo continuo, que resulta fuertemente incrementado –hasta

más de 20 veces– en respuesta a la demanda desencadenada por la hipoxia y la anemia. Pero en presencia de hemorragia esta repuesta natural no es suficiente para la restauración de la hemoglobina y de los glóbulos rojos, por lo que el tratamiento de la pérdida de sangre requiere estrategias de reposición de los elementos o los factores deficitarios (47). El abordaje terapéutico del tratamiento de la anemia postquirúrgica es múltiple. Comprende desde la transfusión de sangre y hemoderivados (plasma, plaquetas, concentrados de hematíes, etc.) a la administración de factores cuya carencia produce anemia de tipo deficitario, como el hierro, los suplementos vitamínicos (ácido fólico y vitamina B12) y agentes estimulantes de la eritropoyesis como la Epo (48). En el tratamiento de la hemorragia perioperatoria es preciso diferenciar dos aspectos: 1) Los procedimientos que llevan al cese de la hemorragia (hemostasia) y el restablecimiento de la pérdida de sangre mediante transfusión de sangre o la administración de hemoderivados y 2) El restablecimiento de la hemoglobina tanto en la fase preoperatoria, en el caso de existir anemia, como en la postoperatoria.

Las complicaciones de la transfusión de sangre, como el riesgo de infecciones, la inmunodepresión, el distrés pulmonar agudo o el incremento del riesgo de recidiva del cáncer (1,32–34), unido a la escasez de oferta en los bancos de sangre y su coste, justifican que su evitación constituya una prioridad clínica en periodo perioperatorio, por lo que deberá optarse por estrategias más conservadoras en el tratamiento de la anemia.

El tratamiento de la anemia tras cirugía cardíaca sigue siendo un problema no resuelto, y los datos existentes acerca de la eficacia del hierro son inciertos (9). Por esta razón se hace necesario llevar a cabo ensayos clínicos bien diseñados con suficiente poder estadístico para dilucidar y establecer la eficacia y seguridad de la administración de hierro en la prevención y tratamiento de la anemia en la cirugía mayor (30). A pesar de todo ello, debido al ya comentado papel esencial del hierro en la eritropoyesis y síntesis de hemoglobina, se sigue creyendo conveniente incluir alguna forma de suplementos de hierro cuando el ritmo de la eritropoyesis se va a ver acelerado, como es el caso de un sangrado postquirúrgico (49).

De modo característico, la anemia por déficit de hierro responde favorablemente a la terapia sustitutiva. Por el contrario, existe una fuerte evidencia de que en la anemia tras la cirugía no hay déficit de hierro, al menos de modo inmediato, y no responde a los suplementos de hierro. En cirugía mayor no está clara la eficacia de la administración de suplementos de hierro. En un ensayo clínico de cirugía de implantación de prótesis de

cadera en el que se compara la eficacia del hierro oral con el intravenoso no se encontraron diferencias significativas en los niveles de Hb (50). Un estudio llevado a cabo en el Reino Unido sobre el uso de suplementos de hierro (oral o intravenoso) en cirugía mayor ortopédica en pediatría, no aconsejan el uso de hierro en esta situación, dada la falta de respuesta en los niveles de hemoglobina (51). Debido a la falta de eficacia, algunos autores piensan que la utilización del hierro en estas situaciones no debe ser recomendada (50,51). No se ha demostrado, que la administración de suplementos de hierro vía oral en una población con depósitos de hierro no depleccionados, como ocurriría al menos en las fases iniciales tras la hemorragia operatoria, permita una regeneración sanguínea tan rápida como para reducir la necesidad de transfusión en casos de pérdida de sangre aguda como ocurre en cirugía mayor (51–53). No obstante, se piensa que la administración de hierro por vía intravenosa permite administrar dosis mucho mayores que las que se pueden administrar por vía oral, razón por la que se ha empleado en pacientes con anemia grave tras intervenciones quirúrgicas. Algunos autores refieren que el aporte de hierro intravenoso y Epo en el postoperatorio tiene efectos beneficiosos a la hora de corregir la anemia postoperatoria en cirugía ortopédica y cardíaca (6,54), mientras que otros observan que el hierro no es efectivo para corregir la anemia después de cirugía cardíaca (55). Pero "la ausencia de evidencia no es evidencia de la ausencia" (56). En este sentido, el escaso poder estadístico de muchos ensayos clínicos –dada la dificultad de reclutar un número suficiente de pacientes– no permite obtener conclusiones más fiables. A falta de pruebas evidentes, los suplementos de hierro por vía intravenosa siguen siendo utilizados en algunos casos en la prevención y el tratamiento de la anemia postoperatoria.

Es por ello, que en el ensayo clínico de la presente Tesis se protocoliza la actuación en el preoperatorio y postoperatorio con hierro oral, hierro intravenoso y se compara con lo que hace la mayoría de los grupos quirúrgicos, que es no dar ningún suplemento de hierro.

## 1.2. La Medicina Basada en la Evidencia

Toda evaluación de la efectividad que se lleve a cabo en el ámbito de la medicina debe de ser realizada aplicando una metodología de investigación y análisis correctamente fundamentados. Este enfoque lo proporciona la Medicina Basada en la Evidencia.

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE) es el proceso que sistemáticamente revisa, evalúa y emplea los hallazgos de la investigación clínica para ayudar a proporcionar un cuidado óptimo del paciente (57).

El concepto de MBE fue desarrollado por el Grupo de Trabajo en Medicina Basada en Pruebas (Evidence-Based Medicine Working Group) de la Universidad McMaster en Ontario (Canadá) que en 1992 iniciaba la difusión de este nuevo concepto de tanto alcance en la organización y transmisión del conocimiento médico y sobre la propia organización de la práctica asistencial (58,59). MBE se refiere al “uso juicioso de la mejor prueba (o "evidencia") disponible en la investigación clínica, que debe integrarse con la experiencia clínica del médico y a su vez conjugarse con los valores y preferencias que sobre el punto tienen los pacientes para tomar decisiones adecuadas relacionadas al cuidado de la salud” (58,60).

La MBE resalta la importancia del examen de las pruebas procedentes de la investigación, la interpretación racional de la información clínica obtenida de las mejores fuentes disponibles, como son los Ensayos Clínicos Controlados y Aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas y metaanálisis, y estudios observacionales.

La MBE forma parte de un proceso multifacético para asegurar la efectividad clínica, los principales elementos de los que consta este proceso son:

- Producción de la evidencia a través de la investigación y la revisión científica.
- Producción y diseminación de las guías clínicas basadas en la evidencia.
- Implementación basada en la evidencia, práctica coste-efectiva a través de la educación y administración de la oportunidad.
- Evaluación del cumplimiento con una guía práctica acordada a través de auditorías clínicas e incentivos basados en resultados.

Las cuatro etapas de que consta la MBE son:

- Formular claramente la pregunta clínica desde el problema del paciente.
- Búsqueda bibliográfica de la información clínica relevante.
- Evaluar de manera crítica la evidencia considerando su validez y utilidad.
- Implementar los descubrimientos útiles en la práctica clínica.

### **LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA Y SU VÍNCULO CON LA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

En paralelo con la MBE, la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) es un proceso más amplio que añade a la recuperación de la información disponible en la literatura científica, el análisis de otros elementos del contexto donde la evaluación se realiza, tales como datos epidemiológicos, demográficos, económicos o de utilización de Servicios y Tecnologías de Salud. (61). La ETS es un mecanismo de planificación, gestión y asistencia sanitaria, que debe proporcionar una información objetiva y veraz a los tres niveles de decisión, el nivel macro donde están situados los políticos, el nivel meso donde se sitúan los técnicos de la provisión, gestión y desarrollo de programas y el nivel micro o de decisión clínica, que correspondiente a los facultativos, y también a los ciudadanos que reciben la misma. La tecnología sanitaria (TS) es, tal como la definió la *Office of Technology Assessment* (OTA) de los EE.UU., el conjunto de fármacos, equipos, procedimientos, técnicas, estructuras sanitarias, sistemas de información y formas asistenciales, susceptibles de ser utilizadas por los profesionales de la medicina para la prevención, diagnóstico, tratamiento en todas sus formas (62).

Dentro del método de Evaluación de Tecnologías Sanitarias se encuentran las siguientes fases:

- Definición del tema e impacto en la salud.
- Estudio de la utilización de servicios.
- Análisis bibliográfico y documental.
- Síntesis de la Evidencia.
- Contextualización de los resultados.

- Métodos de consenso.
- Consultas a expertos y revisiones internas.
- Evaluación económica.
- Trabajo por proyectos.

Algunos autores (63) proponen el término *Economía de la Salud Basada en Evidencias* como una forma de reconocer no sólo la necesidad del uso de los principios basados en evidencias en las evaluaciones económicas, sino que dichos principios debieran estar basados en conceptos económicos. Otros autores (64), han criticado la MBE por considerar solamente la efectividad de los tratamientos y no su coste, argumentando que este tipo de valoraciones reduce los recursos que pueden ser destinados a sectores de la población con menos recursos económicos.

Dentro de la MBE, hoy en día, se podrían considerar, entre otras, las siguientes herramientas metodológicas que ayuden a la toma de decisiones clínicas (65):

- Revisiones sistemáticas
- Análisis de efectividad
- Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados.
- Evaluación Económica

## 1.2.1 EL ENSAYO CLÍNICO

### Bases conceptuales del ensayo clínico

El ensayo clínico (EC) es una *investigación o estudio experimental* en la que el investigador introduce activamente una *intervención*<sup>2</sup>, y a continuación observa el *efecto* de la misma. La asignación aleatoria de los pacientes a los diferentes grupos de tratamiento confiere al EC su carácter experimental al permitir la inferencia causal y en consecuencia la comparabilidad de los efectos observados entre los diferentes grupos. Los EC son por lo tanto, experimentos controlados diseñados para comparar la eficacia de diferentes intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas. Los EC controlados y aleatorizados (ECA) junto las revisiones sistemática y metaanálisis constituyen las aportaciones más fiables para la toma de decisiones que aporta la medicina basada en la evidencia.

Si bien la mayor parte de los EC evalúan tratamientos farmacológicos, tratan también de la valoración de otras formas de tratamiento y cuidado del paciente (como la cirugía, la radioterapia, formas de cuidado del paciente).

Pese al diseño adecuado del EC, siempre existirá el riesgo de errores que puedan invalidar los resultados del estudio. Por esta razón, es un requisito esencial en el diseño del EC la previsión y la eliminación de todo tipo de sesgos o prejuicios que puedan afectar a los investigadores y a los sujetos del estudio. El cumplimiento de dichos objetivos requiere que el EC sea controlado –en el sentido de comparado (el tratamiento a investigar frente a un estándar de referencia, o con un placebo)–, aleatorizado –randomizado<sup>3</sup>– (ECA) y enmascarado. A ello debe añadirse que las características de la población de estudio sean de importancia fundamental para la relevancia clínica del ensayo y que éste pueda aportar una información válida (66,67).

---

<sup>2</sup> En el ámbito de la investigación clínica experimental, la intervención consiste en asignar la administración de un tratamiento farmacológico, la implantación de un dispositivo terapéutico, la aplicación de procedimientos, la administración de vacunas u otros productos a un grupo definido de sujetos. La intervención puede referirse también al uso de procedimientos no invasivos, como entrevistas o actividades educativas [10].

<sup>3</sup> Randomizado es un anglicismo (de *randomized* o *randomised*) de uso creciente en las publicaciones en castellano. El acrónimo ECC (Ensayo Clínico Controlado), tan a menudo empleado en las publicaciones en castellano, no implica en principio que se trate de un ensayo aleatorizado, pero su significado implícito es a menudo el de un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA, Ensayo Controlado y Aleatorizado), siendo en este sentido similar al término en inglés *randomized controlled trial* (RTC), más explícito.



## **Los Controles**

Los controles sirven para comparar los resultados obtenidos, lo que permite hacer inferencias acerca de las consecuencias de la intervención en el grupo experimental. Para ello ambos grupos, el experimental –p. ej., el nuevo tratamiento– y el control –el tratamiento de referencia (o tratamiento activo), o un placebo–, deben ser similares o comparables. La comparabilidad es una exigencia para que los controles puedan considerarse adecuados, pues garantiza poder extraer conclusiones válidas (68).

## **Validez interna y validez externa**

La validez interna se refiere a la fiabilidad de los hallazgos del ensayo en relación con la población misma de estudio<sup>4</sup>, es decir, la muestra. Por lo tanto, un ensayo correctamente realizado y con una población de estudio muy homogénea poseerá una buena validez interna, aunque sus resultados pueden no ser necesariamente generalizables a la población diana. Es decir, los resultados favorables de un EC de pacientes seleccionados según unos criterios de selección estrictos, sólo serán extrapolables a aquellos pacientes de la población diana que presentan las mismas características –de gravedad, comorbilidad, sexo, rangos de edad, etc.– que la muestra.

La validez externa de los resultados de un ensayo, se refiere a su representatividad y relevancia respecto a la población diana y a la posibilidad de extrapolar o generalizar los resultados obtenidos a pacientes con diferentes grados de la enfermedad a estudiar y otros factores de riesgo no incluidos en los criterios de selección del estudio.

## **Análisis por intención de tratar y por protocolo**

Los abandonos y las retiradas se tratan en el análisis estadístico de acuerdo con dos enfoques: Por *análisis por intención de tratar*<sup>5</sup> (ITT, *Intention To Treat*) –que incluye a todos los pacientes aleatorizados– y por *análisis por protocolo*<sup>6</sup> (PP) (*per protocol*) –que comprende sólo a aquellos pacientes que se adhirieron y cumplieron estrictamente el

---

<sup>4</sup> La validez interna es el grado en que los grupos experimental y control han sido formados y cotejados de tal manera –teniendo en cuenta una adecuada similitud de las características basales de los grupos, como sexo, raza, comorbilidad– que las diferencias observadas entre los grupos en las variables dependientes estudiadas pueden atribuirse solamente a la intervención sometida a investigación.

<sup>5</sup> Son evaluados todos los pacientes incluidos en el estudio, asignados al grupo correspondiente por aleatorización.

<sup>6</sup> Sólo son evaluados aquellos pacientes que cumplieron el protocolo, es decir los que no sufrieron abandonos, retiradas o desviaciones del protocolo.

protocolo–.

El análisis por ITT se resume en "Una vez aleatorizado, siempre analizado" (69). Se trata de una orientación conservadora –pues dificulta la obtención de un resultado "estadísticamente significativo"– de incluir a todos los pacientes que fueron asignados al ensayo por asignación aleatoria (*as randomized*), lo que facilita una más completa valoración de la eficacia del tratamiento y se relaciona más estrechamente con la práctica clínica habitual.

La estrategia de análisis por protocolo incluye sólo a los participantes en los que se ha podido medir la variable de respuesta y que, además, han seguido adecuadamente las instrucciones asignadas.

### **Fases**

Dependiendo del grado de desarrollo clínico y de su finalidad, los EC en general pero no siempre, se desarrollan de modo secuencial en una serie de pasos o fases que van desde la fase de primera administración del fármaco al ser humano a los estudios de postcomercialización. La industria farmacéutica inicialmente y las administraciones sanitarias con posterioridad, adoptaron una clasificación de los EC con medicamentos en una serie de etapas o fases consecutivas de investigación, en la que cada fase es diseñada para responder a preguntas específicas de investigación –p. ej., seguridad y tolerancia (fase I), eficacia y seguridad (fase II), eficacia comparada (fase III), y vigilancia postcomercialización (fase IV)– (70).

### **Diseño**

El diseño del EC es la descripción ordenada de su metodología y organización con la finalidad de valorar la eficacia y seguridad de una intervención –p. ej., un tratamiento farmacológico–. Un enfoque práctico de las partes de un diseño pueden ser: 1) Especificación de la finalidad del ensayo –exposición de las hipótesis específicas–, 2) Diseño detallado de las partes constitutivas del ensayo –como la selección de la muestra y su tamaño, aleatorización y enmascaramiento–, 3) Aspectos éticos –consentimiento informado–, 4) Desarrollo del ensayo –mediante una correcta organización–, y 5) El estudio estadístico de los datos –selección de las pruebas estadísticas y de contraste de hipótesis–.

## **Asignación aleatoria**

La asignación aleatoria (*allocation assignment*) de los individuos a los grupos experimental –p. ej., nuevo tratamiento farmacológico– y control –placebo o tratamiento activo de referencia–, refuerza el control del estudio al garantizar la homogeneidad –y por lo tanto la comparabilidad– y distribuirse de modo equilibrado las características antropométricas, clínicas y de comorbilidad entre los grupos. La asignación aleatoria y el enmascaramiento en el EC al reforzar la homogeneidad y la comparabilidad entre los grupos permiten la reducción de sesgos o errores sistemáticos.

## **Enmascaramiento**

Son tres los elementos implicados en el enmascaramiento: el paciente, el equipo médico y el evaluador, que dan lugar a los diferentes tipos de enmascaramiento: A simple ciego (sólo el paciente ignora el tipo de tratamiento), a doble ciego (tanto el paciente como el equipo investigador ignoran el tipo de tratamiento) y a la evaluación ciega por terceros (personas ajenas al equipo investigador evalúan los resultados del ensayo). Los estudios clínicos abiertos –no enmascarados– en los que tanto los pacientes como los investigadores, conocen el tratamiento que se está administrando, representan una fuente permanente de sesgos o errores sistemáticos que comprometen gravemente la validez del estudio.

### **1.2.2 REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS**

En los EC, la asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de intervención, junto con el enmascaramiento de las intervenciones, controlan en gran medida la presencia de sesgos. Correctamente ejecutados, los EC pueden proporcionar información clínica estadística relevante, particularmente si los resultados fueron contrastados en más de un ensayo. Ensayos clínicos bien diseñados –con una aceptable validez interna– de un mismo tipo y cuando sus resultados incluyen medidas de efecto clínicamente importantes de tipo similar, son los mejores candidatos a ser analizados mediante una revisión sistemática (RS) y si es posible mediante el metaanálisis que permite la síntesis estadística de múltiples EC.

La RS es el estudio exhaustivo de la información científica disponible sobre un tema específico de investigación con el fin de evaluar, seleccionar y sintetizar las pruebas aportadas por los diferentes resultados de los estudios analizados –EC, estudios observacionales–. Si la revisión se limita a la evaluación cualitativa del conjunto de los estudios se habla de revisiones sistemáticas propiamente dichas, descriptivas o cualitativas. Si la revisión comprende además análisis estadísticos específicos destinados a sintetizar y cuantificar los resultados de los estudios, se trata de una revisión sistemática cuantitativa o metaanálisis (MA) (71,72).

La RS, y por extensión el MA, junto al EC constituyen uno de los soportes que proporcionan una mayor fiabilidad a la MBE, contribuyendo de este modo a la toma de decisiones en la práctica clínica habitual. La situación ideal para proceder a un MA se da cuando los resultados de los EC individuales son del mismo tipo –p. ej., verificar si un determinado tratamiento ejerce un efecto significativo en una situación clínica determinada– y características, y que son compatibles, es decir *asociables* o *combinables* (73,74). Cuando los resultados de los EC individuales son contradictorios la interpretación del MA se hace más compleja, pues es preciso identificar las razones de tales discrepancias.

La mayor parte de las guías clínicas consideran a los EC, a las revisiones sistemáticas en general y a los MA como el más alto nivel de evidencia que apoya las recomendaciones terapéuticas. Los MA de calidad pueden compensar algunos de los inconvenientes de los EC, al propio tiempo que pueden reducir los sesgos, y proporcionar la adecuada potencia para demostrar las diferencias potenciales en los efectos, y reinterpretar resultados de estudios inconsistentes. Un MA sería una revisión sistemática que utiliza métodos estadísticos para identificar, evaluar y, si procede, combinar los resultados de dos o más estudios para llegar a conclusiones y obtener estimadores de medida de respuesta globales (75,76).

Las revisiones narrativas tradicionales se refieren a temas menos concretos que las RS o MA, por lo que lógicamente presentan ciertas desventajas en relación a éstas al no tener capacidad de aportar pruebas de una cierta robustez. La pregunta de investigación no es concreta y bien definida. Las fuentes de información no están definidas de antemano y son limitadas en la revisión narrativa (77,78).

### **Etapas en el proceso de la revisión sistemática**

1. Formulación de una pregunta de investigación
2. Elaboración de un protocolo
3. Búsqueda y obtención de referencias.
4. Preselección de los documentos por título/resumen.
5. Revisión de documentos seleccionados a texto completo.
6. Extracción de datos y lectura crítica de los documentos incluidos.
7. Síntesis de resultados.
8. Redacción de la discusión y conclusiones.

### **1.2.3 EVALUACIONES ECONÓMICAS EN SANIDAD**

Las evaluaciones económicas (EE) juegan un papel cada vez mayor en la corriente de la MBE. Los recursos que pueden ser destinados al gasto farmacéutico y hospitalario son limitados, por lo que es necesario racionalizar su consumo. Es fundamental priorizar la asignación los recursos en base a los que presenten mayores ventajas económicas y de efectividad (79).

Se define EE como una técnica cuantitativa que permite evaluar programas que generalmente son de financiación pública (80).

El principal propósito de una EE es promover el uso más eficiente de los recursos. De esta manera, el sistema de salud es considerado como una serie de procesos en los cuales las materias primas (hospitales, doctores, enfermeras, equipos médicos, medicamentos, etc.) son transformadas en productos sanitarios (prestaciones de salud, programas sanitarios, calidad de vida, etc.) que son finalmente consumidos por los potenciales clientes (población).

La necesidad de realizar una EE, surge de la condición de administrar los recursos, que son escasos, frente a las necesidades, que son ilimitadas o por lo menos superiores a los recursos. Siempre y cuando los resultados de evaluar una tecnología en términos de seguridad, eficacia y efectividad sean positivos, la EE es un pilar fundamental de apoyo a la posterior toma de decisiones (81).

#### **Métodos de Evaluación Económica en Sanidad**

El propósito de las EE es la selección de aquellas opciones que tengan un impacto sanitario más favorable. Se deben analizar en profundidad dos parámetros, el coste de la aplicación y los resultados que se esperaría obtener de cada una de las opciones.

Debido a que una EE se debe basar en una comparación, la evaluación económica puede definirse como la determinación de la eficiencia de un tratamiento y su comparación con la de otras opciones, con el fin de seleccionar la alternativa más eficiente.

Se pueden caracterizar las EE con dos elementos, independientemente de las áreas de aplicación (82).

- Analiza los aportes y resultados, generalmente llamados costes y consecuencias, de las intervenciones, incidiendo en los costes de recursos de una determinada actuación y en los resultados que de ésta se espera obtener.
- El análisis económico implica elecciones entre alternativas. La escasez de recursos y la limitada capacidad de conseguir por completo los resultados esperados, incluso en terapias eficientes, hace necesario escoger entre diferentes opciones.

Con esta caracterización, la EE se puede definir como el análisis de opciones de actuación alternativas, considerando sus costes y resultados. Las tareas básicas de la evaluación económica son identificar, medir, valorar y comparar los costes y resultados de las alternativas estudiadas.

La presencia de la comparación de estos dos elementos, costes y resultados, determina los diferentes tipos de evaluación que habitualmente se encuentran en el ámbito sanitario.

### ***Perspectiva del estudio***

Expresa el punto de vista desde el que se realiza la investigación. La perspectiva está íntimamente relacionada con qué entidad va a analizar la evaluación, lo que determinará la perspectiva o enfoque primario del estudio.

El investigador debe hacer detallar el enfoque empleado para la realización de la EE, y su uso debe encontrarse justificado. (81).

Los enfoques más empleados son:

- De la sociedad: es el punto de vista más amplio.
- De la autoridad: Gobiernos centrales, Ministerios, Gobiernos autonómicos.
- Entidades financiadoras, como compañías aseguradoras.
- El de la Institución sanitaria que actúa como provisor de la intervención.
- El del médico individual.
- El de los pacientes y sus familiares.

El enfoque influye tanto en los costes a considerar, como en los tipos de resultados sanitarios a evaluar.

Se recomienda emplear, preferentemente, la perspectiva de la sociedad (83), pues representa el punto de vista más amplio y aporta una mayor información sobre las intervenciones comparadas. Adicionalmente también se puede realizar la evaluación mediante la perspectiva del financiador, ya que este suele ser uno de los usuarios finales de las evaluaciones económicas.

### ***Costes***

Uno de los pasos claves en la EE es identificar los costes más relevantes de las opciones a comparar.

### ***Clasificación de los costes***

Los costes se pueden clasificar, en función de su imputación (directos e indirectos) y de su ámbito de aplicación (sanitario y no sanitario).

Los costes directos generan transacciones económicas o monetarias. Dentro de ellos existen directos sanitarios (personal, tratamiento farmacológico, etc) y los directos no sanitarios (desplazamiento del paciente, cuidados en el domicilio). Los indirectos son los costes producidos por la morbilidad o la mortalidad prematura asociadas a una enfermedad. Los costes indirectos sanitarios suelen estar relacionados con el consumo adicional de servicios sanitarios a consecuencia de enfermedades que aparecen como consecuencia de una mayor longevidad debida a la intervención inicial (84). Por otro lado, los costes indirectos no sanitarios hacen referencia a la reducción de productividad debida al absentismo laboral y al *coste de oportunidad* (85).

Teniendo en cuenta la escasez de recursos en relación con las necesidades, el empleo de un recurso en una determinada actividad impide que este mismo recurso sea empleado en otra actividad, y se pierden los beneficios asociados al uso alternativo de recursos. Lo que se denomina *coste de oportunidad* (86).

Otro tipo de clasificación de costes es la de la clasificación en variables y fijos. Los costes que cambian cuando una intervención sanitaria es aplicada son los variables. Los costes



fijos no cambian con motivo de la intervención sanitaria. Generalmente no se suelen incluir estos últimos (87).

Otro tipo costes son los intangibles. Son aquellos derivados de los síntomas que el tratamiento genera en el paciente, como la ansiedad, sufrimiento, dolor y muerte (coste de mortalidad), etc. (87). Se está tendiendo a incluir estos aspectos como medida de resultado (como puede ser la calidad de vida), en lugar de costes, cuando son relevantes.

### ***Identificación de los recursos***

La identificación consiste en recopilar los diversos efectos sobre los recursos que ocasionará la intervención. Esta enumeración deberá ser lo más comprensiva posible, incluyendo todos los recursos al margen de su previsible importancia cuantitativa, o de que puedan existir dificultades para asignarles después un valor monetario (88).

Los cambios en los recursos que deben ser identificados e incluidos en la evaluación económica dependen de diversos factores, siendo los más importantes los siguientes: la perspectiva del estudio, la técnica de evaluación económica empleada (detalladas más adelante), la importancia cuantitativa estimada a priori, la relación directa con la tecnología evaluada (atribución), el horizonte temporal de la evaluación (período analizado en el estudio) o las características de las tecnologías que se comparan (los costes comunes a todas las tecnologías comparadas se pueden excluir).

La perspectiva de una EE determina la lista de los costes a incluir en la evaluación, es la respuesta a la pregunta sobre quién soporta los costes a incluir en la evaluación. Cuando la perspectiva adoptada en la evaluación es la social, la recomendable para programas con financiación pública, entonces la valoración de costes debe ser lo más completa y detallada posible, ya que deberá incluir todos los costes con independencia de quién los soporte. Por otro lado, la valoración desde la perspectiva del sector público presentará un ámbito de valoración de recursos más reducido (por ejemplo, los costes de desplazamiento y de espera a cargo del paciente no serían ya relevantes).

Los costes que se deben incluir al realizar una evaluación económica son, por norma, los relevantes y los diferenciales. Es decir, se puede no incluir costes cuya magnitud sea reducida, en comparación con otros, por no aportar excesiva información a la evaluación y suponer una pérdida de tiempo y recursos en la investigación. Se deben considerar los

costes que son diferentes en las opciones comparadas, ya que lo importante es discriminar entre ellas (89).

### ***Medida de los recursos empleados***

La medida de los recursos consiste en determinar las cantidades, en unidades físicas, que se consumen en cada uno de los recursos identificados. La medida de los recursos puede ser más o menos desagregada dependiendo de la importancia que se considera que tiene cada uno de los recursos en el impacto de la tecnología. Existen dos grupos de técnicas según el nivel de detalle en la medida y valoración de los costes: los métodos sintéticos y los basados en datos primarios.

Los métodos sintéticos utilizan fuentes de información secundaria como bases de datos administrativos, revisiones retrospectivas, etc. En cambio, los basados en datos primarios se basan en fuentes de información específicas para el estudio, obtenidas en muchos casos con carácter prospectivo en el marco de un ensayo clínico o del estudio específico de evaluación.

Hay que definir si los recursos se contabilizan o no específicamente para cada paciente. Si el análisis de costes se basa en información individualizada del paciente, el uso de recursos puede ser variable en función de éste y hay que recurrir a la estadística descriptiva para caracterizar los valores de tendencia central y dispersión del grupo de pacientes considerado. La otra alternativa es contabilizar el consumo de recursos considerando que éste es constante para todos los pacientes que reciben la misma intervención.

### ***Valoración de los recursos empleados***

El último paso en la determinación de los costes de una intervención consiste en la valoración de los recursos, asignando a los mismos un precio unitario.

Para este fin, generalmente se recurre al precio de mercado del recurso en cuestión. Idealmente, siempre se deberían utilizar costes estándar (90), lo que permite la comparación de los resultados entre diferentes estudios. Algunos países, como Reino Unido, disponen de bases de datos de costes unitarios centralizadas. En España no hay

recomendaciones oficiales acerca de cuáles deben de ser las fuentes para los estudios de evaluación económica. En el informe de evaluación siempre debe quedar claramente identificado la fuente y el método empleado para determinar el precio por unidad de recurso.

Para realizar la valoración se debe emplear el precio de mercado, (accesible en el caso de los medicamentos), un problema frecuente es que muchos de los recursos empleados en el ámbito sanitario no tienen precio de mercado, dependiendo del centro.

Cuando en una EE los costes tienen lugar en el futuro, hay que proceder a su descuento al valor actual. Esto se hace con la intención de reflejar en la evaluación nuestra tasa positiva de la preferencia temporal. La fórmula general para el descuento al valor actual del dinero es:

$$\text{Valor actual} = \text{valor futuro} \times 1 / (1 + r)^n \quad \text{Ec. 1-1}$$

Donde  $n$  es el número de años y  $r$  la tasa de descuento o interés. Una mayor tasa de descuento proporcionará un peso progresivamente menor a los costes ocurridos en el futuro (84).

### ***Resultados o consecuencias***

No hay que olvidar que la EE conjuga dos elementos en su análisis: por una parte el coste, y por otra parte la medida de los resultados de las intervenciones, tanto o más crucial si cabe (84).

Los resultados son las modificaciones en el estado de salud a causa de la intervención sanitaria. Las medidas de resultados pueden expresarse: en efectos o resultados clínicos; en utilidades o resultados humanísticos; y en unidades monetarias o beneficios (disposición a pagar) (86).

### ***Evaluación de la efectividad***

Para valorar los resultados de una intervención se emplean variables, que representan la eficacia o efectividad de la misma.

*Eficacia* es la capacidad de una actividad sanitaria de lograr sus objetivos bajo condiciones ideales o controladas de actuación como puede ser un ensayo clínico.

*Efectividad* es la capacidad de una actividad sanitaria de lograr sus objetivos bajo condiciones habituales de actuación, como puede ser la práctica clínica habitual.

Para el clínico será probablemente más fácil evaluar los resultados de las intervenciones sanitarias en las mismas unidades naturales que pueden utilizarse en su práctica habitual (reducción de la carga viral de VIH, reducción de colesterol, supervivencia). Estas unidades naturales son las que, en definitiva, permiten determinar si una intervención logra o no sus objetivos, es decir, si es o no efectiva.

Los resultados medidos como resultados clínicos o efectos, se refieren a aquellos que están circunscritos dentro de una estructura clínica centrada en el proceso de la enfermedad. Son el resultado fisiológico final de la atención sanitaria recibida. Desde un enfoque clínico se puede hablar de eficacia y efectividad.

Ejemplos de medida de efectividad:

- Casos tratados adecuadamente.
- Vidas salvadas.
- Años de vida ganados.
- Días libres de dolor o síntomas.
- Casos diagnosticados con éxito.
- Complicaciones evitadas.

La determinación de qué medidas concretas de efectividad hay que utilizar en una EE viene dada por los objetivos de las intervenciones que se llevan a cabo. Idealmente, debe identificarse de forma no ambigua un único objetivo, para así poder comparar más fácilmente la efectividad de las intervenciones.

Algunas de las unidades naturales que pueden emplearse para evaluar los resultados en los EE son los *resultados intermedios* (como la concentración de colesterol) que supuestamente tienen la capacidad de predecir otros fenómenos, o *resultados finales*, clínicamente importantes por sí mismos (como la supervivencia).

Las medidas más sencillas de efectividad (como pueden ser la reducción del número de ictus, los cambios en la presión arterial o los niveles de colesterol), tienen la desventaja

de que la comparación entre distintos tratamientos es difícil, aunque esto puede subsanarse en parte incluyendo la mortalidad como resultado.

Las estimaciones del coste por años de vida ganados permiten realizar comparaciones más fácilmente entre distintas terapias, pero usar la supervivencia como medida de resultados en evaluación económica no es siempre posible, ya que pocos ensayos clínicos tienen suficiente poder estadístico para detectar diferencias en la mortalidad y muchos tratamientos tienen como consecuencias cambios en la morbilidad más que a la mortalidad.

### ***Calidad de Vida Relacionada con la Salud***

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS, HRQoL, Health Related Quality of Life), es un parámetro multidimensional que se define como la duración de la vida modificada por deficiencias, estado funcional, percepción de salud y oportunidad social debidos a una enfermedad, accidente, tratamiento o política determinada (84).

El año de vida ajustado por calidad (AVAC, QALY acrónimo en inglés) es la magnitud que permite la representación numérica del valor de la salud en un único índice resultado de la combinación de la cantidad y la calidad de vida de las personas, sería lo que se denomina *utilidad*. Para un estado de salud que dura un tiempo en determinado y está caracterizado por un valor de CVRS, multiplicando la CVRS por dicho tiempo obtendríamos el AVAC.

Las utilidades de los estados de salud se expresan habitualmente en una escala numérica con valores extremos en 0 y 1, en la que el 0 representa la muerte y 1 la utilidad de un estado en perfecta salud. Las utilidades asignadas a un estado de salud particular se pueden estimar mediante una serie de técnicas tales como el Standard Gamble, Time-Trade Off, Rating Scale, o mediante el de sistemas de clasificación de estados de salud prepuntuados, mediante la cumplimentación por parte del paciente de *cuestionarios de calidad de vida*, como el EuroQol (EQ)-5D, the Short Form 6D (SF-6D) y el Health Utilities Index (HUI) (91).

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, que es el organismo responsable de la autorización y financiación de nuevos medicamentos, recomienda el uso de AVAC como una medida del beneficio de salud para su caso de referencia para comparar EE en diferentes áreas.

Una de las magnitudes empleadas en los resultados es la disponibilidad a pagar (DAP, WTP acrónimo en inglés), la cual hace referencia a lo que estaría dispuesto a pagar un paciente por un tratamiento. Si el coste es menor que la DAP la terapia se adoptaría. En países como el Reino Unido, el NICE establece un umbral de 30.000 £/AVAC para autorizar o financiar por el sistema público una intervención. Es decir, las intervenciones aparte de demostrar que son eficaces, seguras, de calidad, deben demostrar además, que son eficientes.

### ***Técnicas de evaluación económica***

De las diferentes formas de cuantificar los resultados en evaluación económica surgen los diferentes tipos de técnicas de evaluación económica, que se exponen a continuación y se desarrollan más adelante (Tabla 1-2).

— ***Estudios de minimización de costes.*** Son de aplicación cuando las alternativas evaluadas proporcionan resultados equivalentes. Es por lo que no tienen en cuenta resultados y se realiza la evaluación únicamente atendiendo a los costes. La opción preferida será la menos costosa.

— ***Estudios de coste efectividad.*** Se compara el coste por unidad de resultado. Los resultados de las alternativas se miden en unidades clínicas. Se utilizan unidades del tipo años de vida ganados (AVG) o proporción de pacientes curados, siempre se trata de unidades físicas. Si bien se tiende a utilizar en la medida que sea posible los AVG que se estiman a partir de los resultados esperados de supervivencia de los pacientes.

— ***Estudios de coste utilidad.*** Aquí se emplea el término utilidad para hacer referencia a las preferencias de los individuos o de la sociedad para un conjunto particular de resultados de salud. Los resultados se miden con una variable subjetiva que son los años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALYs).

— ***Estudios de coste beneficio.*** Son análisis en los que la medida de los costes y las consecuencias se realiza en unidades monetarias. Son los más rigurosos desde un punto de vista económico, pero entraña la dificultad de dar un valor económico a un resultado clínico.

En la Tabla 1-2 aparecen resumidas las diferentes técnicas de evaluación económica, también aparece los *estudios de coste de la enfermedad* y los *análisis de impacto presupuestario* (estas dos últimas no son evaluaciones económicas).

Tabla 1-2. Técnicas empleadas para el análisis económico en el sector sanitario.		
Grupo de análisis	Tipo de análisis	Características
Análisis de costes	Análisis de costes	Análisis de los costes asociados a una o más intervenciones.
Evaluación económica	Análisis de minimización de costes	Análisis de los costes de dos o más intervenciones cuya efectividad se haya demostrado equivalente.
	Análisis coste-efectividad	Análisis de los costes de dos o más intervenciones cuya efectividad se haya demostrado equivalente. Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en términos de unidades naturales.
	Análisis coste-utilidad	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en términos de AVACs.
	Análisis coste-beneficio	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en unidades monetarias.
	Análisis de coste-consecuencia	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en distintas unidades sin integrarse en un indicador único con los costes.
Estudio del coste de la enfermedad	Estudio del coste de la enfermedad	Análisis de los costes asociados a una enfermedad o factor de riesgo.
Análisis del impacto presupuestario	Análisis del impacto presupuestario	Análisis del impacto agregado, en términos financieros, de la introducción de una nueva intervención en una población determinada.

### *Estudios de coste-efectividad*

El estudio coste-efectividad (CE) es el más empleado. Estas son evaluaciones económicas completas, por analizar de forma simultánea costes y resultados de las intervenciones comparadas. La característica principal es que los resultados se expresan en las mismas unidades que pueden utilizarse en la práctica clínica habitual.

Las medidas de resultados se pueden obtener a través de dos tipos de datos. Los primeros son los datos obtenidos de ensayos clínicos. En estos ensayos los resultados de las intervenciones se analizan en condiciones generalmente ideales. No son las condiciones



reales de aplicación, por lo que se habla entonces de análisis de eficacia. Por el contrario, cuando los datos se extraen de la práctica clínica habitual, en las condiciones reales de la aplicación de la intervención, se habla de datos de efectividad.

En la tabla Tabla 1-3 se exponen estos niveles de evidencia y el grado de recomendación de la utilización de los estudios epidemiológicos aplicables (92).

Tabla 1-3. Niveles de calidad de la evidencia científica. Esquema propuesto por la AATM (Asian Association Of Transfusion Medicine).		
Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica*
I	Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad Diferentes técnicas de análisis de metarregresión Metaanálisis Calidad de los estudios
II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
III	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio
IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo Multicéntrico Calidad del estudio
V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos Calidad del estudio
VI	Estudios de cohortes	Multicéntrico Apareamiento Calidad del estudio
VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico Calidad del estudio
VIII	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos: Vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, bases de datos Comités de expertos	Multicéntrico
IX	Anécdotas o casos únicos	

\*Complementado por las características descritas en la tabla de evidencia. De mayor (I) a menor (III) rigor científico.

Los niveles de evidencia científica están ampliamente aceptados, para establecer diferencias en efectividad de los tratamientos, sin embargo, no lo están tanto para aplicarlos a los estudios de evaluación económica. Los ensayos clínicos proporcionan información que se considera del nivel máximo de evidencia en medicina, pero no son los más empleados en evaluación económica. Esto es debido a que se valora eficacia de los tratamientos, no la efectividad (93). Por otro lado, efectos secundarios de baja

aparecen con más frecuencia, cuando el tratamiento se generaliza a la población real. Así, los estudios observacionales pueden ser preferidos a los ensayos clínicos como fuente de información económica preferida, o como fuente de información complementaria a un ensayo (89,94–96).

Otra de las limitaciones que se encuentran en los estudios de coste-efectividad es la presencia de variables resultado intermedias y finales. A menudo los resultados de una intervención se presentan en forma de alteración de niveles analíticos, p. ej. niveles de colesterol, lo cual puede ser válido para analizar la eficacia del medicamento, pero para realizar una evaluación económica se prefieren emplear variables de resultado finales, o bien establecer una relación clara entre variables intermedias y finales. Algunas de las variables finales son las siguientes: años de vida ganados, pacientes curados, muertes evitadas (89). El empleo de las variables finales facilita la comparación de diferentes intervenciones y priorizar gastos en el área de la salud.

En los estudios CE, siempre deben ser al menos dos intervenciones a evaluar, una vez medidos la efectividad y los costes de las alternativas, se procede a la comparación.

El resultado principal del análisis CE se expresa como la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI), que se describe con la siguiente expresión:

$$RCEI = \Delta C_i / \Delta E_i = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B} \quad \text{Ec. 1-2}$$

Donde  $C_A$  y  $E_A$  representan, generalmente los costes y efectos del programa nuevo, se considera el grupo A y  $C_B$  y  $E_B$  representan los costes y efectos del comparador, el grupo B. El RCEI informa del coste adicional que supone una unidad adicional de beneficio.

Cuando se está evaluando la estimación del punto de ratio coste-efectividad, se necesitan solamente tres datos para realizar la valoración; el ratio coste-efectividad, la terapia con la mayor efectividad y la disposición a pagar, o coste por unidad de resultado, por ejemplo coste por AVG o por AVAC. Si el ratio del coste por unidad de efecto ganado es más bajo que la disposición a pagar, se dispone de evidencia que respalde el valor de la terapia con una mayor efectividad.

#### **1.2.4 EVALUACIONES ECONÓMICAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

Una fuente potencial de información para toma de decisiones en la valoración de costes deriva de los Ensayos Clínicos que establecen la eficacia y la efectividad de intervenciones sanitarias. Las EE han estado implementadas cada vez con mayor frecuencia dentro de los ensayos clínicos que valoran terapias médicas. El organismo británico Medical Research Council y el National Institute of Health de Estados Unidos requieren generalmente la inclusión de evaluaciones económicas previas al financiamiento de ensayos multicéntricos a gran escala. Existen muchos otros países que requieren evidencia del valor económico como parte de la política de decisión de inversión. Los ensayos clínicos proporcionan una de las herramientas más claras para generar datos económicos que pueden ser empleados con este propósito. (97). Coincidiendo con esta atención creciente ha habido un rápido desarrollo de las metodologías empleadas para evaluar el coste de las intervenciones.

Los ensayos clínicos deben ser diseñados para evaluar la efectividad, mejor que la eficacia, es decir, los deberían de ser idealmente “pragmáticos” o “naturalistas”, que simulan lo que ocurre en la práctica clínica habitual.

Los ensayos clínicos pueden diseñarse para recoger prospectivamente información clínica y económica, a través la inclusión de un apartado de recursos sanitarios empleados. Los ensayos clínicos que incorporan una evaluación económica se denominan en inglés piggy-back clinical trials. La principal ventaja de las evaluaciones económicas incorporadas a los ensayos clínicos deriva del rigor científico del propio método, que permite obtener resultados con una alta validez interna. Se está extendiendo rápidamente la incorporación de análisis económicos en ensayos clínicos, pero éstos pueden presentar algunas limitaciones si se emplean como única fuente de información (98) (99):

- No todos los ensayos están planteados en condiciones cercanas a la realidad, que sería lo indicado para poder realizar el cálculo de la efectividad, en lugar de la eficacia. La evaluación económica, sin embargo, pretende determinar la relación entre los costes y los efectos cuando dichas intervenciones son implementadas en condiciones reales.

- Debido al uso de criterios establecidos en el protocolo del EC, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos pueden no ser generalizables a la población de pacientes afectados por la nueva tecnología sanitaria, por lo que sus resultados podrían carecer de validez externa.
- La utilización de los recursos está condicionada por el protocolo del ensayo y en ocasiones es difícil diferenciarlos de los que se producirían en la práctica clínica habitual.
- En algunos casos, los tratamientos que se comparan en el ensayo clínico no representan el tratamiento habitual de la patología en la práctica clínica habitual.
- Los EC generalmente expresan sus resultados mediante variables clínicas intermedias, sin embargo, para la realización de las EE es preferible el empleo de variables finales, como la mortalidad o la morbilidad.
- La duración del seguimiento de los pacientes del EC suele ser corta como para la obtención de variables finales.
- Teniendo en cuenta todas estas limitaciones, los EC que contengan evaluaciones económicas deberían de tener las siguientes características (96) (95) (99): Deben incluir medidas de resultados clínicos y obtener el uso de recursos del sistema de salud.
- Deben incluir una valoración del estado de salud de los pacientes. El método más común para evaluar las preferencias de salud es el empleo de sistemas de clasificación de estados de salud pesados con preferencias, como el EuroQoL-5D, una de las tres versiones del Health Utilities Index, o la escala Quality of Well-Being.
- Debe hacerse un seguimiento en el tiempo lo suficientemente largo teniendo en cuenta las características de la enfermedad.
- Las intervenciones a comparar deben ser las más eficientes o más empleadas en la práctica clínica habitual.

En la evaluación económica del EC, según guías internacionales, se deberían cumplir los siguientes puntos (96) (95):

- La recopilación de datos económicos debe de estar integrada completamente en el estudio.

- El análisis incremental del cociente coste-efectividad debe estar realizado desde la perspectiva de la intención de tratar, complementado con análisis de subgrupos relevantes.
- Debe ser caracterizada la incertidumbre.
- Los estudios económicos de EC son complementarios a otras evaluaciones (como estudios de modelado). Ello puede permitir la obtención de variables finales en lugar de las intermedias (94).

### **1.2.5 MODELOS ECONÓMICOS SANITARIOS**

La evaluación económica para la toma de decisiones generalmente necesita emplear la evidencia de varias fuentes. Los modelos proporcionan la vía para poder sintetizar la evidencia recogida por una diversidad de fuentes (82). Un modelo puede definirse como una representación abstracta y simplificada de la realidad, generalmente empleando el lenguaje matemático para su elaboración. La modelización describe los acontecimientos principales que tienen lugar en un determinado período de tiempo. Un modelo económico sanitario (MES) puede definirse como un esquema teórico, que permite hacer simulaciones de procesos sanitarios más o menos complejos relacionados con intervenciones sanitarias (98).

Los MES, al igual que los ECA o los estudios observacionales que incorporan evaluaciones económicas, tienen como objetivo comparar la efectividad y costes de las intervenciones sanitarias.

El modelo se construye, siguiendo un protocolo previamente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas comparadas (Figura 1-1).

Generalmente, en los modelos, se parte de los resultados de uno o varios ensayos clínicos que luego se completan con información procedente de registros hospitalarios, bases de datos, estudios observacionales, estudios epidemiológicos, opiniones de expertos, entre otros. Los MES son, por lo tanto, representaciones de la realidad con las que se puede simular las consecuencias posibles tras la aplicación de las intervenciones sanitarias a comparar durante un cierto período de tiempo (denominado horizonte temporal).

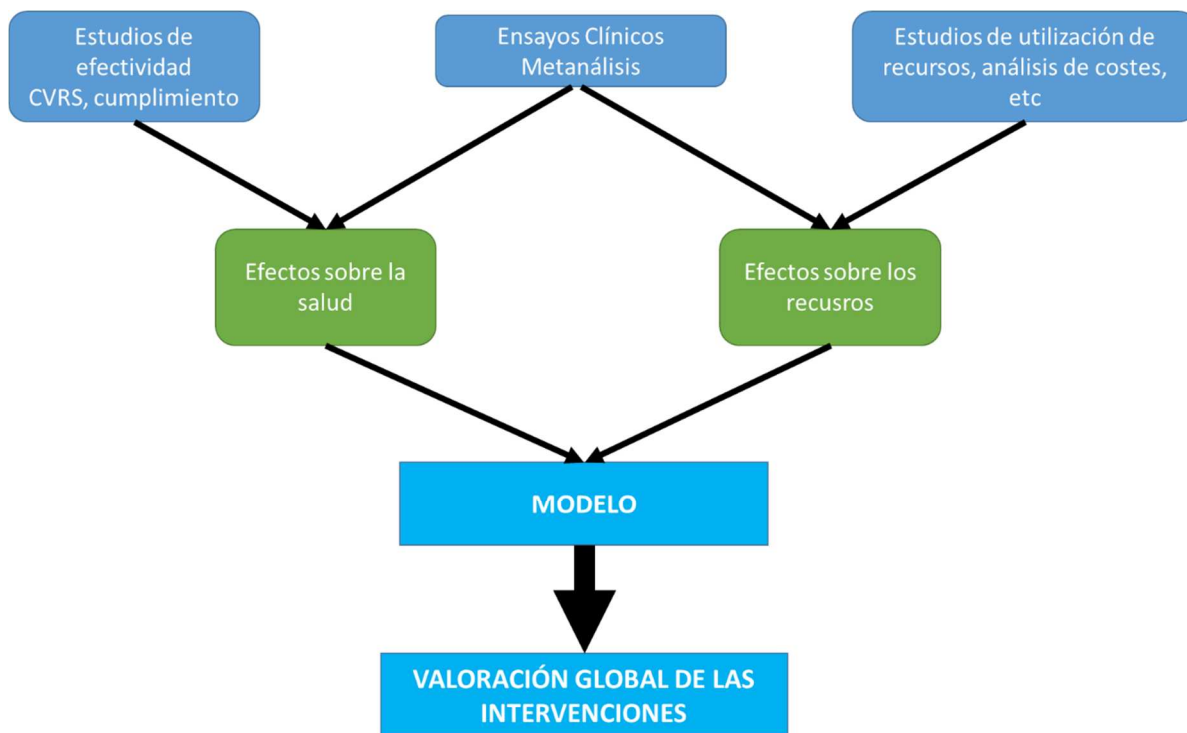


Figura 1-1. Representación gráfica de un modelo de evaluación económica. Diagrama adaptado de Rodríguez-Barrios (100).

Las razones que justifican el empleo de modelos en sanidad se resumen, principalmente, en (100):

Posibilidad de evaluar un mayor número de opciones terapéuticas que en los ensayos clínicos, seleccionando variables de valoración finales tales como la mortalidad, AVAC, etc, en lugar de las variables intermedias.

Extrapolación de datos más allá del periodo del estudio clínico para llegar a resultados finales en salud o más allá de la clínica (relacionado con la calidad de vida y las preferencias del paciente o con el consumo de recursos asociados al manejo de la patología de estudio).

Síntesis de la información en procesos complejos. En los que se dispone de información de diferentes fuentes o tipos (ver Figura 1-1).

Desarrollo de sistemas que generen decisiones basadas en información contrastada en ausencia de datos concluyentes sobre efectos en salud (mortalidad, etc.).

La principal ventaja de los modelos es su rapidez, bajo coste y la posibilidad de evaluar un mayor número de opciones terapéuticas que en los ensayos clínicos, seleccionando variables de valoración finales tales como la mortalidad, AVAC, etc, en vez de variables intermedias; pudiendo simular qué ocurre con los pacientes a largo plazo, o qué sucede con los que abandonan el tratamiento inicial.

La certeza y la confianza son críticos para el éxito de los MES. Existen dos vías principales para alcanzar esto: transparencia (que se pueda comprobar cómo está implementado el modelo) y validación (cómo de bien reproduce la realidad el modelo) (101). Las conclusiones de un modelo adecuadamente validado pueden tener gran importancia para la toma de decisiones de política sanitaria. De hecho, la gran mayoría de las evaluaciones económicas que aparecen en revistas médicas son MES. La validación de un MES es un proceso que abarca diferentes ámbitos; validez del diseño (estructura del modelo, fuentes de datos, suposiciones, y resultados), verificación o validación interna (comprobación de la precisión del código), validación cruzada (comparación con otros modelos que analizan el mismo proceso), validación externa (comparación de los resultados del modelo con la realidad), y validez de predicción (comparando los resultados del modelo con los eventos que se observan).

Existen diferentes tipos de modelos que pueden emplearse en evaluación económica en el ámbito sanitario. Estos modelos se pueden clasificar entre los que caracterizan a cada individuo por separado, y los que toman el valor esperado de cada parámetro para una cohorte de individuos. También pueden clasificarse dependiendo de si permiten la interacción entre individuos o no. Los modelos que permiten interacción entre individuos, como los modelos de simulación de eventos discretos, son útiles, por ejemplo, para procesos infecciosos o cuando se quieren modelar colas (como las listas de espera). En general, los modelos más empleados, por su simplicidad y robustez matemática, son modelos de cohorte, en los cuales no se permiten interacciones, como los árboles de decisión y los modelos de Markov.



Tabla 1-4. Clasificación de los modelos económicos empleados en el ámbito sanitario.

		<b>Cohorte</b>		<b>Individual</b>	
		<b>Valor esperado, estado continuo, determinístico</b>	<b>Markovian, o estado discreto estocástico</b>	<b>Markovian, o estado discreto individual</b>	<b>No Markovian, o estado discreto individual</b>
<b>Interacción entre individuos no permitida</b>	<b>Sin tiempo</b>	Árbol de decisión	Árbol de decisión simulado	Árbol de decisión simulado a nivel del paciente	
	<b>Con tiempo</b>	Modelo de Markov (evaluado determinísticamente)	Modelo de Markov simulado	Modelo de Markov simulado al nivel del paciente	
<b>Interacción entre individuos permitida</b>		Dinámica de sistemas	Modelo de cadenas de Markov	Modelo de historia de eventos de un individuo	Simulación de eventos discretos

Adaptado de Brennan, Chick & Davies (102).

**Modelos basados en árboles de decisión**

Es probablemente la estructura más común para los modelos de decisión en EE. Representa posibles predicciones individuales, a continuación de algún tipo de intervención, mediante una serie de caminos.

La estructura de un árbol de decisión consta de un conjunto de *ramas*, combinación de diferentes *ramas* l determina un *camino* a lo largo del cual los pacientes atraviesan el árbol (ver Figura 1-2). Los caminos son excluyentes (un paciente sólo puede seguir uno de los caminos). Las ramas representan los diferentes eventos. En los árboles se explicitan las probabilidades de ocurrencia de los sucesos y sus consecuencias.

Los *nudos de decisión* (representados habitualmente con un cuadrado) sirven para marcar una decisión que se toma en el modelo. En general, se utilizan como nudo inicial del árbol, marcando las diferentes intervenciones o alternativas que el decisor necesita comparar entre sí.

Los *nudos de acontecimiento* caracterizan los diferentes efectos de cada alternativa en comparación, generalmente se representan por un círculo.

Los nudos en los que desembocan los resultados o estados finales de la intervención son los llamados *nudos terminales*, representados por un triángulo.

Para cada uno de los caminos se calcula su probabilidad, multiplicando la probabilidad de la primera rama por las probabilidades condicionales de las subsiguientes ramas.

Asimismo, cada uno de los caminos tiene asociado un coste, resultado de sumar los costes en los que incurriría un paciente que experimentara todos los eventos representados en ese camino.

El coste de una alternativa se obtiene multiplicando el coste de cada camino por su probabilidad, y posteriormente sumando estos productos. Para cada intervención se calcula el valor de la variable que representa la efectividad.

La efectividad de un camino se obtiene análogamente, multiplicando la probabilidad por la efectividad de cada camino y sumando estos productos probabilidad-efectividad (103).

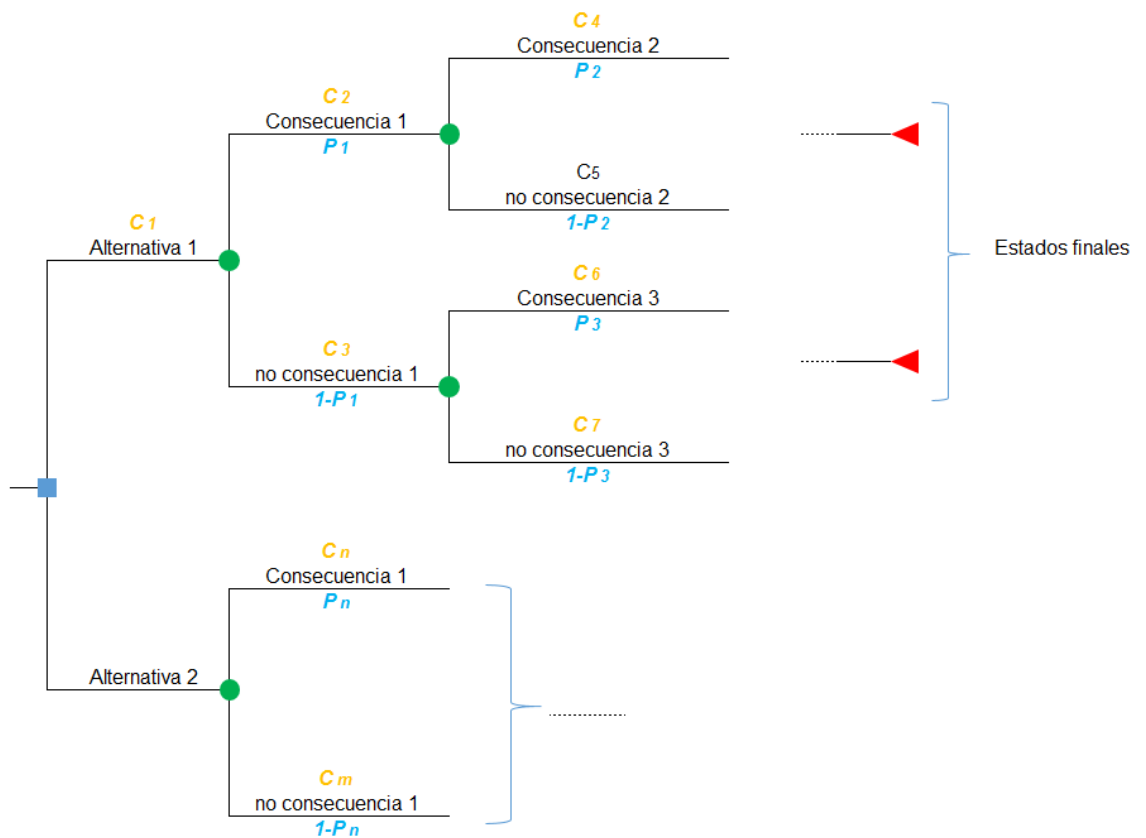


Figura 1-2. Representación esquemática de un árbol de decisión.  $C_1...C_n$  representan los costes de las diferentes ramas.  $P_1...P_n$  son las probabilidades de ocurrencia de los eventos.

Existen multitud evaluaciones económicas en España en los que se han empleado los árboles de decisión, como el de Moreno et al. (104).

## **Modelos de Markov**

Los árboles de decisión son herramientas flexibles que permiten representar incluso intervenciones relativamente complejas. Sin embargo, a medida que las intervenciones a modelar incrementan su complejidad, se hacen evidentes algunas limitaciones de esta herramienta de modelado. Una de las limitaciones de los árboles de decisión es que el tiempo no se define explícitamente, a no ser que el analista lo defina en cada rama. Otra limitación radica en que pueden convertirse en modelos muy complejos cuando se emplean para modelizar pronósticos a largo plazo, como enfermedades crónicas. Los modelos de Markov no tienen estas limitaciones. Mientras que los árboles de decisión se caracterizan por ramas alternativas, los modelos de Markov están basados en una serie de estados que un paciente puede ocupar en un determinado momento temporal. Los riesgos asociados a los diferentes estados de salud se asocian a probabilidades que pueden ser cambiantes en el tiempo (*procesos de Markov*), o constantes (*cadena de Markov*). La Probabilidad de ocurrencia de un suceso depende únicamente del estado en el que se encuentre un paciente en un momento determinado (100,103).

Existen varios ejemplos de empleos de modelos de Markov en evaluaciones económicas en España, como el de Donlo et al. (105). Como ejemplo de un tipo de modelo diferente a Markov o los árboles de decisión se puede citar a Mercader et al. (106), que emplea un modelo de simulación de eventos discretos.

Para la elaboración de los modelos existen diferentes guías, además de las diferentes directrices para la realización de EE de intervenciones sanitarias en España (83,107), también se disponen de guías internacionales específicas de los MES que pueden emplearse como referencia, como puede ser «Principios de buenas prácticas para la evaluación económica sanitaria mediante modelos de decisión», publicados por la “International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research” (ISPOR) (108).

## 1.2.6 ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Los análisis de coste-efectividad proporcionan información de vital importancia acerca de los costes y beneficios de dos o más intervenciones, sin embargo, los agentes decisores pueden tener sus reservas a la hora de emplear los resultados de los mismos como único elemento para la correcta toma de decisiones. Esto es debido en parte a que no proporcionan información directa del impacto de la nueva intervención en el presupuesto sanitario después de su introducción. Al mismo tiempo, no tienen en cuenta los compartimentos estancos de los presupuestos sanitarios, con la consiguiente particularidad de no poder transferir fondos y recursos de un compartimento a otro dentro del sector sanitario (109).

Los estudios de impacto presupuestario (EIP) tratan de ayudar en esta toma de decisiones. Suponen el siguiente paso después de los estudios de coste efectividad. En los EIP se establece un modelo en el cual se estima la población afectada por la intervención, se analizan el coste y la efectividad esperada. Como modelo económico tiene una visión limitada de la realidad, se apoyan en un número de suposiciones que deben estar bien definidas y deben contar con un análisis de sensibilidad en los que las variables clave se alteran para configurar los diferentes escenarios de incertidumbre; el más favorable, o de mejor resultado esperado, y el más desfavorable, o de peor resultado esperado.

Tras el análisis del coste de una intervención, empleando datos de una evaluación económica, p. ej. , se debe proceder al siguiente paso para obtener una primera estimación del impacto de la nueva intervención, conocer el total de pacientes susceptibles de emplearla. Para ello se calcula la tasa de introducción del tratamiento, permitiendo cuantificar el impacto de su introducción.

No se dispone de una metodología exacta que deba seguirse exactamente, pero existen diferentes recomendaciones sobre los elementos que deben cumplir este tipo de estudios. Según diversas Guías de Referencia Internacionales o Nacionales (110), los puntos principales que necesitan cumplir son los siguientes (89,110):

- Perspectiva del estudio. La perspectiva, es decir, el punto de vista desde el cual se realiza el estudio, debe estar claramente definido. Los datos de costes y resultados empleados en el estudio deben ceñirse a esta perspectiva.

- **Transparencia.** Estos estudios deben ser transparentes y permitir un entendimiento diáfano de las asunciones realizadas. Deben estar claramente detallados los recursos analizados, las relaciones entre variables y los resultados. Debido a la gran incertidumbre existente en los modelos económicos, se hace necesario aportar claridad en la metodología del estudio.
- **Fuentes de datos fiables.** Las fuentes de datos deben estar claramente definidas, además de las suposiciones o ajustes que se hayan realizado para manejarlas.
- **Relación entre resultados intermedios y finales.** Generalmente los resultados de la investigación clínica se expresan en variables intermedias. Un estudio de impacto presupuestario está enfocado a ofrecer información a un decisor entre alternativas sanitarias y generalmente es más apropiado el empleo de variables finales.
- **Grado de adopción de nuevas terapias.** Para predecir el grado de adopción de una terapia se deben tener en cuenta la presencia de tratamiento sustitutivo y la demanda inducida. La existencia de un tratamiento sustitutivo hará que el grado de adopción sea menor y la demanda inducida, o creada por la industria, puede incrementar su uso. Debido al mayor acceso de los pacientes a diversa información, se propicia un aumento de la demanda inducida que incrementaría el grado de solicitud por parte de los pacientes de los nuevos tratamientos.
- **Impacto de la intervención por subgrupos de población.** Se debe posibilitar el análisis en subgrupos en los EIP. De esta manera el financiador puede evaluar la utilidad o importancia de una intervención en un grupo de pacientes respecto a otro, en beneficio del que sea más necesario el tratamiento, con objeto de maximizar los recursos disponibles.
- **Informe de resultados.** Los resultados de impacto presupuestario se deben presentar en unidades monetarias y naturales.
- **Análisis de sensibilidad.** La incertidumbre debe ser calculada e incluida en el modelo, bien con un análisis de sensibilidad, o con un modelo probabilístico.
- **Accesibilidad del modelo.** Los modelos de los EIP deben ser accesibles para los organismos decisores o financiadores. En base a ellos pueden éstos introducir sus propios datos y analizar el resultado del modelo. Si bien esta situación puede perjudicar a la persona, o industria, que lanza un nuevo medicamento, a la larga se crea un ambiente de claridad y transparencia en la información, que es favorable para todos los agentes sociales.

Los estudios de impacto presupuestario establecen el número de casos a tratar y el coste de tratamiento de los mismos, aportando información muy válida a los decisores.

Estos estudios cobran importancia cuando se habla de introducir nuevas intervenciones en el mercado y solicitar coste decisores autonómicos o nacionales. Mediante este caso particular se estima el impacto presupuestario del escenario que no incluye la nueva intervención y del escenario que incluye el nuevo medicamento. Si el impacto presupuestario de la introducción al precio solicitado no supera cierto umbral económico con respecto al escenario sin nueva intervención, se sopesará favorablemente la introducción de la nueva intervención al precio solicitado, de lo contrario la introducción de la nueva intervención probablemente sea más cuestionada.

### **1.2.7 ESTADO ACTUAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS EN PROCESOS DE TOMA DE DECISIONES EN ESPAÑA**

A fecha de enero de 2011 existían alrededor de 400 organizaciones públicas o privadas, gubernamentales, académicas o consultoras, dedicadas de modo específico a realizar evaluación de tecnologías, incluyendo o no la evaluación económica de las mismas. Todas ellas producen documentos o publicaciones cuyo objetivo es ayudar a la toma de decisiones a los clínicos, administradores, aseguradoras y agentes decisores en el terreno de la introducción y uso apropiado de tecnologías sanitarias.(111)(112).

En la actualidad en España hay ocho Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AAETS):

AQuAS: La agencia catalana es la más antigua, ya que nace en 1991 y tras diversos cambios de nombres se queda como Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS).

OSTEBA: Se crea en 1992, como el primer servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el País Vasco.

AET: El Ministerio de Sanidad crea en 1994 la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) en el seno del Instituto de Salud Carlos III.

SESCS: En 1995 la dirección del Servicio Canario de Salud crea el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud (SESCS).

AETSA: En 1996 la Junta de Andalucía crea la agencia de ETS de Andalucía (AETSA).

Avalia-t: La agencia gallega de ETS es creada por la Xunta de Galicia en 1999.

UETS: En 2001 la Comunidad Autónoma de Madrid crea la agencia madrileña de ETS.

I+CS: En el año 2002 se crea el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud crea la unidad de ETS.

## **Marco legislativo y organizativo de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en España**

### ***La plataforma AUnETS***

El Instituto de Salud Carlos III, a través de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, desarrolló en el año 2007 la plataforma electrónica de conocimiento compartido (AUnETS), con objeto de asegurar el trabajo en red de todas las agencias y unidades de ETS de las CC.AA. Este proyecto tiene como objetivo potenciar la gestión del conocimiento en evaluación de tecnologías sanitarias en el Servicio Nacional de Salud (SNS).

### ***Red de agencias de ETS***

En octubre de 2012 el pleno del Consejo Interterritorial del SNS dio luz verde al proyecto de orden por el que se crea y regula el funcionamiento de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Servicio Nacional de Salud. Dicho organismo se crea con objeto de evaluar el contenido de la cartera común de servicios del SNS, así como las nuevas técnicas, tecnologías y procedimientos. También tiene por objetivo la coordinación entre las distintas agencias y unidades de evaluación de tecnologías sanitarias. Esta red agrupa a todas las agencias y unidades de evaluación de tecnologías sanitarias existentes en España, con el objetivo de que trabajen como una entidad única, coordinadora y generadora de información basada única y exclusivamente en la evidencia científica para la toma de decisiones en el SNS.

En octubre de 2013 se crea el Consejo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Servicio Nacional de Salud. El Consejo tiene como finalidad la gestión y coordinación de la Red (113).

El Consejo estará formado por los titulares de los siguientes órganos:

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.
2. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-Osteba del Departamento de Salud del Gobierno Vasco.
3. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.



4. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia.
5. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Cataluña.
6. Agencia de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de Salud.
7. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
8. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
9. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
10. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

### ***La situación de la ETS en comparación con otros países***

Se han realizado análisis de los objetivos y funciones de red de agencias de ETS española y se han comparado con los de otras agencias extranjeras de ETS (111), como son el NICE británico, el SBU de Suecia, el IOWIG de Alemania y el HAS de Francia.

Una de las mayores diferencias que se encuentran es que en España no se incluye la EE en el informe sobre una nueva tecnología, al contrario que en otros países.

### **Evaluaciones Económicas de Intervenciones Sanitarias (EEIS) en España**

En algunos países la evaluación económica se utiliza de forma explícita y sistemática para establecer el precio y financiación de tecnologías sanitarias, y emitir recomendaciones acerca del uso de las mismas, mientras que en otros se su empleo queda relegado esporádicamente. En los países donde las guías de estandarización de la metodología para la realización de EEIS se consideran un requisito formal, estas han tenido un mayor desarrollo. Como es el caso del Reino Unido, donde en el año 1999 se creó el National Institute for Clinical Excellence (NICE), un organismo entre cuyas funciones está la de evaluar intervenciones sanitarias y elaborar recomendaciones que condicionan la disponibilidad y el uso de las mismas. Otro ejemplo similar es el de Australia, cuyas autoridades sanitarias exigen que las empresas farmacéuticas presenten análisis económicos como paso previo a la financiación de medicamentos. El Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee (PBAC) es el organismo oficial e independiente que emite

sus recomendaciones al gobierno (114). Canadá es otro país con experiencia en el empleo de evaluaciones económicas en la toma de decisiones centrales. El organismo que se encarga de revisar la evidencia aportada por los fabricantes de tecnologías sanitarias en este país es Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), y también dispone de sus propias directrices para la EEIS.

En España no se ha formalizado el uso de la evaluación económica para establecer el precio y financiación de medicamentos y tecnologías sanitarias. Recientemente se ha publicado una propuesta de guía (83), elaborada por un grupo de economistas de la salud, y debatida y consensuada con expertos nacionales de diferentes ámbitos. Es decir, en España se carece de una guía oficial en la que se especifique claramente la metodología a seguir para realizar una EEIS. Otra consecuencia más de la inexistencia de guías oficiales en EEIS es que no hay ningún valor recomendado para ciertos parámetros, como puede ser el valor monetario para costear una intervención para el AVG (Año de Vida Ganado), en este caso se emplea un valor medio obtenido en una revisión bibliográfica de publicaciones de EE en España (115) (116).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

# JUSTIFICACIÓN

## 1. El problema clínico

El tratamiento de la anemia tras cirugía cardíaca sigue siendo un problema no resuelto. Persiste una cierta incertidumbre de la eficacia de la terapia sustitutiva de hierro (6,54) en el restablecimiento de la anemia. Sin embargo, se ha observado un efecto favorable del hierro en la reducción de la demanda de transfusiones de sangre, e incluso en la reducción de la estancia hospitalaria (32,117–122). Pese a la falta de evidencias claras sobre la eficacia del hierro en la recuperación de la anemia tras cirugía cardíaca, los suplementos de hierro por vía intravenosa siguen siendo utilizados en la prevención y el tratamiento de la anemia postoperatoria, al propio tiempo que se invoca la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con suficiente poder estadístico para poder esclarecer este problema. Por este motivo se ha realizado este ensayo clínico comparando distintas estrategias de tratamiento con hierro iv, oral y comparándolo con placebo.

Las intervenciones en cirugía cardíaca tienen un gran impacto económico en el gasto hospitalario. Gran parte del peso económico es debido a que las estancias hospitalarias de los pacientes son bastante prolongadas, tanto en UVI, como en planta, y estas las estancias tienen un elevado coste. El consumo de hemoderivados de ese tipo de cirugía también acarrea un mayor gasto.

La administración de hierro conlleva también un gasto hospitalario. El gasto de este aporte debe ser comparado con el posible beneficio que pueda aportar en la corrección de la anemia postoperatoria, y que a su vez, podría implicar un menor consumo de hemoderivados y estancia hospitalaria.

## 2 Costes sanitarios

Los EC incorporan cada vez con más frecuencia evaluaciones económicas. Al incluir las EE se incrementa el valor de los EC, sobre todo en lo concerniente a la toma de decisiones respecto a las tecnologías sanitarias, al incluir información económica, además de eficacia clínica (95)(123).

En áreas en las que es difícil conseguir un tamaño muestral grande, que proporcione el suficiente poder estadístico, como es el caso de la cirugía cardíaca, el jugar con una variable más, como es un indicador económico, proporciona una información adicional que puede servir para elegir la tecnología sanitaria más adecuada entre las comparadas.

En el campo de la cirugía cardíaca y mejora de la anemia postoperatoria no se han encontrado evaluaciones económicas publicadas. Sólo se ha localizado una publicación en este campo, pero en cirugía general, no cardíaca, (124). También existen EE en el campo de la corrección de la anemia, pero al margen de la cirugía (125).

Por todo ello, se considera una contribución importante la realización de la evaluación económica del ensayo clínico de referencia sobre la corrección de la anemia postoperatoria tras cirugía cardíaca. Llevar a cabo este análisis desde el punto de vista de la MBE, tanto para la evaluación de datos internos como la aportación y análisis de datos externos, es el objeto de la presente memoria de tesis doctoral, mediante la aplicación de una adecuada metodología científica, que limite los sesgos y facilite la toma de decisiones en este terreno.

El análisis coste-efectividad que se realizará del ECA evaluará las diferencias en costes y elevaciones de Hb entre las diferentes vías de tratamiento.

Para que la EE sea más fácilmente empleada en la toma de decisiones de la ETS, la elaboración de un modelo económico permitirá nutrirse de datos externos, y traducir la variable de recuperación de Hb, de la intervención farmacológica, a calidad de vida del paciente (98,99), una variable final que pueda ser empleada más fácilmente en la toma de decisiones.

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### 1. Principal:

Evaluar la relación coste-efectividad de tres intervenciones que tienen como objetivo la elevación de la hemoglobina y el hematocrito en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva bajo circulación extracorpórea a partir de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego (Nº EUDRACT: 2005-005435-10).

### 2. Secundarios:

Aplicación de la metodología de la Medicina Basada en la Evidencia siguiendo los siguientes puntos:

- Describir el estado del conocimiento sobre el coste-efectividad del hierro oral o intravenoso para elevar la hemoglobina y el hematocrito en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva bajo circulación extracorpórea.
- Complementar la evaluación económica del objetivo principal mediante la realización de un modelo que incorpore evidencia de otras fuentes, permita expresar la efectividad como años de vida ajustados por calidad.
- Realizar un análisis de impacto presupuestario a nivel Hospitalario de la implantación de la intervención de mayor coste-efectividad dentro de los esquemas de tratamiento comparados en el EC.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Revisión exhaustiva de la efectividad del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca**

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la efectividad del hierro intravenoso y oral para corregir la anemia postoperatoria en el campo de la cirugía cardíaca.

#### **4.1.1. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Para la realización de la búsqueda se trató de contestar a la pregunta de investigación dividiendo la pregunta general en varias más específicas, para ello se implementó la estrategia PICO (78,126,127).

- Población y problema clínico (P): pacientes que sufren anemia postoperatoria tras ser sometidos a cirugía cardíaca.
- Intervención que se desea estudiar (I): administración de hierro intravenoso para la corrección de la anemia postoperatoria.
- Comparación que se desea realizar (C): administración de hierro oral y la no administración de fármacos para la corrección de la anemia postoperatoria.
- Resultado que se desea valorar (O): tras la cirugía se quiere valorar la recuperación de los valores de hemoglobina y hematocrito, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), el consumo de hemoderivados y la estancia hospitalaria

Las búsquedas fueron efectuadas en las bases de datos electrónicas MEDLINE y MEDLINE in process, y se restringieron por fecha (a partir de enero de 2000 y hasta la fecha de acceso y por idioma (sólo inglés y español). Posteriormente se realizaron búsquedas complementarias con criterios más específicos de búsqueda en las bases de datos Embase, SCI, Scopus, Cinahl y Cochrane.

Los términos empleados en la búsqueda han sido palabras de significado análogo a cada uno de los siguientes términos:

- Anemia.
- Cirugía cardíaca.
- Administración de hierro oral o intravenoso.

El detalle de las estrategias empleadas puede ser consultado en el Anexo 1.

En el proceso de selección se identificaron revisiones de interés que, junto con los estudios incluidos, sirvieron para identificar otros posibles estudios.

#### **4.1.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Los artículos localizados fueron sometidos a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

##### **Tipos de estudios**

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o no aleatorizados (ECC) que evaluaran la efectividad del hierro intravenoso y oral para corregir la anemia postoperatoria en el campo de la cirugía cardíaca.

##### **Tipos de participantes**

Se incluyeron estudios en los que participaran hombres y mujeres adultos que fueran a ser sometidos a una operación de cirugía cardíaca (excluyendo trasplantes).

##### **Tipos de intervenciones**

Se incluyeron estudios con las intervenciones en las que se suministraban hierro por vía intravenosa y/o vía oral además de placebo.

Quedaron excluidos, por tanto, los estudios en los que no se comparaba el hierro frente a grupo control o no hierro. También quedaron excluidos los estudios de casos particulares.

##### **Tipos de medidas de resultados**

Se incluyeron aquellos estudios en los que la efectividad de la intervención se valorara a través de alguna de las siguiente medidas: valores de hemoglobina y hematocrito, calidad

de vida relacionada con la salud (CVRS) medida a través de cuestionarios validados, consumo de hemoderivados y estancia hospitalaria.

### **Idioma de la publicación**

Los artículos debían estar publicados en inglés o español para que fueran seleccionados.

#### **4.1.3. EXTRACCIÓN DE DATOS**

Los datos a extraer fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha y revista de publicación y país donde se realizó el estudio) con el diseño y metodología (diseño y duración del estudio, características de las intervenciones, características de los pacientes y medidas evaluadas) y con los resultados del estudio.

## **4.2. Revisión sistemática de evaluaciones económicas del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca**

Se llevó a cabo una revisión sistemática de las evaluaciones económicas del hierro intravenoso y oral para corregir la anemia postoperatoria en el campo de la cirugía cardíaca.

### **4.2.1. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Para la efectuar la búsqueda se trató de contestar a la pregunta de investigación dividiendo la pregunta general en varias más específicas, para ello se implementó la estrategia PICO (78,126,127).

- Población y problema clínico (P): pacientes que sufren anemia postoperatoria tras ser sometidos a cirugía cardíaca.
- Intervención que se desea estudiar (I): administración de hierro intravenoso para la corrección de la anemia postoperatoria.
- Comparación que se desea realizar (C): administración de hierro oral y la no administración de fármacos para la corrección de la anemia postoperatoria.
- Resultado que se desea valorar (O): valoración de la efectividad a través de la recuperación de los valores de hemoglobina y hematocrito en relación a los costes vinculados a la intervención a evaluar,

Fueron llevadas a cabo búsquedas en las bases de datos electrónicas MEDLINE y MEDLINE in process, Embase, EconLit y Cochrane. La búsqueda se realizó entre el 24 y el 27 de julio de 2015. Las búsquedas se restringieron por idioma (sólo inglés y español) y no se restringieron por fechas.

Los términos empleados en la búsqueda han sido palabras de significado análogo a cada uno de los siguientes términos:

- Anemia.
- Cirugía cardíaca.
- Administración de hierro oral o intravenoso.
- Evaluación económica.

El detalle de las estrategias empleadas puede ser consultado en el Anexo 1.

#### **4.2.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Los artículos localizados fueron sometidos a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

##### **Tipos de estudios**

Se incluyeron Evaluaciones Económicas de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o no aleatorizados (ECC), estudios prospectivos o cualquier otro tipo de estudio, que evaluaran la efectividad del hierro intravenoso y oral para corregir la anemia postoperatoria en el campo de la cirugía cardíaca.

##### **Tipos de participantes**

Se incluyeron EE de estudios en los que participaran hombres y mujeres adultos que fueran a ser sometidos a una operación de cirugía cardíaca (excluyendo trasplantes).

##### **Tipos de intervenciones**

Se incluyeron EE de estudios con las intervenciones en las que se suministraban hierro por vía intravenosa y/o vía oral además de placebo.

Quedaron excluidas, por tanto, las EE de los estudios en los que no se comparaba el hierro frente a grupo control o no hierro. También quedaron excluidos los estudios de casos particulares.

##### **Tipos de medidas de resultados**

Fueron incluidas aquellas EE de estudios en los que la efectividad de la intervención se valorara a través de alguna de las siguientes medidas: valores de hemoglobina y hematocrito, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medida a través de cuestionarios validados, consumo de hemoderivados y estancia hospitalaria.

##### **Idioma de la publicación**

Los artículos debían estar publicados en inglés o español para que fueran seleccionados.

### **4.2.3. EXTRACCIÓN DE DATOS**

Los datos a extraer fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha y revista de publicación y país donde se realizó el estudio), con el diseño y metodología (diseño y duración del estudio, características de las intervenciones, características de los pacientes y medidas evaluadas) y con los resultados del estudio.

### **4.3. Ensayo clínico de referencia**

La evaluación económica objeto de la presente memoria de Tesis Doctoral se realizará a partir de los resultados del ensayo clínico (Nº EUDRACT: 2005-005435-10) cuyo resumen, que se expone a continuación, fue efectuado siguiendo las recomendaciones de la Declaración CONSORT -*Consolidated Standards Of Reporting Trials* (Estándares consolidados para la comunicación de ensayos clínicos)- que desarrolla una lista de epígrafes esenciales que deben ser incluidos en la comunicación de los principales resultados de un ensayo aleatorizado en el resumen de una publicación científica o de una conferencia (128–130).

#### **4.3.1. TÍTULO**

"Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, con tres grupos paralelos tratados con hierro oral e intravenoso controlado con placebo: comparación de la eficacia en la elevación de la hemoglobina y hematocrito, la reducción de consumo de sangre y del gasto hospitalario en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva bajo circulación extracorpórea."

#### **4.3.2. AUTORES**

**Investigador principal:** Dra. Pilar Garrido Martín. Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario de Canarias. Ofra s/n, 38020 La Laguna, Tenerife.

**Centro donde se realizara el ensayo:** Hospital Universitario de Canarias (HUC). Ofra s/n. 38329 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

#### **4.3.3. DISEÑO DEL ENSAYO**

Ensayo clínico en fase IV, unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, con tres grupos paralelos. Se trata de un ensayo clínico post-comercialización, en pacientes que van a ser intervenidos de cirugía cardíaca electiva bajo circulación extracorpórea [CEC].

**Enfermedad o trastorno en estudio:** Anemia tras la cirugía cardíaca.

**VARIABLES DE RESPUESTA:**

VARIABLES PRINCIPALES DE RESPUESTA: serán 1) la hemoglobina (Hb) y 2) el hematocrito (Hc) en el postoperatorio y al mes del alta hospitalaria.

VARIABLES SECUNDARIAS DE VALORACIÓN: son: 1) El número de derivados sanguíneos postoperatorios que han precisado los pacientes tras la cirugía cardíaca. 2) Número de días de estancia hospitalaria (postoperatoria). 3) Valoración de la recuperación de la anemia postoperatoria de cirugía cardíaca (hemoglobina, hematocrito, sideremia, ferritina y transferrina) y 4) evaluación de los siguientes parámetros bioquímicos: creatinina y fibrinógeno. 5) El coste hospitalario medio expresado en €. 6) El coste farmacológico medio expresado en € en lo que valoración de la anemia se refiere.

**DURACIÓN DEL ESTUDIO:** La duración fue desde el 09 de Mayo del año 2007 al 26 de Junio del año 2009.

**PARTICIPANTES:** Hombres y mujeres sometidos a cirugía cardíaca electiva con CEC, que cumplieron todos los criterios de selección

**TAMAÑO MUESTRAL:** Se reclutaron 210 pacientes. Para su cálculo, se llevó a cabo un análisis intermedio tras incluir 60 pacientes (20 en cada grupo) como muestra exploratoria que permitió estimar el número de pacientes necesarios para alcanzar, con una potencia del 80% y un error tipo I del 5% diferencias significativas entre los promedios de hemoglobina (Hb) de los grupos en estudio.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES:**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1) Aceptación de participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
- 2) Edad superior a los 18 años.
- 3) Sea una cirugía electiva.
- 4) Sin origen claro de una anemia susceptible de tratamiento.
- 5) Sin necesidad de transfusión sanguínea.
- 6) Con Hb menor de 13 g/dl en varones y menor de 12 g/dl en mujeres.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES PREVIOS A LA INCORPORACIÓN AL ESTUDIO:

- 1) Pacientes que sean sometidos a cirugía cardíaca, pero sin CEC.



- 2) Pacientes sometidos a cirugía cardíaca de urgencias.
- 3) Pacientes que hubiesen recibido tratamiento fibrinolítico en las 48 horas previas a la cirugía y aquellos con alteraciones de la hemostasia previamente conocidas.
- 4) Pacientes con disfunción renal previa con una Creatinina sérica > de 2,5 mg/dl o > 112,5  $\mu\text{mol/L}$ .
- 5) Pacientes que sean intervenidos por endocarditis activa.
- 6) Pacientes que sean reoperados.
- 7) Pacientes embarazadas.
- 8) Pacientes con antecedentes de ulcus gástrico o hemorragia digestiva.
- 9) Pacientes con una deficiencia basal de Hierro (valores de Ferritina <15  $\mu\text{g/L}$ ).
- 10) Pacientes con enfermedades hematológicas.
- 11) Pacientes con deficiencias de vitamina B<sub>12</sub> y/o ácido fólico.
- 12) Pacientes con anemia no atribuible a déficit de hierro.
- 13) Pacientes con sobrecarga o alteraciones en la utilización de hierro.
- 14) Pacientes con historia de asma grave, eczema o cualquier otra atopía grave, al ser más susceptibles de experimentar reacciones alérgicas
- 15) Pacientes que presenten hematuria franca.
- 16) Pacientes con historia de cirrosis o hepatitis o elevación de las transaminasas séricas, tres veces por encima de los valores normales porque puede condicionar la existencia de un trastorno de la coagulación.
- 17) Pacientes con infección aguda o crónica, porque la administración de hierro endovenoso puede exacerbar una infección bacteriana o vírica.
- 18) Pacientes que sean alérgicos o presenten alguna hipersensibilidad al hierro o al excipiente/diluyente.
- 19) Pacientes alérgicos a la lactosa.
- 20) Pacientes que estén participando en otro estudio experimental.

#### Criterios previstos de retirada de los pacientes del estudio

- 1) Pacientes sometidos a cirugía cuyos tiempos de circulación sean superiores a 180 minutos.
- 2) Pacientes que presenten o desarrollen sepsis sistémica confirmada en las primeras 24 horas del postoperatorio.

- 3) Pacientes que en el postoperatorio presenten sangrado importante que obligue a reintervención quirúrgica para revisar la causa del sangrado.
- 4) Pacientes que en el postoperatorio presenten sangrado de origen no cardiaco p.e. ulcus gástrico que obligue a transfusión sanguínea por esa causa.
- 5) Pacientes que fallezcan sin cumplir el tratamiento pre o postoperatorio.
- 6) Pacientes que decidan salir del estudio o que el investigador, promotor o agencia reguladora decida excluirlo por causa totalmente justificada.

Se recogieron los datos de los pacientes excluidos hasta el momento de la retirada del estudio. Dichos sujetos no fueron reemplazados y siguieron en seguimiento por su médico investigador correspondiente.

**Intervenciones:** Consistía en la administración a cada uno de los tres grupos de un preparado de hierro intravenoso (i.v.), otro oral y un placebo de acuerdo con la siguiente distribución:

**Grupo I:**

- Periodo preoperatorio: Grupo que al ingreso hospitalario, en planta, se le pautaba Venofer®, hierro sacarosa, 100 mg de hierro iv cada 24 horas (3 dosis) y placebo oral 1 comp /24 h.
- Periodo postoperatorio: Se le pautaba al ingreso en planta después de la intervención quirúrgica Venofer®, hierro sacarosa, dosis de 100 mg de hierro iv cada 48 horas (3 dosis) y placebo oral cada 24 horas, que se mantenía hasta el mes al alta.

**Grupo II:**

- Periodo preoperatorio: Se pautaba al ingreso Ferrogradumet® 575mg, un comprimido cada 24 horas vía oral y 200cc de suero fisiológico (placebo) i.v. /24 horas (3 dosis).
- Periodo postoperatorio: Al ingreso en planta después de la intervención quirúrgica se pautaba Ferrogradumet® 575mg un comprimido cada 24 horas vía oral y se mantenía este tratamiento durante un mes al alta. Durante este ingreso postoperatorio se le añadían 200cc de suero fisiológico (placebo) iv / 48 h (3 dosis).

### **Grupo III:**

- Periodo preoperatorio: Se pautaba al ingreso hospitalario en planta: un comprimido de placebo cada 24 horas vía oral y 200cc de suero fisiológico (placebo) i.v. /24 horas (3 dosis).
- Periodo postoperatorio: Al ingreso en planta después de la intervención quirúrgica se pautaba: un comprimido de placebo oral cada 24 horas y se mantenía este tratamiento durante un mes al alta. Durante este ingreso postoperatorio se le añadían 200cc de suero fisiológico (placebo) iv / 48 h (3 dosis).

### **Objetivos e hipótesis de trabajo:**

Principal: El objetivo del estudio consistía en medir la eficacia de la administración intravenosa del compuesto de hierro trivalente hidróxido-sacarosa frente a la administración oral de sulfato de hierro comparado con placebo, en la corrección de la anemia postoperatoria en cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea.

Secundarios: Comparar si existen diferencias entre la administración intravenosa del compuesto de hierro trivalente hidróxido-sacarosa y la administración oral de sulfato de hierro, comparado con placebo en lo que se refiere a:

- Necesidad de transfusiones de sangre durante el período intraoperatorio y postoperatorio de cirugía cardíaca.
- Estancia hospitalaria postoperatoria en cirugía cardíaca.
- Coste hospitalario de los pacientes que se someten a cirugía cardíaca con CEC.
- Coste farmacéutico (en lo que se refiere al problema de la anemia) global de los pacientes que se someten a cirugía cardíaca con CEC
- Recuperación de la anemia postoperatoria de cirugía cardíaca en el seguimiento ambulatorio.

**Hipótesis de trabajo:** Se establecieron cuatro hipótesis de trabajo:

Hipótesis 1: El empleo preoperatorio y postoperatorio de hierro parenteral mejora la velocidad de recuperación de la anemia postoperatoria de cirugía cardíaca.

Hipótesis 2: El empleo preoperatorio y postoperatorio de hierro parenteral reduce la necesidad de transfusión en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Hipótesis 3: El empleo preoperatorio y postoperatorio de hierro parenteral reduce la estancia hospitalaria postoperatoria en cirugía cardíaca

Hipótesis 4: El empleo preoperatorio y postoperatorio de hierro parenteral reduce los gastos hospitalarios (por disminuir la estancia hospitalaria y el número de transfusiones sanguíneas) y los gastos farmacéuticos de la anemia de los pacientes que se someten a cirugía cardíaca.

**Aleatorización:** Todos los pacientes reclutados en el estudio se aleatorizaron a uno de los tres grupos paralelos del ensayo, con una razón de aleatorización 1:1:1.

**Enmascaramiento:** Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio se identificaron con un número de código asignado en la aleatorización. El tratamiento fue aplicado en función de este número de código, de tal modo que solo la coordinación del estudio conocía si el paciente estaba recibiendo placebo, hierro oral o hierro parenteral. La terapia asociada con cada código estaba custodiada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias. Únicamente se podía romper el ciego si el médico que atendía al paciente lo consideraba necesario.

#### **Eventos adversos importantes**

No se detectaron eventos adversos importantes de origen infeccioso. Tampoco se detectaron reacciones adversas de otro tipo que justificara la comunicación del mismo.

#### **4.3.4. REGISTRO DEL ENSAYO CLÍNICO**

EUDRACT: 2005-005435-10.

#### **4.3.5. FINANCIACIÓN**

No consta.

## **4.4. Evaluación Económica del Ensayo Clínico**

Se realiza la evaluación económica del ensayo clínico de referencia. Se escoge como tipo de análisis el *coste-efectividad*.

### **4.4.1. ENFOQUE DE LA EVALUACIÓN**

En la evaluación económica del ensayo clínico de referencia se considera como caso base el enfoque por protocolo (PP) e imputando los valores “missing” o perdidos de Hb. La elección de este caso base está justificada debido a que en el enfoque de análisis por ITT existen gran cantidad de pacientes con estancias muy largas, ajenas a la intervención evaluada (hierro oral, iv y placebo). Estas largas estancias son debidas a complicaciones postoperatorias, ajenas a nuestra intervención (tratamiento con hierro). La aleatorización del ensayo no compensa totalmente esta casuística por tener una muestra relativamente pequeña en comparación con el número de complicaciones postoperatorias de los pacientes. La elección del caso base imputando los valores “missing” de Hb se realiza para no perder información relativa a los costes de estos pacientes. Se realiza también la comparación con el enfoque de ITT. En el enfoque ITT, existen 2 pacientes con estancias muy prolongadas (237 y 557 días), debido a complicaciones de tipo neurológico, ajenas a la intervención evaluada. A los 90 días de estancia postoperatoria, estos pacientes fueron trasladados al Servicio de Neurología. A efectos de cálculo, para estos pacientes se aplica una estancia postoperatoria de 90 días. En el enfoque de ITT se descartan otros dos pacientes para los que no existen datos de efectividad ni costes, al no haberse sometido a cirugía.

### **4.4.2. PERSPECTIVA DEL ESTUDIO**

La perspectiva empleada para la realización de la Evaluación Económica del ECA es la del Hospital Universitario de Canarias. Esta perspectiva afecta a los recursos empleados y a los resultados a valorar.

#### 4.4.3. EMPLEO DE RECURSOS

Se han recopilado datos de los recursos directos asociados a las intervenciones. Se ha contabilizado la estancia hospitalaria, el consumo de hemoderivados y el tratamiento farmacológico con hierro para cada uno de los pacientes.

En la estancia hospitalaria se ha considerado los días de estancia en planta, preoperatoria y postoperatoria, y en UVI.

Se ha contabilizado el consumo de hemoderivados (transfusiones de sangre, plaquetas y plasma) durante la cirugía y el período postoperatorio para cada paciente (incluye UVI y planta postoperatoria).

Se ha contabilizado las dosis de la administración del Hierro, tanto iv como oral.

Los costes unitarios asociados a la estancia han sido obtenidos del Boletín oficial de Canarias (131) y se presentan en la Tabla 4-1.

Tabla 4-1. Costes unitarios asociados a la estancia hospitalaria.	
Recurso	Coste unitario (€)
Estancia preoperatoria (€/día)	656.42
Estancia postoperatoria UVI (€ /día)	2466.29
Estancia postoperatoria planta (€ /día)	656.42

Los costes unitarios de las transfusiones, hora del personal de enfermería y fungibles empleados en la administración del hierro se han obtenido del Departamento de Facturación del Hospital, se detallan en la Tabla 4-2.

Tabla 4-2. Costes unitarios asociados al consumo de hemoderivados.	
Recurso	Coste unitario (€)
Transfusión de Sangre	37.85
Transfusión de plasma	33.66
Transfusión de plaquetas	26.44

Los costes farmacológicos del hierro oral e iv han sido facilitados por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias. En la Tabla 4-4 se detallan los costes asociados a la administración del hierro iv. El hierro oral, en la actualidad, tiene coste cero para el hospital, por cesión del laboratorio y se considera, por tanto que su

administración tiene coste cero. Se considera que tiene coste cero la administración del placebo, pues no se administraría en la actividad clínica diaria.

Tabla 4-3. Costes unitarios asociados a las dosis de Fe administradas.	
Recurso	Coste unitario (€)
Dosis Fe iv	37.2
Dosis Fe Oral	0

Tabla 4-4. Detalle de los costes asociados a la administración del hierro iv.		
Tipo de recurso	Recurso	Coste unitario (€)
<b>Fungibles</b>	Suero glucosado al 5% 500ml (€/unidad)	0.9
	Catéter periférico: (€/unidad)	0.7
	Sistema de suero: (€/unidad)	0.22
	Total fungibles (€/día)	1.82
<b>Personal</b>	Coste hora personal enfermería	22.78
	Número de horas por perfusión	1.5
	Coste Personal	34.17
<b>Fármacos</b>	Coste hierro iv. (€/ampolla)	1.21
<b>Coste total perfusión hierro iv</b>	Coste perfusión hierro iv	37.2

#### 4.4.4. EFECTIVIDAD

Las variables principales del EC son las concentraciones de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto). Como variable de efectividad para la EE se emplea la variación de la Hb. Se ha calculado la variación de Hb entre diferentes momentos: desde los valores basales hasta el alta hospitalaria y hasta un mes después del alta y desde los valores a la salida de quirófano hasta el alta hospitalaria y al mes del alta. Es decir, se evalúan cuatro variables de respuesta o efecto.

Para el tratamiento de los “missing data” o datos perdidos de la variable de respuesta, se realiza una comparativa de los valores de las variables de efecto empleando dos métodos; 1) el LOCF (Last Observation Carried Forward) y 2) la sustitución por el valor medio, empleando el valor medio de cada grupo (132–137), estos resultados fueron comparados con los que se obtienen con los datos sin emplear ningún método de imputación. Se decide emplear el método de imputación de sustitución por el valor medio de cada grupo, ya que este método es el que menos altera el valor medio de la variable de efectividad de cada uno de los grupos, de aquí en adelante se denotará IVM cuando se haga referencia a este método de imputación en la variable Hb.

#### **4.4.5. PRUEBAS ESTADÍSTICAS**

Se ha realizado el análisis estadístico de las características clínico-demográficas basales, y de riesgo quirúrgico, además de la variable que define la efectividad y el coste.

Los datos de las variables continuas se expresaron con medias y desviaciones estándar.

Las variables categóricas se expresaron con frecuencias y porcentajes.

Las comparaciones entre grupos en variables cuantitativas se realizaron con las pruebas: t de Student, ANOVA, Kruskal-Wallis, Mann Whitney y Wilcoxon, según procediera. Las comparaciones de proporciones entre grupos se realizaron con el test de chi cuadrado.

Los análisis estadísticos se realizaron con el SPSS v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) y Stata v.13.0 (StataCorp LP, USA). Se consideraron significativos los valores de p menor de 0,05.

#### **4.4.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Inicialmente se analizan los costes y los resultados de manera independiente para los dos enfoques (PP, ITT) y para los tres grupos de tratamiento.

El resultado principal del análisis CE se expresa como la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI), que se describía con la siguiente expresión:

$$RCEI = \Delta C_i / \Delta E_i = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B} \quad \text{Ec. 4-1}$$



Donde  $C_A$  y  $E_A$  representan, generalmente los costes y efectos del grupo A y  $C_B$  y  $E_B$  representan los costes y efectos del comparador, el grupo B.

Los pasos que se suelen a seguir para la identificación de la terapia con un RCEI aceptable cuando se comparan más de dos terapias (97):

1. Ordenar las terapias por orden ascendente en coste o efecto.
2. Eliminar las terapias que tienen un coste mayor y efectividad menor con respecto al menos una terapia.
3. Calcular el RCEI para cada uno de los pares adyacentes restantes.
4. Eliminar terapias que tienen un efecto menor pero mayor ratio coste-efectividad comparada con la terapia situada más arriba el listado de terapias ordenadas.
5. Recalcular el RCEI para cada uno de los pares las terapias adyacentes (repetir pasos 4 y 5).
6. Seleccionar la opción con el RCEI mayor que sea menor que la máxima disposición a pagar.

En nuestro caso no se darán los pasos 2 y 4, eliminar terapias, puesto se considera más clarificador exponer todas.

Previo a los análisis de coste-efectividad, para el enfoque PP, se ordenan los tres grupos por costes crecientes, procediendo al análisis coste-efectividad del grupo de menor coste con el de coste inmediatamente mayor, y este último con el de mayor coste de los tres. El análisis coste-efectividad se realiza para cada uno de los cuatro parámetros que representan la efectividad.

Para la realización del análisis coste-efectividad para dos grupos de tratamiento, A y B, con un número de pacientes  $n_A$  y  $n_B$ , respectivamente, se emplea la técnica de muestreo Bootstrap (138) consistente en:

- Se genera una muestra de  $n_A$  pares de coste-efecto con reemplazo. El procedimiento de remuestreo debe reflejar de qué datos originales son obtenidos, los pares coste-efecto, ya que los pares coste-efecto deben ser muestreados juntos al ser interdependientes.
- Análogamente, para el grupo B, se genera una muestra de  $n_B$  pares de coste-efecto con reemplazo.

- Se calcula el RCEI para la muestra Bootstrap.
- Se repite este procedimiento un determinado número de veces, en este caso 1000, para obtener 1000 estimaciones Bootstrap del RCEI. Estas estimaciones definen la distribución muestreada empíricamente para el RCEI.

Previo al muestreo Bootstrap se ha evaluado la forma de la distribución de los diferentes costes y efectividades representando un histograma de los mismos. Se han realizado ajustes de estos datos por regresión, ajustando por la variable edad, tanto para los costes como para las efectividades. El tipo de distribución y parámetro de forma de la misma empleados para realizar la regresión han sido obtenidos mediante el programa “glm diagnostic”, material complementario al libro *Economic Evaluation in CLinical Trials* (97).

Los intervalos de confianza de las diferencias de costes y efectividad han sido estimados realizando un muestreo Bootstrap con 1000 repeticiones. El ratio coste-efectividad incremental (RCEI) ha sido estimado dividiendo la diferencia total de costes entre la diferencia de recuperaciones de Hb. Para visualizar el resultado del análisis y la incertidumbre del RCEI, se han representado gráficamente los pares coste-efectividad muestreados (1000 repeticiones). Para realizar el muestreo Bootstrap y el cálculo de errores se han empleado varios programas (bsceaprogs y bsceagraphs), que son material complementario del libro mencionado anteriormente (97). Todos los análisis han sido realizados con el software Stata v.13.0 (StataCorp LP, USA) y Microsoft Excel 2003.

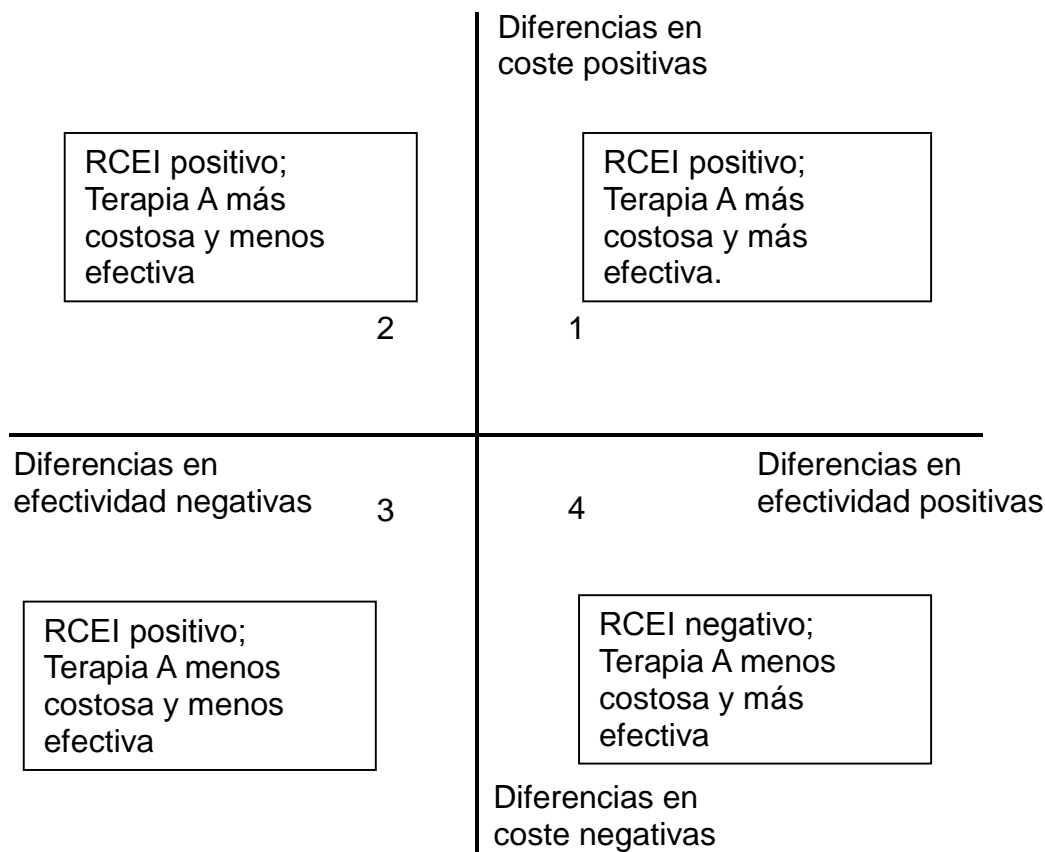


Figura 4-1. Plano del coste-efectividad incremental.

La interpretación del resultado que ofrece el RCEI se puede realizar con el plano coste efectividad incremental (

Figura 4-1). En dicha figura el eje horizontal representa la diferencia de costes entre las dos alternativas a comparar y el eje vertical la diferencia en resultados. La pendiente de un rayo desde el origen hasta una combinación coste-efecto representa el ratio coste-efectividad. La diferencia en coste y efecto entre dos terapias puede caer en cualquiera de los cuatro cuadrantes. Una terapia puede ser más costosa y más efectiva que la otra, y en ese caso caería en el cuadrante superior-derecha (cuadrante 1), puede ser menos costosa y tener menos efectividad (cuadrante izquierdo inferior, nº 3), puede ser menos costosa y tener más efectividad (cuadrante inferior derecho, o cuadrante dominante, nº 4), o puede ser más costosa y menos efectiva (cuadrante superior-izquierdo o dominado, nº 2). Se puede interpretar el origen del plano coste-efectividad como la representación de la terapia en la que su coste y efecto han sido sustraídos de las otras terapias, en este caso, la terapia B representaría el origen. El plano coste efectividad no informa del coste y

efecto de cada terapia, pero sí de la diferencia en coste y efecto. Si la terapia representada por el origen tiene la menor efectividad, la estimación del punto para la diferencia en coste y efecto caerán en algunos de los cuadrantes del lado derecho (97).

## **4.5. Modelo de evaluación económica para diferentes esquemas de tratamiento con hierro en cirugía cardíaca**

Se implementó un modelo de evaluación económica para complementar los resultados obtenidos tras la evaluación económica del ensayo clínico. Se realizó un análisis determinístico fijando un caso base con los valores esperados para todos los parámetros de interés para la evaluación. Se incluyó también un análisis de sensibilidad probabilístico para comprobar la robustez de los resultados.

### **4.5.1. PERSPECTIVA DEL ESTUDIO**

La perspectiva empleada para la realización del Modelo Económico es la hospitalaria, tomando como caso de referencia el Hospital Universitario de Canarias. Esta perspectiva afecta a los recursos empleados y a los resultados a valorar.

### **4.5.2. EXPLICACIÓN DEL MODELO CONCEPTUAL**

El modelo se basa en un árbol decisión, el cual se muestra en la Figura 4-2. Al principio del árbol se encuentra un nudo de decisión que representa, mediante tres ramas, la asignación de los pacientes a cada uno de los tres grupos de la intervención, grupo 1 (Hierro iv), grupo 2 (hierro oral) y grupo 3 (sin tratamiento). A continuación, para cada una de las intervenciones, se representa la evolución de los pacientes tras la cirugía, es decir, su paso por la UVI, su estancia en planta y un período de alta.

Dado que el objetivo de las intervenciones que se están evaluando es evitar la anemia, se distingue a los pacientes según el grado de anemia que tengan, determinado por el nivel de Hb. Así, se modelan cuatro ramas en cada etapa (UVI, planta y alta), donde cada rama representa un nivel diferente de Hb, que a su vez representa un grado diferente de anemia: anemia severa, anemia moderada, anemia leve y no anemia, se pueden ver en la Tabla 4-5. Niveles de Hb empleados para los diferentes niveles de anemia (139).(139).

Tabla 4-5. Niveles de Hb empleados para los diferentes niveles de anemia (139).				
		<b>Anemia</b>		
	<b>No Anemia</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Severa</b>
<b>Nivel de Hb (g/l)</b>	$\geq 12.5$	$11 \leq \text{Hb} < 12.5$	$8 \leq \text{Hb} < 11$	$< 8$

En los nudos de acontecimiento correspondientes a la transición de UVI a planta se considera el estado previo de los pacientes en UVI. Para los nudos correspondientes a la transición entre la estancia en planta y el período de alta se considera el estado previo del paciente en planta, pero no en UVI. De esta manera, la Hb tras el alta se considera dependiente solamente del valor de Hb en planta, pero independiente del de UVI.

Para comparar equitativamente las intervenciones, se fija un horizonte temporal de 45 días. Se tomó este horizonte temporal porque era suficiente para representar el tiempo promedio de estancia postoperatoria en cualquiera de las intervenciones (aproximadamente 15 días) e incluir un periodo de alta de un mínimo de 30 días, equivalente al momento en que se realizó la última analítica del ensayo clínico.

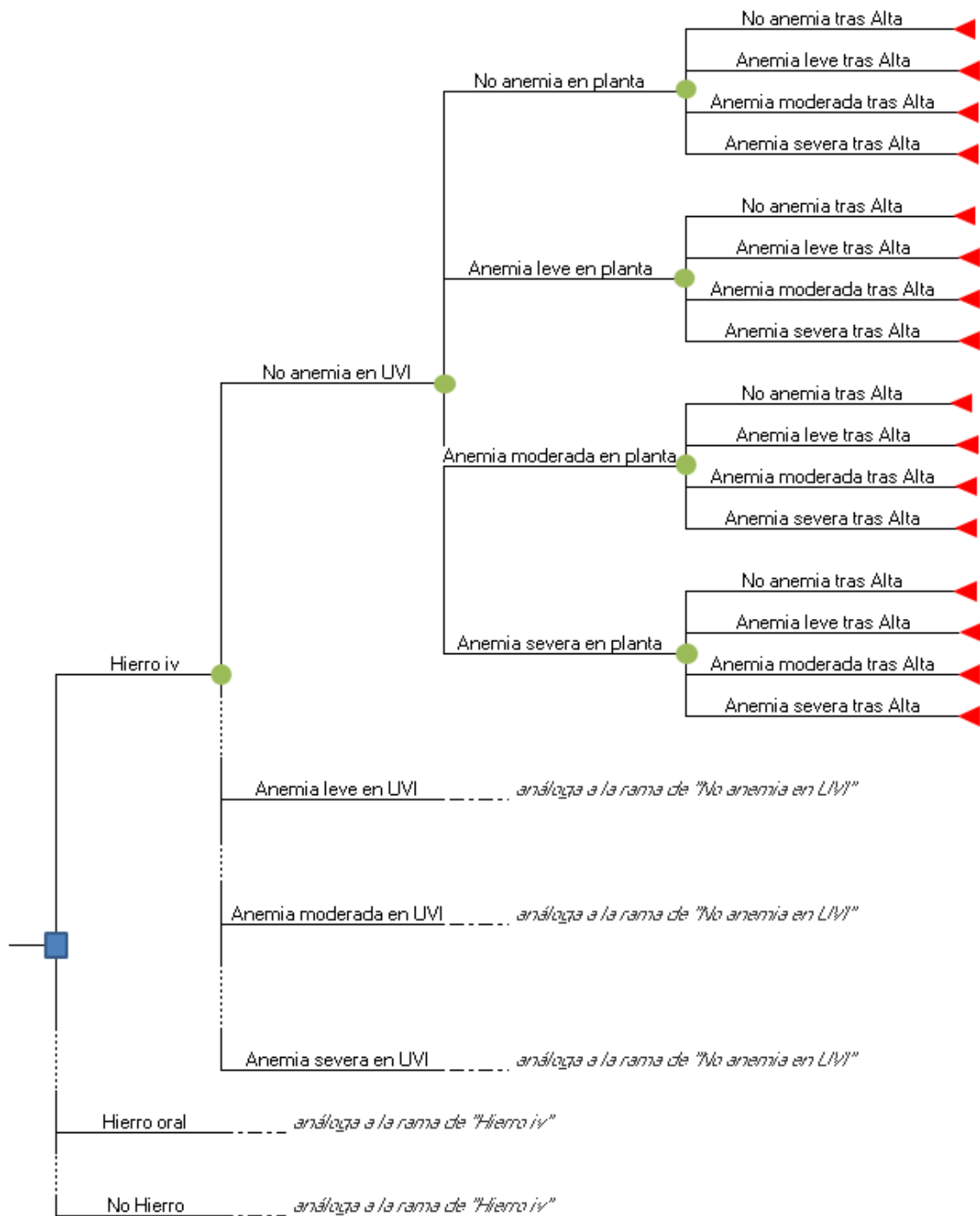


Figura 4-2. Esquema del modelo de evaluación económica.

#### 4.5.3. ESTIMACIÓN DE LOS PARÁMETROS

En cualquier modelo de evaluación económica, es necesario definir los parámetros que representan el coste y la efectividad de las alternativas comparadas. Para la estimación de las probabilidades, empleo de recursos y cálculo del nivel de Hb de los pacientes en cada

rama del árbol, se ha empleado como fuente de datos el ensayo clínico de referencia, en su enfoque por ITT. Para la rama de “no intervención” del modelo se han empleado los datos del ensayo correspondientes al placebo.

#### **4.5.3.1. Estimación de las probabilidades**

El cálculo de las probabilidades de las diferentes ramas se realiza de la siguiente manera:

- En UVI, las probabilidades se calculan como la proporción de pacientes con cada nivel de anemia.
- En planta o alta, se calcula como una probabilidad condicionada, calculando la proporción de pacientes que tienen un determinado nivel de Hb en una etapa y que evolucionan a otro nivel en la siguiente etapa.



Tabla 4-6. Probabilidades de los tres grupos de tratamiento para el análisis de determinístico en cada una de las ramas, definidas por el nivel de anemia y la etapa: estancia en UVI, planta y período de alta.

Rama árbol		Prob. Grupo 1	Prob. Grupo 2	Prob. Grupo 3
UVI	Sin anemia	0.056	0.000	0.031
	Anemia leve	0.194	0.236	0.281
	Anemia moderada	0.736	0.764	0.688
	Anemia severa	0.014	0.000	0.000
Planta	Sin Anemia desde Sin anemia en UVI	0.750	0.000	0.500
	Anemia leve desde Sin anemia en UVI	0.250	0.000	0.500
	Anemia moderada desde Sin anemia en UVI	0.000	0.000	0.000
	Anemia severa desde Sin anemia en UVI	0.000	0.000	0.000
	Sin Anemia desde Anemia Leve en UVI	0.071	0.118	0.222
	Anemia leve desde Anemia Leve en UVI	0.643	0.529	0.556
	Anemia moderada desde Anemia Leve en UVI	0.286	0.353	0.222
	Anemia severa desde Anemia Leve en UVI	0.000	0.000	0.000
	Sin Anemia desde Anemia Moderada en UVI	0.000	0.000	0.045
	Anemia leve desde Anemia Moderada en UVI	0.208	0.218	0.091
	Anemia moderada desde Anemia Moderada en UVI	0.774	0.782	0.864
	Anemia severa desde Anemia Moderada en UVI	0.019	0.000	0.000
	Sin Anemia desde Anemia severa en UVI	0.000	0.000	0.000
	Anemia leve desde Anemia severa en UVI	0.000	0.000	0.000
	Anemia moderada desde Anemia severa en UVI	0.000	0.000	0.000
	Anemia severa desde Anemia severa en UVI	0.000	0.000	0.000
Período de alta	Sin Anemia desde Sin anemia en planta	0.000	0.000	0.857
	Anemia leve desde Sin anemia en planta	0.000	0.000	0.143
	Anemia moderada desde Sin anemia en planta	0.000	0.000	0.000
	Anemia severa desde Sin anemia en planta	0.000	0.000	0.000
	Sin Anemia desde Anemia Leve en planta	0.524	0.524	0.533
	Anemia leve desde Anemia Leve en planta	0.476	0.476	0.467
	Anemia moderada desde Anemia Leve en planta	0.000	0.000	0.000
	Anemia severa desde Anemia Leve en planta	0.000	0.000	0.000
	Sin Anemia desde Anemia Moderada en planta	0.043	0.041	0.048
	Anemia leve desde Anemia Moderada en planta	0.739	0.653	0.571
	Anemia moderada desde Anemia Moderada en planta	0.217	0.306	0.381
	Anemia severa desde Anemia Moderada en planta	0.000	0.000	0.000
	Sin Anemia desde Anemia severa en planta	0.000	0.000	0.000
	Anemia leve desde Anemia severa en planta	0.000	0.000	0.000
	Anemia moderada desde Anemia severa en planta	0.000	0.000	0.000
	Anemia severa desde Anemia severa en planta	0.000	0.000	0.000

#### **4.5.3.2. Uso de recursos sanitarios y costes unitarios**

Se han recopilado los recursos directos asociados a las intervenciones. Se ha contabilizado la estancia hospitalaria, el consumo de hemoderivados y el tratamiento farmacológico con hierro para cada uno de los pacientes.

Se asume que el tiempo de estancia es dependiente del nivel de anemia e independiente de la asignación al grupo de tratamiento. Por lo tanto, el tiempo de estancia en cada etapa (UVI y planta) se calcula como el promedio de todos los pacientes con un determinado nivel de Hb en esa etapa, sin tener en cuenta el grupo de tratamiento al que fueron asignados. Los días de estancia postoperatoria se calculan como la diferencia entre 45 (número de días del horizonte temporal) y la suma de los días de hospitalización postoperatoria. El coste de las estancias hospitalarias en UVI y planta se calcula como los días de estancia multiplicados por el coste unitario de cada día de estancia, tal como figura en Boletín oficial de Canarias (131). Los días que el paciente está de alta no tienen un coste asociado.

Se ha contabilizado el consumo de hemoderivados (transfusiones de sangre, plaquetas y plasma) durante la cirugía y el período postoperatorio para cada paciente.

Se considera que el consumo de hemoderivados es el mismo para los tres grupos de tratamiento, ya que en los resultados del ensayo no hubo diferencias significativas entre los grupos. Se calcula el número de unidades consumidas para planta y para UVI en promedio para todos los grupos. Este único coste se incluye en el coste total de cada grupo.

Se ha contabilizado la administración del Hierro, tanto iv como oral.

Asimismo, para las intervenciones de hierro iv y oral se calculan el número de dosis/paciente de Fe recibidas. Para estos grupos se calcula el coste de administración del fármaco a partir del número de dosis recibidas por paciente para cada grupo y multiplicándolo por el coste de la administración del hierro (según sea Fe oral o Fe iv).

Los costes unitarios asociados a la estancia han sido obtenidos del Boletín oficial de Canarias (131).

Los costes unitarios de hemoderivados, hora del personal de enfermería y fungibles empleados en la administración del hierro se han obtenido del Departamento de Facturación del HUC.

Los costes farmacológicos del hierro oral e iv han sido facilitados por el Servicio de Farmacia del HUC (Tabla 4-7. Costes unitarios asociados a la estancia hospitalaria. Se detallan los costes asociados a la administración del hierro iv (Tabla 4-9). El hierro oral, en la actualidad, tiene coste cero para el hospital y se considera que su administración tiene coste cero.

En cuanto a los costes unitarios de los hemoderivados se realiza la simplificación de que tanto transfusiones de sangre, como plaquetas y plasma tienen el mismo coste. Como coste unitario de los hemoderivados se emplea el coste promedio de los tres tipos de hemoderivados: 32.65 €.

Tabla 4-7. Costes unitarios asociados a la estancia hospitalaria.	
<b>Recurso</b>	<b>Coste unitario (euros)</b>
<b>Estancia preoperatoria (euros/día)</b>	656.42
<b>Estancia postoperatoria UVI (euros /día)</b>	2466.29
<b>Estancia postoperatoria planta (euros /día)</b>	656.42

Tabla 4-8. Costes unitarios asociados a las dosis de Fe administradas.	
<b>Recurso</b>	<b>Coste unitario (euros)</b>
Dosis Fe iv	37.2
Dosis Fe Oral	0

Tabla 4-9. Detalle de los costes asociados a la administración del hierro iv.

<b>Tipo de recurso</b>	<b>Recurso</b>	<b>Coste unitario (euros)</b>
Fungibles	Suero glucosado al 5% 500ml (euros/ unidad)	0.9
	Catéter periférico: (euros/unidad)	0.7
	Sistema de suero: (euros/unidad)	0.22
	Total fungibles (euros/dia)	1.82
Personal	Coste Hora personal enfermería	22.78
	Número de horas por perfusión	1.5
	Coste Personal	34.17
Fármacos	Coste Hierro iv. Feriv. coste unitario (euros/ampolla)	1.21
Coste total perfusión Fe iv	Coste Perfusión hierro iv	37.2

Tabla 4-10. Estancia promedio para los tres grupos en cada una de las ramas de UVI y planta, definidas por el nivel de anemia para el análisis de determinístico.

<b>Rama árbol</b>		<b>Estancia promedio</b>
<b>UVI</b>	Sin anemia	3.5
	Anemia leve	7.2
	Anemia moderada	6.0
	Anemia severa	2.0
<b>Planta</b>	Sin Anemia desde Sin anemia en UVI	4.5
	Anemia leve desde Sin anemia en UVI	5.0
	Anemia moderada desde Sin anemia en UVI	
	Anemia severa desde Sin anemia en UVI	
	Sin Anemia desde Anemia Leve en UVI	7.7
	Anemia leve desde Anemia Leve en UVI	6.9
	Anemia moderada desde Anemia Leve en UVI	13.8
	Anemia severa desde Anemia Leve en UVI	
	Sin Anemia desde Anemia Moderada en UVI	21.0
	Anemia leve desde Anemia Moderada en UVI	9.9
	Anemia moderada desde Anemia Moderada en UVI	7.8
	Anemia severa desde Anemia Moderada en UVI	20.0
Sin Anemia desde Anemia severa en UVI		
Anemia leve desde Anemia severa en UVI		
Anemia moderada desde Anemia severa en UVI		
Anemia severa desde Anemia severa en UVI		

Tabla 4-11. Unidades consumidas promedio de hemoderivados y dosis de hierro para el análisis de determinístico.

<b>Recurso</b>	<b>Nº unidades consumidas</b>
<b>Consumo hemoderivados en UVI</b>	3.48
<b>Consumo hemoderivados en planta</b>	0.17
<b>Dosis de hierro administradas en Grupo 1</b>	5.29
<b>Dosis de hierro administradas en Grupo 2</b>	5.35

Para obtener el coste total de cada intervención-grupo se suman los costes asociados a la estancia de todas las ramas del mismo, los costes asociados al consumo de hemoderivados y el coste de administración del fármaco (para los grupos de Fe oral e Fe iv).

#### **4.5.3.3. Estimación de la efectividad**

Para capturar la diferencia en términos de salud entre los pacientes de los tres grupos de tratamiento se estimó la efectividad de la intervención como Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) ganados. Los AVAC se obtienen a partir de un valor de utilidad, la utilidad representa el estado de salud de un paciente, con valores extremos en 0 y 1, en la que el 0 representa la muerte y 1 la utilidad de un estado en perfecta salud. Para la obtención del AVAC de una de las ramas de cualquiera de las tres etapas (UVI, planta o Alta), se multiplica el valor de utilidad por el tiempo de estancia en la rama y por la probabilidad asociada a la misma.

El cálculo de la utilidad para cada una de las ramas del árbol se realiza a partir del valor promedio de Hb de los pacientes en esa rama. En lugar de emplear un valor arbitrario como estimación puntual del nivel de Hb dentro de cada rama, se estimó el valor promedio de Hb que tenían los pacientes de cada grupo y cada intervención en el ensayo clínico. Por ejemplo, para los pacientes del grupo 1 de la rama sin anemia en UVI, el valor medio de la Hb es 13.08 g/dl (Tabla 4-13), y este valor de Hb es el que se emplea para obtener la utilidad de esa rama para el grupo 1.

La Hb de los pacientes en cada etapa se calcula como el promedio de los valores de Hb al comienzo y al final de dicha etapa. La Hb en UVI se calcula como el promedio de la Hb a la entrada en UVI con la de salida de UVI. La Hb de planta se calcula como el promedio de la Hb a la salida de UVI con la de entrada en planta. La Hb tras el alta se calcula como el promedio de la Hb al alta hospitalaria con la del mes tras el alta.

Los valores de utilidad asociados a un nivel de Hb empleados han sido extraídos mediante el test EuroQol de 5 dimensiones (EQ-5D) procedentes de un ensayo clínico en fase III trial, el cual recopilaba datos semanalmente de cerca de 100 pacientes durante 16 semanas, realizado por el NICE británico (140), estos datos corresponden a pacientes oncológicos, a pesar de ello, se considera que la fuente es válida para el cálculo de diferencias en calidad de vida en el modelo.

Tabla 4-12. Valores de utilidad asociados para cada nivel de Hb (140).	
<b>Hb</b>	<b>Utilidad</b>
< 8	0.564
8-9	0.639
9-10	0.623
10-11	0.699
11-12	0.728
≥ 12	0.750

Se realiza un ajuste por regresión lineal a partir de los datos de la Tabla 4-12. Valores de utilidad asociados para cada nivel de Hb (140). que relacionan el valor de Hb con la utilidad. Para obtener el valor de utilidad de cada una de las ramas se emplea la ecuación de dicha regresión; “ $y = a + b \cdot x$ ”, siendo  $a = 0.2491$  y  $b = 0.0418$ .

Tabla 4-13. Valores medios de Hb y utilidades, para los tres grupos y en cada una de las ramas de UVI, planta y período de alta, definidas por el nivel de anemia para el análisis de determinístico.

Rama árbol		Hb Grupo 1	Hb Grupo 2	Hb Grupo 3	Uti. Grupo 1	Util. Grupo 2	Util. Grupo 3
<b>UVI</b>	Sin anemia	13.08		13.03	0.8		0.8
	Anemia leve	11.58	11.71	11.50	0.7	0.7	0.7
	Anemia moderada	9.70	9.86	9.63	0.7	0.7	0.7
	Anemia severa	7.95			0.6		
<b>Planta</b>	Sin Anemia desde Sin anemia en UVI	14.03		13.95	0.8		0.8
	Anemia leve desde Sin anemia en UVI	12.35		11.60	0.8		0.7
	Anemia moderada desde Sin anemia en UVI						
	Anemia severa desde Sin anemia en UVI						
	Sin Anemia desde Anemia Leve en UVI	13.00	12.65	12.73	0.8	0.8	0.8
	Anemia leve desde Anemia Leve en UVI	11.40	11.63	11.67	0.7	0.7	0.7
	Anemia moderada desde Anemia Leve en UVI	10.63	10.46	9.88	0.7	0.7	0.7
	Anemia severa desde Anemia Leve en UVI						
	Sin Anemia desde Anemia Moderada en UVI			12.58			0.8
	Anemia leve desde Anemia Moderada en UVI	11.33	11.39	11.49	0.7	0.7	0.7
	Anemia moderada desde Anemia Moderada en UVI	9.76	9.99	9.83	0.7	0.7	0.7
	Anemia severa desde Anemia Moderada en UVI	7.95			0.6		
	Sin Anemia desde Anemia severa en UVI						
	Anemia leve desde Anemia severa en UVI						
	Anemia moderada desde Anemia severa en UVI	9.92			0.7		
	Anemia severa desde Anemia severa en UVI						
<b>Período alta</b>	Sin Anemia desde Sin anemia en planta	14.48	13.20	13.37	0.8	0.8	0.8
	Anemia leve desde Sin anemia en planta			11.85			0.7
	Anemia moderada desde Sin anemia en planta						
	Anemia severa desde Sin anemia en planta						
	Sin Anemia desde Anemia Leve en planta	12.96	13.06	12.90	0.8	0.8	0.8
	Anemia leve desde Anemia Leve en planta	12.13	11.89	12.11	0.8	0.7	0.8
	Anemia moderada desde Anemia Leve en planta						
	Anemia severa desde Anemia Leve en planta						
	Sin Anemia desde Anemia Moderada en planta	12.70	12.55	12.58	0.8	0.8	0.8
	Anemia leve desde Anemia Moderada en planta	11.70	11.67	11.72	0.7	0.7	0.7
	Anemia moderada desde Anemia Moderada en planta	10.10	10.35	10.42	0.7	0.7	0.7
	Anemia severa desde Anemia Moderada en planta						
	Sin Anemia desde Anemia severa en planta						
	Anemia leve desde Anemia severa en planta						
	Anemia moderada desde Anemia severa en planta	9.50			0.6		
	Anemia severa desde Anemia severa en planta						



#### 4.5.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO

Los parámetros estimados para este modelo se obtuvieron de fuentes de información diversas y en algunos casos fue necesaria la utilización de supuestos. Esta forma de proceder da lugar a que exista incertidumbre sobre el valor exacto de cada parámetro y que esto afecte, a su vez, a la incertidumbre final del resultado. Para propagar y cuantificar esta incertidumbre sobre los resultados del modelo, se aplicó un análisis multivariante y probabilístico mediante simulación de Monte Carlo de 2º orden (141). Para realizar este tipo de análisis, se asigna una distribución de probabilidad a cada uno de los parámetros sobre los que exista incertidumbre. Las distribuciones de probabilidad usadas dependen del comportamiento del parámetro que se esté modelando.

Para modelar las probabilidades se utilizaron distribuciones de probabilidad Dirichlet (142), una única distribución da cuenta de las probabilidades de las ramas que provienen de un único nudo y que representan los cuatro niveles de anemia. El uso de recursos sanitarios y de los costes unitarios se modeló con una distribución de probabilidad gamma. Para reflejar la incertidumbre en los costes unitarios provenientes de varias fuentes, se calculó la desviación estándar. Para tener en cuenta las posibles diferencias de costes unitarios entre hospitales, se introdujo un error estándar del 20%. El tiempo de estancia en UVI, planta se modeló con una distribución de probabilidad de Póisson.

El valor de referencia del nivel de Hb que se emplea en cada etapa de cada intervención para el cálculo de la utilidad también se varió en el análisis de sensibilidad probabilístico. Se tomó el valor promedio y desviación estándar del nivel de Hb dentro de cada etapa. Como el valor aleatorio tenía que estar comprendido en los límites del nivel correspondiente de anemia, se aproximó el valor mediante una distribución beta acotada entre los límites de ese nivel. La distribución beta siempre está acotada entre 0 y 1, pero mediante unas sencillas transformaciones matemáticas puede acotarse en otro intervalo cualquiera. Por ejemplo, para la estancia en UVI del grupo 1, el nivel promedio de Hb para la anemia leve fue de 11.6 g/dl, con una desviación estándar de 0.4. Como este valor debe encontrarse entre 11 y 12.5 g/dl, se realizó un escalado y desplazamiento de la distribución beta.

Se realizaron 1.000 simulaciones de Monte Carlo de 2° orden. De cada simulación se obtuvieron los resultados de coste-efectividad de las tres intervenciones. Los pares de soluciones obtenidos se representaron gráficamente en el plano de coste-efectividad.

Posteriormente, se calcularon las curvas de aceptabilidad, que estiman las probabilidades de que la introducción del programa de suministrar Fe iv u oral sea coste-efectiva con respecto a la alternativa existente de no administrar hierro para una determinada disponibilidad a pagar.

Tabla 4-14. Probabilidad de transición entre ramas en el análisis probabilístico. Se detallan los valores medios y tipo de distribución empleada, para los tres grupos y en cada una de las ramas de UVI, planta y período de alta.

Rama árbol		Prob. Grupo 1	Prob. Grupo 2	Prob. Grupo 3	Distribución
<b>UVI</b>	Sin anemia	4.0	0.0	2.0	<b>DIRICHL ET (GAMMA)</b>
	Anemia leve	14.0	17.0	18.0	
	Anemia moderada	53.0	55.0	44.0	
	Anemia severa	1.0	0.0	0.0	
<b>Planta</b>	Sin Anemia desde Sin anemia en UVI	3.0	0.0	1.0	<b>DIRICHL ET (GAMMA)</b>
	Anemia leve desde Sin anemia en UVI	1.0	0.0	1.0	
	Anemia moderada desde Sin anemia en UVI	0.0	0.0	0.0	
	Anemia severa desde Sin anemia en UVI	0.0	0.0	0.0	
	Sin Anemia desde Anemia Leve en UVI	1.0	2.0	4.0	<b>DIRICHL ET (GAMMA)</b>
	Anemia leve desde Anemia Leve en UVI	9.0	9.0	10.0	
	Anemia moderada desde Anemia Leve en UVI	4.0	6.0	4.0	
	Anemia severa desde Anemia Leve en UVI	0.0	0.0	0.0	
	Sin Anemia desde Anemia Moderada en UVI	0.0	0.0	2.0	<b>DIRICHLET (GAMMA)</b>
	Anemia leve desde Anemia Moderada en UVI	11.0	12.0	4.0	
	Anemia moderada desde Anemia Moderada en UVI	41.0	43.0	38.0	
	Anemia severa desde Anemia Moderada en UVI	1.0	0.0	0.0	
	Sin Anemia desde Anemia severa en UVI	0.0	0.0	0.0	<b>DIRICHLET (GAMMA)</b>
	Anemia leve desde Anemia severa en UVI	0.0	0.0	0.0	
	Anemia moderada desde Anemia severa en UVI	1.0	0.0	0.0	
	Anemia severa desde Anemia severa en UVI	0.0	0.0	0.0	
<b>Período alta</b>	Sin Anemia desde Sin anemia en planta	4.0	2.0	6.0	<b>DIRICHL ET (GAMMA)</b>
	Anemia leve desde Sin anemia en planta	0.0	0.0	1.0	
	Anemia moderada desde Sin anemia en planta	0.0	0.0	0.0	
	Anemia severa desde Sin anemia en planta	0.0	0.0	0.0	
	Sin Anemia desde Anemia Leve en planta	11.0	11.0	8.0	<b>DIRICHLET (GAMMA)</b>
	Anemia leve desde Anemia Leve en planta	10.0	10.0	7.0	
	Anemia moderada desde Anemia Leve en planta	0.0	0.0	0.0	
	Anemia severa desde Anemia Leve en planta	0.0	0.0	0.0	
	Sin Anemia desde Anemia Moderada en planta	2.0	2.0	2.0	<b>DIRICHLET (GAMMA)</b>
	Anemia leve desde Anemia Moderada en planta	34.0	32.0	24.0	
	Anemia moderada desde Anemia Moderada en planta	10.0	15.0	16.0	
	Anemia severa desde Anemia Moderada en planta	0.0	0.0	0.0	
	Sin Anemia desde Anemia severa en planta	0.0	0.0	0.0	<b>DIRICHLET (GAMMA)</b>
	Anemia leve desde Anemia severa en planta	0.0	0.0	0.0	
	Anemia moderada desde Anemia severa en planta	1.0	0.0	0.0	
	Anemia severa desde Anemia severa en planta	0.0	0.0	0.0	

Tabla 4-15. Valores de hemoglobina (Hb) en el análisis probabilístico. Se detallan los valores medios de la distribución, error estándar y tipo de distribución empleada.

Rama árbol		Hb - Grupo 1 (g/dl)	Hb - Grupo 2 (g/dl)	Hb - Grupo 3 (g/dl)	Error std. Grupo 1	Error std. Grupo 2	Error std. Grupo 3	Distribución
UVI	Sin anemia	13.1		13.0	0.03	0.0	0.0	Beta
	Anemia leve	11.6	11.7	11.5	0.30	0.3	0.2	Beta
	Anemia moderada	9.7	9.9	9.6	0.23	0.2	0.2	Beta
	Anemia severa	8.0			0.00	0.0	0.0	Beta
Planta	Sin Anemia desde Sin anemia en UVI	14.0		14.0	0.04	0.0	0.0	Beta
	Anemia leve desde Sin anemia en UVI	12.4		11.6	0.22	0.0	0.3	Beta
	Anemia moderada desde Sin anemia en UVI				0.00	0.0	0.0	Beta
	Anemia severa desde Sin anemia en UVI				0.00	0.0	0.0	Beta
	Sin Anemia desde Anemia Leve en UVI	13.0	12.7	12.7	0.04	0.0	0.0	Beta
	Anemia leve desde Anemia Leve en UVI	11.4	11.6	11.7	0.22	0.2	0.3	Beta
	Anemia moderada desde Anemia Leve en UVI	10.6	10.5	9.9	0.21	0.2	0.2	Beta
	Anemia severa desde Anemia Leve en UVI				0.00	0.0	0.0	Beta
	Sin Anemia desde Anemia Moderada en UVI			12.6	0.00	0.0	0.0	Beta
	Anemia leve desde Anemia Moderada en UVI	11.3	11.4	11.5	0.22	0.2	0.3	Beta
	Anemia moderada desde Anemia Moderada en UVI	9.8	10.0	9.8	0.21	0.2	0.2	Beta
	Anemia severa desde Anemia Moderada en UVI	8.0			0.00	0.0	0.0	Beta
	Sin Anemia desde Anemia severa en UVI				0.00	0.0	0.0	Beta
	Anemia leve desde Anemia severa en UVI				0.00	0.0	0.0	Beta
	Anemia moderada desde Anemia severa en UVI	9.9			0.21	0.0	0.0	Beta
	Anemia severa desde Anemia severa en UVI				0.00	0.0	0.0	Beta
Periodo alta	Sin Anemia desde Sin anemia en planta	14.5	13.2	13.4	0.05	0.0	0.0	Beta
	Anemia leve desde Sin anemia en planta			11.9	0.00	0.0	0.3	Beta
	Anemia moderada desde Sin anemia en planta				0.00	0.0	0.0	Beta
	Anemia severa desde Sin anemia en planta				0.00	0.0	0.0	Beta
	Sin Anemia desde Anemia Leve en planta	13.0	13.1	12.9	0.05	0.0	0.0	Beta
	Anemia leve desde Anemia Leve en planta	12.1	11.9	12.1	0.23	0.2	0.3	Beta
	Anemia moderada desde Anemia Leve en planta				0.00	0.0	0.0	Beta
	Anemia severa desde Anemia Leve en planta				0.00	0.0	0.0	Beta
	Sin Anemia desde Anemia Moderada en planta	12.7	12.6	12.6	0.05	0.0	0.0	Beta
	Anemia leve desde Anemia Moderada en planta	11.7	11.7	11.7	0.23	0.2	0.3	Beta
	Anemia moderada desde Anemia Moderada en planta	10.1	10.3	10.4	0.22	0.2	0.2	Beta
	Anemia severa desde Anemia Moderada en planta				0.00	0.0	0.0	Beta
	Sin Anemia desde Anemia severa en planta				0.00	0.0	0.0	Beta
	Anemia leve desde Anemia severa en planta				0.00	0.0	0.0	Beta
	Anemia moderada desde Anemia severa en planta	9.5			0.22	0.0	0.0	Beta
	Anemia severa desde Anemia severa en planta				0.00	0.0	0.0	Beta

Tabla 4-16. Tiempo de estancia en el análisis probabilístico. Se detallan los valores medios de la distribución y tipo de distribución empleada, para los tres grupos y en cada una de las ramas de UVI, planta.

Rama árbol		Tiempo estancia (días)	Distribución
<b>UVI</b>	Sin anemia	3.5	Poisson
	Anemia leve	7.2	Poisson
	Anemia moderada	6.0	Poisson
	Anemia severa	2.0	Poisson
<b>Planta</b>	Sin Anemia desde Sin anemia en UVI	4.5	Poisson
	Anemia leve desde Sin anemia en UVI	5.0	Poisson
	Anemia moderada desde Sin anemia en UVI	0.0	Poisson
	Anemia severa desde Sin anemia en UVI	0.0	Poisson
	Sin Anemia desde Anemia Leve en UVI	7.7	Poisson
	Anemia leve desde Anemia Leve en UVI	6.9	Poisson
	Anemia moderada desde Anemia Leve en UVI	13.8	Poisson
	Anemia severa desde Anemia Leve en UVI	0.0	Poisson
	Sin Anemia desde Anemia Moderada en UVI	21.0	Poisson
	Anemia leve desde Anemia Moderada en UVI	9.9	Poisson
	Anemia moderada desde Anemia Moderada en UVI	7.8	Poisson
	Anemia severa desde Anemia Moderada en UVI	20.0	Poisson
	Sin Anemia desde Anemia severa en UVI	0.0	Poisson
	Anemia leve desde Anemia severa en UVI	0.0	Poisson
	Anemia moderada desde Anemia severa en UVI	0.0	Poisson
	Anemia severa desde Anemia severa en UVI	0.0	Poisson

Tabla 4-17. Costes unitarios de los recursos en el análisis probabilístico. Se detallan los valores medios de la distribución, error estándar y tipo de distribución empleada.

Recurso	Coste unitario (euros)	Error std.	Distribución
Estancia en UVI (día)	2466.3	493.3	Gamma
Estancia en planta (día)	656.4	131.3	Gamma
Unidad hemoderivados	32.7	6.5	Gamma

Tabla 4-18. Número de unidades consumidas de los recursos en el análisis probabilístico. Se detallan los valores medios de la distribución, error estándar y tipo de distribución empleada.

<b>Recurso</b>	<b>Nº unidades consumidas</b>	<b>Error std.</b>	<b>Distribución</b>
<b>Consumo hemoderivados en UVI</b>	3.48	0.83	Gamma
<b>Consumo hemoderivados en planta</b>	0.17	0.07	Gamma
<b>Dosis de hierro administradas en Grupo 1</b>	5.29	1.73	Gamma
<b>Dosis de hierro administradas en Grupo 2</b>	5.35	1.64	Gamma

La implementación del modelo se realizó incluyendo varios controles de verificación, como la comprobación de que la suma de las probabilidades de una etapa da el valor de 1. Esta verificación se realiza para cada una de las etapas (UVI, planta y período de alta) y para cada uno de los grupos de tratamiento.

#### **4.5.5. VALIDACIÓN DEL MODELO**

La validación de un modelo engloba un conjunto de métodos para juzgar la precisión del modelo en proporcionar predicciones relevantes.

En el modelo implementado, la ausencia de estudios alternativos impide la realización de validaciones externas del modelo. No obstante, se realizó una validación interna mediante la comprobación de que el valor promedio de las Hb calculadas en todas las ramas de una etapa coincide con el valor medio de la Hb en esa etapa (esta última calculada a partir de los datos del ensayo). Esta verificación se realiza para cada una de las etapas (UVI, planta y período de alta) y para cada uno de los grupos de tratamiento. Para obtener la Hb de cada etapa y grupo, se multiplica el valor de Hb medio por la frecuencia de ocurrencia de cada rama, sumándose estos productos y normalizándose por el número total de casos de la etapa. Se ha tratado de validar el modelo con los resultados de la evaluación económica del ensayo, pero esto no ha sido posible por dos motivos:

- Debido a la suposición de que las estancias dependen del valor de Hb (y estas son las que contribuyen con más peso en los costes) y no de la intervención, los datos

de costes de cada una de las intervenciones no son comparables con los resultados de la EE del ensayo clínico de la presente tesis.

- En cuanto a la verificación de la efectividad, en el modelo se emplea una variable final, sin embargo, en la EE del ensayo clínico se emplea como efectividad la recuperación de la Hb, Por ello, no se pueden realizar validaciones de la efectividad con la EE del EC, de manera análoga al caso de los costes.

#### **4.6. Análisis de impacto presupuestario**

Se realiza una estimación del impacto presupuestario de la implantación de la administración de hierro iv para el Hospital Universitario de Canarias y a nivel de la Comunidad Autónoma de Canarias, durante los primeros 5 años de funcionamiento.

El análisis de impacto presupuestario se ha realizado considerando que el número de intervenciones quirúrgicas con circulación extracorpórea en el HUC y en la Comunidad Autónoma de Canarias es de 280 y 955 (son cifras aproximadas basadas en el año 2014), respectivamente. Este número se ha asumido que se mantendrá estable durante el horizonte temporal del impacto presupuestario. Se tomó como situación actual las intervenciones donde no se administra hierro y se comparó con la administración de hierro iv.

Mientras que el análisis de coste-efectividad tiene en cuenta tanto los costes como los beneficios en salud incrementales del individuo medio para un horizonte temporal que abarca 45 días, el análisis de impacto presupuestario los resultados considerando únicamente los costes incrementales y aplicándolos al conjunto de la población que se beneficia de la intervención. En el análisis del impacto presupuestario no se aplica descuento en la contabilización de los costes.



## **5. RESULTADOS**

## RESULTADOS

### **5.1. Búsqueda de la Revisión exhaustiva de la efectividad del hierro intravenoso y oral en la anemia tras cirugía cardíaca**

Tras aplicar la estrategia de búsqueda en las bases de datos electrónicas se localizaron 114 referencias en el periodo 2000 - abril de 2015 (13 en español y 102 en inglés). Fueron encontrados un total de 4 ECA en cirugía cardíaca, uno de ellos perteneciente al ECA de la presente Tesis, (143). Se identificaron también varias revisiones, que permitieron identificar o confirmar estudios que podían cumplir los criterios de inclusión de estudios (6,53). Se identificaron dos ensayos clínicos examinando el efecto del hierro iv aportado en el postoperatorio, uno de ellos con población mixta cardíaca y ortopédica (144,145).

De las dos revisiones bibliográficas encontradas, sólo una de ellas es sistemática (53). Esta revisión empleó unos criterios y términos de búsqueda muy similares a la presente, con la diferencia de que no se restringieron a estudios que fuesen ensayos clínicos. los autores encontraron el mismo número de ensayos clínicos que la presente revisión, salvo un estudio que es más reciente que la revisión de Hogan et al., que se detalla al final de este apartado (146).

Madi-Jebara et al. (144) no encuentran una diferencia significativa en los niveles de Hb o tasas de transfusión empleando hierro iv respecto al placebo, aunque sí observaron incremento de Hb en el grupo iv, sobre todo tras 30 días (0.31 g/dl mayor en el grupo iv respecto del placebo).

Karkouti et al. (145) también observaron que la administración de hierro iv en el postoperatorio, no afectaba a la concentración de Hb (en las semanas 1ª y 6ª después de la cirugía), ni al consumo de hemoderivados (hasta 6 semanas después). En la estancia hospitalaria y la calidad de vida postoperatoria, a 2 o 6 semanas tras la cirugía, tampoco encontraban diferencias remarcables (53).

Una de las dos publicaciones encontradas que evalúan el efecto de la terapia de hierro en el preoperatorio, versa sobre el ECA analizado en la presente Tesis (143).

Según Hogan et al. la pregunta sobre la eficacia del hierro en cirugía cardíaca no ha sido completamente contestada hasta el año 2014 por estudios correctamente diseñados y presentan un nivel bajo de evidencia, bajo su punto de vista (53).

En un reciente ensayo clínico aleatorizado y controlado (146) sobre la administración intravenosa de hierro isomaltósido frente a placebo en un grupo de 60 pacientes no anémicos, se detectó un incremento en la tasa de Hb (12,6 g/dl en el grupo tratado vs. 11,8 g/dl en el grupo placebo;  $p = 0,012$ ) en el grupo tratado con hierro transcurrido un mes de la cirugía, encontrando también incrementos significativos en la transferrina y la saturación de la transferrina (TSAT).

Tabla 5-1. Estudios de evaluación del efecto de la administración del hierro intravenoso perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Autores	Cirugía	Tipo de diseño/análisis	Preparado Fe i.v./dosis	N	Variable principal de respuesta	Variable secundaria de respuesta	NE**
Madi-Jebara et al. (144)	Cardíaca, general	ECA, doble ciego y controlado con placebo/-	CHFS4*/200 mg - TID***	120	Niveles de Hb	Recuento de reticulocitos, ferritina sérica	1a
Garrido-Martin et al. (143) (*)	Cardíaca	ECA, doble ciego y controlado con placebo/PP	CHFS/300 mg	159	Incremento de Hb	Recuento de reticulocitos, ferritina sérica	1a
Karkouti et al. (145)	Cardíaca u ortopédica	ECA, doble ciego y controlado con placebo/ITT	CHFS/200 mg	31	Incremento de Hb	Incremento de Hb a las 6 semanas, recuento de reticulocitos, incidencia de células rojas, calidad de vida	1a
Johanson et al. (146)	Cardíaca	ECA, doble ciego y controlado con placebo / ITT, PP	HI5*/1000 mg	60	Incremento de Hb a las 4 semanas	Proporción de pacientes anémicos	1a

\*: Ensayo clínico de referencia de la presente memoria de tesis.

\*\* : NE: Nivel de evidencia (Oxford Centre of Evidence Based Medicine: Levels of Evidence. March-2009. Obtenido de: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (fecha 21/09/2015)) (147).

\*\*\*: Complejo hidróxido férrico sucrosa.

4\*: TID (*Total Iron Deficit*) =  $2,4 \cdot \text{peso (kg)} \cdot \text{nivel bajo Hb (g/dl)}$ .

5\*: Hierro isomaltósido.

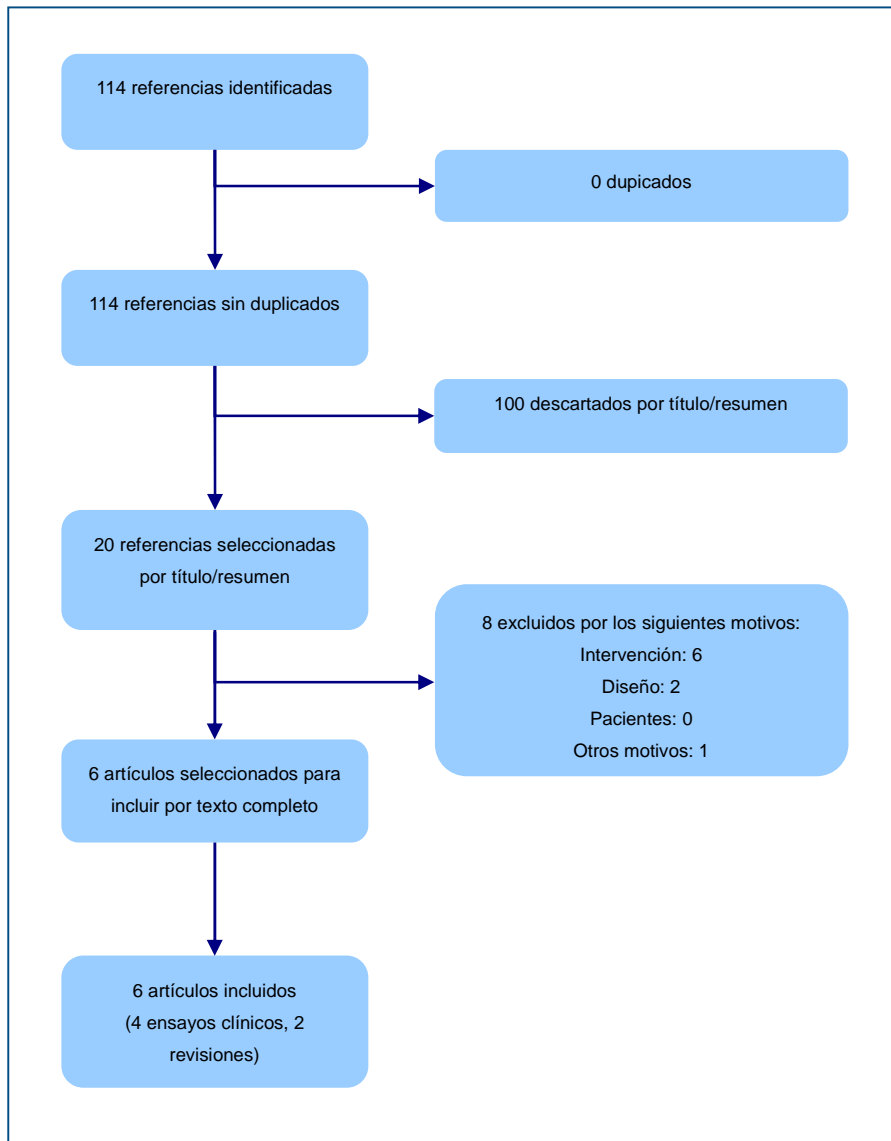


Figura 5-1. Proceso de selección de estudios.

## **5.2. Revisión sistemática de evaluaciones económicas del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca**

Se han encontrado dos EE en el campo de la corrección de la anemia mediante aporte de hierro, pero al margen de la cirugía (125,148–150).

En el campo de la cirugía y recuperación de la anemia postoperatoria mediante aporte de hierro sólo se ha encontrado un documento publicado en formato poster (124). Esta publicación no está relacionada con cirugía cardíaca, sino con cirugía mayor de elección y se centra en la corrección de la anemia preoperatoria, en lugar de postoperatoria.

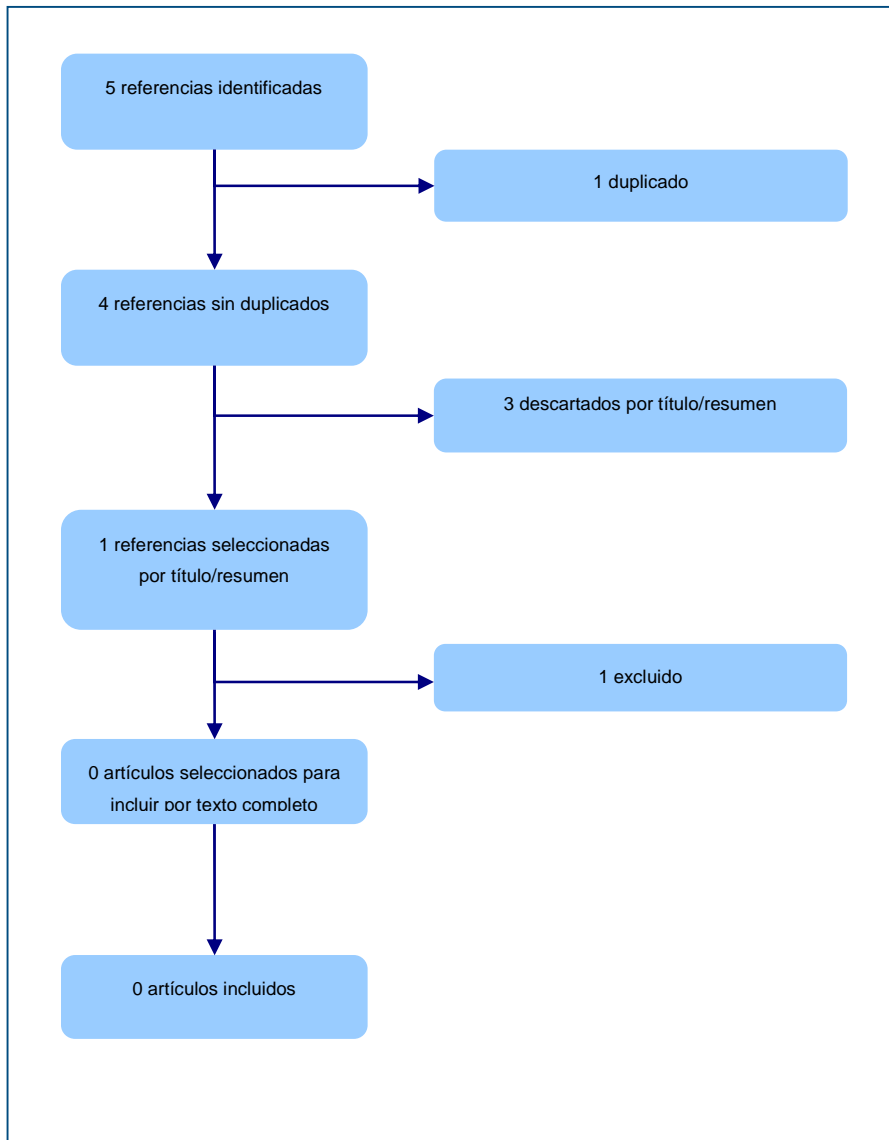


Figura 5-2. Proceso de selección de estudios.

### **5.3. Evaluación Económica del Ensayo Clínico**

Entre el 09 de Mayo del año 2007 y el 26 de Junio del año 2009, se seleccionaron 210 pacientes para este estudio. Todos ellos cumplían con los criterios de inclusión y exclusión en el momento de la visita de selección y firmaron el consentimiento informado antes de realizar ningún procedimiento dentro del marco del ensayo.

De los 210 pacientes, finalmente 159 pacientes fueron incluidos y completaron el protocolo. El diagrama consort (figura 1) muestra todos los detalles de los pacientes seleccionados, finalmente incluidos y analizados en el estudio.

Se excluyeron 51 pacientes, por los siguientes motivos : fallecimiento (9), reoperación (12), tiempo de CEC excesivo (1), tiempo excesivo en UVI (2), intolerancia intravenosa al hierro (3), alta voluntaria (2), fallo de selección (2), no recibieron CEC (3), multicomplejaciones postoperatorias (1), no recibieron correctamente las dosis de hierro (9), sangrado excesivo (2), no se operó (2), retirada voluntaria del paciente (1), decisión del investigador (1) y falta de datos para el análisis (2) ( figura 1).

Los pacientes fueron aleatorizados a tres grupos paralelos: grupo I (recibieron tratamiento con hierro intravenoso y placebo oral: 53 pacientes), grupo II (recibieron tratamiento con placebo intravenoso y hierro oral: 54 pacientes), grupo III (recibieron tratamiento con placebo intravenoso y placebo oral: 52 pacientes).

En base a esta aleatorización, procedemos a describir los resultados de este estudio; en primer lugar los datos descriptivos del grupo de estudio y posteriormente las comparativas realizadas entre los grupos.

En el enfoque de ITT se descartan otros dos pacientes para los que no existen datos de efectividad ni costes, al no haberse sometido a cirugía.

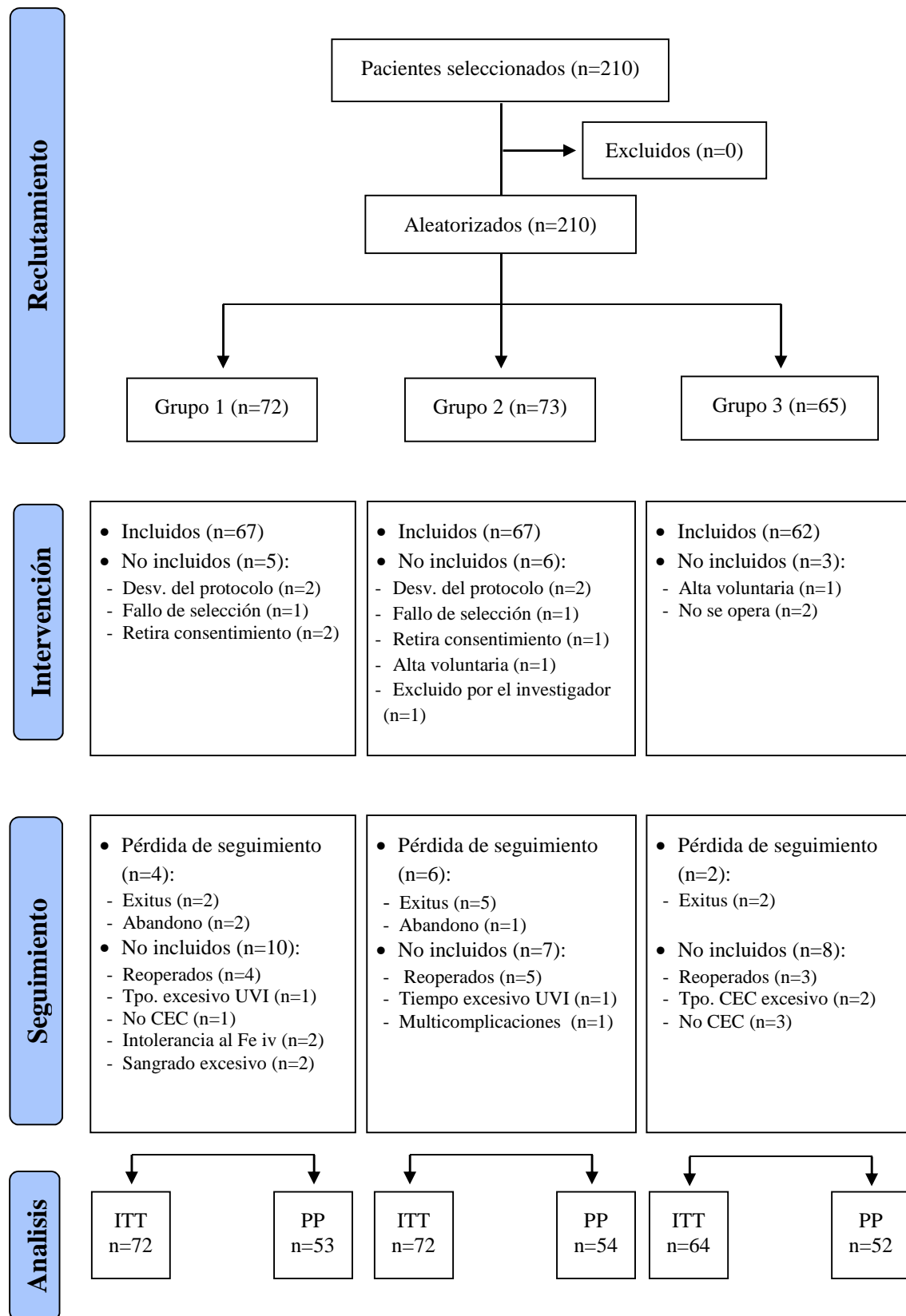


Figura 5-3. Diagrama consort del ensayo clínico de referencia.



### **5.3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICA BASALES**

El grupo final analizado por ITT fueron 208 pacientes estaba formado por 140 varones (67%) y 68 mujeres (33%), la edad media del grupo total de estudio es de  $65 \pm 11$  años.

El grupo final de estudio analizado por protocolo fue de 159 pacientes estaba formado por 116 varones (73%) y 43 mujeres (27%), la edad media del grupo total de estudio es de  $65 \pm 11$  años.

Los tres grupos de estudio no mostraban diferencias significativas en las características demográficas o clínicas basales (la Tabla 5-2 las presenta por el enfoque por ITT y Tabla 5-3 por el enfoque PP), tampoco en cuanto a los factores de riesgo quirúrgico o tipo de cirugía (la Tabla 5-4 las presenta por el enfoque por ITT y la Tabla 5-5 por el enfoque PP) ni en cuanto a los parámetros analíticos preoperatorios basales (la Tabla 5-6 las presenta por el enfoque por ITT y la Tabla 5-7 por el enfoque PP).

Tabla 5-2. Características clínico-demográficas basales para el enfoque de ITT-IVM. Los resultados se expresan como casos y porcentajes -n (%)- o como AM  $\pm$  ED (media aritmética  $\pm$  desviación estándar).

	<b>Grupo 1</b> (n=72)	<b>Grupo 2</b> (n=72)	<b>Grupo 3</b> (n=64)	<b>p</b>
<b>Sexo -n (%)-</b>				0,71
<b>Mujeres</b>	23 (32)	26 (36)	19 (30)	
<b>Hombres</b>	49 (68)	46 (64)	45 (70)	
<b>Edad (años)</b>	65,72 $\pm$ 11,79	66,44 $\pm$ 9,76	64,92 $\pm$ 11,46	0,90
<b>HTA (n (%))</b>	50 (69)	48 (67)	44 (69)	0,93
<b>Dislipemia -n (%)-</b>	37 (51)	42 (58)	39 (61)	0,50
<b>Tabaquismo -n (%)-</b>	15 (21)	12 (16)	14 (22)	0,71
<b>IMC</b>	28,83 $\pm$ 4,67	29,45 $\pm$ 4,72	28,78 $\pm$ 3,90	0,51
<b>Diabetes mellitus -n (%)-</b>	31 (43)	27 (38)	29 (45)	0,63
<b>Enfermedad pulmonar -n (%)-</b>	6 (8)	10 (14)	7 (11)	0,54
<b>Insuficiencia renal</b>	2(3)	2 (3)	3 (5)	0,78
<b>Hepatopatía</b>	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0,63
<b>Enfermedad hematológica</b>	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0,15

*ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb.

Tabla 5-3. Características clínico-demográficas basales para el caso base, enfoque PP-IVM. Los resultados se expresan como casos y porcentajes -n (%)- o como AM  $\pm$  ED (media aritmética  $\pm$  desviación estándar).

	<b>Grupo 1</b> (n=53)	<b>Grupo 2</b> (n=54)	<b>Grupo 3</b> (n=52)	<b>p</b>
<b>Sexo -n (%)-</b>				0,71
<b>Mujeres</b>	16 (30)	15 (28)	12 (23)	
<b>Hombres</b>	37 (70)	39 (72)	40 (77)	
<b>Edad (años)</b>	64,43 $\pm$ 11,21	65,70 $\pm$ 10,04	65,18 $\pm$ 11,18	0,90
<b>HTA (n (%))</b>	34 (64)	33 (61)	34 (65)	0,93
<b>Dislipemia -n (%)-</b>	29 (55)	30 (56)	33 (64)	0,61
<b>Tabaquismo -n (%)-</b>	12 (23)	9 (17)	11 (21)	0,72
<b>IMC</b>	28,59 $\pm$ 6,65	29,70 $\pm$ 4,48	29,53 $\pm$ 8,43	0,46
<b>Diabetes mellitus -n (%)-</b>	28,59 $\pm$ 6,64	29,70 $\pm$ 4,48	29,53 $\pm$ 8,43	0,30
<b>Enfermedad pulmonar -n (%)-</b>	3 (6)	4 (8)	2 (4)	0,72
<b>Insuficiencia renal</b>	0(0)	2 (4)	3 (6)	0,23
<b>Hepatopatía</b>	0(0)	0(0)	0(0)	--
<b>Enfermedad hematológica</b>	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0,37

*PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.

Tabla 5-4. Características clínicas de evaluación de riesgo quirúrgico para el enfoque de ITT-IVM. Los resultados se expresan como casos y porcentajes -n (%)- o como AM ± ED (media aritmética ± desviación estándar).

	<b>Grupo 1</b> (n=72)	<b>Grupo 2</b> (n=72)	<b>Grupo 3</b> (n=64)	<b>p</b>
<b>€core I (Riesgo quirúrgico)**</b>	7,76±5,73	6,51±3,01	7,41±5,69	0,79
<b>Fracción de eyección (FE) -n (%)</b>	62,50±11,23	60,46±13	60,21±11	0,83
<b>Clase funcional NYHA -n (%)</b>				
<b>Clase I</b>	4 (5)	2 (3)	6 (9)	0,32
<b>Clase II</b>	29 (41)	24 (34)	30 (47)	
<b>Clase III</b>	26 (37)	32 (45)	22 (34)	
<b>Clase IV</b>	12 (17)	13 (18)	6 (9)	
<b>Alteraciones de la contractilidad (FE &lt;50%)</b>	17 (25)	15 (21)	18 (29)	0,57
<b>Tipo cardiopatía -n (%)</b>				
<b>Valvular</b>	30 (42)	26 (36)	34 (53)	0,02
<b>Coronaria</b>	34 (47)	36 (50)	18 (28)	
<b>Mixta</b>	4 (5)	10 (14)	11 (17)	

*ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb.

Tabla 5-5. Características clínicas de evaluación de riesgo quirúrgico para el caso base, enfoque PP-IVM. Los resultados se expresan como casos y porcentajes -n (%)- o como AM ± ED (media aritmética ± desviación estándar).

	<b>Grupo 1</b> (n=53)	<b>Grupo 2</b> (n=54)	<b>Grupo 3</b> (n=52)	<b>p</b>
<b>€core I (Riesgo quirúrgico)**</b>	6,89±6,65	6,74±3,24	7,17±4,82	0,99
<b>Fracción de eyección (FE) -n (%)</b>	62,92±10,88	63,30±13,96	61,18±10,69	0,40
<b>Clase funcional NYHA -n (%)</b>				
<b>Clase I</b>	2 (4)	1 (2)	4 (8)	0,23
<b>Clase II</b>	22 (42)	16 (30)	26 (50)	
<b>Clase III</b>	23 (43)	30 (57)	18 (35)	
<b>Clase IV</b>	6 (11)	6 (11)	4 (8)	
<b>Alteraciones de la contractilidad (FE &lt;50%)</b>	11 (22)	11 (21)	13 (26)	0,82
<b>Tipo cardiopatía -n (%)</b>				
<b>Valvular</b>	21 (40)	21 (39)	28 (54)	0,05
<b>Coronaria</b>	29 (55)	24 (44)	15 (29)	
<b>Mixta</b>	3 (6)	9 (17)	9 (17)	

*PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.

Tabla 5-6. Parámetros analíticos basales al ingreso en planta para el enfoque de ITT-IVM. Los resultados se expresan como casos y porcentajes -n (%)- o como AM ± ED (media aritmética ± desviación estándar).

	<b>Grupo 1</b> (n=72)	<b>Grupo 2</b> (n=72)	<b>Grupo 3</b> (n=64)	<b>p</b>
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14,08±1,61	13,68±1,56	13,73±1,55	0,29
<b>Hematocrito (%)</b>	41,98±4,76	40,65±4,52	41,12±4,60	0,23
<b>Leucocitos (10E3/μL)</b>	7,21±2,44	7,99±3,33	7,53±1,66	0,19
<b>Plaquetas (10E3/μL)</b>	235,52±63,10	241,07±82,14	236,36±79,47	0,61
<b>Reticulocitos absolutos (/μL)</b>	80920,00 ±33134,69	80792,73 ±41079,42	77487,18 ±30719,17	0,96
<b>Reticulocitos FRI (%)</b>	0,34±0,07	0,35±0,07	0,33±0,07	0,31
<b>Índice reticulocitos</b>	1,40±0,62	1,42±0,92	1,31±0,61	0,94
<b>Transferrina (mg/dL)</b>	263,30±41,59	267,55±28,83	265,10±42,10	0,46
<b>Ferritina (ng/mL)</b>				
<b>Actividad de protrombina (%)</b>	100,29±15,79	91,99±23,66	99,14±19,50	0,06
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,92±0,23	0,89±0,28	0,88±0,19	0,37
<b>Acido Fólico (ng/mL)</b>	6,66±3,46	6,25±2,99	6,97±3,64	0,87
<b>Vitamina B12 (pg/mL)</b>	359,50±142,48	404,90±291,62	414,46±194,00	0,81
<b>Fibrinógeno (ng/mL)</b>	387,78±73,88	413,96±68,19	413,33±84,18	0,38

ITT-IVM: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb.

Tabla 5-7. Parámetros analíticos basales al ingreso en planta para el caso base, enfoque PP-IVM. Los resultados se expresan como casos y porcentajes -n (%)- o como AM ± ED (media aritmética ± desviación estándar).

	<b>Grupo 1</b> (n=53)	<b>Grupo 2</b> (n=54)	<b>Grupo 3</b> (n=52)	<b>p</b>
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	13,96±1,64	13,76±1,45	14,00±1,35	0,49
<b>Hematocrito (%)</b>	41,44±4,76	40,92±4,15	41,75±4,03	0,47
<b>Leucocitos (10E3/μL)</b>	7,20±2,47	7,74±3,12	7,51±1,72	0,38
<b>Plaquetas (10E3/μL)</b>	236,52±52,25	249,87±84,20	240,36±80,47	0,89
<b>Reticulocitos absolutos (/μL)</b>	83152,08 ±31537,86	81798,08 ±42147,31	78645,83 ±30676,97	0,66
<b>Reticulocitos FRI (%)</b>	0,35±0,07	0,35±0,07	0,34±0,07	0,58
<b>Índice reticulocitos</b>	1,40±0,61	1,45±0,93	1,38±0,60	0,89
<b>Transferrina (mg/dL)</b>	259,67±38,67	267,38±37,82	264,96±42,06	0,67
<b>Ferritina (ng/mL)</b>				
<b>Actividad de protrombina (%)</b>	99,40±17,65	93,04±23,51	99,12±17,82	0,21
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,89±0,23	0,88±0,28	0,94±0,30	0,67
<b>Acido Fólico (ng/mL)</b>	6,73±3,49	6,41±3,33	7,04±3,59	0,67
<b>Vitamina B12 (pg/mL)</b>	364,08±150,53	406,06±296,96	392,70±214,95	0,81
<b>Fibrinógeno (ng/mL)</b>	391,32±59,54	414,49±69,80	419,19±94,08	0,28

PP-IVM: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.

En las tablas superiores se observa una distribución poblacional homogénea en los distintos grupos, lo que ratifica la calidad del proceso de aleatorización. Grupos homogéneos y, por tanto, comparables.

### 5.3.2. COSTES

En la Tabla 5-8 a la Tabla 5-13 se presentan el número de unidades consumidas y el coste por paciente debido a la estancia hospitalaria, el consumo de hemoderivados y a la administración de la dosis de hierro para cada uno de los grupos, para el caso base (enfoque PP e imputando por el valor medio de Hb, “PP-IVM”) y para el enfoque por ITT e imputando por el valor medio en la Hb (ITT-IVM).

#### 5.3.2.1. Estancia Hospitalaria

Para el caso base (PP e imputando los valores de Hb), las estancias son ligeramente menores en el grupo 1 (hierro iv) que en el grupo 2 (hierro oral) y que en el grupo 3 (placebo), Tabla 5-8.

Para el caso de ITT e imputando los valores de Hb, las estancias son muy similares entre los tres grupos, Tabla 5-9.

Tabla 5-8. Estancia hospitalaria para cada uno de los grupos para el enfoque PP-IVM (caso base). A la izquierda se indican el número de días de estancia (media aritmética  $\pm$  desviación estándar y la significación estadística). A la derecha se presenta el coste medio por paciente debido a estancia.

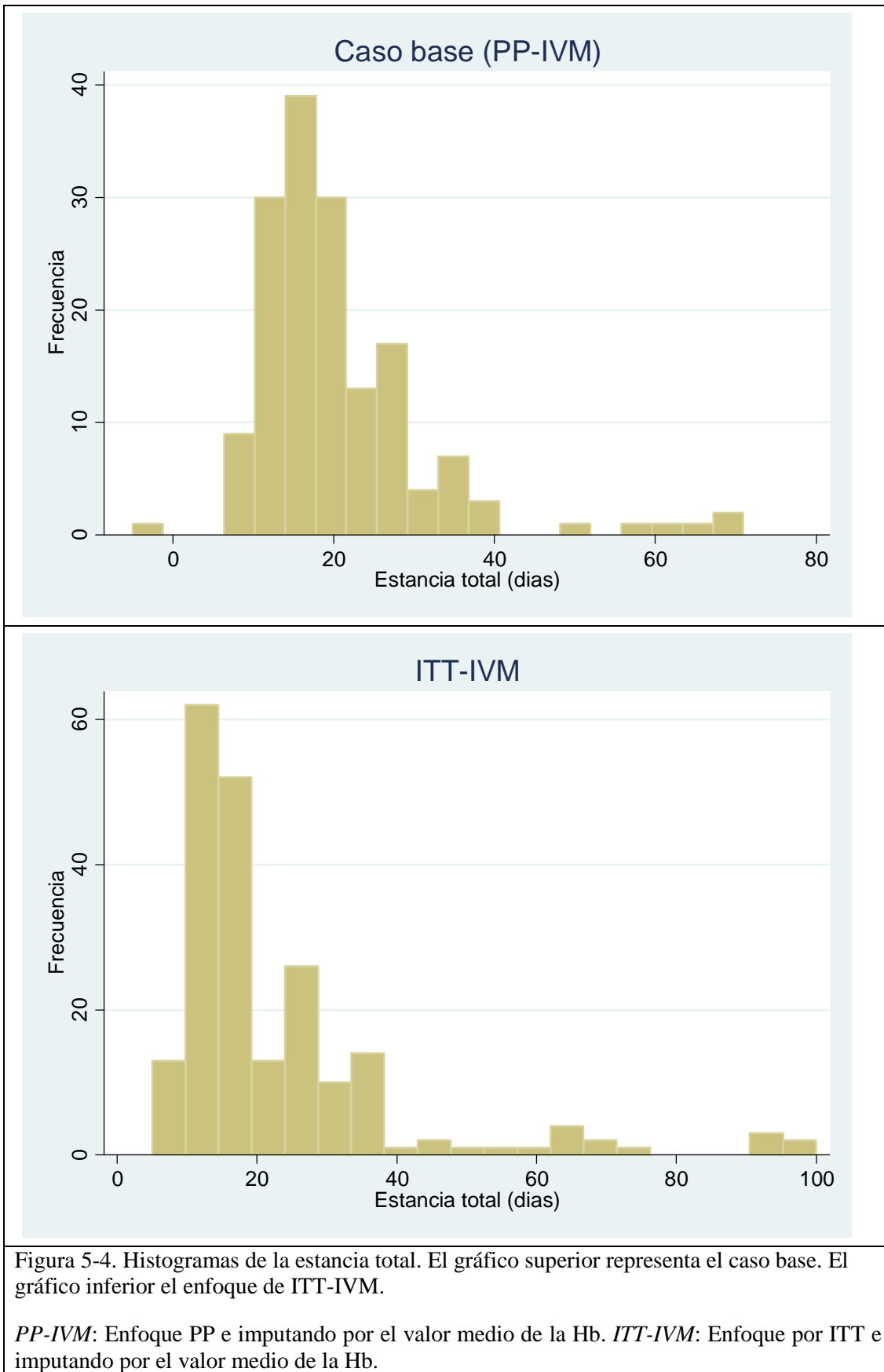
Estancia	Nº de unidades (días/paciente)				Coste por paciente (€/paciente)		
	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 54)	Grupo 3 (n= 52)	P	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 54)	Grupo 3 (n= 52)
<b>Preoperatoria planta</b>	7.9 $\pm$ 3.8	9.4 $\pm$ 6.5	8.1 $\pm$ 5.7	0.80	5163	6163	5314
<b>Postoperatoria UVI</b>	3.8 $\pm$ 2.5	4.5 $\pm$ 4.3	5.4 $\pm$ 6.6	0.73	9306	11 007	13 232
<b>Postoperatoria planta</b>	6.1 $\pm$ 4.1	8.5 $\pm$ 9	7.7 $\pm$ 4.9	0.29	4000	5555	5062
<b>Estancia total</b>	17.7 $\pm$ 2	22.3 $\pm$ 2	21.2 $\pm$ 2	0.42	18 470	22 725	23 609

*PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.

Tabla 5-9. Estancia hospitalaria para cada uno de los grupos para el enfoque por ITT-IVM. A la izquierda se indican el número de días de estancia (media aritmética  $\pm$  desviación estándar y significación estadística). A la derecha se presenta el coste medio por paciente debido a estancia.

Estancia	Nº de unidades (días/paciente)				Coste por paciente (€/paciente)		
	Grupo 1 (n= 72)	Grupo 2 (n= 72)	Grupo 3 (n= 64)	p	Grupo 1 (n= 72)	Grupo 2 (n= 72)	Grupo 3 (n= 64)
<b>Preoperatoria planta</b>	7.7 $\pm$ 3.8	9.1 $\pm$ 7.3	8.3 $\pm$ 5.6	0.80	5035	5971	5480
<b>Postoperatoria UVI</b>	6.8 $\pm$ 12.9	5.8 $\pm$ 6.6	6 $\pm$ 7.8	0.73	16 784	14 215	14 913
<b>Postoperatoria planta</b>	8.2 $\pm$ 11.1	8.5 $\pm$ 9.8	8.6 $\pm$ 9.3	0.29	5360	5552	5651
<b>Estancia total</b>	22.6 $\pm$ 2	23.3 $\pm$ 2	23 $\pm$ 2	0.42	27 180	25 739	26 045

*ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb.



### 5.3.2.2. Consumo de hemoderivados

Para el caso base (PP e imputando los valores de Hb), el consumo de hemoderivados es ligeramente menor en el grupo 1 (hierro iv) que en el grupo 2 (hierro oral) y que en el grupo 3 (placebo), Tabla 5-10.

Para el caso del enfoque por ITT e imputando los valores de Hb, el consumo de hemoderivados es ligeramente superior en el grupo 2 que en el grupo 1 y 3, Tabla 5-11.

Tabla 5-10. Consumo de hemoderivados para cada uno de los grupos para el enfoque PP-VM. A la izquierda se indican el número de unidades de hemoderivados consumidos (media aritmética  $\pm$  desviación estándar y significación estadística). A la derecha se presenta el coste medio por paciente debido a consumo de hemoderivados.

Hemoderivados	Nº unidades (nº unidades hemoder/pac)				Coste por paciente (€/paciente)		
	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 54)	Grupo 3 (n= 52)	p	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 54)	Grupo 3 (n= 52)
<b>Sangre</b>	1.2 $\pm$ 1.9	2.1 $\pm$ 4.6	1.7 $\pm$ 2.5	0.68	43.6	79.9	64.1
<b>Plasma</b>	0.3 $\pm$ 0.9	0.7 $\pm$ 2.2	0.1 $\pm$ 0.6	0.64	8.9	22.4	3.2
<b>Plaquetas</b>	0.1 $\pm$ 0.4	0.3 $\pm$ 1.5	0.2 $\pm$ 1.1	0.91	2.5	6.9	6.1
<b>Hemoderivados totales</b>	1.5 $\pm$ 0.4	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 0.4	0.82	54.9	109.2	73.4

*PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.



Tabla 5-11. Consumo de hemoderivados para cada uno de los grupos para el enfoque de ITT-IVM. A la izquierda se indican el número de unidades de hemoderivados consumidos (media aritmética  $\pm$  desviación estándar y significación estadística). A la derecha se presenta el coste medio por paciente debido a consumo de hemoderivados.

Hemoderivados	Nº unidades (nº unidades hemoder./pac.)				Coste por paciente (€/paciente)		
	Grupo 1 (n= 72)	Grupo 2 (n= 72)	Grupo 3 (n= 64)	p	Grupo 1 (n= 72)	Grupo 2 (n= 72)	Grupo 3 (n= 64)
<b>Sangre</b>	2.3 $\pm$ 3.8	3.2 $\pm$ 5.5	2.2 $\pm$ 3.3	0.68	86.2	120.9	84.0
<b>Plasma</b>	1.2 $\pm$ 3.6	1.7 $\pm$ 3.9	1.2 $\pm$ 3.9	0.64	38.8	56.1	38.9
<b>Plaquetas</b>	0.3 $\pm$ 0.9	0.5 $\pm$ 1.9	0.3 $\pm$ 1.1	0.91	7.3	14.0	7.8
<b>Hemoderivados totales</b>	3.7 $\pm$ 0.4	5.4 $\pm$ 1	3.7 $\pm$ 0.4	0.82	132.4	191.0	130.7

*ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb.

### 5.3.2.3. Administración del tratamiento

En la Tabla 5-12 se detallan las unidades de hierro administradas para el caso base, al ser el enfoque PP, todos los pacientes cumplen estrictamente el tratamiento y el grupo 1 (hierro iv) y el grupo 2 (hierro oral) suman las dosis pautadas. No se consideran las dosis del grupo 3, por que se administró el placebo.

Tabla 5-12. Número de dosis de hierro administradas para cada uno de los grupos para el enfoque PP -IVM. A la izquierda se indican el número de dosis de hierro administradas (media aritmética  $\pm$  desviación estándar y significación estadística). A la derecha se presenta el coste medio por paciente debido a las dosis de hierro administradas.

Dosis de Hierro	Nº unidades (nº dosis/pac.)				Coste por paciente (€/paciente)		
	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 54)	Grupo 3 (n= 52)	p	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 54)	Grupo 3 (n= 52)
<b>Nº dosis preoperatorio</b>	3 $\pm$ 0	3 $\pm$ 0	N/A	0.14	111.6	0.0	0.0
<b>Nº dosis postoperatorio</b>	3 $\pm$ 0	3 $\pm$ 0	N/A	0.87	111.6	0.0	0.0
<b>Nº dosis totales</b>	6 $\pm$ 0.2	6 $\pm$ 0.2	N/A	0.78	223.2	0.0	0.0

*PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.

En la Tabla 5-13, que presenta los datos de la dosis de hierro para el enfoque de ITT, el número de dosis de hierro administradas disminuye ligeramente por los no cumplidores

del protocolo. Como se comentó anteriormente (Aptdo 4.4.3), los costes para la dosis de hierro oral son cero debido a que su coste unitario es cero en el HUC.

Tabla 5-13. Número de dosis de hierro administradas para cada uno de los grupos para el enfoque por ITT-IVM. A la izquierda se indican el número de dosis de hierro administradas (media aritmética  $\pm$  desviación estándar y significación estadística). A la derecha se presenta el coste medio por paciente debido a las dosis de hierro administradas.

Dosis de Hierro	Nº unidades (nº dosis/pac.)				Coste por paciente (€/paciente)		
	Grupo 1 (n= 72)	Grupo 2 (n= 72)	Grupo 3 (n= 64)	p	Grupo 1 (n= 72)	Grupo 2 (n= 72)	Grupo 3 (n= 64)
Nº dosis preoperatorio	2.7 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 0.7	N/A	0.14	101.8	0.0	0.0
Nº dosis postoperatorio	2.6 $\pm$ 1	2.6 $\pm$ 1	N/A	0.87	95.1	0.0	0.0
Nº dosis totales	5.3 $\pm$ 0.2	5.3 $\pm$ 0.2	N/A	0.78	196.9	0.0	0.0

*ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb.

En la Tabla 5-14 se presentan los costes totales (sumando estancia, consumo de hemoderivados y dosis de hierro administradas) para los dos enfoques (PP e ITT e imputando por el valor medio de Hb) para cada uno de los grupos de tratamiento.

Tabla 5-14. Coste total por paciente (€) para los enfoques PP-IVM e ITT-IVM para cada uno de los grupos de tratamiento.

Coste/paciente	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
<b>Protocolo (PP)</b>	18 748	22 834	23 682	0.54
<b>ITT</b>	27 510	25 930	26 176	0.63

*PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb. *ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb.

Ningún dato de recursos (unidades consumidas) o coste da estadísticamente significativo entre los diferentes grupos, ni en el caso base ni por ITT (ver tablas superiores)

### 5.3.3. EFECTIVIDAD

En la Tabla 5-15 y en la en la Figura 5-5 se detalla la evolución de los valores de Hb a lo largo del estudio para el caso base (PP-IVM). La Tabla 5-16 y la Figura 5-6 presenta estos valores para el enfoque de ITT-IVM.

Tabla 5-15. Evolución de los valores de Hb (en unidades de g/dl) a lo largo del EC para el enfoque PP-IVM. Se expresa como media aritmética  $\pm$  desviación estándar y la significación estadística.

Grupo	basal	Entrada quirof.	Salida quirof.	Ingreso UVI	Salida UVI	Alta planta	Al mes
<b>Grupo 1</b> (n= 53)	13.96 $\pm$ 1.6	12.62 $\pm$ 1.6	10.54 $\pm$ 1.4	10.8 $\pm$ 1.5	9.98 $\pm$ 1.2	11.12 $\pm$ 1.5	12.69 $\pm$ 1.3
<b>Grupo 2</b> (n= 54)	13.76 $\pm$ 1.4	12.65 $\pm$ 1.7	10.68 $\pm$ 1.4	10.59 $\pm$ 1.6	10.03 $\pm$ 1	11.06 $\pm$ 1.3	12.48 $\pm$ 1.2
<b>Grupo 3</b> (n= 52)	14 $\pm$ 1.4	12.78 $\pm$ 1.3	10.51 $\pm$ 1.5	10.56 $\pm$ 1.5	10.22 $\pm$ 1.3	11 $\pm$ 1.4	12.34 $\pm$ 1
<b>p</b>	0.48	0.79	0.74	0.69	0.43	0.97	0.35

*PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.

Tabla 5-16. Evolución de los valores de Hb (en unidades de g/dl) a lo largo del EC para el enfoque por ITT-IVM. Se expresa como media aritmética  $\pm$  desviación estándar y la significación estadística.

Grupo	basal	Entrada quirof.	Salida quirof.	Ingreso UVI	Salida UVI	Alta planta	Al mes
<b>Grupo 1</b> (n= 72)	13.98 $\pm$ 1.6	12.6 $\pm$ 1.6	10.42 $\pm$ 1.5	10.51 $\pm$ 1.6	9.95 $\pm$ 1.2	11.03 $\pm$ 1.5	12.73 $\pm$ 1.2
<b>Grupo 2</b> (n= 72)	13.59 $\pm$ 1.5	12.5 $\pm$ 1.7	10.49 $\pm$ 1.5	10.51 $\pm$ 1.5	10.09 $\pm$ 1	10.99 $\pm$ 1.2	12.42 $\pm$ 1.1
<b>Grupo 3</b> (n= 64)	13.83 $\pm$ 1.5	12.66 $\pm$ 1.3	10.37 $\pm$ 1.6	10.46 $\pm$ 1.5	10.06 $\pm$ 1.4	11.11 $\pm$ 1.5	12.43 $\pm$ 1
<b>p</b>	0.29	0.87	0.89	0.98	0.32	0.93	0.08

*ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb.

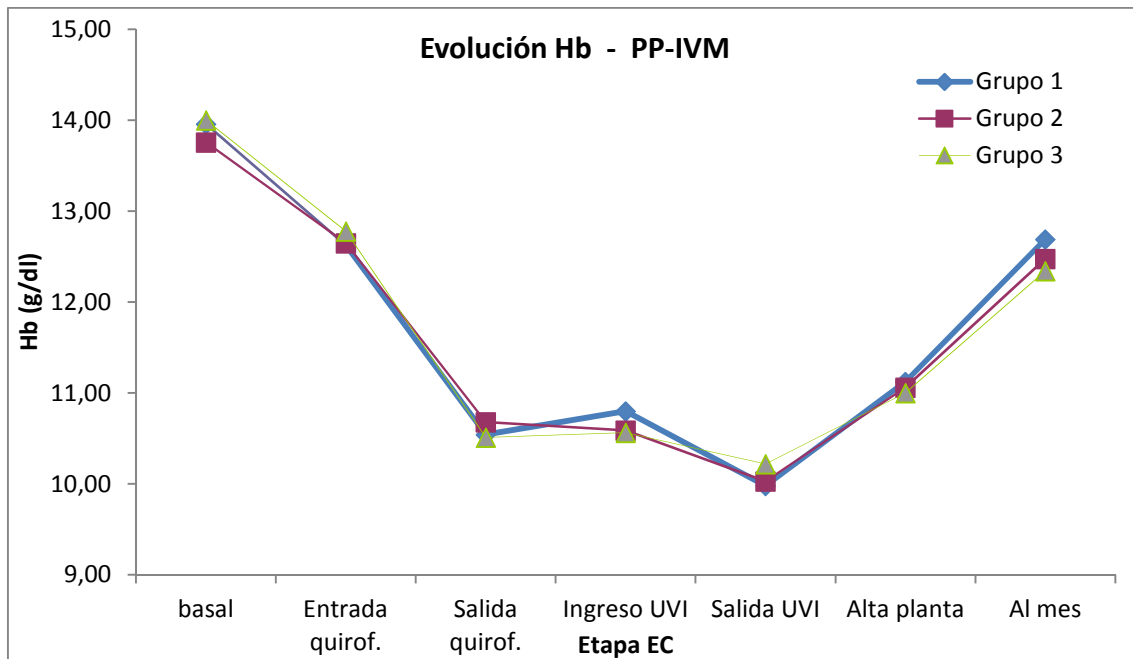


Figura 5-5. Evolución de los valores de Hb a lo largo del EC para el enfoque PP-IVM.  
*PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.

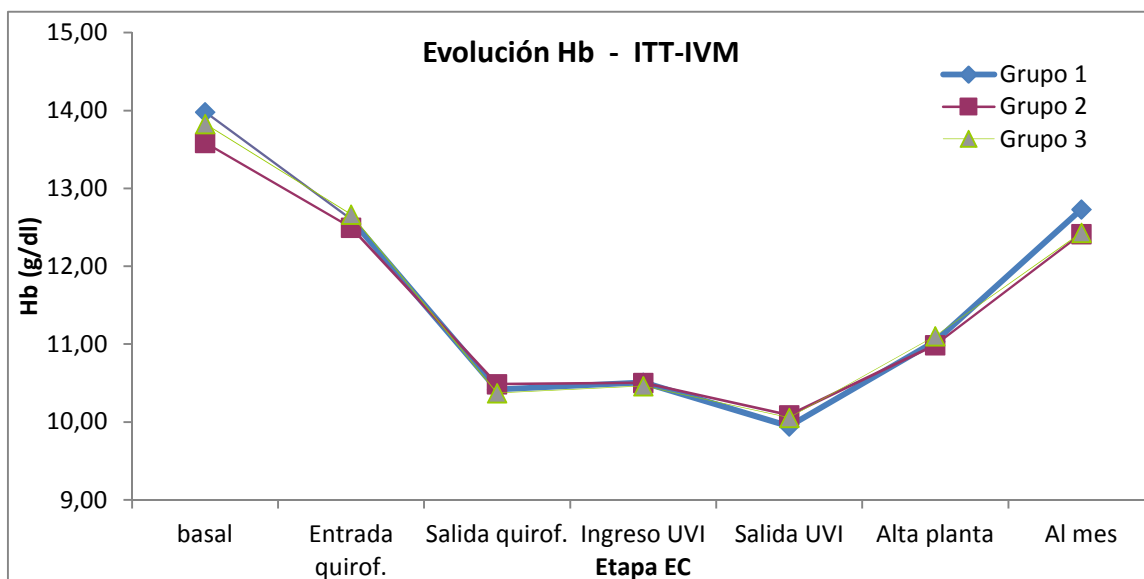


Figura 5-6. Evolución de los valores de Hb a lo largo del EC para el enfoque de ITT-IVM.  
*ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb.

En las gráficas y tablas de la evolución de la Hb se puede comprobar que los valores más altos corresponden al estado basal y al mes, siendo los niveles más bajos tras la cirugía. Se observa que la evolución de la Hb es similar en ambos enfoques.

### 5.3.3.1. Variable de respuesta/efecto

A continuación se presentan los valores de las variables que representan la efectividad en el análisis coste-efectividad; las recuperaciones de Hb entre dos estados para cada uno de los grupos, se obtienen restando el valor de la Hb del estado inicial al del estado final (final-inicial). En la Tabla 5-17, caso base; enfoque PP e imputando por el valor medio de Hb, y en la Tabla 5-18, enfoque por ITT e imputando por el valor medio de Hb.

Tabla 5-17. Recuperación de Hb entre dos estados para cada uno de los grupos (en unidades de g/dl), para el enfoque PP-IVM (caso base). Se expresa la media aritmética  $\pm$  desviación estándar y la significación estadística.

Recuperación de Hb (g/dl)	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 54)	Grupo 3 (n= 52)	p
basal-alta	-2.8 $\pm$ 1.8	-2.7 $\pm$ 1.4	-3 $\pm$ 1.7	0.60
basal-mes	-1.3 $\pm$ 1.3	-1.3 $\pm$ 1.7	-1.6 $\pm$ 1.5	0.28
salida quirófano-alta	0.6 $\pm$ 1.7	0.4 $\pm$ 1.7	0.5 $\pm$ 1.9	0.83
salida quirófano-mes	2.2 $\pm$ 1.3	1.8 $\pm$ 1.7	1.9 $\pm$ 1.8	0.67

*PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.

Tabla 5-18. Recuperación de Hb entre dos estados para cada uno de los grupos (en unidades de g/dl), para el enfoque por ITT-IVM. Se expresa la media aritmética  $\pm$  desviación estándar y la significación estadística.

Recuperación de Hb (g/dl)	Grupo 1 (n= 72)	Grupo 2 (n= 72)	Grupo 3 (n= 64)	p
basal-alta	-2.9 $\pm$ 1.9	-2.6 $\pm$ 1.5	-2.7 $\pm$ 1.9	0.40
basal-mes	-1.2 $\pm$ 1.5	-1.2 $\pm$ 1.7	-1.4 $\pm$ 1.6	0.57
salida quirófano-alta	0.6 $\pm$ 1.8	0.5 $\pm$ 1.8	0.7 $\pm$ 2.1	0.85
salida quirófano-mes	2.3 $\pm$ 1.4	1.9 $\pm$ 1.7	2.1 $\pm$ 1.9	0.53

Ninguna de las variables de recuperaciones de Hb da valores estadísticamente significativos entre grupos, ni en el caso base ni por ITT (ver tablas superiores).

En las variables de recuperación basal-alta y basal-mes, cuanto mayor sea la recuperación de la Hb, más cercano a cero será este valor, pues la Hb del estado final se acerca más a la del estado basal.

En las variables de recuperación entre los estados salida del quirófano y alta o mes, cuanto mayor sea la recuperación de la Hb, más positivo será este valor, pues la Hb del estado final se alejará más a la de la salida del quirófano, que es muy baja (ver Figura 5-5 y Figura 5-6).

### 5.3.3.1.1. Datos perdidos de la variable respuesta

En la Tabla 5-19 y la Tabla 5-20 se presentan el número y porcentaje de pacientes con datos “missing” de Hb. Se observa que existen más valores perdidos para el estado final; “al mes tras el alta”.

Tabla 5-19. Número de pacientes con datos “missing” de Hb, en total y para cada uno de los grupos para el enfoque PP. Se detalla para cada uno de los valores de Hb empleados en el cálculo de la recuperación de la Hb. Se expresa como número y porcentaje de pacientes (sobre la N total del enfoque).

Valores de Hb	Totales		Grupo 1 (n= 53)		Grupo 2 (n= 54)		Grupo 3 (n= 52)	
	Nº pac	% pac	Nº pac	% pac	Nº pac	% pac	Nº pac	% pac
Basal	1	0.6	0	0.0	1	0.6	0	0.0
Salida quirófano	3	1.9	0	0.0	1	0.6	2	1.3
Alta hospitalaria	1	0.6	0	0.0	1	0.6	0	0.0
Al mes tras alta	19	11.9	5	3.1	5	3.1	12	7.5

Tabla 5-20. Número de pacientes con datos “missing” de Hb, en total y para cada uno de los grupos para el enfoque por ITT. Se detalla para cada uno de los valores de Hb empleados en el cálculo de la recuperación de la Hb. Se expresa como número y porcentaje de pacientes (sobre la N total del enfoque).

Valores de Hb	Totales		Grupo 1 (n= 72)		Grupo 2 (n= 72)		Grupo 3 (n= 64)	
	Nº pac	% pac	Nº pac	% pac	Nº pac	% pac	Nº pac	% pac
Basal	1	0.5	0	0.0	1	0.5	0	0.0
Salida quirófano	3	1.4	0	0.0	1	0.5	2	1.0
Alta hospitalaria	15	7.2	3	1.4	8	3.8	4	1.9
Al mes tras alta	47	22.6	15	7.2	21	10.1	16	7.7

#### 5.3.4. COSTE-EFECTIVIDAD PARA EL CASO BASE

En la Tabla 5-21 se presentan los datos de los resultados del análisis coste efectividad para el caso base (enfoque PP e imputando los valores “missing” de la Hb por el valor medio de cada grupo, “PP-IVM”) para cada una de las cuatro variables de recuperación de la Hb. Se ordenan los grupos por coste de menor a mayor y se comparan las diferencias de costes y recuperaciones de Hb entre los grupos anexos. También se presentan los valores del ratio coste-efectividad incremental (RCEI) entre grupos cuando una terapia no está “dominada sobre la otra” (Figura 5-7).

En la Figura 5-7 se presentan los planos coste-efectividad para el caso base (PP e imputando por el valor medio) entre los grupos 2 y 1 y para las variables de recuperación de Hb, Las nubes de puntos representan las diferencias obtenidas por el muestreo Bootstrap. Se presentan sólo los planos coste-efectividad de los casos presentados en la Tabla 5-21 en los que están definidos los límites Bootstrap para el intervalo de confianza del 95%. Para cada uno de estos planos aparecen representadas la línea recta que define el RCEI y las dos líneas que delimitan los límites superior e inferior del intervalo de confianza al 95%, entre las cuales se encuentran situados el 95 % de los pares coste-efectividad del muestreo Bootstrap.

En la Figura 5-8 se presentan diferentes planos coste-efectividad para el caso base (PP e imputando por el valor medio). Cada gráfica corresponde a una de las cuatro variables de recuperación de Hb y se presentan dos análisis coste-efectividad, entre los grupos 2 y 1 y entre los grupos 3 y 2.

Tabla 5-21. Resultados del análisis coste-efectividad para el caso base. Coste medio por paciente y valores de las cuatro variables de recuperación de Hb para cada uno de los grupos. Se indica la diferencia de costes, la diferencia de recuperaciones de Hb, el RCEI entre diferentes grupos. Se realiza para el caso base, enfoque PP-IVM.

<b>Recup. Hb basal - alta</b>	<b>Coste (€)</b>	<b>Δ Coste (€)</b>	<b>IC 95 % Δ Coste (€)*</b>	<b>Recup Hb (g/dl)</b>	<b>Δ Recup. (g/dl)</b>	<b>IC 95 % Δ Recup. (g/dl)*</b>	<b>RCEI (€/g/dl)</b>	<b>IC de Aceptabilidad al 95 %**</b>
<b>Grupo 1</b>	18 748			-2.83				
<b>Grupo 2 (- Grupo 1)</b>	22 834	4086	[429 ; 7183]	-2.70	0.13	[-0.51 ; 0.69]	31106	[2116 (1) , -4672 (2)]
<b>Grupo 3 (- Grupo 2)</b>	23 682	848	[-5496 ; 5466]	-3.00	-0.30	[-0.87 ; 0.29]		
<b>Recup. Hb basal - mes</b>	<b>Coste (€)</b>	<b>Δ Coste (€)</b>	<b>IC 95 % Δ Coste (€)*</b>	<b>Recup Hb (g/dl)</b>	<b>Δ Recup. (g/dl)</b>	<b>IC 95 % Δ Recup. (g/dl)*</b>	<b>RCEI (€/g/dl)</b>	<b>IC de Aceptabilidad al 95 %**</b>
<b>Grupo 1</b>	18 748			-1.26				
<b>Grupo 2 (- Grupo 1)</b>	22 834	4086	[429.351 ; 7183]	-1.29	-0.02	[-0.62 ; 0.51]		
<b>Grupo 3 (- Grupo 2)</b>	23 682	848	[-5434 ; 5404]	-1.64	-0.35	[-0.95 ; 0.22]		
<b>Recup. Hb salida quirófano - alta</b>	<b>Coste (€)</b>	<b>Δ Coste (€)</b>	<b>IC 95 % Δ Coste (€)*</b>	<b>Recup Hb (g/dl)</b>	<b>Δ Recup. (g/dl)</b>	<b>IC 95 % Δ Recup. (g/dl)*</b>	<b>RCEI (€/g/dl)</b>	<b>IC de Aceptabilidad al 95 %**</b>
<b>Grupo 1</b>	18 748			0.58				
<b>Grupo 2 (- Grupo 1)</b>	22 834	4086	[429 ; 7183]	0.38	-0.20	[-0.88 ; 0.39]		
<b>Grupo 3 (- Grupo 2)</b>	23 682	848	[-5496 ; 5466]	0.49	0.11	[-0.79 ; 0.55]		
<b>Recup. Hb salida quirófano - mes</b>	<b>Coste (€)</b>	<b>Δ Coste (€)</b>	<b>IC 95 % Δ Coste (€)*</b>	<b>Recup Hb (g/dl)</b>	<b>Δ Recup. (g/dl)</b>	<b>IC 95 % Δ Recup. (g/dl)*</b>	<b>RCEI (€/g/dl)</b>	<b>IC de Aceptabilidad al 95 %**</b>
<b>Grupo 1</b>	18 748			2.15				
<b>Grupo 2 (- Grupo 1)</b>	22 834	4086	[429 ; 7183]	1.79	-0.36	[-0.95 ; 0.17]		
<b>Grupo 3 (- Grupo 2)</b>	23 682	848	[-5496 ; 5466]	1.85	0.06	[-0.61 ; 0.71]		

*Recup. Hb:* Recuperación de Hb, *ΔCoste:* Incremento de coste, *IC:* índice de conformidad, *ΔRecup.:* incremento de recuperación de Hb. *IVM* imputación por el valor medio de la Hb, *PP:* por protocolo, *RCEI:* ratio coste-efectividad incremental. *PP-IVM:* Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.



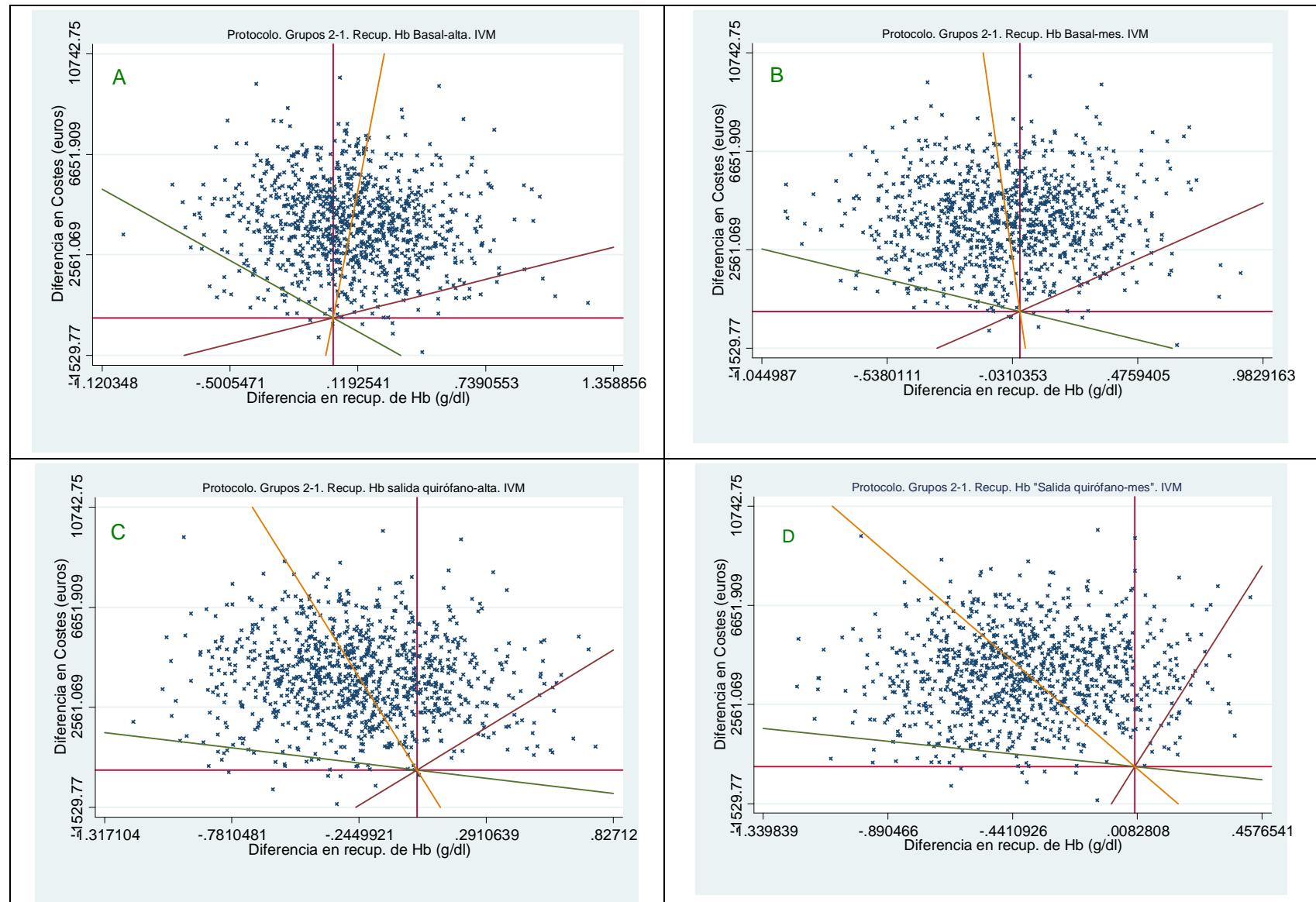


Figura 5-7. Planos coste-efectividad tras el muestreo Bootstrap para el caso base (PP-IVM), entre los grupos 2 y 1 y para las variables de recuperación de Hb: (A) basal-alta, (B) basal-mes, (C) salida quirófano-alta y (D) salida quirófano-mes.

*Recup. Hb*: Recuperación de Hb, *PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.

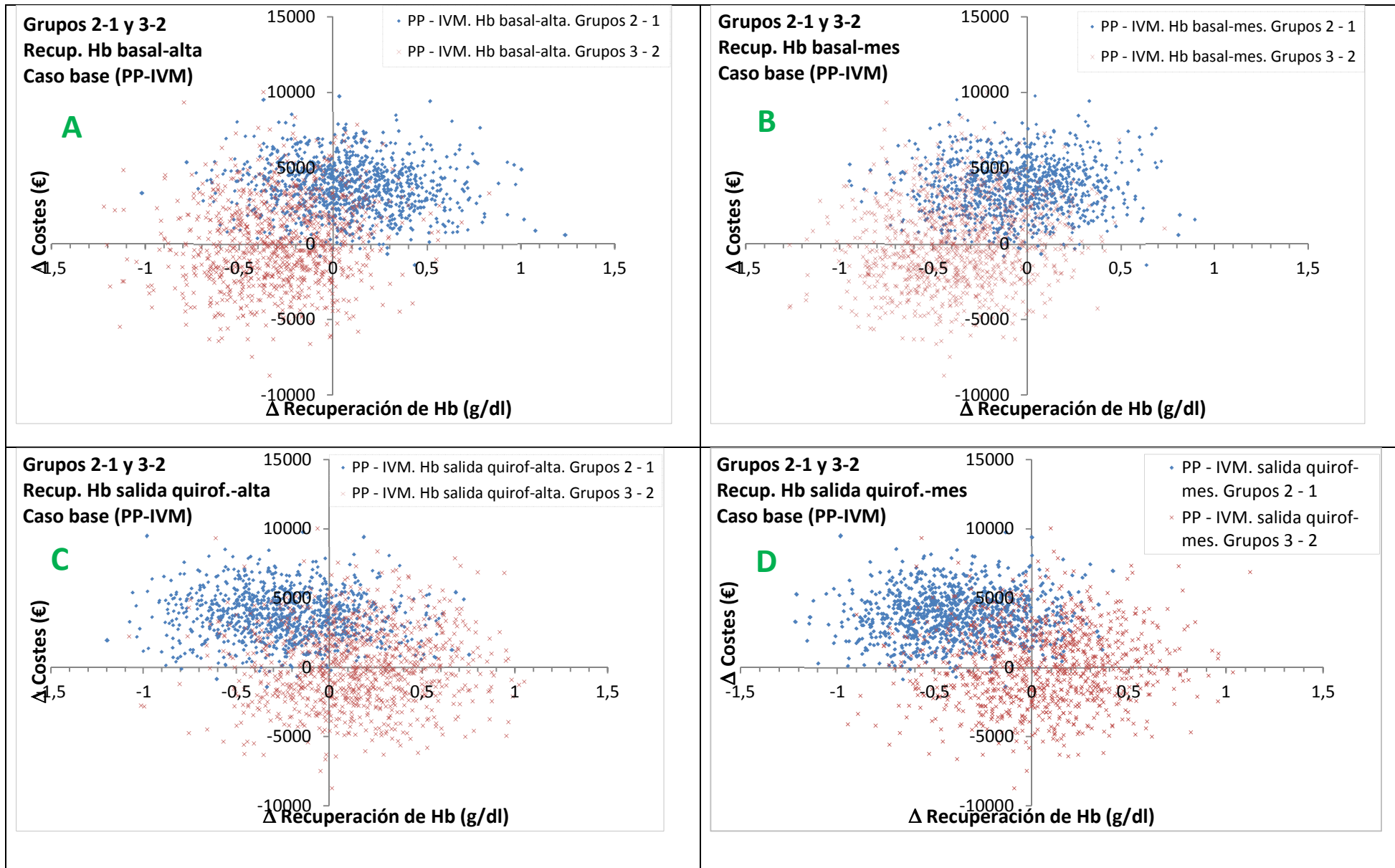


Figura 5-8. Planos coste-efectividad tras los muestreos Bootstrap para el caso base (PP-IVM), entre los grupos 2 y 1 y 3 y 2, para las variables de recuperación de Hb: (A) basal-alta, (B) basal-mes, (C) salida quirófano-alta y (D) salida quirófano-mes. *PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb.

En la gráfica A de la Figura 5-7, que representa el plano c-e (coste-efectividad) para la variable basal-alta, la recta que define el RCEI (y que pasa por el centro de la nube de puntos) está en el cuadrante 1, lo que indica que la terapia del grupo 2 es más y más costosa que la del grupo 1 ( $\Delta Recup=0.13$  y  $\Delta Coste=4086$  en la Tabla 5-21). El centro de la nube de puntos está muy cercana al eje vertical (la diferencia de efectividad es mínima).

En la gráfica B de la Figura 5-7, que representa el plano c-e para la variable basal-mes, la recta que define el RCEI (y que pasa por el centro de la nube de puntos) está en el cuadrante 2, lo que indica que la terapia del grupo 2 es menos efectiva y más costosa que la del grupo 1 ( $\Delta Recup=-0.02$  y  $\Delta Coste=4086$  en la Tabla 5-21). El centro de la nube de puntos está muy cercana al eje vertical (la diferencia de efectividad es mínima).

En la gráfica C de la Figura 5-7, que representa el plano c-e para la variable salida quirófano-alta, la recta que define el RCEI (y que pasa por el centro de la nube de puntos) está en el cuadrante 2, lo que indica que la terapia del grupo 2 es menos efectiva y más costosa que la del grupo 1 ( $\Delta Recup=-0.20$  y  $\Delta Coste=4086$  en la Tabla 5-21). El centro de la nube de puntos se encuentra algo más alejada del eje vertical que en la gráfica B (la diferencia de efectividad es algo mayor).

En la gráfica D de la Figura 5-7, que representa el plano c-e para la variable salida quirófano -mes, la recta que define el RCEI (y que pasa por el centro de la nube de puntos) está en el cuadrante 2, lo que indica que la terapia del grupo 2 es menos efectiva y más costosa que la del grupo 1 ( $\Delta Recup=-0.36$  y  $\Delta Coste=4086$  en la Tabla 5-21). El centro de la nube de puntos se encuentra algo más alejada del eje vertical que en las gráficas B y C (la diferencia de efectividad es mayor que en las otras variables anteriores).

Ninguna de las variables de efectividad, costes o el RCEI son estadísticamente significativos entre los diferentes grupos, ni en el caso base ni por ITT.

En cada una de las gráficas de la Figura 5-8 se presentan dos análisis coste-efectividad para el caso base, entre los grupos 2 y 1 (analizados para la Figura 5-7) y entre los grupos 3 y 2. Se puede apreciar que la nube de puntos en la comparación de los grupos 2 (hierro oral) y 3 (placebo) está muy centrada en el eje horizontal, indicando una escasa diferencia en costes ( $\Delta Coste=848$  en la Tabla 5-21). En las gráficas A y B, correspondientes a las variables con estado inicial basal, la nube de puntos entre los grupos 2 y 3 tiene una pequeña tendencia a irse hacia los cuadrantes 2 y 3, indicando una mayor efectividad y

menor coste del grupo 2 frente al 3 ( $\Delta Recup = -0.30$  y  $0.35$  en la Tabla 5-21, para basal-alta y basal-mes), siendo la terapia del grupo 2 más coste-efectiva que la del grupo 3. En las gráficas C y D, correspondientes a las variables con estado inicial salida de quirófano, la nube de puntos entre los grupos 2 y 3 está muy centrada en el origen de coordenadas indicando unas diferencias de costes y efectividades casi nulas ( $\Delta Recup = 0.11$  y  $0.06$  en la Tabla 5-21 para las variables salida de quirófano-alta y salida de quirófano-mes). En este caso la elección de la terapia se haría en función de los costes; la terapia del grupo 2 tendría un menor coste que la del grupo 3 (a casi idénticas efectividades).

### 5.3.5. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se realiza la comparativa del caso base (enfoque PP e imputando los valores de Hb, “PP-IVM”) respecto a los dos enfoques comparadores:

- Enfoque por ITT e imputando los valores “missing” de Hb (ITT-IVM).
- Enfoque PP sin imputar los valores “missing” de Hb (PP-SIM).

En la Tabla 5-22 se realizan análisis coste-efectividad para estos enfoques comparadores y el del caso base con el caso base para la variable de recuperación de Hb desde el estado basal hasta el alta, la Tabla 5-23 presenta estos datos para la variable de recuperación desde el estado basal al mes tras el alta. La Tabla 5-24 y la presentan los mismos datos para las variables para la variable de recuperación de Hb desde la salida de quirófano hasta el alta y desde la salida de quirófano al mes tras el alta, respectivamente.

En la se presentan diferentes planos coste-efectividad para dos variables de recuperación de Hb, basal-alta y basal-mes, se compara el caso base (PP e imputando por el valor medio) con los dos enfoques comparadores.

En la se presentan diferentes planos coste-efectividad para dos variables de recuperación de Hb basal-alta y basal-mes, se compara el caso base con los dos enfoques comparadores.

Tabla 5-22. Análisis de sensibilidad para la variable de recuperación de Hb basal-alta. Se compara el caso base (PP – IVM) con los enfoques de ITT - IVM y PP sin imputar valores de Hb (SIM). Se indican: coste medio por paciente y valores variable de recuperación de Hb para el grupo 1, el grupo 2, la diferencia en coste y recuperación de Hb de cada caso respecto al caso base (tanto si es el coste o recuperación de Hb, como si es el incremento de coste o el incremento de recuperación de Hb entre grupos).

<b>Recup. Hb basal - alta</b>	<b>Coste (€)</b>	<b>Δ Coste (€)</b>	<b>Dif. [Coste ó Δ Coste] con caso base (€)</b>	<b>Recup Hb (g/dl)</b>	<b>Δ Recup. (g/dl)</b>	<b>Dif. [Recup. Hb ó Δ Recup. Hb] respecto caso base (g/dl)</b>
<b>Grupo 1 - PP - IVM</b>	18 748		Caso base	-2.83		Caso base
<b>Grupo 1 - ITT - IVM</b>	27 510		8762	-2.95		-0.11
<b>Grupo 1 - PP - SIM</b>	19 141		393	-2.80		0.04
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - PP - IVM</b>	22 834	4086	Caso base	-2.70	0.13	Caso base
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - ITT - IVM</b>	25 930	-1580	-5666	-2.59	0.35	0.22
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - PP - SIM</b>	21 949	2808	-1278	-2.64	0.16	0.02
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - PP - IVM</b>	23 682	848	Caso base	-3.00	-0.30	Caso base
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - ITT - IVM</b>	26 176	246	-602	-2.73	-0.13	0.17
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - PP - SIM</b>	19 848	-2101	-2949	-3.33	-0.69	-0.39

*Recup. Hb*: Recuperación de Hb para un grupo determinado,  $\Delta$ *Recup.*: incremento de recuperación de Hb entre dos grupos,  $\Delta$ *Coste*: Incremento de coste, *IC*: índice de conformidad, *SIM*: sin imputar por el valor medio de Hb, *Dif. [Coste ó Δ Coste] con caso base*: diferencias en coste (cuando se compara un enfoque con otro para un mismo grupo) o diferencias en incremento de coste (cuando se comparan dos enfoques con diferencias de coste entre dos grupos) de un caso en comparación con el caso base. *Dif. [Recup. Hb ó Δ Recup. Hb] con caso base*: análogo al anterior pero para la variable recuperación de Hb. *PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb, caso base. *ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb. *PP-SIM*: Enfoque PP y sin imputar la Hb.

Tabla 5-23. Análisis de sensibilidad para la variable de recuperación de Hb basal-mes. Se compara el caso base (PP – IVM) con los enfoques de ITT - IVM y PP sin imputar valores de Hb (SIM). Se indican: coste medio por paciente y valores variable de recuperación de Hb para el grupo 1, el grupo 2, la diferencia en coste y recuperación de Hb de cada caso respecto al caso base (tanto si es el coste o recuperación de Hb, como si es el incremento de coste o el incremento de recuperación de Hb entre grupos).

<b>Recup. Hb basal - mes</b>	<b>Coste (€)</b>	<b>Δ Coste (€)</b>	<b>Dif. [Coste ó Δ Coste] con caso base (€)</b>	<b>Recup Hb (g/dl)</b>	<b>Δ Recup. (g/dl)</b>	<b>Dif. [Recup. Hb ó Δ Recup. Hb] respecto caso base (g/dl)</b>
<b>Grupo 1 - PP - IVM</b>	18 748		Caso base	-1.26		Caso base
<b>Grupo 1 - ITT - IVM</b>	27 510		8762	-1.25		0.02
<b>Grupo 1 - PP - SIM</b>	19 141		393	-1.21		0.05
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - PP - IVM</b>	22 834	4086	Caso base	-1.29	-0.02	Caso base
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - ITT - IVM</b>	25 930	-1580	-5666	-1.17	0.08	0.10
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - PP - SIM</b>	21 949	2808	-1278	-1.21	0.01	0.03
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - PP - IVM</b>	23 682	848	Caso base	-1.64	-0.35	Caso base
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - ITT - IVM</b>	26 176	246	-602	-1.40	-0.23	0.12
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - PP - SIM</b>	19 848	-2101	-2949	-1.81	-0.60	-0.25

*Recup. Hb*: Recuperación de Hb para un grupo determinado,  $\Delta Recup.$ : incremento de recuperación de Hb entre dos grupos,  $\Delta Coste$ : Incremento de coste, *IC*: índice de conformidad, *SIM*: sin imputar por el valor medio de Hb, *Dif. [Coste ó Δ Coste] con caso base*: diferencias en coste (cuando se compara un enfoque con otro para un mismo grupo) o diferencias en incremento de coste (cuando se comparan dos enfoques con diferencias de coste entre dos grupos) de un caso en comparación con el caso base. *Dif. [Recup. Hb ó Δ Recup. Hb] con caso base*: análogo al anterior pero para la variable recuperación de Hb. *PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb, caso base. *ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb. *PP-SIM*: Enfoque PP y sin imputar la Hb.

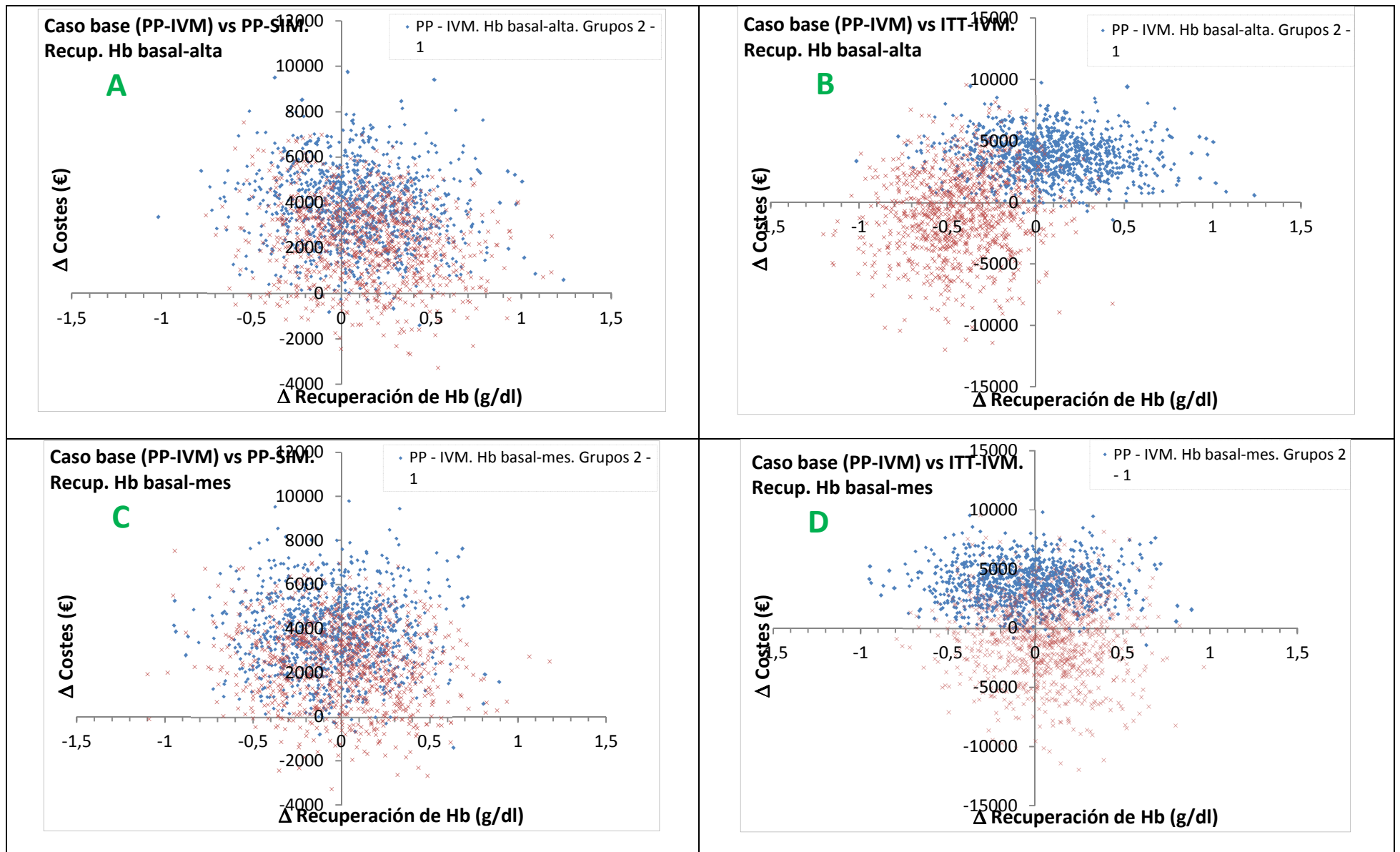


Figura 5-9. Planos coste-efectividad tras los muestreos Bootstrap comparando el caso base (PP-IVM), entre los grupos 2 y 1, para dos variables de recuperación de Hb y enfoques: (A) basal-alta y PP-SIM, (B) basal-alta e ITT-IVM, (C) basal-mes y PP-SIM, (D) basal-mes e ITT-IVM. *PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb. *ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb. *PP-SIM*: Enfoque PP y sin imputar la Hb.

### 5.3.5.1. Análisis de sensibilidad para las variables basal-alta y basal – mes

#### *Caso base (PP-IVM) vs por protocolo sin imputar valores de Hb (PP-SIM)*

En las gráficas A y C de la corresponden a las variables basal-alta y basal-mes, en las que se compara el caso base con el enfoque PP sin imputar por el valor medio de Hb (PP-SIM) entre los grupos 1 (hierro iv) y 2 (hierro oral). Se puede comprobar que las nubes de puntos de los dos enfoques están prácticamente superpuestas, lo que indican una mínima diferencia en costes y efectividades entre ambos enfoques al realizar la imputación de los valores “missing” de Hb (variable *Dif. [Recup. Hb ó □ Recup. Hb]* = 0.02 y 0.03 en la Tabla 5-22 y la Tabla 5-23, para a las variables basal-alta y basal-mes, respectivamente). En ambas gráficas las nubes de puntos para el enfoque PP-SIM se sitúan algo inferiores, lo que indica una diferencia de costes entre el grupo 2 y el 1 algo menores que para el caso base (la variable *Dif. [Coste ó Δ Coste]* en la Tabla 5-22 y la Tabla 5-23 tiene un valor de -1278 €).

En el enfoque PP-SIM las nubes de puntos se sitúan entre los cuadrantes 1 y 2, lo que indica que el grupo 2 es más costoso que el 1 en ambos casos (la variable *□ Coste* en la Tabla 5-22 y la Tabla 5-23 tiene un valor de 2808 €). Para la gráfica A, en los dos enfoques, la nube de puntos se sitúa ligeramente más hacia el cuadrante 1, lo que indica una ligera mayor efectividad del grupo 2 (para el enfoque PP-SIM, la variable *ΔRecup.* = 0.16 g/dl en la Tabla 5-22).

Para la variable basal-alta, tanto para el caso base como para el enfoque PP-SIM, los centros de las nubes de puntos están situados en el cuadrante 1 (gráfica A), la terapia más coste-efectiva sería la del grupo 2.

Para la variable basal-mes (gráfica C), tanto para el caso base como para el enfoque PP-SIM los centros de las nubes de puntos están situados entre el cuadrante 1 y el 2, la terapia más coste-efectiva no estaría clara, debido a que no hay diferencia de efectividades en ambos enfoques, la más económica en este caso sería la terapia del grupo 1.



### ***Caso base (PP-IVM) vs ITT imputando valores de Hb (ITT-IVM)***

Las gráficas B y D de la corresponden a las variables Hb basal-alta y basal-mes, en las que se compara el caso base con el ITT imputando por el valor medio de Hb (ITT-IVM) para los grupos 1 y 2. En ellas se aprecia que las nubes de puntos no son coincidentes entre los dos enfoques, existe una diferencia en los costes (la variable *Dif. [Coste ó  $\Delta$  Coste]* en la Tabla 5-22 y la Tabla 5-23 tiene un valor de -5666 €) y en efectividades (variable *Dif. [Recup. Hb ó  $\Delta$  Recup. Hb]* = 0.22 y 0.10 g/dl para la variable basal-alta y basal-mes, respectivamente, valores en la Tabla 5-22 y la Tabla 5-23). Para ITT-IVM las nubes de puntos están situadas sobre el eje horizontal (al contrario que el caso base), indicando una diferencia de costes casi nula entre los grupos 1 y 2 en el caso ITT-IVM (la variable  $\Delta$ Coste = -1580 € en la Tabla 5-22 y la Tabla 5-23). Para el caso base, sin embargo, se aprecia que la nube de puntos se encuentra en los cuadrantes superiores, indicando un menor coste para el grupo 1 (la variable  $\Delta$ Coste = 4086 €, en la Tabla 5-22 y la Tabla 5-23).

En la gráfica B, correspondiente a la variable basal-alta se puede apreciar mayor diferencia en las recuperaciones de Hb entre el caso base y el ITT-IVM que para la variable basal-mes (variable *Dif. [Recup. Hb ó  $\Delta$  Recup. Hb]* tiene un valor de 0.22 g/dl, Tabla 5-22), para el caso ITT-IVM tendría una mayor efectividad el grupo 2 frente al 1 (la variable  $\Delta$ Recup. en la Tabla 5-22 tiene un valor de 0.35 g/dl), para el caso base hay una mínima mayor efectividad del grupo 2 frente al 1 (la variable  $\Delta$ Recup. en la Tabla 5-22 tiene un valor de 0.13 g/dl).

Para la variable basal-alta y el enfoque ITT-IVM (gráfica B) la terapia más coste-efectiva no estaría clara (nube de puntos entre el cuadrante 2 y 3), la más efectiva sería la del grupo 2 (la variable  $\Delta$ Recup. en la Tabla 5-22 tiene un valor de 0.35 g/dl).

Para la variable basal-mes y el enfoque ITT-IVM (gráfica D), la terapia más coste-efectiva tampoco se podría determinar con seguridad (nube de puntos muy centrada), la más económica sería la del grupo 2 (la variable  $\Delta$ Coste en la Tabla 5-23 tiene un valor de -1580 €).

Tabla 5-24. Análisis de sensibilidad para la variable de recuperación de Hb salida quirófano-alta. Se compara el caso base (PP – IVM) con los enfoques de ITT - IVM y PP sin imputar valores de Hb (SIM). Se indican: coste medio por paciente y valores variable de recuperación de Hb para el grupo 1, el grupo 2, la diferencia en coste y recuperación de Hb de cada caso respecto al caso base (tanto si es el coste o recuperación de Hb, como si es el incremento de coste o el incremento de recuperación de Hb entre grupos).

<b>Recup. Hb salida quirófano - alta</b>	<b>Coste (€)</b>	<b>Δ Coste (€)</b>	<b>Dif. [Coste ó Δ Coste] con caso base (€)</b>	<b>Recup Hb (g/dl)</b>	<b>Δ Recup. (g/dl)</b>	<b>Dif. [Recup. Hb ó Δ Recup. Hb] respecto caso base (g/dl)</b>
<b>Grupo 1 - PP - IVM</b>	18 748		Caso base	0.58		Caso base
<b>Grupo 1 - ITT - IVM</b>	27 510		8762	0.62		0.03
<b>Grupo 1 - PP - SIM</b>	19 141		393	0.63		0.05
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - PP - IVM</b>	22 834	4086	Caso base	0.38	-0.20	Caso base
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - ITT - IVM</b>	25 930	-1580	-5666	0.50	-0.11	0.09
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - PP - SIM</b>	21 949	2808	-1278	0.24	-0.39	-0.19
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - PP - IVM</b>	23 682	848	Caso base	0.49	0.11	Caso base
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - ITT - IVM</b>	26 176	246	-602	0.73	0.23	0.11
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - PP - SIM</b>	19 848	-2101	-2949	0	0	-0.25

*Recup. Hb*: Recuperación de Hb para un grupo determinado, *ΔRecup.*: incremento de recuperación de Hb entre dos grupos, *ΔCoste*: Incremento de coste, *IC*: índice de conformidad, *SIM*: sin imputar por el valor medio de Hb, *Dif. [Coste ó Δ Coste] con caso base*: diferencias en coste (cuando se compara un enfoque con otro para un mismo grupo) o diferencias en incremento de coste (cuando se comparan dos enfoques con diferencias de coste entre dos grupos) de un caso en comparación con el caso base. *Dif. [Recup. Hb ó Δ Recup. Hb] con caso base*: análogo al anterior pero para la variable recuperación de Hb. *PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb, caso base. *ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb. *PP-SIM*: Enfoque PP y sin imputar la Hb.

Tabla 5-25. Análisis de sensibilidad para la variable de recuperación de Hb salida quirófano-mes. Se compara el caso base (PP – IVM) con los enfoques de ITT - IVM y PP sin imputar valores de Hb (SIM). Se indican: coste medio por paciente y valores variable de recuperación de Hb para el grupo 1, el grupo 2, la diferencia en coste y recuperación de Hb de cada caso respecto al caso base (tanto si es el coste o recuperación de Hb, como si es el incremento de coste o el incremento de recuperación de Hb entre grupos).

<b>Recup. Hb salida quirófano - mes</b>	<b>Coste (€)</b>	<b>Δ Coste (€)</b>	<b>Dif. [Coste ó Δ Coste] con caso base (€)</b>	<b>Recup Hb (g/dl)</b>	<b>Δ Recup. (g/dl)</b>	<b>Dif. [Recup. Hb ó Δ Recup. Hb] respecto caso base (g/dl)</b>
<b>Grupo 1 - PP - IVM</b>	18 748		Caso base	2.15		Caso base
<b>Grupo 1 - ITT - IVM</b>	27 510		8762	2.31		0.16
<b>Grupo 1 - PP - SIM</b>	19 141		393	2.21		0.06
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - PP - IVM</b>	22 834	4086	Caso base	1.79	-0.36	Caso base
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - ITT - IVM</b>	25 930	-1580	-5666	1.93	-0.38	-0.03
<b>Grupo 2 (- Grupo 1) - PP - SIM</b>	21 949	2808	-1278	1.67	-0.54	-0.18
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - PP - IVM</b>	23 682	848	Caso base	1.85	0.06	Caso base
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - ITT - IVM</b>	26 176	246	-602	2.06	0.13	0.07
<b>Grupo 3 (- Grupo 2) - PP - SIM</b>	19 848	-2101	-2949	2	0	-0.10

*Recup. Hb*: Recuperación de Hb para un grupo determinado,  $\Delta Recup.$ : incremento de recuperación de Hb entre dos grupos,  $\Delta Coste$ : Incremento de coste, *IC*: índice de conformidad, *SIM*: sin imputar por el valor medio de Hb, *Dif. [Coste ó Δ Coste] con caso base*: diferencias en coste (cuando se compara un enfoque con otro para un mismo grupo) o diferencias en incremento de coste (cuando se comparan dos enfoques con diferencias de coste entre dos grupos) de un caso en comparación con el caso base. *Dif. [Recup. Hb ó Δ Recup. Hb] con caso base*: análogo al anterior pero para la variable recuperación de Hb. *PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb, caso base. *ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb. *PP-SIM*: Enfoque PP y sin imputar la Hb.

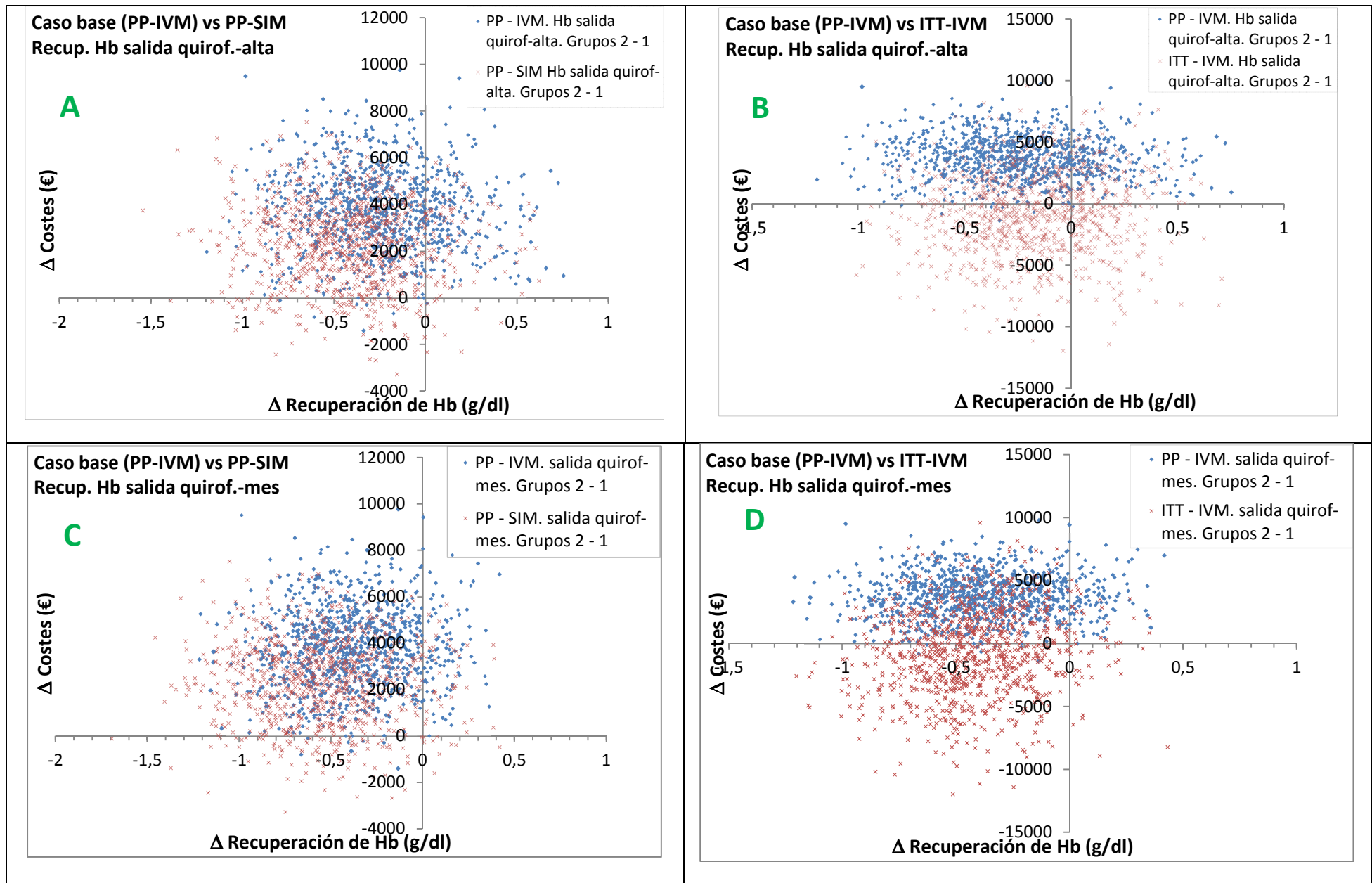


Figura 5-10. Planos coste-efectividad tras los muestreos Bootstrap comparando el caso base (PP-IVM), entre los grupos 2 y 1, para dos variables de recuperación de Hb y enfoques: (A) salida quirófano-alta y PP sin imputar, (B) salida quirófano-alta e ITT imputando por el valor medio, (C) salida quirófano-mes y PP sin imputar, (D) salida quirófano-mes e ITT imputando por el valor medio. *PP-IVM*: Enfoque PP e imputando por el valor medio de la Hb. *ITT-IVM*: Enfoque por ITT e imputando por el valor medio de la Hb. *PP-SIM*: Enfoque PP y sin imputar la Hb.

### 5.3.5.2. Análisis de sensibilidad para las variables salida de quirófano-alta y salida de quirófano-mes

#### *Caso base (PP-IVM) vs por protocolo sin imputar valores de Hb (PP-SIM)*

Las gráficas A y C de la corresponden a las variables Hb salida de quirófano-alta y salida de quirófano-mes, en las que se compara el caso base con PP sin imputar por el valor medio de Hb entre los grupos 1 (hierro iv) y 2 (hierro oral). Se puede comprobar que las nubes de puntos de ambos enfoques son bastante coincidentes, lo que indican una pequeña diferencia en costes y efectividades al realizar la imputación de los valores “missing” de Hb ( $Dif. [Recup. Hb \text{ ó } \Delta Recup. Hb] = -0.25$  y  $-0.1$ , para las variables salida de quirófano-alta y salida de quirófano-mes, respectivamente,  $Dif. [Coste \text{ ó } \Delta Coste] = -2101$  €, datos de la Tabla 5-24 y la ).

En este apartado es aplicable lo comentado sobre la diferencia de costes entre los enfoques y grupos para el apartado anterior “Análisis de sensibilidad para las variables basal-alta y basal –mes” correspondientes a la comparativa de los mismos enfoques.

En el enfoque PP-SIM las nubes de puntos se sitúan principalmente en el cuadrante 2, lo que indica que el grupo 2 es más costoso que el 1 en ambos casos (la variable  $\Delta Coste$  en la Tabla 5-24 y la tiene un valor de  $-1278$  €) e indica una ligera mayor efectividad del grupo 1 respecto del 2 (para el enfoque PP-SIM, la variable  $\Delta Recup. = -0.39$  y  $-0.54$  g/dl, en la Tabla 5-24 y la ).

Para la variable salida de quirófano-alta, tanto para el caso base como para el enfoque PP-SIM, los centros de las nubes de puntos están situados en el cuadrante 2 (gráfica A), la terapia más coste-efectiva sería la del grupo 1.

Para la variable basal-mes (gráfica C), tanto para el caso base como para el enfoque PP-SIM los centros de las nubes de puntos están situados entre el cuadrante 2, la terapia más coste-efectiva sería la del grupo 1.

#### *Caso base (PP-IVM) vs ITT imputando valores de Hb (ITT-IVM)*

Las gráficas B y D de la , corresponden a las variables Hb salida de quirófano-alta y salida de quirófano-mes, en las que se compara el caso base con el ITT imputando por el valor medio de Hb (ITT-IVM) entre los grupos 1 y 2. Se aprecia que las nubes de puntos difieren en su posición, tienen un valor promedio similar de incremento de recuperación

de Hb, pero la diferencia de costes es bastante elevada (*Dif. [Recup. Hb ó  $\Delta$  Recup. Hb]* = 0.09 y -0.03, para las variables Hb salida de quirófano-alta y Hb salida de quirófano-mes, respectivamente, *Dif. [Coste ó  $\Delta$  Coste]* = -5666 €, datos de la Tabla 5-24 y la ).

Para ITT-IVM las nubes de puntos están situadas sobre el eje horizontal (al contrario que el caso base), indicando una diferencia de costes casi nula entre los grupos 1 y 2 en el caso ITT-IVM. En este apartado es aplicable lo comentado sobre la diferencia de costes entre los enfoques y grupos para el apartado anterior “Análisis de sensibilidad para las variables basal-alta y basal –mes” correspondientes a la comparativa entre los mismos enfoques.

Para la variable Hb salida quirófano-alta por el enfoque ITT-IVM (gráfica B) la terapia más coste-efectiva no estaría clara (nube de puntos entre el cuadrante 2 y 3), la más efectiva sería la del grupo 1 (la variable  $\Delta$ Recup. en la Tabla 5-24 tiene un valor de -0.11 g/dl).

Para la variable Hb salida quirófano-mes por el enfoque ITT-IVM (gráfica D) sería un planteamiento análogo a la variable salida quirófano-alta; nos decantaríamos por la más efectiva, la del grupo 1 (la variable  $\Delta$ Recup. en la tiene un valor de -0.38 g/dl).

## 5.4. Modelo de evaluación económica

### 5.4.1. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DETERMINÍSTICO

La Tabla 5-26 presenta los resultados del análisis determinístico del modelo de evaluación económica. La terapia de hierro iv es la menos costosa (20 658 €). No administrar hierro costaría 502 € más por paciente que la terapia iv, mientras que administrar hierro oral tiene un coste de 106 € más que el no administrar hierro. Las diferencias en AVACS (años de vida ajustados por calidad) son muy pequeñas, aunque favorecen al hierro iv frente a no administrar hierro. El menor coste y mayor efectividad del hierro iv frente a las otras dos alternativas convierten a esta estrategia en dominante. El hierro oral es más costoso y más efectivo que la no administración de hierro, con un RCEI de 1 431 584 €/AVAC, muy superior al umbral de 30.000 €/AVAC, empleado habitualmente en España para delimitar lo que se considera una estrategia coste-efectiva (115).

Terapia	Coste (€)	$\Delta$ Coste (€)	AVAC	$\Delta$ AVAC	RCEI (€/AVAC)
<b>Hierro iv</b>	20 658		0.08942		
<b>No hierro (vs iv)</b>	21 160	502	0.089314	-0.00011	
<b>Hierro oral (vs no hierro)</b>	21 266	106	0.089388	0.00007	1 431 584

$\Delta$  Coste = Coste incremental (entre una terapia y la anterior más económica). AVAC: años de vida ajustados por calidad.  $\Delta$ AVAC: AVAC incremental (entre una terapia y la anterior más económica). RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

#### 5.4.1.1. Validación del modelo

Tras realizar la validación interna de que el valor promedio de la Hb calculada en todas las ramas de una etapa coincide con el valor medio de la Hb en esa etapa del Ensayo, se comprobó que no existía variación de la misma.

#### 5.4.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO

La Tabla 5-27 presenta los resultados del análisis probabilístico con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%. Los valores promedios redondeados de estos parámetros están en línea con lo estimado en el análisis determinístico. Se puede comprobar la gran amplitud de los intervalos de confianza, que hacen que se solapen los IC para cada uno de los grupos, confirmando que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las tres terapias.

Tabla 5-27. Resultados del análisis probabilístico.					
Terapia	Coste [IC 95%] (€)	$\Delta$ Coste (€) [IC 95%]	AVAC [IC 95%]	$\Delta$ AVAC [IC 95%]	RCEI [IC 95%] (€/AVAC)
Hierro iv	19 798 [10 846; 33 865]		0.08933 [0.087046; 0.091156]		
No hierro (vs hierro iv)	20 328 [11 460; 33 646]	531 [-1 128; 2 612]	0.089176 [0.086755; 0.091038]	-0.00016 [- 0.002726 ; 0.002245]	
Hierro oral (vs no hierro)	20 512 [11 105; 34 423]	184 [-1 946; 2 197]	0.089348 [0.087157; 0.091061]	0.00017 [- 0.002280; 0.002788]	1 070 429 [No definido]

$\Delta$  Coste = Coste incremental (entre una terapia y la anterior más económica). AVAC: años de vida ajustados por calidad.  $\Delta$ AVAC: AVAC incremental (entre una terapia y la anterior más económica). RCEI: ratio coste-efectividad incremental.



La Figura 5-11 representa, en el plano coste-efectividad, los puntos de coste-efectividad obtenidos como resultado de cada una de las simulaciones de Monte Carlo de las tres intervenciones; hierro iv, hierro oral y no hierro. Se observa que las tres nubes de puntos coinciden aproximadamente en el espacio, indicando que las tres intervenciones tienen resultados muy similares.

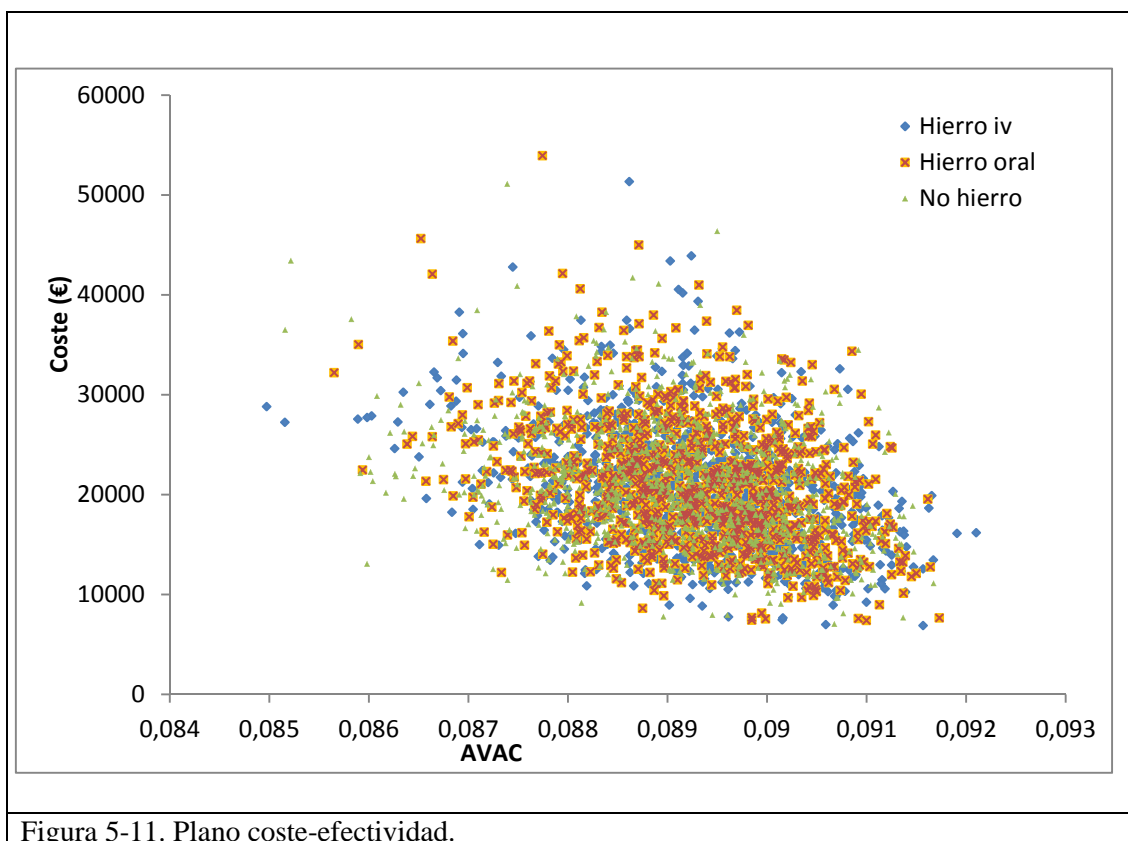


Figura 5-11. Plano coste-efectividad.

La Figura 5-12 representa, en el plano coste-efectividad incremental, los pares de coste y efectividad obtenidos como resultado de cada una de las simulaciones de Monte Carlo al comparar las terapias de hierro iv vs oral y hierro iv vs no hierro. Se observa que las nubes de puntos coinciden aproximadamente en el espacio, indicando que las diferencias de las comparaciones entre del hierro iv con las otras dos intervenciones dan resultados muy similares, aunque se observa un menor coste del hierro iv que el hierro oral y no hierro, al aparecer más puntos en los cuadrantes inferiores del gráfico.

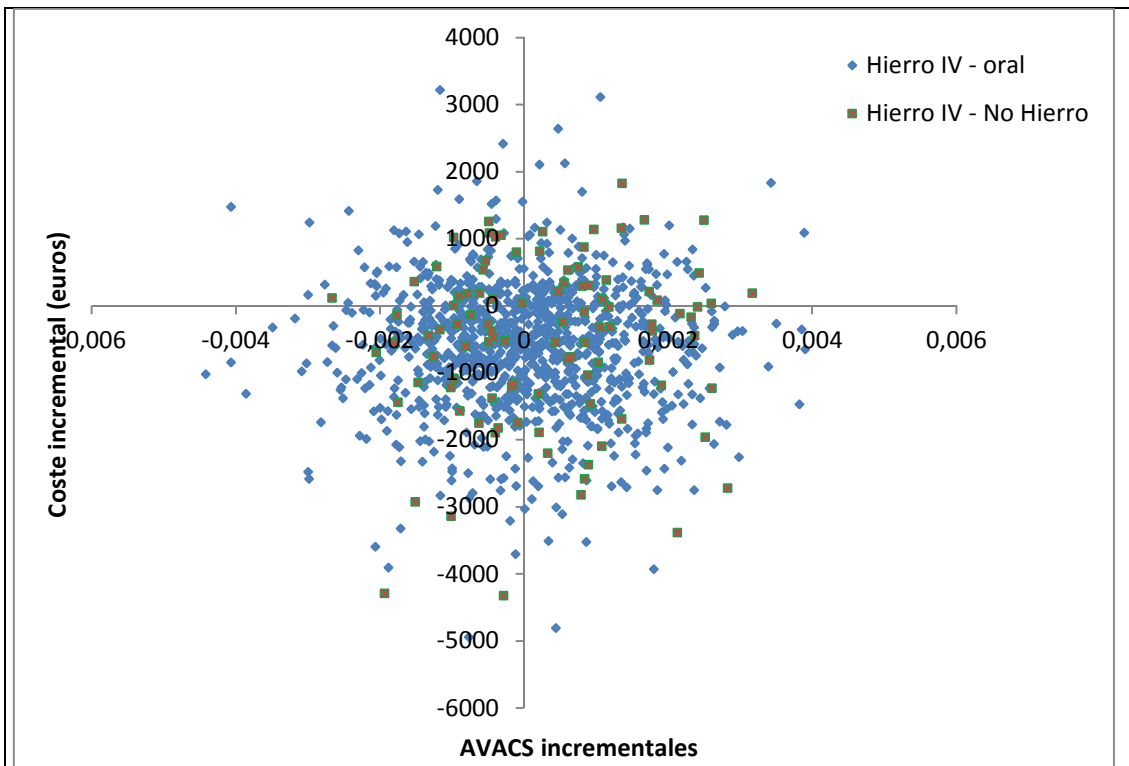


Figura 5-12. Plano coste-efectividad incremental.

En la Figura 5-13 se presenta la curva de aceptabilidad, muestra la probabilidad de que cada terapia sea coste-efectiva en comparación con las otras. La disponibilidad a pagar puede interpretarse como la cantidad máxima que se está dispuesto a pagar para ganar un año ajustado por calidad de vida (AVAC). Se puede comprobar que la terapia del hierro iv tiene mayor probabilidad de ser coste-efectiva que las otras dos, y que esta probabilidad se mantiene incluso para disponibilidades a pagar de más de 100.000 €/AVAC. Para disponibilidades a pagar muy altas, en torno a los 10.000.000 €/AVAC, el hierro oral se acercaría al hierro iv.

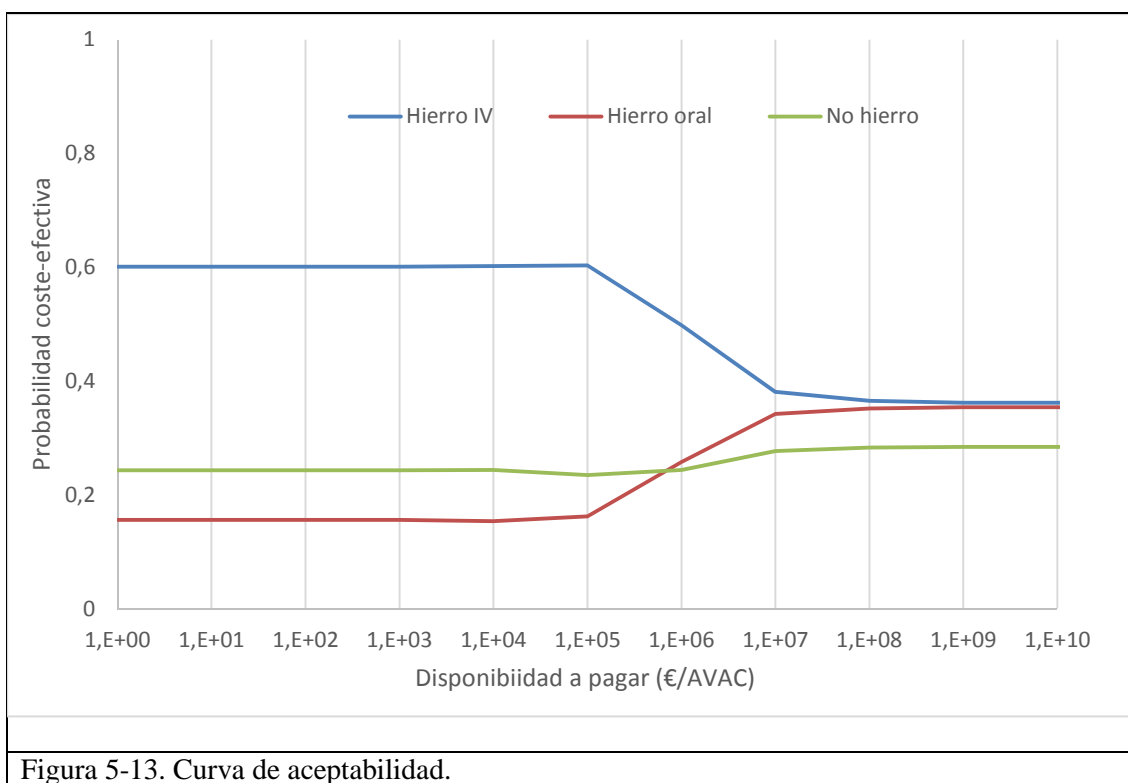


Figura 5-13. Curva de aceptabilidad.

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad.

### 5.5. Análisis de impacto presupuestario

Se escoge el hierro iv como terapia a implantar por ser la estrategia dominante en el modelo de evaluación económica. En la Tabla 5-28 se presentan los resultados del análisis de impacto presupuestario al implantar el hierro iv como práctica clínica en lugar de no administrar hierro. Actualmente la práctica habitualmente en el Hospital Universitario de Canarias (HUC) es no administrar hierro en el preoperatorio. En la Tabla 5-29 se presentan los datos a nivel de la Comunidad Autónoma de Canarias. En ambas tablas se presenta el coste por paciente, el coste anual y el coste a 5 años, para la práctica habitual y para la intervención elegida, y los costes incrementales entre ellas.

	coste (€/paciente)	coste anual (€/año)	coste a 5 años (€/5 años)
<b>Práctica habitual (no hierro)</b>	21 160 €	5 924 889 €	29 624 448 €
<b>Intervención elegida (hierro iv)</b>	20 658 €	5 784 325 €	28 921 628 €
<b>Costes incrementales</b>	-502 €	-140 564 €	-702 820 €

Observando los datos de la tabla superior se obtiene que al introducir el hierro iv como práctica clínica habitual en el HUC se obtendría un ahorro anual de 140 564 € en comparación con no administrar hierro. El ahorro a 5 años sería de 702 820 €.

Tabla 5-29. Resultados del análisis de impacto presupuestario a nivel de la Comunidad Autónoma de Canarias. Se presenta el coste por paciente, el coste anual y el coste a 5 años, para cada una de las intervenciones y los costes incrementales entre ellas. Los resultados son considerando un número de 955 pacientes/año sometidos a CEC.

	<b>coste (€/paciente)</b>	<b>coste anual (€/año)</b>	<b>coste a 5 años (€/5 años)</b>
<b>Práctica habitual (no hierro)</b>	21 160 €	20 208 105 €	101 040 529 €
<b>Intervención elegida (hierro iv)</b>	20 658 €	19 728 682 €	98 643 410 €
<b>Costes incrementales</b>	-502 €	-479 423 €	-2 397 118 €

Según los datos de la tabla superior se obtiene que al introducir en la Comunidad Autónoma de Canarias el hierro iv como práctica clínica en lugar de no dar hierro, se obtendría un ahorro anual a nivel autonómico de 479 423 € en comparación con no administrar hierro (práctica habitual). El ahorro a 5 años sería de 2 397 118 €.

## **6. DISCUSIÓN**

## **DISCUSIÓN**

### **6.1. Revisión sistemática de evaluaciones económicas del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca**

En el campo de la cirugía cardíaca y recuperación de la anemia postoperatoria mediante aporte de hierro no se ha encontrado ningún documento publicado. Sólo se ha identificado un publicación en el ámbito de la cirugía mayor de elección y centrada en la corrección de la anemia preoperatoria, en lugar de postoperatoria (124). La presente tesis es el único documento conocido que evalúa el coste-efectividad del tipo de intervenciones analizadas por el ensayo de referencia.

### **6.2. Evaluación Económica del Ensayo Clínico**

El análisis de minimización de costes, aunque es posible efectuarlo cuando no se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas en los resultados clínicos, está actualmente sujeto a controversias. Algunos autores sólo recomiendan emplearlo cuando se esté seguro de la potencia estadística del EC (151). Es por ello que se ha escogido como tipo de análisis de evaluación económica el coste-efectividad en lugar del de minimización de costes.

#### **6.2.1. ELECCIÓN DEL CASO BASE**

En la valoración de los costes de cada una de las intervenciones, la estancia hospitalaria representa el mayor peso de los mismos (más de un 95%), en comparación con los costes farmacológicos y debidos al consumo de hemoderivados (ver desde Tabla 5-8 a Tabla 5-13). La estancia hospitalaria, por tanto, juega un factor determinante en el coste de cada alternativa. En la perspectiva por ITT se encuentran todos los pacientes, independientemente de las complicaciones postquirúrgicas que hayan tenido. Algunos de estos pacientes tienen períodos de estancia postoperatoria ajenos al proceso quirúrgico y a la recuperación de la anemia postoperatoria, y estas estancias, generalmente largas,

contribuyen con gran peso al coste de cada uno de los grupos, sin aportar datos de costes relevantes para la intervención evaluada.

Para el caso base de la evaluación económica del ensayo clínico de referencia se ha considerado el enfoque PP e imputando los valores “missing” o perdidos de Hb. La elección de este caso base se justifica porque PP hay muchas menos complicaciones ajenas a la intervención evaluada, que puedan aumentar la estancia hospitalaria de forma no descriptiva (la distribución de estancias se puede ver en los histogramas de la Figura 5-4).

La elección del caso base imputando los valores “missing” de Hb se toma con objeto de no perder información relativa a los costes de los pacientes para los cuales no existe alguno de los valores de Hb (que representan un 24% por ITT y un 14% PP, según se refleja la Tabla 5-19 y Tabla 5-20).

### **6.2.2. COSTES**

En la estimación de costes, al imputar por el valor medio de Hb, se puede contar con los datos de costes de todos los pacientes del enfoque, ya que si no se realizase la imputación habría que prescindir de los pacientes con datos incompletos de Hb.

### **6.2.3. EFECTIVIDAD**

Como variable de efectividad para la evaluación económica se emplea la variación de la Hb. El hematocrito no se emplea, ya que éste está directamente relacionado con la Hb.

La elección como variables de recuperación de Hb desde el caso base hasta el alta hospitalaria y desde el caso base hasta un mes tras el alta, se realiza considerando que es importante evaluar la recuperación de la anemia tras cirugía teniendo en cuenta el estado inicial o basal de los pacientes.

La incorporación como variables de efectividad, de las recuperaciones de Hb desde los valores a la salida de quirófano hasta el alta hospitalaria y al mes del alta se realiza para tener en cuenta la variabilidad del proceso quirúrgico de cada paciente, que ocasiona diferente bajada en el nivel de Hb.



Justo a la salida del quirófano es donde se produce un mayor cambio de la Hb respecto a la basal, con motivo del sangrado quirúrgico y de la hemodilución, es por ello que se considera este como punto de referencia de la recuperación de Hb de estas dos variables (salida quirófano a alta y salida quirófano al mes tras el alta).

### **Imputación**

Para el tratamiento de los “missing data” o datos perdidos de la variable de respuesta se valoró el método LOCF (Last Observation Carried Forward) pero no se consideró representativo de la realidad, ya que la mayor parte de los datos “missing” de Hb corresponden al alta y al mes, con lo cual, asumir que en esos estados tienen el mismo valor que a la salida de UVI (que tiene un valor muy bajo de Hb) sería subestimar de manera no real el dato (Tabla 5-15 y Tabla 5-16, y Figura 5-5 y Figura 5-6), y los valores medios de Hb quedarían alterados. Se emplea el método de imputación de sustitución por el valor medio de cada grupo por las siguientes razones:

- No altera apenas los valores medios de Hb de cada grupo.
- Se considera que no existe un motivo por el que los pacientes con datos “missing” vayan a evolucionar clínicamente de manera diferente a los pacientes con datos completos de Hb.
- Es un método recomendado y de fácil implementación, con lo que disminuyen los errores al realizar la imputación.

## **6.2.4. ANÁLISIS DEL CASO BASE**

### **6.2.4.1. Costes**

En el caso base (PP e imputando la Hb por el valor medio) los grupos con una mayor diferencia de costes entre sí son los grupos 1 (hierro iv) y 3 (placebo). El menor coste corresponde al grupo 1 (hierro iv con 18 748 €), seguido por el grupo 2 (hierro oral, con 22 834 €), y el grupo 3 (placebo, con 23 682 €). La diferencia en costes viene determinada mayormente por las diferencias en estancias. El grupo 1 (hierro iv) tiene una estancia postoperatoria menor, (9.9, 13 y 13.1 días, para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente, Tabla 5-8), y podría ser motivada por el valor ligeramente más elevado de Hb de este grupo al alta de la planta (11.12, 11.06 y 11 g/dl, para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente, Tabla 5-15).

El consumo de hemoderivados es ligeramente menor en el grupo 1 (hierro iv) que en el grupo 2 (hierro oral) y el grupo 3 (placebo), el número de unidades por paciente es 1.5, 3 y 2, respectivamente, esta diferencia de consumo puede ser motivada por el valor de Hb algo más elevado en el grupo 1. Traducido en coste por paciente la diferencia es de 54 € menos para el grupo 1 que para el grupo 2, y 19 € menos para el grupo 1 que para el grupo 3.

#### **6.2.4.2. Efectividad**

Las diferencias en las cuatro variables que representan la efectividad (recuperación de Hb en cuatro momentos distintos del postoperatorio) entre los distintos grupos, son mínimas (Tabla 5-17). La variable que representa una mayor diferencia entre grupos es la que valora la recuperación desde salida del quirófano al mes tras el alta (0.4 g/dl más en el grupo 1 (hierro iv) que en el 2 (hierro oral) y 0.3 g/dl más en el grupo 1 (hierro iv) que en el 3 (placebo).

#### **6.2.4.3. Coste-efectividad**

Para el análisis coste-efectividad sólo se presenta el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) cuando éste tiene signo positivo (Tabla 5-21). Cuando una terapia A es más cara y tiene menor efectividad que la B, el RCEI tiene signo negativo y la terapia se dice que está “dominada”, y carece de utilidad presentar el RCEI.

En la Figura 5-7 se puede comprobar que las dos líneas que delimitan los límites superior e inferior del intervalo de confianza del 95% de los planos coste-efectividad (entre las cuales se encuentran situados el 95% de los pares coste-efectividad del muestreo Bootstrap), forman un ángulo entre ellas no mucho menor 180 grados, situándose en los cuadrantes 1 y 2 del plano (

Figura 4-1). Las posiciones de estos límites son debidas a la gran dispersión en las diferencias de efectividades entre los grupos, se puede comprobar que las nubes de puntos están alargadas horizontalmente. El situarse el centro de la nube de puntos en la parte superior del plano (cuadrantes 1 y 2), indica que el coste del grupo 1 es menor que el del 2. Las cuatro efectividades evaluadas no están muy decantadas hacia un grupo o hacia otro (la línea que define el RCEI cambia de cuadrante según la variable evaluada en la

Figura 5-7). Cuando se evalúa la efectividad con las variables que tienen como punto final el mes tras el alta, se puede comprobar una mayor efectividad del grupo 1 respecto al 2 (la línea del RCEI se inclina más hacia el segundo cuadrante, gráficas B y D de la Figura 5-7), en comparación con las variables que evalúan la recuperación de la Hb desde el estado basal (gráficas A y B de la Figura 5-7).

Al tener el grupo 1 el menor coste (aproximadamente 4.000 € menor que el grupo 2 y 5000 € menor que el grupo 3) y, no estando la efectividad claramente decantada hacia un grupo u otro, la elección entre los tres tratamientos debería de realizarse basándose en la terapia más económica, en este caso la del grupo 1 (hierro iv).

Los costes y las efectividades (recuperación de Hb) no son estadísticamente significativos entre los grupos de tratamiento (Tabla 5-14 y Tabla 5-17), esto ocurre para todos los enfoques, PP o ITT, y para los casos de imputación o no imputación de los valores “missing” de Hb. Como consecuencia, en los análisis coste-efectividad no se han obtenido resultados estadísticamente significativos, ya que se puede comprobar que las líneas que definen el intervalo de confianza en las gráficas de la Figura 5-7 están en cuadrantes diferentes (los casos representados gráficamente son los de mayor diferencia en costes entre los grupos).

#### **6.2.5. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD**

Se ha realizado la comparativa del caso base (enfoque PP e imputando los valores de Hb, “PP-IVM”) con los dos enfoques; 1) por ITT e imputando los valores “missing” de Hb (ITT-IVM) y 2) PP sin imputar los valores “missing” de Hb (PP-SIM). La elección de estos dos enfoques comparadores tiene por objeto evaluar el impacto en el análisis coste-efectividad de dos factores: 1) la elección del enfoque por ITT en lugar de PP y 2) el efecto que tiene la imputación de los valores “missing” de Hb (al compararlo con la no imputación de la Hb).

Los datos del análisis de sensibilidad se han realizado para las cuatro variables de efectividad (diferencia de Hb entre diferentes momentos del postoperatorio) y entre los mismos grupos (tablas Tabla 5-22 y ) que para el análisis del caso base. A pesar de ello, las gráficas que se han representado corresponden a la comparación entre los grupos 1 y 2, pues la mayor diferencia en costes tiene lugar entre estos grupos, y como se comentó

en el anterior apartado, la diferencia en costes es la que debería determinar mayormente el tratamiento de elección.

#### **6.2.5.1. Influencia de la imputación de los valores “missing” de Hb**

La influencia que tiene la imputación de los valores “missing” de Hb en los análisis coste-efectividad es, en general, pequeña, se observa que la efectividad entre los grupos 1 y 2 alcanza una diferencia máxima de -0.19 con el caso base, al imputarse la Hb (Tabla 5-24). Las diferencias de efectividades y costes entre ambos enfoques se deben a que al realizar el análisis sin imputar, hay que prescindir de todos los datos de Hb y costes de los pacientes que tienen algún valor “missing” de Hb (que representan un 14% en el enfoque PP). Hay pocos valores “missing” en el estado basal, a la salida del quirófano y al alta hospitalaria (1, 3 y 1 pacientes, respectivamente, ver Tabla 5-19), sin embargo existen muchos más “missing” al mes tras el alta (19 pacientes). La heterogeneidad del número de datos “missing” respecto al momento de pérdida del dato de Hb, hace que se trastoque la variable recuperación de Hb al no imputar los datos, pues al analizarse sin imputar se prescinde también de los pacientes que tienen todos datos de Hb a excepción del último. La imputación afecta de manera diferente a un grupo y a otro (la efectividad entre los grupos 1 y 2 alcanza una diferencia máxima de -0.39 con el caso base, al imputarse la Hb, Tabla 5-24). Esto es debido a que no hay exactamente el mismo número de “missing” en los grupos (al mes tras el alta hay 12 pacientes con “missing” en el grupo 3, comparado con los 19 entre los tres grupos). Esta diferencia entre grupos se atribuye a la pequeña N del ensayo.

#### **6.2.5.2. Influencia del enfoque empleado**

Al realizarse el análisis coste-efectividad por el enfoque ITT e imputando los valores “missing” de Hb (ITT-IVM), y al compararlo con el caso base, se encuentra principalmente, que el coste de los grupos pasa a ser muy similar en el enfoque ITT-IVM. En el caso base hay una mayor diferencia entre grupos y un coste menor por grupo. El incremento de coste en el enfoque ITT-IVM es debido a la incorporación de pacientes con estancias muy largas (y ajenas a la intervención evaluada). La pequeña diferencia de

coste entre los grupos se atribuye a la pequeña N del ensayo, en comparación con el número de pacientes con estancias muy largas (ver Figura 5-4).

### **6.3. Modelo de evaluación económica**

Gracias a la implementación del modelo podemos reducir el impacto de algunas de las limitaciones del ensayo clínico de referencia, fundamentalmente; la N pequeña, la heterogeneidad entre los grupos (en el ensayo resulta difícil poder discriminar cuando el período de estancia de cada paciente es atribuible a la recuperación de la anemia o a otros factores). Además, en el modelo se puede introducir como medida de efectividad los AVAC (años de vida ajustados por calidad), lo que permite comparar los resultados con los de otras intervenciones que pudieran implantarse a nivel hospitalario y decidir entre ellas.

#### **6.3.1. FUENTES DE DATOS EMPLEADAS**

Como fuente de datos principal para la realización del modelo se ha empleado el ensayo clínico de referencia. La elección del enfoque por ITT como fuente de datos, se basa en:

1. Contar con un mayor número de pacientes que por el enfoque PP, lo que resulta importante para que existan datos de la Hb de los pacientes en el mayor número de ramas del árbol.
2. Se ajusta más a la realidad clínica el enfoque por ITT que el enfoque PP.
3. Al emplearse los mismos datos de estancia en los tres grupos, no aparece el inconveniente en el que los pacientes con estancias muy largas, ajenas a la intervención evaluada podrían influir en el coste final de una intervención. La estancia de cada camino del árbol depende del nivel de Hb de cada una de las ramas.

A pesar de emplear el enfoque de ITT, el ensayo clínico de referencia tiene una N relativamente pequeña. Una de las consideraciones tomadas en el modelo ha sido asumir que la Hb tras el alta es dependiente solamente del valor de Hb postoperatoria en planta, pero independiente del de UVI. Con esta consideración se puede contar con un número mayor de pacientes en cada rama del período de alta.

Los valores de utilidad asociados a un nivel de Hb empleados han sido extraídos de un estudio realizado por el NICE británico (140), estos datos corresponden a pacientes oncológicos. Al realizar la valoración de la efectividad como la diferencia en AVACS (años ajustados por calidad de vida) entre dos alternativas (empleando diferencias de utilidades para obtenerlas), se considera independiente del problema de base de la población, que es diferente el del estudio del NICE al EC de referencia. El principal interés radica en las diferencias de utilidad entre niveles de Hb y no tanto en los valores absolutos de utilidad. Desde esa perspectiva, en el ensayo del NICE se pueden observar esas diferencias, aunque el problema clínico de fondo sea otro.

### **6.3.2. MODELO CONCEPTUAL**

#### **Horizonte temporal**

Como se comentó en material y métodos; “Para comparar equitativamente las intervenciones, se fija un horizonte temporal de 45 días. Se tomó este horizonte temporal porque era suficiente para representar el tiempo promedio de estancia postoperatoria en cualquiera de las intervenciones (aproximadamente 15 días) e incluir un periodo de alta de un mínimo de 30 días, equivalente al momento en que se realizó la última analítica del ensayo clínico.”

En el ensayo clínico, que es la fuente de datos para los valores de Hb, el nivel final de Hb (empleado en el cálculo de la Hb en el período de alta) se obtiene de la analítica realizada tras 30 días del alta hospitalaria. En el modelo, al fijarse un horizonte temporal de 45 días, se considera que los pacientes de cada rama tienen un período mínimo tras alta de 30 días. De esta manera, en los pacientes que tienen tiempos tras el alta mayores de 30 días se está subestimando el valor de Hb final de los mismos, teniendo en cuenta la tendencia general de la recuperación de la Hb. Esta subestimación de los niveles de Hb finales es mayor para los pacientes que tienen un valor de Hb más elevado, ya que estos pacientes tienen estancias menores en el modelo (y por ende un período tras el alta hasta la analítica final mayor).

No se fija un horizonte temporal mayor porque no se cuenta con datos de Hb posteriores a los 30 días tras el alta y no conocer la forma exacta de la evolución de la recuperación de la Hb. Si se aumentase el horizonte temporal más allá de los 45 días, se podría mantener la diferencia de valores de Hb entre grupos encontrados en la analítica tras el mes, al

menos durante un cierto período de tiempo. Si se cumpliera esta suposición, el grupo 1 (hierro iv), que tiene un valor de Hb más elevado al mes tras el alta (Figura 5-5), sería el más beneficiado de este nuevo horizonte temporal, resultando en una mayor efectividad del mismo.

### **Estimación de parámetros**

Una de las peculiaridades del ensayo clínico radica en que la estancia postoperatoria es función de múltiples factores, tanto relacionados con la cirugía, como complicaciones ajenas a la misma. Al no tener una gran N el ensayo clínico, todos estos factores no se compensan entre los grupos y se difumina el otro factor que afecta a la estancia y que es el parámetro principal a analizar; la recuperación de la anemia postoperatoria. Es por ello que para la estimación de la estancia, se emplean las estancias promedio de los tres grupos de intervención (datos del EC), esto se realiza tras suponer que la duración de la estancia es sólo función del nivel de Hb.

### **6.3.3. ANÁLISIS DETERMINÍSTICO**

En el análisis determinístico del modelo se encuentra una pequeña diferencia en costes entre las alternativas, siendo el hierro iv la de menor coste, seguido de no administrar hierro y en último lugar el hierro oral, (20 658 € vs 21 160 € vs 21 266 €, respectivamente, Tabla 5-26). Este resultado se obtiene a pesar de que el hierro oral no tiene coste en la actualidad para el HUC. La mayor efectividad del hierro iv coincide con los resultados del análisis coste-efectividad del caso base del ensayo clínico (enfoque PP e imputando los valores de Hb), si bien las diferencias de costes en el ensayo son mayores. Esta menor diferencia de coste entre grupos es atribuible a que en la EE del ensayo se emplearon los datos de estancias para cada uno de los grupos y en el modelo las estancias promedio.

Las diferencias en AVAC entre las intervenciones es mínima, la pequeña diferencia en Hb entre los grupos tiene como consecuencia obtener una pequeña diferencia en utilidad, y a su vez una pequeña diferencia en AVAC. Si se extendiese el horizonte temporal, se podría obtener una mayor diferencia en efectividad entre las alternativas, como se comentaba en el apartado de “Horizonte temporal”). La pequeña mayor efectividad del hierro iv frente a las otras alternativas coincide con los resultados de la EE del ensayo clínico.

En el modelo no se tiene en cuenta el estado basal de los pacientes, sino que el modelo valora el valor de Hb absoluto en las diferentes etapas, sin tener en cuenta el estado basal previo, esta podría ser una limitación si el valor basal de la Hb tuviese una gran influencia en la recuperación de los niveles de Hb.

Análogamente a lo comentado en el apartado 6.2.4.3, la diferencia en costes y efectividades entre los grupos podría ser mayor (así como obtener unos resultados estadísticamente significativos) si se incrementase la dosis de hierro iv administrada.

#### **6.3.4. ANÁLISIS PROBABILÍSTICO**

Los resultados del análisis probabilístico son muy similares al del determinístico (Tabla 5-27 probabilístico, y Tabla 5-26 determinístico), tanto en el incremento de coste ( $\Delta Coste$ ) como en el incremento de AVAC ( $\Delta AVAC$ ). Los intervalos de confianza (IC) tienen una gran amplitud, y se solapan los IC para cada uno de los grupos, lo que confirma la poca diferencia encontrada entre los tres grupos de tratamiento evaluados.

### **6.4. Análisis de impacto presupuestario**

Teniendo en cuenta el número de pacientes por año que son sometidos a cirugías con circulación extracorpórea en el Hospital Universitario de Canarias (280 pacientes) y basándose en los resultados del modelo económico implementado, el ahorro al cabo de un año, si se implantase el hierro iv como práctica clínica, sería de más de 141 000 €, al cabo de 5 años el ahorro superaría el medio millón de euros (Tabla 5-28). A nivel de la Comunidad Autónoma de Canarias (con unos 955 pacientes) los ahorros al año y a 5 años rondarían el medio millón de euros y los dos millones de euros, respectivamente (Tabla 5-29). Estos resultados representan un ahorro importante, tanto hospitalario, como a nivel autonómico. El impacto presupuestario se nutre de los datos resultantes del modelo, que no son estadísticamente significativos, por lo que sus resultados deben ser tomados con cautela.



## **6.5. Consideraciones sobre los resultados obtenidos**

Resumiendo y teniendo en cuenta los resultados del estudio de Johansson et al. (146), en el que se encuentra una tasa de recuperación de Hb mayor para un preparado de hierro iv de 1 g, hace pensar que la dosis administrada en nuestro ensayo (600 mg) haya podido ser insuficiente para obtener resultados estadísticamente significativos en cuanto a costes y recuperación de Hb tras la cirugía.

En los procesos de gestión de calidad actuales en los que está inmerso el Hospital Universitario de Canarias, donde se han marcado unos objetivos de estancia preoperatoria igual a 1 día, este ensayo no se hubiera podido realizar (estancia preoperatoria media de 8 días).

Teniendo en cuenta el ahorro que se ha observado en el tratamiento de hierro iv a pesar de la no significación estadística, tanto de la evaluación económica del ensayo como del modelo, este estudio puede sugerir continuar la línea de investigación con tratamiento de hierro iv a dosis de 1 g. el día antes de la cirugía.

## **7. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

En la evaluación económica del Ensayo Clínico se observa que para las variables Hb basal-mes, salida de quirófano-alta y salida de quirófano-mes, la terapia más coste-efectiva es la del hierro iv. La diferencia en costes es más importante que la diferencia en efectividad, y es principalmente por esto, por lo que se indicaría el hierro iv como la terapia de elección en la corrección de la anemia postoperatoria, aunque los resultados no son estadísticamente significativos.

No se ha encontrado ningún otro estudio evaluando el coste-efectividad del aporte de hierro para la mejora de la anemia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía. Por ello, la presente tesis realiza una aportación original a las evaluaciones económicas en el ámbito sanitario, no solamente en el campo de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, sino en la cirugía en general.

Los resultados del modelo de evaluación económica implementado complementan y refuerzan las conclusiones de la evaluación económica (EE) del ensayo. Como variable de efectividad se han empleado los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), una variable final ampliamente empleada en las EE, y que permite comparar esta intervención con otras en el ámbito sanitario. En el modelo, al igual que en la evaluación económica del Ensayo Clínico, se señala al hierro iv como la terapia más coste-efectiva. También se encuentra que la diferencia en costes es mayor que la de efectividades, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Tras la realización del estudio de impacto presupuestario (EIP), se puede considerar que la protocolización de la administración del hierro iv previa a la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea en el HUC o a nivel de la Comunidad Autónoma de Canarias, podría resultar en un ahorro al sistema sanitario. Para la toma de decisiones sobre una posible implementación de la intervención de hierro iv basada en el EIP, se debe tener en cuenta que los datos de los que se nutre el mismo es el modelo, y carecen de significación estadística.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Leichtle W, Mouawad SJ BN. Anemia and Transfusions in Surgical Patients: Current Concepts and Future Directions. *J Blood Disord Transfus.* 2012;01(S1).
2. Organisation WH. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. *WHO Global Database on Anaemia.* WHO Rep. 2005;51.
3. WHO. Iron deficiency anaemia. Assessment, Prevention and Control. *WORLD HEALTH ORGANIZATION.* Geneve; 2001.
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Regan M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2014;123(D):615–24.
5. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos S a., et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2007;116(5):471–9.
6. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Pavía J, Cuenca J, García-Erce J a. Perioperative intravenous iron: an upfront therapy for treating anaemia and reducing transfusion requirements. *Nutr Hosp.* 2012;27(6):1817–36.
7. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery : A multicenter cohort study. *Circulation.* 2008;117(4):478–84.
8. Khanna MP, Hébert PC, Fergusson D a. Review of the clinical practice literature on patient characteristics associated with perioperative allogeneic red blood cell transfusion. *Transfus Med Rev.* 2003;17(2):110–9.
9. Dong X, Mendes de Leon C, Artz A, Tang Y, Shah R, Evans D. A population-based study of hemoglobin, race, and mortality in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(8):873–8.
10. Smith JS, Whitelaw DM. Hemoglobin values in aged men. *Can Med Assoc J.*

1971;105(8):816–8 passim.

11. Price E a. Aging and erythropoiesis: Current state of knowledge. *Blood Cells, Mol Dis.* 2008;41(2):158–65.
12. Alizadehasli A, Golmohammadi Z, Panjavi L, Mahmoodmoradi S AR. The incidence of anaemia in adult patients with cardiovascular diseases in northwest Iran. *J Pak Med Assoc.* 2011;61(11):1091–5.
13. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2014;1–8.
14. Bisbe E, Castillo J, Sáez M, Santiveri X, Ruíz A MM. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for elective major orthopedic surgery. *Transfus Altern Transfus Med.* 2008;10(4):166–73.
15. Muñoz M, Ariza D, Gómez-Ramírez S, Hernández P, García-Erce J a., Leal-Noval SR. Preoperative anemia in elective cardiac surgery: Prevalence, risk factors, and influence on postoperative outcome. *Transfus Altern Transfus Med.* 2010;11(2):47–56.
16. Roy CN, Andrews NC. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanisms and modifiers. *Hum Mol Genet.* 2001;10(20):2181–6.
17. Wessling-Resnick M. Iron Homeostasis and the Inflammatory Response. *Annu Rev Nutr.* 2010;30(44):105–22.
18. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* Elsevier B.V.; 2012;1823(9):1434–43.
19. Gardner TJ. To transfuse or not to transfuse. *Circulation.* 2007;116(5):458–60.
20. Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2008;74(10):1237–40.
21. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1164–72.

22. Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: Expression and regulation. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* Elsevier B.V.; 2012;1823(9):1426–33.
23. Leggett BA, Brfown NN, Briant J, Duplock L, Powell LW HJ. Factors Affecting the Concentrations of Ferritin in Serum in a Healthy Australian Population. *Clin Chem.* 1990;36(7):1350–5.
24. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood.* 2000;96(3):823–33.
25. Weis G. Iron and anemia of chronic disease. *Kidney Int.* 1999;55:S12–7.
26. Hedenus M, Karlsson T, Ludwig H, Rzychon B, Felder M, Roubert B, et al. Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing chemotherapy. *Med Oncol.* 2014;31(12):1–6.
27. Susantitaphong P, Alqahtani F, Jaber BL. Efficacy and safety of intravenous iron therapy for functional iron deficiency anemia in hemodialysis patients: A meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;39(2):130–41.
28. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord.* BioMed Central Ltd; 2011;11(1):4.
29. Wallis JP, Wells a. W, Whitehead S, Brewster N. Recovery from post-operative anaemia. *Transfus Med.* 2005;15(5):413–8.
30. Hoppe M, Lönnerdal B, Hossain B, Olsson S, Nilsson F, Lundberg PA, et al. Hepcidin, interleukin-6 and hematological iron markers in males before and after heart surgery. *J Nutr Biochem.* Elsevier Inc.; 2009;20(1):11–6.
31. Solis J V, Portero JL, Diaz J, Garcia R, Ligeró JM, Vazquez E, et al. Iron deficiency in the acute-phase reaction after open aortic surgery. *Vasc Endovascular Surg.* 2015;40(5):392–8.
32. Beris P, Muñoz M, García-Erce J a., Thomas D, Maniatis A, Van Der Linden P. Perioperative anaemia management: Consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2008;100(5):599–604.

33. Madrazo-González Z, García-Barrasa A, Rodríguez Lorenzo L R-RA. Hierro intravenoso. *Cir Esp.* 2009;86(4):196–203.
34. Madrazo-González Z, García-Barrasa A R-RA. Anemia, hierro, transfusión y alternativas terapéuticas. Revisión desde una perspectiva quirúrgica. *Cir Esp.* 2010;88(6):358–68.
35. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood.* 1994;84(6):1697–702.
36. Muñoz-Gómez M, Campos-Garríguez A, García-Erce JA R-RG. Fisiopatología del metabolismo del hierro : implicaciones diagnósticas y terapéuticas. 2005;25:9–19.
37. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* 2013;27(1):41–53.
38. Kelley LL, Koury MJ, Bondurant MC, Koury ST, Sawyer ST, Wickrema A. Survival or death of individual proerythroblasts results from differing erythropoietin sensitivities: a mechanism for controlled rates of erythrocyte production. *Blood.* 1993;82(8):2340–52.
39. Minegishi N, Minegishi M, Tsuchiya S, Fujie H, Nagais T, Hayashis N, et al. Erythropoietin-dependent Induction of Hemoglobin Synthesis in. 1994;27700–4.
40. Wang W, Knovich M, Coffman L. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys ....* 2010;1800(8):760–9.
41. Sharp P, Srai S-K. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J Gastroenterol.* 2007;13(35):4716–24.
42. Pasricha S-RS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 2010;193(9):525–32.
43. West AR OP. Mechanisms of heme iron absorption: Current questions and controversies. *World J Gastroenterol.* 2008;14(26):4101–10.
44. Ajioka RS, Phillips JD, Kushner JP. Biosynthesis of heme in mammals. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2006;1763(7):723–36.
45. Malik Zvi, Berkovitch-Luria G, Nudelman A RA. ALA Induced Heme Synthesis:



Fine Tuning Mechanisms of PBG Deaminase and ALA Dehydratase. *J Hematol Thromboembolic Dis.* 2014;02(02):1–5.

46. Moritz KM, Lim GB WE. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am J Physiol.* 1997;273(42):R1829–44.
47. Kaushnsky K KT. Hematopoietic agents: growth factors, minerals, and vitamins. 12th ed. Brunton LL, Chabner BA KB, editor. New York: McGraw-Hill; 2011. 1067-99 p.
48. Flórez J. Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético. 5th ed. Flórez J, Armijo JA MA, editor. *Farmacología Humana.* Barcelona: Elsevier-Masson; 2008. 919-30 p.
49. Beris P, Maniatis A. Role of Intravenous Iron Therapy in Anemia Management: State of the Art. *Semin Hematol.* 2006;43(SUPPL. 6):1–2.
50. Sutton PM, Cresswell T, Livesey JP, Speed K, Bagga T. Treatment of anaemia after joint replacement. A double-blind, randomised, controlled trial of ferrous sulphate versus placebo. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(1):31–3.
51. Lau KKW, Utukuri MM, Ramachandran M, Jones DH a. Iron supplementation for postoperative anaemia following major paediatric orthopaedic surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(1):44–6.
52. Elhenawy AM, Meyer SR, Bagshaw SM, MacArthur RG CL. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: study protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015;4(1):1–8.
53. Hogan M, Klein A a, Richards T. The impact of anaemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;1–9.
54. García-Erce JA, Cantanhede G, Cuenca J, Herrera A. Perioperative iron administration as an alternative to blood transfusion in major surgery. *Transfus Altern Transfus Med.* 2012;12(3-4):157–63.
55. Cortés-Berdonces M, García Martín A, León Sanz M. Anemia del paciente crítico y quirúrgico: tratamiento con hierro intravenoso. *Nutr Hosp.* 2012;27(1):7–12.
56. Altman DG, Bland J. Treatment allocation in controlled trials: why randomise?

- BMJ. 2004;317(7458):1468.
57. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ Br Med J*. BMJ Group; 1995;310(6987):1122–6.
  58. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1993 Dec 1;270(21):2598–601.
  59. Gol-Freixa JM, del Llano Señarís JE. [The phenomenon of “evidence-based medicine”]. *Med Clin (Barc)*. 1999 Jan;112 Suppl:3–8.
  60. Rodríguez GM, Mejía S. Medicina basada en la evidencia: Aportes a la práctica médica actual y dificultades para su implementación. *Rev Med Hered*. 2009;20(2):103–9.
  61. Conde Olasagasti JL. Evaluación de tecnologías médicas basada en la evidencia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 1998. p. 1–14.
  62. González Viejo MA, Condón Huerta MJ. Evaluación de tecnologías médicas como parte de la Medicina Basada en la Evidencia. *Rehabil*. 2001;(3):23–8.
  63. Donaldson C. Evidence-based Health Economics: From effectiveness to efficiency in systematic review. Cam Donaldson, Miranda Mugford LV, editor. Aberdeen: BMJ Books; 2002.
  64. Maynard A. Cost effectiveness and equity are ignored. *BMJ Br Med J*. 1996;313:1996.
  65. Jovell AJ, Aymerich M. Evidencia científica y toma de decisiones en sanidad. Dirección Científica de la Acadé,ia de las Ciencies Mèdiques de Catalunya i de Balears; 1999.
  66. Armitage P. Interim analysis in clinical trials. *Stat Med*. 1991 Jun;10(6):925–37.
  67. Meinert CL. Chap 20. Interim analysis for treatment monitoring. *ClinicalTrials: Design, Conduct and Analysis*. New York: Oxford University Press; 1986. p. 208–16.
  68. Bagiella E, Heitjan DF. Predicting analysis times in randomized clinical trials.

Stat Med. 2001 Jul 30;20(14):2055–63.

69. Newell DJ. Intention-to-treat analysis: implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol*. 1992 Oct;21(5):837–41.
70. Sáenz Campos D, Bayés MC, Martín S, Barbanoj MJ. El ensayo clínico: investigación experimental, fases de investigación clínica y diseño experimental: I parte. *Rev costarric cienc méd*. 1995;16(4):49–58.
71. Meseguer Guaita F. Atención sanitaria basada en la evidencia: su aplicación a la práctica clínica. Cap. 11. In: Evidencia G de ASB en la, editor. *Atención sanitaria basada en la evidencia: su aplicación a la práctica clínica*. Consejería de Sanidad de la región de Murcia; 2007.
72. Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):688–96.
73. Brotons C, Permanyer G. Metaanálisis , megaensayos y práctica clínica en cardiología. 2015;840–50.
74. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997;126(5):376–80.
75. Glass G V. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research'. *Educ Res*. 1976;5(10):3–8.
76. Egger M, Smith GD, Phillips a N. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ*. 1997;315(7121):1533–7.
77. Gisbert J, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis? *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27(3):129–49.
78. Duque Gonzalez B, García Pérez L, Hernández Díaz F, López Bastida J, Mahtani Chugani V, Perestelo Pérez L, et al. Introducción a la metodología de investigación en evaluación de tecnologías sanitarias. Servicio Canario de la Salud C de S del G de C, editor. 2010. 170 p.
79. Soto Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué? *Medifam*. 2001;11:147–55.

80. Zarate V. Evaluaciones económicas en salud : Conceptos básicos y clasificación  
Economic evaluations in healthcare : Basic concepts and classification. *Rev Med Chile*. 2010;138(Supl 2):93–7.
81. OSTEBA. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Guía de Evaluación económica en el sector sanitario. Vitoria-Gasteiz: Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Dirección de Planificación y Evaluación Sanitaria.; 1999. p. 1–117.
82. Drummond MF. Methods for the economic evaluation of healthcare programs. Cap. 2. Methods for the economic evaluation of healthcare programs. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.
83. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154–70.
84. Prieto L, Sacristan J a, Pinto JL, Badia X, Antonanzas F, del Llano J. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin*. 2004;122(11):423–9.
85. Palmer S, Raftery J. Economics notes: Opportunity cost. *BMJ*. 1999 Jun 5;318(7197):1551–2.
86. Iñesta García A. Sobre medicamentos y farmacoeconomía. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III; 2011.
87. Muennig P. Cost-effectiveness analysis in health. A practical approach. Cap. 4. 2nd ed. Jossey-Bass; 2008.
88. Puig-Junoy J, Ortún-Rubio V, Pinto-Prades JL. Los costes en la evaluación económica. *Atención Primaria*. 2001;27.
89. Barrera M. Introducción a la farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos. Revisión;FE; 2012.
90. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Standardisation of costs: the Dutch Manual for Costing in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2002 Jan;20(7):443–54.
91. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: The QALY and utilities. *Br Med Bull*. 2010;96(1):5–21.

92. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:740–3.
93. Drummond MF. *Methods for the economic evaluation of healthcare programs*. Cap. 5. *Methods for the economic evaluation of healthcare programs*. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.
94. Sculpher M. Clinical Trials Provide Essential Evidence, but Rarely Offer a Vehicle for Cost-Effectiveness Analysis. *Value Heal*. Elsevier; 2015;18(2):141–2.
95. Ramsey S, Willke R, Briggs A, Brown R, Buxton M, Chawla A, et al. Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Heal*. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); 2005;8(5):521–33.
96. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, et al. Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials II—An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Heal*. Elsevier; 2015;18(2):161–72.
97. Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. *Economic Evaluation in Clinical Trials*. Oxford University Press; 2007.
98. Rubio-Terrés C, Sacristán J a, Badia X, Cobo E, García Alonso F. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(15):578–83.
99. Valladares A, González de Dios J, Sacristán JA. Evaluación Económica en Medicina (II): Métodos de evaluación económica y manejo de la incertidumbre asociada. *Evid Pediatr*. 2009;5(88).
100. Rodríguez Barrios J-M. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farm Hosp*. 2004;28(4):231–42.
101. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-7. *Value Heal [Internet]*. Elsevier Inc.; 2012;15(6):843–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.012>
102. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ [Internet]*. 2006 Dec [cited 2015

Sep 26];15(12):1295–310. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/hec.1148>

103. Drummond MF. Methods for the economic evaluation of healthcare programs. Cap. 9. Methods for the economic evaluation of healthcare programs. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.
104. Moreno a, Vargas E, Soto J, Rejas J. Análisis coste-efectividad del empleo de celecoxib en el tratamiento de la artrosis. Gac Sanit [Internet]. 2003 Jan 1;17(1):27–36. Available from: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=13043420>
105. Donlo IC, Contreras DS, Manuel J, Barrios R, Mizrahi L, Castell C, et al. Análisis coste-utilidad de las bombas de insulina frente a múltiples dosis diarias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en España. 2006;679–95.
106. Mercader Cuesta J, Rodríguez Barrios JM, Caro J, Ward A. IMPACTO ECONÓMICO Y SANITARIO DEL TRATAMIENTO DE LA BRADICARDIA CON MARCAPASOS BICAMERAL VS. MONOCAMERA. Rev Española Econ la Salud. 2007;6(5):294–302.
107. Puig Junoy J, Oliva Moreno J, Trapero Bertran M, Abellán Perpiñán JM, Brosa Riestra M. Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CATSALUT. 2014.
108. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Value Health. 2003;6(1):9–17.
109. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. PharmacoEconomics Spanish Res Artic. 2013;2(2):65–78.
110. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health. Jan;17(1):5–14.
111. Rivera López-Tello AJ, García López JL, E del LSJ. La evaluación de las tecnologías sanitarias en cinco países europeos: aprendiendo unos de otros. Fundación . 2013.

112. Pérez Cañellas E. Las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en España. Análisis de actividad y situación actual. 2011.
113. Creado el Consejo de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud [Internet]. [cited 2015 Apr 6]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3023>
114. Costi, M; González-de-Dios, J; Sacristán J a. Evaluación económica en medicina (III): revisión de las directrices para la realización de evaluaciones económicas. Instrumentos de valoración de la calidad metodológica. Evidencias en Pediatría. 2010;6(Iii):20.
115. Sacristán J a., Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanit. 2002;16(4):334–43.
116. Sacristán JA, Rovira J, Ortún V, García-Alonso F, Prieto L, Antoñanzas F. Utilización de las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc). 2004;122(20):789–95.
117. Muñoz M, Leal-Noval R, García-Erce JA. Intravenous Iron in Cardiac Surgery. Semin Hematol. 2006;43(SUPPL. 6):39–42.
118. Muñoz M, García-Erce JA, Cuenca J, Bisbe E, Naveira E. On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. Blood Transfus. 2012;10(1):8–22.
119. Farre N, Cladellas M, Gomez M, Molina L, Cabero P. Treating anemia prior to cardiac surgery reduces in-hospital mortality and complications. Eur Heart J. 2011;32(Supplement 1):1–312.
120. Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke A a., Rahe-Meyer N, Tanaka K a. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. Elsevier; 2013;27(4 SUPPL.):S20–34.
121. Silva CMP, Filho RK, Sundin MR, Lea WC. Transfusion Requirements After Cardiac Surgery. 2013;304(14):1559–67.
122. Silva PG, Ikeoka DT, Fernandes V a, Lasta NS, Silva DP, Okada MY, et al. Implementation of an institutional protocol for rational use of blood products and its impact on postoperative of coronary artery bypass graft surgery. Einstein.

2013;11(3):310–6.

123. Soto Álvarez J. Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos : principios y prácticas. *Med Clin*. 2003;120(6):227–35.
124. Gorokhova SG, Ryazhenov VV, Emchenko IV. Pharmacoeconomic Evaluation of Intravenous Ferric Carboxymaltose and Iron Sucrose in Correction of Preoperative Anaemia in Patients Undergoing Major Elective Surgery. *Value Heal. Elsevier*; 2013;16(7):A379–80.
125. Fragoulakis V, Kourlaba G, Goumenos D, Konstantoulakis M, Maniadakis N. Economic evaluation of intravenous iron treatments in the management of anemia patients in Greece. *Clin Outcomes Res*. 2012;4(1):127–34.
126. Navarro Mateu F, Martín García-Sancho JC. Atención sanitaria basada en la evidencia: su aplicación a la práctica clínica. Cap. 2. In: *Evidencia G de ASB en la*, editor. *Atención sanitaria basada en la evidencia: su aplicación a la práctica clínica*. Consejería de Sanidad de la región de Murcia; 2007.
127. Espino S, Figueroa D, Baptista H, Ramírez J. Medicina basada en evidencias: introducción. *Retos y Redes [Internet]*. 2008; Available from: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=27662>
128. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ [Internet]*. 2010 Jan 23 [cited 2014 Jul 10];340. Available from: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>
129. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for Reporting Randomized Controlled Trials in Journal and Conference Abstracts: Explanation and Elaboration. *PLoS Med [Internet]*. 2008 Jan 22 [cited 2015 Jul 5];5(1):e20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2211558&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
130. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet (London, England) [Internet]*. 2008 Jan 26 [cited 2015 Aug 16];371(9609):281–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221781>
131. Gobierno de Canarias. Boletín Oficial de Canarias num. 70 [Internet]. 2015 p. 8484–97. Available from: <https://sede.gobcan.es/cpji/boc>



132. Schlomer GL, Bauman S, Card N a. Best practices for missing data management in counseling psychology. *J Couns Psychol*. 2010;57(1):1–10.
133. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials. *London Eur Med ...* [Internet]. 2011;44(July 2010):1–12. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Guideline+on+Missing+Data+in+Confirmatory+Clinical+Trials#1>
134. Saunders J a., Morrow-Howell N, Spitznagel E, Dore P, Proctor EK, Pescarino R. Imputing Missing Data: A Comparison of Methods for Social Work Researchers. *Soc Work Res* [Internet]. 2006;30(1):19–31. Available from: <http://swr.oxfordjournals.org/content/30/1/19.short>
135. Council P on HMD in CTNR. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials | The National Academies Press [Internet]. 2010 [cited 2015 Jun 14]. 162 p. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/12955/the-prevention-and-treatment-of-missing-data-in-clinical-trials>
136. Pigott TD. A Review of Methods for Missing Data. *Educ Res Eval*. 2001;7(4):353–83.
137. Osborne JW. Dealing with Missing or Incomplete Data: Debunking the Myth of Emptiness. *Best Practices in Data Cleaning*. 2013. p. 105–38.
138. Campbell MK, Torgerson DJ. Bootstrapping: estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios. *QJM*. 1999;92:177–82.
139. Who. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2011. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Haemoglobin+concentrations+for+the+diagnosis+of+anaemia+and+assessment+of+severity#1>
140. Wilson J, Yao GL, Raftery J, Bohlius J, Brunskill S, Sandercock J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess*. 2007;11(13).
141. Nuijten MJC. Incorporation of statistical uncertainty in health economic modelling studies using second-order Monte Carlo simulations. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(12):759–69.

142. Briggs AH, Ades a E, Price MJ. Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: use of the Dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Making*. 2003;23(4):341–50.
143. Garrido-Martín P, Nassar-Mansur MI, de la Llana-Ducrós R, Virgos-Aller TM, Rodríguez Fortunez PM, Ávalos-Pinto R, et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Dec;15(6):1013–8.
144. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yazigi AG, Haddad F a., Hayek GM, et al. Postoperative Intravenous Iron Used Alone or in Combination with Low-Dose Erythropoietin Is Not Effective for Correction of Anemia after Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(1):59–63.
145. Karkouti K, McCluskey S a, Ghannam M, Salpeter M-J, Quirt I, Yau TM. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anaesth*. 2006;53(1):11–9.
146. Johansson PI, Rasmussen a. S, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-. *Vox Sang*. 2015;
147. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) - CEBM [Internet]. [cited 2015 Sep 29]. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
148. Comín-Colet Josep, Rubio-Rodríguez Carlos, Rubio-terre C, Gutzwiller FS, Anker SD. A Cost-effectiveness Analysis of Ferric Carboxymaltose in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2015;
149. Gutzwiller FS, Schwenkglenks M, Blank PR, Braunhofer PG, Mori C, Szucs TD, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: An analysis for the UK. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(7):782–90.
150. Wong G, Howard K, Hodson E, Irving M, Craig JC. An economic evaluation of intravenous versus oral iron supplementation in people on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):413–20.

151. The death of cost-minimization analysis? *Health Econ.* 2001;10:179–84.

## **9. ANEXOS**

## ANEXOS

### 9.1. ANEXO 1. Estrategia de búsqueda en la Revisión exhaustiva de la efectividad del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca

Las siguientes tablas (de la 9.1 a la 9.6) muestran la estrategia de búsqueda empleada en la Revisión exhaustiva de la efectividad del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca (Apdo. 5.1); la secuencia de las palabras clave empleadas y el número de hallazgos, en las diferentes bases de datos.

Tabla 9-1. Términos de búsqueda y hallazgos en Medline y PreMedline en Ovid (fecha: 19/04/2015).		
	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Hallazgos</b>
1	(surgery or surgical).mp.	1559874
2	(anemia or anaemia or anemic or anaemic).mp.	159525
3	iron deficiency.mp.	17178
4	iron deficient.mp.	2963
5	2 or 3 or 4	163445
6	oral iron.mp.	1751
7	intravenous iron.mp.	1441
8	intravenous ferric.mp.	56
9	ferrous.mp.	15641
10	6 or 7 or 8 or 9	18211
11	1 and 2 and 5 and 10	161
12	limit 11 to yr="2000 -Current"	116
13	limit 12 to english language	102
14	12	116
15	limit 14 to spanish	13
16	13 or 15	114

Tabla 9-2. Términos de búsqueda y hallazgos en Embase Session Results (fecha: 27-7-2015).		
	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Hallazgos</b>
#1	'thorax surgery'/mj	21203
#2	((cardiovascular OR 'cardio thoracic' OR thoracic OR cardiac) NEAR/2 (surgeon OR surgery OR surgical)):ab,ti	71457
#3	#1 OR #2	87111
#4	'iron deficiency anemia'/mj	10968
#5	(iron NEAR/2 (deficiency OR deficient)):ab,ti	22345
#6	'iron deficiency anaemia' OR ida:ab,ti	6304
#7	'anemia'/mj	34280
#8	anaemia OR anemia:ab,ti	151382
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	172726
#10	((intravenous OR oral) NEAR/2 (iron OR ferric)):ab,ti	4652
#11	'intravenous drug administration'/mj OR 'oral drug administration'/mj	8252
#12	#10 OR #11	12884
#13	#3 AND #9 AND #12	28
#14	#3 AND #9 AND #12 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	21

Tabla 9-3. Términos de búsqueda y hallazgos en SCI-EXPANDED. (Web of Science) (fecha: 27/7/2015).

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Hallazgos</b>
# 1	Tema: ('thorax surgery') OR Título: ('cardiovascular surgery' OR 'cardio thoracic surgery' OR 'thoracic surgery' OR 'cardiac surgery' OR 'cardiovascular Surgeon' OR 'cardio thoracic Surgeon' OR 'thoracic Surgeon' OR 'cardiac Surgeon' OR 'cardiovascular Surgical' OR 'cardio thoracic Surgical' OR 'thoracic Surgical' OR 'cardiac Surgical') <i>Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años</i>	27087
# 2	Tema: ('iron deficiency anemia' OR anemia) OR Título: ((iron NEAR/2 deficiency) OR (iron NEAR/2 deficient) OR 'iron deficiency anaemia' OR ida or anemia or anaemia) <i>Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años</i>	117626
# 3	Tema: ('intravenous drug administration' OR 'oral drug administration') OR Título: ((Intravenous NEAR/2 iron) OR (oral NEAR/2 iron) OR (Intravenous NEAR/2 ferric) OR (oral NEAR/2 ferric)) <i>Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años</i>	36880
# 4	(#3 AND #2 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish) <i>Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años</i>	5

Tabla 9-4. Términos de búsqueda y hallazgos en Scopus (fecha: 27/7/2015).

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Hallazgos</b>
#1	History Search TermsTITLE-ABS-KEY ('thorax surgery' OR 'cardiovascular surgery' OR 'cardio thoracic surgery' OR 'thoracic surgery' OR 'cardiac surgery' OR 'cardiovascular surgeon' OR 'cardio thoracic surgeon' OR 'thoracic surgeon' OR 'cardiac surgeon' OR 'cardiovascular surgical' OR 'cardio	2482
#2	History Search TermsTITLE-ABS-KEY ('iron deficiency anemia' OR anemia OR 'iron deficiency' OR 'iron deficient' OR 'iron deficiency anaemia' OR ida OR anemia OR anaemia)	29384
#3	History Search TermsTITLE-ABS-KEY ('intravenous drug administration' OR 'oral drug administration' OR 'intravenous iron' OR 'oral iron' OR 'intravenous ferric' OR 'oral ferric')	883
#4	#1 AND #2 AND #3	0
#5	#1 AND #3	0

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Hallazgos</b>
S1	(MM "Thoracic Surgery")	1547
S2	TI ( (cardiovascular OR 'cardio thoracic' OR thoracic OR cardiac) N2 (surgeon OR surgery OR surgical) ) OR AB ( (cardiovascular OR 'cardio thoracic' OR thoracic OR cardiac) N2 (surgeon OR surgery OR surgical) )	8206
S3	S1 OR S2	9324
S4	(MM "Anemia, Iron Deficiency")	1879
S5	(MM "Anemia")	4322
S6	TI ( ((iron N2 deficiency) OR (iron N2 deficient) OR 'iron deficiency anaemia' OR ida or anemia or anaemia) ) OR AB ( ((iron N2 deficiency) OR (iron N2 deficient) OR 'iron deficiency anaemia' OR ida or anemia or anaemia) )	11059
S7	S4 OR S5 OR S6	12794
S8	(MM "Administration, Intravenous")	1195
S9	(MM "Administration, Oral")	1309
S10	TI ( ((Intravenous N2 iron) OR (oral N2 iron) OR (Intravenous N2 ferric) OR (oral N2 ferric)) ) OR ( ((Intravenous N2 iron) OR (oral N2 iron) OR (Intravenous N2 ferric) OR (oral N2 ferric)) )	564
S11	S8 OR S9 OR S10	2947
S12	S3 AND S7 AND S11	1
S13	S12 <b>Limitadores</b> - Excluir registros MEDLINE	0

#1	MeSH descriptor: [Thoracic Surgery] this term only	178
#2	((cardiovascular or 'cardio thoracic' or thoracic or cardiac) near/2 (surgeon or surgery or surgical)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6664
#3	#1 or #2	6664
#4	MeSH descriptor: [Anemia, Iron-Deficiency] this term only	687
#5	(iron near/2 (deficiency or deficient)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1645
#6	'iron deficiency anaemia' or ida:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1490
#7	MeSH descriptor: [Anemia] this term only	1525
#8	anaemia or anemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9111
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	9456
#10	((intravenous or oral) near/2 (iron or ferric)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	980
#11	MeSH descriptor: [Drug Administration Routes] this term only	308
#12	MeSH descriptor: [Administration, Oral] this term only	19594
#13	#10 or #11 or #12	20684
#14	#3 and #9 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Others Reviews, Trials, Technology Assessments and Cochrane Groups	8



## 9.2. ANEXO 2. Estrategia de búsqueda en la Revisión sistemática de evaluaciones económicas del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca

Las siguientes tablas (de la 9.7 a la 9.10) muestran la estrategia de búsqueda empleada en la Revisión exhaustiva de la efectividad del hierro intravenoso y oral en el campo de la cirugía cardíaca (Apdo. 5.2); la secuencia de las palabras clave empleadas y el número de hallazgos, en las diferentes bases de datos.

Tabla 9-7. Términos de búsqueda y hallazgos en Medline y PreMedline (fecha: 24/07/2015).		
	Términos de búsqueda	Hallazgos
1	*Thoracic Surgery/	8444
2	((Cardiovascular or Cardio-Thoracic or Thoracic or Cardiac) adj2 (Surgeon or surgery or surgical)).tw.	45657
3	1 or 2	51890
4	*Anemia, Iron-Deficiency/	5267
5	(Iron adj2 (deficiency or deficient)).tw.	16796
6	(Iron deficiency anaemia or IDA).tw.	4499
7	*Anemia/	21644
8	(anaemia or anemia).tw.	111703
9	Or/ 4-8	125963
10	((Intravenous or oral) adj2 (iron or ferric)).tw.	3282
11	*Administration, Intravenous/	59
12	*Administration, Oral/	303
13	Or/ 8-10	3634
14	3 and 9 and 13	11
15	limit 14 to (english or spanish)	10
16	limit 15 to ("economics (best balance of sensitivity and specificity)" or "costs (best balance of sensitivity and specificity)")	1

Tabla 9-8. Términos de búsqueda y hallazgos en Embase Session Results (Filtro EE.EE, HIRU, Universidad McMaster) (fecha: 24/07/2015).

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Hallazgos</b>
#1	'thorax surgery'/mj	21203
#2	((cardiovascular OR 'cardio thoracic' OR thoracic OR cardiac) NEAR/2 (surgeon OR surgery OR surgical)):ab,ti	71457
#3	#1 OR #2	87111
#4	'iron deficiency anemia'/mj	10968
#5	(iron NEAR/2 (deficiency OR deficient)):ab,ti	22345
#6	'iron deficiency anaemia' OR ida:ab,ti	6304
#7	'anemia'/mj	34280
#8	anaemia OR anemia:ab,ti	151382
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	172726
#10	((intravenous OR oral) NEAR/2 (iron OR ferric)):ab,ti	4652
#11	'intravenous drug administration'/mj OR 'oral drug administration'/mj	8252
#12	#10 OR #11	12884
#13	#3 AND #9 AND #12	28
#14	cost OR 'costs and cost analysis' OR costs:it,ab,ti	674014
#15	#13 AND #14	3
#16	#13 AND #14 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	3

Tabla 9-9. Términos de búsqueda y hallazgos en EconLit (fecha: 27/07/2015).

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Hallazgos</b>
S1	TX 'thorax surgery' OR 'cardiovascular surgery' OR 'cardio thoracic surgery' OR 'thoracic surgery' OR 'cardiac surgery' OR 'cardiovascular Surgeon' OR 'cardio thoracic Surgeon' OR 'thoracic Surgeon' OR 'cardiac Surgeon' OR 'cardiovascular Surgical' OR 'cardio thoracic Surgical' OR 'thoracic Surgical' OR 'cardiac Surgical' )	50
S2	TX 'iron deficiency anemia' OR anemia OR 'iron deficiency' OR 'iron deficient' OR 'iron deficiency anaemia' OR ida or anemia or anaemia	2977
S3	TX 'intravenous drug administration' OR 'oral drug administration' OR 'Intravenous iron' OR 'oral iron' OR 'Intravenous ferric' OR 'oral ferric'	48
S4	S1 AND S2 AND S3	0

Tabla 9-10. Términos de búsqueda y hallazgos en Cochrane (fecha: 27/07/2015).		
	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Hallazgos</b>
#1	MeSH descriptor: [Thoracic Surgery] this term only	178
#2	((cardiovascular or 'cardio thoracic' or thoracic or cardiac) near/2 (surgeon or surgery or surgical)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6664
#3	#1 or #2	6664
#4	MeSH descriptor: [Anemia, Iron-Deficiency] this term only	687
#5	(iron near/2 (deficiency or deficient)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1645
#6	'iron deficiency anaemia' or ida:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1490
#7	MeSH descriptor: [Anemia] this term only	1525
#8	anaemia or anemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9111
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	9456
#10	((intravenous or oral) near/2 (iron or ferric)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	980
#11	MeSH descriptor: [Drug Administration Routes] this term only	308
#12	MeSH descriptor: [Administration, Oral] this term only	19594
#13	#10 or #11 or #12	20684
#14	#3 and #9 and #13 in Economic Evaluations	1