

Análisis de Costo-Efectividad de la Trombólisis con Alteplase en el Accidente Vascular Cerebral

Denizar Vianna Araújo^{1,3}, Vanessa Teich², Roberta Benitez Freitas Passos², Sheila Cristina Ouriques Martins^{3,4}

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ¹; MedInsight - Decisions in Health Care², Rio de Janeiro, RJ; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) - CNPq³; Hospital de Clínicas de Porto Alegre⁴, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumen

Fundamento: Accidente Vascular Cerebral (AVC) es la principal causa de óbito en el Brasil y poca información está disponible sobre el costo del tratamiento.

Objetivo: Elaborar análisis de costo-efectividad de la trombólisis en el AVC, hasta tres horas después del comienzo de los síntomas, comparando el tratamiento con alteplase *versus* conservador, bajo la perspectiva del Sistema Único de Salud (SUS).

Métodos: Modelo de análisis de decisión fue desarrollado para comparar los dos tratamientos. Ciclos fueron considerados, durante los cuales pacientes podrían transitar entre cinco niveles de incapacidad post-AVC, basados en la escala modificada de Rankin. La probabilidad de presentar hemorragia intracerebral en el primer año fue obtenida del ensayo NINDS. Para los años subsecuentes, ciclos de un año fueron considerados, para contabilizar la mortalidad de los pacientes. El desenlace fue expresado en Años de Vida Ajustados por la Calidad (QALY). Tanto los costos directos como los indirectos fueron considerados en el análisis. Costos y desenlace fueron descontados 5% al año.

Resultados: En el primer año, la ganancia de QALY fue de 0,06 para ambos géneros, con un costo incremental de R\$ 2.558 para hombres y de R\$ 2.312 para mujeres. La razón de costo-efectividad incremental en un año fue de R\$ 40.539 / QALY (USD 28,956) para hombres y R\$ 36.640 / QALY (USD 26,171) para mujeres. Después del segundo año, el tratamiento con alteplase redujo el costo del tratamiento (índice de Paridad del Poder de Compra US\$ 1 = R\$ 1,4).

Conclusión: Terapia trombolítica con alteplase en las primeras tres horas después del AVC es costo-efectiva en el escenario del Sistema Único de Salud. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(1) : 12-20)

Palabras clave: Costos de cuidados de la salud, accidente cerebral vascular, activador de plasminógeno tisular.

Introducción

El Accidente Vascular Cerebral (AVC) se sitúa entre las principales causas de óbito de la población adulta brasileña, con variación entre la primera y la tercera posición, según el año y el estado de la Federación¹. La mortalidad es apenas una de las medidas de salud pública del impacto del AVC, siendo otra igualmente importante la secuela y, consecuentemente a improductividad, pérdida de calidad de vida y jubilación precoz del individuo. Se estima que 85% de los accidentes vasculares cerebrales sean de origen isquémico y 15% de origen hemorrágico².

La mortalidad del AVC isquémico en los primeros 30 días es de aproximadamente 10%, relacionada especialmente a la secuela neurológica³, pudiendo llegar a 40% en el final del primer año. Entre los pacientes que sobreviven a la fase

aguda del AVC, la mayoría presenta déficit neurológico que necesita rehabilitación⁴. Cerca de 70% de esos no retornarán a sus actividades laborales y 30% van a precisar auxilio para caminar.

Investigación epidemiológico realizada en el Sistema Único de Salud (SUS)⁵, con pacientes afectados por AVC, en edad productiva (20 a 59 años), demostró que cerca de 80% referían algún tipo de incapacidad funcional persistente después del primer episodio. Después del AVC, 70% de los pacientes quedaron desempleados o fueron jubilados precozmente.

Hasta las últimas décadas, el desenlace del AVC isquémico era determinado por la evolución natural y medidas de apoyo. En junio de 1996, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) para tratamiento del AVC en la fase aguda.

En el AVC isquémico, la probabilidad de que el tejido afectado progrese a necrosis depende tanto del flujo sanguíneo cerebral residual en la región afectada como de la duración de la isquemia⁶. El principal objetivo de los trombolíticos es la restitución precoz del flujo sanguíneo en el área afectada, con consecuente reducción de la isquemia y limitación de la lesión neurológica⁷.

Correspondencia: Denizar Vianna Araújo •

Avenida Visconde de Albuquerque 1400/501 - Leblon - 22450-000 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: denizar@cardiol.br, denizarvianna@medinsight.com

Artículo recibido el 10/06/09; revisado recibido el 23/12/09; aceptado el 03/03/10.

El objetivo de este estudio fue elaborar análisis de costo-efectividad de la trombólisis en el AVC, hasta tres horas después del comienzo de los síntomas, comparando la estrategia de tratamiento con rt-PA *versus* tratamiento conservador, bajo la perspectiva del SUS.

Métodos

La primer etapa del estudio consistió en la realización de revisión y análisis crítico de la literatura. La revisión fue realizada por medio de búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Cochrane y LILACS, de todos los estudios publicados en portugués, inglés o español, que evaluaron el uso del rt-PA en el AVC isquémico, en los últimos 10 años, hasta mayo de 2008. Los criterios de inclusión fueron: tipo de estudio (ensayos clínicos randomizados, estudios de revisión, revisiones sistemáticas y meta-análisis) y la población del estudio (individuos mayores de 18 años con AVC isquémico). Los estudios fueron limitados a humanos. Las principales palabras-clave utilizadas en la búsqueda fueron: alteplase, rt-PA, stroke, efficacy. A partir de los estudios encontrados, sus referencias fueron analizadas para localización de nuevas publicaciones de interés. La búsqueda seleccionó, en un primer momento, artículos según el título y/o resumen, siendo, a seguir, realizada la lectura y análisis crítico del artículo completo en caso de que sea relevante para el objetivo del estudio.

En la búsqueda inicial fueron encontrados 67 artículos. De esos, 28 llenaban los criterios de inclusión. Dieciséis estudios eran de revisión. Diez artículos relataban resultados de ensayos clínicos controlados. Fue encontrada una revisión sistemática de la Cochrane⁸ sobre el uso de trombolíticos en general, incluyendo el rt-PA. Un resumen de esa revisión fue publicado en la revista *Lancet* en 1997⁹; con todo, en 2003 esa revisión sufrió alteraciones, estando, por lo tanto, más actualizada.

Fueron realizados cuatro ensayos clínicos doble-ciegos randomizados para evaluación de la eficacia y seguridad del uso de rt-PA en AVC isquémico: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) trial*¹⁰, el primero y el segundo *European co-operative Acute Stroke Studies (ECASS I*¹¹ e *ECASSII*¹²) y *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) Study*¹³.

La Cochrane Collaboration realizó revisión sistemática, cuya última gran actualización fue hecha en marzo de 2003, para evaluar la eficacia y seguridad de los agentes trombolíticos, en general, en el AVC isquémico. Fueron evaluados 18 ensayos clínicos, en un total de 5.727 pacientes, testeando la urokinasa, estreptoquinasa, activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) o pro-urquinasa recombinante. Aproximadamente mitad de los datos se refería al rt-PA.

La tabla 1 muestra los resultados de los ensayos clínicos y del meta-análisis que evaluaron la eficacia del rt-PA.

Perspectiva del análisis

Las estimativas de utilización de recursos y valoración fueron orientadas por la perspectiva del Sistema Único de Salud.

Población-destinatario

Fueron analizados dos grupos de pacientes, encima de 18 años, de ambos sexos: el primero tratado con rt-PA y el segundo apenas con tratamiento conservador. Fueron analizados solamente pacientes tratados con hasta tres horas desde el inicio de los síntomas de AVC.

Diseño del modelo

El tipo de análisis seleccionado fue el análisis de costo-efectividad, más específicamente el llamado análisis de costo-utilidad (*utility*), una vez que el modelo comparó los costos directos e indirectos envueltos en el tratamiento y *follow-up* de pacientes con AVC y el desenlace en salud en términos de Años de Vida Ajustados por la Calidad (QALY).

Para la estimativa de los costos y desenlaces de los tratamientos, fue elaborado un modelo de Markov que simuló el tratamiento del AVC en la fase aguda y la transición de los pacientes entre los diferentes niveles de gravedad de las secuelas post-AVC, caracterizados por diferentes estados de Markov. En el análisis, fueron comparadas las dos estrategias de tratamiento consideradas en el estudio NINDS¹⁰: uso del rt-PA y placebo, en ese caso considerado como tratamiento conservador.

La estructura utilizada en el modelo se encuentra esquematizada en la figura 1.

En este estudio los pacientes entraron al modelo después de un evento de accidente vascular cerebral isquémico. Al entrar al modelo, se considera que el paciente recibe tratamiento con rt-PA o tratamiento conservador. Durante el tratamiento, el paciente puede experimentar un evento de hemorragia intracerebral.

Después del tratamiento del AVC, los pacientes pasan a diferentes estados de salud, en función del grado de secuelas consecuencia del AVC. En el primer año, fueron considerados ciclos de tres meses, al final de los cuales el estado del paciente es reevaluado y clasificado de acuerdo con la escala modificada de Rankin. Los posibles estados de los pacientes serían: R0 (sin síntomas), R1 (sin incapacidad significativa), R2 (incapacidad mínima), R3 (incapacidad moderada), R4 (incapacidad moderada a grave), R5 (incapacidad grave) o muerte.

Después del primer año, pasan a ser considerados ciclos de un año, después de los cuales los pacientes se mantienen en el estado en que se encontraban al final del primer año o pasan al estado muerte.

Desenlaces considerados

El desenlace de salud considerado fue "Años de Vida Ajustados por la Calidad (QALY)". Ese desenlace valora la incapacidad decurrente de las secuelas que compromete la calidad de vida de los pacientes post-AVC. En virtud de la ausencia de estimativas brasileñas de *utility* para pacientes post-AVC, se optó por adoptar los valores de *utility* de la revisión sistemática elaborada por Post et al¹⁴. Esos autores seleccionaron 23 artículos que medían *utilities* para los estados de salud post-AVC. Pacientes de riesgo para AVC relataron *utilities*, con el método *time trade-off*, de 0,26 (límite inferior

Tabla 1 - Revisión de los principales estudios que evaluaron la eficacia del rt-PA comparada al placebo, en el tratamiento del AVC isquémico

Estudio	Dosis de rt-PA	Intervalo entre inicio de los síntomas y tratamiento	Desenlaces	Complicaciones hemorrágicas	Mortalidad al final del estudio
ECASS I Ensayo Clínico Fase III ¹¹	Dosis de rt-PA 1.1 mg/kg. (Máximo 100 MG)	6 horas	Primarios (90 días): BI: IT p=0.99; PP=0.16. RMS: IT p=0.41; PP=0.035. Secundarios: SSS (90 días): IT p=0.54; PP p=0.03. BI+RMS(90 días): IT e PP p <0.001; NIHSS(24h): IT p=0.02; PP=0.004. NIHSS(90 días): IT=0.1; PP p= 0.01. Tiempo de internación: IT p=0.002; PP p= 0.004 Mortalidad (30 días): IT p=0.08; PP p=0.36.	Infarto hemorrágico: IT: rt-PA= 23.0%; placebo= 30.3% PP: rt-PA= 24.3%; placebo= 29.9% Hemorragia Intraparenquimatosa: IT: rt-PA= 19.8%; placebo= 6.5% PP: rt-PA= 19.4%; placebo= 6.8%	IT: rt-PA= 22.4%; placebo= 15.8%; p= 0.04 PP: rt-PA= 19.4%; placebo= 14.8%; p= 0.17
NINDS trial Ensayo Clínico Fase III ¹⁰	0.9 mg/kg (Máximo 90 mg)	3 horas	Parte A (24h): recuperación completa del déficit neurológico o mejoría ≥ 4 NIHSS: p = 0.2 Parte B (3 meses): BI=95-100, NIHSS e RMS < 1, GOS=1: OR=1.7 (IC 95%1.2-2.6); p= 0.008	Hemorragia asintomática en las 1as 36h: semejante en los 2 grupos Hemorragia sintomática en las 1as 36h: rt-PA=6.4% placebo=0.6% p<0.001	rt-PA=17% placebo=21% p=0.30
ECASS II; Ensayo Clínico Fase II ¹²	0.9 mg/kg (Máximo 90 mg)	6 horas	Primario: RMS 0-1 rt-PA=40.3%; placebo=36.6%; p=0.277 Análisis post-hoc (RMS 0-2): rt-PA=54.3%; placebo=46.0%. Secundarios: NIHSS (30 días); BI+RMS;BI(90 días); SSS(90 días); SF-36 (90 días); tiempo de internación. El único desenlace secundario con diferencia significativa entre los grupos fue NIHSS (p=0.023).	Infarto hemorrágico: p= NS ^a Hemorragia Intraparenquimatosa: rt-PA: 11.8% Placebo: 3.1%	rt-PA= 10.5%; placebo=10.7%; p=NS ^a
ATLANTIS; Ensayo Clínico Fase III ¹³	0.9 mg/kg (Máximo 90 mg)	3-5 horas	Primario: NIHSS < 1 (90 días): IT rt-PA=34.5%; placebo=34.0%; p=0.89 PP rt-PA=34%; placebo=32%; p=0.65 Secundarios (30 e 90 días): BI>95: p=NS ^a RMS=0-1: p=NS ^a GOS=1: p=NS ^a	Hemorragia sintomática: PP: rt-PA= 7.0%; placebo=1.1%; p<0.001 Hemorragia asintomática: PP: rt-PA= 11.4%; placebo=4.7%; p=0.004	PP : rt-PA= 11.0%; placebo= 6.9%; p=0.09
Meta-análisis Cochrane ⁸	--	--	Muerte y dependencia: OR=0.80 (IC95% 0.69-0.93; p= 0.003)	Hemorragias intracraneanas: OR=3.4; IC95% 1.48-7.84	OR=1.17; IC95% 0.95-1.45

^a - no significativo; IT - análisis por intención de tratamiento; PP - análisis por protocolo; OR - razón de posibilidades; IC - intervalo de confianza.

de 0,11 y límite superior de 0,39) y 0,55 (límite inferior de 0,39 y límite superior de 0,75) para AVC de mayor gravedad (*major stroke* - Escala de Rankin de 4 a 5) y AVC de menor gravedad (*minor stroke* - Escala de Rankin de 2 a 3), respectivamente. Para Escala de Rankin de 0 a 1 se adoptó el valor de 0,75.

Los desenlaces económicos contemplados fueron “costos directos e indirectos”. Costos directos se refieren a los recursos utilizados directamente para el tratamiento del paciente, como costos de medicamentos, internación hospitalaria y tratamientos de rehabilitación. Estos costos fueron recogidos

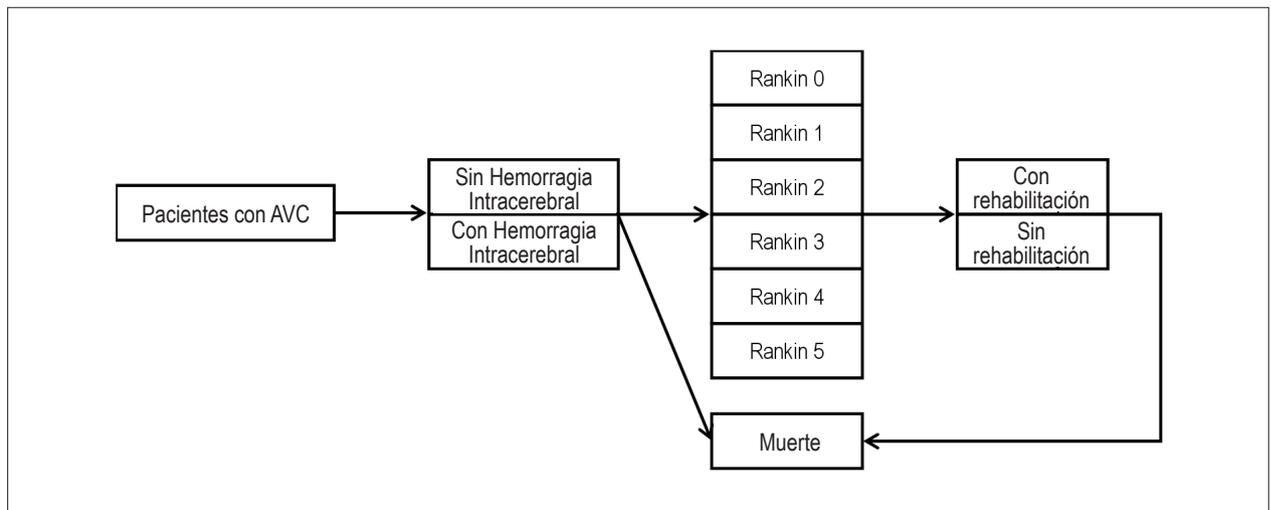


Fig. 1 - Estructura del modelo de Markov.

desde la perspectiva del Sistema Único de Salud. Los costos indirectos se refieren a la carga por la pérdida de productividad de los individuos que se jubilan precocemente en virtud de las secuelas del AVC.

Ambos costos y años de vida fueron descontados a la tasa de 5% al año. El impacto de ese porcentual sobre los resultados del modelo fue evaluado por análisis de sensibilidad.

Los resultados fueron calculados para diferentes horizontes de tiempo, variando de 1 a 30 años.

Recolección de datos

Datos de eficacia

Las probabilidades de transición entre los estados de gravedad de las secuelas post-AVC a cada tres meses fueron extraídas del estudio NINDS¹⁰ para el primer año del modelo, como es presentado en la tabla 2. Los valores para nueve meses fueron obtenidos de la interpolación de los datos de 6 y 12 meses. La elección del estudio NINDS se debió al hecho de que es el único estudio que evaluó el tratamiento de pacientes atendidos solamente hasta tres horas después del inicio de los síntomas del AVC, con la dosis aprobada de 0,9 mg/kg.

Después de ese período, el modelo consideró que los pacientes se mantendrían en el mismo estado de salud o murieron por otras causas a cada ciclo de un año. La tasa de mortalidad por todas las causas fue extraída del IBGE para hombres¹⁵ y mujeres¹⁶. El modelo consideró todavía que, después del AVC, la tasa de mortalidad de los pacientes sería 2,67 veces¹⁷ mayor que la tasa general de la población.

Después del primer año del modelo, fueron consideradas tasas de mortalidad semejantes para todos los pacientes, variando solamente entre hombres y mujeres, independientemente del nivel de gravedad de la secuela en que el paciente se encontrase.

Además de eso, fueron obtenidas también del estudio NINDS¹⁰ las probabilidades de hemorragia intracerebral durante el tratamiento del AVC, de 6,40% con rt-PA y 0,60% con tratamiento conservador.

La edad media de los pacientes en tratamiento con rt-PA en el estudio NINDS¹⁰ fue de 67 años. En virtud de la ausencia de estudios semejantes segmentados por otras franjas etarias, el modelo adoptó la premisa de que la eficacia obtenida del estudio NINDS podría ser extrapolada para

Tabla 2 - Resultados por la escala modificada de Rankin para pacientes que recibieron rt-PA o tratamiento conservador, después de 3, 6, 9 y 12 meses

Estado	3 meses		6 meses		9 meses		12 meses	
	rt-PA	Tratamiento conservador	rt-PA	Tratamiento conservador	rt-PA	Tratamiento conservador	rt-PA	Tratamiento conservador
R0	18%	11%	19%	11%	20%	11%	20%	11%
R1	24%	16%	22%	18%	22%	18%	22%	17%
R2	7%	12%	8%	11%	8%	11%	8%	12%
R3	13%	14%	14%	17%	13%	15%	13%	13%
R4	14%	20%	10%	14%	8%	13%	6%	12%
R5	6%	7%	5%	6%	5%	6%	5%	6%
Muerte	17%	21%	21%	24%	23%	27%	26%	30%

otras franjas etarias.

Datos de costos directos

Para el primero ciclo del modelo, fueron considerados costos de atención de los pacientes con AVC. El uso de recursos fue considerado equivalente para hombres y mujeres, excepto para la cantidad utilizada de rt-PA. La misma varía en razón del peso del paciente, una vez que fue considerado el protocolo de tratamiento de 0,9 mg/kg y diferentes pesos medios para hombres y mujeres, 75 kg y 65 kg, respectivamente. Además de eso, la diferencia entre el tratamiento con rt-PA y el tratamiento conservador recae también sobre el costo de internación. En el estudio NINDS¹⁰, fue observada diferencia en términos de duración media de la internación de los pacientes en tratamiento con rt-PA o placebo. Mientras tanto, como el reembolso del SUS es realizado por procedimiento y no por diaria de internación, esa diferencia no puede ser incorporada al modelo, llegando a resultados conservadores para el rt-PA, una vez que el beneficio de la reducción de la media de días de internación no fue considerada.

Los costos considerados para tratamiento del AVC, incluyendo el costo de tratamiento de un evento de hemorragia, utilizando rt-PA o tratamiento conservador, están presentados en la tabla 3.

Después del AVC, los pacientes pasan para los estados de *follow-up*, pudiendo encontrarse en cinco diferentes estados, clasificados por nivel de secuela, con base en la escala modificada de Rankin, o morir. En razón del estado del paciente post-AVC diferentes porcentuales de pacientes necesitan tratamiento de rehabilitación. Ese porcentual fue obtenido con base en un estudio de costo-utilidad desarrollado bajo la perspectiva canadiense¹⁸, que consideró el porcentual de pacientes que después del AVC necesitaron apoyo en estructura específica (hospital de rehabilitación o instalación de cuidados de largo plazo) o volvieron a casa.

En el modelo actual, se consideró que el paciente necesitaría o no tratamiento de rehabilitación, sin embargo en ambos casos volvería a casa. El tratamiento de rehabilitación considerado fue una visita domiciliaria diaria para asistencia.

Todos los pacientes en *follow-up* recibirían aún tratamiento con antiagregantes y antihipertensivos y tendrían una consulta con el neurólogo cada dos meses. No fue considerada diferencia en términos de uso de recursos por sexo y franja etaria.

Datos de costos indirectos

Fueron considerados en el modelo costos indirectos relacionados a la pérdida de productividad y anticipación del beneficio asistencial en razón de la jubilación precoz de los pacientes, dependiendo de la gravedad de las secuelas del AVC.

Para esto, fueron obtenidas del IBGE¹⁹ la tasa media de desocupación de la población y la renta media mensual de la población ocupada. Se calculó así, la pérdida media por año de trabajo perdido.

Además de eso, se consideró una jubilación media mensual de un salario mínimo, para calcular también el gasto adicional

por año de jubilación anticipada.

El modelo consideró, por lo tanto, que, si los pacientes tuviesen edad inferior a la edad media de jubilación y se encontrasen en un estado de la escala de Rankin modificada inferior o igual a R3 (R3, R4 o R5), incurrirían en costos por la pérdida de productividad y gastos adicionales con previsión social. En caso de muerte, incurrirían en costos relacionados solamente a la pérdida de productividad.

Los parámetros considerados para el cálculo de los costos indirectos están presentados en la tabla 4.

Resultados

Los resultados comparativos de las estrategias alternativas de tratamiento fueron medidos por la relación de incremento de costo-efectividad. Esta es definida, para dos alternativas de tratamiento específicas, como el costo adicional de tratamiento dividido por la ganancia adicional en salud alcanzada. Ese "beneficio" fue expresado en términos de QALY.

El caso base del modelo consideró una tasa de descuento de 5% al año y edad media inicial de los pacientes de 50 años. Además, fueron consideradas edades medias de jubilación de 60 y 65 años para mujeres y hombres, respectivamente.

Los resultados en un año para hombres y mujeres son presentados en la tabla 5. En la tabla 6 son presentados los resultados para diferentes horizontes de tiempo, de 1 a 30 años.

Se puede observar que, para el resultado en un año, para hombres, el costo de tratamiento con rt-PA es superior al costo del tratamiento conservador. Ese resultado es motivado especialmente por el costo de adquisición del medicamento. Parte de ese costo adicional es compensado por el menor costo de rehabilitación y por la menor pérdida de productividad ya en los dos primeros años, pues los pacientes tratados con rt-PA presenta menos secuelas que aquellos con tratamiento conservador.

A partir del segundo año después del AVC, para hombres y mujeres, el tratamiento con rt-PA pasa a tener un costo inferior al tratamiento conservador, cuando son considerados costos directos e indirectos. A partir de ese horizonte de tiempo, el costo adicional del medicamento pasa a ser más que compensado por las menores pérdidas de productividad y menores gastos con previsión y rehabilitación de los pacientes.

El análisis de costo-efectividad mide el costo en unidades monetarias dividido por una unidad no monetaria, llamada unidad natural, por ejemplo, "años de vida ahorrados". Ella permite estimar el costo incurrido por unidad de efectividad. Una intervención en salud es dicha costo-efectiva si produce un beneficio clínico justificable para su costo.

La determinación de cuanto la efectividad adicional justifica el costo extra es tomada por la sociedad y depende de valores sociales y de la disponibilidad de recursos. Aunque la cuantificación explícita del costo aceptable para determinada efectividad ("beneficio clínico") sea de difícil definición, niveles de referencia valiosos son las intervenciones médicas que la sociedad elige incorporar²⁰. La Organización Mundial de la Salud recomienda el valor de tres veces el Producto Interno Bruto (PIB) *per cápita* del país donde el análisis fue realizado, como

Tabla 3 - Costo del tratamiento del AVC segmentado por sexo y tipo de tratamiento

Costos	Hombres		Mujeres	
	rt-PA	Tratamiento conservador	rt-PA	Tratamiento conservador
Diagnóstico				
Tomografía computarizada de cráneo	R\$ 173,52	R\$ 173,52	R\$ 173,52	R\$ 173,52
Investigación etiológica				
Ultrasonido doppler de carótidas y vertebrales	R\$ 27,51	R\$ 27,51	R\$ 27,51	R\$ 27,51
Electrocardiograma	R\$ 3,22	R\$ 3,22	R\$ 3,22	R\$ 3,22
Radiografía de tórax	R\$ 9,50	R\$ 9,50	R\$ 9,50	R\$ 9,50
Ecocardiograma con doppler transtorácico o transesofágico	R\$ 20,69	R\$ 20,69	R\$ 20,69	R\$ 20,69
Exámenes de laboratorio				
Hemograma y plaquetas	R\$ 4,11	R\$ 4,11	R\$ 4,11	R\$ 4,11
Glucosa	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Creatinina	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Urea	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Sodio	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Potasio	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Gasometría arterial	R\$ 15,65	R\$ 15,65	R\$ 15,65	R\$ 15,65
Tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPA)	R\$ 2,73	R\$ 2,73	R\$ 2,73	R\$ 2,73
Tiempo de protrombina (TP)	R\$ 2,73	R\$ 2,73	R\$ 2,73	R\$ 2,73
Grupo sanguíneo	R\$ 1,37	R\$ 1,37	R\$ 1,37	R\$ 1,37
Colesterol total y fracciones	R\$ 12,38	R\$ 12,38	R\$ 12,38	R\$ 12,38
Triglicéridos	R\$ 3,51	R\$ 3,51	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Fibrinógeno	R\$ 4,60	R\$ 4,60	R\$ 4,60	R\$ 4,60
Hospitalización				
Internación en UTI	R\$ 646,43	R\$ 646,43	R\$ 646,43	R\$ 646,43
Medicamentos y materiales				
Aspirina 200 mg	R\$ 0,02	R\$ 0,02	R\$ 0,02	R\$ 0,02
Captopril 100 mg + Hidroclorotiazida 50 mg	R\$ 0,10	R\$ 0,10	R\$ 0,10	R\$ 0,10
Propranolol 80 mg	R\$ 0,02	R\$ 0,02	R\$ 0,02	R\$ 0,02
Actilyse	R\$ 2.149,31	R\$ -	R\$ 1.862,73	R\$ -
Bomba infusora	R\$ 0,97	R\$ -	R\$ 0,97	R\$ -
Hemorragia intracraneana				
Tratamiento conservador hemorragia cerebral	R\$ 81,03	R\$ 7,60	R\$ 81,03	R\$ 7,60
Total	R\$ 3.168,65	R\$ 944,94	R\$ 2.882,07	R\$ 944,94

límite de costo-efectividad justificable para aquel contexto.

Análisis de sensibilidad

Fueron realizados análisis de sensibilidad univariadas para evaluar el impacto de la variación de parámetros clave sobre los resultados del modelo.

La tabla 7 presenta los resultados de la variación de los tipos

de costos considerados. Los resultados base considerados son los resultados en cinco años.

Discusión

Nuestro estudio sugiere que la intervención precoz en la evolución del AVC puede ser una estrategia costo-efectiva para el Sistema Único de Salud, con utilización de los límites

Artículo Original

recomendados por la Organización Mundial de Salud (OMS). El Producto Interno Bruto (PIB) *per capita* del Brasil en 2007 fue de US\$ 9.700, equivalente al umbral de costo-efectividad de US\$ 29.100 (3x el PIB *per capita*) por QALY.

El ensayo clínico NINDS mostró que pacientes tratados con rt-PA hasta tres horas después del surgimiento de los síntomas,

cuando fueron comparados al grupo placebo, presentaban probabilidad por lo menos 30% mayor de tener incapacidad mínima o ausente después de tres meses. Ese beneficio, aunque asociado a un aumento en el riesgo de hemorragia intracraneana, no se relacionó a un aumento en la mortalidad.

El tratamiento de los pacientes con AVC implica costos bastante elevados, estimado en 1994 en los Estados Unidos como de 20.000 millones de dólares de costos directos y 46.000 millones de dólares de costos indirectos²¹. De esa forma, una intervención capaz de prevenir los desenlaces desfavorables a consecuencia del AVC tendrá un importante impacto económico.

Christensen et al estimaron el costo del tratamiento agudo del AVC isquémico y hemorrágico, en dos hospitales públicos brasileños²². Los autores utilizaron análisis retrospectivo de historias clínicas e identificaron 316 pacientes con media de permanencia hospitalaria de 12,0 ± 8,8 días para AVC isquémico y 13,3 ± 23,4 días para AVC hemorrágico. El costo medio de la hospitalización para tratamiento del AVC

Tabla 4 - Parámetros considerados en el cálculo de los costos indirectos

Parámetros	Valor	Fuente
Renta media anual	R\$ 13.299,60	Pesquisa mensual de empleo IBGE - jul/07
Tasa de desocupación	9,45%	Pesquisa mensual de empleo IBGE - jul/07
Valor medio de jubilación anual	R\$ 4.940,00	12 salarios mínimos (30/03/07) + 13° salario

Tabla 5 - Resultados comparativos entre rt-PA versus tratamiento conservador en 1 año para hombres y mujeres

Desenlace	Hombres			Mujeres		
	Tratamiento con rt-PA	Tratamiento conservador	Incremental	Tratamiento con rt-PA	Tratamiento conservador	Incremental
QALY	0,47	0,41	0,06	0,47	0,41	0,06
Costo	R\$ 3.219	R\$ 661	R\$ 2.558	R\$ 2.973	R\$ 661	R\$ 2.312
RCEI - R\$ / QALY salvo			R\$ 40.539			R\$ 36.640

Tabla 6 - Resultados incrementales en diferentes horizontes de tiempo

Años	Hombres			Mujeres		
	Años Incr	Costo Incr	Costo/QALY	Años Incr	Costo Incr	RCEI
1	0,03	608	18.765	0,03	363	11.204
2	0,07	(1.233)	(17.539)	0,07	(1.501)	(21.201)
3	0,11	(2.935)	(27.873)	0,11	(3.246)	(30.422)
4	0,14	(4.506)	(32.723)	0,14	(4.878)	(34.768)
5	0,17	(5.951)	(35.550)	0,17	(6.403)	(37.314)
10	0,28	(11.522)	(40.858)	0,30	(12.573)	(42.106)
15	0,35	(14.898)	(42.384)	0,38	(12.855)	(33.511)
20	0,39	(15.024)	(38.582)	0,44	(13.031)	(29.867)
25	0,41	(15.082)	(37.075)	0,47	(13.127)	(28.218)
30	0,41	(15.103)	(36.551)	0,48	(13.170)	(27.541)

Tabla 7 - Análisis de sensibilidad con impacto de los tipos de costo considerados sobre los resultados del modelo

Tipos	Hombres			Mujeres		
	Años Incr	Costo Incr	Costo/QALY	Años Incr	Costo Incr	Costo/QALY
Directos solamente	0,03	2.558	78.951	0,03	2.312	71.358
Directos e indirectos	0,03	608	18.765	0,03	363	11.204

isquémico fue de US\$ 1.902. En nuestro estudio, el costo de la hospitalización, para el grupo de pacientes hipotéticos del grupo de alteplase, fue de US\$ 2.262 para hombres y US\$ 2.058 para mujeres (tab.3). Se utilizó el mismo cambio de paridad del poder de compra: 1 US\$ = 1,4 reales¹.

El análisis de costo-efectividad de la trombólisis en el Infarto Agudo de Miocardio (IAM) también fue estimada recientemente en nuestro medio, en el escenario del SUS²³. Los investigadores concluyeron que la estrategia de trombólisis pre-hospitalaria del IAM puede salvar vidas y reducir costos relacionados al tratamiento del IAM y sus complicaciones.

Nuestro estudio posee algunas limitaciones, característica de los análisis de costo-efectividad realizados con modelos de análisis de decisión. Los datos utilizados en el modelo son extraídos de ensayos clínicos controlados, o sea, se refiere a datos de eficacia, al contrario de datos de efectividad que retratan el “mundo real”. El resultado expresa el costo medio de un paciente usual, no retrata el costo de pacientes que se complican y exigen tiempo prolongado de internación. No fue utilizada media de renta mensual, pues los tomadores de decisiones y formuladores de política de salud están más familiarizados con el uso de media para valores monetarios. El tratamiento propuesto está basado en las directrices de las Sociedades Médicas de Especialidades, que no necesariamente expresan la forma usual de tratamiento de los pacientes en el SUS. Los modelos son estimativas probabilísticas de la historia natural de la enfermedad y sus intervenciones y difícilmente incorporan todas las dudas inherentes a la biología, por eso debe ser siempre analizado críticamente en cuanto a su capacidad de generalización a

¹ <http://siteresources.worldbank.org/ICPINT/Resources/summary-tables.pdf>

Referencias

1. Lessa I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1999; 4: 509-18.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992; 339 (8789): 342-4.
3. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53 (10): 825-9.
4. Brainin M, Olsen TS, Chamorro A, Diener HC, Ferro J, Hennerici MG, et al. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17: 1-14.
5. Falcão IV, Carvalho EMF, Barreto KML, Lessa FJD, Leite VMM. Acidente vascular cerebral precoce: implicações para adultos em idade produtiva atendidos pelo Sistema Único de Saúde. *Rev bras saúde matern infant*. 2004; 4 (1): 95-102.
6. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol*. 1983; 14 (3): 294-301.
7. Spranger M, Steiner T, Schwab S, Hacke W. Acute ischemic stroke: revascularizing therapy. *J Neurol*. 1998; 245 (12): 567-72.
8. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane review). Oxford: Update Software; 2007.
9. Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Lancet*. 1997; 350 (9078): 607-14.
10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581-7.
11. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274 (13): 1017-25.
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998; 352 (9136): 1245-51.
13. Clark W, Wissman S, Albers G, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischaemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282: 2019-26.
14. Post PN, Stiggelbout AM, Wakker PP. The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2001; 32 (6): 1425-9.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade - Sexo masculino - 2005. [Acesso em 2008 set 04]. Disponível em ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2005/

los pacientes del “mundo real”.

Conclusión

El uso del trombolítico rt-PA en las primeras tres horas de evolución del AVC puede cambiar la historia natural de la enfermedad. Digna de destacar, esa es la única intervención efectiva disponible en el arsenal terapéutico actual, en sustitución del tratamiento conservador y expectante. Esa intervención puede minimizar costos directos, por la reducción del tiempo de hospitalización y rehabilitación y, especialmente, reducir los costos indirectos (pérdida de productividad, ausentismo, muerte prematura), con gran repercusión socioeconómica.

Cuando se consigue valorar, en unidades monetarias, la pérdida o ganancia de productividad en virtud de un tratamiento aplicado, los formuladores de políticas de salud pueden tomar decisiones más concientes, basadas en informaciones consistentes.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Artículo Original

16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE. Tábua completa de mortalidade - Sexo feminino - 2005. [Acesso em 2008 set 04]. Disponível em ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2005/
17. Oster G, Huse DM, Lacey MJ, Epstein AM. Cost-effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. *Stroke*. 1994; 25 (6): 1149-56.
18. Sinclair S. Cost-utility analysis of tissue plasminogen activator therapy for acute ischaemic stroke: a Canadian healthcare perspective. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19 (9): 927-36.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE, Pesquisa mensal de emprego: estimativas do mês de julho de 2007. [Acesso em 2008 set 4]. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/trabalhoerendimento/pme_nova/defaulttab2.shtm
20. Gold MR. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996. p. 425.
21. Martinez-Vila E, Irimia P. The cost of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17: 124-9.
22. Christensen MC, Valiente R, Sampaio Silva G, Lee WC, Dutcher S, Guimarães Rocha MS, et al. Acute treatment costs of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology*. 2009; 32 (2): 142-9.
23. Araújo DV, Tura BR, Brasileiro AL, Luz Neto H, Pavão AL, Teich V. Cost-effectiveness of prehospital versus in-hospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90 (2): 91-8.