

Fichas de MedTrad (n.º 13): *eficacia, efectividad y eficiencia* en la investigación de fármacos*

María Verónica Saladrigas** y José Antonio Sacristán del Castillo***

Hemos leído con interés el análisis de Ferro García y Vives Montero¹ sobre los conceptos de *eficacia, efectividad y eficiencia* en psicología, por cuanto cada uno de estos términos dispone de un homógrafo específico en el ámbito de la investigación de fármacos, como veremos sucintamente a continuación.

En el lenguaje farmacéutico, se entienden por **eficacia** (*efficacy*) los efectos^{2,3} o los beneficios⁴ (*beneficial effects*,⁵ *performance*⁶) que proporciona un tratamiento farmacológico dado en circunstancias ideales de uso, tales como las de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados⁷ de fase II y III (ECA de fase II y III).^{6,8-11} Estos ensayos son imprescindibles para autorizar la comercialización de un medicamento.⁸

En realidad, los ensayos clínicos de eficacia están diseñados para evaluar no sólo la eficacia de un determinado fármaco, sino también su toxicidad o 'seguridad' (*safety*) con respecto al placebo o a un fármaco de referencia (*active comparator*). Estos estudios suelen realizarse en condiciones muy controladas, lo que puede afectar a la generalización de sus resultados, pues ni los médicos ni los pacientes constituyen una muestra representativa de las personas que luego prescribirán y recibirán el medicamento, los ensayos se realizan en centros sanitarios muy especializados, dotados de métodos y equipos punteros de diagnóstico, los pacientes se seleccionan sobre la base de criterios de inclusión muy estrictos y el cumplimiento del tratamiento suele ser elevado. Con frecuencia son de corta duración y se centran en el estudio de variables intermedias (*surrogate end-points*) tales como la tensión arterial en los ensayos con antihipertensivos y la carga vírica en los ensayos con antirretrovíricos.^{6,8}

Los estudios de eficacia, debido al gran rigor científico con que se realizan, prestan una estricta atención a la *validez interna* (la precisión de las conclusiones), a costa de la *validez externa* de los resultados (es decir, de la generalización de los resultados a la práctica clínica).⁶

La información que proporcionan los ensayos clínicos de eficacia presenta limitaciones a la hora de tomar decisiones terapéuticas en el mundo real (como pueden ser la fijación del precio de un medicamento, su incorporación a los formularios de los hospitales y a los boletines terapéuticos o su inclusión en guías de práctica clínica y protocolos), pues la eficacia evaluada en los ensayos clínicos puede no ser la misma fuera de

las condiciones controladas del ensayo.^{6,9} Hoy más que nunca, dada la atención creciente que se está prestando a la calidad de la asistencia sanitaria, a la maximización de los beneficios en relación con los recursos económicos disponibles y al uso racional de los medicamentos, los sistemas nacionales de salud y los profesionales sanitarios necesitan conocer con exactitud las reacciones adversas de los fármacos, así como las repercusiones económicas (*economic outcomes*) y los efectos clínicos (*clinical outcomes*) de su utilización en el mundo real.^{3,6,9}

Precisamente, los efectos de un tratamiento en la práctica clínica, es decir, en condiciones reales de uso, es lo que se denomina **efectividad** (*effectiveness*).^{3,5,7,12} Los datos sobre la efectividad de un medicamento (que depende de factores múltiples, desde la complejidad del régimen terapéutico hasta el grado de aceptación que tiene entre los pacientes), pueden obtenerse mediante la realización de ensayos clínicos controlados y aleatorizados más 'pragmáticos' o naturales, es decir, más próximos a la realidad (con criterios de inclusión laxos, realizados en establecimientos sanitarios de segundo y tercer nivel o en centros de atención primaria; con períodos de seguimiento prolongados y en los que la asignación de tratamientos sigue siendo aleatoria, pero no siempre es necesario el enmascaramiento), pero casi siempre se obtienen de estudios de carácter observacional (*observational studies*), como veremos más adelante.^{6,8}

Los ensayos clínicos pueden diseñarse para recabar de forma prospectiva tanto información clínica como económica de las opciones terapéuticas comparadas si se incluye una evaluación económica dentro del ensayo mismo, sea éste de carácter explicativo o pragmático.⁸ Los ensayos clínicos que incorporan una evaluación económica se denominan en inglés *piggy-back clinical trials*.^{3,6,8} Los datos referentes a la utilización de recursos a efectos de la evaluación económica en el marco de un ECA se recogen con relativa facilidad; para ello basta con incluir, junto con el cuaderno de recogida de datos (*case report form*), un cuaderno de utilización de recursos, donde el investigador pueda dejar constancia de los recursos o costes asociados a dicha intervención (dosis, número de visitas, días de hospitalización, pruebas diagnósticas, pérdida de productividad, etc.).^{3,8}

Dichos ECA pragmáticos (*pragmatic trials*) se conocen en la literatura específica con distintos nombres, a saber: «ensayos de efectividad» (*effectiveness trials*), «ensayos del mundo

* La presente ficha contiene texto en dos colores y cuerpos de letra. El texto en cuerpo mayor ofrece información fundamental y puede leerse prescindiendo de los fragmentos en cuerpo menor y color azul, que aportan información suplementaria.

** Doctora en Ciencias Biológicas. Traductora y revisora. Novartis Pharma AG, Basilea (Suiza). Dirección para correspondencia: mariaveronica@freesurf.ch.

*** Doctor en Medicina. Especialista en Farmacología Clínica. Gerente de Investigación de Resultados Sanitarios. Laboratorios Lilly, Madrid (España).

real» (*real world trials*) o «ensayos naturalistas» (*naturalistic clinical trials*), por citar algunos.^{3,5,6,8,9,13,14}

Reina la confusión con respecto a la denominación de estos ensayos. Según Vallvé, «el término 'pragmático' debería reservarse para los ensayos que siguen de forma precisa la metodología propuesta por Schwartz y cols. y que se valoran de acuerdo con la teoría de las decisiones».^{9,14} En efecto, los primeros en establecer una distinción entre un ensayo clínico 'pragmático' y un ensayo clínico 'explicativo' fueron Schwartz y Lellouch hace más de treinta años.^{6,14,15,16} En 1970, dichos autores desarrollaron estos conceptos, junto con Robert Flamant, en un libro titulado *L'essai thérapeutique chez l'homme*, traducido al inglés por Michael Healy diez años después.^{14,16} Según Schwartz, Lellouch y Flamant, un ensayo 'explicativo' busca comprobar una hipótesis (por ejemplo, si el fármaco ejerce el efecto deseado), pretende definir con toda precisión la eficacia relativa de dos o más tratamientos cuando se administran en condiciones ideales y exige una comparación con un placebo o con un fármaco de eficacia conocida; en cambio, un ensayo 'pragmático' busca una decisión terapéutica; es decir, los tratamientos se comparan (dos tratamientos entre sí o un grupo tratado con un grupo sin tratar) en condiciones semejantes a las de la práctica clínica, con el propósito de llegar a una decisión terapéutica, esto es, decidir cuál es el tratamiento que proporciona más beneficios. Los pacientes que participan en este tipo de ensayo son representativos de los de la práctica clínica en general.^{14,16}

Los datos de efectividad no suelen recabarse hasta que los ECA de eficacia han proporcionado pruebas suficientes de que el nuevo medicamento presenta una eficacia y un perfil de reacciones adversas aceptables. Casi siempre se obtienen de estudios de fase IV de carácter observacional, que se llevan a cabo con posterioridad a la comercialización del medicamento.^{6,9,14,16} En los últimos años, estos estudios se han venido utilizando cada vez más para evaluar las repercusiones farmacoeconómicas (*pharmacoeconomic outcomes*) y determinar la relación coste-efectividad (*cost-effectiveness*) de un nuevo tratamiento farmacológico en la práctica clínica habitual. Presentan algunas ventajas con respecto a los ECA, pues suelen tener un período de observación mucho mayor; las cohortes de pacientes son más representativas de la población general y se pueden conseguir tamaños muestrales prácticamente imposibles de lograr en el marco de un ECA. En cambio, tienen menor validez interna que un ECA debido a la ausencia de asignación aleatoria, a la frecuente mala calidad de la información (los diagnósticos no siempre son fiables), a la ausencia de datos sobre los efectos de un determinado tratamiento y a que los datos están incompletos o mal codificados, o son erróneos.⁸ Los estudios observacionales que se utilizan con mayor frecuencia para efectuar análisis farmacoeconómicos de las intervenciones sanitarias son los estudios de cohortes (*cohort studies*) y los estudios de casos y controles (*case control studies*).^{5,7,8}

Por **eficiencia** (*efficiency*) de una intervención sanitaria se entiende la relación entre los costes o recursos consumidos (*inputs: resources*) y los beneficios o resultados clínicos obtenidos (*outputs: benefits or outcomes*) con dichos costes o recursos.^{4,7,9,12,17,18,19,20}

The essential difference between the terms effectiveness and efficiency is that effectiveness is related to the results achieved (or planned to be achieved) and efficiency to the cost, in terms of resources, of achieving those results. The latter term approaches the meaning of the technical term cost-effectiveness.¹⁹

Efficiency relates the benefits of alternative interventions to the resources incurred in their production.²⁰

[La eficiencia es el] grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en relación al esfuerzo empleado en términos de recursos humanos, materiales y costes. En general se refiere a la utilización de los recursos estrictamente necesarios que produzcan la máxima efectividad.¹²

La evaluación de la eficiencia de un tratamiento farmacológico es el objetivo final de los análisis farmacoeconómicos. La expresión matemática de la eficiencia es el cociente entre los costes (numerador) y los resultados clínicos (denominador) de dicha intervención.^{4,7,9,17-19,21}

Los costes se miden en unidades monetarias y pueden ser directos o indirectos y de carácter sanitario o no sanitario; los resultados se valoran en unidades monetarias o no monetarias. Según la forma de medir los resultados sanitarios destacan cuatro tipos de análisis económicos fundamentales: el análisis de coste-efectividad o ACE (*cost-effectiveness analysis*), el análisis de coste-beneficio o ACB (*cost-benefit analysis*), el análisis de coste-utilidad o ACU (*cost-utility analysis*) o el análisis de minimización o de comparación de costes (*cost-minimisation analysis*).^{3,4,7,22,23}

El análisis de coste-efectividad es la evaluación económica empleada con mayor frecuencia.²³ Tiene por objetivo relacionar el coste de una estrategia con uno o varios indicadores de su eficacia práctica o efectividad expresados en términos físicos y no monetarios (por ejemplo, la reducción de la carga vírica, el número de fracturas evitadas, la reducción de la mortalidad, etc.).^{18,21}

El ACU es idéntico al ACE desde el punto de vista de la determinación de los costes, pero no desde el de los resultados o de los beneficios farmacoeconómicos, pues a diferencia del ACE, el ACU permite integrar la calidad y la cantidad de años de vida a través de una medida de resultado compuesta por ambos factores: el año de vida ajustado por calidad (AVAC), del inglés *quality adjusted life year* (QALY).^{22,24} Los AVAC se expresan en unidades de «años vividos en perfecta salud» o, dicho de otro modo, en «años de vida ajustados por calidad».^{4,22,23}

En un ACB, el beneficio (medida de resultado) y el coste se valoran en unidades monetarias.^{4,22,23} Se trata del tipo de análisis económico más genuino y el preferido por muchos economistas de la salud. Su principal problema radica en la dificultad de expresar en unidades monetarias las ganancias en materia de salud.²³

Los análisis de minimización de costes se realizan cuando dos intervenciones producen resultados idénticos, con lo cual sólo se comparan sus respectivos costes.^{22,23}

En el ámbito farmacoeconómico, pues, se dice que «un fármaco será más eficiente cuanto mejores resultados clínicos proporcione con el menor coste posible».²⁵

En dicho ámbito, el adjetivo **eficiente** (*efficient*²⁰) viene a significar lo mismo que **cost-effective**, que el *Clinical Trials Dictionary* de Meinert define así: «economical in terms of benefits, especially tangible benefits, produced relative to monetary costs (or a broader measure of cost) incurred».⁵

Abundando en el análisis de la expresión *cost-effective*, Doubilet, Weinstein y McNeil²⁶ resumen su significado en una frase: «having an additional benefit worth the additional cost». Así pues, para estos autores, una estrategia es más eficiente (*cost-effective*) que otra si: *a*) es menos costosa (*less costly*) y al menos igual de eficaz (*at least as effective*); *b*) es más eficaz y más costosa, pero el beneficio adicional que proporciona justifica su mayor precio, o *c*) es menos eficaz y menos costosa, pero el beneficio adicional de la otra estrategia no justifica el mayor precio de esta última.

No obstante, se debe tener cuidado a la hora de traducir el adjetivo *cost-effective*, pues, como señalan Doubilet y cols., desde hace años se viene utilizando de manera muy poco ortodoxa en la literatura médica debido a su popularización no sólo con el significado que acabamos de ver, sino también como sinónimo de económico, barato o ahorrativo (*cost-saving*) y de eficaz o efectivo (*effective*).²⁶ Según el primer criterio, una estrategia es *cost-effective* sólo si ahorra dinero, y si se dispone de varias estrategias, la más *cost-effective* será la que se asocie con el menor costo.²⁶ Según el segundo, el autor declara una estrategia más *cost-effective* que otra tras aportar pruebas de su eficacia sin considerar en ningún momento su coste monetario.²⁶ Doubilet, Weinstein y McNeil insisten en que el término debería emplearse con menor frecuencia y mayor exactitud en la literatura específica.²⁶

Bibliografía

1. Ferro García R, Vives Montero MC. Un análisis de los conceptos de efectividad, eficacia y eficiencia en psicología. *Panace@* 2004; V (16): 97-99.
2. Rodríguez Martín JL, Casado Collado A. Doble ciego. El control de los sesgos en la realización de ensayos clínicos. Contradicciones, insuficiencias e implicaciones. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (5): 192-195.
3. Sacristán del Castillo JA. Evaluación económica de fármacos en los ensayos clínicos. En: Sacristán JA, Badía X y Rovira J. *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos; 1995. p. 101-104.
4. Pinto-Prades JL, Ortún-Rubio V, Puig-Junoy J. El análisis coste-efectividad en sanidad. *Atención Primaria* 2001; 27: 275-278.
5. Meinert CL. *Clinical Trials Dictionary. Terminology and Usage Recommendations*. Baltimore: The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health Center for Clinical Trials; 1996.
6. Revicki DA, Frank L. Pharmacoeconomic evaluation in the real world. Effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics* 1999; 15 (5): 423-434.
7. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. *Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica*. Barcelona: Mosby/Doyma; 1994.
8. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, Cobo E, García Alonso F. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (15): 578-583.
9. Soto Álvarez J. Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas. *Med Clin (Barc)* 2003; 120 (6): 227-35.
10. Grupo de Trabajo sobre Terminología. Glosario de términos frecuentes usados en Farmacoeconomía. <www.farmacoeconomia.com/Glosarios/GLEspanol.htm#a> [consulta: 1.9.2004].
11. *Termes de Recerca Clínica de Medicaments*. Barcelona: Fundació Dr. Antoni Esteve; 2002.
12. Baños JE, Brotons C, Farré M. *Glosario de investigación clínica y epidemiología*. Monografías Dr. Antonio Esteve 23. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 1998.
13. García Alonso F, Bakke OM. *Metodología del ensayo clínico*. Monografías Dr. Antonio Esteve 11. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 1991.
14. Vallvé C. Revisión crítica del ensayo clínico pragmático. *Med Clin (Barc)* 2003; 121 (10): 384-388.
15. Schwarz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in clinical trials. *J Chronic Dis* 1967; 20: 637-648.
16. Vallvé C. El ensayo clínico pragmático. *ICB* 1999; 30: 9-13. Disponible en línea: <www.icbdigital.org/icbdigital/pdf/boletines/icb3099.pdf> [consulta: 18.10.2004].
17. Sacristán del Castillo JA. Evidencia basada en la medicina. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supl 1): 9-11.
18. Bégaud B, Martín Arias LH. *Diccionario de farmacoepidemiología*. Barcelona: Masson; 1997.
19. Hogarth J. *Glossary of Health Care Terminology*. Copenhagen: WHO; 1978.
20. Kernick DP. Introduction to health economics for the medical practitioner. *Postgrad Med J* 2003; 79: 147-150.
21. Costa Font J. Análisis coste-efectividad. *Jano* 1999; 57 (1306): 18-24.
22. Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badía X, Antoñanzas F, Del Llano J. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (11): 423-429.
23. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F. Evaluación económica en medicina. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (10): 379-382.
24. Robinson R. Cost-utility analysis. *BMJ* 1993; 307: 859-862.
25. Bosch F. Aspectos conceptuales del ensayo clínico. Una revisión a través de artículos publicados en *Medicina Clínica* (1990-1999). Monografías Dr. Antonio Esteve 29. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 2000.
26. Doubilet P, Weinstein MC, McNeil BJ. Occasional Notes: Use and misuse of the term "cost effective" in Medicine. *N Engl J Med* 1986; 314 (4): 253-255.