

TESIS DOCTORAL

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Zuzana Špacírová



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Director: David Epstein

Universidad de Granada
Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales
Departamento de Economía Aplicada

Programa de Doctorado
“Ciencias Económicas y Empresariales”



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Evaluación de tecnologías sanitarias

Tesis Doctoral
Zuzana Špacírová
Granada, 2020

Director de tesis: David Epstein

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Zuzana Špacírová
ISBN: 978-84-1117-640-8
URI: <https://hdl.handle.net/10481/79624>

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera agradecer a mi director de tesis, David Epstein, por su pragmatismo, sencillez, humildad, por abrirme la puerta al extranjero, y por haberme enseñado que lo que debe primar en la investigación, por encima de cualquier otro tipo de interés, es la búsqueda de la verdad.

A Pepe Martín. Gracias, Pepe, por hacer tus clases de Economía Pública tan interesantes. Las anécdotas y los ejemplos que contabas del campo de economía de la salud me han contagiado tanto que decidí seguir esa trayectoria. Gracias por tus ánimos, consejos y tu ayuda a lo largo de estos años.

A Puerto López, por su tenacidad.

A Jaime Espín, por haberme dado la oportunidad de participar en uno de sus proyectos, que en parte constituye esta tesis.

I would like to thank Ed Wilson for his supervision and advice during my research stay at Cambridge Institute of Public Health.

A Mamen Valcárcel, por su ayuda desinteresada en el diseño de la tesis.

A mis padres y mis hermanas, por la paciencia con su “estudiante eterna”. *Mojim rodičom a mojim sestram. Za ich trpezlivosť s ich “večnou študentkou”.*

A José, por todo.

En recuerdo de mis abuelos

*No es pobre el que tiene poco,
sino el que desea más de lo que tiene.*

ÍNDICE

RESUMEN	iii
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	7
CAPÍTULO 1	9
1.1. Introduction	11
1.2. Methodology	14
1.3. Results	21
1.4. Discussion	33
CAPÍTULO 2	37
2.1. Introducción	39
2.2. Metodología	43
2.2.1. Descripción	43
2.2.2. Fuente de datos del riesgo basal (<i>baseline risk</i>) de un evento cardiovascular	44
2.2.3. Estrategias de cribado	46
2.2.4. Modelo de decisión (la historia natural sin estatinas)	52
2.2.5. Estimación de otros parámetros	54
2.2.6. Análisis coste-efectividad	58
2.2.7. Análisis de sensibilidad	59
2.3. Resultados	62
2.4. Conclusiones y discusión	88
CAPÍTULO 3	95
3.1. Introduction	97
3.2. Methodology of estimating costs	99
3.3. A general framework for classifying costing methods	100
3.4. Methodology for the literature review	108
3.5. Results	111
3.6. Discussion	116

3.7. Conclusion _____	120
CONCLUSIONES _____	123
FUTURAS INVESTIGACIONES _____	125
Índice de tablas _____	127
Índice de figuras _____	129
Referencias bibliográficas _____	131
ANEXO DE TABLAS _____	143
ANEXO DE FIGURAS _____	164

RESUMEN

En medicina se toman con frecuencia decisiones sobre qué tratamiento, procedimiento diagnóstico o actividad asistencial son los más adecuados para cada paciente. No obstante, estas decisiones son inciertas debido a información incompleta. Para abordar el problema de la incertidumbre de la mejor forma posible, es necesario tener en cuenta toda la información disponible acerca de la probabilidad de enfermar de un individuo, validez del diagnóstico, tratamiento y su efectividad, y el impacto de la enfermedad en el paciente y la sociedad. Además, la incorporación de nuevas tecnologías al sistema sanitario suele tener coste de oportunidad –la salud se desplaza porque hay pacientes que no pueden ser tratados–.

En España, el gasto sanitario público *per capita* aumenta constantemente. Este aumento es debido a varios factores: la población cada vez más envejecida demanda más cuidados de salud que las poblaciones más jóvenes, el desarrollo de medicamentos para curar enfermedades fatales y la cronicidad de enfermedades hasta hace poco letales, la aparición de tratamientos y medicamentos más efectivos, pero al mismo tiempo más caros y, por último, el incremento de la demanda de servicios sanitarios. La evaluación económica, es decir, la comparación sistemática de costes y resultados de las opciones disponibles, es una herramienta de las organizaciones sanitarias para asegurar la eficiencia de los servicios.

La salud pública es un elemento importante, aunque a veces descuidado, de un servicio integral de salud. Se define como el esfuerzo organizado de la comunidad dirigido a proteger y promover el bienestar de la población cuando está sana, y a restaurar la salud cuando se pierde. En este sentido, cabe señalar que Marc Lalonde publicó el documento titulado ‘Nuevas perspectivas de la salud de los canadienses’, donde argumenta que la salud de una comunidad está determinada por cuatro elementos: la biología humana, el medio ambiente, los estilos de vida y el sistema de asistencia sanitaria. En 1976, Dever analizó la distribución de la mortalidad y el gasto sanitario entre estos cuatro determinantes en Estados Unidos. Concluyó que el sistema sanitario es responsable del 11% de la mortalidad, pero gasta el 90,6% del presupuesto sanitario. Es decir, ponemos

parches conforme van surgiendo los problemas. Gastamos en restaurar la salud con atención primaria y hospitalaria en vez de tener una visión global del asunto y gastar en función de la magnitud de la mortalidad que genera cada elemento. La salud pública se centra en promocionar la salud y prevenir la enfermedad mediante el saneamiento ambiental, la educación sanitaria y otros medios para cambiar los estilos de vida y las conductas nocivas.

Esta tesis está compuesta por tres capítulos, cada uno trata un tema de evaluación económica diferente, pero dirigido a disminuir la incertidumbre en la toma de decisiones en el sistema sanitario. Los dos primeros capítulos son estudios de coste-efectividad en el campo de medicina pública: evaluación de un programa de ejercicio físico en mujeres perimenopáusicas y la evaluación de diferentes programas de cribado para detectar el riesgo de tener una enfermedad cardiovascular. El tercer capítulo es una revisión y clasificación de las metodologías de costes para la evaluación económica.

El primer capítulo estudia el coste-efectividad de un programa de ejercicio físico en una muestra de mujeres perimenopáusicas granadinas en edades comprendidas entre 45 y 64 años. Las 150 mujeres se asignaron de forma aleatoria al grupo de intervención (N=74) y o al grupo de control (N=76). El grupo de intervención estaba sujeto a un programa de ejercicio físico especialmente diseñado para las mujeres perimenopáusicas de 4 meses de duración. A partir del modelo de decisión y numerosos análisis de sensibilidad se pudo demostrar que el ejercicio físico mejora la calidad de vida y disminuye el coste, aunque de forma no significativa. El programa de ejercicio físico ha sido coste-efectivo.

El segundo capítulo evalúa el coste-efectividad de diferentes programas de cribado para las enfermedades cardiovasculares en Inglaterra y en Andalucía. Los datos se han obtenido del estudio EPIC-CVD que reclutó a más de 500.000 personas en 10 países europeos y que tuvo un seguimiento de 15 años. El estudio identificó a más de 16.000 casos de enfermedades coronarias y 11.000 casos de ictus. Para estimar el riesgo de cada individuo se han considerado dos estrategias: la fórmula de riesgo Framingham, que estima el riesgo de tener un evento cardiovascular a los 10 años, y un enfoque novedoso basado en la fórmula Framingham ajustada por edad y sexo. Se han modelado los costes y beneficios de los métodos alternativos para identificar a los individuos de

alto riesgo en atención primaria y tratarlos con estatinas para reducir su riesgo cardiovascular (modelo probabilístico de Markov). Tanto el modelo base como los análisis de sensibilidad muestran que el programa de cribado para predecir el riesgo de tener una enfermedad cardiovascular, basado en la fórmula Framingham ajustada por edad, es más coste-efectivo independientemente de sexo, edad y zona geográfica.

El tercer capítulo ofrece una clasificación de los diferentes métodos de costes empleados en las evaluaciones económicas. Se propone un glosario de términos para una mejor aclaración de la terminología. Se ha realizado una revisión de alcance de la literatura. Se han incluido un total de 21 estudios que arrojaron 43 análisis de costes. El análisis más común fue el *top-down micro-costing* (49%), seguido por el *top-down gross-costing* (37%) y el *bottom-up micro-costing* (14%). Entre los hallazgos se encuentran las inconsistencias sustanciales en los métodos de costeo. La información relacionada con el cálculo del coste unitario falta frecuentemente. La convergencia de los métodos de *bottom-up* y *top-down* puede ser un tema importante en las próximas décadas.

ABSTRACT

Decisions about what treatment, diagnostic test or assistance activity is the most adequate for each patient are made very often in medicine. However, these decisions are characterised by the uncertainty owing to incomplete information. To address the problem of uncertainty in the most appropriate way possible, it is necessary to take into account all available information about the probability of getting sick of an individual, the diagnosis and its validity, the treatment and its effectiveness, as well as the impact of the disease about the patient and society. Moreover, adding any new technology to a health system usually has an opportunity cost –the health displaced because other patients cannot be treated–.

In Spain, the per capita spending on public health is growing constantly. There are several factors causing this rapid growth: an increasingly aging population that demands more health care than younger populations, the development of medication to cure fatal diseases and the chronicity of until recently fatal diseases, the appearance of more effective but at the same time more expensive treatments and drugs, and lastly, the increased demand of health services. Economic evaluation, that is, systematically comparing costs and outcomes of the available options, is one tool that healthcare agencies have to ensure that healthcare services are efficient.

Public health is an important but often neglected element of a comprehensive healthcare service. It is defined as the organized effort of the community aimed at protecting and promoting the well-being of the population when the population is healthy, and to restore health when the population is losing it. In this regard, it should be noted that Marc Lalonde published a document entitled ‘A new perspective on the health of Canadians’, where he argues that the health of a community is determined by four broad elements: human biology, environment, lifestyle and health care organization. In 1976, Dever studied the distribution of mortality and health expenditure among the same health determinants for the United States. He concluded that a health care organization is responsible for 11% of mortality and 90.6% of health expenditure. This means that, we put patches as problems arise, we spend on restoring health with

primary and hospital care, instead of having a global view of the issue and spend according to the magnitude of the mortality that each element produces. Public health places the focus on promoting health and prevention of disease through environmental action, health education and other means in order to change lifestyles and modify harmful behaviour.

This thesis is composed of three substantial chapters, corresponding with three projects dealing with different topics on economic evaluation, but with one aspect in common, that is, the reduction of the uncertainty in healthcare decision making. Two are empirical cost-effectiveness studies in areas of public health: an evaluation of a physical exercise program in perimenopausal women, and an evaluation of options for a screening program for risk of cardiovascular disease. The third chapter is a review and classification of costing methods for economic evaluation.

The first chapter studies the cost-effectiveness of an exercise intervention in perimenopausal women from Granada aged between about 45 and 64. The 150 women were randomly assigned to either an exercise intervention group (N = 74) or to control group (N = 76). The intervention group was subject to an exercise intervention program of 4 months of duration specially designed for perimenopausal women. Both decision model and numerous sensitivity analysis demonstrated that physical exercise improves the quality of life and decreases the costs, although the differences were not statistically significant. The exercise program was cost-effective.

The second chapter assessed the cost-effectiveness of different screening strategies for cardiovascular disease in England and Andalusia. The data were obtained from the EPIC-CVD study that recruited more than 500,000 people in 10 European countries, giving up to 15 years follow-up. The study identified more than 16,000 cases of coronary heart disease and 11,000 cases of stroke. To estimate the risk of each individual, two strategies were considered: the Framingham risk score, which estimates the risk of having a cardiovascular event at 10 years, and a novel approach based on the Framingham risk score adjusted for age and sex. The costs and benefits of alternative methods of identifying high-risk individuals in primary care and treating them with statins to reduce their cardiovascular risk were modelled (probabilistic Markov model). Both the base case model and the sensitivity analysis show that the novel approach based on the age-

adjusted Framingham risk score is more cost-effective regardless of sex, age and geographic area.

The third chapter offer a classification of different costing methods used in economic evaluations. For better clarification of terminology, a pragmatic glossary of terms is proposed. A scoping review was conducted. A total of 21 studies were included yielding 43 costing analysis. The most common analysis was top-down micro-costing (49%), followed by top-down gross-costing (37%) and bottom-up micro-costing (14%). In general, substantial inconsistencies in the costing methods were found. The information regarding unit cost calculation is lacking. The convergence of bottom-up and top-down methods might be a hot topic for discussion in next decades.

INTRODUCCIÓN

En medicina, con frecuencia, hay que tomar decisiones sobre qué tratamiento, prueba diagnóstica o actitud es la más adecuada para cada paciente. No obstante, estas decisiones no carecen de incertidumbre, pues la información en medicina nunca es completa, ni eternamente cierta. Para afrontar el problema de la incertidumbre de la forma más adecuada posible, es necesario tener en cuenta toda la información disponible acerca de la probabilidad de enfermar de un individuo, el diagnóstico y su validez, el tratamiento y su efectividad, igual que el impacto de la enfermedad sobre el paciente y la sociedad. A este enfoque, que permite abordar el problema de la incertidumbre en las decisiones clínicas de forma estructurada, se le denomina el análisis de decisiones (1). Su origen es la teoría de juegos desarrollada en los años 20 por John Von Neumann. No obstante, no es hasta el año 1967 cuando los principios de análisis de decisiones se aplican por primera vez al campo de la salud, en concreto, para decidir si realizar la disección radical de cuello en pacientes con cáncer oral sin metástasis palpables es más efectivo que no realizarla (2).

Tomar decisiones no solo da lugar a resultados, sino también tiene un coste, por lo tanto, los razonamientos económicos iban adquiriendo cada vez más importancia en el campo de la salud. Por un lado, los recursos -las personas, el tiempo, el equipamiento, las instalaciones y el conocimiento- son escasos, pero la demanda de recursos es ilimitada. Y, aunque cada vez se invierten más en la atención sanitaria, la población demanda recursos de forma más rápida de lo que crece el presupuesto sanitario. Por otro lado, el uso de recursos de una forma determinada imposibilita su utilización de otra forma. Como consecuencia, hay que priorizar a la hora de decidir cómo se van a utilizar los recursos disponibles, y esto conlleva un sacrificio. Los economistas se refieren a éste como al coste de oportunidad, que se define como el valor de la mejor alternativa a la que se renuncia cuando se toma una determinada decisión. Es decir, es el valor de una determinada intervención que se podría haber conseguido pero que no se consiguió porque los recursos se emplearon en financiar otra opción terapéutica (3).

En el 2017, el gasto público en sanidad se situó en 68.483 millones de euros, la cifra más alta desde el 1970, cuando se situó en 346,1 millones de euros. Quizás sea más llamativo comparar el gasto público en sanidad *per cápita*, pues en el 1970 era de 10 euros (4), mientras que en el 2017 alcanzó 1.472 euros (5).

Hay varios factores causantes de este crecimiento tan rápido. En primer lugar, una población cada vez más envejecida que demanda más atención sanitaria que poblaciones más jóvenes. Según los datos del Padrón Continuo, en el 2019, en España hubo 9.057.193 personas mayores (65 y más años) (6), y se espera que en el 2068 habrá más de 14 millones (7). Por lo tanto, se prevé que el gasto sanitario continuará creciendo. Segundo, el desarrollo de medicación para curar las enfermedades mortales y la cronificación de las enfermedades, hasta hace poco mortales (algunos tipos de cáncer, diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) o las enfermedades cardiovasculares (ECV)), se traduce en el aumento de las personas que van a necesitar tratamiento de por vida (8). Tercero, la aparición de tratamientos y fármacos más efectivos, pero al mismo tiempo más caros, como por ejemplo el Zolgensma, el nuevo medicamento para tratar la atrofia muscular espinal en los menores de dos años (9). Cuarto, aumento de la demanda de servicios sanitarios por parte de la población.

Todos estos factores, unidos a la escasez de recursos, dan lugar a la aparición de una nueva disciplina denominada evaluación económica, cuya tarea fundamental es la comparación de costes y consecuencias (efectos sobre la salud, normalmente medidos en años de vida ajustados por calidad (AVACs)) de dos o más alternativas (3).

Como ya se ha mencionado anteriormente, el análisis de decisiones tiene su origen en la teoría de juegos que entiende un juego como una situación de conflicto entre los intereses contrarios de individuos o instituciones (10). Este conflicto, en la evaluación económica, no es más ni menos que el conflicto entre el médico y el gerente del hospital. El primero, fiel al juramento hipocrático, trata de hacer todo lo posible para conseguir la máxima eficacia en el paciente concreto, mientras que el segundo, siguiendo el principio de justicia, intenta maximizar la salud para el conjunto de la población, aunque sea a expensas del beneficio de un paciente concreto. Bien es cierto que, cuando la investigación era inexistente, la opinión médica era de suma importancia porque no tenía con qué contrastarse. No obstante, cuando los recursos no permiten realizar todas

las intervenciones técnicamente posibles, hay que realizar las que tienen un valor comprobado, y la opinión médica tiene que ir necesariamente de lado (11). A pesar de que a veces se representa al médico como al que tiene aversión a los costes, no parece que este conflicto sea muy frecuente, pues es consciente de que sus decisiones cuestan dinero cuando prefiere mandar al paciente a hacerse una radiografía antes de derivarlo directamente a un traumatólogo, cuando decide hacerle una colecistectomía laparoscópica en un hospital de día antes que una colecistectomía clásica que requiere del ingreso hospitalario, etc.

Una forma efectiva para reducir el gasto sanitario incesante podría ser el fomento de la salud pública que se define como “el esfuerzo organizado de la comunidad dirigido a proteger, fomentar y promocionar el bienestar de la población cuando está sana, y a restaurar y restablecer la salud cuando ésta se pierde (...)” (12). En esta línea, Marc Lalonde en el documento titulado Nuevas perspectivas de la salud de los canadienses, defiende que la salud de una comunidad está determinada por cuatro grandes bloques. El primer lugar lo ocupa la biología humana, participante en muchas enfermedades, como por ejemplo las ECV, diabetes, cáncer, etc. En el segundo lugar se encuentra el medio ambiente. En el tercer lugar los estilos de vida y conductas de salud (sedentarismo, consumo de alcohol y drogas, ser fumador, etc.). Y el cuarto y último lugar, lo compone el sistema de asistencia sanitaria (13). En 1976, Dever valoró para EE.UU. la distribución de la mortalidad y del gasto sanitario entre los mismos determinantes de salud. Llegó a la siguiente conclusión. La biología humana es responsable del 27% de la mortalidad y gasta el 6,9% del presupuesto sanitario, el medio ambiente es responsable del 19% de la mortalidad y gasta el 1,5% del presupuesto sanitario. Los estilos de vida son responsables del 43% de la mortalidad y el gasto sanitario correspondiente es tan solo del 1,2%, mientras que el sistema sanitario es responsable del 11% de la mortalidad, pero se gasta el 90,6% del presupuesto sanitario (14).

Es decir, ponemos parches conforme van surgiendo los problemas, gastamos en restaurar la salud con la asistencia primaria y hospitalaria, en vez de tener una visión global del asunto y gastar en función de la magnitud de la mortalidad que nos produce cada bloque, gastar, sobre todo, en proteger la salud mediante el saneamiento

ambiental y la higiene alimentaria y en promocionar la salud y prevenir la enfermedad mediante la educación sanitaria y otros medios para cambiar los estilos de vida y las conductas nocivas.

Esta tesis está formada por tres capítulos, cuyo punto en común, aparte de que tratan diferentes aspectos de la evaluación económica, es la incertidumbre, ya que en los tres capítulos se proponen medidas para disminuir la incertidumbre en la toma de decisiones. Los estudios escritos en los primeros dos capítulos son evaluaciones económicas de intervenciones en salud pública, mientras que el tercer capítulo describe las diferentes metodologías de estimación de costes utilizadas en las evaluaciones económicas.

El primer capítulo es un ejemplo de la incorporación de la evaluación económica en el ensayo clínico a través del estudio de coste-efectividad de un programa de ejercicio físico en las mujeres perimenopáusicas. La menopausia (men/mes; pausis/cese) presenta varios síntomas y signos a corto y a medio y largo plazo que merman la salud y el estado de bienestar de las mujeres, pero que se podría ver frenado mediante el cambio en el estilo de vida, sustituyendo sedentarismo por ejercicio. Este estudio se enmarca dentro del proyecto Fitness League Against MENopause COst (FLAMENCO) (15) financiado por la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, antes conocida como la Consejería de Salud y Bienestar Social (referencia: PI-0667-2013).

En ocasiones, la encrucijada de los decisores de políticas sanitarias no consiste en el volumen de recursos para financiar tratamientos o medicamentos, sino más bien en el empleo adecuado de los mismos. En este contexto se sitúa el segundo capítulo de esta tesis, centrado en el análisis de coste-efectividad de las estrategias de cribado para las enfermedades cardiovasculares. A diferencia del capítulo anterior, en este capítulo se diseña y se realiza la evaluación económica a través de modelo analítico de decisión (modelo Markov). Este capítulo está enmarcado dentro del proyecto titulado *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*, y se centra en la parte del proyecto cuyo objetivo, como su propio nombre indica, es evaluar el riesgo individual de tener un evento cardiovascular en Europa: *Individualised CVD risk assessment across Europe (EPIC-CVD)*. Este proyecto obtuvo financiación de la Unión Europea bajo el Programa Marco 7.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la evaluación económica compara los costes y consecuencias de al menos dos alternativas. Con frecuencia ocurre que los costes que se utilizan en los estudios de evaluación económica no se han elaborado para tal fin, sino provienen de los sistemas de contabilidad de costes para la gestión de organizaciones sanitarias, difiriendo mucho de una organización a otra, llegando incluso una organización a carecer de sistemas contables rigurosos que son necesarios para estimar de forma precisa los costes de servicios individuales (16). Además, para que los costes sean comparables, deben de estar estimados siguiendo las mismas pautas de estimación de costes. Esta problemática la tratamos en el tercer capítulo de esta tesis que forma parte del proyecto Improved Methods and ACTIONable tools for enhancing HTA (IMPACT-HTA) financiado por la Unión Europea dentro del programa Horizonte 2020 en virtud del acuerdo de subvención número 779312.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

El principal objetivo de esta tesis es disminuir la incertidumbre en la toma de decisiones en el sistema sanitario a través de la evaluación de coste-efectividad de diversos programas sanitarios y su posible incorporación en el sistema sanitario y de la clasificación de las metodologías de costes utilizadas en las evaluaciones económicas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar un análisis coste-efectividad de un programa de ejercicio físico de una muestra de mujeres granadinas con edades comprendidas entre 45 y 64 años (Capítulo 1).
2. Realizar un análisis coste-efectividad de distintas estrategias de cribado para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares (Capítulo 2).
3. Establecer un marco general para clasificar los métodos de costes empleados en evaluaciones económicas y realizar una revisión sistemática para estudiar las últimas tendencias en la metodología de estimación de costes (Capítulo 3).

CAPÍTULO 1

COSTE-EFECTIVIDAD DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO EN MUJERES PERIMENOPÁUSICAS. PROYECTO FLAMENCO

1.1. INTRODUCTION

Menopause, that practically only occurs in the human species (17), is defined by the World Health Organization as the last day of menstruation which is due to the loss of ovarian follicular activity. It occurs on average around the age of 51. Perimenopause is an imprecise period that begins with the first alterations of the ovarian cycle and ends one year after the last menstruation (18). Symptoms associated with perimenopause can be quite varied: vasomotor symptoms such as hot flushes (19), bone loss which can lead to osteoporosis (20), bodily changes such as increased waist circumference, increased adipose tissue, decreased muscle tissue (21) or even increased risk of heart disease (22,23). Many of these changes experienced during perimenopause can be made more bearable or even prevented by healthy lifestyle habits (24,25). Numerous studies demonstrate the positive impact of physical activity or exercise on diminishing risk factors associated with cardiovascular disease (26,27), promoting weight loss (28) and preventing bone loss or osteoporosis (29). In addition, women suffering symptoms of menopause tend to use more medication and other health care (30,31).

A recent study that included data from 168 countries corresponding to 1,9 million of participants concluded that global age-standardized inactivity was 27,5% (95%CI: 25.0-32.2) in 2016, being female lack of physical activity higher than male by more than 8 percentage points (32). In a similar vein, a survey on the Spanish population with a sedentary lifestyle by age and sex found that in 2017, inactivity was both increasing with age, and higher in women than in men, being of 39,9% and 29,3% in women and men, respectively, for 45-54 year old, and of 43,2% and 34,9% for 55-64 year old (33).

Although the health benefits of physical activity are strongly established, the prevalence of physical activity in adults, in general, and in midlife women, in particular, is inadequate, and evidence remains inconclusive on the role of physical activity on menopausal symptoms (34,35).

In the international arena, Moilanen et al. (2012) followed 1.165 Finnish women aged between 45 and 64 for 8 years. The aim of the study was to evaluate the relationship among changes in quality of life, different stages of menopause and physical activity. Levels of physical activity, quality of life and menopausal symptoms of all participants

were registered. Upon completion of the study, the authors observed that those women who increased the level of physical activity kept their weight steady and increased their quality of life. Additionally, the authors concluded that change in quality of life is more related with physical activity than with transition towards menopause (25).

In an experimental Finnish study, Luoto et al. (2012) compared effects of moderate physical exercise on quality of life. The participants were aged between 43 and 63, they were not under hormonal substitutive therapy during the study and presented a sedentary lifestyle, that is, they exercised less than twice a week. Women in intervention group were instructed to exercise 4 times per week for 50 minutes during 6 months. Control group continued their usual lifestyle. The findings showed improved health-related quality of life among the intervention group in physical functioning ($p=0.049$) and physical role ($p=0.017$). Similarly, maximum oxygen consumption increased ($p=0.008$) significantly in the intervention group in comparison with controls (24).

A cross-sectional Finnish study conducted by Mansikkamäki et al. (2015) analysed the relationship between physical activity and quality of life of 2,606 women aged 49. To be active, women had to exercise moderately at least during 2h 30 min per week or intensively during 1h 15 min. The women who complete the criterion of being active showed better quality of life measured with a 10-point visual analogue scale (VAS) (proportional odds ratio (POR) = 1.91; 95% CI: 1.65-2.20). Additionally, the physically active women showed better results in terms of vasomotor symptoms (POR = 1.19; 95% CI: 1.03–1.36). On the other hand, inactive women were more likely to suffer from anxiety/depression than physically active ones (POR = 1.44; 95% CI: 1.26–1.65) (36).

Reed et al. (2014) conducted a randomized controlled trial where a 12-week long intervention consisting either of yoga or exercise were compared to control group. All participants, aged 40-62 years, were also randomized to double-blind comparison of omega-3 or placebo pills. The aim of the study was the efficacy of the aforementioned therapies on vasomotor symptoms of physically inactive women. The findings suggested that yoga may improve the quality of life of perimenopausal women, however, the results were quite modest (37).

At national level, Rojano and Vargas (2014) examined the effects of hypocaloric diet and physical exercise programme of short duration (6 weeks) on the lipid profile and body

composition of overweight perimenopausal women between 46 and 62 years. The sample was compound of 18 women, 9 in the intervention group that was subjected to diet and exercise, and 9 in control group. The results showed no significant differences between groups in weight loss and lipid profile. Nonetheless, the intervention group reported improved body composition in comparison with controls, specifically decrease in fat and increase in muscular mass (38).

All the previously mentioned studies addressed the issue of effectivity, but they are beyond the scope of effectiveness. Therefore, they are partial evaluations only. Notwithstanding, an economic evaluation is a comparative analysis of two or more alternatives in terms of costs and consequences (3). In other words, both productive factors (inputs) and products (outputs) are compared.

Based on the above studies, we hypothesize that a physical exercise program will improve quality of life at an acceptable cost. Even though menopause is a phenomenon that ultimately concerns all women, only three previous studies have examined the cost-effectiveness of a physical exercise program in women around the age of menopause (39–41). All studies concluded that the physical exercise program for targeted women was cost-effective.

The randomized control trial Fitness League Against MENopause COst (FLAMENCO)(15) investigated symptoms, health related quality of life (HRQoL) and costs of a physical exercise program (Trial Number NCT02358109, <https://bit.ly/2UWECzo>, date of registration: September 23, 2014). The objective of this chapter is to study the cost-effectiveness of the physical exercise program for perimenopausal women, measured in terms of cost per quality-adjusted life years (QALYs), which was the primary outcome of the study.

1.2. METHODOLOGY

The study was designed as a randomized controlled trial and was carried out over a period of 16 weeks from the beginning of March to the end of June 2015 at a primary care centre. The study population were women from Granada (Spain) who were not engaged in regular physical exercise, but otherwise healthy and able to exercise, aged between about 45 to 60 years coinciding with the perimenopausal period. Moreover, they had to meet inclusion criteria and did not present any of the exclusion criteria described in Table 1.1.

Table 1.1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria
- Age: 45-60 years
- Do not present other severe somatic or psychiatric disorders, or other diseases that prevent physical loading.
- Not to be engaged in regular physical activity more than 20 minutes on more than 3 days/week
- Able to move without assistance
- Able to communicate
Exclusion criteria
- Acute or terminal illness
- Myocardial infarction in past 3 months
- Incapable to move
- Unstable cardiovascular disease or other medical condition
- Upper or lower extremity fracture in the past 3 months
- Unwillingness to either complete the study requirements or to be randomised into control or intervention group
- Presence of neuromuscular disease or drugs affecting neuromuscular function

Source: Adopted from Carbonell-Baeza et al. (2015)(15)

The women were randomly assigned to either an exercise intervention group (N = 74) or to control group (N = 76). Both groups received four conferences in which general advice about the positive effects of a physical exercise program and of the Mediterranean diet were given. The exercise intervention was performed in four groups (two groups exercised in the morning and other two in the afternoon). The groups trained 3 days/week (60 minutes/session) for a 16-week period at the primary care centre. Each exercise included a 15-minute warm-up period with walks and mobility exercises, followed by 40-minute of a main part which varied across week days. Sessions finished with a 10-minute cool-down period of stretching and relaxation exercises. The

weekly program of exercises consisted of resistance strength including 2-3 set of 6-10 exercises on Monday, balance oriented activities and dancing on Wednesday and combination of aerobic, resistance strength and coordination exercises on Friday. Outcome assessors and data analysts were blinded to the allocation. Full details of the Flamenco project design and methodology are described elsewhere (15).

The study followed the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) (42) and recommendations for economic evaluation applied to health technologies in Spain (43). The study was approved by the Ethics Committee for Research Involving Human Subjects at the University of Granada and was conducted from the perspective of the National Health System. The participants provided written informed consent to participate. A literature review was conducted to identify other economic evaluations in this area. Search terms used for this review are available in Supplementary table 1.1. Health care resource use (visits to primary care, speciality care and emergency rooms) and pharmaceutical consumption of each patient before and during the study was obtained through medical history from Diraya system (44) used by the Public Health System of Andalusia.

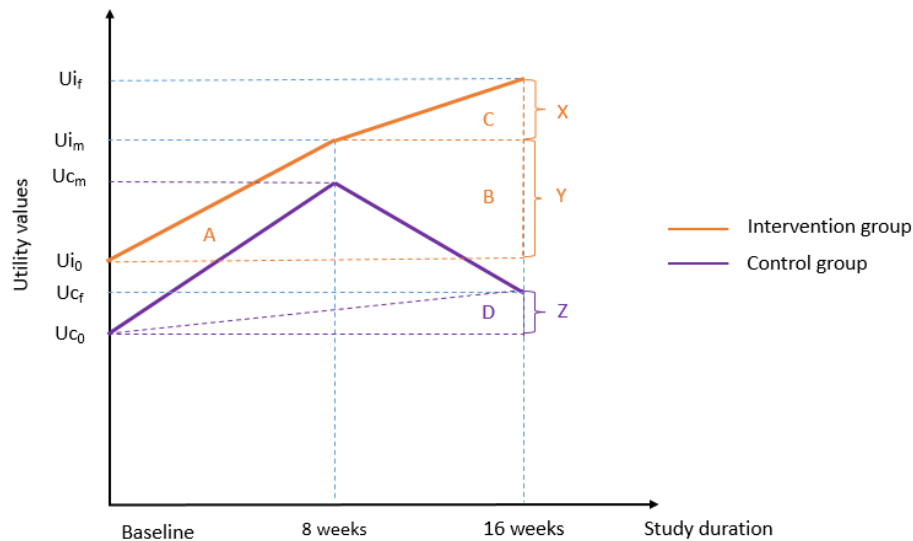
Costs were calculated at 2015 prices. The salary cost of the instructor in charge of carrying out the exercise program was 8.74€/hour (45). Assuming 12 hours/week of instructor's work (four groups, 3 hours/week/group) and 16 weeks of intervention, the personnel cost of the exercise program/woman was $(8.74\text{€}/\text{h} \times 12\text{h}/\text{week} \times 16\text{ weeks})/74\text{ women} = 22.68\text{€}/\text{woman}$. Prices per visit in primary care, speciality care and emergency services were estimated from standard health service costs of 2005 (46) and updated for inflation to 2015 prices (47). The consumption cost of prescribed pharmaceuticals was calculated based on the prices, prescribed dose and schedule of administration in Diraya.

In the clinical study, the exercise program facilities were provided by the health service at no financial cost. In practice in other settings there may be a financial cost or an opportunity cost (another activity that is displaced by the exercise program). We assumed the cost of hiring a suitable facility in Granada for carrying out the exercise program would be 500€/month based on market prices in 2015 in Granada, and the cost of utilities (cleaning, lighting, power, etc.) would be 165€/month (48). Assuming a

maximum utilization of 55 hours/week (238 hours/month), and a group size of 18 women, the infrastructure cost per woman per hour is 0.16€, calculated as $(500+165)/(238 \times 18)$.

The HRQoL was measured by the Spanish version of EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L). The questionnaire was completed at the beginning, at the middle and at the end of the study. Utility was estimated using the published tariff (49). QALYs were calculated as the area under the curve. Figure 1.1 illustrates the calculation of QALYs for both intervention and control groups.

Figure 1.1 QALY calculation using the area-under-the-curve approach



Source: Own elaboration

Notes: U_{c0} : utility in control group at the beginning of the study; U_{cm} : utility in control group at 8 weeks; U_{cf} : utility in control group at the end of the study; U_{i0} : utility in intervention group at the beginning of the study; U_{im} : utility in the intervention group at 8 weeks; U_{if} : utility in the intervention group at the end of the study; X: utility gain in the intervention group from week 8 to the end of the study; Y: utility gain in the intervention group from the beginning of the study to week 8; Z: utility gain in the control group from the beginning to the end of the study; A+B+C: area corresponding to QALYs gained in the intervention group from the beginning to the end of the study; D: area corresponding to QALYs gained in the control group from the beginning to the end of the study

QALYs were calculated according to the following formula, result of the weighted-average utilities multiplied by corresponding time (8-week intervention divided by 52 weeks).

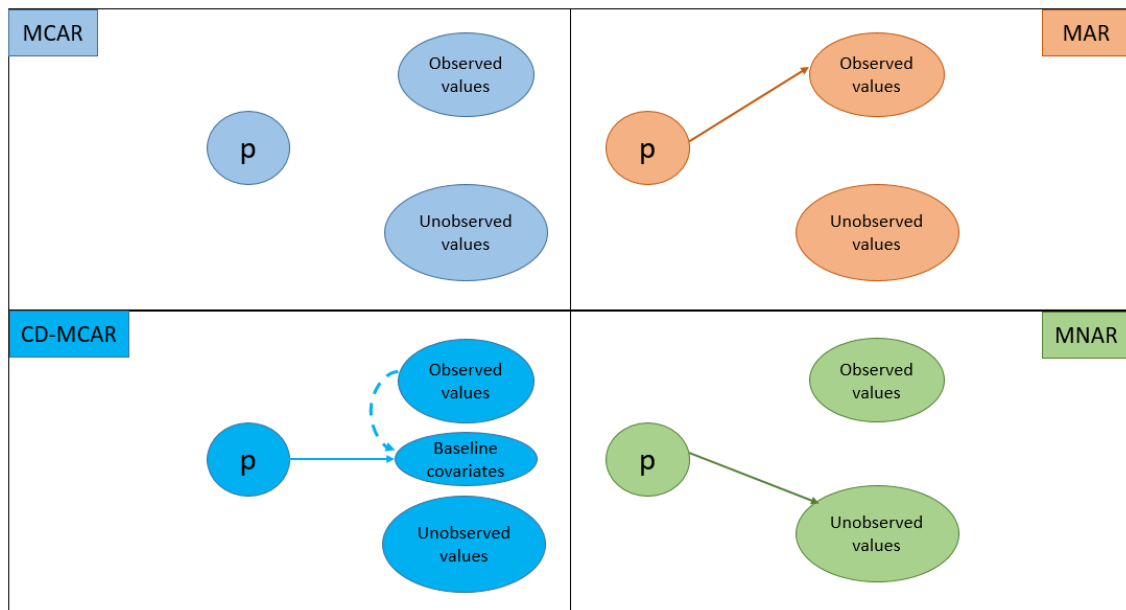
$$\text{Intervention: } QALY_i^n = \left\{ 0,5 \times (U_{i_0}^n + U_{i_m}^n) \times \frac{8}{52} \right\} + \left\{ 0,5 \times (U_{i_m}^n + U_{i_f}^n) \times \frac{8}{52} \right\}$$

$$\text{Control: } QALY_c^n = \left\{ 0,5 \times (U_{c_0}^n + U_{c_m}^n) \times \frac{8}{52} \right\} + \left\{ 0,5 \times (U_{c_m}^n + U_{c_f}^n) \times \frac{8}{52} \right\}$$

Where, $n=1, \dots, 74$ (if intervention) and $n=1, \dots, 76$ (if control); U_0 is utility at the beginning of the study, U_m is the utility at 8 weeks and U_f is utility at the end of the study,.

A random effects ordered logistic model (xtlogit command in Stata) was used to measure the difference in each dimension of EQ-5D-5L between groups. Missing data can lead to biased estimates and reduced precision. Bias may be especially likely when there is a big difference in missing data between groups. Because resource use data were collected from primary care records, there were no missing cost data. However, there were missing EQ-5D-5L data at baseline, 8 weeks and 16 weeks resulting from unreturned questionnaires. Therefore, it was fundamentally important to identify the missing data mechanism in order to select an appropriate method for the base case analysis. According to Rubin's framework, missing data can be classified under four assumptions (Figure 1.2). First, data are missing completely at random (MCAR) if there are no predictors of missingness, in other words, the probability of missingness does not depend on observed nor unobserved data. This means that women who returned questionnaires are fully representative of all the women under the study. Second, the covariate-dependent missingness (CD-MCAR) means that even if the probability of missingness does not depend on observed nor unobserved values, it may depend on observed baseline covariates, such as age, number of children, level of education, etc. Third, data missing at random (MAR) means that the probability of missingness is independent of unobserved values, but it depends on observed values, such as baseline covariates and previous EQ-5D-5L values. Finally, missing not at random (MNAR) means that probability of missingness depends exclusively on unobserved values (50).

Figure 1.2 Rubin's framework for classifying missing data



Source: Own elaboration

Notes: p : probability that an observation is missing; MCAR: missing completely at random; CD-MCAR: covariate-dependent missingness; MAR: missing at random; MNAR: missing not at random

In the first place, the pattern of missing data for EQ-5D-5L was assessed. Pursuing this further, the association between missing EQ-5D-5L and baseline variables and, additionally, between missing and observed EQ-5D-5L was examined. Lastly, the most appropriate method of handling missing data from EQ-5D-5L was chosen and implemented.

In order to follow the intention-to-treat analysis, removing all the women with missing data was discarded. Instead, missing data at baseline were imputed with the mean of the observed values(50). However, mean imputation for missing outputs is considered incorrect, because it tends to underestimate uncertainty.

Since the uncertainty resulting from both the missing and estimated EQ-5D-5L data is recognized by the multiple imputation (MI), together with the fact that it can handle both MAR and MNAR, MI was considered to be the appropriate method for base case analysis. It is based on a prediction of plausible values for the missing data from the observed values (observed EQ-5D-5L). The uncertainty arising from imputed values is reflected by estimating many imputed datasets. More specifically, nineteen datasets were imputed (proportion of missing EQ-5D-5L questionnaires, $29/150 = 0.193$). Lastly,

each imputed datasets generated their proper estimates that were combined across the multiple imputed dataset using Rubin's rules(50). Missing intermediate and final EQ-5D-5L index scores were imputed using multiple imputation with chained equations. This consists on an iterative imputation of missing values in the way that missing EQ-5D-5L from women 1 are estimated and used to estimate missing EQ-5D-5L of women 2, the estimated EQ-5D-5L of women 2 are used to estimate missing EQ-5D-5L of women 3, etc., until a stable solution is found (50).

The multiple imputation missing data model included as predictive variables EQ-5D-5L indices at baseline and follow-up, costs and age. Based on the previous classification of missing data mechanism, the missing data were imputed under the missing at random (MAR) assumption. Under this assumption, the probability of missing EQ-5D-5L scores depends on the values of observed data (e.g., costs and EQ-5D-5L scores at other times), but does not depend on the values of missing EQ-5D-5L scores (51). This was the main analysis (base-case). We also removed all the women who did not return a questionnaire and studied the impact on costs and QALYs just to make comparisons (complete case analysis).

Incremental cost and QALYs were calculated using bivariate regression (sureg command in Stata). QALYs were adjusted for baseline EQ-5D-5L (52) to account for differences between groups at baseline. The probability that the intervention was cost-effective was calculated assuming the data were bivariate normal distributed (53). The analyses were performed using STATA 14.

To assess the robustness of the results additional sensitivity analysis was performed, alongside the missing data models described above. The first model, the main analysis, uses multiple imputation assuming missing data are MAR and includes infrastructure costs. In the second model we removed the infrastructure cost. In the third model complete case analysis was performed which would correspond to a scenario where women who completed all follow-up can be considered fully representative of all the women who initially agreed to participate. This assumes data are missing completely at random (MCAR) (51). The fourth model excludes the infrastructure costs and also all those women who did not return the questionnaire. The fifth scenario considered what might occur if data were missing not at random (MNAR or informative missingness), e.g.,

the missing EQ-5D-5L values might be due to bad health state of the women who did not return the questionnaire (51). In this paper, a simple pattern mixture model was implemented, following the approach recommended in Faria et al. (50). For example, the MNAR model allows for the possibility that the probability of attending follow-up was related (either positively or negatively) to the health of the women at that time. The imputed EQ-5D-5L of the women who did not return a questionnaire at 4 months were modified in 1% variations above (below) the value predicted by MAR. This corresponded to a scenario where women that fail to attend the exercise program were more (less) healthy than average. The aim was to search for the threshold increment in EQ-5D-5L above the value predicted by MAR which changed the decision at the commonly-used willingness-to-pay (22,000 € /QALY) (54).

1.3. RESULTS

Of the 150 women who participated in the study, 76 (51%) were in the control group and 74 (49%) were in the intervention group. No significant differences in baseline variables were found between groups (Table 1.2). Figure 1.3 shows the Consort flow diagram.

Table 1.2 Baseline characteristics of intervention and control groups

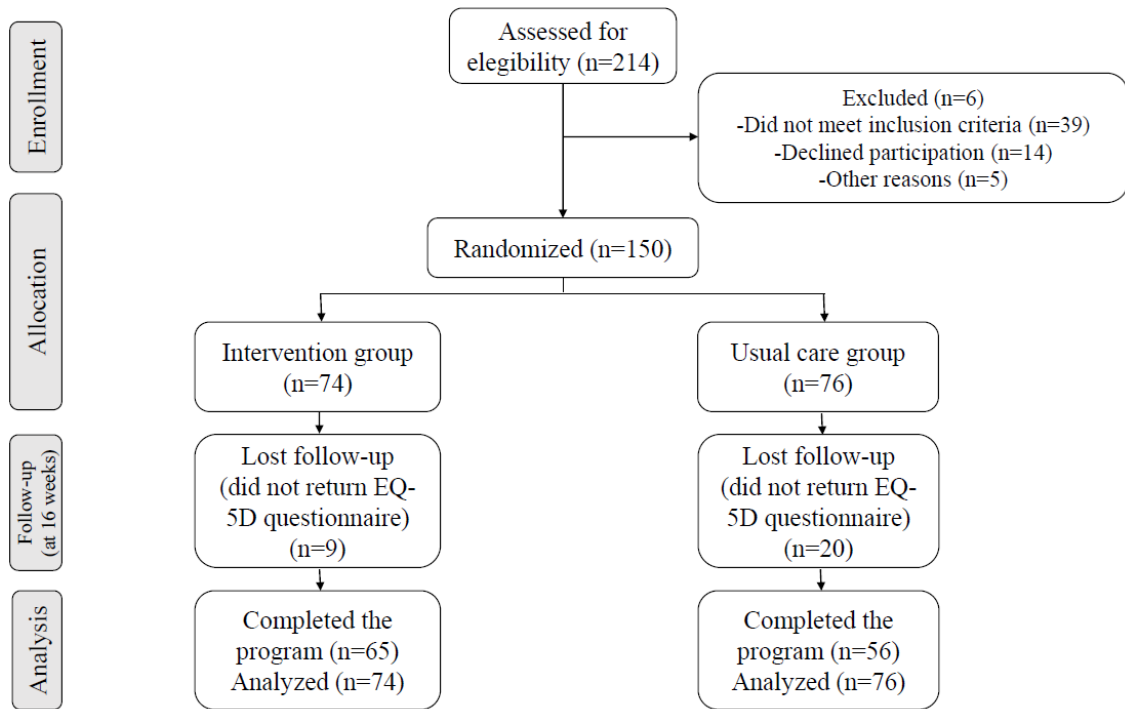
	Intervention group (n = 74)	Control group (n = 76)	p-value
Age (years) (mean, SE)	54.0 (0.52)	53.22 (0.88)	0.45 ^a
Education			0.99 ^c
No education (frequency, %)	2 (2.74)	2 (2.63)	
Primary (frequency, %)	18 (24.66)	21 (27.63)	
Secondary (frequency, %)	16 (21.92)	15 (19.74)	
Professional experience (frequency, %)	12 (16.44)	14 (18.42)	
Bachelor (frequency, %)	15 (20.55)	13 (17.11)	
Master (frequency, %)	10 (13.70)	11 (14.47)	
Regular or occasional smoker			0.16 ^c
Daily smoker (frequency, %)	12 (16.67)	16 (21.62)	
Occasional smoker (frequency, %)	7 (9.72)	2 (2.7)	
Former smoker (frequency, %)	38 (52.78)	33 (44.59)	
Never have smoked (frequency, %)	15 (20.83)	23 (31.08)	
Civil status			0.33 ^c
Married (frequency, %)	50 (68.49)	56 (73.68)	
Single (frequency, %)	10 (13.70)	7 (9.21)	
Separated (frequency, %)	7 (9.59)	3 (3.95)	
Divorced (frequency, %)	4 (5.48)	9 (11.84)	
Widow (frequency, %)	2 (2.74)	1 (1.32)	
Employment (frequency, %)	36 (49.32)	44 (59.46)	0.19 ^c
Children (mean, SE)	1.95 (0.12)	1.99 (0.11)	0.80 ^a
Use of health-care services in the previous 8 weeks (mean, SE)			
Visits to a primary care	0.93 (0.13)	0.70 (0.12)	0.17 ^a
Visits to a specialist	0.25 (0.07)	0.19 (0.05)	0.50 ^a
Visits to an emergency	0.07 (0.03)	0.04 (0.02)	0.54 ^a
Medication cost in previous 8 weeks (median, IQR) (€)	8.70 (22.86)	7.58 (21.73)	0.92 ^b
EQ-5D-5L index score (between 0 and 1) (mean, SE)	0.839 (0.02)	0.854 (0.01)	0.53 ^b

Source: Own elaboration

^at-test, ^bU-test, ^cFisher's exact test

SE, Standard error; EQ-5D-5L, EuroQol-5D-5L; IQR, Interquartile range

Figure 1.3 Flow chart of patient enrolment



Source: Own elaboration

The average total cost per woman was slightly higher in the intervention group than in the control group but the difference was not significant (167.80€ and 160.38€, respectively; difference: 7.42; $p = 0.8$, 95% confidence interval [95%CI]: -47 to 62) (Table 1.3). The intervention cost per person was 30.36€ (22.68€ instructor and 7.68€ infrastructure), representing 18% of total costs in the intervention group, but this was partly compensated for by less use of healthcare services. Excluding the intervention cost, total direct costs were 16.7% lower in the intervention group than in the control group (137.45€ and 160.38€, respectively; difference: -22.94; $p = 0.38$; 95%CI: -75 to 29). However, differences were not statistically significant (Table 1.3).

Table 1.3 Costs of intervention group and control group

	Unit Cost (€)	Resource Use						Mean Cost/person						Total costs/person					
		8-0 weeks		0-8 weeks		8-16 weeks		8-0 weeks		Diff Mean Cost per pers (€)	0-8 weeks		Diff Mean Cost per pers (€)	8-16 weeks		Diff Mean Cost per pers (€)	0-16 weeks		Diff Mean Cost per pers (€)
		C (76)	I (74)	C	I	C	I	C	I		C	I		C	I				
Primary Care (visits) (number of patients > 0)	21.62	71	52	60	59	51	39	20.20	15.19	-5.01	17.07	17.24	0.17	14.51	11.39	-3.11	31.58	28.63	-2.94
Specialist (visits) (number of patients > 0)	62.74	19	14	33	22	33	24	15.69	11.87	-3.82	27.24	18.65	-8.59	27.24	20.35	-6.89	54.48	39.00	-15.48
Emergency rooms (visits) (number of patients > 0)	59.58	5	3	7	7	14	6	3.92	2.42	-1.50	5.49	5.64	0.15	10.98	4.83	-6.14	16.47	10.47	-6.00
Medicine								18.59	27.50	8.90	26.52	29.02	2.49	31.34	30.33	-1.01	57.86	59.35	1.49
Total costs								58.40	56.98	-1.42	76.32	70.55	-5.77	84.07	66.90	-17.17	160.38	137.45	-22.94 ^e
Costs of the intervention																			
Instructor	8.74	0	0	0	96h	0	96h	0.00	0.00		0.00	11.34		0.00	11.34		0.00	22.68	
Infrastructure	0.16	0	0	0	24h	0	24h	0.00	0.00		0.00	3.84		0.00	3.84		0.00	7.68	
Total costs								58.40	56.98	-1.42 ^a	76.32	85.73	9.41 ^b	84.07	82.08	-1.99 ^c	160.38	167.80	7.42 ^d

Note: I, Intervention group; C, Control group; Diff, Difference; h, hours. There may be differences in direct costs and in total costs as a result of rounding out. Number of patients > 0 refers to patients attending primary care, speciality care or emergency rooms. 8-0 weeks refers to eight weeks before the start of the study. ^ap-value=0.90, ^bp-value=0.57, ^cp-value=0.90, ^dp-value=0.80, ^ep-value=0.38. All p-values were calculated by bootstrap method

Table 1.4 shows the changes in the level of EQ-5D-5L for each dimension between groups. The worst health state (level 5) did not appear in any domain. Regarding pain/discomfort, the level 2 was more common among perimenopausal women than level 1 (perfect health). The proportion of women reporting moderate or severe problems (level 3 or 4) reduced in both groups at 16 weeks in all dimensions. The proportion with no problems (level 1) increased in both groups in all dimensions except in usual activities in the control group. Patients improved more in the intervention group than in the control group in all dimensions but the differences were not statistically significant.

Table 1.4 Disaggregated responses by each domain in EuroQol-5D-5L

		At baseline		At 8 weeks		At 16 weeks		p-value*
		Control	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	
MOBILITY (%)	Answered	97.37	100.00	68.42	72.97	73.68	87.84	0.3
	Missing	2.63	0.00	31.58	27.03	26.32	12.16	
	1	66.22	81.08	78.85	85.19	69.64	87.69	
	2	29.73	14.86	17.31	12.96	26.79	12.31	
	3	4.05	4.05	3.85	1.85	3.57		
	4							
SELF-CARE (%)	Answered	97.37	100.00	68.42	72.97	73.68	87.84	0.8
	Missing	2.63	0.00	31.58	27.03	26.32	12.16	
	1	91.89	95.95	96.00	98.15	94.64	98.46	
	2	6.76	2.7	2.00	1.85	5.36	1.54	
	3	1.35	1.35	2.00				
	4							
USUAL ACTIVITIES (%)	Answered	97.37	100.00	68.42	72.97	73.68	87.84	0.17
	Missing	2.63	0.00	31.58	27.03	26.32	12.16	
	1	79.73	83.78	82.35	90.74	75.00	89.23	
	2	14.86	12.16	11.76	5.56	21.43	9.23	
	3	5.41	4.05	5.88	1.85	3.57	1.54	
	4				1.85			
PAIN/ DISCOMFORT (%)	Answered	97.37	100.00	68.42	72.97	73.68	87.84	0.53
	Missing	2.63	0.00	31.58	27.03	26.32	12.16	
	1	32.43	27.03	32.69	31.48	42.86	40.00	
	2	44.59	45.95	42.31	50.00	48.21	46.15	
	3	20.27	25.68	17.31	16.67	7.14	13.85	
	4	2.7	1.35	7.69	1.85	1.79		
ANXIETY/ DEPRESSION (%)	Answered	97.37	100.00	68.42	72.97	73.68	87.84	0.49
	Missing	2.63	0.00	31.58	27.03	26.32	12.16	
	1	45.95	41.89	65.38	53.7	58.93	60.00	
	2	40.54	39.19	25.00	31.48	35.71	30.77	
	3	9.46	16.22	7.69	11.11	3.57	7.69	
	4	4.05	2.7	1.92	3.70	1.79	1.54	
5								

Source: Own elaboration

The EQ-5D questionnaire has five health-related domains, each with five levels, where level one represents the best possible health and level five the worst.

*Refers to ordered logistic model and compares differences between groups at 16 weeks of follow-up

Figure 1.4 illustrates the pattern of missing data. Black shading represents missing data for one or more individuals on EQ-5D-5L questionnaire at baseline, 8 weeks and 16 weeks illustrated at the vertical axis. Grey shading corresponds to observed EQ-5D-5L. The pattern reflects that the missing data is non-monotonic, since there are some individuals that disappear from the study at 8 weeks, but reappear at the end of the study (they returned the questionnaire at week 16). This finding suggests that complete case analysis is not an efficient solution, because it would ignore individuals with some (but not all) missing data.

Figure 1.4 Pattern of missing data on health-related quality of life



Source: Own elaboration

The next step consisted of studying the association between missingness and baseline variables. The analysis showed that missing EQ-5D at 8 weeks of follow-up is not related to any baseline variable. In turn, missing EQ-5D at the end of the study happened to depend on treatment allocation (Table 1.5).

Table 1.5 shows the odds ratio from logistic regression of missing indicators of utilities on treatment allocation and baseline variables. The p-value corresponding to treatment allocation and civil status is $p < 0.05$, therefore, missing EQ-5D at the end of the study is related to treatment allocation and a civil status and is statistically significant. Other baseline covariates such as age and education level are statistically significant when

considering $p < 0.1$. This suggests that missing data are unlikely to be MNAR and that MAR and CD-MAR might explain the missing data mechanism. The logit coefficient measures the variation in the logit estimation given one unit increments in the explicate variable.

$$OR = 0.2815621 \rightarrow (0.2815621 - 1) \times 100 = -71,8\%$$

The likelihood that women do not return the questionnaire at the end of the study is 71.8% lower if they belong to the intervention group than control group.

Table 1.5 Logistic regression of indicators of missingness of health-related questionnaire

Variable	Odds ratio	Standard error	[95% Confidence interval]
Group	0.282	0.147	[0.102-0.781]
Age	1.112	0.067	[0.998-1.251]
Civil status	1.704	0.367	[1.116-2.600]
Children	1.299	0.322	[0.800-2.111]
Education	0.741	0.134	[0.520-1.056]
Employment	0.907	0.100	[0.732-1.124]
GP visits	0.640	0.240	[0.306-1.335]
Specialist visit	0.431	0.255	[0.135-1.374]
A&E visits	2.146	1.370	[0.614-7.499]
Cost of medication	0.990	0.009	[0.972-1.007]
Constante	0.002	0.006	[0.000-1.300]

Source: Own elaboration

The unadjusted utility was higher in the intervention group than in the control group at the end of the study (Table 1.6). However, there were small differences in EQ-5D-5L score between groups baseline. Although they were not statistically significant, these differences can affect the results of a cost-effectiveness analysis because baseline EQ-5D-5L is an element of the calculation of QALYs. Therefore, the utilities were adjusted for differences at baseline. After baseline-utility adjustment and missing data imputation, the difference in QALYs was 0.002 ($p = 0.66$; 95%CI: -0.005 to 0.009). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 4,686€ /QALY (Table 1.7).

Table 1.6 The EuroQol-5D-5L score of the exercise intervention program. Intervention and control groups

Alternatives	Group	Number with missing baseline data	EQ-5D-5L baseline	Number with missing data at 8 weeks	EQ-5D-5L at 8 weeks	Number with missing data at 16 weeks	EQ-5D-5L at 16 weeks	Difference in difference (p-value)
Without Multiple Imputation	Control	0	0.839	24	0.863	20	0.867	0.014 (0.63)
	Intervention	2	0.854	18	0.872	9	0.897	
With Multiple Imputation	Control	0	0.839	0	0.870	0	0.852	0.026 (0.17)
	Intervention	0	0.854	0	0.875	0	0.893	

Source: Own elaboration

EQ-5D-5L, EuroQol-5D-5L. Difference in difference refers to the difference in EQ-5D-5L scores between groups measured at 16 weeks and at baseline adjusted for EQ-5D-5L differences between groups at baseline. P-value corresponds to mixed-effect model.

The sensitivity analysis are shown in Table 1.7. In model 2, the total mean costs in the intervention group were lower and delivered an improvement in health, so that the physical exercise program is said to “dominate” usual care. The results of the first two models were different, due to the small difference in QALYs between the two groups. This means that a small change in costs had a large impact on the ICER. In models 3 and 4 the result was similar to model 2, i.e. the intervention was dominant (Table 1.7). In model 5 the assumption that missing data are MNAR was used to find the threshold of improvement in non-attending women’s health that makes the model not cost-effective. The findings suggest that the exercise program starts to be not cost-effective if the imputed EQ-5D-5L of the women who did not return a questionnaire at 4 months was 3% greater than the value predicted by MAR, that is, if it is assumed that women who did not attend were 3% more healthy than would be expected by their age, use of health services and other characteristics. Table 1.8 shows the results of the MNAR analysis.

Table 1.7 Sensitivity analysis

Model	Costs			QALYs			ICER ^a
	Intervention	Control	Difference	Intervention	Control	Difference	
1. Multiple Imputation Model (base-case)	167.80	160.38	7.42	0.2295	0.2279	0.0016 ^e	4,686
2. Multiple Imputation without infrastructure costs ^b	160.12	160.38	-0.26	0.2295	0.2279	0.0016	Intervention dominates
3. Complete Case Analysis ^c	153.15	168.53	-15.37	0.2304	0.2272	0.0032	Intervention dominates
4. Complete Case Analysis without infrastructure costs	145.47	168.53	-23.05	0.2304	0.2272	0.0032	Intervention dominates
5. Increased QALYs of all individuals with imputed utilities by 2% ^d	167.80	160.38	7.42	0.2300	0.2293	0.0007 ^e	10,748

Source: Own Elaboration

Notes: ICER is the result of dividing the difference between costs and QALYs, both without rounding out. In model 1 that is 7.416473/0.0015827 and in model 5 that is 7.416473/0.00069. ^bInfrastructure costs refers to the cost of hiring a suitable facility and to the cost of utilities as cleaning, power, etc. ^cAnalysis of only those women who returned EuroQol-5D-5L questionnaire. ^dThis analysis was used to find the threshold of improvement in non-attending women's health that makes the model not cost-effective. ^ep-value > 0.05 corresponds to ordinary linear square regression model. QALYs, Quality Adjusted Life Years; ICER, Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Table 1.8 Association of Quality-Adjusted Life years and Incremental-Cost Effectiveness Ratio with non-attending women's health

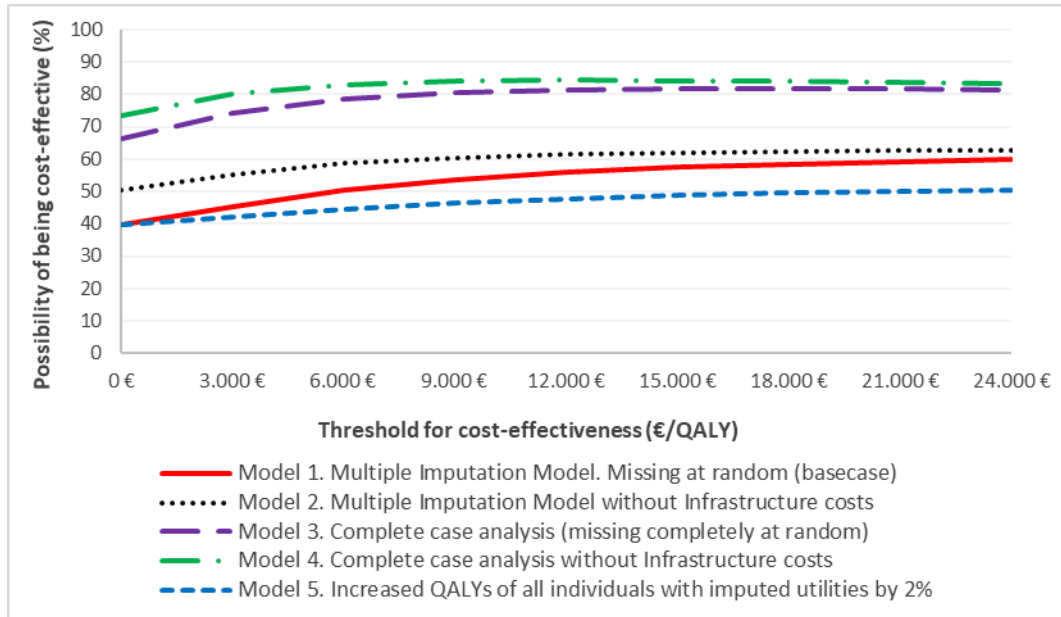
Non-attending women's health at 16 weeks of follow-up	96%	97%	98%	99%	100%	101%	102%	103%	104%
Difference in cost (mean, SD)	7.42 (27.71)	7.42 (27.71)	7.42 (27.71)	7.42 (27.71)	7.42 (27.71)	7.42 (27.71)	7.42 (27.71)	7.42 (27.71)	7.42 (27.71)
Difference in QALYs (mean, SD)	0.0034 (0.0036)	0.0029 (0.0036)	0.0025 (0.0036)	0.0020 (0.0035)	0.0016 (0.0035)	0.0011 (0.0036)	0.0007 (0.0036)	0.0002 (0.0036)	-0.0002* (0.0037)
ICER (€/QALY)	2,202	2,538	2,996	3,655	4,686	6,526	10,748	30,438	-36,590

Source: Own elaboration

Notes: EQ-5D-5L, EuroQol-5D-5L; SD, Standard Deviation; QALYs, Quality-Adjusted Life Years; ICER, Incremental Cost-Effectiveness Ratio. All differences in QALYs are rounded out. *Dominated. QALYs in the intervention group are lower than QALYs in the control group.

The probability that the intervention was cost-effective in different scenarios and at different levels of willingness to pay is shown in Figure 1.5. The probability of being cost-effective when the threshold is 25,000€/QALY was 63% in model 1, 66% in model 2, 81% in model 3, 83% in model 4 and 54% in model 5.

Figure 1.5 Probability that the intervention is cost-effective for different scenarios



Source: Own elaboration

1.4. DISCUSSION

The base case for this study found that the cost per QALY of a physical exercise program was 4,686€/QALY. The mean QALYs over 16 weeks were 0.230 vs. 0.228 ($p = 0.66$) and costs were 167.80€ vs. 160.38€ ($p = 0.8$) in the intervention and control group, respectively. There is no official cost per QALY threshold in Spain but some authors have recommended that interventions with an ICER 22,000-25,000€/QALY should be accepted (54).

The intervention cost per person was 30.36€, but this was partly compensated for by less use of other healthcare services in the intervention group, especially in specialist visits. This supports results from other studies that physically active people tend to use less health-care services (55). Unexpectedly, specialist visits increased from baseline in both groups, but considering the waiting list, the appointments could have been agreed even before the beginning of the study. That is, we cannot conclude that women's health worsened and for that reason they went more often to the specialist. Also unexpectedly, use of medication increased in control group from baseline. Healthcare can be very variable, so it is difficult to draw inferences.

Other studies have shown physical activity improves quality of life (56,57). The trial protocol considered for the power calculation that the clinically meaningful change in EQ-5D-5L index over 16 weeks should be 0.07 units (15). The actual change in EQ-5D-5L in the intervention group between baseline and 16 weeks was 0.039 units, which is still substantial, but there was also a similar improvement in the control group. These improvements in health in the control group may be because the control group received more than usual care, as both groups underwent fitness testing at baseline and follow up, and received recommendations on exercise and its benefits for the longevity, prevention and treatment of diseases, as well as the benefits of the Mediterranean diet. These costs were not taken into account for the calculation of total costs, because they were identical in both groups.

Regarding three time points of collecting utilities from the EQ-5D-5L (at baseline, 8 and 16 weeks) in order to calculate the QALY, it is worth mentioning that it was initially planned to have utilities at the beginning and at the end of the study only. However, the FLAMENCO project was a basis for the master thesis where preliminary results were

analysed(58). This could lead to bias in missing data because as collection of questionnaires was not planned from the beginning, it was much easier to obtain returned questionnaires from the women in the intervention group than from the control group. For this reason, the missing data are higher at 8 weeks of follow-up in both groups (but mainly in control group) than at the end of the study.

The current study is one of the few cost utility analyses of an exercise intervention program with perimenopausal women. What makes our study unique is that the exercise program was especially designed for perimenopausal women. One of the limitations of this study was that 20% of women did not complete questionnaires at the end of the study. However, this rate of withdrawal was allowed for in the sample size calculation (15). Resource use and costs were available for all participants from administrative data. Furthermore, we have taken account of missing quality of life data in the analyses using a published methodology (50). Results are generally robust to assumptions about missing data. The incremental cost-effectiveness ratio was less than 22,000€/QALY in all scenarios tested in sensitivity analysis. Infrastructure costs are uncertain, but are not likely to influence the overall result. However, the decision is very sensitive to assumptions about the true values of the missing data. It appears not to be cost-effective under the scenario that women who did not attend follow-up were 3% more healthy than would be expected given their age and other characteristics. This result occurs because more women failed to attend follow-up in the control group than the exercise group. We should also consider that these women might not be fully representative of the perimenopausal population, since women who practiced physical activity regularly were excluded from the study. Although the exercise program might be considered cost-effective on average, the difference in improvement in health between intervention and control group is very small and statistically not significant.

Three other studies have investigated the cost-effectiveness of an exercise program in perimenopausal women. Kolu et al. (39) evaluated a program in Finland where 151 women aged 40-63 years were divided into a control group and intervention group. The intervention group underwent a 6-month exercise program 4 times/week for 50 minutes. The mean difference in costs was 53€. However, the study did not report the difference in QALYs over 6 months. Instead, they reported a crude projection, assuming

that the difference in HRQoL at the end of the study would be maintained for the rest of the patient's expected life. Using this projection, the reported mean difference in QALYs over the patient's lifetime was 1.16, with an ICER of 46€/QALY. However, this extrapolation seems highly optimistic and is therefore likely to be biased. The failure to report actual outcomes at 6 months means we cannot compare this result with our study.

Another study conducted in Cáceres, Spain, assessed the cost-effectiveness of an exercise program where 106 women aged 60 years and older participated (40). The intervention group underwent a 6-month walking-based supervised exercise program with three 50-minute sessions/week. The control group received a recommendation of physical activity. The difference in cost was 41€ (no p-value given) and the difference in QALYs at six months was 0.132 (95%CI: 0.104 to 0.286) therefore the ICER was 311€/QALY gained. This is a much greater health benefit than found in our study. However, the study population is older and more unfit than our study and so results may not be generalizable.

Goranitis et al. (41) evaluated the cost-utility of an individual and a social version of an exercise intervention relative to a control group in West Midlands, United Kingdom, with 261 women aged between 48 and 57 years. Both intervention groups followed a 6-month course of moderate intensity aerobic exercise for 30 minutes on at least 3 days/week. The difference found in QALY at 12 months of 0.013 (95%CI: -0.010 to 0.036) in exercise support versus control, and a very small difference in cost £18 (95%CI: -68 to 105) might be considered a slightly greater health benefit than observed in our study, though still not statistically insignificant. No benefit was seen in the individual intervention group (without social support).

According to our findings, the program is cost-effective on average. However, the difference in health benefit of the intervention group compared to the control group at four months is small and statistically insignificant. Further studies in this area might consider whether a longer exercise program, or a program targeted at specific risk groups, or a program that reinforces social bonds within the group, might have more impact. The option of using another questionnaire to measure QALYs should be considered. Longer term follow up is also required.

CAPÍTULO 2

COSTE-EFECTIVIDAD DE LAS ESTRATEGIAS DE CRIBADO PARA LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

2.1. INTRODUCCIÓN

Enfermedades coronarias y accidente cerebrovascular (ACV) o ictus son la primera y la segunda causa de muerte más prevalente de Europa y, al mismo tiempo son las principales causas de discapacidad. En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables de más de 170 billones de euros anuales que se gastan los países de la Unión Europea (UE) cuyos recursos son cada vez más limitados (59–61). A pesar de las reducciones en las tasas de mortalidad de las ECV por edades en muchos países europeos durante las últimas décadas, se prevé que la futura carga global de las ECV irá en aumento como resultado del envejecimiento de la población y la creciente prevalencia de la obesidad y la diabetes (62). No obstante, las ECV son las causas de muerte más predecibles tanto en los países de desarrollo como en los desarrollados, ya que los factores de riesgo tales como la hipertensión, dislipemia, obesidad, diabetes, y arteriosclerosis son evitables y controlables (63). Se ha estimado que con un mejor cribado y una mejor gestión del riesgo se podrían evitar decenas de miles de casos de las ECV anuales en los países de la UE (64,65). Estas posibles ganancias son más propensas a hacerse realidad si la evidencia y las políticas más convincentes emergen para apoyar futuros enfoques para la prevención primaria de las ECV. Además, es poco probable que un enfoque único pueda ser óptimo o aceptable teniendo en cuenta la diversidad de los sistemas sanitarios, presupuestos monetarios, culturas y estilos de vida en Europa.

La prevención primaria implica estrategias para reducir la probabilidad de un primer evento cardiovascular en un período de tiempo determinado, que generalmente suele ser de 5 ó 10 años. Aunque el concepto de cribado o detección precoz se aplica generalmente a enfermedades, también puede referirse a la presencia o no de marcadores o factores de riesgo. Estos términos se suelen usar indistintamente en los estudios, no obstante, en la epidemiología hay que diferenciarlos. Un factor de riesgo son aquellas variables de persona que hacen que la probabilidad de que ocurra la enfermedad aumente. Intervienen en la producción de la enfermedad (por ejemplo, obesidad o ingesta elevada de azúcares). La ventaja es que pueden ser controladas y, por lo tanto, modificadas. En cambio, un marcador de riesgo se refiere a las variables de persona no modificables, responsables del aumento de riesgo de contraer una

enfermedad sin intervenir directamente en su producción (por ejemplo, sexo y edad) (1). Por lo tanto, en este trabajo nos hemos centrado en los factores de riesgo, ya que su modificación tiene como resultado la disminución del riesgo de padecer una ECV.

La reducción de la probabilidad de primer evento cardiovascular se puede llevar a cabo a través de dos estrategias principales de prevención primaria. Por un lado, las estrategias dirigidas a modificar de manera favorable el comportamiento de la población global a través de una serie de medidas sociales y, por el otro, las estrategias cuyo enfoque principal es la detección y tratamiento de las personas en riesgo inaceptablemente alto de tener un evento cardiovascular (por ejemplo, del 20% en 10 años). Hace décadas hubo una clara distinción entre estos dos enfoques debido a una mala tolerancia, escasa efectividad y alto coste de los fármacos hipolipemiantes. No obstante, en los últimos años van apareciendo relativamente seguras y coste-efectivas estatinas (66), fármacos que se usan para disminuir los niveles del colesterol LDL (67).

Por lo tanto, las directrices actuales para la prevención primaria de un evento cardiovascular, tanto en población general como para las personas consideradas de alto riesgo, implican una combinación de intervenciones de asesoramiento para el cambio de estilo de vida y/o tratamiento farmacológico (por ejemplo, estatinas y antihipertensivos) (68–71). Los elementos de la estrategia de la prevención primaria de un evento cardiovascular varían mucho entre los países. En la mayoría de los países se realiza la detección oportunista de casos, aunque el Reino Unido ha puesto en marcha recientemente un programa nacional de detección (64). Las directrices nacionales recomiendan iniciar la terapia con estatinas cuando el riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular supera el 7,5% en los EE.UU. (68), 10% en el Reino Unido (72) y el 15% a 5 años en Australia (73) o Nueva Zelanda (74).

Una comparación explícita de los costes y beneficios de la evaluación del riesgo de un evento cardiovascular y del tratamiento consta en algunas guías (72), pero en otras no (71). El coste-efectividad de una estrategia de cribado podría optimizarse mediante la elección apropiada de la ecuación de riesgo, empleando el umbral más eficiente para iniciar el tratamiento (75), o el uso de estrategias de cribado en secuencia (consiste en que la primera prueba es barata pero imprecisa y se hace a toda la población, mientras que la segunda es más cara pero más precisa y se hace solamente a aquella parte de la

población en la que queda alguna duda sobre su nivel de riesgo) o estrategias de cribado centrado en subgrupos de la población (76). También existe la preocupación acerca de los efectos secundarios a largo plazo de las estatinas (miopatía, diabetes, pancreatitis, problemas renales y hepáticos, cataratas, dolores musculares, etc.) (77,78) y de la medicalización de una gran proporción de la población general (79).

La fórmula Framingham (*Framingham risk score*, FRS), un algoritmo para calcular el riesgo a 10 años de tener un evento cardiovascular, es el resultado del estudio Framingham de corazón de carácter observacional que comenzó en 1948 con una muestra de 5.209 adultos sanos con edades comprendidas entre 28 y 62 años, cuyo objetivo era entender las enfermedades coronarias, y que actualmente sigue en marcha con tercera generación de participantes (80). Los principales hallazgos del estudio Framingham demostraron que los elevados niveles de presión arterial sistólica eran claves para predecir tanto la incidencia de tener un evento cerebrovascular como el fallo cardíaco y, que la disfunción sistólica ventricular izquierda puede ser causante del fallo cardíaco. Además, el estudio señaló la relación existente entre diabetes mellitus y las ECV, la relación positiva entre el colesterol “malo” LDL y las enfermedades cardíacas coronarias y la relación inversa entre el colesterol “bueno” HDL y las enfermedades cardíacas coronarias (80). El estudio formuló por primera vez el concepto de factor de riesgo y, por ende, dio base al desarrollo de las fórmulas de riesgo que inicialmente constaban de 7 variables: edad, colesterol total, peso corporal, anomalías en el electrocardiograma, hemoglobina, tabaquismo (sí/no) y la presión arterial sistólica. Este elevado número de factores y marcadores de riesgo interactúan entre sí dando lugar al efecto acumulativo en la ECV (81).

En la actualidad existen diversas fórmulas para calcular el riesgo de tener un evento cardiovascular. Los factores de riesgo que tienen en común son la presión arterial, el colesterol y tabaquismo (sí/no), y los marcadores de riesgo que tienen en común son el sexo y la edad. Pero además constan de otros factores y marcadores de riesgo que difieren según la fórmula y el país. Por ejemplo, la fórmula utilizada en Alemania se denomina PROCAM, y además de los factores y/o marcadores de riesgo comunes contiene la historia familiar de un evento cardiovascular y los triglicéridos. En EE.UU., además de la FRS se utiliza la fórmula Reynolds que aparte de los factores y/o

marcadores de riesgo comunes contiene la historia familiar de un evento cardiovascular, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la proteína C reactiva. El proyecto EPIC-CVD ha priorizado los biomarcadores, porque el análisis de sangre es una prueba estándar en todos los países europeos, es barata y relativamente segura. De hecho, se han estudiado 75 biomarcadores solubles (por ejemplo, apolipoproteínas-AI y -B, lipoproteína(a), lipoproteína asociada a la fosfolipasa (Lp-PLA₂), HbA1c, creatinina, proteína C reactiva, propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), troponina cardíaca, etc.) y 215.000 variantes genéticas cuidadosamente elegidas (62).

Existen varios estudios que han evaluado una u otra de estas cuestiones (82). Sin embargo, ningún estudio ha trabajado con los datos de EPIC-CVD, que representan la mejor fuente de información sobre los riesgos de sufrir un evento cardiovascular hasta ahora en Europa, tanto por su diseño epidemiológico como por el número de variables recogidas. Por lo tanto, se trata de un trabajo pionero, ya que ninguno de los estudios anteriores ha incluido tantas variables en un único análisis. Otras limitaciones de los estudios económicos de cribado revisados por Epstein et al. (2015) (82) son por ejemplo la definición imprecisa de las ECV (algunos tienen en cuenta solamente las enfermedades coronarias y no las cerebrovasculares), todos los estudios evalúan las estatinas, pero ninguno tiene en cuenta la adherencia al tratamiento con las estatinas, sus efectos adversos a largo plazo, ni la medicalización excesiva de la población. Tampoco hacen los análisis por subgrupos según la edad y el sexo, etc. La mejoría de este estudio consiste en que ha incorporado todos estos elementos del problema en un único estudio.

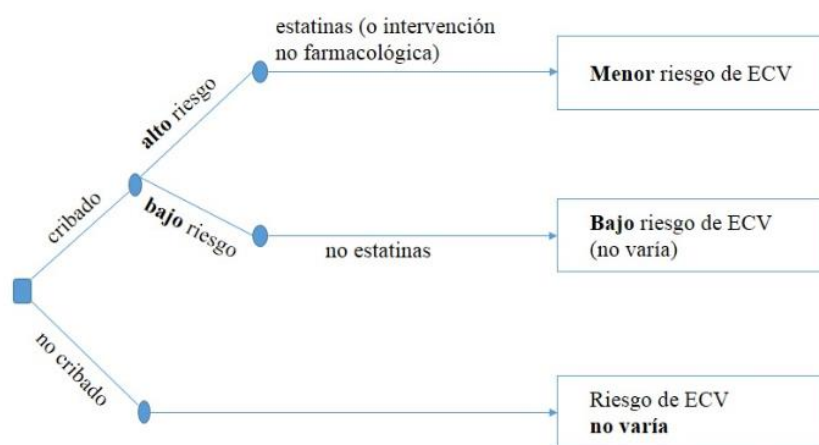
El objetivo principal de este capítulo es evaluar el coste-efectividad de distintas estrategias de cribado, tanto para Inglaterra como para Andalucía (España), para detectar y tratar a las personas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular y elaborar recomendaciones para Inglaterra y Andalucía.

2.2. METODOLOGÍA

2.2.1. Descripción

En términos generales, un programa de detección de las ECV permite a un clínico clasificar a cada individuo bajo su cuidado como de "alto riesgo" o "bajo riesgo" para futuros eventos cardiovasculares, con el propósito de ofrecer una intervención adecuada (en este caso, prevención primaria usando estatinas) para las personas de alto riesgo dirigidas a reducir la probabilidad de que ocurra la enfermedad, mientras que las personas clasificadas como de "bajo riesgo" no requieren la intervención, por lo tanto, se evita que la persona se someta a un tratamiento innecesario con estatinas de por vida, que puede ser potencialmente dañino y con considerable gasto general para el sistema de salud (Figura 2.1). Sin un programa de detección, las personas de alto riesgo solo serían identificadas de manera oportunista.

Figura 2.1 Esquema simplificado de sistema de cribado



Fuente: Elaboración propia

Si, *ex ante*, es probable que dicho programa de detección sea efectivo o rentable dependerá de muchos factores técnicos, institucionales y contextuales. El primer factor podría ser la distribución subyacente de tener un primer evento cardiovascular en la población sin tratamiento con estatinas (conocido como el "riesgo inicial" o "historia natural"). Cuanto mayor es el riesgo subyacente para un individuo determinado, *ceteris paribus*, mayor es el beneficio potencial de la prevención primaria de las estatinas. El

segundo factor podría ser la magnitud de la reducción del riesgo que se podría obtener con las estatinas. Esto generalmente se mide en la literatura como una "relación de riesgo" que compara el uso de estatinas con placebo o sin estatinas. El tercer factor podría ser la carga de la ECV en términos del impacto en los costes de los servicios de salud y la calidad de vida de los pacientes. Cuanto mayor sea la carga de la ECV en los servicios de salud y pacientes, *ceteris paribus*, mayor será el beneficio potencial de prevenir que ocurra un caso. El cuarto factor podría ser el supuesto corte utilizado por el sistema sanitario para clasificar a una persona como de riesgo "alto" o "bajo". Esta es una decisión de política que puede variar entre jurisdicciones. El quinto factor podría ser la exactitud y precisión del algoritmo de riesgo en sí. Un algoritmo de riesgo inexacto sería el que da lugar a la clasificación incorrecta de muchas personas ("falsos positivos" o "falsos negativos"), y un algoritmo de riesgo impreciso estaría sujeto a una considerable variabilidad entre las personas (por ejemplo, porque depende de factores de riesgo subjetivos). Cualquiera de los dos disminuiría la efectividad del programa de detección. Finalmente, el coste del programa de detección en sí mismo es un factor. La implementación de un programa nacional de detección de la ECV podría requerir una inversión considerable en atención primaria o sistema de salud pública.

El objetivo del modelo de decisión es sintetizar o "unir" todas estas consideraciones en una estructura matemática única y coherente, para permitir a los responsables de la adopción de decisiones y de las políticas comprender cómo cada uno de estos factores afecta la efectividad y la rentabilidad del programa cuando se consideran por separado y juntos. Cualquier modelo de decisión es tan bueno como los datos en los que se basa y, además, requiere una serie de suposiciones "estructurales" que debe realizar el analista. Las siguientes secciones describen la estructura y los datos utilizados en la construcción del modelo de decisión.

2.2.2. Fuente de datos del riesgo basal (*baseline risk*) de un evento cardiovascular

Un insumo importante en el modelo es la distribución del riesgo de que ocurra un primer evento de ECV en la población general, por edad y sexo. El estudio multicéntrico EPIC-CVD es uno de los estudios de diseño caso-cohorte más grandes del mundo, con más de medio millón (519.978) de participantes reclutados de 23 centros en 10 países europeos

(Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Países Bajos, Noruega, España, Suecia y Reino Unido) que se siguieron durante casi 15 años (62). EPIC fue diseñado para investigar las relaciones entre la dieta, el estado nutricional, el estilo de vida y los factores ambientales, la incidencia de cáncer y otras enfermedades crónicas, y que contiene un gran número de variables basales como el estilo de vida, los factores socioeconómicos, variables clínicas derivadas de muestras de sangre (biomarcadores), variables genéticas y otras características (83,84).

El trabajo desarrollado en este capítulo es una continuación del proyecto *EPIC-CVD*. Después de 15 años de seguimiento se identificaron 16.000 casos de cardiopatía coronaria y más de 11.000 casos de infartos cerebrales. Análogamente, se recogieron la fecha y causa de muerte de cada participante. Para elegir los “controles”, se seleccionó un subconjunto aleatorio de los participantes de cada centro para formar parte de una "sub-cohorte" que luego se ha utilizado para comparar con los casos de la enfermedad coronaria incidente y los casos de ACV. Este diseño tiene la ventaja de la eficiencia, ya que requiere que los ensayos se realicen solo en la sub-cohorte y en los casos incidentes, en lugar de en toda la cohorte, y de generalización, ya que la sub-cohorte no son controles que se seleccionaron para coincidir con un conjunto específico de casos (85). No obstante, el inconveniente de este método epidemiológico es la sobrerrepresentación de los casos en la sub-cohorte, por lo que el análisis requiere unos cálculos más sofisticados que un estudio de cohorte tradicional (86).

El equipo de trabajo contaba con el apoyo de estadísticos de renombre (Dr. Stephen Kaptoge y Prof. Simon Thompson) quienes desarrollaron métodos pioneros para la estimación de los riesgos cardiovasculares en estudios de tipo caso-cohorte(87). Se estimó por separado los riesgos de eventos cardiovasculares para hombres y mujeres, pues hay estudios que demuestran que la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular difiere entre sexo (88–90). Los riesgos (las tasas) de eventos se convierten en probabilidades de transición utilizando las fórmulas en Jones et al. (2017) (91).

Durante los 15 años de seguimiento, que duró desde el 1992 hasta el 2007, no había ningún sistema de cribado aplicado sistemáticamente en los países que contribuyeron con los datos al proyecto. Asimismo, durante estas fechas, las estatinas no se usaron

ampliamente en la prevención primaria para las ECV. Así se considera que estos datos representan la “historia natural” de la incidencia de las ECV en las poblaciones europeas sin cribado.

2.2.3. Estrategias de cribado

El cribado para detectar el nivel de riesgo de contraer la ECV se llevó a cabo en atención primaria y consistió en una visita al médico de familia, en la que se recogió la tensión arterial, el índice de masa corporal, se respondieron preguntas relacionadas con los hábitos poco saludables, la historia familiar, etc. y un análisis de sangre en el que se estudiaron numerosos biomarcadores, entre ellos el perfil lipídico. Se consideraron dos estrategias de cribado diferentes. Por un lado, el cribado basado en el FRS “convencional” calibrado para la población europea. Como parte de este método se dieron las estatinas a todos los hombres y mujeres cuyo riesgo de tener un evento cardiovascular a los 10 años era de 10% (los que están en riesgo alto), correspondiéndose con el 22,7% del total de los hombres y con el 6% del total de las mujeres. No obstante, la división de la población en alto y bajo riesgo de tener un evento cardiovascular basada en el FRS “convencional” para tratar con las estatinas a la gente en alto riesgo suscita la preocupación de que se den las estatinas sobre todo a las personas mayores, porque en el FRS “convencional” la edad tiene gran peso (81).

El algoritmo FRS predice que con cada aumento del 1% en la edad, la probabilidad de desarrollar la ECV en hombres aumentará aproximadamente un 3% en 10 años (Tabla 2.1), mientras que en mujeres aumentará un 2,3% (Tabla 2.2). Este coeficiente de "elasticidad" es mucho mayor que cualquier otro factor de riesgo en el algoritmo FRS, y significa que el FRS estima que casi todos los hombres mayores de 75 años tendrán una probabilidad mayor del 10% de desarrollar la ECV en 10 años. Sin embargo, este coeficiente puede ser engañoso. El FRS calcula el riesgo en 10 años en ausencia de otras causas de muerte (una estadística conocida como "incidencia acumulada"). Empero, en realidad, una persona mayor tiene un mayor riesgo de morir por causas no cardiovasculares, que de desarrollar la ECV. Este hecho significa que puede no ser beneficioso comenzar a tratar a un individuo con estatinas simplemente porque sea de

edad avanzada y en ausencia de otros factores de riesgo de ECV (como fumar, diabetes, presión sistólica alta o colesterol total alto).

Tabla 2.1 Coeficientes de regresión y hazard ratios (Hombres)

Variable	Beta*	valor p	Hazard ratio	95% IC
Edad (log)	3,06117	< 0,0001	21,35	(14,03-32,38)
Colesterol total (log)	1,1237	< 0,0001	3,08	(2,05-4,62)
Colesterol HDL (log)	-0,93263	< 0,0001	0,40	(0,30-0,52)
Presión sistólica no tratada (log)	1,93303	< 0,0001	6,91	(3,91-12,20)
Presión sistólica tratada (log)	1,99881	< 0,0001	7,38	(4,22-12,92)
Fumar	0,65451	< 0,0001	1,92	(1,65-2,24)
Diabetes	0,57367	< 0,0001	1,78	(1,43-2,20)

Fuente: <https://www.framinghamheartstudy.org> (92)

*Coeficientes de regresión estimados; IC, Intervalo de confianza

El riesgo a los 10 años se calcula según la fórmula $1 - 0,88936^{\exp(\sum \beta X - 23,9802)}$, donde β es el coeficiente de regresión y X es el nivel de cada factor de riesgo.

Tabla 2.2 Coeficientes de regresión y hazard ratios (Mujeres)

Variable	Beta*	valor p	Hazard ratio	95% IC
Edad (log)	2,32888	< 0,0001	10,27	(5,65-18,64)
Colesterol total (log)	1,20904	< 0,0001	3,35	(2,00-5,62)
Colesterol HDL (log)	-0,70833	< 0,0001	0,49	(0,351-0,691)
Presión sistólica no tratada (log)	2,76157	< 0,0001	15,82	(7,86-31,87)
Presión sistólica tratada (log)	2,82263	< 0,0001	16,82	(8,46-33,46)
Fumar	0,52873	< 0,0001	1,70	(1,40-2,06)
Diabetes	0,69154	< 0,0001	2,00	(1,49-2,67)

Fuente: <https://www.framinghamheartstudy.org> (92)

*Coeficientes de regresión estimados; IC, Intervalo de confianza

El riesgo a los 10 años se calcula según la fórmula $1 - 0,95012^{\exp(\sum \beta X - 26,1931)}$, donde β es el coeficiente de regresión y X es el nivel de cada factor de riesgo.

Como consecuencia del razonamiento explicado anteriormente, el equipo del proyecto optó por crear una nueva estrategia con la intención de modelar un algoritmo de riesgo que clasificara a las personas como de alto o bajo riesgo dada su edad y sexo. Esta métrica se llama el FRS ajustado por edad y se calculó utilizando los siguientes pasos:

1) La puntuación de FRS "convencional" se calculó para cada individuo en el conjunto de datos EPIC-CVD, para hombres y mujeres por separado. Esto se conoce como el "predictor lineal" del modelo de supervivencia de FRS convencional (92).

2) Utilizando el modelo de supervivencia de FRS convencional, se calculó el porcentaje de hombres y mujeres con alto riesgo, donde el alto riesgo se definió como una

probabilidad de ECV a 10 años superior al 10%. En el conjunto de datos EPIC-CVD, se encontró que se trataba del 22,7% de la población adulta masculina y del 6% de la población adulta femenina.

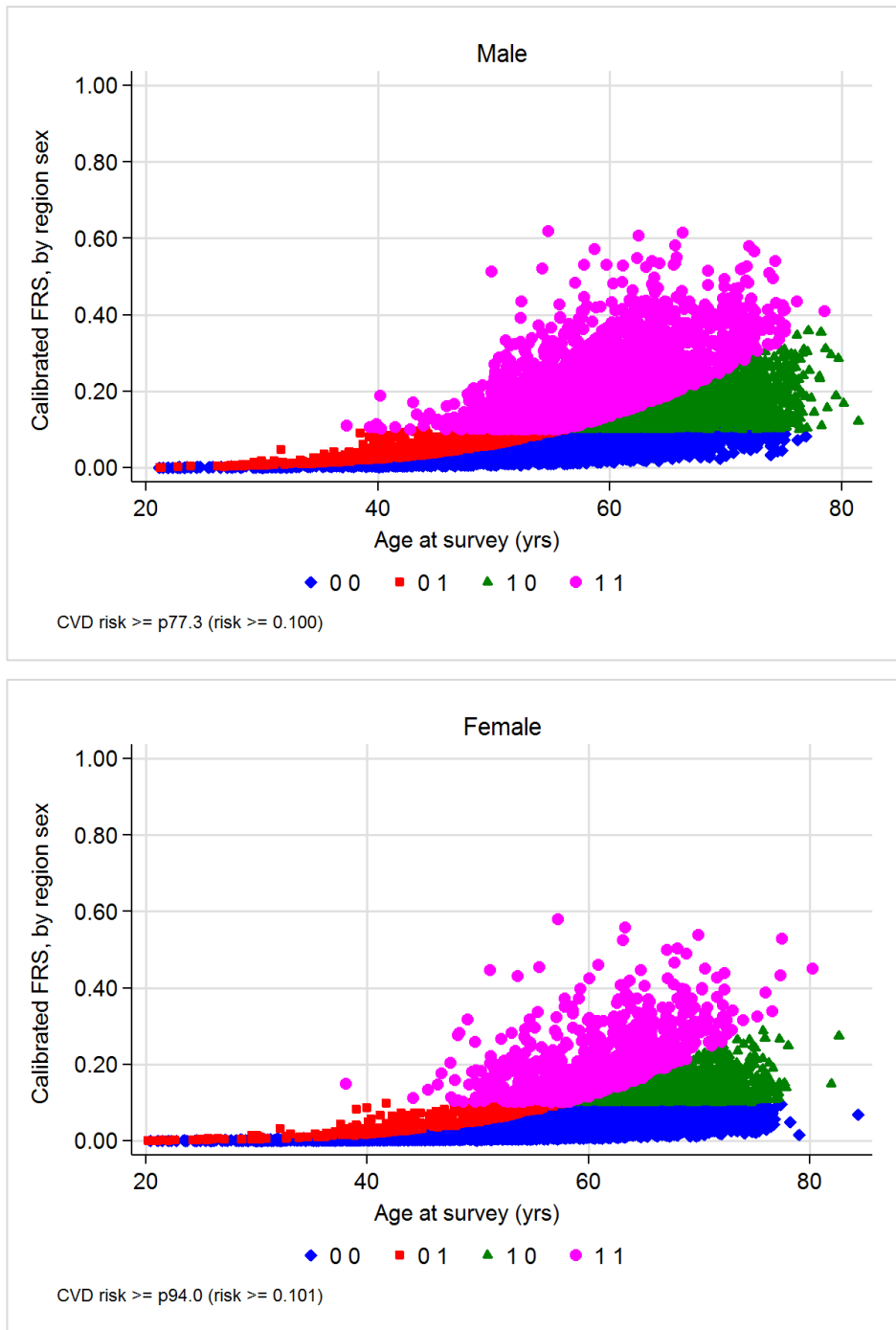
3) El FRS ajustado por edad se calculó para cada individuo al hacer primero una regresión del predictor lineal del modelo de supervivencia en edad y sexo, y luego tomar el x% superior de los residuos para definir el "alto riesgo" ajustado por edad, donde x% se define como el valor del percentil del límite de riesgo absoluto del 10% (y que se corresponde con el 22,7% de la población adulta masculina y del 6% de la población adulta femenina).

Por lo tanto, creamos una estrategia novedosa, que es el FRS ajustado por edad, con la intención de formular un sistema de predicción de riesgo de tener un evento cardiovascular más adecuado para tomar decisiones en la salud pública. El uso del FRS ajustado por edad en la práctica clínica requeriría que los profesionales de atención primaria pudieran acceder a un software adicional, pero en principio esto no sería un criterio limitante (por ejemplo, el FRS ajustado por edad podría estar disponible a través de una página web).

La estimación del riesgo de tener un evento cardiovascular a los 10 años según el FRS ajustado por edad supuso una reclasificación de la población que se ilustra en la Figura 2.2. Los puntos azules representan a todas aquellas personas que han sido identificadas de bajo riesgo con el FRS "convencional" y que con el FRS ajustado por edad siguen siendo clasificadas de bajo riesgo. De forma similar, los puntos de color rosa serían todas aquellas personas que han sido clasificadas de alto riesgo tanto con el FRS "convencional" como con el FRS ajustado por edad. En cambio, los puntos rojos serían las personas clasificadas de bajo riesgo con el FRS "convencional", pero de alto riesgo con el FRS ajustado por edad. Es decir, según la fórmula de riesgo que proponemos en este capítulo, pasarían de no estar tratados con las estatinas a estarlo. Serían mayoritariamente las personas que siendo jóvenes no tienen el riesgo de tener un evento cardiovascular demasiado alto teniendo en cuenta a toda la población, pero sí lo tienen alto teniendo en cuenta solamente a la gente de su edad. De forma análoga, los puntos azules son aquellas personas que han sido clasificadas de alto riesgo con el FRS "convencional", pero que con el FRS ajustado por edad han sido reclasificadas de bajo

riesgo, es decir, son personas que no estarían tratadas con las estatinas. Esto ocurre principalmente con las personas mayores, cuyo riesgo de tener un evento cardiovascular es alto en parte por la edad que tienen, y al ajustar por edad se compara su riesgo con el de las personas de la misma edad. Si este riesgo es más bajo de “lo que debería ser” dada su edad, se reclasifican como personas con bajo riesgo de tener un evento cardiovascular (Figura 2.2).

Figura 2.2 Reclasificación de la población con el Framingham ajustado por edad



Fuente: Elaboración propia

Notas: 00, población en riesgo bajo con el Framingham “convencional” y el Framingham ajustado por edad; 01, población en riesgo bajo en el Framingham “convencional” pero en riesgo alto con el Framingham ajustado por edad; 10, población en riesgo alto con el Framingham “convencional” pero el riesgo bajo con el Framingham ajustado por edad; 11, población en riesgo alto con el Framingham “convencional” y el Framingham ajustado por edad; p77.3, parte de la población masculina cuyo riesgo a tener un evento cardiovascular a los 10 años es inferior al 10%, es decir, 77.3%; p94.0, parte de la población femenina cuyo riesgo a tener un evento cardiovascular a los 10 años es inferior al 10%, es decir, 94%

La Figura 2.2 se puede resumir en la tabla tetracórica que analiza la asociación entre dos o más variables, en este caso entre las personas clasificadas de alto y bajo riesgo en función del FRS “convencional” y el FRS ajustado por edad, respectivamente. En esta tabla se presenta un resumen de la reclasificación de la población cuando el riesgo de tener un evento cardiovascular se recalcula con el FRS ajustado por edad. De esta forma, parte de la población que con el FRS “convencional” está identificada como de alto riesgo, se considera de bajo riesgo si se calcula el riesgo con el FRS ajustado por edad (celda verde). Igualmente, parte de la población clasificada de bajo riesgo según el FRS “convencional” es reclasificada de alto riesgo con el FRS ajustado por edad (celda roja) (Tabla 2.3).

Tabla 2.3 Tabla tetracórica

		Framingham risk score "convencional"	
		alto riesgo (1)	bajo riesgo (0)
Framingham risk score ajustado por edad	alto riesgo (1)	11	10
	bajo riesgo (0)	01	00

Fuente: Elaboración propia

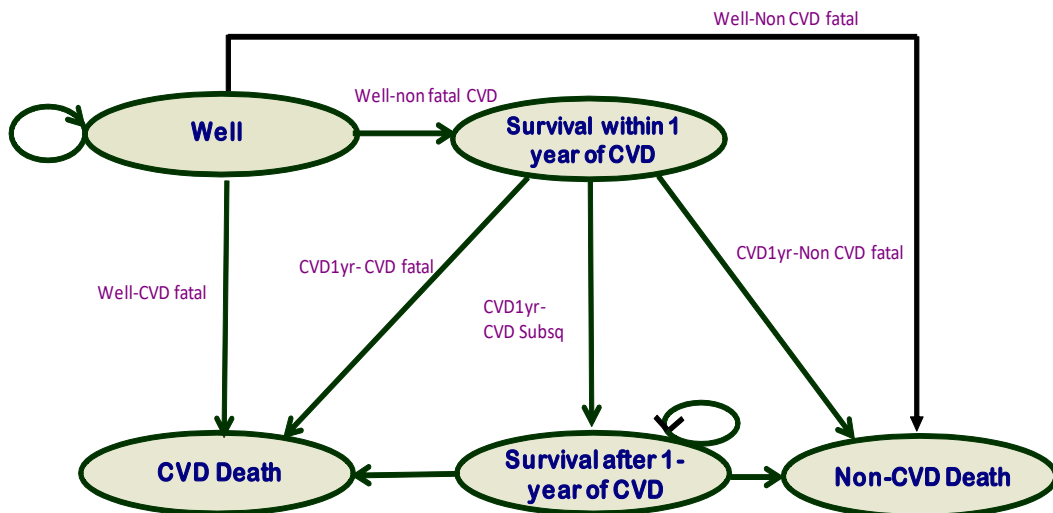
00, población en riesgo bajo con el Framingham “convencional” y el Framingham ajustado por edad (verdaderos negativos); 01, población en riesgo bajo en el Framingham “convencional” pero en riesgo alto con el Framingham ajustado por edad (falsos positivos); 10, población en riesgo alto con el Framingham “convencional” pero el riesgo bajo con el Framingham ajustado por edad (falsos negativos); 11, población en riesgo alto con el Framingham “convencional” y el Framingham ajustado por edad (verdaderos positivos)

Se consideraron varias estrategias de cribado en ambos sexos: la estrategia de “no hacer nada”, cribar a la población bajo el FRS “convencional” y el FRS ajustado por edad. A su vez, el impacto de estas estrategias se analizó para las edades de 50, 60 y 70 años. Por lo tanto, la combinación de FRS con la edad dio lugar a las siguientes estrategias de cribado: FRS ajustado por edad, 50 años (FRS1,50), FRS ajustado por edad, 60 años (FRS1,60), FRS ajustado por edad, 70 años (FRS1,70), FRS “convencional”, 50 años (FRS0,50), FRS “convencional, 60 años (FRS0,60) y FRS “convencional”, 70 años (FRS0,70).

2.2.4. Modelo de decisión (la historia natural sin estatinas)

Se elaboró un modelo de Markov con 4 estados de salud y un estado de túnel que simula la historia natural de salud de personas con riesgo de tener un evento cardiovascular. La Figura 2.3 muestra una estructura simplificada del modelo de Markov.

Figura 2.3 Modelo de Markov. Representación como diagrama en cascada



Fuente: Elaboración propia

Los estados de salud diseñados son estar sano, la supervivencia durante un año después de sufrir un evento cardiovascular (estado de túnel), la supervivencia a partir de segundo año después de tener un evento cardiovascular, muerte como consecuencia de un evento cardiovascular y muerte por otras causas.

El modelo comienza en el estado de salud “sano” (no evento). Al final de cada ciclo, y en función del riesgo de tener un evento cardiovascular de cada persona, ésta puede pasar al estado de salud de supervivencia a partir del segundo año después de tener un evento cardiovascular, muerte por un evento cardiovascular, o muerte por otras causas.

El riesgo de morir durante el primer año después de tener un evento cardiovascular es muy alto. Este riesgo, por una parte, disminuye a partir del segundo año después de tener un evento cardiovascular, pero por otra parte va aumentando con la edad. Por lo tanto, el estado de túnel temporal se incorporó para minimizar la suposición markoviana según la cual todos los pacientes incluidos en el modelo tienen el mismo pronóstico que

no depende de su estado de salud previo (93). Sirvió para enlazar el estado de salud “sano” con el de la supervivencia a partir de segundo año después de tener un evento cardiovascular pudiendo quedar reflejado el mayor riesgo de muerte que tienen las personas durante el primer año después de haber tenido un evento cardiovascular.

La distribución de la población entre varios estados de salud se calculó a partir de la probabilidad de transición, que se define como la probabilidad de que un paciente se mueva de un estado a otro durante el tiempo de duración del ciclo (un año).

Dr. Stephen Kaptoge y su equipo estimaron los riesgos de tener un evento cardiovascular para cada una de las transiciones destacadas en la Figura 2.3, en la cohorte de bajo riesgo y en la cohorte de alto riesgo por separado, utilizando los datos del estudio caso-cohorte EPIC-CVD en un modelo semi-paramétrico. También se realizó una simulación Monte-Carlo (*bootstrap*) para estimar la incertidumbre estocástica en los riesgos para utilizar como input al análisis probabilístico del modelo.

Efectividad del tratamiento con estatinas para reducir el riesgo de un evento cardiovascular

Se supuso que el médico de cabecera trataría con estatinas a las personas consideradas de “alto riesgo” para el resto de su vida, mientras que las personas identificadas como de “bajo riesgo” no recibirían ningún tratamiento de prevención primaria. El tratamiento con estatinas reduciría el riesgo de sufrir un evento cardiovascular no fatal (“estar sano → tener un evento cardiovascular no fatal”) y fatal (“estar sano → tener un evento cardiovascular fatal”), pero el tratamiento de prevención primaria no cambiaría las tasas de otros eventos en el modelo.

Se tomó el riesgo relativo de tomar estatinas (frente a no tomarlas) para la prevención primaria de eventos cardiovasculares de la revisión de Cochrane (94), y se empleó en el caso base indistintamente para hombres y mujeres, Inglaterra y Andalucía.

2.2.5. Estimación de otros parámetros

A continuación, se describe el proceso de estimación de los parámetros empleados en el modelo. Se estimaron los costes y las utilidades para Inglaterra y Andalucía por separado.

Costes de los eventos cardiovasculares

Se diseñó un modelo con los costes de Inglaterra y otro con los costes de Andalucía. Para Inglaterra, se utilizaron los costes estimados en Alva et al. (2015) (95), es decir, los de la cardiopatía isquémica compuesta por infarto agudo de miocardio (IAM) y angina de pecho, y los del ACV. Se tuvieron en cuenta los costes de los pacientes hospitalarios. Se diferenció entre los costes del estado de túnel y los costes a partir del segundo año de haber padecido un evento cardiovascular no fatal. La razón para diferenciar entre ellos fue que los costes durante el primer año después de haber padecido un evento cardiovascular no fatal son significativamente superiores a los costes de los años subsiguientes (95,96).

Para calcular el coste de un evento cardiovascular durante el primer año, los costes de cada uno de los eventos (IAM, ACV, angina de pecho) fueron multiplicados por sus respectivas probabilidades de hospitalización (95) y por la incidencia de cada uno de esos eventos (97). La suma total fue dividida por la suma de las incidencias. De forma similar se calcularon los costes de los años subsiguientes. Finalmente se actualizaron dichos costes a los precios del año 2017 usando el *Hospital & Community Health Services Index* (98).

En cuanto a Andalucía, se calcularon los costes de IAM, ACV y angina de pecho por Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRDs) que reúnen en grupos homogéneos los episodios de hospitalización con características clínicas y consumo de recursos parecidos. Se han escogido los costes basados en *All Patient Refined - DRG* (APR-GRD), versión 32.0, donde cada episodio tiene cuatro niveles de severidad. Los APR-GRDs estratifican por sexo, pues se han podido estimar costes de un evento cardiovascular para hombres y mujeres por separado, dando lugar a una mayor precisión. En la Tabla 2.4 se observan los diferentes episodios que se han tenido en cuenta para estimar el

coste de un evento cardiovascular. Dado que cada episodio además de coste tenía asociado el número de casos, el coste de un evento cardiovascular se ha podido calcular como la media ponderada de los casos y costes de cada APR-GRD que formaban parte del mismo evento cardiovascular. Siendo del año 2015 los últimos costes y casos disponibles, se actualizó el coste final de un evento cardiovascular a los precios del año 2017 (99).

Tabla 2.4 All Patient Related – DRG (APR-GRD) a tener en cuenta en los distintos eventos cardiovasculares

Evento cardiovascular	Código	APR-GRD
Infarto agudo de miocardio (IAM)	170	Implante de marcapasos permanente con IAM, fallo cardíaco o shock
	173	Otros procedimientos vasculares
	174	Procedimientos cardiovasculares percutáneos con IAM
	190	IAM
Accidente cerebrovascular (ACV)	24	Procedimientos vasculares extracraneales
	44	Hemorragia intracraneal
	45	ACV y oclusiones precerebrales con infarto
	46	ACV no específico y oclusiones precerebrales sin infarto
	47	Accidente isquémico transitorio
	48	Trastornos de nervios craneales, periféricos y autónomos
Angina de pecho	202	Arterioesclerosis coronaria y angina de pecho

Fuente: Tabla elaborada a partir de Conjunto Mínimo Básico de Datos – Hospitalización (CMBD-H). Desde 1997 hasta 2015 incluido (100)

Dado que no encontramos un estudio que estimara los costes de un evento cardiovascular de los años subsiguientes de haber padecido un evento cardiovascular no fatal en Andalucía, se dedujeron estos costes de los costes de cada evento cardiovascular ya calculados usando la misma proporción que hubo entre los costes de primer año y los años subsiguientes en Inglaterra. Asimismo, y con la idea de poder realizar un análisis probabilístico, se estimaron los intervalos de confianza (IC) para los costes de cada evento cardiovascular aplicando la misma proporción que hubo entre el coste medio y los IC inferior y superior en Inglaterra.

Costes del cribado

Para estimar los costes del cribado se tuvo en cuenta el coste de una visita al médico de asistencia primaria y el coste de una prueba analítica de sangre (101). Estos costes se imputaron tanto al grupo de bajo como de alto riesgo de la siguiente manera:

$$\text{Costes totales de cribado (hombres)} = 0,773 * CT_{\text{GBR}} + 0,227 * CT_{\text{GAR}}$$

$$\text{Costes totales de cribado (mujeres)} = 0,94 * CT_{\text{GBR}} + 0,06 * CT_{\text{GAR}}$$

donde CT_{GBR} = costes totales de hombres y mujeres en bajo riesgo; CT_{GAR} = costes totales de hombres y mujeres en alto riesgo; 0,773 = parte de la población masculina en riesgo bajo (77,3%); 0,227 = parte de la población masculina en riesgo alto (22,7%); 0,94 = parte de la población femenina en riesgo bajo (94%); 0,06 = parte de la población femenina en riesgo alto (6%). La ponderación de los costes por la población en alto y bajo riesgo se debe a que estamos interesados en calcular el coste de cribado en toda la población.

Costes del seguimiento

Para estimar los costes del seguimiento, se imputaron dos visitas al médico de asistencia primaria y dos pruebas analíticas de sangre al año (se imputó el coste del perfil lipídico y de funciones hepática y renal). Estos costes se cogieron de Curtis y Burns (2017) (102) y Akhtar y Chung (2014) (103) para Inglaterra y de Boletín Oficial de la Junta de Andalucía (2005) (46) para Andalucía. Además, se imputó el coste de tratamiento farmacológico que consistió en tomar una pastilla de atorvastatina al día de una dosis de 20 mg. Se ha elegido la atorvastatina porque es más potente que otras estatinas no genéricas y tiene un menor riesgo de interacciones adversas con otros medicamentos (72). Este coste se tomó de *Prescription Cost Analysis – England, 2017* (104) para Inglaterra y BotPlus (105) para Andalucía. Los costes de seguimiento se imputaron solamente al grupo de alto riesgo (que fue tratado con las estatinas).

Utilidades

Se tomaron como base las utilidades de dos revisiones sistemáticas(106,107) de las que se tuvieron en cuenta solamente aquellas utilidades que fueron resultado del

cuestionario EuroQol-5D. Igual que en el caso de los costes, se tomaron las utilidades de IAM, ACV y angina de pecho. Además, se distinguió entre la utilidad del primer año y de los años subsiguientes, siendo la del primer año más baja. Las utilidades medias de cada uno de los eventos fueron ponderadas por las mismas incidencias que los costes. Para poder calcular la distribución probabilística asociada a las utilidades, se han calculado los errores estándares asociados a las utilidades de cada evento cardiovascular a partir del número de participantes en cada estudio que se ha tenido en cuenta para el cálculo de la utilidad media de un evento. Para el estado de salud “sano” se tomó la utilidad de valor 1. Se consideró la utilidad de una persona sana que toma las estatinas de valor 1. Igual que en el caso de los costes totales, estamos interesados en saber la utilidad de cribado en toda la población. Por lo tanto, las utilidades de hombres y mujeres en bajo y alto riesgo se han multiplicado por sus respectivos pesos.

$$\text{Utilidad de cribado (hombres)} = 0,773 * U_{\text{GBR}} + 0,227 * U_{\text{GAR}}$$

$$\text{Utilidad de cribado (mujeres)} = 0,94 * U_{\text{GBR}} + 0,06 * U_{\text{GAR}}$$

donde U_{GBR} = utilidad de hombres y mujeres en bajo riesgo; U_{GAR} = utilidad de hombres y mujeres en alto riesgo; 0,773 = parte de la población masculina en riesgo bajo (77,3%); 0,227 = parte de la población masculina en riesgo alto (22,7%); 0,94 = parte de la población femenina en riesgo bajo (94%); 0,06 = parte de la población femenina en riesgo alto (6%).

En la Tabla 2.5 se resumen todos los parámetros de coste y utilidad que se incluyeron en el modelo.

Tabla 2.5 Costes unitarios, las utilidades y el riesgo relativo asociado con las estatinas empleados en el modelo

Parámetro	Inglaterra	Andalucía	
	Hombres/Mujeres	Hombres	Mujeres
Coste de un evento CV durante el 1 ^{er} año	£ 5907	6437 €	5835 €
Coste de un evento CV a partir del 2 ^o año	£ 500	545 €	494 €
Coste del cribado	£ 45	62,62 €	62,62 €
Coste anual de seguimiento	£ 90	125,24 €	125,24 €
Coste anual de atorvastatina	£ 14,6	120,06 €	120,06 €
Utilidad de un evento CV a lo largo de 1er año después de sufrir un evento CV no fatal	0,6811	0,6603	0,6495
Utilidad de un evento CV a partir del 2 ^o año después de sufrir un evento CV no fatal	0,7822	0,7601	0,7329
Utilidad del estado de salud “sano”	1	1	1
Utilidad de tomar estatinas	1	1	1
Riesgo relativo de tomar estatinas frente a no tomarlas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares	0,65	0,65	0,65

Fuente: Elaboración propia

Todos los costes han sido actualizados al año 2017.

2.2.6. Análisis coste-efectividad

El modelo probabilístico se ha desarrollado en Excel, ha comenzado a los 20 y ha terminado a los 100 años, cuando la gran mayoría de los participantes ya había muerto. Los resultados principales se han medido en términos de AVACs, costes y Ratio Coste-Efectividad Incremental (RCEI). A los costes y los AVACs se les ha empleado una tasa de descuento anual de 3,5%. Al tratarse de un modelo probabilístico, todos los parámetros vienen representados mediante una función de distribución probabilística en vez de estimaciones puntuales. Es decir, el modelo recoge la variabilidad entre las distintas personas incluidas en el análisis, al contrario del modelo determinístico, que consideraría que todas las personas se comportan como la persona media.

Se ha considerado la distribución gamma para los costes, beta para las utilidades y log-normal para el riesgo relativo. Las utilidades, al ser calculadas como una media ponderada cuyos valores se han tomado de varias fuentes, no tenían una medida de dispersión asociada al parámetro. Por lo tanto, se ha calculado el error estándar de la media a partir del número de participantes de cada una de las fuentes. Posteriormente, se ha supuesto que, al ponderar las utilidades por las incidencias correspondientes a los

eventos cardiovasculares de Inglaterra y Andalucía, el error estándar se mantiene constante.

Mediante la simulación de Monte Carlo se han generado 200 muestras de costes y AVACs incrementales. Primero, se han calculado las medias de costes y AVACs incrementales generados de las 6 alternativas posibles (excluyendo la de “no hacer nada”) y se han representado gráficamente para identificar las alternativas que forman la frontera eficiente (alternativas no dominadas). Segundo, las 200 simulaciones de costes y AVACs de cada alternativa se han plasmado sobre el plano coste-efectividad y se ha construido la curva de aceptabilidad de coste-efectividad (CACE) que para los distintos valores de lambda (disponibilidad a pagar por conseguir cada AVAC adicional) muestra la probabilidad de que una alternativa sea coste-efectiva.

Posteriormente, dada la disponibilidad a pagar de £20.000/AVAC (Inglaterra) ó 20.000€/AVAC (España), se ha calculado el ranking de beneficio neto de cada alternativa para la detección precoz de estar en riesgo alto de tener un evento cardiovascular (incluyendo la alternativa “no hacer nada”).

2.2.7. Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad consiste en analizar la incertidumbre asociada a los parámetros del modelo y, por ende, en examinar la robustez de un resultado estimado basado en parámetros inciertos (3). En este capítulo se han realizado varios análisis de sensibilidad probabilísticos.

Según algunas fuentes, la utilidad de una persona sana que no tiene que tomar ningún tipo de medicamento no es la misma que de una persona sana que sí que a diario toma algún medicamento (108,109). Por lo tanto, para reflejar la molestia general de tener que tomar una pastilla a diario, además de los efectos adversos que pueda generar, se consideró la desutilidad de un rango de 0-0,00384 AVACs perdidos al año (110). Es decir, si la desutilidad adquiriese un valor constante de 0,00384 AVACs perdidos cada año, dada la esperanza de vida de 86,1 años para las mujeres españolas (99), esto equivaldría a una pérdida de aproximadamente 51, 37 ó 23 días de vida si las estatinas se empezaran a tomar a la edad de 50, 60 ó 70 años, respectivamente. La esperanza de vida para los

hombres españoles es de 80,6 años (99), por lo tanto, una pérdida anual de 0,00384 AVACs equivaldría a una pérdida de 43, 29 ó 15 días de vida si las estatinas se empezaran a tomar a la edad de 50, 60 ó 70 años, respectivamente. Para reflejar la incertidumbre en la desutilidad de tomar las estatinas, suponiendo el nivel de confianza de 99% para el IC:0-0,00384, se ha calculado el error estándar mediante la fórmula siguiente:

$$SE = \frac{(\text{límite superior} - \text{límite inferior})}{5,15}$$

siendo SE, error estándar; límite superior igual a 1; límite inferior igual a 0,99616 y 5,15 el valor Z correspondiente al nivel de confianza de 99% (111).

Una vez calculado el error estándar, se han podido calcular los valores alfa y beta propios de la distribución beta y de esta forma hacer el parámetro probabilístico.

El segundo análisis de sensibilidad ha consistido en modificar la adherencia a las estatinas, en concreto, se ha supuesto una reducción del riesgo relativo del 22% (95% IC:6%-27%) en el grupo más adherente ($\geq 60\%$) en comparación con el resto ($< 60\%$) (112), lo que dio lugar a un nuevo riesgo relativo ($RR^* = 0,507$, 95% IC: 0,47-0,61). En el último análisis de sensibilidad se han modificado los costes de un evento cardiovascular en Andalucía, teniendo en cuenta los costes basados en *All Patient-DRG* (AP-GRD).

Tabla 2.6 All Patient – DRG (AP-GRD) a tener en cuenta en los distintos eventos cardiovasculares

Evento cardiovascular	Código	Nombre
Infarto agudo de miocardio (IAM)	121	Trastornos circulatorios con IAM & complicaciones mayores, alta con vida
	122	Trastornos circulatorios con IAM sin complicaciones mayores, alta con vida
	550	Otros procedimientos vasculares con complicación mayor
	808	Procedimientos cardiovasculares percutáneos con IAM, fallo cardíaco o shock
	853	Procedimiento cardiovascular percutáneo con stent liberador de fármaco, con IAM
Accidente cerebrovascular (ACV)	14	Ictus con infarto
	15	ACV no específico & Oclusión precerebral sin infarto
	532	Accidente isquémico transitorio (AIT), oclusiones precerebrales, convulsiones & cefalea con complicación mayor
	533	Otros trastornos del sistema nervioso excepto AIT, convulsiones & cefalea con complicación mayor
	810	Hemorragia intracraneal
	838	Procedimientos extracraneales con complicaciones
	839	Procedimientos extracraneales sin complicaciones
Angina de pecho	140	Angina de pecho

Fuente: Tabla elaborada a partir de Conjunto Mínimo Básico de Datos – Hospitalización (CMBD-H). Desde 1997 hasta 2015 incluido (100)

2.3. RESULTADOS

Hombres

En la Tabla 2.7 aparecen los costes incrementales, los AVACs incrementales y los resultados del análisis coste-efectividad de las posibles alternativas para la detección precoz del riesgo de tener un evento cardiovascular para hombres ingleses y andaluces, cuando se comparan con la opción “no hacer nada”. A continuación de RCEI se indican los costes y los AVACs incrementales de las alternativas no dominadas, junto con el RCEI correspondiente.

En el caso de los hombres ingleses, hay dos alternativas no dominadas, hacer el cribado basado en el FRS_{1,50} y en el FRS_{1,70}. Por lo tanto, hacer el cribado a los 50 años de edad supone un coste incremental frente a hacer el cribado a los 70 años de edad de £76 y 0,0184 AVACs, resultando en el RCEI de £4.114/AVAC adicional. Hacer el cribado a la edad de 70 años frente a “no hacer nada” supone un coste incremental de £17 y 0,0126 AVACs, y cuesta £1.382/AVAC adicional. En el caso de los hombres andaluces, hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad resulta ser la alternativa dominada para las tres edades analizadas. Hacer el cribado a la edad de 50 años supone un coste incremental frente a hacerlo a la edad de 60 años de 132€ y 0,0107 AVACs, resultando en un RCEI de 12.331€/AVAC adicional. De forma análoga, hacer el cribado a los hombres de 60 años frente a los de 70 años resulta en un incremento de coste de 74€, 0,009 AVACs y un RCEI de 8.181 €/AVAC adicional. Hacer el cribado a los hombres de 70 años frente a “no hacer nada” supone un incremento de coste de 53€ y 0,013 AVACs, y arroja un RCEI de 4.075€/AVAC adicional (Tabla 2.7, Figura 2.4). Por lo tanto, tanto en Inglaterra como en Andalucía, dada la disponibilidad a pagar de £20.000 /AVAC adicional o 20.000€/AVAC adicional, respectivamente, la alternativa más coste-efectiva sería hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad a los hombres de 50 años de edad.

Tabla 2.7 Análisis coste-efectividad de 6 posibles alternativas para la detección precoz de hombres en riesgo alto de tener un evento cardiovascular

	Alternativa	Edad	Δ Costes	Δ AVACs	RCEI
Inglaterra	Framingham "convencional"	50	£153	0,0165	x
		60	£102	0,0115	x
		70	£91	0,0071	x
	Framingham ajustado por edad	50	£93	0,0310	£4.114 /AVAC
		60	£95	0,0201	x
		70	£17	0,0126	£1.382 /AVAC
Andalucía	Framingham "convencional"	50	397€	0,0175	x
		60	273€	0,0105	x
		70	194€	0,0057	x
	Framingham ajustado por edad	50	258€	0,0327	12.331€ /AVAC
		60	127€	0,0220	8.181€ /AVAC
		70	53€	0,0130	4.075€ /AVAC

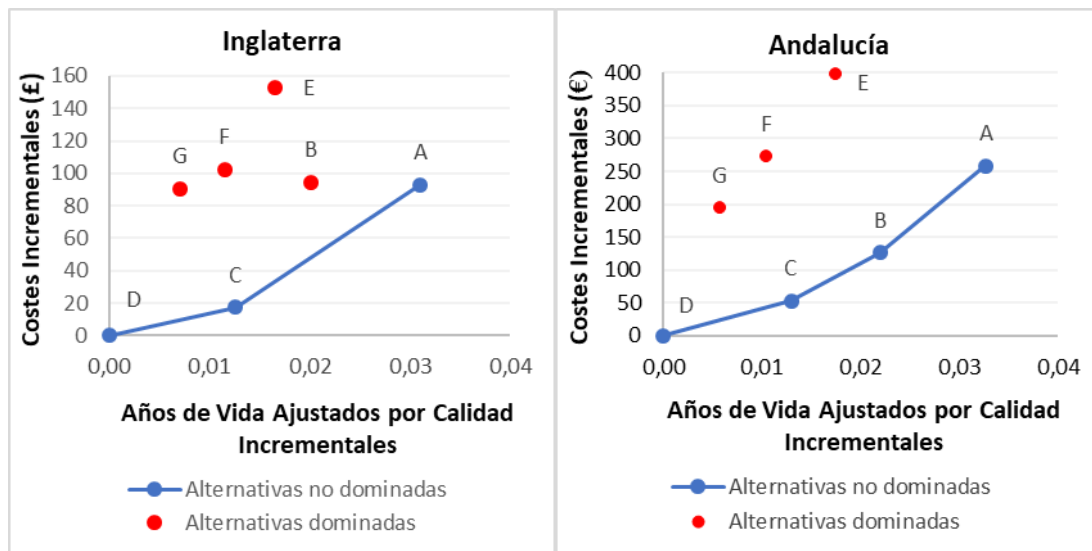
Fuente: Elaboración propia

Notas: Δ Coste, Incremento del Coste; Δ AVAC, Incremento del Año de Vida Ajustado por Calidad; RCEI, Ratio Coste-Efectividad Incremental.

^aΔ Coste e Δ AVAC se refiere a la diferencia entre el coste medio y el AVAC medio de la alternativa correspondiente a cada fila y la alternativa "no hacer nada", siendo el coste medio y el AVAC medio resultados de calcular la media de las 200 simulaciones de costes por un lado y AVACs por el otro.

X significa que la opción ha sido dominada (estrictamente o por dominancia extendida) por otras opciones (menor AVAC y mayor coste)

Figura 2.4 La frontera eficiente teniendo en cuenta las 7 opciones para la detección precoz de hombres en alto riesgo de tener un evento cardiovascular

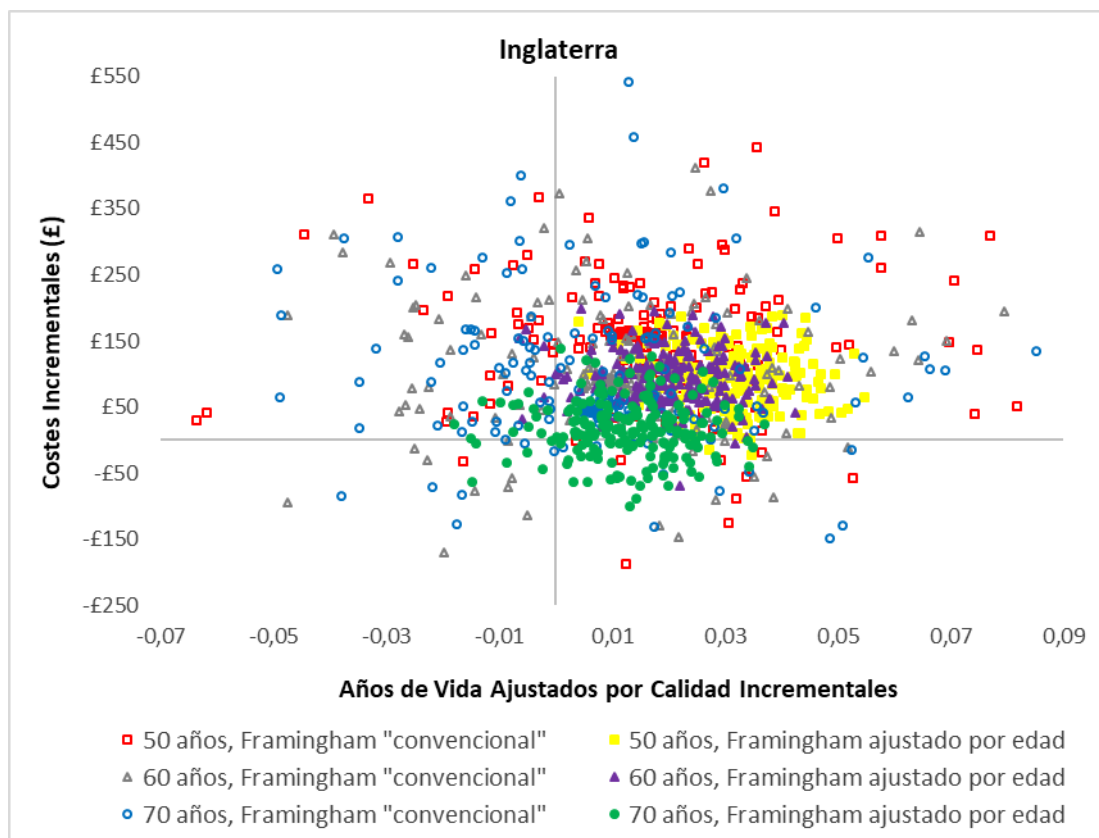


A=Framingham ajustado por edad, 50 años
 B=Framingham ajustado por edad, 60 años
 C=Framingham ajustado por edad, 70 años
 D="no hacer nada"
 E=Framingham "convencional", 50 años
 F=Framingham "convencional", 60 años
 G=Framingham "convencional", 70 años

Fuente: Elaboración propia

El plano coste-efectividad muestra las 200 simulaciones de costes y AVACs incrementales para cada una de las alternativas, excluyendo la alternativa “no hacer nada”. Vamos a analizar primero Inglaterra. Como puede verse, los puntos correspondientes a la alternativa FRS1,50 caen en los cuadrantes superior e inferior derecho. Es decir, hacer el cribado a los hombres ingleses en la edad de 50 años bajo el FRS ajustado por edad produce mejores resultados en salud (cuadrante derecho) y más (cuadrante superior) o menos (cuadrante inferior) costes que la alternativa “no hacer nada” (Figura 2.5).

Figura 2.5 Resultados del análisis probabilístico en el plano coste-efectividad (Modelo base. Hombres ingleses)

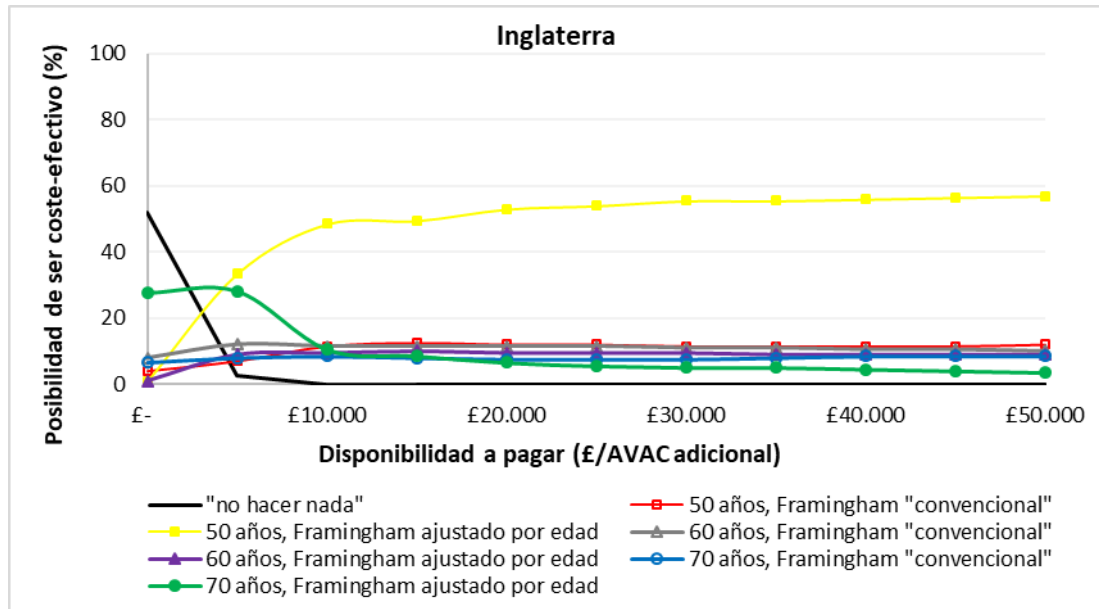


Fuente: Elaboración propia

La CACE muestra la probabilidad de que una alternativa sea coste-efectiva dada la disponibilidad a pagar por cada AVAC adicional (λ). De acuerdo con los resultados presentados en la Tabla 2.7, se puede observar que la alternativa más coste-efectiva es

hacer el cribado a los hombres de 50 años basado en el FRS ajustado por edad prácticamente para todos los valores de λ (Figura 2.6).

Figura 2.6 Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a los hombres ingleses en riesgo alto de tener un evento cardiovascular. Modelo base



Fuente: Elaboración propia

No obstante, es bien sabido que la alternativa con el mayor beneficio medio neto (BMN) no tiene por qué ser la alternativa con la mayor probabilidad de tener mayor beneficio neto (113). Por lo tanto, se muestra el ranking de beneficio neto y la probabilidad de tener mayor beneficio neto de todas las alternativas (114). La alternativa FRS1,50 es la de mayor BMN, y a la vez es la de mayor probabilidad (53%) de tener mayor beneficio neto (Tabla 2.8).

Tabla 2.8 Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres ingleses en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base. Inglaterra. Hombres)

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS1,70	FRS0,50	FRS0,60	FRS0,70	"nada"
1	53%	10%	7%	12%	12%	8%	0%
2	22%	31%	22%	11%	10%	5%	0%
3	14%	25%	23%	23%	9%	6%	2%
4	8%	15%	22%	21%	19%	11%	5%
5	3%	10%	12%	14%	21%	23%	20%
6	0%	7%	9%	10%	15%	27%	33%
7	1%	5%	6%	10%	16%	23%	41%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	53%	10%	7%	12%	12%	8%	0%
2	75%	41%	28%	23%	22%	12%	0%
3	89%	66%	51%	46%	30%	18%	2%
4	97%	80%	73%	67%	49%	29%	7%
5	100%	90%	85%	80%	70%	51%	27%
6	100%	96%	94%	90%	85%	78%	60%
7	100%	101%	100%	100%	100%	100%	101%
SUCRA	86%	64%	56%	53%	44%	32%	16%
Ranking de beneficio medio neto	1	3	2	4	6	5	7
Ranking medio	1,9	3,2	3,6	3,8	4,3	5,1	6,1
Ranking mediano (RIC)	1 (1-3)	3 (2-4)	3 (2-5)	4 (3-5)	5 (3-6)	5 (4-6)	6 (5-7)

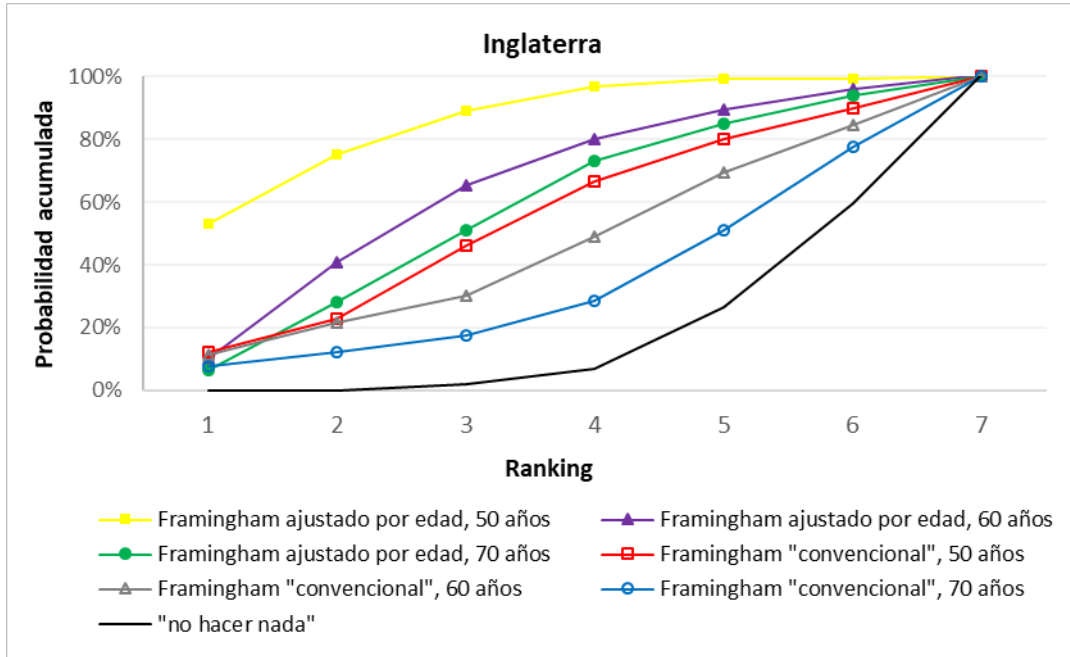
Fuente: Elaboración propia

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años

$$SUCRA = \sum_{i=1}^6 prob_{1,6}^{acumulada} / 6; \text{ Ranking medio} = \sum_{i=1}^7 (i * prob(i)) / 7$$

La probabilidad acumulada de ranking de beneficio neto de la alternativa FRS1,50 está por encima de la de todas las demás alternativas para todos los rankings. La alternativa FRS0,50 tiene más probabilidad de ser la de mayor beneficio neto que la alternativa FRS1,60, no obstante, tiene menos probabilidad de ser la primera o la segunda, la primera, la segunda o la tercera, etc. que la FRS1,60. La probabilidad acumulada de ranking se puede también observar en la Figura 2.7.

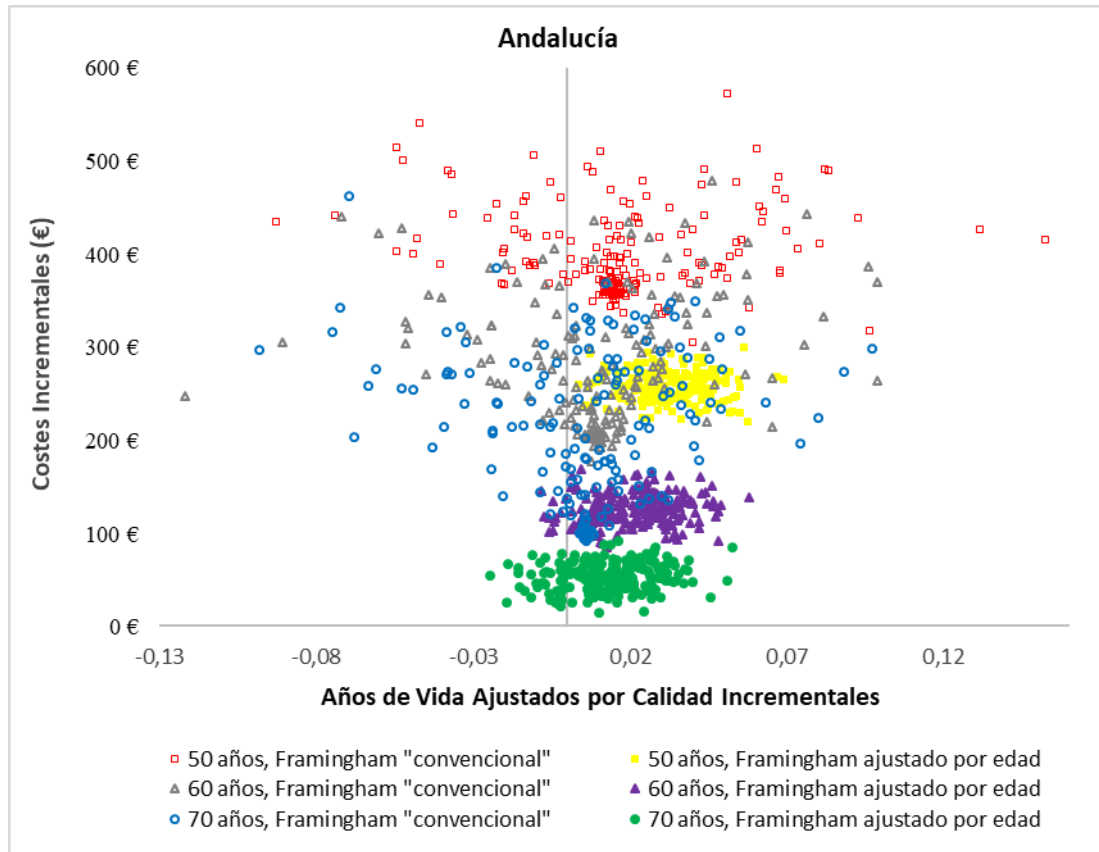
Figura 2.7 Probabilidad acumulada de ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres ingleses en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC. Modelo base



Fuente: Elaboración propia

Las 200 simulaciones de costes y AVACs de hombres andaluces se encuentran en el cuadrante superior derecho (alternativas más costosas y más efectivas que “no hacer nada”) y en el superior izquierdo (alternativas más costosas y menos efectivas que “no hacer nada”). Además, se puede observar que, dada la misma edad, es más probable que una alternativa de cribado basada en el FRS ajustado por edad sea más efectiva que una alternativa de cribado basada en el FRS “convencional” (Figura 2.8).

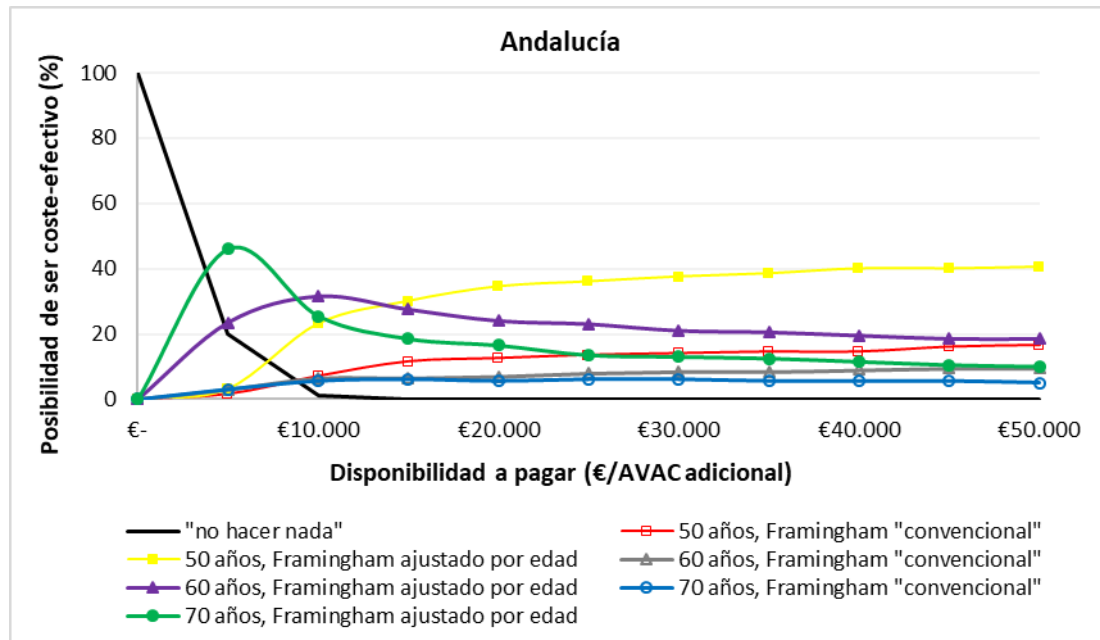
Figura 2.8 Resultados del análisis probabilístico en el plano coste-efectividad (Modelo base. Hombres andaluces)



Fuente: Elaboración propia

La alternativa más coste-efectiva es la FRS1,50 para $\lambda > 15.000€$. Para los valores de $0 < \lambda < 15.000€$, la alternativa más coste-efectiva es la "no hacer nada", FRS1,70 o la FRS1,60 (Figura 2.9).

Figura 2.9 Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en riesgo alto de tener un evento cardiovascular
Modelo base



Fuente: Elaboración propia

Como ya se ha mencionado anteriormente, la alternativa con mayor beneficio medio neto es la FRS1,50. A su vez, es la alternativa con mayor probabilidad de tener mayor beneficio neto (35%) (Tabla 2.9).

Tabla 2.9 Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base)

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS1,70	FRS0,70	"nada"	FRS0,60	FRS0,50
1	35%	24%	17%	6%	0%	7%	13%
2	31%	29%	19%	7%	1%	9%	6%
3	20%	20%	23%	16%	7%	8%	8%
4	7%	12%	16%	26%	27%	10%	4%
5	6%	6%	10%	12%	41%	16%	12%
6	2%	4%	6%	13%	23%	32%	21%
7	2%	6%	11%	22%	3%	20%	39%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	35%	24%	17%	6%	0%	7%	13%
2	65%	53%	36%	13%	1%	16%	18%
3	85%	73%	58%	29%	8%	23%	26%
4	91%	85%	74%	54%	34%	33%	30%
5	97%	91%	84%	66%	75%	49%	41%
6	99%	95%	90%	79%	97%	81%	62%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	78%	70%	59%	41%	36%	35%	31%
Ranking de beneficio medio neto	1	2	3	7	4	6	5
Ranking medio	2,3	2,8	3,4	4,6	4,9	4,9	5,1
Ranking mediano (RIC)	2 (1-3)	2 (2-4)	3 (2-5)	4 (3-6)	5 (4-6)	6 (4-6)	6 (3-7)

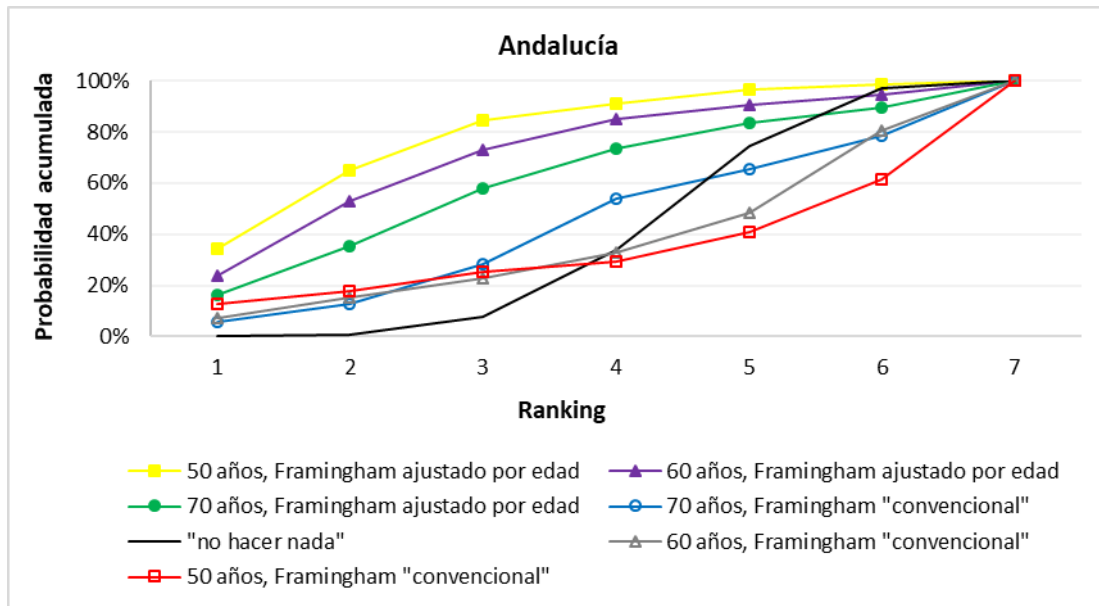
Fuente: Elaboración propia

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años

$$SUCRA = \sum_{i=1}^6 prob_{1,6}^{acumulada} / 6; \text{Ranking medio} = \sum_{i=1}^7 (i * prob(i)) / 7$$

La alternativa FRS1,50 es la preferida de forma inequívoca. No obstante, la alternativa "no hacer nada" tiene la probabilidad más baja de ser la primera, de ser la primera y segunda, de ser la primera, segunda y tercera, pero la probabilidad acumulada de que sea la primera, segunda, tercera y cuarta ya la sitúa por encima de la FRS0,50 y la FRS0,60 (Figura 2.10).

Figura 2.10 Probabilidad acumulada de ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base)



Fuente: Elaboración propia

Mujeres

Todas las alternativas de cribado basadas en el FRS ajustado por edad son no dominadas, es decir, son más efectivas que las alternativas de cribado basadas en el FRS "convencional". En Inglaterra, pasar de la alternativa "no hacer nada" a hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad a las mujeres de 70 años costaría £2.848/AVAC adicional, pasar de hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad a las mujeres de 70 años a hacerlo a las de 60 años costaría £5.978/AVAC adicional y pasar de hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad a las mujeres de 60 años a hacerlo a las de 50 años costaría £14.397/AVAC adicional. Es decir, la alternativa más coste-efectiva para el umbral de £20.000/AVAC adicional sería hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad a las mujeres inglesas de 50 años de edad. En Andalucía, pasar de "no hacer nada" a hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad a las mujeres de 70 años costaría 6.024€/AVAC adicional, pasar de hacer el cribado a la edad de 70 años a hacerlo a la edad de 60 años costaría 15.401€/AVAC adicional y pasar de hacer el cribado a la edad de 60 años a hacerlo a la edad de 50 años costaría 27.031€/AVAC adicional. (Tabla 2.10, Figura 2.11). Por lo tanto, dada la disponibilidad a pagar 20.000€ por AVAC

adicional, la alternativa más coste-efectiva sería hacer el cribado a las mujeres andaluzas de 60 años de edad.

Tabla 2.10 Análisis coste-efectividad de 6 posibles alternativas para la detección precoz del riesgo de tener un evento cardiovascular. Mujeres

	Alternativa	Edad	Δ Costes	Δ AVACs	RCEI
Inglaterra	Framingham "convencional"	50	£38	0,0072	x
		60	£26	0,0042	x
		70	£10	0,0037	x
	Framingham ajustado por edad	50	£44	0,0078	£14.397 /AVAC
		60	£25	0,0065	£5.978 /AVAC
		70	£13	0,0045	£2.848 /AVAC
Andalucía	Framingham "convencional"	50	90€	0,0077	x
		60	52€	0,0052	x
		70	29€	0,0031	x
	Framingham ajustado por edad	50	105€	0,0084	27.031€ /AVAC
		60	58€	0,0067	15.401€ /AVAC
		70	29€	0,0048	6.024€ /AVAC

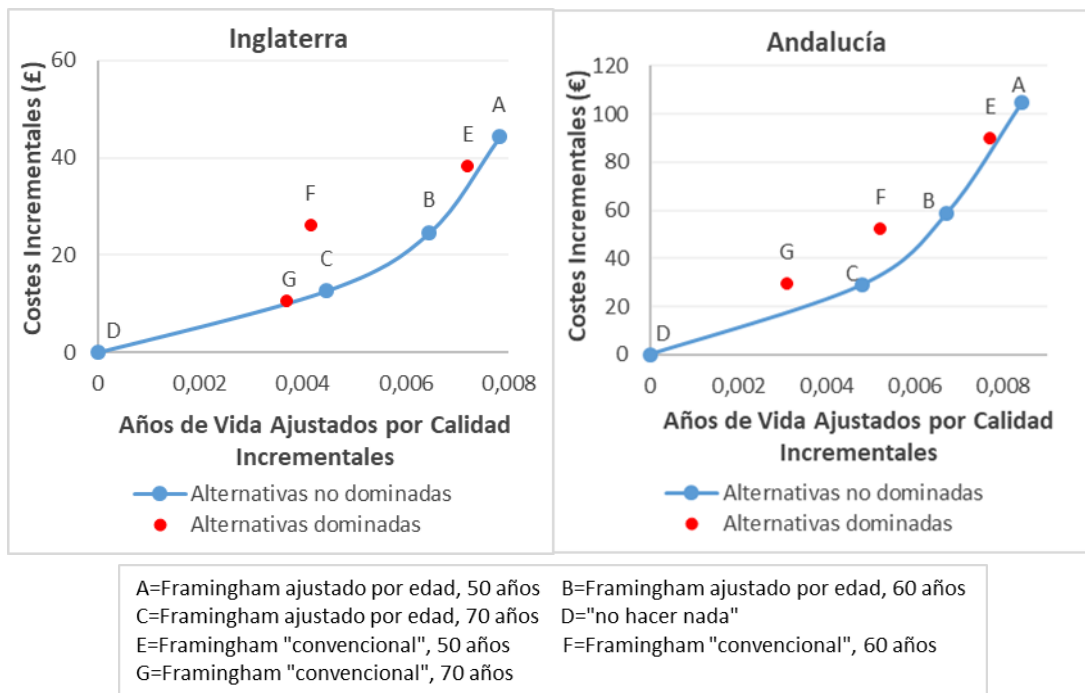
Fuente: Elaboración propia

Notas: Δ Coste, Incremento del Coste; Δ AVAC, Incremento del Año de Vida Ajustado por Calidad; RCEI, Ratio Coste-Efectividad Incremental.

^a Δ Coste e Δ AVAC se refiere a la diferencia entre el coste medio y el AVAC medio de la alternativa correspondiente a cada fila y la alternativa "no hacer nada", siendo el coste medio y el AVAC medio resultados de calcular la media de las 200 simulaciones de costes por un lado y AVACs por el otro.

X significa que la opción ha sido dominada (estrictamente o por dominancia extendida) por otras opciones (menor AVAC y mayor coste)

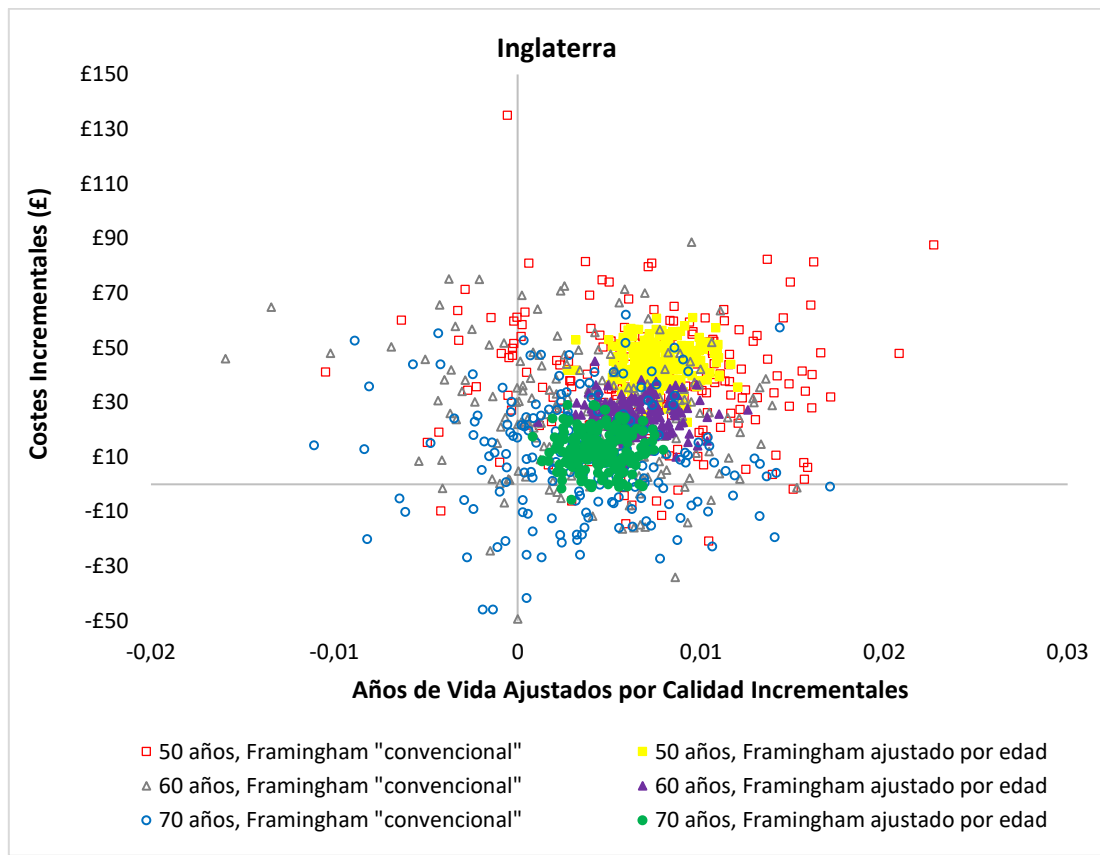
Figura 2.11 La frontera eficiente teniendo en cuenta las 7 opciones para la detección precoz de mujeres en alto riesgo de tener un evento cardiovascular



Fuente: Elaboración propia

Los costes y AVACs incrementales de mujeres inglesas plasmados en el plano coste-efectividad de las alternativas de cribado basadas en el FRS ajustado por edad recaen sobre el cuadrante derecho (son más efectivas que “no hacer nada”). En cambio, algunas simulaciones de las alternativas de cribado basadas en el FRS “convencional” se encuentran en el cuadrante izquierdo (son menos efectivas que “no hacer nada”) (Figura 2.12).

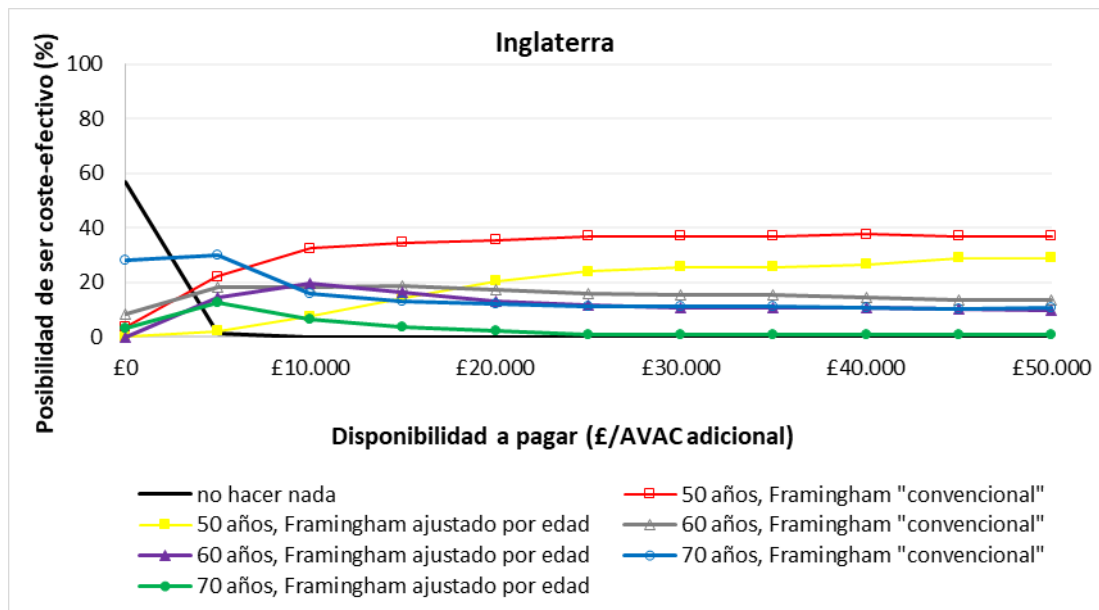
Figura 2.12 Resultados del análisis probabilístico en el plano coste-efectividad (Modelo base. Mujeres inglesas)



Fuente: Elaboración propia

Según la CACE, hacer el cribado basado en el FRS "convencional" a los 50 años de edad es la alternativa con mayor probabilidad de tener mayor beneficio neto para $\lambda > £7.000/\text{AVAC}$ (Figura 2.13).

Figura 2.13 Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a las mujeres inglesas en riesgo alto de tener un evento cardiovascular. Modelo base



Fuente: Elaboración propia

La alternativa con mayor probabilidad de tener el mayor beneficio neto es hacer el cribado basado en el FRS "convencional" a los 50 años de edad (36%). No obstante, la probabilidad de que esa misma alternativa sea la primera o la segunda más coste-efectiva sería igual a la probabilidad que tiene la alternativa FRS1,50 de ser la primera o la segunda más coste-efectiva (50%). La probabilidad de ser la primera, la segunda o la tercera más coste-efectiva de la alternativa FRS0,50 ya sería la tercera más alta (59%) por detrás de FRS1,50 (71%) y FRS1,60 (65%) (Tabla 2.11).

Tabla 2.11 Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres inglesas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base)

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS0,50	FRS1,70	FRS0,60	FRS0,70	"nada"
1	21%	13%	36%	2%	17%	12%	0%
2	29%	25%	14%	8%	14%	11%	0%
3	22%	28%	10%	21%	7%	14%	0%
4	19%	21%	10%	30%	10%	12%	1%
5	9%	12%	11%	25%	16%	17%	13%
6	2%	3%	11%	16%	16%	15%	38%
7	0%	0%	11%	0%	21%	20%	49%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	21%	13%	36%	2%	17%	12%	0%
2	50%	38%	50%	10%	31%	23%	0%
3	71%	65%	59%	30%	38%	37%	0%
4	90%	86%	69%	60%	48%	49%	1%
5	98%	97%	79%	84%	64%	65%	14%
6	100%	100%	90%	100%	79%	80%	52%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	71%	66%	64%	48%	46%	44%	11%
Ranking de beneficio medio neto	1	3	2	4	6	5	7
Ranking medio	2,7	3,0	3,2	4,2	4,2	4,3	6,3
Ranking mediano (RIC)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (1-5)	4 (3-5)	5 (2-6)	5 (3-6)	6 (6-7)

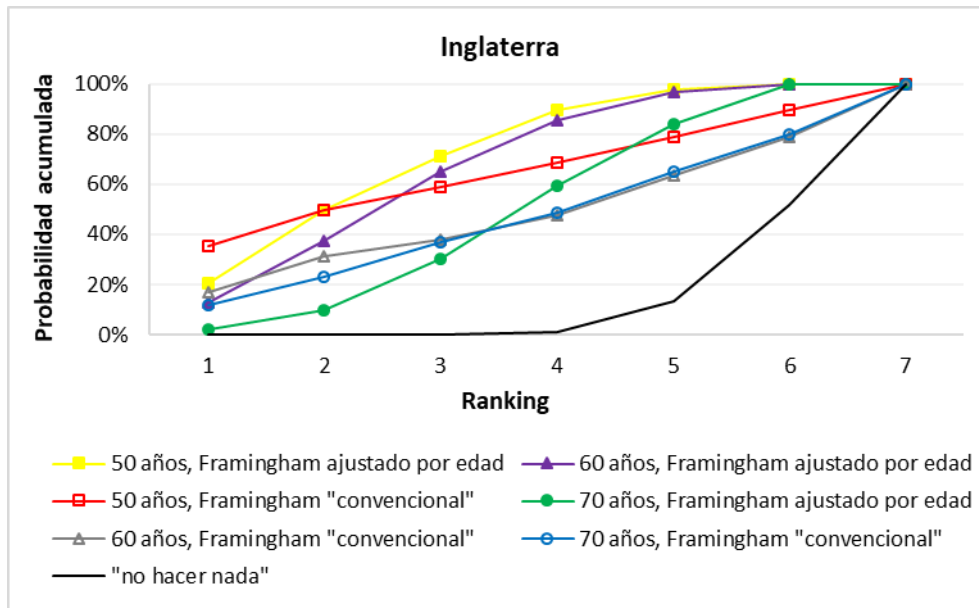
Fuente: Elaboración propia

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años

$SUCRA = \sum_{i=1}^6 prob_{1,6}^{acumulada} / 6$; $Ranking\ medio = \sum_{i=1}^7 (i * prob(i)) / 7$

Se puede afirmar que la alternativa "no hacer nada" tendría la probabilidad acumulada de beneficio neto más baja para todos los rankings. No obstante, las demás alternativas pueden ocupar numerosos puestos, por ejemplo, la alternativa FRS0,50 puede figurar en el primer puesto, segundo, tercero o cuarto, la FRS1,70 puede ser sexta, cuarta o tercera, etc. (Figura 2.14).

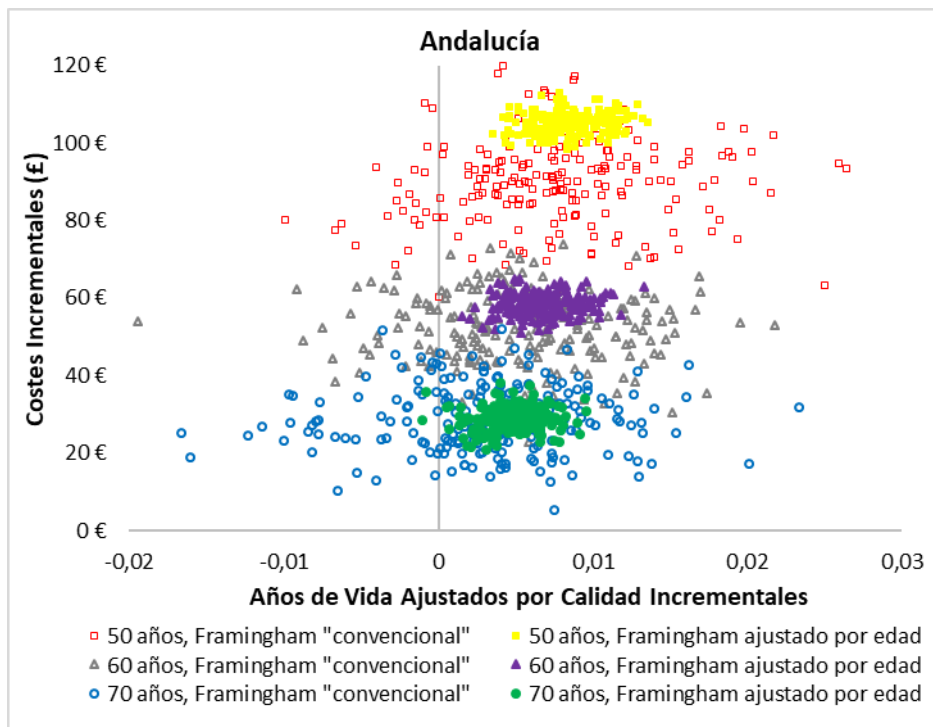
Figura 2.14 Probabilidad acumulada de ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres inglesas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base)



Fuente: Elaboración propia

Analizando a las mujeres andaluzas, en la Figura 2.15 se puede observar que las simulaciones basadas en el FRS "convencional" están más dispersas que las simulaciones basadas en el FRS ajustado por edad. Además, algunas simulaciones basadas en el FRS "convencional" reportan menos AVACs que la alternativa "no hacer nada" (cuadrante izquierdo).

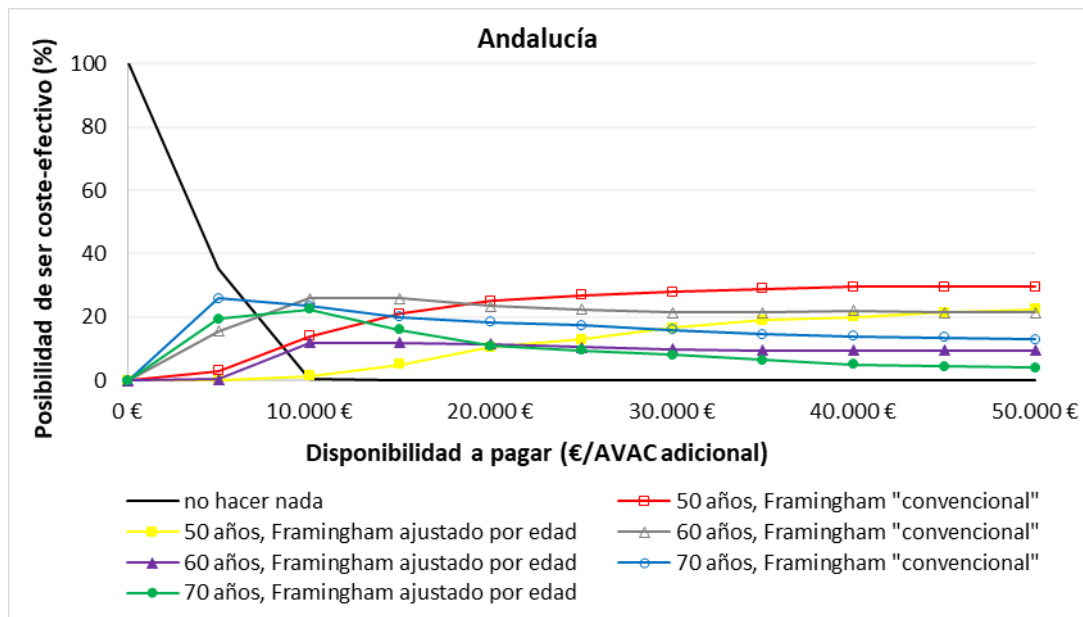
Figura 2.15 Resultados del análisis probabilístico en el plano coste-efectividad (Modelo base. Mujeres andaluzas)



Fuente: Elaboración propia

La alternativa más coste-efectiva, dado el umbral de disponibilidad a pagar mayor o igual a 20.000€ /AVAC adicional es hacer el cribado basado en el FRS "convencional" a los 50 años de edad (Figura 2.16). No obstante, se trata de una alternativa dominada (Tabla 2.10, Figura 2.11).

Figura 2.16 Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en riesgo alto de tener un evento cardiovascular. Modelo base



Fuente: Elaboración propia

La Tabla 2.12 muestra la incoherencia reflejada entre la alternativa con mayor BMN (Tabla 2.10) y la alternativa de mayor probabilidad de tener el mayor beneficio neto (Figura 2.16). Para el umbral de $\lambda=20.000\text{€/AVAC}$, la alternativa con mayor probabilidad más de tener el mayor beneficio neto es la FRS0,50 (25%). No obstante, la probabilidad acumulada de que esta alternativa sea la primera, la segunda o la tercera más coste-efectiva es la tercera más alta (51%), por detrás de la alternativa FRS1,60 (62%) y la FRS1,70 (55%). Teniendo en cuenta la probabilidad acumulada de ser la primera, segunda, tercera o cuarta alternativa más coste-efectiva, la alternativa FRS0,50 pasaría a la cuarta posición (60%) por detrás de FRS1,60, FRS1,70 y FRS1,50, etc. Por lo tanto, para establecer el ranking de beneficio neto de todas las alternativas, se ha calculado el ranking medio. El ranking mediano de las cuatro primeras alternativas es 3, pero la alternativa FRS0,50 tiene más probabilidad de tener ranking más bajo, igual que tiene más probabilidad de tener ranking más alto que las alternativas FRS1,50, FRS1,60 y FRS1,70. Las alternativas FRS1,60 y FRS1,70 tienen el mismo rango intercuartílico (ICR), pero la probabilidad acumulada de FRS1,60 es más alta para rankings más bajos, lo que

la sitúa en la mejor posición frente a la FRS1,70, lo cual queda reflejado en ranking medio (Tabla 2.12).

Tabla 2.12 Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base)

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,60	FRS1,70	FRS1,50	FRS0,50	FRS0,60	FRS0,70	"nada"
1	12%	11%	11%	25%	24%	19%	0%
2	25%	20%	14%	15%	15%	12%	0%
3	26%	24%	24%	11%	8%	8%	1%
4	21%	22%	27%	10%	7%	10%	5%
5	13%	17%	14%	9%	11%	13%	24%
6	5%	6%	8%	10%	13%	13%	47%
7	1%	2%	3%	21%	24%	26%	24%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	12%	11%	11%	25%	24%	19%	0%
2	36%	31%	25%	40%	38%	31%	0%
3	62%	55%	49%	51%	46%	39%	1%
4	83%	76%	76%	60%	53%	49%	5%
5	95%	93%	90%	69%	63%	62%	29%
6	100%	99%	97%	79%	76%	74%	76%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	64%	61%	58%	54%	50%	45%	18%
Ranking de beneficio medio neto	1	2	4	3	5	6	7
Ranking medio	3,1	3,4	3,5	3,8	4,0	4,3	5,9
Ranking mediano (RIC)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (3-4)	3 (1-6)	4 (2-6)	5 (2-7)	6 (5-6)

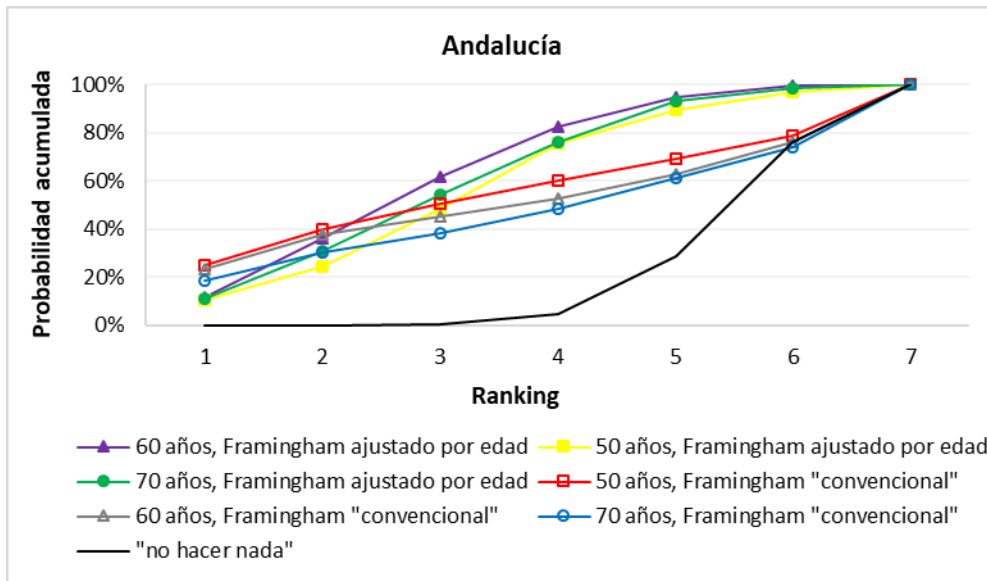
Fuente: Elaboración propia

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

$SUCRA = \sum_{i=1}^6 prob_{1,6}^{acumulada} / 6$; $Ranking\ medio = \sum_{i=1}^7 (i * prob(i)) / 7$

La probabilidad acumulada de ranking de beneficio neto de las posibles alternativas de cribado está ilustrada en la Figura 2.17. La probabilidad acumulada de que la alternativa "no hacer nada" tenga el mayor beneficio neto es la más baja para todos los rankings salvo el 6 (la segunda menos coste-efectiva). Todas las demás alternativas pueden ocupar puestos de ranking muy diferentes.

Figura 2.17 Probabilidad acumulada de ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base)



Fuente: Elaboración propia

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad realizados se presentan para hombres y mujeres por separado en la Tabla 2.13 y la Tabla 2.14, respectivamente. En cuanto a los hombres, se puede observar que para el umbral de £20.000 /AVAC (Inglaterra) ó 20.000€ /AVAC (Andalucía), la alternativa con mayor RCEI sigue siendo la FRS1,50 como en el modelo base tanto en Inglaterra como en Andalucía (Tabla 2.13).

Tabla 2.13 Análisis de sensibilidad: Costes incrementales, AVACs incrementales y RCEI de las diferentes estrategias de cribado para detectar y tratar a los hombres en riesgo alto de tener un evento cardiovascular

Supuesto	Edad	Framingham "convencional"		Framingham ajustado por edad		RCEI	
		Δ Costes	Δ AVACs	Δ Costes	Δ AVACs		
Inglaterra	Escenario base	50	£153	0,0165	£93	0,0310	£4.114/AVAC
		60	£102	0,0115	£95	0,0201	x
		70	£91	0,0071	£17	0,0126	£1.382/AVAC
	Desutilidad de tomar estatinas a diario	50	£172	0,0130	£86	0,0275	£4.370/AVAC
		60	£121	0,0068	£121	0,0184	x
		70	£82	0,0057	£16	0,0115	£1.368/AVAC
	Mejora de adherencia	50	£150	0,0253	£73	0,0477	£1.975/AVAC
		60	£106	0,0141	£84	0,0307	x
		70	£80	0,0073	£14	0,0181	£799/AVAC
Andalucía	Escenario base	50	397€	0,0175	258€	0,0327	12.331€/AVAC
		60	273€	0,0105	127€	0,0220	8.181€/AVAC
		70	194€	0,0057	53€	0,0130	4.075€/AVAC
	Desutilidad de tomar estatinas a diario	50	393€	0,0145	259€	0,0289	12.088€/AVAC
		60	270€	0,0089	126€	0,0179	11.697€/AVAC
		70	193€	0,0083	53€	0,0117	4.560€/AVAC
	Mejora de adherencia	50	384€	0,0258	244€	0,0487	6.902€/AVAC
		60	268€	0,0089	117€	0,0302	6.824€/AVAC
		70	193€	0,0076	46€	0,0199	2.315€/AVAC
	Costes AP-GRD	50	397€	0,0195	261€	0,0329	12.134€/AVAC
		60	271€	0,0142	127€	0,0219	8.423€/AVAC
		70	191€	0,0021	53€	0,0130	4.061€/AVAC

Fuente: Elaboración propia

Δ Coste, Incremento del Coste; Δ AVAC, Incremento del Año de Vida Ajustado por Calidad; RCEI, Ratio Coste-Efectividad Incremental.

^aΔ Coste e Δ AVAC se refiere a la diferencia entre el coste medio y el AVAC medio de la alternativa correspondiente a cada fila y la alternativa "no hacer nada", siendo el coste medio y el AVAC medio resultados de calcular la media de las 200 simulaciones de costes por un lado y AVACs por el otro.

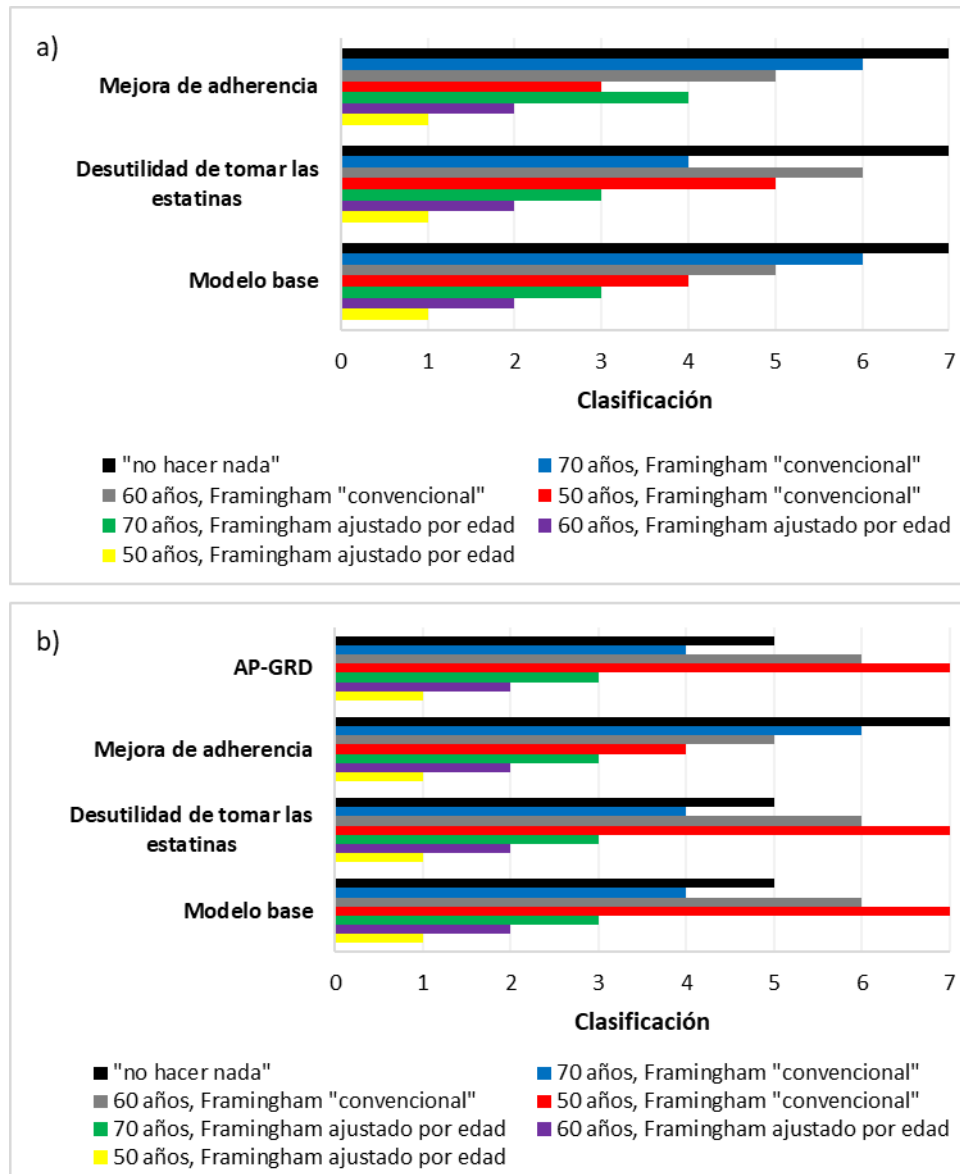
X significa que la opción ha sido dominada (estrictamente o por dominancia extendida) por otras opciones (menor AVAC y mayor coste)

La Figura 2.18 y la Figura 2.19 proporcionan una visión global de la clasificación de las estrategias de cribado según el ranking medio de beneficio neto para cada supuesto del análisis de sensibilidad (modelo base, desutilidad de tomar las estatinas, mejora de adherencia, AP-GRD) y el umbral λ de £20.000/AVAC ó 20.000€/AVAC para hombres y mujeres, respectivamente. Para prevenir un evento cardiovascular en hombres ingleses, las estrategias FRS1,50 y FRS1,60 son la más coste-efectiva y la segunda más coste-efectiva, respectivamente, independientemente del supuesto. La alternativa FRS1,70 es

la tercera más coste-efectiva en el modelo base y cuando se tiene en cuenta la desutilidad de tomar las estatinas. La alternativa FRS0,50 es la tercera más coste-efectiva cuando mejora la adherencia a las estatinas y la quinta más coste-efectiva cuando se considera la desutilidad de tomar las estatinas. La alternativa “no hacer nada” es la menos coste-efectiva tanto en el modelo base como bajo ambos análisis de sensibilidad (Figura 2.18).

En Andalucía, las alternativas FRS1,50, FRS1,60 y FRS1,70 son la primera, la segunda y la tercera más coste-efectiva, respectivamente, en todos los análisis de sensibilidad. La alternativa FRS0,50 es la menos coste-efectiva en tres de los supuestos, pero cuando mejora la adherencia a las estatinas, pasa a ser de la menos coste-efectiva a la cuarta más coste-efectiva, pasando a ser la alternativa “no hacer nada” la menos coste-efectiva (Figura 2.19).

Figura 2.18 Análisis de sensibilidad: clasificación de las alternativas de cribado según el ranking medio de beneficio neto siendo el umbral λ de £20.000/AVAC en Inglaterra y 20.000€/AVAC en Andalucía. Hombres



Fuente: Elaboración propia

Notas: a) Inglaterra, b) Andalucía. Las clasificaciones 1 y 7 se corresponden con el menor y el mayor ranking medio, respectivamente.

En cuanto a las mujeres inglesas, bajo el supuesto de mejora de adherencia a las estatinas, la alternativa FRS1,50 sería más coste-efectiva que en el modelo base (£10.290/AVAC vs. £14.397/AVAC, respectivamente). Teniendo en cuenta la desutilidad de tomar las estatinas, el RCEI de la alternativa FRS1,50 se quedaría ligeramente por debajo del umbral de £20.000/AVAC llegando a costar un AVAC adicional £19.530. En Andalucía, cuando se supone que el simple hecho de tomar una pastilla a diario lleva

implícita desutilidad y cuando los costes de un evento cardiovascular son basados en AP-GRD, la alternativa más coste-efectiva sigue siendo la FRS1,60. No obstante, al mejorar la adherencia a las estatinas, la alternativa más coste-efectiva sería la FRS1,50 con un RCEI de 19.222€/AVAC (Tabla 2.14).

Tabla 2.14 Análisis de sensibilidad: Costes incrementales, AVACs incrementales y RCEI de las diferentes estrategias de cribado para detectar y tratar a las mujeres en riesgo alto de tener un evento cardiovascular

Supuesto	Edad	Framingham "convencional"		Framingham ajustado por edad		RCEI	
		Δ Costes	Δ AVACs	Δ Costes	Δ AVACs		
Inglaterra	Escenario base	50	£38	0,0072	£44	0,0078	£14.397/AVAC
		60	£26	0,0042	£25	0,0065	£5.978/AVAC
		70	£10	0,0037	£13	0,0045	£2.848/AVAC
	Desutilidad de tomar estatinas a diario	50	£37	0,0054	£45	0,0066	£19.530/AVAC
		60	£22	0,0046	£24	0,0056	£9.615/AVAC
		70	£13	0,0029	£12	0,0043	£2.806/AVAC
	Mejora de adherencia	50	£32	0,0100	£40	0,0115	£10.290/AVAC
		60	£22	0,0066	£21	0,0095	£4.422/AVAC
		70	£10	0,0040	£9	0,0069	£1.314/AVAC
Andalucía	Escenario base	50	90€	0,0077	105€	0,0084	27.031€/AVAC
		60	52€	0,0052	58€	0,0067	15.401€/AVAC
		70	29€	0,0031	29€	0,0048	6.024€/AVAC
	Desutilidad de tomar estatinas a diario	50	89€	0,0062	105€	0,0070	57.219€/AVAC
		60	52€	0,0053	59€	0,0062	15.541€/AVAC
		70	28€	0,0023	29€	0,0042	6.778€/AVAC
	Mejora de adherencia	50	87€	0,0115	102€	0,0126	19.222€/AVAC
		60	51€	0,0068	56€	0,0102	9.602€/AVAC
		70	27€	0,0051	27€	0,0072	3.792€/AVAC
	Costes AP-GRD	50	90€	0,0078	105€	0,0082	38.296€/AVAC
		60	53€	0,0052	59€	0,0070	11.827€/AVAC
		70	28€	0,0033	29€	0,0045	6.459€/AVAC

Fuente: Elaboración propia

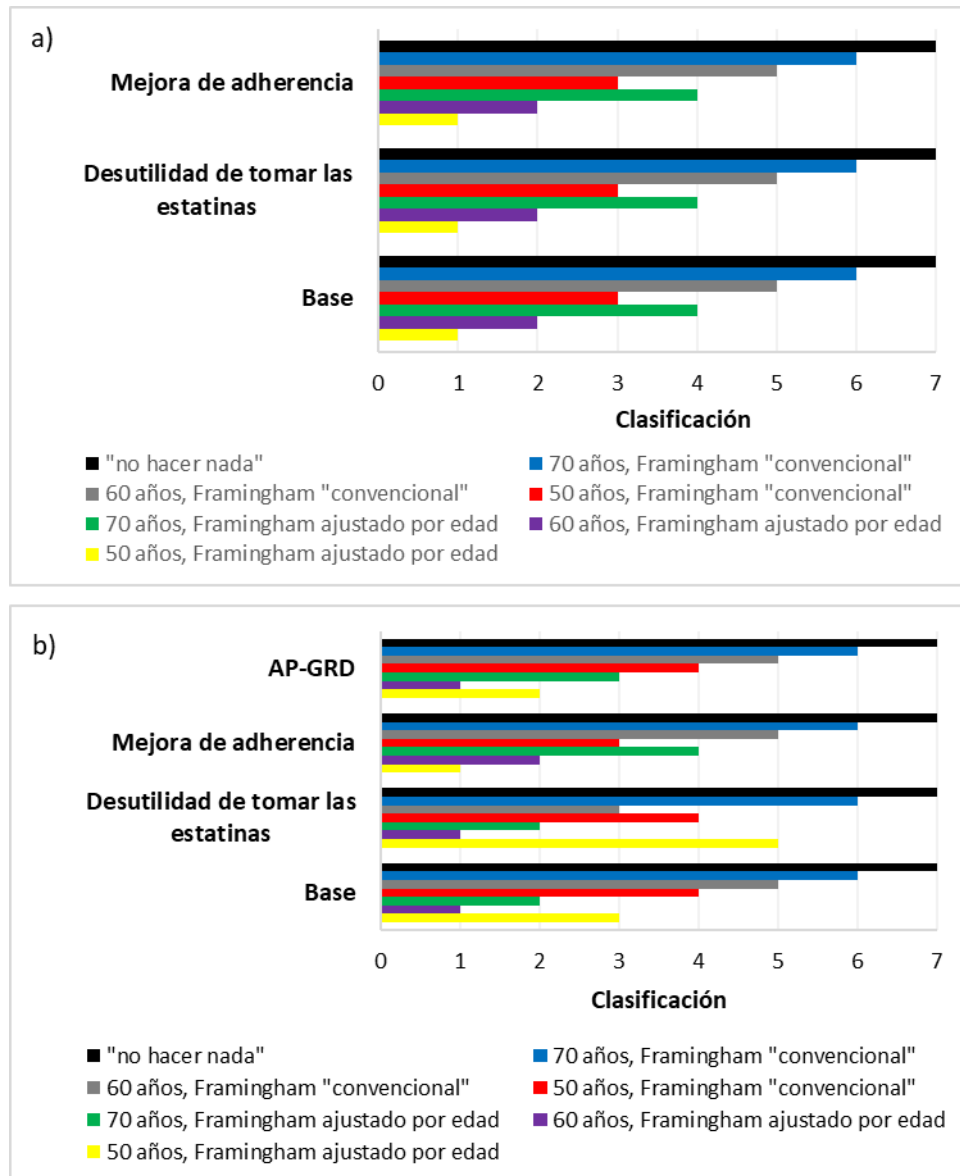
Notas: Δ Coste, Incremento del Coste; Δ AVAC, Incremento del Año de Vida Ajustado por Calidad; RCEI, Ratio Coste-Efectividad Incremental.

^aΔ Coste e Δ AVAC se refiere a la diferencia entre el coste medio y el AVAC medio de la alternativa correspondiente a cada fila y la alternativa "no hacer nada", siendo el coste medio y el AVAC medio resultados de calcular la media de las 200 simulaciones de costes por un lado y AVACs por el otro.

Para prevenir un evento cardiovascular en mujeres inglesas, la clasificación de las alternativas más coste-efectivas según el ranking medio de beneficio neto no varía mucho en función del supuesto tomado. En Andalucía, la alternativa FRS1,50 se situaría

como la más coste-efectiva cuando mejora la adherencia a las estatinas, la segunda más coste-efectiva cuando los costes de los eventos cardiovasculares se basan en los AP-GRD y la quinta más coste-efectiva cuando se tiene en cuenta la desutilidad de tomar una pastilla a diario. Las alternativas FRS0,60, FRS0,70 y “no hacer nada” ocuparían bajo todos los supuestos el quinto, el sexto y el último puesto de coste-efectividad, respectivamente (Figura 2.19).

Figura 2.19 Análisis de sensibilidad: clasificación de las alternativas de cribado según el ranking medio de beneficio neto siendo el umbral λ de £20.000/AVAC en Inglaterra y 20.000€/AVAC en Andalucía. Mujeres



Fuente: Elaboración propia

a) Inglaterra, b) Andalucía. Las clasificaciones 1 y 7 se corresponden con el menor y el mayor ranking medio, respectivamente.

La CACE y el ranking de beneficio neto de todas las alternativas de cribado bajo los supuestos considerados en el análisis de sensibilidad se pueden ver en el Anexo.

2.4. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Los análisis sugieren que el nuevo enfoque denominado FRS ajustado por edad es la opción más coste-efectiva en todos los escenarios. Teniendo en cuenta que el umbral de coste-efectividad es en Inglaterra de £20.000-30.000/AVAC (115), la alternativa más coste-efectiva sería hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad a los hombres y mujeres de 50 años de edad. En España, el umbral de coste-efectividad está comprendido entre 22.000-25.000€/AVAC (54), por lo tanto, la alternativa más coste-efectiva sería hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad a los hombres de 50 años y a las mujeres de 60 años de edad.

Estos resultados se ven reforzados con todos los análisis de sensibilidad. Solamente cuando mejora la adherencia a las estatinas por parte de las mujeres andaluzas, la alternativa más coste-efectiva pasaría a ser la de hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad a los 50 años de edad siendo la cantidad a pagar por cada AVAC adicional de 19.222€.

En todos los escenarios se cumple que hacer el cribado basado en el FRS ajustado por edad resulta en mayores costes y AVACs que hacer el cribado basado en el FRS “convencional”. Además, cuanto antes se empiezan a dar las estatinas a la población, más efectivo es el tratamiento (mayor ganancia en AVACs). La efectividad del tratamiento no es sensible a la desutilidad asociada con la ingesta diaria de medicamentos.

No cabe la duda de que las estatinas son muy efectivas para la prevención secundaria de las ECV. Por otra parte, a pesar de que se estén publicando cada vez más estudios que demuestran su efectividad para la prevención primaria, no hay ninguno de características similares a las de EPIC-CVD (diseño, tamaño poblacional, etc.) que calcule la efectividad de las estatinas en la población de alto riesgo exclusivamente. Tampoco hay estudios que utilicen la fórmula de riesgo ajustada por edad y sexo. Este detalle, aparentemente sin importancia, aumenta la efectividad global de las estatinas, como hemos podido demostrar, pues se minimiza el número de falsos positivos al mismo tiempo que se maximiza el número de verdaderos positivos.

Algunos estudios demuestran una amplia escala de efectos adversos asociados con las estatinas, entre ellos la miotoxicidad que puede adquirir diferentes formas, como por ejemplo, la mialgia –el dolor muscular, pesadez, rigidez o calambres en las piernas–, la miositis –el dolor muscular acompañado de la inflamación muscular– (78) o la rabdomiolisis –cuando la inflamación muscular está asociada con la ruptura de fibras musculares– (116). Se estima que aproximadamente un 10% de la población que toma las estatinas padece de una u otra forma de miotoxicidad (117). No obstante, parece que una parte considerable de la población que no las toma también padece los dolores musculares (116). Por lo tanto, nuestra recomendación iría más bien encaminada hacia el cambio del tipo de estatina o el suministro de dosis inferiores, en vez de abandono del tratamiento, pues los beneficios potenciales de reducción de la ECV pueden ser superiores a los efectos adversos. Entre otros efectos adversos se encuentra la diabetes y los problemas renales. No obstante, parece que la diabetes está más asociada con las estatinas cuando se toman para la prevención secundaria y en determinado tipo de pacientes (de edad avanzada, con sobrepeso y dosis altas), mientras que no parece haber diferencias estadísticamente significativas entre el número de pacientes con y sin los problemas renales (118).

La política de cribado puede ser diferente para hombres y mujeres. Numerosos estudios demuestran que los hombres son más propensos a tener los eventos cardiovasculares a edad más temprana que las mujeres porque las mujeres están más protegidas que los hombres debido a los estrógenos (119–121). Esta protección biológica dura hasta la menopausia, que en las mujeres europeas suele ser alrededor de los 54 años de edad (122). A partir de la menopausia el riesgo de tener un evento cardiovascular aumenta considerablemente. Como consecuencia, las mujeres en edades jóvenes pueden ser menos conscientes de estar en alto riesgo de tener un evento cardiovascular que los hombres. Por lo tanto, las futuras políticas deberían ir encaminadas hacia la detección precoz de las personas, especialmente mujeres, en alto riesgo de tener un evento cardiovascular y, por consiguiente, su tratamiento y monitorización.

Cualquier sistema de cribado supone una inversión inicial importante para el sistema de salud dado que la población cribada se tiene que someter al menos a una prueba médica. Sin embargo, la adopción del sistema de cribado basado en el enfoque

novedoso descrito en este capítulo requeriría una inversión adicional, pues se necesitaría el desarrollo de un programa informático basado en un algoritmo especial (que ajuste por edad) con numerosas variables predictoras (factores y marcadores de riesgo necesarios para predecir la probabilidad de tener un evento cardiovascular a los 10 años de cada paciente). Cuantas más variables predictoras contenga el algoritmo, más exacto sería el riesgo estimado, una tarea trascendental para minimizar los falsos positivos y, por ende, evitar la sobremedicalización de personas mayores que en ausencia de otro riesgo necesitan las estatinas solo por su edad. Al mismo tiempo se minimizarían las consecuencias negativas derivadas de “etiquetar” a una persona sana como probablemente enferma o enferma, dado que este “etiquetado” conllevaría graves problemas psíquicos, pues la calidad de vida de una persona que se cree enferma es peor que la de que se cree sana. La precisión en la estimación del riesgo se puede ir mejorando en el futuro porque cuando aparezcan nuevos biomarcadores predictores de riesgo, el algoritmo permitiría su incorporación. Aunque, no cabe la menor duda de que a mayor precisión en la estimación del riesgo, más coste para el sistema sanitario.

A pesar de que para el coste de cribado se ha considerado el coste de una visita al médico de familia y un análisis de sangre, con la finalidad de disminuir el coste del programa, esta visita la podría llevar a cabo el personal de enfermería. Además del examen de sangre habría que recoger información relacionada con la tensión arterial y hábitos de vida poco saludables como el ser una persona fumadora, llevar una dieta inadecuada, sedentarismo, elevado consumo de alcohol, etc., pues los factores de riesgo se potencian entre sí y se crean sinergias, aumentando la probabilidad de tener un evento cardiovascular. El paciente sería derivado a ver a su médico de familia solamente si el personal de enfermería lo clasificara como en alto riesgo de tener un evento cardiovascular. Este seguimiento personalizado evitaría un número considerable de nuevos eventos cardiovasculares que se traducirían en un ahorro de recursos sanitarios el cual, aunque es difícil de estimar, creemos firmemente que compensaría la inversión inicial más el coste de seguimiento.

Un estudio que analiza el coste-efectividad del seguimiento de pacientes con un IAM previo por parte del personal de enfermería y lo compara con el del personal médico durante tres años de seguimiento es el realizado por Seidl et al. (2017). El grupo control

estaba sometido al tratamiento habitual: los pacientes visitan a su médico de cabecera de forma regular para recibir el programa de rehabilitación cardíaca o pueden someterse a un programa de manejo de enfermedad a largo plazo a cargo de las compañías aseguradoras. El grupo de intervención recibió, al menos, una visita domiciliar por parte del personal de enfermería más una llamada telefónica trimestral durante el primer año y dos llamadas telefónicas en los dos años siguientes. También se han tenido en cuenta todas las visitas y llamadas adicionales según la necesidad de cada paciente. El programa de intervención ha dado como resultado menores costes (-2.576 €, $p=0,2968$) y más AVACs (+0,0295, $p=0,7568$).

Puntos fuertes del estudio

Existen varios estudios que evaluaron los factores de riesgo o el impacto sanitario y social de sistemas de cribado (82). Sin embargo, ninguno ha trabajado con los datos de EPIC-CVD, que representan la mejor fuente de información sobre los riesgos de sufrir un evento cardiovascular hasta ahora en Europa, tanto por su diseño epidemiológico como por el número de variables recogidas. Tiene en cuenta la definición más amplia de las ECV al incluir no solamente las enfermedades coronarias sino también las cerebrovasculares, la adherencia a las estatinas, y hace los análisis por subgrupos según la edad y el sexo. Asimismo, todos los análisis, incluso los de los modelos base, han sido probabilísticos, es decir, se han considerado no solamente las estimaciones puntuales de los parámetros, sino también el grado de desconfianza asociado a dichos parámetros. Además, se presenta la probabilidad de coste-efectividad de todas las alternativas analizadas, no solamente de la más coste-efectiva (la que refleja mayor probabilidad de coste-efectividad en la CACE). Y, por último, el hecho de que el horizonte temporal del estudio EPIC-CVD es toda la vida de las personas tampoco debería pasar desapercibido, dado que refleja mejor la realidad que los estudios cuyo horizonte temporal es más corto (66,110,123).

Limitaciones del estudio

Este proyecto presenta varias limitaciones. Además, los resultados de este proyecto deben considerarse como preliminares por dos razones principales. La primera se debe a que no se tienen en cuenta las diferencias entre los países, ya que los datos EPIC-CVD están presentados de forma agregada en una única base de datos. Para poder hacer esta distinción, el equipo de Cambridge está actualmente trabajando en la estimación de parámetros a través de técnicas meta-analíticas. Segundo, la validación de las estimaciones de Kaplan-Meier reflejan ciertas discrepancias entre las estimaciones del modelo de Markov y las esperadas. Las razones de estas divergencias están siendo revisadas por el equipo de Cambridge.

Limitaciones asociadas con la estimación de parámetros

El riesgo relativo asociado con la efectividad de las estatinas para la prevención primaria de los eventos cardiovasculares empleado en este estudio proviene de los ensayos clínicos. No obstante, este parámetro puede estar sesgado debido al tiempo de seguimiento o la validez externa limitados, es decir, el riesgo relativo refleja una efectividad sobreestimada. Por lo tanto, habría sido más adecuado utilizar el riesgo relativo proveniente de los estudios observacionales. En cambio, el parámetro que refleja la reducción del riesgo de tener un evento cardiovascular en el grupo más adherente en comparación con el resto como resultado de tomar las estatinas proviene de un meta-análisis para el cual se han tenido en cuenta 4 estudios de cohorte con un total de 147.859 participantes (94).

La utilización de riesgos relativos diferentes para hombres y mujeres podría mejorar la estimación de costes y AVACs. Petretta et al. (2010) ha estimado el efecto de las estatinas en las cardiopatías coronarias para hombres por un lado y mujeres por el otro (124). No obstante, las cardiopatías coronarias son solo una parte de las ECV. Análogamente, *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* (2015) estimó la efectividad de las estatinas para la prevención primaria de las ECV medida en la reducción de 1 mmol/L del LDL colesterol para hombres y mujeres por separado (125). Sin embargo, los eventos cardiovasculares que se tuvieron en cuenta en el estudio

(primer evento de IAM no fatal, muerte coronaria, ACV y revascularización coronaria) no se ajustaron tan bien al estudio EPIC-CVD como los empleados en la revisión de Cochrane. Además, los autores del CTT concluyen que el efecto de las estatinas ha sido de similar magnitud en hombres y mujeres, resultado que confirma lo ya demostrado en Kostis et al. (2012) (126).

En cuanto a la utilidad asociada con los eventos cardiovasculares, una mejor estimación de la misma mejoraría la estimación de los AVACs y, por ende, los resultados de coste-efectividad de las distintas alternativas. Por ejemplo, un estudio que estime la utilidad media de un evento cardiovascular junto con los errores estándares, un estudio que estime la utilidad de un evento cardiovascular en diferentes países, etc.

El modelo probabilístico arrojó 200 simulaciones de costes y utilidades. El resultado habría sido más fiable si se hubiese hecho un modelo con al menos 1.000 simulaciones. No obstante, el proceso de generación de datos es muy lento y para acelerarlo se habría necesitado un ordenador más potente.

Conclusión

En resumen, se puede concluir que el sistema de cribado para detectar a las personas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular a los 10 años, basado en la fórmula de Framingham ajustada por edad, y, por consiguiente, su tratamiento de por vida con las estatinas, sería una alternativa coste-efectiva en Inglaterra y Andalucía, independientemente del sexo. No obstante, ante todo hay que impulsar a la población en general a cambiar el sedentarismo por el ejercicio y la dieta inadecuada por una dieta equilibrada, porque tomar una pastilla a diario para mitigar los hábitos de vida poco saludables no es ni mucho menos atractivo.

CAPÍTULO 3

MARCO GENERAL PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS MÉTODOS DE COSTES UTILIZADOS EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA PARA LA TOMA DE DECISIONES EN EL SECTOR SANITARIO

3.1. INTRODUCTION

The ultimate task of economic evaluation is the comparison of costs and outcomes of two or more alternatives. This study focuses on the identification, measurement and valuation of resource costs. Most manuals and guidelines recommend to separately report these three steps, which together with some additional procedures, such as discounting, adjusting for risk, etc. is referred to as costing methodology in economic evaluation analysis.

Economic evaluation guidelines state that “all relevant costs” should be included in economic evaluation analysis, irrespective of who bears them (3). However it is increasingly accepted that the set of costs to be considered depends on the perspective of the analysis (127), which usually implies that the perspective of a decision maker restricts the relevant costs to those which are borne or paid for from the budget of the respective decision-maker’s organisation. The “social” perspective is assumed to consider all cost or, at least, the largest or more comprehensive set of resource effects.

Economic evaluation seeks to address a particular research question in which a decision needs to be made, and hence the cost estimates must include all marginal costs of implementing the program (3), taking into account factors such as the patient population, setting, location, year, perspective and time horizon (42). Health economists need to describe completely and clearly the data and methods used to estimate costs so that users of economic evaluation can assess how appropriate, accurate and precise these methods are likely to be.

However, for diverse reasons, the methods or the reporting of costs for economic evaluation may fall short of these general principles. Cost information routinely produced by health care organisations may have been designed for other purposes, such as meeting financial reporting standards, or for setting tariffs. Health care organisations may lack the sophisticated management accounting systems required to estimate accurate and precise costs of individual services (16). Cost accounting terminology may be unfamiliar to health economists and this may give rise to a discrepancy between terms used in the economic evaluation literature and established practice in the field of management accountancy. Health economists sometimes make unfounded claims

about the theoretical or practical advantages of certain methods (giving rise to generalisations such as “bottom-up micro-costing is generally considered to be gold standard approach for economic evaluation”) (128), which fail to recognise that any cost estimation method requires assumptions or methodological choices and may involve trade-offs or compromises between theoretical soundness and practical feasibility.

More fundamentally, accounting information compiled by health care providers may not always reflect opportunity cost of the resources. This is, in part, a problem of accounting reporting standards, which for public sector providers in some countries are produced on cash flows. Private sector providers working under International Financial Reporting Standards (IFRS) are generally obliged to report accounts on an accrual basis. Some public organizations (such as in the UK) are obliged to undertake full absorption costing as part of their annual financial reporting. Moreover, the concept of “opportunity cost” is subjective and depends on the preferences of the individual that defines it. E.g., spending an hour at the physicians’ waiting room has a different value depending on how busy you are.

To meet these challenges, this study reviews the appropriateness of methods for estimating costs for economic evaluation. To better clarify terminology, we begin with a pragmatic glossary of terms and show how cost accounting methods broadly relate to one another according to a general taxonomy begun by Tan et al. (2009) (128). Building on an existing comprehensive review undertaken in 2005 (129), we undertake a scoping review of recent literature on costing methods, to see how health economists are putting these broad principles into practice. We consider how adequately, completely and clearly each article describes their chosen method, the data and assumptions required to implement the method and how the method addresses criteria of accuracy and precision for economic evaluation.

3.2. METHODOLOGY OF ESTIMATING COSTS

Costing is time and effort-consuming and therefore, analysts need to decide how accurate and precise the cost estimates need to be. Accuracy refers to whether the estimate is appropriate for the research question (external validity) and the measurement is well-founded (internal validity). Precision refers to whether the measurement is reliable (the extent to which repeated measurements under the same conditions would give consistent results), and increases with sample size. Any method for estimating a cost needs to address two broad questions, which will influence the accuracy and precision that can be achieved: (i) the degree of disaggregation used in the identification and measurement of resource and cost components (micro-costing vs. gross-costing) and (ii) the method for valuation of resource and cost components (top-down vs. bottom-up) (3). Micro-costing identifies resources at very detailed level, while gross-costing identifies resources at a more aggregated level (the distinction is a question of degree). Top-down costing apportions expenditure accumulated at each organizational cost centre down to units of activity, while bottom-up costing first identifies resources used by individual patients and then values these using unit costs to obtain total costs per patient. Using these two dimensions, Tan et al. (2009) classified methods into 4 categories: bottom-up micro-costing, bottom-up gross-costing, top-down micro-costing, and top-down gross-costing (128). Each of these categories is described in Table 3.1 using the aforementioned definitions.

Table 3.1 Description of costing methodologies

		Level and type of data collected	
		Expenditure data collected at organizational level (e.g., cost centre)	Resource use data collected for each individual patient and then multiplied by unit cost to estimate the expenditure
Level of identification of resource use items	Highly detailed resource use items are identified	Top-down micro-costing	Bottom-up micro-costing
	Aggregate resource use items are identified	Top-down gross-costing	Bottom-up gross-costing

Source: Adapted and completed from Tan (2009)

3.3. A GENERAL FRAMEWORK FOR CLASSIFYING COSTING METHODS

Pragmatic glossary of terms used in cost accounting

Table 3.2 gives a glossary of terms used in cost accounting. The examples and explanations are adapted depending on whether the term is being used for top-down or bottom-up approaches. It should be noted that terminology used for cost-accounting differs from that used for economic evaluation, particularly for the terms “direct” (that are understood in the economic evaluation terms as inputs that are consumed in the provision of health care) and “indirect” cost (that in the economic evaluation terms refers to the effects that a disease has on the affected individual’s productivity).

Table 3.2 Established cost-accounting terminology for top-down and bottom-up methods

Term (and synonyms, if any)	Definition in cost accounting	Explanation and example
General terms		
Direct cost	A cost of a resource or activity that is acquired for or used by a single cost object	An expenditure that can be directly traced in the organisation’s management accounting system to a particular cost object. E.g., a pharmaceutical that is used exclusively for treating a particular Diagnosis-related Group (DRG) and no other
Indirect cost (also known as variable overheads)	The cost of a resource that is acquired to be used by more than one cost object, but is a variable cost, that is, the quantity used increases with the number of patients treated	E.g. Expenses which are recorded at departmental level which are shared between several patients, such as medical staff or nursing staff
General overhead (also known as fixed overheads)	Expenses which are incurred at organisational level, do not vary with the number of patients treated, and are shared between several departments.	E.g. amortization of buildings, staff training costs, cost of water, electricity and heating
Terms used in top- down costing		
Top- down costing	A costing method where the organisations direct and indirect costs incurred over a given period are assigned to (or “absorbed” by) all the cost objects produced by the organisation	Direct costs are identified directly to cost objects. Indirect costs are “apportioned” to cost objects. In full costing, both variable and fixed overheads will be apportioned to cost objects
Variable top-down costing	A top-down costing method. Organisational direct costs and variable overheads will be assigned to all the cost objects. Fixed overhead costs are not assigned to cost objects	Sometimes used in decisions where the organisations wishes to estimate the marginal cost of its products

Term (and synonyms, if any)	Definition in cost accounting	Explanation and example
Full absorption costing (or full costing)	A top-down costing method. 100% of an organisations costs incurred over a given period are allocated to all the cost objects	Direct costs, variable overheads and fixed overheads are apportioned to cost objects. Sometimes required by financial reporting standards
Activity – Based Costing	A method of top-down micro-costing	Indirect expenditure is first allocated to tasks or activities, so that it can be apportioned to cost objects at a more detailed level of disaggregation than used in traditional top-down gross costing
Cost centre	Responsibility centre in an organization where the cumulative operating expenses of a group of similar activities are recorded over a finite period of time.	E.g., a hospital laundry department cost centre might record the costs of staff and consumables used to operate the laundry service over a year. The cost centre would probably not include the costs of general hospital overheads such as maintenance of the building, or capital expenditure such as purchase of machinery
Cost pool (or activity cost pool)	Term used in Activity-Based Costing referring to an aggregate of all the (indirect and possibly overhead) costs associated with a particular task	In ABC, if a cost centres records expenditure related to multiple tasks, these tasks are first disaggregated to more detailed “activity cost pools” before being apportioned to cost objects using micro-data
Cost object (“output”)	Final product, process or service that are going to be costed.	E.g., hospital DRGs. Normally in top-down methods, all final services performed by the organisation during the accounting period will be costed
Activity cost driver/ resource / activity	Measures that identify the linkage between indirect expenditure and cost objects. They serve as quantitative measures of the activity undertaken by cost centres.	The costs of the laundry department might be allocated to cost objects in proportion with the number of days that patients spend in hospital (days in hospital is the activity cost driver for laundry department expenditure).
Activity cost driver rate (“unit cost”)	The amount determined by dividing the indirect activity expense by the total quantity of the activity cost driver.	If the annual laundry department expenditure is 55.000€ and the laundry serviced 11.200 patient bed-days during the year, the activity cost driver rate will be 4.91€/day

Term (and synonyms, if any)	Definition in cost accounting	Explanation and example
Terms used in bottom-up costing		
Bottom-up (also known as variable costing or direct costing)	Cost components are valued by identifying resource use directly employed by each patient.	Patient-specific costs.
Cost object	Final product, process or service that are going to be costed.	In bottom-up costing, usually only one cost object will be costed, e.g. cost of a specific surgical procedure and associated hospital stay
Resource	All materials, facilities, personnel, and anything else that is used for providing health care services	Medical, administrative and nurse staff, medical devices, health products, buildings, water, electricity, etc.
Unit cost	Refers to the marginal cost of providing a single unit of resource. Variable and sometimes fixed overheads are often approximately included by applying a percentage "mark-up" on direct cost, or by applying an average overhead "cost per day"	One hour of surgeon time, price of a dose of medication, etc.

Source: Own elaboration. Some definitions are adapted from Atkinson et al. (2001) (130), and from The Accounting Tool Sites (www.accountingtools.com).

Top-down costing

Normally, the aim of top-down costing is to estimate mean costs for the full set of products and services (cost objects) produced by the organisation during a given period. The starting point is the actual cost of resources consumed by the organisation during a given period (usually obtained from retrospective data held in the organisation's management accounting system or general ledger), which are assigned or apportioned down to cost objects (usually based on retrospective activity data held in the organisation's administrative system over the same period).

Top-down costing is usually undertaken by the organisations themselves primarily for their own purposes (such as setting tariffs or financial reporting) using their own accounting data. This fact presents some challenges for economic evaluation. First, as mentioned in the introduction, financial accounts may not include all opportunity costs, e.g., if they are conducted on a cash basis. Some countries require healthcare providers to undertake full absorption costing to meet financial reporting requirements, such that all direct, variable overhead and fixed overhead costs are apportioned to all cost objects.

Fixed overhead costs might include items such as amortization of buildings, interest payments on loans, insurance, training of staff and general administration expenditure. These are fixed costs because they provide for the organisation's current business operations, but do not increase or decrease with production levels unless considerable new capacity is required or the organisation closes. Whether or not these fixed costs should be included in an economic evaluation will depend on the research question and context. If there is spare capacity in the health system, then it may be reasonable to exclude these kinds of capacity-generating expenditures from economic evaluation. However, if the program under investigation has a sufficiently long time horizon and/or operates at a sufficiently large scale, then investment in new capacity will be required and these items should be taken into consideration. In any event, top-down costing generates mean costs, and these will only correspond to marginal costs under conditions of constant returns to scale.

If it is considered appropriate to include the opportunity costs of capital assets in economic evaluation, then there are two components of capital charges that ought to be taken into consideration. The first is to allow for the "consumption" or wearing out of the asset due to use or the passage of time. Organisations that follow IFRS will amortise the value of fixed assets such equipment or buildings in their accounts and periodically revalue their asset register to replacement value. However, land is non-depreciable as it retains its value over time (3,131). The second component of opportunity cost of capital assets is the alternative use of the land, buildings and other assets managed by the organisation. Public sector organisations in many countries treat capital assets as a free good, whereas private organisations are required to generate a return on capital employed that is paid as interest or dividend to investors. An exception is England, where since the 1990s NHS hospitals have been required to generate a return on assets (currently 3.5%), and this expense is included in their reported full absorption cost of services (132,133). This may be important for international comparison of costs in England with other countries which do not recognise these expenses.

A second challenge is the definition of the cost objects. For example, hospitals often use DRGs to define the set of products, processes and services to be costed. This system of classifying healthcare activity was originally developed for tariff setting rather than

decision making, and may lack the granularity required for economic evaluation of specific treatments or therapies. A third challenge is that by making use of historic (retrospective) data, top-down methods may not be able to estimate costs of new therapies which have not yet been widely used in clinical practice. Fourth, cost accounting methodologies require certain conventions and assumptions, which may differ across and within jurisdictions and institutions.

In top-down costing, costs can only be classified as “direct” (in a cost accounting sense) if the organisation collects information that enables the item of expenditure to be directly traced to a particular cost object (e.g. a specific DRG) (134). Historically, few public healthcare organisations have had the administration or management systems to identify this level of detail. Exceptions might be some specific pharmaceuticals, or medical prostheses, that are only used for treating particular DRGs. In these cases most of the organisation’s expenditure is treated as variable overhead (joint costs) or fixed overhead, and must be apportioned to cost objects using some proxy measure of activity (known as a cost driver) (135). If a high proportion of costs have to be classified as overhead, then this is obviously a limitation of the top down method, as any method of apportionment can only be an approximation.

Private healthcare organisations often have invested in more sophisticated accounting and information systems (because they need to bill patients or their insurers for items used) and in these cases can identify a greater proportion of costs directly to individual patients. Increasingly, public hospitals are also investing in their information systems, in order to improve management, provide better quality of care to patients, or meet the requirements of healthcare commissioners for case-based hospital payment (136). One characteristic of top-down costing is that, although the method may be “inaccurate” (accuracy depending on the level of detail of organisational activity data to apportion overheads to cost objects) the method will be very “precise” in the sense that it allocates or apportions exactly 100% (no more and no less) of organisational expenditure incurred in a given period to the set of cost objects, and hence (unlike bottom-up) does not rely on sampling patients from the available population.

Activity – based costing (ABC)

ABC was developed as a more accurate method of assigning overhead costs to final products, and as such can be classified “top-down micro-costing” (135,137). It requires the organisation to collect detailed data about each activity, typically gathered through interviews or direct observation of personnel by researcher (138–140).

The main difference between “traditional” top-down gross-costing and ABC is that ABC systems instead of using cost centres (accounting responsibility centres) for accumulating variable overhead costs, start by defining a set of “activities” performed by those resources (130). Overhead costs are first allocated to activity centres, then traced to cost objects by multiplying the activity driver rate by the activity driver consumption (141,142).

Time-driven activity-based costing (TDABC) is a simplified form of ABC. The difference between these two approaches lies in the type of the cost driver they use. A patient’s care cycle from the moment he is admitted to the hospital to the moment he is discharged may be very complex in terms of resources and time consumed. The traditional ABC uses a variety of cost drivers adapted to the specific situation (e.g., how many times an activity is conducted, size of space to be heated, etc.). However, the traditional ABC may be very difficult to implement (143). TDABC only uses time as cost driver (e.g., machine hours, direct labour hours) (140). The time required to perform an activity is likely to be driven by many time drivers. TDABC consists of applying a time equation that model how different time drivers drive the time devoted in activity. They can be included in one activity by means of time equations. Additionally, the TDABC has the ability to determine both the practical and the unused capacity (143).

Bottom–up methods

Key feature of bottom-up is that resource data is collected for each individual patient, while in top-down data is collected at organization level, e.g., cost centre. Bottom-up methods follow three phases - identification, measurement and valuation of resources - typically in that order. The researcher typically selects a sample of patients from a population and identifies a set of resources to be recorded during their care pathway for a determined period of time. The measurement of the resources will be in natural

units: labour time of health workers, units of medicines, time use of room, items of medical equipment and so on (128). The third step of the bottom-up methodology consists in assigning a monetary value to the resources used. This is usually carried out by multiplying the number of units of each resource used by a unit value (“unit cost”). For economic evaluation, this unit value should reflect the social opportunity cost of the resource use, although for pragmatic reasons many analyses take a partial – as opposed to a social – perspective (3).

For “primary resources”, such as labour time of health workers, or units of medicines, or use of a catheter, the most straightforward method is to use the price paid by the healthcare organisation to the supplier (the “market price”). Under theoretical conditions of perfect competition without externalities and other distortions, the market price of a resource will reflect its social opportunity cost. In practice, many health resources are not exchanged in markets, and most certainly not in perfectly competitive markets. For example, health workers’ salaries and prices of medicines are often set under national agreements, rather than by market forces (3).

More fundamentally in terms of cost accounting, many “resources” collected in bottom-up studies are in fact composites or bundles of various services. Examples of these are “time in hospital ward” or “radiograph”. However detailed and disaggregated the bottom-up micro-costing has been, the “cost” of a day in a hospital bed will ultimately include some resources which cannot be specifically traced to consumption by an individual patient, or are consumed jointly by several patients, that is, variable overheads (e.g. catering, laundry, supervision of the ward by nursing staff) and (depending on the research question) fixed overheads (e.g. lighting, maintenance etc.). Likewise, the “cost” of a radiograph will be a composite of direct costs (e.g. film), variable overheads (e.g. apportioned technician’s time, apportioned machine power) and fixed overhead (e.g. amortised and apportioned capital cost of the equipment).

In order to value joint costs or composite resource units, the researcher is obliged either to return to “top-down” methods, or to use published tariffs or public prices of cost per day and so on. If “top-down” methods are chosen to value composite resources such as “day in hospital” then it needs to be recognised that these ought to exclude any direct costs which were recorded by the bottom-up data collection. For example, if the

bottom-up data collection recorded the number of contact minutes that a patient was personally attended by a nurse, then this nursing cost should not be double-counted in the unit cost per day calculation. However, while the ward is being generally supervised by nursing staff on duty, then the patient is sharing a variable overhead resource, the cost of which should be included in the unit cost per day. Such considerations mean that great care is needed to produce accurate calculation of unit costs of composite resources and the researcher cannot easily make use of standard unit cost estimates routinely produced by the organisation for its own purposes.

A tariff is the price paid by a public (or private) insurer to a health care provider for a certain service which is free or subsidised for the user (129). Public prices are those paid to a public health insurance system by private/external users, which are not entitled to receive these services as regular beneficiaries. This could be, for instance, the case of tourists requiring health care services from the public system of the country they are visiting. So, for example, the researcher may value a radiograph using the public price charged by the hospital to tourists. Tariffs and public prices might not reflect the economic cost of the resources involved in the service concerned. In some organisations, they are not even calculated using a formal accounting method. However, they values might be considered appropriate for economic evaluation if the decision maker takes a payer, rather than a societal perspective: it is the price the payer has to incur for a health service on behalf of a beneficiary.

Costing is time and effort-consuming and therefore, analysts need to decide how accurate and precise cost estimates need to be. Bottom-up methods require measuring the units of resources used in each alternative treatment. However, health economists do not always carry out specific calculations of the unit cost (monetary value) of the resources at the same institution as the resource use, but they rather “plug in” estimates available from existing unit cost databases (e.g., official price of medicines, national salary agreements, etc.). This approach may be less time consuming. A second advantage is that if the unit cost estimates were carefully compiled as an average of a representative sample of providers across the country, then they might be considered to have higher external validity and relevance for economic evaluation in that country than an institution-specific unit cost (144). Third, if unit cost values are taken from a

mandatory/official cost list, cost results would be more comparable between different studies, as it would be more difficult for analysts to intentionally bias the cost estimates in order to make a certain option look more cost-effective.

Due to the greater degree of control over the selection of patients to follow up, and because a greater proportion of resources can be classified as “direct”, many authors consider bottom-up methods to be more accurate than top-down, and some go further by recommending bottom-up micro-costing as the “gold standard” for economic evaluation (128,129,145). However, this general statement misses two evident points. First, if carefully implemented, bottom-up costing can accurately estimate individual resource use, but cannot (by definition) value composite resources, meaning that the researcher must return to proxy measures such as top-down costs and tariffs. Second, bottom-up is often based on following up resources used in a sample of patients, so the statistical precision of the method depends on the study sample size and may be further limited by dropout or missing data.

The previously defined costing methods are further described in the Supplementary Figures 3.1-3.4.

3.4. METHODOLOGY FOR THE LITERATURE REVIEW

Search strategy

The publications selected for the purpose of this study resulted from scoping review that followed the methodology of Arksey and O’Malley (2005) (146) and that was carried out to identify new approaches in costing methodologies in health care between 2005 and 2018. The aforementioned dates were chosen to update the literature review of costing methodologies made by Mogyorosy and Smith (2005) that focused on publications between 1986 and 2005 (129). The publications were identified through an electronic search of PubMed, Scopus and EconLit databases and the reference lists of the identified articles were examined. Grey literature sources such as OECD, European Commission, Google Scholar, NHS England, European Observatory on Health Systems and Policies, Department of Health (London), EUnetHTA, Centre of Health Economics (University of York) and World Bank were also searched. Only articles written in English or Spanish

were included. The analysis of the included articles aims to provide a narrative overview of types of methods used in the costing literature. In the analysis we apply the principle of saturation, that is, we focus on describing and classifying the diversity of methods employed rather than a detailed description of each article (146). See Supplementary table 3.1 for further details.

Extraction of data

As an aid for conducting this review, we developed a checklist of qualitative questions that should be addressed by researchers when estimating costs for economic evaluation, based on the considerations outlined in section 3 of this study. As top-down and bottom-up methods are different in approach and information requirements, we developed a separate checklist for each. It is proposed that these checklists could be used more widely with the aim of improving the conduct and reporting of costing studies in the literature (Table 3.3, Table 3.4).

Table 3.3 Checklist for methodology of bottom-up costing studies

Bottom-up costing method Section	Justification/Description/Examples
Method of collecting resource use	
Selection of patients to follow-up	Illustrates how well patient group match research question (external validity)
Selection of number of patient	Provides information related to the precision of the study (internal validity)
Selection of period to follow-up	E.g., hospital episode, 1 year, etc.
Prospective/retrospective	Provides information about the accuracy of the study
Selection of resources to follow-up	Provides information about the accuracy of the study <i>Micro-costing</i> : Resources are identified at very detailed level <i>Gross-costing</i> : Resources are identified at highly aggregated level
Source of resource use data collection	Describes how were resources used collected. Provides information about the accuracy. E.g., electronic/administrative database, hospital notes, observation, questionnaire, interviews, etc.
Valuing resource use	
Method of valuing resource use	E.g., tariffs (public prices), hospital unit costs, national unit costs
Source of data for unit costs	Provides the institution responsible for calculating unit costs, the name of official source of unit costs, etc.
Method of estimating overheads	E.g., direct allocation, step-down allocation, step-down allocation with iterations, simultaneous allocation (3)
Variable overheads included	E.g., laundry, catering, maintenance, etc.
Fixed overheads included	E.g., amortization of technology, amortization of building, training & education, insurance, etc.
Analysis	
Handling missing data	Considers dropouts from prospective study
Handling of censored data	Considers inpatients that are not discharged before the study finishes

Source: Own elaboration

Table 3.4 Checklist for methodology of top-down costing studies

Top-down costing method Section	Justification/Description/Examples
Study characteristics	
Design of the study	Single centre/multicentre
Type of centre	E.g., primary care centre, hospital, etc.
Purpose of the study	Provides type of cost that is going to be estimated. E.g., cost of primary resources, goods and services or processes & interventions.
Level of detail in costing	
Identification of resources	Micro-costing/Gross-costing
Cost object	Describes the final units that are going to be costed (e.g., GRDs, inpatient stay)
Direct costs	Provide a list of the types of costs that can be directly linked to each cost object (e.g., the medicines consumed by each patient during their hospital stay).
Indirect costs (Variable overheads)	Provide a list of the types of costs that can only be indirectly linked to each cost object, but vary with the number of patients treated (e.g., labour costs, materials, laundry).
Indirect costs cost driver rate	Describes how is the activity used to link indirect costs to cost objects (e.g., cost of surgeon is measured by time spent on specific activity).
General overheads (Fixed overheads)	Provide a list of costs that are considered non-patient care related (e.g., energy, insurance, R&D, land costs, etc.).
Overheads cost driver rate	Describes how is the activity used to link overheads to cost objects (e.g., cost of heating is distributed to direct costs by raising the direct costs with a mark-up percentage).
Data collection for activity or cost driver	
Prospective/retrospective	Provides information about the accuracy of the study (internal validity).
Source of resource use data collection	Describes how were resources used collected. Provides information about the accuracy. E.g., electronic/administrative database, hospital notes, observation, questionnaire, interviews, etc.
Source of costing data	Provides the institution responsible for reporting costs, the name of official source of unit costs, etc.

Source: Own elaboration

3.5. RESULTS

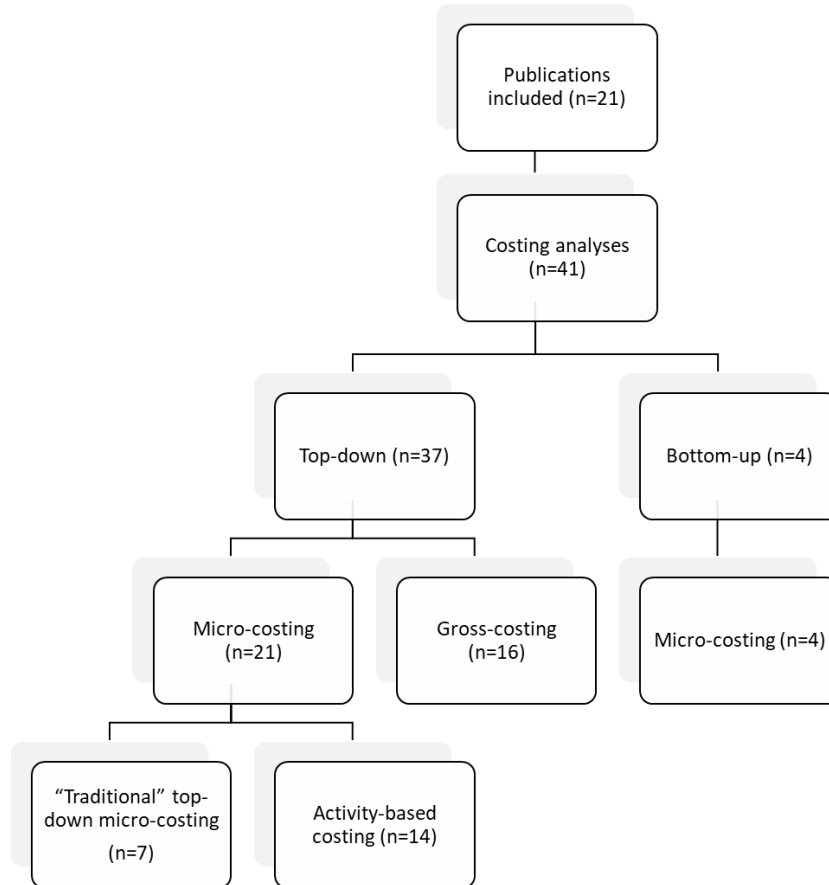
Description of included papers

The following sections describe the methods used in the included literature according to whether they are top down or bottom up according to our glossary definition. If this differs from the author's own classification then this is commented on.

Twenty one publications have been included in our analysis – eight of them have described one methodology and the remaining thirteen articles have focussed on the

comparison of two or more different methodologies (Figure 3.1). Therefore, 41 costing analysis have been included in total. Top-down micro-costing was the most common analysis (n=21), followed by top-down gross-costing (n=16) and bottom-up micro-costing (n=4). No study could be described as “bottom-up gross-costing”. See Supplementary Figure 3.5 for Prisma chart.

Figure 3.1 Description of included papers



Source: Own elaboration

Studies classified as using top-down gross costing

In some publications, several top-down gross-costing analysis have been performed. A more detailed study characteristics are summarized in the Supplementary table 3.2. Yarikkaya et al. (2017) compared two methods. On the one hand top-down gross-costing method, also known as volume-based costing or “traditional” costing system. Overheads were assigned to cost objects proportionally to the number of cost object (histopathological examinations). On the other hand, the estimates from the previous

method were compared to national tariffs, however, the national tariffs were not based on any systematic costing methodology (142). In Javid et al. (2016), overheads were assigned to cost objects using patient-days as a cost driver (139). Geue et al. (2012) compared five top-down gross-costing analysis. The cost object was continuous inpatient stay in all cases, but the difference relied on what was the cost based on: health care resource groups (HRGs) (English tariff-setting method), HRGs (Scottish tariff-setting method), specialty and hospital-specific per diem cost, specialty and hospital-specific episode costs and individual length of stay (LOS), and specialty and hospital-specific episode costs and national average LOS (147). In Chapko et al. (2009), overheads were included in national budget. For that reason, they were assigned to cost object using the same methods as direct costs (135). In Clement et al. (2009), the cost object is the number of inpatient, however, two different patient classifications are used. First, patients are classified into groups based on the most responsible diagnosis. To calculate the cost of each hospitalization, each group is assigned a relative index value (that represents the complexity of each patient in comparison to the average patient) and multiplied by the average national cost per patient. The second methodology classified inpatients into groups based on the principal diagnosis. A weighted average of each group cost across hospitals is calculated and then adjusted for the severity of each case mix within hospitals (148). Several authors (128,134,135,139,142,144,149) used volume-based allocation (such as, inpatient days, number of order receptions, intervention days or encounters, number of procedures, etc.) to assign overheads to cost objects.

In general, it is not clear what was included in overheads. Nevertheless, most of the publications included in this section used top-down gross-costing only to compare cost estimates with other analysis which was described in more detail. Resource use was collected from a hospital administrative database in 3 studies (135,139,147) and from national data set in two analyses (128,144). No mention about resource use data collection was done in remaining seven analyses (134,142,149,150). The most frequent collection of activity data was prospective (144,147–149), followed by retrospective activity data collection (128,135). No mention regarding activity data collection was made in the remaining 3 studies (134,139,150).

Studies classified as using ABC or top-down micro-costing

Within studies classified as top-down micro-costing, the ABC was applied in fourteen analyses (134,138–140,142,149–155). Out of them, simplified-ABC (consists of reducing the number of cost drivers, but maintains the same number of activities and cost objects) (134) and TDABC (consists of detailed list of administrative activities and the amount of time the medical and administrative staff spend on each patient) (140,152) were applied in one and two analyses, respectively. Detailed ABC (that is, top-down micro-costing) was conducted in 6 studies (128,135,138,140,145,156). In Hrifach et al. (2016), once all resources have been identified, two different prices were placed on consumables in order to analyse differences in total cost of organ recovery program. This was described as two different “traditional” top-down micro-costing methods (145). More information on these studies is given in the Supplementary table 3.2.

In general, the studies were characterized by large variety of level of detail in costing. In relation to the overheads, electricity, water and heating, capital equipment and depreciation, cleaning and maintenance costs were included in 8 studies (128,138,139,142,149–151,153) and financial costs (interest, etc.) were included in 3 studies (128,138,151). Overheads were not disaggregated in detail in five publications (135,140,145,152,155) and overheads were not included in 3 studies (134,154,156). In 14 of the studies, the type of cost driver used to trace indirect costs or overheads to cost objects was well defined (e.g., time for personnel costs, median size of the room used for space costs, cubic metres for water, kWh for electrical energy, etc.) (128,134,152,153,155,156,135,138–140,142,145,149,151). However, cost driver was missing in two publications (150,154). Unit cost sources were missing in almost all publications. Considering data collection tools, the combination of interviews, questionnaires, electronic database, direct observation or accounting reports was the most frequently used method (138,139,142,145,151–153), followed by direct observation (140,156), questionnaires (154,155) and electronic database (135) only. Nevertheless, four publications did not specify how resource use data were collected (128,134,149,150). Additionally, data were collected prospectively in eight publications (128,149–152,154–156), retrospectively in three publications (135,139,145), both

methods were used in two publications (140,142) and this information was missing in three publications (134,138,153).

The findings in this review demonstrated that regarding top-down studies, there is a variety of resources considered as direct. In 3 studies, the resources are disaggregated into direct, indirect and overheads, however, no additional information about how direct costs were identified was provided (139,140,155). In the other 2 studies, the information about whether the organisation collects information that enables the resources to be directly allocated to a particular cost object is missing (128,154). Therefore, it is not possible to properly judge whether the direct costs were defined according to the established cost-accounting terminology summarized in Table 3.2. Mercier and Naro (2014) does not specify what resources are considered direct, indirect or overheads (138).

Studies classified as using bottom-up methods

Four publications used bottom-up method to evaluate resource use (128,144,148,157). Individual participant case records and interviews were used to collect resource use data in two publications (144,157), while the other two remaining publications did not provide this information (128,148). Resource use data were collected prospectively in all publications. Regarding method of valuing resource use, hospital unit costs were used in three publications (128,148,157). In Olsson (2011), three methods were used to estimate unit costs, first, equalling unit costs to the price paid for the intervention, second, estimating unit costs from total annual costs and workload measures, and third, by taking the average of the available unit costs as calculated by one of the previously mentioned method (144). Overheads were allocated to direct costs in two studies by raising the direct costs with a mark-up percentage (128,144). While in Venkatnarayan et al. (2014) the overheads taken into account were specified (energies, cleaning, capital equipment and depreciation) (157), in three remaining articles no mention about what type of overheads included was made (128,144,148). More detail on these studies is given in the Supplementary table 3.3.

3.6. DISCUSSION

Summary of main findings

The results of this review show a considerable variability of terminology employed in costing studies as well as inappropriate use of the same. Unsurprisingly, it is not always clear what is meant by “direct” and “indirect” costs, as the common usage in the cost-accounting literature differs from that used in economic evaluation. Papers were not always clear about the distinction between top-down and gross-costing, and between bottom up and micro-costing (129,147,148,156). Some studies described themselves as “ABC” when they might be more properly described as gross costing.

Correct classification of top-down, bottom-up, gross-costing and micro-costing

In bottom-up costing, the researcher typically follows individual patients, collecting resources used by questionnaire or from hospital notes. These can be considered as “direct”. Hence a greater proportion of total costs are usually classified as direct in bottom-up costing than in top-down. Nevertheless, bottom-up costing must still somehow account for all the other departmental and organization-wide expenditure that have not been included in the individual patient follow-up. In no method can all costs be classified as direct. Overheads are shared resources used “simultaneously” by multiple patients. For that reason, it is usually infeasible or impossible to estimate use of general utilities such as electricity, laundry, water, etc. by a single patient. Any bottom-up costing method must address this challenge, but this is rarely recognized in the literature. An exception was Venkatnarayan et al. (2014) (157). They estimated indirect costs by bottom-up micro-costing method (patients were followed in time) and overheads were identified by micro-costing and evaluated by top-down method (step-down or “cascade” method was used to place them to cost object). It is worth noting that, in the UK, there is currently an initiative to improve the accuracy and precision of cost accounting information by collecting detailed bottom-up data on resource use at patient level (158).

Other common confusions are the classification of the ABC as bottom-up method on the one hand and the top-down as bottom-up on the other hand. According to Mercier and Naro (2014) (138), “activity costs were calculated using cost drivers [...]”. Nevertheless,

there is no need to use cost drivers in the bottom-up costing studies, because all patients are followed in time and all resources consumed by each patient are attributed directly to the patients. Additionally, we suggest the bottom-up should be reserved for study of patients, because the patient is the ultimate cost object in costing exercise, and there was no follow-up of individual patients in this study. Therefore, both methods described in this article are top-down micro-costing. The real difference between them relies on cost driver rates. In top-down micro-costing, staff costs were traced to each procedure on basis of predetermined costs weights and remaining costs (drugs, materials and overhead costs) were traced proportionally to the indirect costs. In ABC micro-costing, the cost driver rates were based on the time administrative, nurse and medical staff dedicated to each activity.

Chapko et al. (2009) describes a costing method that consists of assigning the workload for individual employees and costs from the general ledger to cost object. This method is described in the article as bottom-up. However, as we have previously demonstrated, the method based on using cost centres for accumulating costs and, subsequently, assigning them to indirect costs, is top-down. Both methods used in Chapko et al. (2009) are top-down. However, they differ in the way the overheads are allocated to final cost objects. The method that is mistakenly considered to be bottom-up uses different resource driver to allocate indirect costs and overheads, while in what was considered to be top-down method both according to the author and our classification, overheads are included in indirect costs and therefore they are allocated to cost objects in the same way as indirect costs (135).

Hrifach et al. (2016) used micro-costing approach to estimate resource use. The estimation was based on discharge abstracts and discussion with hospital staff. All resources were valued by top-down approach using a hospital accounting reports. Additionally, the analyses were repeated valuing the consumables through the unit purchase price. This was classified by the authors as bottom-up approach. Notwithstanding, the only difference between these two analyses consisted of different valuation of one specific resource (consumables). Therefore, no bottom-up method was done in this publication (145).

Nevertheless, it is not clear how detailed the identification of resources should be to be considered micro-costing. Zarkin et al. (2005) included labour costs, space costs, costs of laboratory tests, drug costs (155). Ismail et al. (2015) included costs of medical devices, labour costs, costs of re-usable and disposable instruments, but did not include space costs (156). Rajabi (2008) included costs of materials, labour costs, depreciation costs and overheads, but did not include space costs (150). Clement et al. (2009) included cost of nursing hours, the electricity need for lighting the recovery room, the catheter, the operator's time, food costs, etc. (148). Olsson (2011) did not specify what costs have been considered when identifying resources at micro-costing level (144). Therefore, to decide whether identification of resources is sufficiently detailed to be called micro-costing seems to be a matter of personal preference.

Appropriateness of costing methods for economic evaluation

According to Drummond et al. (2015), one of the crucial questions to pose in economic evaluation studies is the accuracy of costing. The strongest determinant is the alleged quantitative importance of each cost category included in the evaluation (3). For instance, many laboratory tests cost only few cents each, therefore it is not worthy to invest in cost estimation of each of them and the average laboratory charge is suffice. On the other hand, labour costs are often the largest component of final cost object (139,149). Therefore, the larger is the cost component in the total cost, the greater detail should be placed on its identification. Additionally, very detailed identification of resource use is especially useful for estimating the cost of innovative interventions, as they often do not have determined provider reimbursement rate or DRG weight, in other words, they have no pricing information available (159).

Other important issue to take into account while carrying out an economic analysis is the purpose and perspective of the study in question. Both of them will have considerable influence over the appropriateness of costing approach. Therefore, for local variation of the results a bottom-up approach may be preferred, for generalization of the results over an entire service population a top-down approach may be preferred (144).

When comparing accounting and economic analysis, several aspects should be considered. Organisations apply financial accounting and sometimes cost accounting for

several reasons. Financial accounting is often mandatory for fiscal purposes; it is also necessary to assess the economic and financial situation and sustainability of the organisation, and to estimate the profits. Some organisations apply analytical/cost accounting in order to calculate the unit costs of the goods and services they produce; this is often the basis for price setting; comparing costs of alternative production technologies allows managers to identify the most efficient and profit maximising technologies. Economic evaluations try to assess the most cost-effective/efficiency options by comparing the (opportunity) costs, as well as the health consequences and health technologies, programmes and decisions compared. Resource costs are usually calculated by multiplying the number of units of a certain resource times a unit monetary value. The unit costs of health care organisations (usually an average which is valid/representative for the relevant setting) are normally used as a proxy of the unit costs estimated in economic evaluations. The concept of opportunity costs in EE includes but goes beyond financial and resource costs. On the other hand, valid accounting costs are sometimes not available for some resources and the economic evaluation must use other quantification approaches, such as market prices, shadow prices, tariffs, contingent valuation, etc.

Some of the reasons for which the aforementioned approaches diverge are summarized in Table 3.5.

Table 3.5 Differences between accounting cost and economic evaluation approach

	Health service provider. Accounting cost	Health economist. Economic evaluation	Example
Source of data	Retrospective/Historical data	Synthesis data from different sources to predict future costs of relevant treatment options	UK reference costs are published with 2-year lag.
Objective	Financial reporting management	Opportunity cost of providing service	Hospitals are obliged to estimate costs using a specific methodology and using a standard report format.
Time horizon and fixed costs	Short run total mean cost	Long run marginal cost	Providers may not distinguished between fixed and variable costs
Perspective	Single organizational perspective	System-wide or societal perspective	Providers only include items recorded in their accounting ledger. E.g., in some countries may not include depreciation or financing costs.
Practical constraints	Lack of resources to undertake detailed micro-costing	Wish to include all relevant resources	Health service providers may not have the IT systems or personnel available to conduct detailed micro-costing.

Source: Own elaboration

3.7. CONCLUSION

The findings highlight the fact that no costing methodology can be considered as the gold standard. Bottom-up micro-costing method is very useful when aggregate costs are not available. Nevertheless, even if resource use is patient specific, there is a need to return to top-down methodologies to trace unit costs to cost items. The information regarding unit cost calculation is lacking. Additionally, it is not possible to calculate all costs using bottom-up method, because in case of overheads it is difficult to know the amount used by each patient and top-down method is needed to trace overheads to cost object. Therefore, convergence of bottom-up and top-down methods might be a hot topic for discussion in next decades. In order to improve accuracy and precision when estimating cost of an intervention, we offer the following suggestions.

Health economists to describe methods using a standard classification such as the one proposed in this chapter.

Providers to continue to invest in integrated IT systems that permit more precise understanding of the advantages performed in the organization on the main drivers of resource use (e.g., PLICS).

Health systems to ensure that health organizations understand the full opportunity cost of the services they provide, in terms of the human and capital resources required.

CONCLUSIONES

En esta tesis se han estudiado tres aspectos de evaluación económica. En primer lugar, la incorporación de evaluación económica en el ensayo clínico para estudiar el coste-efectividad de un programa de ejercicio físico en mujeres perimenopáusicas. En segundo lugar, la realización de la evaluación económica a través del modelo Markov para estudiar el coste-efectividad de las estrategias de cribado para las enfermedades cardiovasculares. En tercer lugar, las nuevas tendencias en las metodologías de costes empleadas en los estudios de evaluación económica.

A continuación, se resumen de forma breve los principales hallazgos:

- El programa de ejercicio físico especialmente diseñado para las mujeres perimenopáusicas es coste-efectivo en una muestra de mujeres granadinas con edades comprendidas entre 45 y 64 años. No obstante, la mejora de la salud entre el grupo sometido al programa de ejercicio físico y el grupo control es muy pequeña y estadísticamente no significativa.
- Someterse al programa de ejercicio físico tiene como consecuencia menos consumo de recursos sanitarios, especialmente las visitas en atención especializada.
- Los supuestos sobre los datos faltantes confirman la robustez de los resultados. Sin embargo, la decisión sobre coste-efectividad del programa es muy sensible a los supuestos sobre los valores verdaderos de los datos faltantes. El programa parece no ser rentable en el escenario de que las mujeres que no asistieron al seguimiento fueron un 3% más saludables de lo esperado dada su edad y otras características.
- El programa de cribado para la detección precoz de las personas en alto riesgo de tener una ECV a los 10 años basado en el FRS ajustado por edad es coste-efectivo en Inglaterra y en Andalucía, independientemente de sexo y edad.
- Las políticas sanitarias pueden ser diferentes para hombres y mujeres, incluso pueden variar entre los distintos países. En Inglaterra, la política debería ir dirigida hacia la detección precoz de hombres y mujeres en la edad de 50 años.

En Andalucía, en cambio, esta política sería coste-efectiva solamente para los hombres. En cuanto a las mujeres, las guías clínicas deberían recomendar su monitorización a los 60 años de edad.

- La implementación del sistema de cribado que consiste en el enfoque novedoso basado en el FRS ajustado por edad requeriría de una base de datos amplia cuyo diseño y alimentación supondría un aumento de coste para el sistema sanitario público. Por lo tanto, el papel del personal de enfermería sería clave en este área.
- A más variables introducidas en la fórmula de riesgo para estimar la probabilidad de tener un evento cardiovascular, más exacto será el riesgo estimado.
- Aunque en los estudios de evaluación económica la curva de aceptabilidad de coste-efectividad sea el instrumento utilizado para decidir, dada la disponibilidad a pagar, qué alternativa debería ser financiada, en esta tesis se demuestra que la curva de aceptabilidad puede ofrecer una imagen sesgada de la alternativa más coste-efectiva. De ahí la importancia de incorporar el cálculo del ranking medio de beneficio neto de todas las alternativas a comparar, pues si una alternativa es preferible a otra depende de la importancia o peso que el decisor le da a cada ranking.
- A pesar de que tanto el programa de ejercicio físico en mujeres perimenopáusicas como los diferentes sistemas de cribado para la detección primaria de las ECV son altamente coste-efectivos, no olvidarnos de promover los hábitos de vida saludables, una dieta equilibrada, y la actividad física en edades más tempranas, porque prevenir es más barato que curar.
- La metodología de costes carece de un *gold standard*. Las metodologías *bottom-up* permiten una mejor precisión a la hora de estimar el coste de cada paciente, y son muy útiles cuando se carece del coste agregado, no obstante, para estimar el coste de estructura hay que recurrir a las metodologías *top-down*.
- Para mejorar la exactitud y la precisión en la estimación de los costes de una intervención, los economistas de la salud deberían estar familiarizados con la terminología utilizada en la contabilidad de costes y no confundirla con la terminología propia de la evaluación económica.

FUTURAS INVESTIGACIONES

Para disminuir la incertidumbre en la toma de decisiones sanitarias, los resultados de esta tesis indican, que las futuras investigaciones deberían ir orientadas hacia:

- Seguimiento adecuadamente largo en los estudios que evalúan un programa de ejercicio físico para que el programa refleje las mejoras en la salud de los individuos.
- Estimación de las utilidades y los riesgos de tener un evento cardiovascular propios de los individuos de cada país en los estudios cuyo objetivo es la comparación de los resultados de una evaluación económica de diferentes sistemas de cribado para las enfermedades cardiovasculares entre diferentes países. Además, al realizar análisis para hombres y mujeres por separado, es deseable estimar las utilidades para cada grupo.
- Mejorar la exactitud y precisión de los costes provenientes de la contabilidad de gestión mediante la recopilación detallada de datos *bottom-up* sobre el uso de los recursos a nivel del paciente.
- La inversión en sistemas informáticos integrados que pueda permitir una comprensión más precisa de las ventajas realizadas en la organización sobre los principales impulsores del uso de recursos.

ÍNDICE DE TABLAS

Table 1.1	Inclusion and exclusion criteria _____	14
Table 1.2	Baseline characteristics of intervention and control groups _____	21
Table 1.3	Costs of intervention group and control group _____	23
Table 1.4	Disaggregated responses by each domain in EuroQol-5D-5L _____	25
Table 1.5	Logistic regression of indicators of missingness of health-related questionnaire_ _____	27
Table 1.6	The EuroQol-5D-5L score of the exercise intervention program. Intervention and control groups _____	28
Table 1.7	Sensitivity analysis _____	30
Table 1.8	Association of Quality-Adjusted Life years and Incremental-Cost Effectiveness Ratio with non-attending women's health _____	31
Tabla 2.1	Coeficientes de regresión y hazard ratios (Hombres) _____	47
Tabla 2.2	Coeficientes de regresión y hazard ratios (Mujeres) _____	47
Tabla 2.3	Tabla tetracórica _____	51
Tabla 2.4	<i>All Patient Related – DRG (APR-GRD)</i> a tener en cuenta en los distintos eventos cardiovasculares _____	55
Tabla 2.5	Costes unitarios, las utilidades y el riesgo relativo asociado con las estatinas empleados en el modelo _____	58
Tabla 2.6	<i>All Patient – DRG (AP-GRD)</i> a tener en cuenta en los distintos eventos cardiovasculares _____	61
Tabla 2.7	Análisis coste-efectividad de 6 posibles alternativas para la detección precoz de hombres en riesgo alto de tener un evento cardiovascular _____	63
Tabla 2.8	Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres ingleses en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base. Inglaterra. Hombres) _____	66
Tabla 2.9	Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base) _____	70
Tabla 2.10	Análisis coste-efectividad de 6 posibles alternativas para la detección precoz del riesgo de tener un evento cardiovascular. Mujeres _____	72
Tabla 2.11	Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres inglesas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base) _____	76
Tabla 2.12	Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base) _____	80
Tabla 2.13	Análisis de sensibilidad: Costes incrementales, AVACs incrementales y RCEI de las diferentes estrategias de cribado para detectar y tratar a los hombres en riesgo alto de tener un evento cardiovascular _____	82

Tabla 2.14	Análisis de sensibilidad: Costes incrementales, AVACs incrementales y RCEI de las diferentes estrategias de cribado para detectar y tratar a las mujeres en riesgo alto de tener un evento cardiovascular _____	85
Table 3.1	Description of costing methodologies _____	99
Table 3.2	Established cost-accounting terminology for top-down and bottom-up methods _____	100
Table 3.3	Checklist for methodology of bottom-up costing studies _____	110
Table 3.4	Checklist for methodology of top-down costing studies _____	111
Table 3.5	Differences between accounting cost and economic evaluation approach ____	120

ÍNDICE DE FIGURAS

Figure 1.1	QALY calculation using the area-under-the-curve approach	16
Figure 1.2	Rubin's framework for classifying missing data	18
Figure 1.3	Flow chart of patient enrolment	22
Figure 1.4	Pattern of missing data on health-related quality of life	26
Figure 1.5	Probability that the intervention is cost-effective for different scenarios	32
Figura 2.1	Esquema simplificado de sistema de cribado	43
Figura 2.2	Reclasificación de la población con el Framingham ajustado por edad	50
Figura 2.3	Modelo de Markov. Representación como diagrama en cascada	52
Figura 2.4	La frontera eficiente teniendo en cuenta las 7 opciones para la detección precoz de hombres en alto riesgo de tener un evento cardiovascular	63
Figura 2.5	Resultados del análisis probabilístico en el plano coste-efectividad (Modelo base. Hombres ingleses)	64
Figura 2.6	Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a los hombres ingleses en riesgo alto de tener un evento cardiovascular. Modelo base	65
Figura 2.7	Probabilidad acumulada de ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres ingleses en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC. Modelo base	67
Figura 2.8	Resultados del análisis probabilístico en el plano coste-efectividad (Modelo base. Hombres andaluces)	68
Figura 2.9	Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en riesgo alto de tener un evento cardiovascular. Modelo base	69
Figura 2.10	Probabilidad acumulada de ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base)	71
Figura 2.11	La frontera eficiente teniendo en cuenta las 7 opciones para la detección precoz de mujeres en alto riesgo de tener un evento cardiovascular	73
Figura 2.12	Resultados del análisis probabilístico en el plano coste-efectividad (Modelo base. Mujeres inglesas)	74
Figura 2.13	Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a las mujeres inglesas en riesgo alto de tener un evento cardiovascular. Modelo base	75
Figura 2.14	Probabilidad acumulada de ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres inglesas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base)	77
Figura 2.15	Resultados del análisis probabilístico en el plano coste-efectividad (Modelo base. Mujeres andaluzas)	78

Figura 2.16	Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en riesgo alto de tener un evento cardiovascular. Modelo base	79
Figura 2.17	Probabilidad acumulada de ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€/AVAC (Modelo base)	81
Figura 2.18	Análisis de sensibilidad: clasificación de las alternativas de cribado según el ranking medio de beneficio neto siendo el umbral λ de £20.000/AVAC en Inglaterra y 20.000€/AVAC en Andalucía. Hombres	84
Figura 2.19	Análisis de sensibilidad: clasificación de las alternativas de cribado según el ranking medio de beneficio neto siendo el umbral λ de £20.000/AVAC en Inglaterra y 20.000€/AVAC en Andalucía. Mujeres	87

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Departamento de medicina preventiva y salud pública. Apuntes de epidemiología general y demografía sanitaria. Granada; 2013.
2. Henschke UK, Flehinger BJ. Decision theory in cancer therapy. *Cancer*. 1967;20(11):1819–26.
3. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GI, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th edition. Oxford: Oxford University Press; 2015.
4. Series Históricas (Gasto sanitario público según criterio de caja: Liquidaciones presupuestarias). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [cited 2020 Feb 24]. Available from: <https://bit.ly/3aunLbX>
5. Estadística de Gasto Sanitario Público: Principales resultados (2017). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019 [cited 2020 Feb 24]. Available from: <https://bit.ly/2XBcxPR>
6. Principales series de población desde 1998. Instituto Nacional de Estadística (INE). 2019 [cited 2020 Feb 13]. Available from: <https://bit.ly/2Xz8LX5>
7. Un perfil de las personas mayores en España 2019. Envejecimiento en red. 2019 [cited 2020 Feb 13]. Available from: <https://bit.ly/3cafBX6>
8. El paciente crónico [Internet]. MSD salud. 2016 [cited 2020 Feb 10]. Available from: <https://bit.ly/34RiSrS>
9. Novartis stands behind Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec-xioi) for the treatment of children less than 2 years of age with spinal muscular atrophy. Novartis. 2019 [cited 2020 Feb 24]. Available from: <https://bit.ly/2RzyTO5>
10. von Neumann J, Morgenstern O. *Theory of games and economic behavior*. Princeton University Press; 2004.
11. Williams A. Health economics: The end of clinical freedom? *Br Med J*. 1988;297(6657):1183–6.
12. Departamento de medicina preventiva y salud pública. Apuntes de medicina preventiva y salud pública. Granada; 2013.
13. Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians: a working document [Internet]. 1974 [cited 2019 Dec 17]. Available from: <https://bit.ly/2xlevU5>
14. Dever GEA. An epidemiological model for health policy analysis. *Soc Indic Res*. 1976;2:453–66.
15. Carbonell-baeza A, Soriano-maldonado A, Gallo FJ, Puerto M, Ruiz-cabello P, Andrade A, et al. Cost-effectiveness of an exercise intervention program in perimenopausal women: the Fitness League Against MENopause COst

- (FLAMENCO) randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2015;15(555). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1868-1>
16. Ergun FA, Agirbas I, Kuzu I. Activity-based costing for pathology examinations and comparison with the current pricing system in turkey. *Turkish J Pathol*. 2013;29(1):1–14.
 17. Kuhle BX. An evolutionary perspective on the origin and ontogeny of menopause. *Maturitas*. 2007;57(4):329–37.
 18. Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric*. 1999;2(4):284–6.
 19. Elavsky S, Gonzales J. Effects of Physical Activity on Vasomotor Symptoms: Examination Using Objective and Subjective Measures. *Menopause*. 2012;19:1095–103.
 20. Bilezikian JP, Holick MF, Nieves JW, Weaver CM. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2006;13:862–80.
 21. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes*. 2008;32:949–58.
 22. García Soto ZM, Montoro García S, Leal Hernández M, Abellán Alemán J. Valoración del control de los factores de riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas obesas tras el seguimiento de un programa estructurado de educación dietética y ejercicio físico. (Programa SÍSIFO). *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2016;33:103–10.
 23. Soares-Miranda L, Siscovick DS, Psaty BM, Longstreth WT, Mozaffarian D. Physical Activity and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in Older Adults. *Circulation*. 2016;133:147–55.
 24. Luoto R, Moilanen J, Heinonen R, Mikkola T, Raitanen J, Tomas E, et al. Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life-a randomized controlled trial. *Ann Med*. 2012;44(6):616–26.
 25. Moilanen JM, Aalto A-M, Raitanen J, Hemminki E, Aro AR, Luoto R. Physical activity and change in quality of life during menopause -an 8-year follow-up study. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2012;10:8. Available from: <http://www.hqlo.com/content/10/1/8>
 26. Drenowatz C, Sui X, Fritz S, Lavie CJ, Beattie PF, Church TS, et al. The association between resistance exercise and cardiovascular disease risk in women. *J Sci Med Sport*. 2015;18(6):632–6.
 27. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, Yoshita M, Decarli C, Sacco RL, et al. Lower prevalence of silent brain infarcts in the physically active: The Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2011;76(24):2112–8.
 28. Di Blasio A, Ripari P, Bucci I, Di Donato F, Izzicupo P, D'Angelo E, et al. Walking

- training in postmenopause: effects on both spontaneous physical activity and training-induced body adaptations. *Menopause*. 2012;19(1):23–32.
29. Siegrist M. Role of physical activity in the prevention of osteoporosis. *Med Monatsschr Pharm*. 2008;31(7):259–64.
 30. Kleinman NL, Rohrbacker NJ, Bushmakin AG, Whiteley J, Lynch WD, Shah SN. Direct and indirect costs of women diagnosed with menopause symptoms. *J Occup Environ Med*. 2013;55(4):465–70.
 31. Kjerulff KH, Frick KD, Rhoades JA, Hollenbeak CS. The cost of being a woman. A National Study of Health Care Utilization and Expenditures for Female-Specific Conditions. *Women’s Heal Issues*. 2007;17(1):13–21.
 32. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Heal*. 2018;6(10):PE1077-E1086.
 33. Share of individuals with a sedentary lifestyle in Spain in 2017, by gender and age groups. Statista. 2017 [cited 2019 Sep 24]. Available from: <https://bit.ly/3a6mQhw>
 34. Pettee GK, Mason JM, Sternfeld B. Recent evidence exploring the associations between physical activity and menopausal symptoms in midlife women: perceived risks and possible health benefits. *Women’s Midlife Heal*. 2015;1:1.
 35. Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, Stokes-Lampard H, Coleman S, Rees M, et al. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: Randomised controlled trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122(4):565–75.
 36. Mansikkamäki K, Raitanen J, Malila N, Sarkeala T, Männistö S, Fredman J, et al. Physical activity and menopause-related quality of life - A population-based cross-sectional study. *Maturitas*. 2015;80(1):69–74.
 37. Reed SD, Guthrie KA, Newton KM, Anderson GL, Booth-Laforce C, Caan B, et al. Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise, and omega-3 supplements. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):244.e1-11.
 38. Rojano D, Vargas GM. Efectos de una dieta hipocalórica y de un programa de ejercicio físico de corta duración en el perfil lipídico y en la composición corporal de mujeres menopáusicas con sobrepeso. *Rev Andaluza Med del Deport*. 2014;7(3):95–100.
 39. Kolu P, Raitanen J, Nygård C-H, Tomás E, Luoto R, Kukkonen-Harjula K, et al. Cost-Effectiveness of Physical Activity among Women with Menopause Symptoms: Findings from a Randomised Controlled Trial. *Mihalopoulos C, editor. PLoS One*. 2015;10(8):e0135099.
 40. Gusi N, Reyes MC, Gonzalez-Guerrero JL, Herrera E, Garcia JM. Cost-utility of a walking programme for moderately depressed, obese, or overweight elderly women in primary care: a randomised controlled trial. *BMC Public Health*. 2008;8:231.

41. Goranitis I, Bellanca L, Daley AJ, Thomas A, Stokes-Lampard H, Roalfe AK, et al. Aerobic exercise for vasomotor menopausal symptoms: A cost-utility analysis based on the Active Women trial. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184328.
42. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Heal*. 2013;16(2):231–50.
43. 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(10):154–70.
44. Servicio Andaluz de Salud: La historia clínica electrónica de Andalucía. [cited 2016 Sep 5]. Available from: <https://bit.ly/2Rz3DP7>
45. Boletín Oficial del Estado. 2014 [cited 2016 Aug 5]. Available from: <http://www.minetur.gob.es/>
46. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía nº210. Orden de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Portal de la Junta de Andalucía. Sevilla; 2005 [cited 2016 Jul 7]. Available from: <https://bit.ly/2XswUPg>
47. Instituto Nacional de Estadística. Cálculo de variaciones del Índice de Precios de Consumo. [cited 2016 Aug 10]. Available from: <http://www.ine.es/varipc/>
48. Carmona López, Gadalupe; Pérez Romero C, Fornieles Y. Coste sanitario de Procesos Asistenciales Integrados. Granada; 2006.
49. Herdman M, Badia X. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria*. 2001;28(6):425–9.
50. Faria R, Gomes M, Epstein D, White IR. A Guide to Handling Missing Data in Cost-Effectiveness Analysis Conducted Within Randomised Controlled Trials. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(12):1157–70.
51. Mavridis D, White IR. Dealing with missing outcome data in meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2019;11(1):2–13.
52. Manca A, Hawkins N, Sculpher MJ. Estimating mean QALYs in trial-based cost-effectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. *Heal Econ*. 2005;14:487–96.
53. O'Brien B, Briggs A. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Stat Methods Med Res*. 2002;11(6):455–68.
54. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ*. 2018;27(4):746–61.

55. Sari N. Physical inactivity and its impact on healthcare utilization. *Health Econ.* 2009;18(8):885–901.
56. Mansikkamaki K, Nygard CH RJ. Hot flushes among aging women: A 4-year follow-up study to a randomised controlled exercise trial. *Maturitas.* 2016;88:84–9.
57. Kim M-J, Yim G, Ahn Y, Park H-Y, Cho J. Association between physical activity and menopausal symptoms among perimenopausal women. *J Women’s Heal.* 2014;23(4):10–1.
58. Špacírová Z. Análisis coste-efectividad de un programa de ejercicio físico en mujeres perimenopáusicas. VIII Máster en Economía de la Salud y Dirección de Organizaciones Sanitarias. Escuela Andaluza de Salud Pública; 2015.
59. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J.* 2006;27(13):1610–9.
60. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349(9061):1269–76.
61. Sanderson JE, Mayosi B, Yusuf S, Reddy S, Hu S, Chen Z, et al. Global burden of cardiovascular disease. *Heart.* 2007;93(10):1175.
62. Individualised CVD risk assessment across Europe. [cited 2017 Mar 15]. Available from: www.epiccvd.eu
63. Campillo Álvarez JE. El mono obeso. 2014th ed. Barcelona: Crítica, S.L.; 2010.
64. Putting Prevention First. *Vascular Checks: Risk Assessment and Management.* London; 2008 [cited 2019 Jul 2]. Available from: <https://bit.ly/2RTf6sQ>
65. Sheridan SL, Crespo E. Does the routine use of global coronary heart disease risk scores translate into clinical benefits or harms? A systematic review of the literature. *BMC Health Serv Res.* 2008;20(8):60.
66. Greving JP, Visseren FLJ, De Wit GA, Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: Whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *BMJ.* 2011;342:d1672.
67. Pichandi S, Pasupathi P, Raoc YY, Farook J, Ambika A, Ponnusha BS, et al. The role of statin drugs in combating cardiovascular diseases. *Int J Curr Sci Res.* 2011;1(2):47–56.
68. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American college of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2935–59.
69. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889–934.

70. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Hubbard VS, de Jesus JM, Lee I-M, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;129(25 Suppl 2).
71. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren WMM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Version 2012). *Int J Behav Med.* 2012;19:103–488.
72. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. National Institute for Health and Care Excellence. 2016 [cited 2019 Nov 6]. Available from: <https://bit.ly/2yYJETB>
73. Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk. Heart Foundation. 2012 [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://bit.ly/2V3dVcg>
74. Cardiovascular Disease Risk Assessment and Management for Primary Care. Ministry of Health. 2018 [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://bit.ly/3b9g9N8>
75. Murray CJL, Lauer JA, Hutubessy RCW, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: A global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet.* 2003;361(9359):717–25.
76. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the potential population impact of stepwise screening strategies for identifying and treating individuals at high risk of Type 2 diabetes: A modelling study. *Diabet Med.* 2012;29(7):893–904.
77. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ.* 2014;349:g3743.
78. Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Reports.* 2011;63(4):859–66.
79. Abramson JD, Rosenberg HG. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ.* 2014;348:g3329.
80. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999–1008.
81. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* 1991;121(1 Pt 2):293–8.
82. Epstein D, García-Mochón L, Kaptoge S, Thompson SG. Modeling the costs and long-term health benefits of screening the general population for risks of cardiovascular disease: a review of methods used in the literature. *Eur J Heal Econ.* 2016;17(8):1041–53.
83. Danesh J, Saracci R, Berglund G, Feskens E, Overvad K, Panico S, et al. EPIC-Heart: The cardiovascular component of a prospective study of nutritional, lifestyle and

- biological factors in 520,000 middle-aged participants from 10 European countries. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(2):129–41.
84. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer - The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(3):206–15.
 85. EPIC-CVD Data Description Version 1 – updated 4th February 2014 (Internal document).
 86. Delgado-Rodríguez M, Sillero M. Revisión: Diseños Híbridos de Estudios de Cohortes y de Estudios de Casos y Controles. *Gac Sanit*. 1995;9:42–52.
 87. Thompson S. Long-term risk modelling: Methods and issues in case-cohort study desing data (Internal document). 2015. Available from: <https://bit.ly/3bAwaMI>
 88. Wenger NK. Clinical characteristics of coronary heart disease in women: Emphasis on gender differences. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):558–67.
 89. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1032–7.
 90. Haast RAM, Gustafson DR, Kiliaan AJ. Sex differences in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(12):2100–7.
 91. Jones E, Epstein D, García-Mochón L. A Procedure for Deriving Formulas to Convert Transition Rates to Probabilities for Multistate Markov Models. *Med Decis Mak*. 2017;37(7):779–89.
 92. Framingham Heart Study. [cited 2019 Jan 13]. Available from: <https://bit.ly/3cipmTw>
 93. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Med Decis Mak*. 1993;13(4):322–38.
 94. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
 95. Alva ML, Gray A, Mihaylova B, Leal J, Holman RR. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: New results from the UKPDS (UKPDS 84). *Diabet Med*. 2015;32(4):459–66.
 96. Amirsadri M, Hassani A. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of OTC use of simvastatin 10 mg for the primary prevention of myocardial infarction in Iranian men. *DARU*. 2015;23:56.
 97. Health Survey for England 2017. NHS Digital. 2017 [cited 2018 Dec 15]. Available from: <https://bit.ly/2VtGIFW>
 98. Curtis L. Unit Costs of Health and Social Care 2018. *Pers Soc Serv Res Unit*. 2018;1(1):1–193.
 99. Esperanza de vida al nacer. España y UE-28. Instituto Nacional de Estadística. [cited 2018 Nov 25]. Available from: <https://bit.ly/34FnJww>

100. Conjunto Mínimo Básico de Datos – Hospitalización (CMBD-H). Desde 1997 hasta 2015 incluido. Portal Estadístico. Área de Inteligencia de Gestión. [cited 2018 Dec 10]. Available from: <https://bit.ly/34yyikN>
101. Cardiovascular Disease: Risk Assessment and Reduction including lipid modification. National Institute for Health and Care Excellence. 2014 [cited 2019 Dec 20]. Available from: <https://bit.ly/39ZMHHX>
102. Curtis L, Burns A. Unit Costs of Health & Social Care 2017. Kent Academic Repository. 2017 [cited 2019 May 20]. Available from: <https://bit.ly/3cgEjW4>
103. Akhtar W, Chung Y. Saving the NHS one blood test at a time. *BMJ Qual Improv Reports*. 2014.
104. Prescription Cost Analysis - England, 2017. NHS Digital. 2018 [cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://bit.ly/2wFAzOK>
105. Bot PLUS. [cited 2019 Mar 25]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
106. Smith DW, Davies EW, Wissinger E, Huelin R, Matza LS, Chung K. A systematic literature review of cardiovascular event utilities. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2013;13(6):767–90.
107. Dyer MTD, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:1–12.
108. Fontana M, Asaria P, Moraldo M, Finegold J, Hassanally K, Manisty CH, et al. Patient-Accessible tool for shared decision making in cardiovascular primary prevention: Balancing longevity benefits against medication disutility. *Circulation*. 2014;129(24):2539–46.
109. Hutchins R, Pignone MP, Sheridan SL, Viera AJ. Quantifying the utility of taking pills for preventing adverse health outcomes: A cross-sectional survey. *BMJ*. 2015;5(5):e006505.
110. Heller DJ, Coxson PG, Penko J, Pletcher MJ, Goldman L, Odden MC, et al. Evaluating the impact and cost- effectiveness of statin use guidelines for primary prevention of coronary heart disease and stroke. *Circulation*. 2017;136(12):1087–98.
111. Obtaining standard errors from confidence intervals and P values: absolute (difference) measures. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [cited 2019 Oct 23]. Available from: <https://bit.ly/34ygPsD>
112. Martin-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R, Epstein D. Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(3):200–15.
113. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: The role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ*. 2001;10(8):779–87.

114. Epstein D. Beyond the cost-effectiveness acceptability curve: The appropriateness of rank probabilities for presenting the results of economic evaluation in multiple technology appraisal. *Health Econ.* 2019;28(6):801–7.
115. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013. 2013 [cited 2019 Mar 27]. Available from: <https://bit.ly/2zbxCPp>
116. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1765–71.
117. TR J, Hegele R. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med.* 2009;150:858–68.
118. Martín Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Epstein D. The benefits and risks of statins for primary prevention of mortality and cardiovascular events: umbrella review. *Eur J Clin Pharm.* 2016;18(5):335–40.
119. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38(3):199–210.
120. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and Coronary Heart Disease in Women. *JAMA.* 1991;265(14):1861–7.
121. Rosano GMC, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: The evidence. *Climacteric.* 2007;10 Suppl 1:19–24.
122. Dratva J, Real FG, Schindler C, Ackermann-Liebrich U, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause.* 2009;16(2):385–94.
123. De Vries FM, Denig P, Visser ST, Hak E, Postma MJ. Cost-effectiveness of statins for primary prevention in patients newly diagnosed with type 2 diabetes in the Netherlands. *Value Heal.* 2014;17(2):223–30.
124. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2010;138(1):25–31.
125. Fulcher J, O’Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9976):1397–405.
126. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(16).
127. Mayer S, Kiss N, Łaszewska A, Simon J. Costing evidence for health care decision-making in Austria: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183116.
128. Tan SS, Rutten FFH, Van Ineveld BM, Redekop WK, Hakkaart-Van Roijen L. Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services. *Eur J Heal Econ.* 2009;10:39–45.

129. Mogyorosy Z, Smith P. The main methodological issues in costing health care services: a literature review. York: Centre for Health Economics. 2005 [cited 2018 Jun 25]. Available from: <https://bit.ly/2RuakC3>
130. Atkinson AA, Banker RD, Kaplan RS, Young SM. Management Accounting. 3rd ed. New Jersey: Prentice Hall; 2001. 595 p.
131. Masters S. The Introduction of Capital Charges in the NHS. *J Manag Med*. 1990;4(4):257–61.
132. NHS Costing Manual. Department of Health. 2012 [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://bit.ly/3a5yxVJ>
133. Group Accounting Manual 2017-18. Department of Health and Social Care. 2018 [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://bit.ly/2V6C9mb>
134. Cao P, Toyabe S-I, Akazawa K. Development of a Practical Costing Method for Hospitals. *Tohoku J Exp Med*. 2006;208:213–24.
135. Chapko MK, Liu CF, Perkins M, Li YF, Fortney JC, Maciejewski ML. Equivalence of two healthcare costing methods: Bottom-up and top-down. *Health Econ*. 2009;18:1188–201.
136. Blumenthal D. Stimulating the Adoption of Health Information Technology. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1477–9.
137. Negrini D, Kettle A, Sheppard L, Mills GH, Edbrooke DL. The cost of a hospital ward in Europe: Is there a methodology available to accurately measure the costs? *J Health Organ Manag*. 2004;18(2–3):195–206.
138. Mercier G, Naro G. Costing hospital surgery services: The method matters. *PLoS One*. 2014;9(5):e97290.
139. Javid M, Hadian M, Ghaderi H, Ghaffari S, Salehi M. Application of the Activity-Based Costing Method for Unit-Cost Calculation in a Hospital. *Glob J Health Sci*. 2015;8(1):165–72.
140. Öker F, Özyapç H. A new costing model in hospital management: Time-driven activity-based costing system. *Health Care Manag*. 2013;32(1):23–36.
141. Everaert P, Anderson SR, Sarens G, Levant Y, Bruggeman W. Cost modeling in logistics using time-driven ABC. *Int J Phys Distrib Logist Manag*. 2008;38(3):172–91.
142. Yarıkkaya E, Özekinci S, Sargan A, Erdoğan Durmuş Ş, Yıldız FR. A comparative study of activity-based costing vs. Current pricing system for pathology examinations at okmeydani training and research hospital, Turkey. *Turk Patoloji Derg*. 2017;33:17–24.
143. Kaplan RS, Anderson SR. Time-driven activity-based costing. *Harvard Business Review*. 2004 [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://bit.ly/3a8Lkqi>
144. Olsson TM. Comparing top-down and bottom-up costing approaches for economic evaluation within social welfare. *Eur J Heal Econ*. 2011;12:445–53.

145. Hrifach A, Brault C, Couray-Targe S, Badet L, Guerre P, Ganne C, et al. Mixed method versus full top-down microcosting for organ recovery cost assessment in a French hospital group. *Health Econ Rev.* 2016;6(53).
146. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol Theory Pract.* 2005.
147. Geue C, Lewsey J, Lorgelly P, Govan L, Hart C, Briggs A. Spoilt for choice: Implications of using alternative methods of costing hospital episode statistics. *Health Econ.* 2012;21(10):1201–16.
148. Clement FM, Ghali WA, Donaldson C, Manns BJ. The impact of using different costing methods on the results of an economic evaluation of cardiac care: Microcosting vs gross-costing approaches. *Health Econ.* 2009;18:377–88.
149. Suthummanon S, Omachonu VK, Akcin M. Applying activity-based costing to the nuclear medicine unit. *Heal Serv Manag Res.* 2005;18:141–50.
150. Rajabi A. The role of activity based costing (ABC) system in governmental hospital services in Iran. *Iran Red Crescent Med J.* 2008;10(2):89–94.
151. de Carvalho Jericó M, Castilho V. Cost management: the implementation of the activity-based costing method in central sterilizing services. *Rev Esc Enferm USP.* 2010;44(3):734–75.
152. Demeere N, Stouthuysen K, Roodhooft F. Time-driven activity-based costing in an outpatient clinic environment: Development, relevance and managerial impact. *Health Policy.* 2009;92:296–304.
153. Alrashdan A, Momani A, Ababneh T. Activities identification for activity-based cost/management applications of the diagnostics outpatient procedures. *J Healthc Qual.* 2012;34(1):35–43.
154. Yen-Ju Lin B, Chao TH, Yao Y, Tu SM, Wu CC, Chern JY, et al. How can activity-based costing methodology be performed as a powerful tool to calculate costs and secure appropriate patient care? *J Med Syst.* 2007;31:85–90.
155. Zarkin GA, Bray JW, Mitra D, Cisler RA, Kivlahan DR. Cost methodology of COMBINE. *J Stud Alcohol.* 2005;15:50–5.
156. Ismail I, Wolff S, Gronfier A, Mutter D, Swantröm LL. A cost evaluation methodology for surgical technologies. *Surg Endosc.* 2015;29:2423–32.
157. Venkatnarayan K, Sankar J, Deorari A, Krishnan A, Paul VK. A micro-costing model of neonatal intensive care from a tertiary Indian unit: feasibility and implications for insurance. *Indian Pediatr.* 2014;51(3):215–7.
158. Patient-level costing: case for change. NHS Improvement. London; 2016 [cited 2019 Feb 23]. Available from: <https://bit.ly/2VkJQLOK>
159. Jacobs JC, Barnett PG. Emergent Challenges in Determining Costs for Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics.* 2017;35(2):129–39.

ANEXO DE TABLAS

Supplementary table 1.1 Search strategy for literature review. FLAMENCO Project

MeSH terms:

The combination of the following MeSH terms was searched for in title: cost-effectiveness, cost-utility, physical activity, exercise, menopause, perimenopause.

Formula 1:

(cost-effectiveness[Title] OR cost-utility[Title]) AND (physical activity[Title] OR exercise [Title]) AND *menop*[Title]

4 articles were found.

Formula 2:

(cost-effectiveness[Title] OR cost-utility[Title]) AND (menop*[Title] OR women [Title] OR elder*[Title])

65 articles were found.

Note: The search was restricted to last ten years from 01/01/2008 to 31/12/2017. The search was performed in PubMed.

Tabla complementaria 2.1. Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres ingleses en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de £20.000 /AVAC teniendo en cuenta la mejora de adherencia a las estatinas

Probabilidad de ranking (CACE) 1	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS0,50	FRS1,70	FRS0,60	FRS0,70	"nada"
2	70%	10%	11%	3%	4%	4%	0%
3	25%	40%	11%	15%	8%	2%	0%
4	4%	31%	23%	25%	9%	9%	0%
5	2%	13%	31%	28%	18%	6%	4%
6	0%	6%	12%	22%	34%	15%	12%
7	0%	2%	5%	7%	12%	42%	34%
7	0%	0%	8%	1%	16%	25%	51%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	70%	10%	0%	3%	4%	4%	0%
2	95%	49%	22%	18%	12%	6%	0%
3	98%	80%	45%	43%	21%	14%	0%
4	100%	93%	76%	71%	39%	20%	4%
5	100%	99%	88%	93%	73%	34%	15%
6	100%	100%	93%	99%	84%	76%	49%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	94%	72%	54%	54%	39%	25%	11%
Ranking de beneficio medio neto	1	2	3	4	5	6	7
Ranking medio	1,4	2,7	3,7	3,8	4,7	5,5	6,3
Ranking mediano (RIC)	1 (1-2)	3 (2-3)	4 (3-4)	4 (3-5)	5 (4-6)	6 (5-6)	7 (6-7)

Fuente: Elaboración propia

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

Tabla complementaria 2.2. Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres ingleses en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de £20.000 /AVAC teniendo en cuenta la desutilidad de tomar las estatinas

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS1,70	FRS0,70	FRS0,50	FRS0,60	"nada"
(CACE) 1	55%	14%	10%	7%	9%	6%	0%
2	21%	30%	24%	8%	11%	8%	0%
3	16%	23%	27%	15%	11%	8%	1%
4	5%	15%	14%	20%	19%	17%	12%
5	3%	9%	11%	18%	13%	20%	28%
6	0%	5%	12%	13%	17%	19%	36%
7	1%	5%	4%	21%	23%	23%	24%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	55%	14%	10%	7%	0%	6%	0%
2	76%	44%	33%	15%	19%	14%	0%
3	92%	66%	60%	30%	30%	22%	1%
4	97%	81%	73%	49%	49%	39%	13%
5	99%	90%	84%	67%	61%	59%	41%
6	99%	95%	96%	80%	78%	77%	76%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	86%	65%	59%	41%	39%	36%	22%
Ranking de beneficio medio neto	1	2	3	6	4	5	7
Ranking medio	1,8	3,1	3,5	4,5	4,6	4,8	5,7
Ranking mediano (RIC)	1 (1-2)	3 (2-4)	3 (2-5)	5 (3-6)	5 (3-6)	5 (4-6)	6 (5-6)

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

Tabla complementaria 2.3. Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€ /AVAC teniendo en cuenta la mejora de adherencia a las estatinas

Probabilidad de ranking (CACE) 1	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS1,70	FRS0,50	FRS0,60	FRS0,70	"nada"
2	57%	18%	9%	10%	4%	3%	0%
3	26%	37%	20%	6%	5%	7%	0%
4	12%	21%	36%	12%	7%	11%	2%
5	5%	15%	17%	20%	21%	14%	10%
6	0%	7%	10%	16%	21%	21%	27%
7	0%	2%	6%	19%	21%	23%	31%
7	1%	1%	4%	18%	23%	23%	31%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	57%	18%	9%	0%	4%	3%	0%
2	83%	55%	29%	16%	8%	10%	0%
3	95%	76%	65%	28%	15%	21%	2%
4	100%	91%	81%	48%	36%	34%	12%
5	100%	97%	91%	64%	57%	55%	39%
6	100%	99%	96%	82%	77%	77%	70%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	89%	73%	62%	39%	33%	33%	20%
Ranking de beneficio medio neto	1	2	3	4	7	6	5
Ranking medio	1,7	2,7	3,3	4,5	5,0	5,0	5,8
Ranking mediano (RIC)	1 (1-2)	2 (2-3)	3 (2-4)	5 (3-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	6 (5-7)

Fuente: Elaboración propia

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

Tabla complementaria 2.4. Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€ /AVAC teniendo en cuenta la desutilidad de tomar las estatinas

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS1,70	FRS0,70	"nada"	FRS0,60	FRS0,50
(CACE) 1	36%	21%	14%	10%	0%	11%	10%
2	29%	26%	26%	6%	1%	6%	7%
3	18%	22%	24%	13%	15%	4%	6%
4	6%	13%	14%	23%	33%	6%	6%
5	6%	11%	10%	17%	34%	13%	10%
6	4%	6%	7%	15%	15%	37%	18%
7	2%	3%	6%	18%	3%	25%	45%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	36%	21%	14%	10%	0%	11%	0%
2	65%	47%	40%	16%	1%	17%	17%
3	83%	68%	64%	28%	16%	20%	23%
4	89%	81%	78%	51%	49%	26%	28%
5	95%	92%	88%	68%	83%	39%	38%
6	98%	98%	95%	82%	98%	76%	55%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	77%	68%	63%	42%	41%	31%	27%
Ranking de beneficio medio neto	1	2	3	5	4	6	7
Ranking medio	2,4	2,9	3,2	4,5	4,6	5,1	5,3
Ranking mediano (RIC)	2 (1-3)	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (3-6)	5 (4-5)	6 (4-6)	6 (4-7)

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

Tabla complementaria 2.5. Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€ /AVAC basándose los precios de los eventos cardiovasculares en los AP-GRD

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS1,70	FRS0,70	"nada"	FRS0,60	FRS0,50
(CACE) 1	38%	22%	12%	6%	0%	10%	13%
2	23%	33%	22%	9%	0%	6%	9%
3	21%	18%	24%	17%	7%	8%	6%
4	9%	12%	18%	19%	26%	11%	8%
5	5%	8%	8%	11%	37%	22%	10%
6	3%	4%	11%	15%	25%	26%	19%
7	2%	4%	7%	26%	7%	19%	37%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	38%	22%	0%	6%	0%	10%	13%
2	61%	55%	33%	14%	0%	16%	22%
3	82%	73%	57%	31%	7%	23%	28%
4	91%	85%	75%	49%	33%	34%	35%
5	96%	93%	83%	60%	69%	56%	45%
6	99%	97%	93%	74%	94%	81%	64%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	78%	71%	57%	39%	34%	36%	34%
Ranking de beneficio medio neto							
Ranking medio	2,3	2,8	3,5	4,7	5,0	4,8	4,9
Ranking mediano (RIC)	2 (1-3)	2 (2-4)	3 (2-5)	5 (3-7)	5 (4-6)	5 (4-6)	6 (3-7)

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

Tabla complementaria 2.6. Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres inglesas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de £20.000 /AVAC teniendo en cuenta la mejora de adherencia a las estatinas

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS0,50	FRS1,70	FRS0,60	FRS0,70	"nada"
(CACE) 1	32%	12%	37%	1%	15%	5%	0%
2	36%	32%	14%	5%	9%	5%	0%
3	20%	31%	10%	22%	8%	10%	0%
4	12%	18%	11%	34%	14%	11%	1%
5	1%	7%	14%	26%	26%	20%	7%
6	1%	1%	11%	13%	17%	33%	26%
7	0%	0%	4%	0%	13%	17%	67%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	32%	12%	37%	0%	15%	5%	0%
2	67%	44%	51%	5%	24%	10%	0%
3	87%	75%	61%	27%	31%	20%	0%
4	99%	93%	72%	61%	45%	31%	1%
5	100%	99%	86%	87%	71%	51%	8%
6	100%	100%	97%	100%	88%	83%	33%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	81%	70%	67%	47%	45%	33%	7%
Ranking de beneficio medio neto	1	2	3	4	5	6	7
Ranking medio	2,2	2,8	3,0	4,2	4,3	5,0	6,6
Ranking mediano (RIC)	2 (1-3)	3 (2-4)	2 (1-5)	4 (3-5)	5 (3-6)	5 (4-6)	7 (6-7)

Fuente: Elaboración propia

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

Tabla complementaria 2.7. Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres inglesas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de £20.000 /AVAC teniendo en cuenta la desutilidad de tomar las estatinas

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS0,50	FRS1,70	FRS0,60	FRS0,70	"nada"
(CACE) 1	15%	14%	24%	6%	26%	17%	0%
2	25%	24%	12%	17%	11%	13%	0%
3	28%	25%	9%	23%	7%	10%	0%
4	15%	23%	13%	26%	13%	10%	2%
5	11%	12%	13%	21%	13%	13%	18%
6	6%	3%	16%	9%	15%	16%	37%
7	1%	0%	14%	1%	17%	24%	45%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	15%	14%	24%	0%	26%	17%	0%
2	40%	38%	36%	22%	36%	29%	0%
3	68%	63%	44%	45%	43%	39%	0%
4	83%	85%	57%	71%	56%	48%	2%
5	94%	97%	70%	91%	69%	61%	19%
6	100%	100%	86%	100%	83%	77%	56%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	66%	66%	53%	55%	52%	45%	13%
Ranking de beneficio medio neto	1	2	4	3	5	6	7
Ranking medio	3,0	3,0	3,8	3,7	3,9	4,3	6,2
Ranking mediano (RIC)	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (2-6)	4 (3-5)	4 (1-6)	5 (2-6)	6 (6-7)

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

Tabla complementaria 2.8. Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€ /AVAC teniendo en cuenta la mejora de adherencia a las estatinas

Probabilidad de ranking (CACE) 1	Alternativas						
	FRS1,50	FRS1,60	FRS0,50	FRS1,70	FRS0,60	FRS0,70	"nada"
2	18%	17%	32%	4%	19%	12%	0%
3	26%	26%	11%	16%	11%	12%	0%
4	29%	28%	9%	21%	6%	8%	0%
5	20%	21%	11%	29%	10%	10%	1%
6	7%	7%	18%	22%	19%	17%	12%
7	2%	3%	13%	10%	16%	24%	34%
7	0%	0%	8%	0%	20%	19%	54%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	18%	0%	32%	4%	19%	12%	0%
2	43%	43%	43%	20%	30%	23%	0%
3	72%	70%	52%	41%	36%	31%	0%
4	91%	91%	63%	69%	45%	41%	1%
5	98%	98%	80%	91%	64%	58%	12%
6	100%	100%	93%	100%	80%	82%	46%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	70%	67%	60%	54%	46%	41%	10%
Ranking de beneficio medio neto	1	2	3	4	5	6	7
Ranking medio	2,8	2,8	3,4	3,8	4,3	4,5	6,4
Ranking mediano (RIC)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (1-5)	4 (3-5)	5 (2-6)	5 (3-6)	7 (6-7)

Fuente: Elaboración propia

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

Tabla complementaria 2.9. Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€ /AVAC teniendo en cuenta la desutilidad de tomar las estatinas

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,60	FRS1,70	FRS0,60	FRS0,50	FRS1,50	FRS0,70	"nada"
(CACE) 1	16%	11%	26%	21%	7%	20%	0%
2	25%	22%	16%	15%	12%	13%	0%
3	25%	26%	11%	12%	20%	5%	2%
4	22%	18%	9%	6%	22%	12%	13%
5	8%	16%	9%	11%	22%	7%	29%
6	3%	5%	13%	12%	11%	14%	43%
7	2%	3%	17%	25%	8%	32%	14%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	16%	11%	0%	21%	7%	20%	0%
2	41%	33%	42%	36%	18%	32%	0%
3	65%	59%	52%	48%	38%	37%	2%
4	87%	76%	61%	54%	60%	49%	15%
5	95%	92%	70%	64%	81%	55%	43%
6	98%	97%	83%	76%	92%	69%	86%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	67%	61%	51%	50%	49%	43%	24%
Ranking de beneficio medio neto	1	2	3	5	4	6	7
Ranking medio	3,0	3,3	3,7	4,0	4,1	4,4	5,5
Ranking mediano (RIC)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (1-6)	4 (2-6)	4 (3-5)	5 (2-7)	6 (5-6)

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

Tabla complementaria 2.10. Ranking de beneficio neto de las alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en alto riesgo de tener un evento cardiovascular dado el umbral λ de 20.000€ /AVAC basándose los precios de los eventos cardiovasculares en los AP-GRD

Probabilidad de ranking	Alternativas						
	FRS1,60	FRS1,50	FRS1,70	FRS0,50	FRS0,60	FRS0,70	"nada"
(CACE) 1	14%	9%	8%	29%	20%	22%	0%
2	33%	15%	16%	12%	17%	8%	0%
3	22%	27%	20%	10%	10%	13%	1%
4	21%	21%	26%	8%	11%	10%	5%
5	8%	15%	21%	10%	12%	9%	26%
6	4%	12%	10%	14%	12%	15%	35%
7	0%	3%	1%	19%	21%	24%	34%
Probabilidad acumulada de ranking							
1	14%	9%	8%	29%	0%	22%	0%
2	47%	24%	24%	41%	36%	30%	0%
3	68%	51%	43%	50%	46%	43%	1%
4	89%	71%	69%	58%	56%	53%	6%
5	96%	86%	90%	68%	68%	62%	32%
6	100%	98%	99%	82%	80%	77%	66%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
SUCRA	69%	56%	55%	54%	47%	48%	17%
Ranking de beneficio medio neto	1	4	3	2	5	6	7
Ranking medio	2,9	3,6	3,7	3,7	4,0	4,2	6,0
Ranking mediano (RIC)	3 (2-4)	3 (3-5)	4 (3-5)	4 (1-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	6 (5-7)

Notas: CACE, curva de aceptabilidad de coste-efectividad; SUCRA, surface under the cumulative ranking; RIC, rango intercuartílico; AVAC, año de vida ajustado por calidad; FRS0,50, Framingham "convencional", 50 años; FRS1,50, Framingham ajustado por edad, 50 años; FRS0,60, Framingham "convencional", 60 años; FRS1,60, Framingham ajustado por edad, 60 años; FRS0,70, Framingham "convencional", 70 años; FRS1,70, Framingham ajustado por edad, 70 años; "nada", "no hacer nada"

Supplementary table 3.1 Search strategy. Costing methodology

#1	Search "Costs and Cost Analysis/methods"[Mesh]
#2	"Costs and Cost Analysis/methods"[Mesh] Filters: Publication date from 2005/01/01
#3	("cost method*") OR ("costing method*")
#4	#2 OR #3
#5	(((((((cost-effect* [Title]) OR "cost effect*" [Title]) OR Cost-benefit* [Title]) OR "Cost benefit*" [Title]) OR "Cost utility" [Title]) OR Cost-utility [Title]) OR Cost sav* [Title]) OR Cost-sav* [Title])
#6	#4 NOT #5

Source: Own elaboration

Supplementary table 3.2 Characteristics of top-down studies included in the analysis

Study characteristics					Level of detail in costing					Data collection for activity or cost drivers		Costing method	
Author (Year of publication)	Year of data collection (if any)	Country	Type of centre	Purpose of study	"Micro" or "gross"	"Cost objects"	Indirect costs	Overheads	Cost driver	Retrospective or prospective	Source of resource use or data collection	According to the article	According to our classification
Yarikkaya (2017)	2014 (August 1-31)	Turkey	hospital (SC)	cost of interventions	micro	average cost of intervention	materials personnel	electricity, water, natural gas cleaning amortization of fixed assets amortization of the building stationery and consumables food	number of materials used working time N/S N/S years of economic life (max 5 years) years of economic life (max 50 years)	prospective prospective retrospective retrospective retrospective retrospective	observation observation electronic database N/S electronic database electronic database	ABC	ABC
					gross			overheads	fixed rate			VBC	VBC
					gross							Tariffs	Tariffs

Study characteristics					Level of detail in costing					Data collection for activity or cost drivers		Costing method			
Author (Year of publication)	Year of data collection (if any)	Country	Type of centre	Purpose of study	"Micro" or "gross"	"Cost objects"	Indirect costs	Overheads	Cost driver	Retrospective or prospective	Source of resource use or data collection	According to the article	According to our classification		
Hrifach (2016)	2010 and 2011	France	hospital (SC)	cost of interventions	micro	total cost of organ recovery	medical and nursing staff		surgery relative cost index, anaesthesia RCI and a combination of the anaesthesia RCI and length of stay	retrospective	electronic database + interview	Top-down micro-costing	Top-down micro-costing		
									logistics	isolating components specifically related to organ recovery				retrospective	
									imaging	number or organs recovered from each donor				retrospective	
									biology	number or organs recovered from each donor				retrospective	
									consumables					retrospective	
micro		consumables		retrospective	Bottom-up micro-costing	Top-down micro-costing									
Javid (2016)	2012	Iran	hospital (SC)	cost of a service department	gross	cost of occupancy-bed day			patient-days		electronic database	TCS	TCS		
									micro	personnel materials	time quantity of equipment	retrospective	interviews	ABC	ABC
										capital equipment and depretiation	strait-line depretiation approach	retrospective	interviews		
										water, cleaning services, heating, indirect electricity	floor area	retrospective	accounting reports, annual expenditure report		

Study characteristics					Level of detail in costing					Data collection for activity or cost drivers		Costing method	
Author (Year of publication)	Year of data collection (if any)	Country	Type of centre	Purpose of study	"Micro" or "gross"	"Cost objects"	Indirect costs	Overheads	Cost driver	Retrospective or prospective	Source of resource use or data collection	According to the article	According to our classification
Mercier (2014)	2010	France	hospital (SC)	cost of intervention	micro	average cost per surgical procedure	medical, nurse, administrative staff	drugs, equipment	relative cost index	N/S	operating room register	Top-down micro-costing	Top-down micro-costing
									allocated proportionally to the staff costs	N/S	operating room register		
								supplies, taxes, insurance, utilities and loan interest	allocated proportionally to the staff costs	N/S	N/S		
					micro	average cost per surgical procedure	medical, nurse, administrative staff	drugs, equipment	time spent on each activity		interviews	ABC bottom-up micro-costing	ABC
								supplies, taxes, insurance, utilities and loan interest	N/S N/S		operating room register N/S		
Oker (2013)	2007	Cyprus	hospital (SC)	cost of intervention (open and closed gallbladder operations)	micro	average cost per operation	personnel	drugs	directly allocated to cost object	prospective	observation	TCS	TCS
									directly allocated to cost object	prospective	observation		
									directly allocated to cost object	prospective	observation		
							operation and anaesthesia	directly allocated to cost object	prospective	observation			
							overheads	inpatient-day	retrospective	observation			
					micro	average cost per operation	personnel	overheads	time (practical capacity)	prospective	observation	TDABC	TDABC
								overheads	number of patients	prospective	observation		
					micro	average cost per operation	personnel	overheads	time (ignores unused capacity)	prospective	observation	ABC	ABC
								overheads	number of patients	prospective	observation		
Alrashdan (2012)	N/S	Jordan	hospital (SC)	cost of intervention (cost of abdomen&pelvic CT procedure)	micro	average cost per patient per procedure per year	personnel	overheads	time	N/S	interviews, questionnaires, observations, motion and time study	ABC	ABC
									amount of consumption, real data, area of activity location	N/S	accounting reports, estimation		
								maintenance, accounting, administration, cleaning					

Study characteristics					Level of detail in costing					Data collection for activity or cost drivers		Costing method	
Author (Year of publication)	Year of data collection (if any)	Country	Type of centre	Purpose of study	"Micro" or "gross"	"Cost objects"	Indirect costs	Overheads	Cost driver	Retrospective or prospective	Source of resource use or data collection	According to the article	According to our classification
Geue (2011)	1972-2007	Scotland	hospital (N/S)	cost of intervention	gross	cost per continuous inpatient stay	N/S	N/S		prospective	hospital admission records	Top-down gross-costing	Top-down gross-costing
					gross	cost per continuous inpatient stay	N/S	N/S		prospective	hospital admission records	Top-down gross-costing	Top-down gross-costing
					gross	cost per continuous inpatient stay	N/S	N/S	specialty and hospital-specific per diem cost	prospective	hospital admission records	Top-down gross-costing	Top-down gross-costing
					gross	cost per continuous inpatient stay			specialty and hospital-specific episode costs and individual length of stay	prospective	hospital admission records	Top-down gross-costing	Top-down gross-costing
					gross	cost per continuous inpatient stay	N/S	N/S	specialty and hospital-specific episode costs and national average length of stay	prospective	hospital admission records	Top-down gross-costing	Top-down gross-costing
Olsson (2011)	2004-2007 (2 year period for each)	Sweden	Social welfare administrations (MC)	cost of intervention	gross	total cost per intervention	yes		intervention day or encounter intervention day or encounter	prospective N/S	individual participant case records (hospital database) included in national data set	Top-down gross-costing	Top-down gross-costing

Study characteristics					Level of detail in costing					Data collection for activity or cost drivers		Costing method	
Author (Year of publication)	Year of data collection (if any)	Country	Type of centre	Purpose of study	"Micro" or "gross"	"Cost objects"	Indirect costs	Overheads	Cost driver	Retrospective or prospective	Source of resource use or data collection	According to the article	According to our classification
Chapko (2009)	N/S	USA	Outpatient s' clinics (MC)	cost of intervention	gross	outpatient encounter, individual patient, inpatient admission, particular services, DRGs	N/S	ambulatory care hospital care long-term care	medical resource based relative value scale number of inpatients resource utilization group and length of stay	retrospective	electronic medical records	Top-down gross-costing	Top-down gross-costing
					micro	outpatient encounter, individual patient, inpatient admission, particular services, DRGs	personnel, equipment, supplies	yes	RVU step-down method based upon either direct costs or occupied space	retrospective	electronic medical records		
Clement (2009)	1995-2001	Canada	hospital (MC)	cost of intervention	gross (refined-grouper number)	average inpatient cost	N/S	N/S	weighted average of each RGN cost is calculated and then adjusted for the severity of case mixes within hospitals	prospective	N/S	Top-down gross-costing	Top-down gross-costing
					gross (case-mix groupers)	average inpatient cost	N/S	N/S	relative index weight	prospective	N/S		
Yen Ju Lin (2007)	2001 (June-September)	Taiwan	hospital (SC)	cost of service lines of colorectal surgery department	micro	total cost per service lines	N/S	N/S	N/S	prospective	activities self-recorded by all personnel (questionnaires)	ABC	ABC

Study characteristics					Level of detail in costing					Data collection for activity or cost drivers		Costing method	
Author (Year of publication)	Year of data collection (if any)	Country	Type of centre	Purpose of study	"Micro" or "gross"	"Cost objects"	Indirect costs	Overheads	Cost driver	Retrospective or prospective	Source of resource use or data collection	According to the article	According to our classification
Cao (2006)	N/S	Japan	hospital (SC)	cost of goods and services (laboratory)	gross	total costs per lab tests	yes	yes	annual total number of order reception	N/S	N/S	TCS	TCS
					micro	total costs per lab tests	yes	no	several cost drivers (n° of bills, n° of tests, time)	N/S	N/S	ABC	ABC
					micro	total costs per lab tests	yes	no	several cost drivers (n° of bills, n° of tests, time)	N/S	N/S	S-ABC	S-ABC
Suthummanon (2005)	2001 (January-December)	USA	hospital (SC)	cost of services (bone scan, muga scan, cardiac SPECT, PET scan, renal scan, thyroid scan)	micro	total cost per procedure		personnel machine	time time	prospective	N/S	ABC	ABC
								recruitment, employee training, physical plant	time, n° of procedures				
					gross	average cost per procedure (assumes that all procedures are alike)			n° of procedures	prospective	N/S	TCS	TCS
								office supplies, telephone, UM computer services					

Study characteristics					Level of detail in costing					Data collection for activity or cost drivers		Costing method	
Author (Year of publication)	Year of data collection (if any)	Country	Type of centre	Purpose of study	"Micro" or "gross"	"Cost objects"	Indirect costs	Overheads	Cost driver	Retrospective or prospective	Source of resource use or data collection	According to the article	According to our classification
Tan (2009)	2005	The	hospital	cost of	micro	total cost of	imaging, drugs, labour, inpatient stay (hotel and nutrition, devices		norm-time (because now resource use is available only for average patient)	prospective	N/S	Top-down	Top-down
								general expenses, administration and registration, energy, maintenance, insurance, personnel costs of supportive departments	m2, staff full time units (several cost drivers)	N/S	N/S		
					gross	total cost of intervention	inpatient stay (hotel and nutrition)		inpatient-day	retrospective		Top-down gross-costing	Top-down gross-costing
							general expenses, administration and registration, energy, maintenance, insurance, personnel costs of supportive departments		inpatient-day	retrospective			
Demeere (2009)	N/S	Belgium	outpatient clinic (SC)	cost of process	micro	average cost per consultation	labour, machine, material, cost of cabinets	N/S	time	prospective	direct observation + interviews	TDABC	TDABC
Zarkin (2009)	N/S	USA	(MC)	cost of process	micro	mean cost per patient	personnel		time	prospective	questionnaires	ABC	ABC
							lab tests		time	prospective	questionnaires		
							materials		time	prospective			
							space costs	median size of the room used	prospective				

Study characteristics					Level of detail in costing					Data collection for activity or cost drivers		Costing method	
Author (Year of publication)	Year of data collection (if any)	Country	Type of centre	Purpose of study	"Micro" or "gross"	"Cost objects"	Indirect costs	Overheads	Cost driver	Retrospective or prospective	Source of resource use or data collection	According to the article	According to our classification
Carvalho Jericó (2009)	2006	Brazil	hospital (SC)	cost of process	micro	mean cost per patient		personnel water building depreciation, hygiene and janitorial services, insurance, installation maintenance electrical energy	time m3 m2, staff full time units (several cost drivers) KWh	prospective	documentary research techniques + non participant closed observation	ABC	ABC
Rajabi (2008)	2005	Iran	hospital (SC)	cost of service	micro	cost per bed day		personnel materials equipment depreciation kitchen centre		prospective	N/S N/S N/S N/S	ABC	ABC
					gross	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S	Fixed tariffs	Fixed tariffs
Ismail (2015)	2012	France	hospital (SC)	cost of intervention	micro	cost per operation		personnel medical device re-usable instruments	time n° of operations+life expectancy max n° of uses allowed		direct observation direct observation direct observation	Top-down micro	Top-down micro-costing

Source: Own elaboration

Notes: SC: single centre; MC: multicentre; VBC, volume-based costing; TCS, traditional costing system; ABC, activity-based costing; S-ABC, simplified ABC

Supplementary table 3.3 Characteristics of bottom-up studies included in the analysis

Study characteristics					Method of collecting resource use					Valuing resource use			
Author (Year of publication)	Year of data collection (if any)	Country	Type of centre	Purpose of study	"Micro" or "gross"	Length of follow-up (e.g hospital episode, 1 year etc.)	Source of resource use data collection	Retrospective or prospective	How were patients selected for inclusion in the study?	Method of valuing resource use	Method of estimating overheads	"Utility" overheads included	"Capital" overheads included
Olsson (2011)	2004-2007	Sweden	Social welfare administrations (MC)	cost of intervention	case-mix group micro case-mix group	2 years each participant	individual participant case records	prospective	patients aged 12-17 who fulfilled the criteria for a clinical diagnosis of conduct disorder	price (paid for intervention) 75% of the total operating costs average cost	% mark-up over direct costs	N/S	N/S
Clement (2009)	1995-2001	Canada	hospital (MC)	cost of intervention	micro	4 year (each patient)	N/S	prospective	patients undergoing stented percutaneous coronary intervention from 1995 to 1997 resident in Calgary Health Region	hospital unit costs	N/S	N/S	N/S

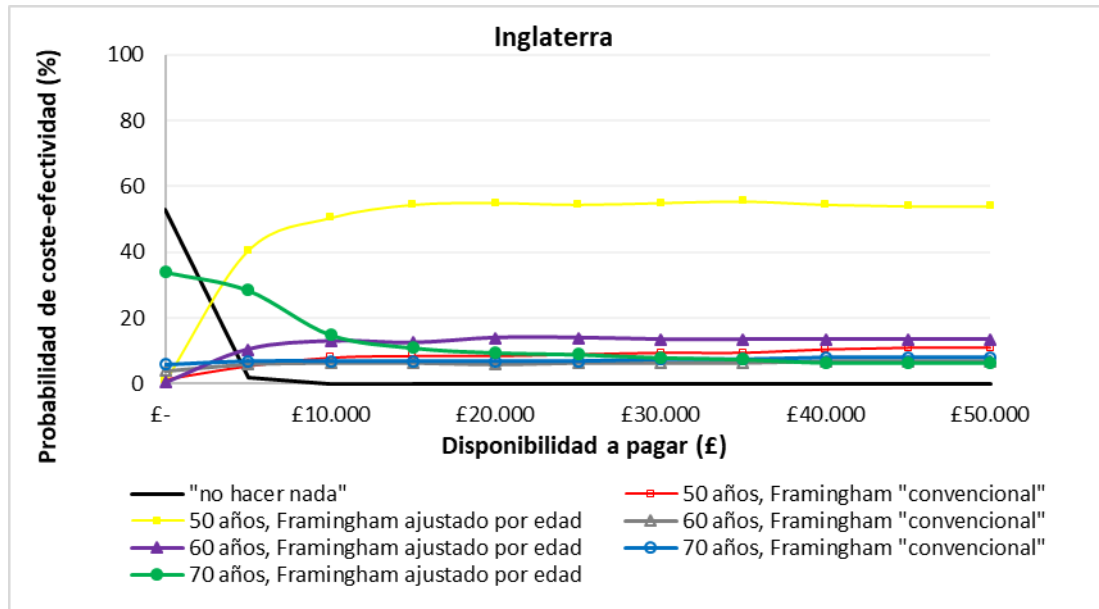
Study characteristics					Method of collecting resource use					Valuing resource use			
Author (Year of publication)	Year of data collection (if any)	Country	Type of centre	Purpose of study	"Micro" or "gross"	Length of follow-up (e.g hospital episode, 1 year etc.)	Source of resource use data collection	Retrospective or prospective	How were patients selected for inclusion in the study?	Method of valuing resource use	Method of estimating overheads	"Utility" overheads included	"Capital" overheads included
Tan (2009)	2005	The Netherlands	hospital (MC)	cost of intervention	micro	1 year	N/S	prospective	N/S	hospital unit costs (diagnostics and devices-from financial databases, drug costs-hospital pharmacies, labour costs-labour agreements, inpatient stay-annual accounts of 2005, overheads-annual accounts of 2005)	marginal mark-up allocation (mark-up was determined by dividing annual indirect costs by annual direct costs)	general expenses, administration and registration, evenrgy, maintenance, personnel costs of supportive departments	insurance
Venkatnarayan (2014)	2010 (October-2010-January 2011)	India	hospital (SC)	cost of service unit	micro	3 months	interviews	prospective	infants admitted to ICU within 24 hours of life	hospital unit costs	N/S	laundry, electricity, general stores, stationary stores, equipments of general use	land, fixed assets, amortization

Source: Own elaboration

Notes: SC, single centre; MC, multicentre

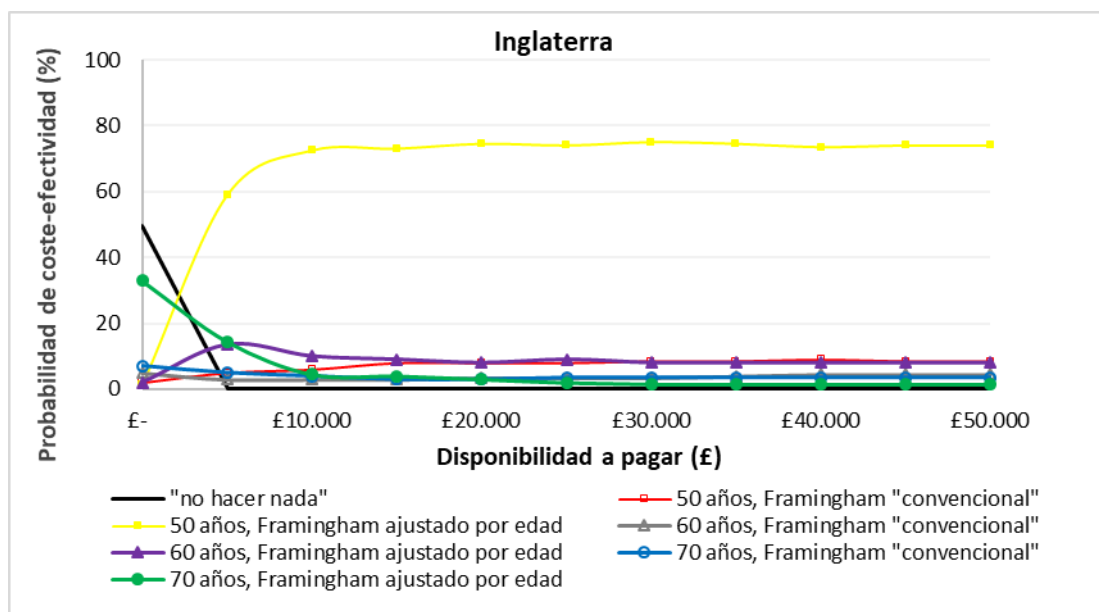
ANEXO DE FIGURAS

Figura complementaria 2.1. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a los hombres ingleses en riesgo alto de tener un evento cardiovascular teniendo en cuenta la desutilidad de tomar las estatinas



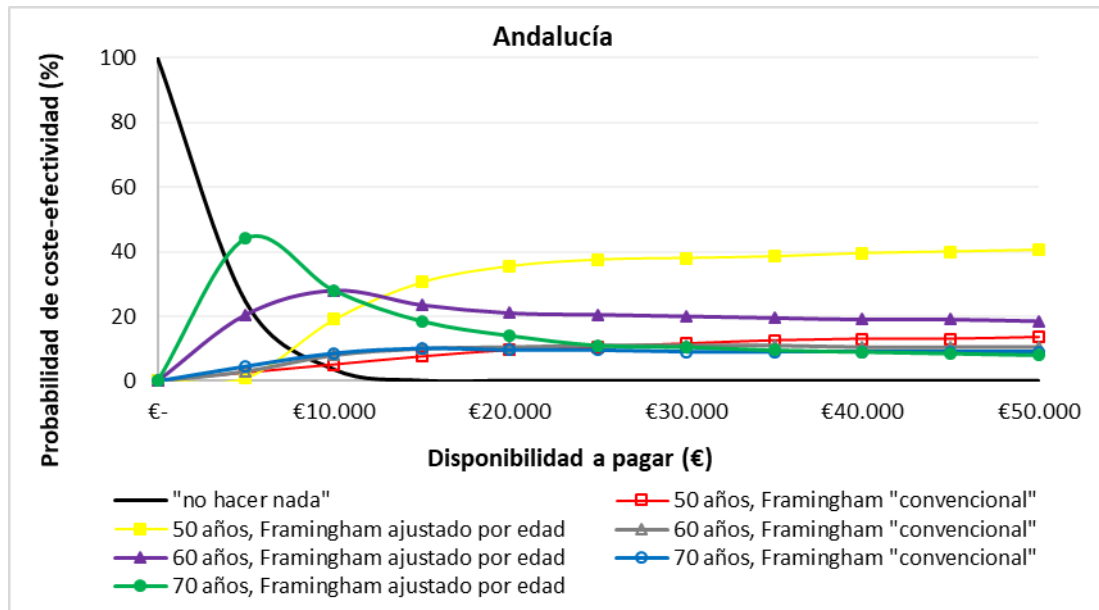
Fuente: Elaboración propia

Figura complementaria 2.2. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a los hombres ingleses en riesgo alto de tener un evento cardiovascular teniendo en cuenta la mejora de adherencia a las estatinas



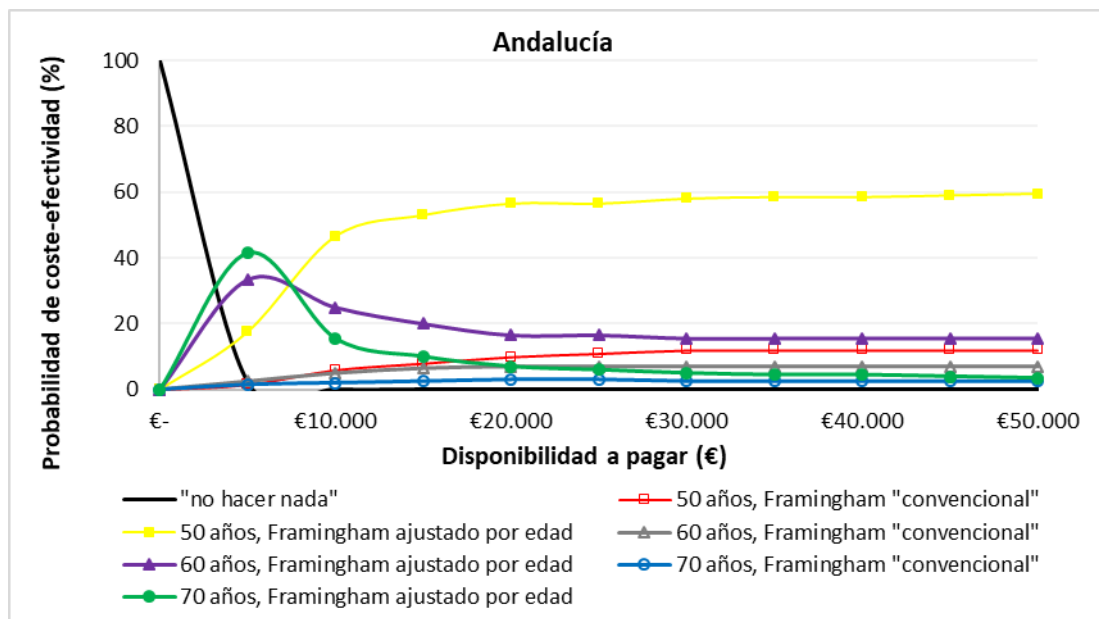
Fuente: Elaboración propia

Figura complementaria 2.3. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en riesgo alto de tener un evento cardiovascular teniendo en cuenta la desutilidad de tomar las estatinas



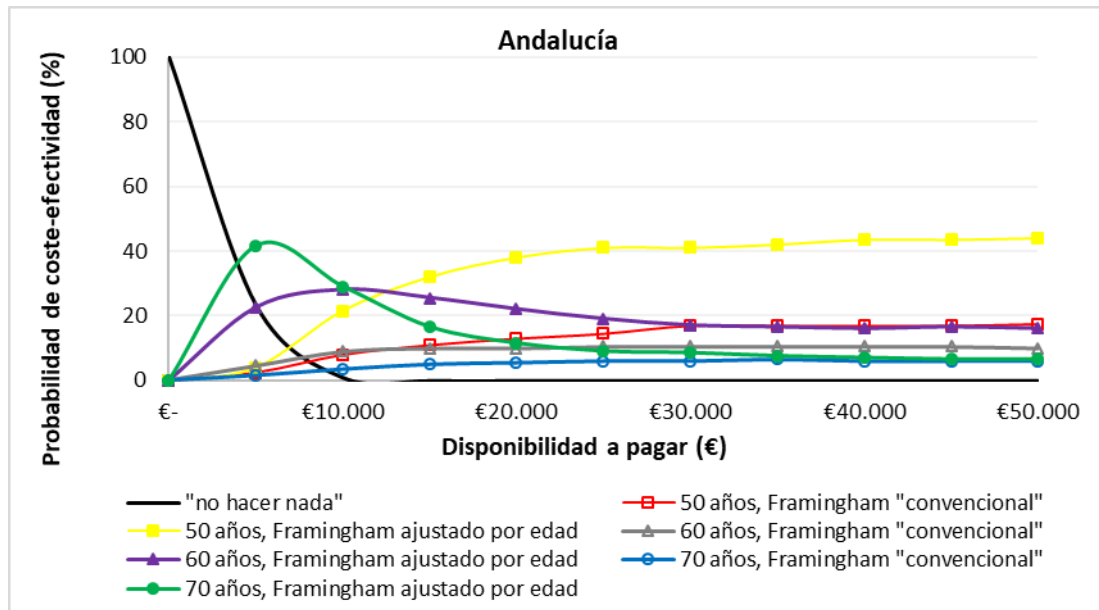
Fuente: Elaboración propia

Figura complementaria 2.4. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en riesgo alto de tener un evento cardiovascular teniendo en cuenta la mejora de adherencia a las estatinas



Fuente: Elaboración propia

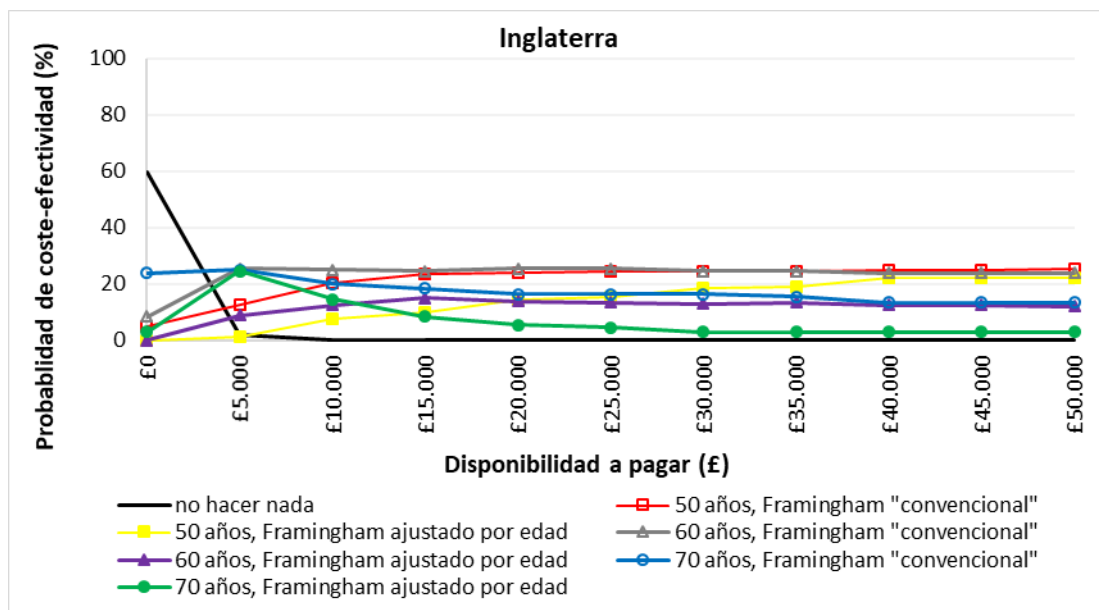
Figura complementaria 2.5. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en riesgo alto de tener un evento cardiovascular teniendo en cuenta los costes basados en All Patient-GRD



Fuente: Elaboración propia

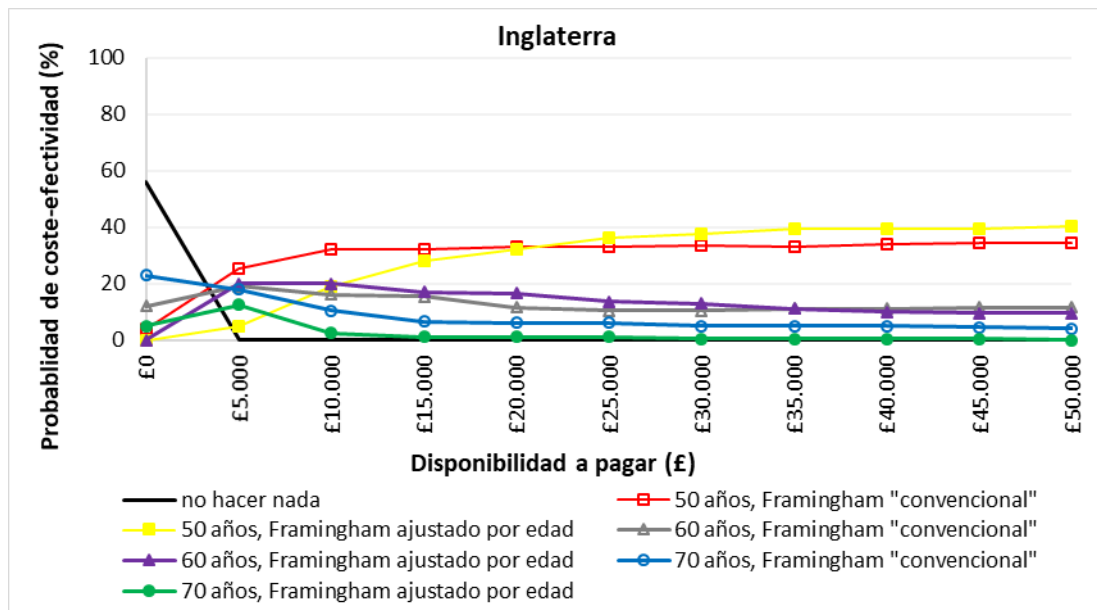
Notas: GRD, Grupos Relacionados por el Diagnóstico

Figura complementaria 2.6. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a las mujeres inglesas en riesgo alto de tener un evento cardiovascular teniendo en cuenta la desutilidad de tomar las estatinas



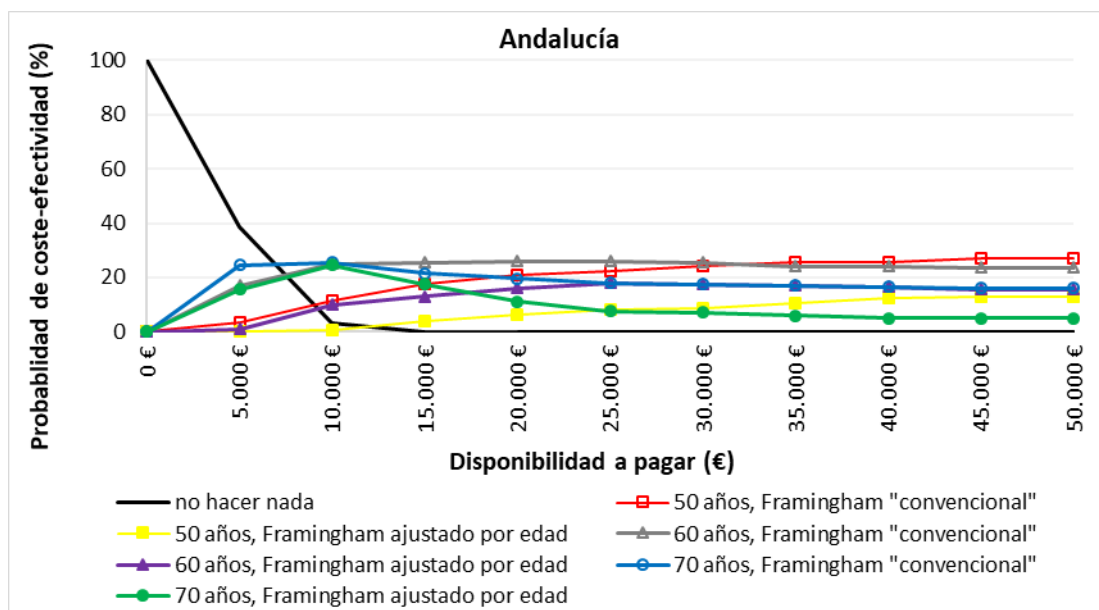
Fuente: Elaboración propia

Figura complementaria 2.7. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a las mujeres inglesas en riesgo alto de tener un evento cardiovascular teniendo en cuenta la mejora de adherencia a las estatinas



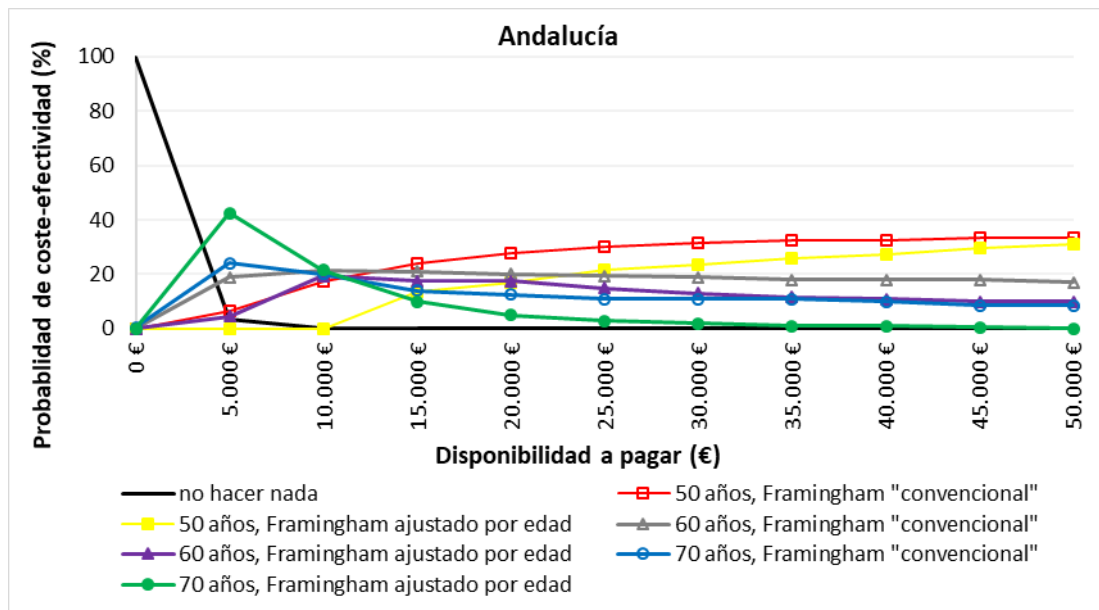
Fuente: Elaboración propia

Figura complementaria 2.8. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en riesgo alto de tener un evento cardiovascular teniendo en cuenta la desutilidad de tomar las estatinas



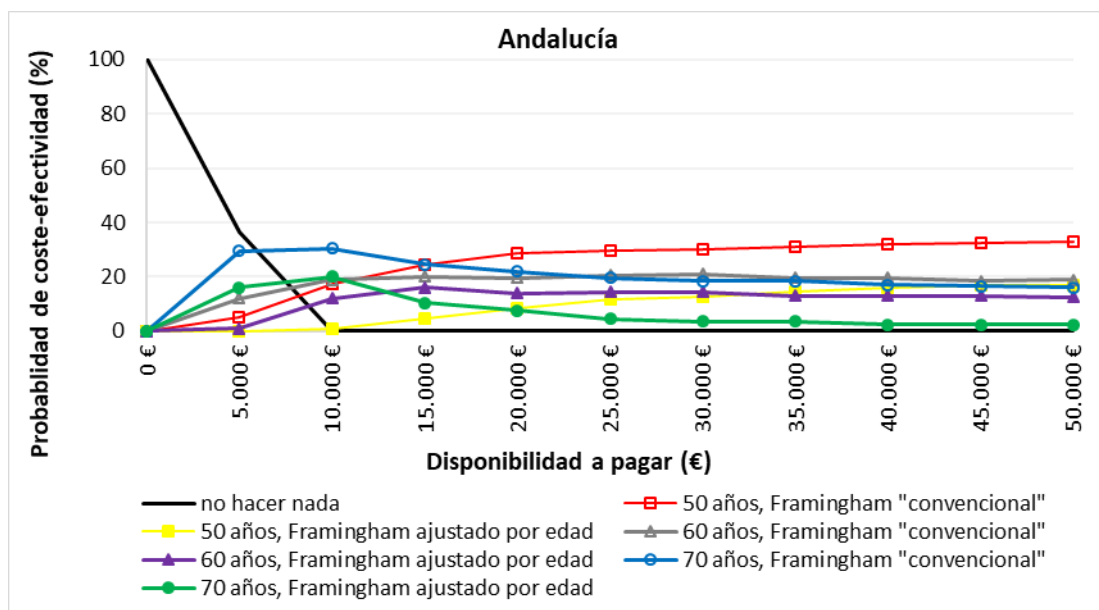
Fuente: Elaboración propia

Figura complementaria 2.9. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a las mujeres andaluzas en riesgo alto de tener un evento cardiovascular teniendo en cuenta la mejora de adherencia a las estatinas



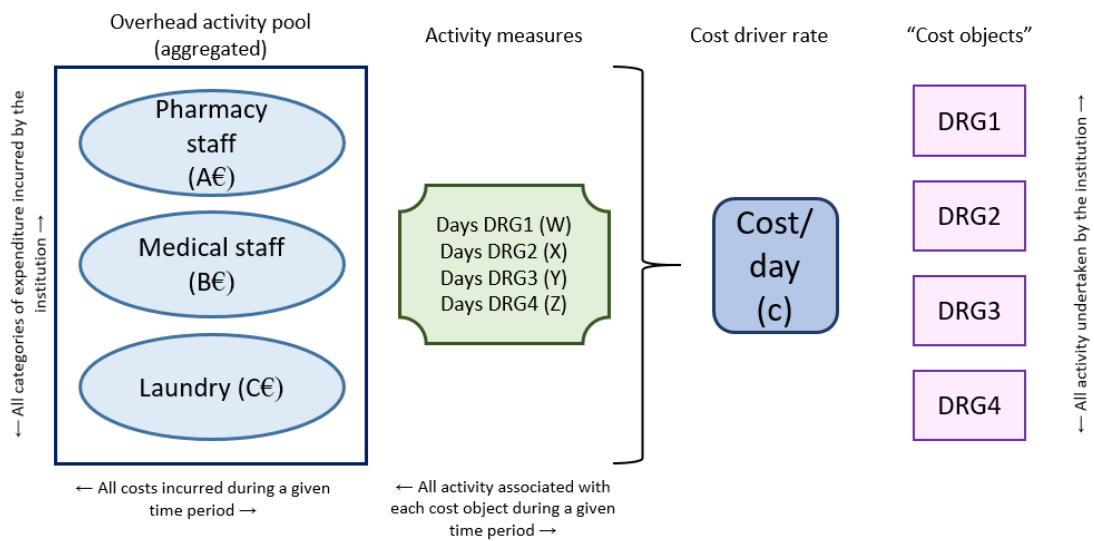
Fuente: Elaboración propia

Figura complementaria 2.10. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad de las diferentes alternativas para detectar y tratar a los hombres andaluces en riesgo alto de tener un evento cardiovascular teniendo en cuenta los costes basados en All Patient-GRD



Fuente: Elaboración propia

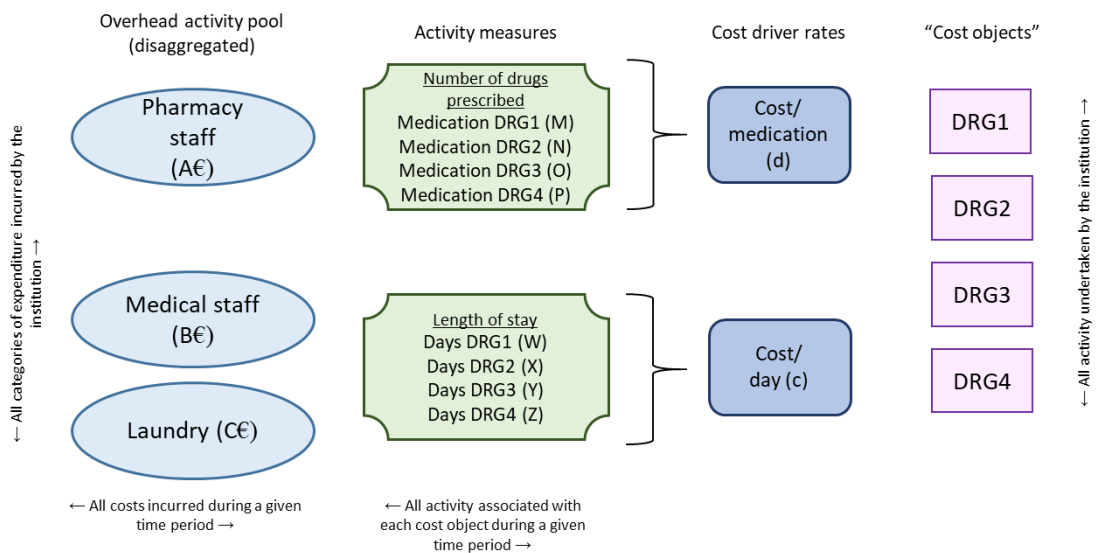
Supplementary Figure 3.1. Top-down gross-costing



Source: Own elaboration

Note: Top-down gross-costing calculates the average cost per day by dividing the total costs by total volume of activity measure.

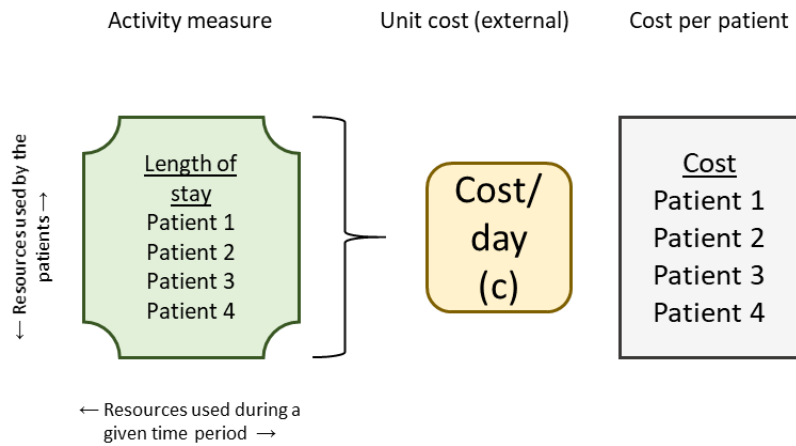
Supplementary Figure 3.2. Top-down micro-costing



Source: Own elaboration

Note: In top-down micro-costing, the total sum of costs to be allocated to cost centres remains the same as in the top-down gross-costing. Nevertheless, the activity is measured in more detail.

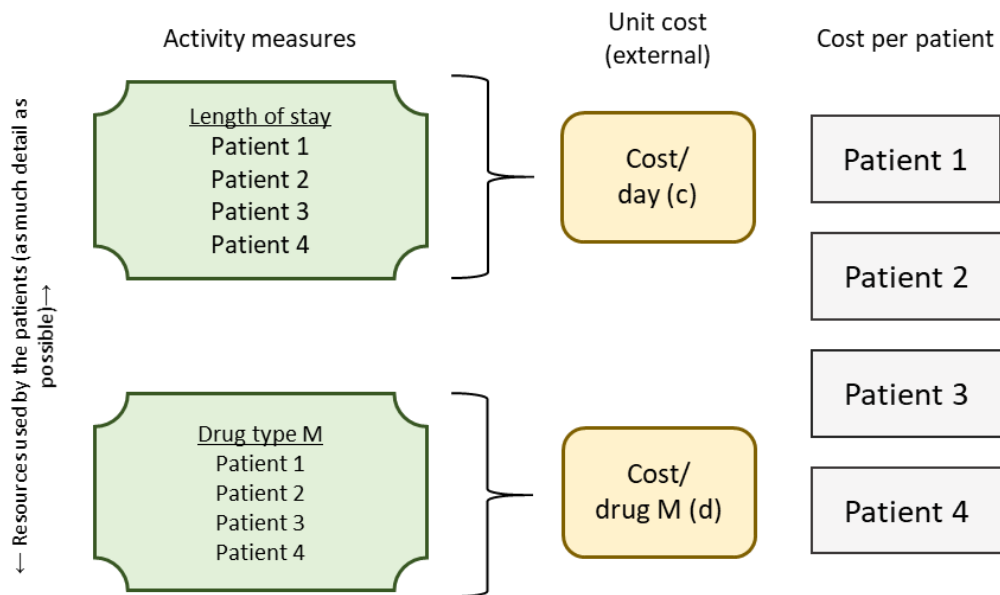
Supplementary Figure 3.3. Bottom-up gross-costing



Source: Own elaboration

Notes: In bottom-up gross-costing, patients are followed in time and therefore, the cost object (e.g., cost per diem, disease-specific cost per diem) should include all direct and overhead costs associated with the patient. Nevertheless, costs are estimated from a different source.

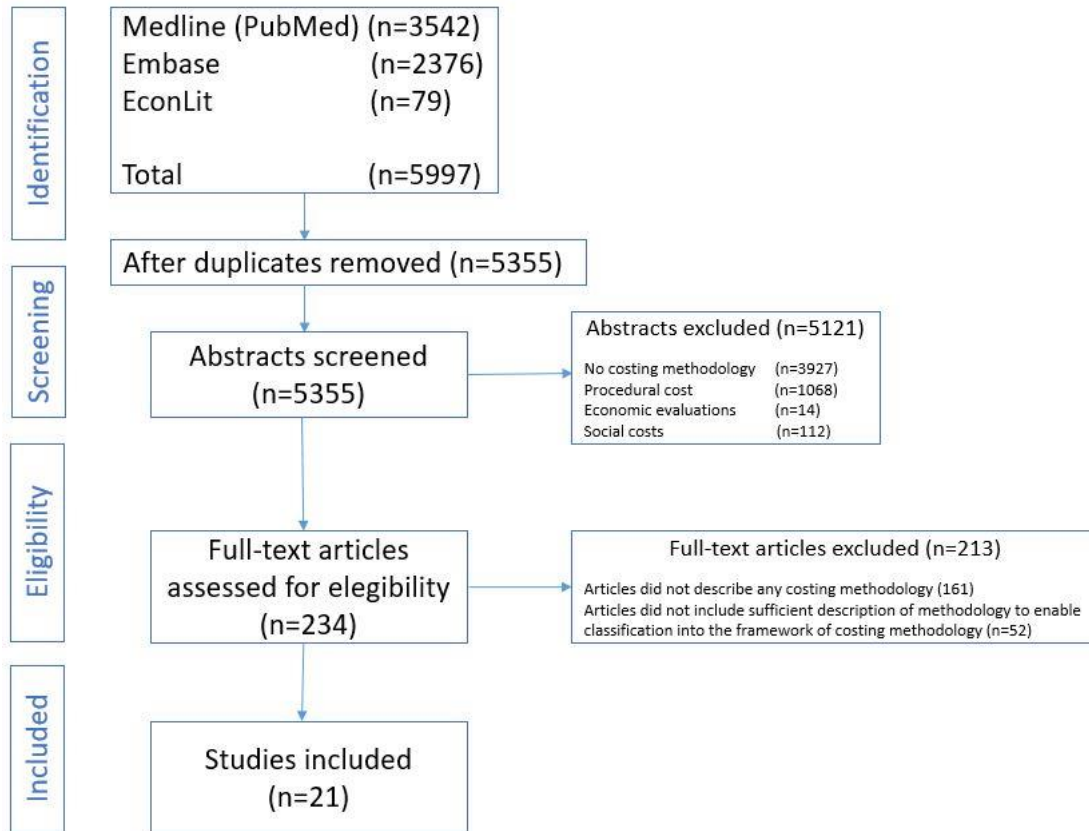
Supplementary Figure 3.4. Bottom-up micro-costing



Source: Own elaboration

Note: The resources used during a given time period are measured by each patient and cost per each patient is calculated.

Supplementary Figure 3.5. Prisma chart. Costing methodology



Source: Own elaboration