



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS
CIENCIAS MÉDICAS

**EVALUACION ECONOMICA COMPLETA DEL TIPO: ANÁLISIS COSTO
EFECTIVIDAD DE LOS STENTS LIBERADORES DE FÁRMACO EN
PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA MUNDO REAL**

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA:
BELINDA ELIZABETH GONZALEZ DIAZ

DIRECTOR:
DR. JUAN GARDUÑO ESPINOSA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

COMITÉ TUTOR:
DR. ALEJANDRO GOMEZ DELGADO
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMNSXXI, IMSS
DR. RUBEN ARGÜERO SANCHEZ
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. DE MEXICO

AGOSTO 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLABORADORES:

CONACyT CONACYT, Fondos sectorial de Salud S0008-2007-1 Clave 38370-

Financiamiento Número de protocolo: 120205-29

DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA

Hospital General de México

DR. JUAN TALAVERA

Maestría en Ciencias Médicas

DRA. IRIS CONTRERAS HERNANDEZ

Maestría en Ciencias Médicas

M.E. GUILLERMO SALINAS ESCUDERO

Maestro en Economía

DR. VICTOR GRANADOS GARCIA

Doctorado en Economía

DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES

Jefe de la Unidad de Investigación en Cardiología HCCMNSXXI

DR. JAVIER FARELL CAMPA

Jefe del Servicio de Cardiología Intervencionista en el HCCMNSXXI.

| INDICE | | Página |
|---------------|--|---------------|
| 1 | Título | 1 |
| 2 | Índice | 3 |
| 3 | Antecedentes | 4-11 |
| 4 | Justificación | 12-13 |
| 5 | Planteamiento del problema | 14 |
| 6 | Pregunta de investigación | 15 |
| 7 | Objetivo general | 15-16 |
| 8 | Hipótesis general | 16 |
| 9 | Material y métodos | 17 |
| 10 | Descripción del estudio (comparadores, perspectiva, horizonte temporal) | 17-18 |
| 11 | Criterios de selección para efectividad | 19-21 |
| 12 | Cálculo del tamaño de la muestra | 22-24 |
| 13 | Variables de Interés y análisis estadístico efectividad | 24-27 |
| 14 | Análisis Estadístico de Efectividad (variables demográficas, desenlaces y costos médicos directos). | 28-31 |
| 15 | Aspectos Éticos, Recursos Financieros, Factibilidad | 32-34 |
| 16 | Resultados para el modelo de Efectividad | 34-43 |
| 17 | Métodos | 44-51 |
| 18 | Discusión | 52-53 |
| 19 | Conclusión | 54 |
| 20 | Bibliografía | 55-62 |

ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS STENTS LIBERADORES DE FÁRMACO EN PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA.

1. ANTECEDENTES

El infarto agudo del miocardio es la primera causa de muerte en los países industrializados.¹ En México, de acuerdo a las cifras estadísticas publicadas por la Secretaría de Salud en el año 2004, las enfermedades del corazón ocupan el segundo lugar como causa de muerte en la población general, solo detrás de la Diabetes Mellitus. Con un incremento del 4% en los últimos 10 años (debido a su alta letalidad sin tratamiento en forma inmediata).² Representa un problema de salud con importante impacto en la economía del país y principalmente del sistema de salud pública. Sin olvidar que la pérdida de un individuo entre los 40 y 50 años edad tiene un gran impacto social y económico por el efecto que tiene sobre la estructura de la población económicamente activa y susceptible a mayor riesgo.

El tratamiento del infarto agudo del miocardio ha mejorado y se ha sofisticado día a día pero no es completamente accesible por el alto costo de la tecnología aplicada. Hasta el momento existen dos grandes métodos para permeabilizar los vasos enfermos tanto en el momento agudo como en una situación crónica estable: el primero y estándar de oro, ha sido y es la cirugía de revascularización coronaria mediante la utilización de puentes aorto-coronarios; el segundo es la revascularización vía percutánea por Cardiología Intervencionista (endovascular). Esta última ha ganado terreno debido a que es menos invasiva y ha demostrado que puede ofrecer una alternativa segura y efectiva que se acerca en resultados al

estándar de oro (cirugía). Desde la aparición del balón de angioplastia en la década de los 90's, con un porcentaje de re-obstrucción (re estenosis: pérdida del 50% de la ganancia luminal inicial) del vaso tratado de 30-60% en los primeros 6 meses. Asociado a factores de riesgo concomitantes y en relación a aspectos técnicos de la intervención⁴ Esta situación fue revolucionada con la introducción de los stents (endoprótesis vasculares o férulas) coronarios en 1987 lo que demostró un importante avance en la Cardiología Intervencionista desde el advenimiento del balón de angioplastia por Gruentzig.³

El proceso de re estenosis se ha explicado a través de 3 mecanismos de lesión durante la dilatación de la pared del vaso: (1) retracción elástica, (2) remodelación negativa, (3) proliferación neointimal⁵ El recoil y el remodelamiento negativo han sido disminuidos gracias al uso de endoprótesis vasculares (stents) las cuales han demostrado reducir la re estenosis a cifras entre 10 y 40%^{3,4,5}

A pesar de estos avances la re estenosis intrastent se encuentra asociada principalmente a proliferación neointimal y permanece aun como el mayor factor limitante en el intervencionismo coronario percutáneo, al incrementar el riesgo de infarto y muerte cardiovascular⁶

El proceso patológico de la re estenosis inicia desde el momento del intervencionismo al dañarse la pared vascular con el balón de angioplastia o el stent, en ese momento se activan las plaquetas seguido por quimiotaxis, atracción de células inflamatorias que liberan citocinas y factores de crecimiento, lo cual lleva proliferación y migración de células musculares lisas que liberan colágena, proteo-glicanos y demás componentes de la matriz extracelular responsables de la re estenosis intrastent^{6,7,8}

El pico máximo de la proliferación neointimal es a los 3 y 6 meses después de haber colocado el stent con una mínima reducción posterior del volumen de la hiperplasia ⁹

Debido a la proliferación neointimal como nuevo problema de salud, surgió la necesidad de realizar estudios sobre múltiples terapias para disminuir la inflamación y la proliferación de las células musculares lisas. Entre los tratamientos propuestos están: terapia de inmuno-supresión sistémica, fármacos anti-proliferativos y radiación directa (braquiterapia). La terapia sistémica fallo, pues esta asociada a efectos indeseables mayores y con poca efectividad en la misma reestenosis^{10, 11}

Dado a que la terapia sistémica fallo surgió la necesidad de contar con un dispositivo que disminuyera: recoil (retracción elástica), remodelación e hiperplasia neointimal. Así surge la posibilidad de tratamiento adherido al mismo stent y que este liberase un fármaco con las propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas. En 1999 en Brasil y Holanda iniciaron los ensayos con el Sirolimus (rapamicina) el cual es una lactona macrocíclica similar a la ciclosporina y al tacrolimus que se unen a las inmunofilinas las cuales a su vez se unen a proteínas reguladoras del ciclo celular principalmente el mTOR (blanco mamario de rapamicina) el cual, al afectar la traslación del RNA, afecta a la célula en la etapa G1 del ciclo celular. ¹²

Otro fármaco utilizado es el Paclitaxel derivado de la planta *Taxus brevifolia* (potente antineoplásico que incrementa la estabilización de los microtúbulos no funcionales).^{13, 14}

Los primeros stents liberadores de fármaco de uso en población abierta son el de sirolimus y paclitaxel.

El Stent con sirolimus utiliza como plataforma de metal al BX Velocity el cual es un stent de acero cortado con láser, el polímero es el que se usa en cementos óseos, lentes intraoculares, esta mezclado al 50% de sirolimus con 50% de polímero. Esta en uso la formulación de liberación lenta (más de 28 días).

Los primeros estudios clínicos demostraron ausencia de proliferación neointimal a 24 meses con seguimiento a 4 años. Con solo 2 eventos de necesidad de revascularización de la lesión tratada previamente (TLR) no hubo trombosis del stent o muerte.^{15,16,17}

El estudio RAVEL es el primero en comparar el stent liberador de sirolimus con su plataforma el Bx Velocity. Fue usado en pacientes con lesiones de novo, únicas, se contó con 238 pacientes en 19 centros. El objetivo primario fue evaluar pérdida luminal tardía. Ninguno de los pacientes con stent liberador de sirolimus (SLS) presentó re estenosis binaria (razón entre la re estenosis clínica y angiográfica). A un año la incidencia de eventos cardiovasculares mayores fue de 5.8%. No hubo trombosis del stent y la tasa de re estenosis reportada fue del 0% a un año.¹⁸

El estudio SIRIUS participaron 1058 pacientes con enfermedad coronaria de novo, se permitió el uso de más de un stent. El objetivo primario fue el TVR (combinación de resultados: muerte, infarto o necesidad de revascularización de la lesión tratada), a 9 meses. Se colocaron múltiples stents en el 27.4 % de los pacientes (1.4 por paciente), el 8.6 % de ellos presentaron TVF comparados con el 21% de los pacientes con el stent Bx Velocity. La reestenosis intrastent fue de

3.2%.¹⁹ Tanto el estudio Europeo (E- SIRIUS) como el Canadiense (C-SIRIUS) encontraron cifras similares al SIRIUS, 3.9% y 5.9% respectivamente.^{20,21}

En el estudio RESEARCH realizado en Holanda, se adoptó la política de colocar el stent a todos los pacientes llevados a intervencionismo coronario percutáneo. Es un estudio “Mundo Real” pues el 68% de los pacientes hubieran sido excluidos si se utilizaban los criterios de los estudios previos. Se utilizaron 2.1 stents por paciente, con una longitud promedio de 38.7 mm, se impactando los stents a altas atmósferas (12 atmósferas). El 0.4% de los pacientes presentaron trombosis subaguda (TSA). Los eventos cardiovasculares mayores se redujeron con respecto al uso de stents convencionales (9.7 % vs 14.8%). Esta reducción se dio principalmente por la menor necesidad de nuevo procedimiento de revascularización (3.7 % vs. 10.9%, $p < 0.01$).²²

Por su parte el stent Taxus que utiliza paclitaxel como fármaco, existe en dos presentaciones, de liberación lenta y moderada. Desde su formulación inicial ha cambiado su plataforma, inicialmente fue el stent NIRx, posteriormente Express2 y actualmente Liberté. Se ha demostrado que el stent Taxus disminuye la proliferación neointimal de un 50 a 65%.^{23,24}

Un meta-análisis de los datos de los estudios TAXUS II, IV, V, VI. En un total de 3,445 pacientes demostró la seguridad y eficacia del stent TAXUS. TLR de 16.3 a 8.6% y, por lo tanto, los eventos cardiovasculares mayores de 19.7 a 11.8 % $p < .0001$. Dicho beneficio se extendió a 2 años.²⁵

Los estudios anteriores han demostrado la seguridad y eficacia de los stents liberadores con persistencia de controversia sobre las indicaciones ya que mientras para la Sociedad Americana de Cardiología la colocación de stents

liberadores de droga son clase 1 para las Guías Europeas de Intervencionismo Coronario se menciona que actualmente el uso de Stents liberadores de fármaco se recomiendan con base a estudios Costo-Efectividad; y, dado que otra opción podría fundamentarse en ensayos clínicos (que los ubican en clase 1b), también se recomienda la realización de estudios mundo real.^{26,27,28,29}

A pesar de la ventaja de los stents liberadores de droga sobre los stents de acero no existe contraindicación para el uso de los stents de acero.^{30, 31} El anticipar el riesgo de reestenosis intrastent es una de las grandes razones del por que esta modalidad de tratamiento es una alternativa inclusive ante la cirugía. Sin embargo, el costo de los stents liberadores de fármaco es 6 veces más alto que los no liberadores, por lo que en muchos centros la implantación de un stent de estas características resulta de una selección en grupos de alto riesgo con lesiones: de vasos pequeños, largas, reestenosis intrastent y el subgrupo de diabéticos.^{32,33} Si consideramos el hecho de que cerca del 80% de los pacientes que ingresan a un hospital de cardiología tendrán acceso a un procedimiento que incluye 1.5 stents por paciente y aproximadamente se realizan 1,500 angioplastias por año, el impacto de la reducción de costo por paciente a largo plazo es considerable (reducción del 15% en reintervenciones en países del primer mundo). En nuestro medio aun no se sabe el impacto financiero de las decisiones clínicas, que siguen a la colocación de un stent liberador de fármaco, número de reintervenciones por angina clínica, infarto, muerte, reestenosis binaria (clínica/angiográfica), y trombosis del stent. Debido a que la tecnología de mínima invasión esta ganando terreno entre los pacientes rechazados de cirugía por malos lechos, incluso se ha sugerido que los máximos beneficios se obtienen en

mujeres debido a la calidad de los lechos, modificando el criterio medico de para la implantación de stents coronarios a nivel mundial.^{34,35,36}

Cabe destacar que existe un incremento constante de incorporación de la metodología económica al ámbito médico.³³ Debido entre otras causas al alto costo de la tecnología y recursos limitados en el Sector Salud. Este tipo de estudios buscan incorporar el criterio medico a las decisiones económicas para el uso racional de los recursos maximizando los beneficios en pacientes de alto riesgo de complicaciones con el tratamiento convencional. Ya que las repercusiones de una enfermedad específica representan costos que no se limitan a un solo sector, sino que afectan de una manera diferencial a los grupos que conforman la sociedad y prácticamente a la totalidad de los aspectos de la vida económica y social. Se ha identificado que el gasto en salud en los hogares es proporcionalmente tan grande como el gasto publico a nivel agregado.^{35, 36,37}

A nivel internacional y principalmente en la cardiología mexicana hay pocos estudios que contengan información sobre los costos y las consecuencias en la vida de quienes padecen este tipo de enfermedades crónico degenerativas, cuyo tratamiento es básicamente paliativo. Sin olvidar que el uso de stents liberadores de droga es muy reciente y que la inversión generada debe estar encaminada a la obtención del máximo beneficio. Considerado el hecho de que existe una brusca transición desde 1971 a la fecha en la presentación y el crecimiento de enfermedades crónico degenerativas debido a un incremento en la expectativa de vida para América Latina, en la época de los 70' s la expectativa era de 55 años, actualmente es de 78 años. Por lo que este tipo de padecimientos va en aumento con la consecuente inversión en salud. Dado el hecho de que la cardiopatía

isquémica actualmente es considerada como una epidemia y el comportamiento de la enfermedad cardiovascular como un continuo debido a la existencia de alta co-morbilidad en la expresión clínica. Debida a factores genéticos, ambientales, laborales, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, obesidad, sedentarismo, género, diabetes que es la enfermedad con mayor impacto en el riesgo ya que se incrementa hasta 5 veces el riesgo de cardiopatía isquémica y se reduce la expectativa de vida hasta 10 años comparado con aquellos que no la padecen. El impacto social no ha sido identificado pero el impacto económico incluye potencial pérdida de empleo, recolocación o pensión, impacto en los gastos directos de la institución de manera continua, con impacto en la economía nacional aun mayor que el de la educación. Los análisis económicos aunados a la salud nos ayudan a normar conductas en cuanto a la mejor decisión de inversión ante diferentes estrategias percutáneas con los mejores beneficios en salud de la tecnología disponible. El estudio costo-efectividad es un acercamiento a esta evaluación y las publicaciones existentes hasta el momento tienen resultados controvertidos relacionados a resultados favorecedores en el uso de stent liberador de fármaco ligados a industria farmacéutica y el lugar de origen de los mismos, según revisiones sistemáticas.^{38,39,40,41,42,43,44,45,46.}

2. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad coronaria es la primera causa de muerte en el mundo y cada 4 segundos ocurre un infarto agudo del miocardio. En México se reporta como la 2da causa de muerte después de la diabetes mellitus y se identifica plenamente que el 70% de los pacientes diabéticos desarrollan cardiopatía isquémica con disminución de la expectativa de vida hasta en 10 años. La población más afectada se encuentra entre los 20-69 años de edad de los cuales 17 millones son hipertensos, más de 14 millones de dislipidémicos, más de 6 millones diabéticos, más de 35 millones con sobrepeso y 15 millones con tabaquismo, lo que implica gran carga de la enfermedad determinada hasta en el 95% por comorbilidad.^{50,51}

El impacto económico de la enfermedad coronaria implica el consumo de los recursos de: prevención, detección y tratamiento además del costo informal o indirecto que es similar al costo directo de la atención por el proveedor de servicios.⁵² El incremento en la expectativa de vida incrementa la prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas por lo que la enfermedad cardiovascular es considerada en este momento una pandemia.⁵³ Cerca de 400 billones son invertidos en costos directos e indirectos en los estados Unidos para 2006. El sistema de salud en el Reino Unido calcula una inversión alrededor de 7 billones de euros por año para enfermedad cardiovascular.⁵¹ Y en Canadá se calcula el costo por hospitalización en enfermedad coronaria cercano a 7100 dólares.

Por lo anterior, en México como en el resto del mundo se identifica un gran reto: enfrentarse a una pandemia no contemplada llamada cardiopatía isquémica consecuencia de la brusca transición epidemiológica entre la alta prevalencia de enfermedades infectocontagiosas a enfermedades crónico degenerativas. El costo

de la tecnología aplicada en el diseño del stents liberadores de fármaco limita su uso y principalmente desde el punto de vista del clínico debido a que la decisión esta sujeta al presupuesto y su disponibilidad. Por lo que es importante demostrar de forma objetiva en términos de costo-efectividad si la inversión del uso de stent liberador de fármaco tiene consecuencias en el uso de recursos y un impacto financiero de los mismos desde el punto de vista del prestador de servicios. Hasta el momento en el mundo y en nuestro país existe escasa o nula información en estudios económicos en condiciones reales. Esta elección tiene bases clínicas justificadas ya que la población susceptible del uso del stent liberador de fármaco supera al recurso y no todos ellos reciben el beneficio. Otro hecho a considerar es que solo en el HCCMNSXXI se realizan cerca de 1,500 angioplastias por año, con 1.5 stents por paciente en promedio y se tienen 30 stents liberadores de fármaco por cada mes desde noviembre de 2004 (actualmente 180 pacientes se encuentran en seguimiento), lo que representa que este hospital es un centro de referencia y contra-referencia de pacientes, de información generada por los mismos, con una presencia a nivel nacional e internacional con este diseño de estudio se pretende proponer medidas pertinentes con base a los hallazgos sobre los presupuestos nacionales y el sistema de salud en México para optimización de recursos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cual es la razón costo-efectividad de la implantación de stents liberadores de fármaco en pacientes con cardiopatía isquémica?

Desde la década de los 90's la tecnología se ha dirigido a desarrollar una alternativa de tratamiento de revascularización eficaz, sobre todo cuando el tratamiento convencional de stent no liberador de fármaco genera mayor necesidad de nuevos procedimientos de revascularización, internamientos e incremento del costo institucional y social. Situación que se intenta resolver con la introducción de los stents liberadores de fármaco cuya meta es disminuir la tasa de reestenosis clínica y angiográfica en una proporción cercana al 50% en relación al stent convencional, al menos durante el primer año del procedimiento. La principal limitante de los estudios en los que se fundamenta el uso de stents liberadores de fármaco es que dicha información proviene de ensayos clínicos (patrocinados por la industria farmacéutica), lo que limita la información en cuanto a efectividad en condiciones reales. ^{43,44,45,46.}

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

- ¿Cuál es la reducción real de sobrevida libre de eventos en términos de efectividad en pacientes con cardiopatía isquémica con el implante de stents liberadores de fármaco comparados con stent convencional?

- ¿Cuál es la razón costo-efectividad sobre el empleo de stents liberadores de fármaco y stents convencionales en la atención a pacientes con cardiopatía isquémica?

- ¿Cuál es la razón costo-efectividad incremental del stent liberador de fármaco en relación al stent convencional?

5. OBJETIVO GENERAL

- Estimar el costo-efectividad de los tratamientos de revascularización percutánea.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer la efectividad en términos de sobrevida libre de eventos: reestenosis clínica manifestada por angor estable o angina inestable, infarto agudo de miocardio, trombosis, necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización y muerte; para el stent liberador de fármaco en comparación con el stent convencional.

- Estimar el costo de la atención por el uso del stent convencional y del stent liberador de fármaco en el IMSS.

- Estimar la razón costo-efectividad promedio e incremental de los tratamientos de revascularización

6. HIPÓTESIS GENERAL

El uso de stent liberador de fármaco es más costo-efectivo que el stent convencional, con efectividad superior al 80% y disminución de costo de 15% comparado contra stent convencional.

7. MATERIAL Y MÉTODOS:

DISEÑO

- Evaluación económica completa del tipo Costo Efectividad.
- Cohorte prospectiva comparativa
- Medida de efectividad: Meses libre de eventos cardiovasculares mayores
- Perspectiva del estudio: Prestador de servicios médicos
- Temporalidad: 1 año
- Tasa de descuento: No aplica
- Análisis de sensibilidad: Cualitativo y probabilístico

COMPARADORES

STENT LIBERADOR DE DROGA: Implantación vía percutánea de un dispositivo liberador de fármaco (disponible: sirulimus ó paclitaxel).

Cualitativa, nominal.

STENT CONVENCIONAL DE ACERO O DESNUDO: Implantación vía percutánea de un dispositivo desnudo no liberador de fármaco (disponible: acero).

Cualitativa, nominal.

PERSPECTIVA DE LA INVESTIGACIÓN

La perspectiva de la investigación será la del proveedor de servicios públicos de salud (IMSS). Esta perspectiva se justifica en el sentido de que la investigación busca conocer el impacto económico que tienen cada una de las alternativas de estudio sobre el presupuesto del IMSS en el largo plazo. Por tal razón, dentro de la investigación no se tomarán en cuenta los costos indirectos o los gastos de bolsillo del paciente y de su familia.

Por el contrario, la investigación considerará únicamente los costos médicos directos, los cuáles son todos aquellos que se encuentran relacionados con la intervención, e incluyen el costo de medicamentos, pruebas diagnósticas, consultas, interconsultas, hospitalización, días de estancia en terapia intensiva, servicio de urgencias, unidad de cuidados intensivos coronarios, sala de hemodinámica, costo de un nuevo procedimiento de revascularización vía percutánea o cirugía. Costos unitarios de medicamentos utilizados durante su estancia y en forma crónica sacados de la página del portal de transparencia del IMSS.

<http://transparencia.imss.gob.mx/html/imss%20va%20a%20comprar%20imss%20compro.htm>. Departamento de Planeación y Finanzas del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI.

HORIZONTE TEMPORAL DE ANÁLISIS

El horizonte temporal se refiere al período de análisis en el cuál las efectividades y los costos de los pacientes con colocación de stent ya se liberador de fármaco o desnudo observados y comparados dentro del modelo económico propuesto. La investigación se realizará en un horizonte temporal de 3 años.

SITIO

Departamento de cardiología intervencionista ubicado en el 4to piso del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional, como Unidad Médica de Alta Especialidad: (UMAE) perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

PERIODO

Marzo del 2007 a Febrero del 2010.

POBLACION

Se incluirá a todos los pacientes con cardiopatía isquémica que requieran de un procedimiento de revascularización con implantación de stent liberador de fármaco o convencional, atendidos en el periodo de marzo de 2007 a enero de 2008.

Por la historia natural de la enfermedad, descrita en los estudios del uso de stents como alternativa de revascularización y el mayor porcentaje de complicaciones en los primeros 6 meses, estos resultados se espera que sean observados aproximadamente en el primer año después de la colocación de stent, lo que justifica el horizonte temporal señalado para la presente investigación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años y menores de 78 años

Indicación de ICP (intervención coronaria percutanea)

Acepten el procedimiento con carta de Consentimiento informado oficial del Servicio.

Criterios de exclusión

Choque cardiogénico

Angioplastia de rescate

Criterios de eliminación

Pacientes en los que no sea posible obtener información completa.

MODELO DE EFECTIVIDAD

- Este estudio compara los resultados clínicos en adultos con muy similar espectro de la enfermedad estrictamente pareados por: edad y diabetes en razón 1:1.^{47,48,49}

La presente investigación corresponde a un modelo económico, parte del hecho de que la eficacia y seguridad de las alternativas en comparación ya ha sido probada, de hecho se utiliza la información de la cohorte y después se realizará una cohorte probabilística con una simulación de Monte Carlo.

Recolección de la información

Se empleará una muestra por conveniencia de casos consecutivos en usuarios del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) 3er Nivel de Atención en Salud. Los pacientes se dividirán en dos grupos:

- Grupo I. Pacientes con implantación de stent liberador de fármaco (a criterio del médico tratante) con un promedio de 20-30 stents-paciente por mes.
- Grupo II. Pacientes con stent de acero convencional o no liberador (a criterio del operador).

Se recolectarán variables importantes para el análisis en los siguientes grupos:

1. Sociodemográficas: edad, sexo, estado civil, condiciones de apoyo familiar, escolaridad, ocupación, lugar de nacimiento, domicilio, teléfono, unidad de medicina familiar, número de afiliación, tipo de aseguramiento.
2. Clínicas: diagnóstico, edad del primer ingreso, tiempo de evolución, tratamiento, co-morbilidad, consultas, estudios de laboratorio y gabinete, necesidad de cirugía, hospitalizaciones, atención de urgencia y medicamentos.

Descripción general del estudio

Las variables incluidas en el modelo económico en un primer plano para efectividad son eventos cardíacos mayores como: reestenosis clínica manifestada por angor estable, inestable, infarto, necesidad de nuevos procedimientos de revascularización o muerte. Como puntos finales de desenlace y se compararán con el tratamiento convencional de stent no liberador de fármaco.

Se realizará seguimiento clínico obligatorio y pruebas inductoras de isquemia en caso necesario para hacer objetiva la reestenosis clínica o isquemia. Evaluación a 30 días, 3, 6 y 12 meses.

MÉTODOS

TIPO DE MUESTREO

No probabilística de casos consecutivos

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Cálculo de tamaño de muestra por diferencias de proporciones de reestenosis y costos entre el stent liberador de fármaco y el stent convencional.

Para lograr identificar la diferencia en la proporción de al menos 50% de diferencia entre los resultados en cuanto a reestenosis. Se utilizará la fórmula general para cálculo de proporciones ⁽⁵⁴⁾, con los siguientes elementos:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot p \cdot (1-p) \cdot (r+1)}{(d)^2 \cdot r}$$

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.20$$

d = Valor no nulo de las diferencias en proporciones, la magnitud de la diferencia que se pretende probar: $p^2 - p^1 = 0.50$

n = Número necesario para la muestra por grupo.

r = La razón entre el número de individuos que presentarán el desenlace, $r = 1$.

p² = Proporción de reestenosis para stent convencional

p¹ = Proporción de reestenosis para stent liberador de fármaco

p = Promedio ponderado de p^2 y $p^1 = \{(p^2 + r p^1) / (1+r)\}$

Desarrollo de la fórmula:

$$=$$

$$p = \frac{(.80)+1(.30)}{1 + 1} = \frac{1.1}{2} = 0.55$$

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \cdot 0.55 \cdot (1 - 0.55)(1+1)}{(0.50)^2 \cdot 1}$$

$$\frac{(7.84) (0.495)}{0.25} = \frac{3.88}{0.25} = 15$$

Al cual se agrega el 20% posible de pérdidas haciendo un total de **36 pacientes** para ésta parte del estudio.

Considerando las variables confusoras se incrementa 10 pacientes por cada confusora.

DEFINICIÓN DEL TIEMPO CERO

Se define el tiempo cero como todos los pacientes que ingresen a la sala de Hemodinámica los cuales tengan indicación de colocación de stent durante el procedimiento intervencionista ya sea liberador de fármaco o convencional.

DEFINICION DE LAS VARIABLES:

INDEPENDIENTES

TRATAMIENTOS O COMPARADORES:

STENT LIBERADOR O CONVENCIONAL: Implantación vía percutánea de un dispositivo liberador de fármaco (disponible: sirulimus ó paclitaxel) vs. stent de acero.

Cualitativa, nominal.

VARIABLES

DEMOGRAFICAS

Edad: *Definición conceptual:* Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento.

Definición operacional: Tiempo en años que el paciente ha vivido desde su nacimiento, según sea referido por el mismo o el familiar responsable del mismo.

Tipo de variable: Cuantitativa, Continua, de Razón.

Categorías: 30-74 años.

Técnica de medición: Interrogatorio directo a paciente o familiar.

Sexo.

Definición conceptual: Conjunto de características somáticas, morfológicas, funcionales y psíquicas que distinguen, entre individuos de la misma especie, el macho de la hembra.

Definición operacional: Genero masculino o femenino de cada paciente aparente o referido por el padre o tutor.

Tipo de variable: Cualitativa, Nominal, Dicotómica.

Categorías: 0- Masculino, 1- Femenino

Técnica de medición: Identificación de apariencia general fenotípica.

DEPENDIENTES

EVENTO CARDIOVASCULAR MAYOR:

TASA DE REESTENOSIS BINARIA (CLINICA/ANGIOGRAFICA).

Definición conceptual: Pérdida del 50% de la ganancia luminal obtenida inmediatamente después del procedimiento de revascularización mediante angioplastia transluminal percutánea.

Definición operacional: Evaluación por angiografía de porcentaje de obstrucción o re estenosis.

Tipo de variable: Cuantitativa Continúa.

EVIDENCIA OBJETIVA DE ISQUEMIA.

Definición Conceptual: Isquemia documentada mediante pruebas inductoras como son: prueba de esfuerzo en cualquiera de sus variedades sub-máxima o máxima, medicina nuclear o eco cardiografía de estrés.

Definición operacional: Reporte de los hallazgos positiva o negativa.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal, dicotómica (presente, ausente).

ANGINA.

Definición conceptual: Dolor precordial caracterizado por opresión precordial, con o sin síntomas acompañantes como: disnea, sudoración de menos de 20

minutos de duración, con evidencia o no de cambios electrocardiográficos y/o marcadores bioquímicos.

Definición operacional: presente o ausente documentado en el expediente de acuerdo a las guías internacionales.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal dicotómica (presente, ausente).

INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

Definición conceptual: Dolor precordial de más de 20 minutos de duración con elevación del segmento ST. Con marcadores bioquímicos que lo confirmen CK, CK-MB, troponina, mioglobina.

Definición operacional: presente o ausente de acuerdo a las guías internacionales.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal dicotómica

NECESIDAD DE UN NUEVO PROCEDIMIENTO DE REVASCULARIZACION

Definición conceptual:

TVR: Revascularización del vaso tratado por cualquier modalidad intervencionista o quirúrgica.

Definición operacional: Expresado en un porcentaje del total de pacientes.

Tipo de variable: Cuantitativa continua (%).

Definición conceptual:

TLR: Necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización de la lesión tratada.

Definición operacional: Expresado en una porcentaje del total de pacientes.

Tipo de variable: Cuantitativa continua (%).

TROMBOSIS.

Definición conceptual: Oclusión aguda o sub-aguda del stent en cualquier tiempo durante el seguimiento en el cual se observe pérdida del flujo anterogrado durante el procedimiento con la imagen que sugiera trombo.

Definición operacional: Evidencia angiografía de oclusión con imagen sugestiva de trombo defectos de llenado.

Tipo de variable: Cuantitativa Continua %.

MUERTE.

Definición conceptual: Pérdida total de la actividad cerebral y vegetativa, con cese de sistemas y aparatos.

Definición operacional: De origen cardiovascular documentada en el acta de defunción.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal, dicotómica (presente, ausente)

ANALISIS ESTADISTICO PARA EFECTIVIDAD:

- Estadística descriptiva para las variables demográficas, medidas de tendencia central según sea el caso y de dispersión, comparación de medias con prueba t student muestras independientes, prueba exacta de Fisher.
- Curvas de Kaplan y Meier.
- Riesgos proporcionales de Cox.

COSTOS DIRECTOS:

- Métodos de Costeo: Costo-Promedio.

- Identificación y cuantificación de recursos
 - Cohorte prospectiva comparativa
 - Perspectiva: prestado de servicios médicos: Costos médicos directos

 - Identificación:
 - Consultas médica
 - Hospitalización (Urgencias, Sala de hemodinámica, Terapia intensiva, hospitalización)
 - Exámenes de laboratorio
 - Exámenes de gabinete
 - Medicamentos
 - Antia regantes plaquetarios

- Precios unitarios de los recursos identificados.

- Fuentes de información: Aviso al Diario Oficial de la Federación (Marzo 2004), pagina web del IMSS para la compra de medicamentos (portal de transparencia). <http://transparencia.imss.gob.mx/html/imss%20va%20a%20comprar%20imss%20compro.htm>. Departamento de Planeación y Finanzas del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI.

- Otras fuentes de información:

Departamento de Hemodinámica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, de la cual se obtuvo la información necesaria para llevar a cabo la identificación de todos los recursos utilizados dentro de la función de utilización de recursos de cada uno de los diferentes procedimientos realizados dentro del área por otro lado, también proporcionó una serie de registros de las principales características de las intervenciones que se realizan en dicha área (tipo, numero, etc.).

Los costos de material de curación, medicamentos se utilizaron los Precios de Orientación de Adquisiciones 2007 generado por el área de abastecimiento de la institución.

Para la obtención del costo del día cama, se utilizó el costo reportado para tercer nivel de atención por la institución en el reporte de costos unitarios de atención de la institución en el Diario Oficial de la Federación, con fecha 10 de Enero de 2007.

La información correspondiente a los costos de los equipos e instrumental médico del área de hemodinámica, la información correspondiente a los gastos

generales del Hospital fueron proporcionada por la dirección y el área de finanzas del Hospital.

ANALISIS ESTADISTICO PARA COSTOS:

Se asume que no tiene una distribución normal.

- **Valuación de recursos utilizados**

$$Cr = \sum Ri \cdot PRi$$

Costo del recurso = Sumatoria de Recurso por precio unitario del recurso.

- **Análisis de los costos**
 - Promedio e intervalos de confianza al 95%, desviación estándar y medianas
 - Para identificar diferencias en los costos se utilizará U de Mann Whitney

ANALISIS COSTO-EFECTIVIDAD:

- Razón de costo efectividad promedio para cada alternativa e intervalos de confianza al 95%.
- Razón costo efectividad incremental e intervalos de confianza al 95% del stent liberador de fármaco.

$$RCEI = \frac{Costos_A - Costos_B}{Efect._A - Efect._B}$$

ANALISIS DE SENSIBILIDAD

Se realizarán dos tipos de análisis de sensibilidad.

- Cualitativo

- Univariado

- Probabilística

- Simulación de Montecarlo

- Análisis de componentes

- Curvas de aceptabilidad

1. De tipo univariado. Se considera que las variables relevantes para este modelo sobre todo al estar evaluando una nueva tecnología, que en este caso es el stent liberador de fármaco son la efectividad y el precio potencial del tratamiento innovador. En el caso de la efectividad se establecerá el umbral hacia donde se perdería una potencial dominancia absoluta en caso que ésta existiese, lo que permitirá observar en que niveles de efectividad debería encontrarse para mantenerse como una opción costo-efectiva y donde perdería ésta ventaja.

2. De tipo probabilístico. Debido a que los resultados iniciales serán determinísticos (puntuales), a fin de poder identificar la posible variabilidad se generará una simulación de Monte Carlo de primer orden con una cohorte de 10,000 pacientes hipotéticos, y con ello se construirán curvas de aceptabilidad que sirvan como herramientas de decisión las cuáles a su vez dependen de la disponibilidad a pagar que tenga el IMSS para cada alternativa.

ASPECTOS ETICOS

La presente investigación corresponde a un modelo económico, parte del hecho de que la eficacia y seguridad de las alternativas en comparación ya ha sido probada, de hecho se utiliza la información de la cohorte.

En el caso de los costos, éstos dependen de los estilos de práctica clínica, los cuales pueden ser muy diferentes en los distintos países, por lo que utilizaremos información disponible en México recabada de los pacientes que atiende el IMSS.

Dado que no se realiza ninguna intervención en los pacientes, sólo se recaba información acerca de los recursos que utilizan, información que se encuentra registrada en el expediente clínico, consideramos que la presente investigación no representa ningún riesgo para la integridad física o psicológica de los pacientes que se incluirán en el estudio.

Finalmente, observando los artículos 5º, 6º, 7º y 10º del Código Sanitario y los artículos 7º y 12º del Reglamento Interior del Consejo de Salubridad General de los Estados Unidos Mexicanos, se podrá especial cuidado en los siguientes aspectos:

- Confidencialidad de la información obtenida: los pacientes y sus familiares tienen el derecho al anonimato en la documentación publicada.
- Integridad de la información: la información obtenida no debe ser utilizada en detrimento de las personas que lo han dado.

RECURSOS FINANCIEROS.

Presupuesto por tipo de gasto

| Gasto corriente | Justificación | Monto |
|--|--|---------------------|
| 1. Artículos, materiales y útiles diversos | a) La revisión sistemática requerirá de compra de artículos de adquisición directa. b) Se requiere de impresos, carpetas, lápices, tablas, para el trabajo de campo. | \$ 10,000.00 |
| 2. Gastos de trabajo de campo. | | |
| 2.1 Pago de trabajo eventual | Se requiere de un grupo de encuestadores que se envíe al hospital para revisión de expedientes clínicos. | \$ 64,582.00 |
| 2.1 Compensación investigadores | a) El grupo de investigadores tendrán que invertir mayor tiempo de su jornada laboral para alcanzar los objetivos planteados en los tiempos programados. La compensación será para: 1) Dra. Iris Contreras Hernández 2) Dr. Juan Soto 3) Mtra. Belinda E. González Díaz. 4) Dr. Juan Garduño Espinosa | \$60,000.00 |
| 3. Difusión de los resultados de investigación | Se difundirá los resultados en foros académicos. a) ISPOR Latinoamericano. b) X Congreso de LatinCLEN (Red Latinoamericana de Epidemiología Clínica) | \$ 31,500.00 |
| 4. Honorarios por servicios profesionales. | Se requiere de profesionales que realicen la revisión sistemática de la literatura, para la identificación de las efectividades. | \$ 44,583.00 |
| Total | | \$210,665.00 |
| 30% FOFOI* | Programa de Apoyo para el Desarrollo de Investigación en Salud | \$ 90,285.00 |
| Total | | \$300,950.00 |

FACTIBILIDAD:

Este estudio es factible dado que es un procedimiento aceptado al cual se añade una nueva visión, no en la decisión sino en el análisis; los pacientes son los elegidos con base al tratamiento habitual de la enfermedad y el criterio establecido por el médico cardiólogo intervencionista en relación a la disponibilidad de recursos, motivo por el cual el grupo comparativo será el más parecido al del stent liberador de fármaco.

Es un estudio fundamental para el desarrollo integral de la cardiología intervencionista, con bases sólidas debido a que su crecimiento depende del adecuado entendimiento de la utilización de la tecnología, los recursos y la mejor distribución de estos no solo en el IMSS sino de carácter nacional.

RESULTADOS:

Resultados para el modelo de efectividad:

Se han incluido paciente de Marzo del 2007 a septiembre del 2008 se incluyeron en el estudio 230 pacientes consecutivos con diagnóstico de cardiopatía isquémica e indicación de angioplastia más stent, la colocación del stent fue realizada a criterio del operador y de acuerdo a la disponibilidad de stents ya sea: liberadores de fármaco el uso de DES (drug eluting stent) o BMS (bare metal stent). La medida de efectividad fue comparada durante su estancia dentro del hospital, a una año y tres años de seguimiento en un total de 221 pacientes sometidos a PIC usando DES o BMS. Los eventos cardiovasculares mayores (MACE) se definieron como angina, infarto, trombosis del stent, necesidad de

revascularización de la lesión tratada TLR por cardiología intervencionista o cirugía (bypass) o revascularización del vaso tratado TVR, así como muerte de origen cardiovascular. La trombosis definitiva fue definida como la pérdida del flujo anterogrado con imagen de trombo por angiografía con involucro del vaso tratado. Para describir las efectividades se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión según correspondieron, la comparación entre grupos se realizó mediante prueba de chi cuadrada para variables categóricas y t-student para muestras independientes para variables cuantitativas. Se completo un análisis preliminar para la comparación entre grupos en los cuales se observó que las características basales de ambos grupos fue homogénea y fueron comparables por lo que no se realizó un análisis pareado, ya que no hubo necesidad consideramos que fue debido a la proporción de stents liberadores que se aplicaron que en un principio fue de 30% DES y durante el segundo año la proporción mejoro a un 40% por lo que se incremento la probabilidad de ser colocados. Se completo el seguimiento a 1 año en el 100% de los pacientes y durante los 3 años posteriores en el 97.7% de los pacientes con una pérdida de 5 pacientes 2.3% durante el estudio. Tanto el costo y como la efectividad los tratamientos se obtuvo del seguimiento clínico de la cohorte de n=230 pacientes en el Hospital de Cardiología del IMSS. Se utilizó la técnica de micro-costeo, los costos provienen de bases de costos institucionales (2010). Los resultados están expresados en pesos mexicanos del 2010. Se empleó una tasa de descuento del 5% en los resultados clínicos y costos.

Resultados: La Cohorte se distribuyo de la siguiente manera (tabla 1), no se encontraron diferencias significativas entre las variables demográficas y factores de riesgo motivo por el cual no hubo necesidad de parear los grupos. Variables Demográficas de la Cohorte de Cardiopatía isquémica tratados con PCI con

Tabla 1. Descripción de las variables demográficas y factores de riesgo de ambos grupos: Stent Liberador de Fármaco (DES) vs. Stent desnudo (BMS).

| | Stent Liberador de Fármaco (DES) | Stent Desnudo (BMS) | |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------|
| Características Basales | n=88 (40.87%) | n=128 (59.3%)S | |
| Edad | 57.84±10.63 | 62.76±10.66 | p= 0.4 |
| Género | Femenino 29 (32.9%) | Femenino 33(25.8%) | |
| | Masculino 59 (67%) | Masculino 95 (74%) | |
| Diabetes Mellitus | 40 (45.5%) | 61 (47.7%) | p= NS |
| Hipertensión | 59 (67%) | 86 (67.2%) | p= NS |
| Dislipidemia | 43 (48.9%) | 69 (53.9%) | p= NS |
| Tabaquismo | 48 (54.5%) | 80 (62.5%) | p= NS |
| Fracción de Expulsión | 52.26±10.63 | 62.76±10.66 | p= NS |

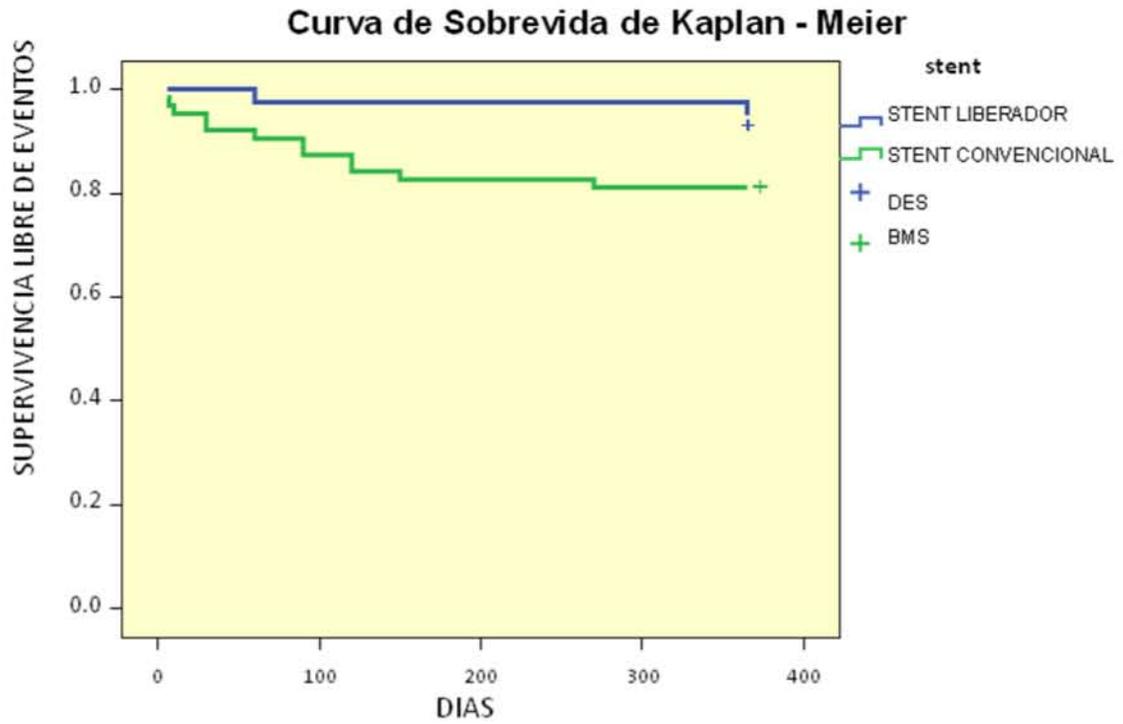
Durante al seguimiento se documentaron los siguientes eventos cardiovasculares mayores o MACE FINAL a 1 y 3 años de seguimiento (Tabla 2 y 3).

Tabla 2. Eventos Cardiovasculares Mayores durante el primer año de seguimiento de la cohorte DES vs. BMS.

| MACE | DRUG ELUTING STENT | BARE METAL STENT |
|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | 1 año | 1 año |
| Muerte | 0 | 4.41% |
| Angina | 2.8% | 6% |
| Infarto | 0 | 4.41% |
| Reestenosis Intrastent | 2.8% | 10.90% |
| MACE Totales | 4.16% | 19.11% |

Así como la curva de sobrevida libre de eventos, en la cual se aprecia que el primer año ya existe una diferencia significativa al disminuir los MACE totales a favor de los DES a expensas de la reestenosis intrastents ya que estos pacientes requieren una nueva revascularización principalmente. Grafico 1

Grafico 1. Curva de Supervivencia libre de MACE a un año.



97.4% DES VS 81.2% BMS P= 0.042

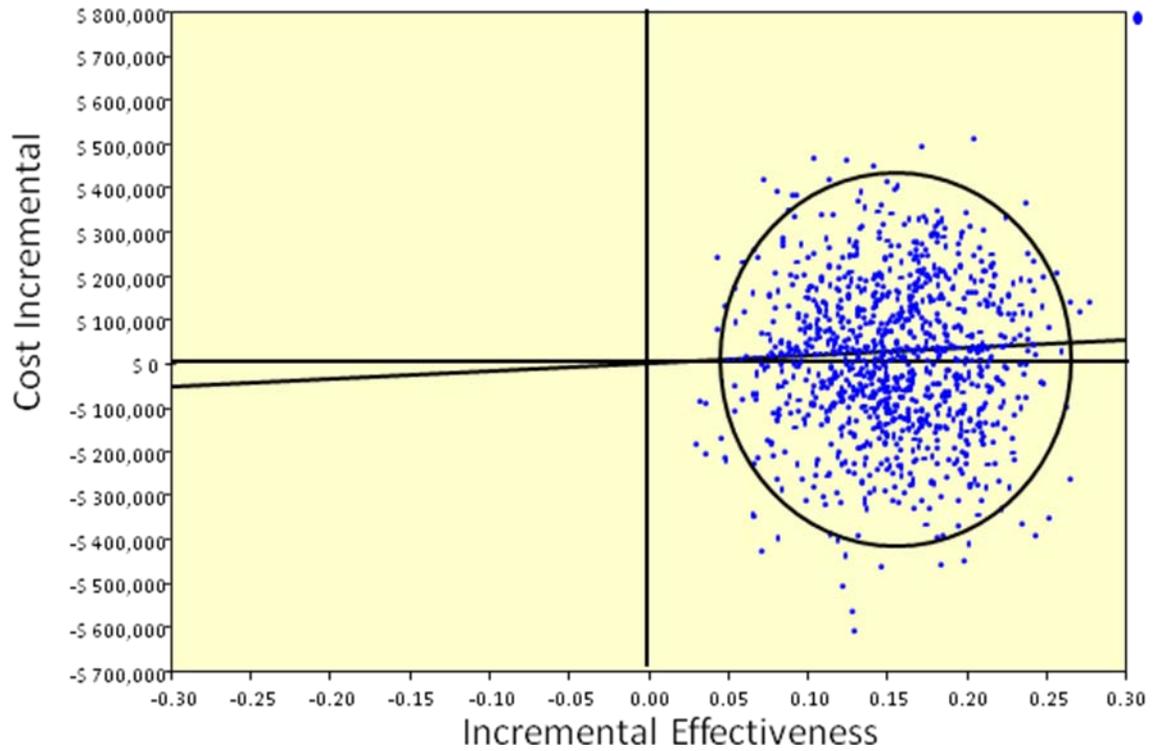
- ❖ La Razón Costo Efectividad fue para el primer año US\$ 17,453.5 para el stent liberador de fármaco (DES) y US\$ 15,829.6 para el stent desnudo (BMS)
- ❖ La razón Costo Efectividad incremental por obtener el beneficio de stent liberador de fármaco implica invertir US\$ 25,840.22. Tabla 3.

Tabla 3. Razón Costo-Efectividad incremental BMS vs. DES 1er. año.

| Estrategia | Efectividad 1er año | Diferencia Efectividades | Costo en Dólares | Costo Incremental | Costo- Efectividad Promedio | ICER |
|------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------|
| STENT DESNUDO BMS | 81.6% | ----- | 12,916.95 | ----- | 15,829.60 | |
| STENT LIBERADOR DES | 97.4% | 15.8% | 16,999.71 | 4,082.76 | 17,453.50 | 25,840.22 |

La curva de aceptabilidad muestra que el stent liberador DES resulta una alternativa dominante para una disposición a pagar (WTP) US\$15,109.9 lo que es factible en nuestro sistema de salud público. Gráfico 2

Gráfico 2. Razón Costo Efectividad incremental para DES vs. BMS.



En esta gráfica se muestra como los DES son una alternativa costo efectiva y en una proporción importante costo-ahorradora para el sistema de salud público.

Posteriormente se realizo el seguimiento a 3 años durante los cuales los pacientes tuvieron el siguiente comportamiento en cuanto MACE (eventos cardiovasculares mayores en 3 años). Tabla 4

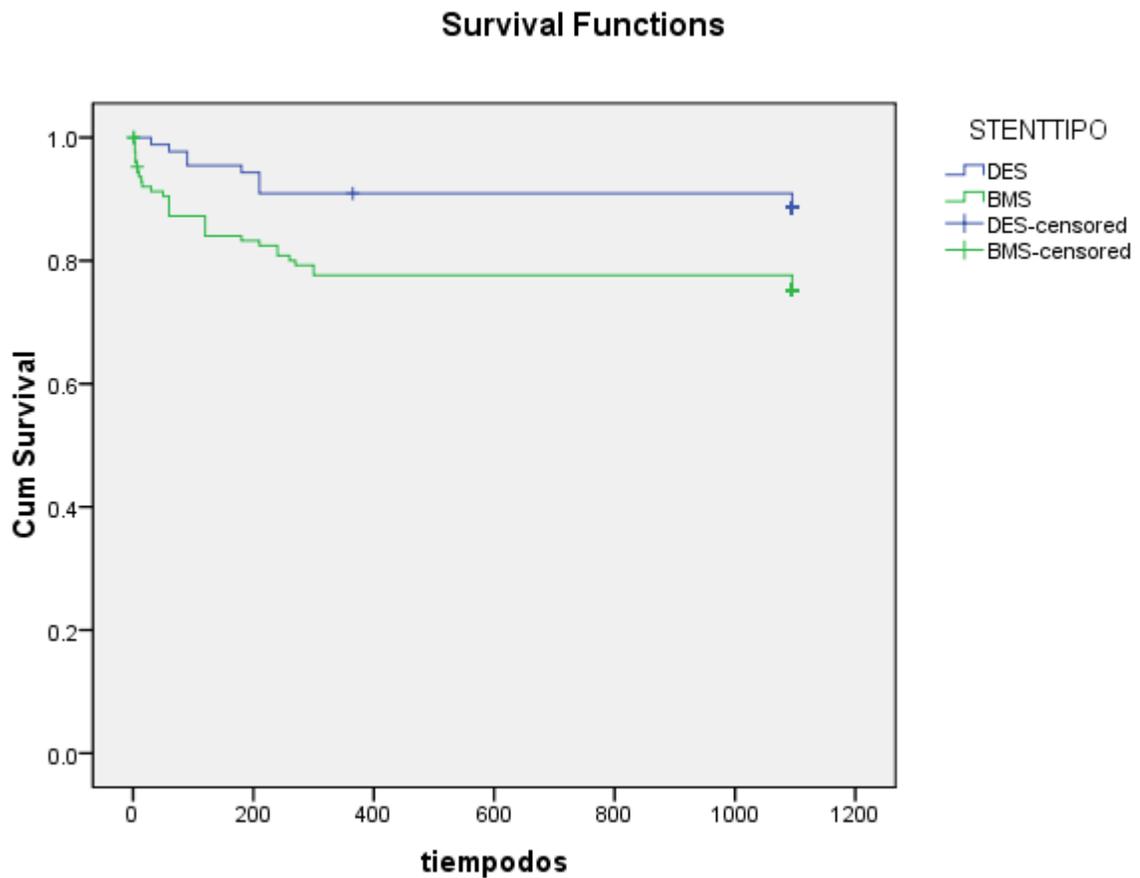
Tabla 4. MACE seguimiento a 3 donde toda la cohorte cumplió al menos 1.5 años de seguimiento:

| MACE | DRUG ELUTING STENT 1-3 años | BARE METAL STENT 1-3 años | Valor de p |
|--|-----------------------------------|------------------------------|------------|
| Angina e Infarto | 6 (4.2%) | 9 (7%) | p=0.044 |
| Reingreso por causa Cardiovascular | 10(11.4%) | 29(22.65%) | P=0.02 |
| Reestenosis Intrastent y Necesidad de RVC | 2 (1.6%) 3 (3.4%) | 13 (10.2%) 3 (2.3%) | p=0.002 |
| Trombosis | 0 | 6 (4.7%) | p=0.039 |
| Prueba Positiva de Isquemia | 1 (1.1%) | 3 (2.3%) | p=0.58 |
| MACE Totales | 10 (11.4%) | 34 (26%) | |
| Supervivencia libre de Eventos | 88% | 74% | p=0.042 |

Observamos que los stents liberadores de fármaco (DES) permanecen con una efectividad superior a 3 años de seguimiento en comparación con los stents desnudos (BMS), en relación a los principales puntos que son la presencia de angina, infarto o prueba inductora de isquemia positiva lo que lleva a la necesidad de internar para estudio al paciente, de estos pacientes los que tuvieron reestenosis clínica todos fueron a cateterismo cardiaco pero la reestenosis angiografica no se encontró en todos por lo que la reestenosis fue definida como la reestenosis angiografica motivo por el cual de 3 stents liberadores que fueron a cateterismo cardiaco solo 1 fue realmente reestenosis y revascularización con stent intrastent y los dos restantes se enviaron a cirugía. Los pacientes en el grupo de stents no liberadores de fármaco cursaron con mayor presencia de trombosis que se relaciono con el tipo de stent en este caso fue stent de cromo-cobalto desnudo (coroflex) consideramos que debido a que la mayoría de stents disponibles en nuestro medio eran de acero y este tiene mayor fuerza radial pudo influir este factor para determinar mayor causa de incidencia de trombosis y esta se relaciono con muerte e infarto temprana.

Las curvas de supervivencia largo plazo pueden establecer una diferencia franca entre la efectividad de los stents liberadores frente a los no liberadores, con la mayor incidencia de eventos adversos durante el primer año y tercer año de seguimiento. Graf 2.

Grafico 2. Curva de Sobrevida libre de eventos a 3 años de seguimiento DES vs. BMS.



DES 88 % VS 74% BMS P=0.013

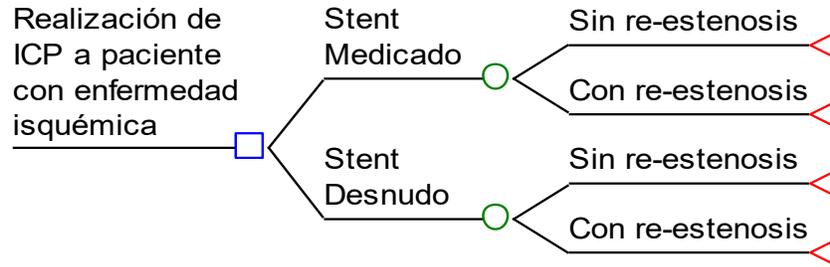
Además del modelo determinístico, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico y la estimo la curva de aceptabilidad.

Métodos

Modelo

El análisis está basado en un modelo económico representado por un árbol de decisión.

Figura I. Árbol de Decisiones.



El análisis compara 2 diferentes escenarios, entre el empleo de los stents medicados (SMED) vs el empleo de stents desnudos (SDES). Por lo tanto los escenarios son:

1. El primer escenario corresponde al empleo de SMED para el manejo de los pacientes con enfermedad isquémica que requieren la realización de un procedimiento de intervención coronaria percutánea (ICP).
2. El segundo escenario corresponde al empleo de SMED para el manejo de los pacientes con enfermedad isquémica que requieren la realización de un procedimiento de ICP.

El modelo empieza con la selección de una de las posibles alternativas de tratamiento para los pacientes dentro del área de hemodinamia para la realización del ICP y el egreso del paciente del hospital.

Posteriormente al alta de los pacientes, el modelo presenta 2 alternativas, la primera de ellas es que los pacientes se mantengan en un estado adecuado durante el tiempo de análisis y no presenten ninguna complicación, y la segunda alternativa es que los pacientes presenten algún reingreso al hospital por complicaciones asociadas a reestenosis, en cuyo caso, pacientes pueden o no requerir de una reintervención de ICP.

Efectividades

Las efectividades empleadas en el modelo corresponden a las obtenidas de una cohorte de N=230 pacientes con enfermedad isquémica atendidos dentro del servicio de hemodinámica del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, a los cuales se le realizó ICP en el periodo 1 de marzo de 2006 - 31 de septiembre de 2007. Dicha cohorte nos presenta la información correspondiente al seguimiento 3 años de dichos pacientes.

Utilización de Recursos

La utilización de recursos se obtuvo mediante la revisión de expedientes clínicos de la cohorte de pacientes previamente descrita. La información obtenida a los 3 años de seguimiento de los pacientes y/o hasta la última fecha de contacto de los mismos (pérdida de seguimiento ó muerte del paciente).

La información correspondiente a utilización de recursos se agrupó en 7 categorías: costo de exámenes de laboratorio y gabinete, costo de hospitalización general, costo de urgencias, costo de terapia intensiva, costo de interconsultas, costos de procedimiento diagnóstico y del procedimiento.

Costos

De acuerdo a la perspectiva institucional de la evaluación, únicamente se incluyeron los costos médicos directos, que son aquellos en los que incurre la institución para el manejo del paciente intervenido.

Para la estimación de costos médicos directos, se emplearon por una parte los costos de atención médica del IMSS 2010,¹ en tanto que en el caso del costo de los medicamentos y material de curación, se empleó la técnica de micro-costeo empleando los costos unitarios de compra del IMSS del periodo 1 de Enero de 2009 a 31 de Diciembre de 2009.² Los cuales fueron ajustados por el factor de inflación de dicho año para poder obtener los costos a precios de 2010.³

Para ajustar la distribución de los costos, se empleó la técnica de bootstrap para el ajuste de la dispersión de los datos y de la estimación de los intervalos de confianza.

Resultados del modelo de Costo efectividad

En este análisis la probabilidad de evento adverso cardiovascular mayor (re-estenosis) fue empleada como medida de efectividad. Los resultados del modelo de caso base están expresados en términos de las efectividades y costos diferenciales entre el empleo de SMED respecto a los SDES, así como en términos de la razón de costo efectividad incremental (RCEI).

Análisis de Sensibilidad

El análisis de sensibilidad se desarrollo un análisis de tipo probabilístico mediante una simulación Monte Carlo, en la cual se modelaron 1,000 resultados clínicos a través de una cohorte hipotética de pacientes.³⁵ Se les asignó una distribución beta a la probabilidad de éxito los tratamientos comparados y una gamma a los costos de atención médica.

RESULTADOS

Los costos médicos directos de tratamiento para ambas alternativas comparadas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Costos de Tratamiento de los Pacientes por Tipo de Stent y Resultado

| Variable | Media | Error Estándar * | [95% Conf. Intervalo] | |
|--------------------|-----------|------------------|------------------------|-----------|
| Desnudo Sin Falla | \$187,163 | \$19,043 | \$149,839 | \$224,487 |
| Desnudo Con Falla | \$275,406 | \$29,016 | \$218,535 | \$332,277 |
| Medicado Sin Falla | \$144,837 | \$9,935 | \$125,364 | \$164,310 |
| Medicado Con Falla | \$351,593 | \$51,037 | \$251,563 | \$451,624 |

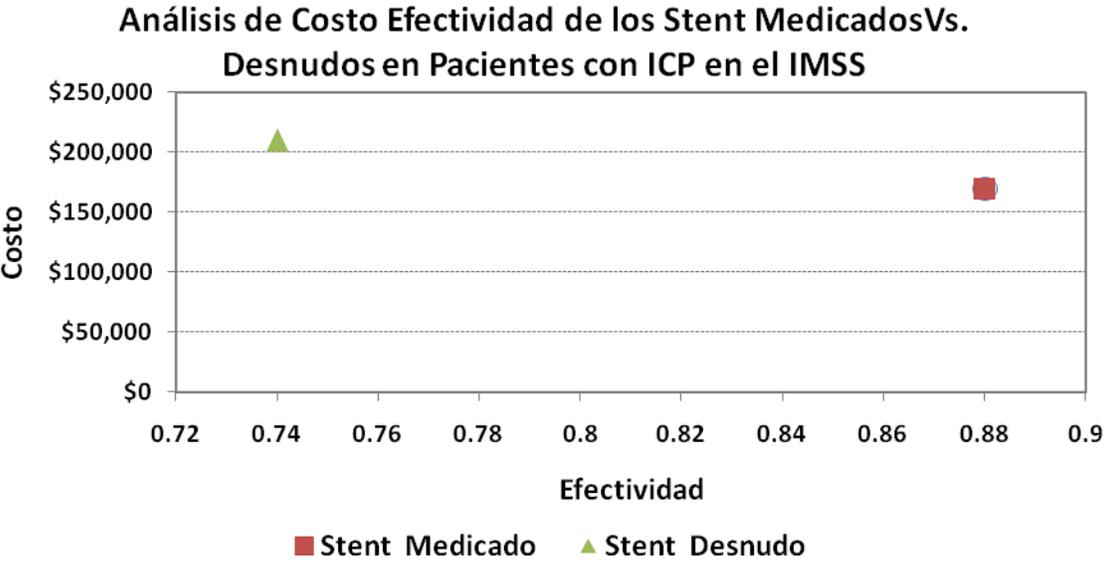
* Estimado con la técnica de Bootstrap.

Los costos empleados en el modelo fueron los costos totales correspondientes a los diferentes tipos de stent para los 2 posibles resultados de sin falla y con falla.

Las efectividades obtenidas en la cohorte de pacientes con PCI fueron las siguientes: el grupo de pacientes manejados con SDES reportó una probabilidad

de 74% de éxito, en tanto, que la efectividad del grupo con SMED reportó una probabilidad de 88%.

Los resultados obtenidos en el modelo base (determinista) son que la alternativa de manejo con SMED resultó una alternativa más costo efectiva que la alternativa de manejo con SDES, ya que SMED tuvo una RCE de \$192,781 pesos frente a los \$283,927 pesos de SDES por caso de evento adverso cardiovascular mayor evitado (figura 1).

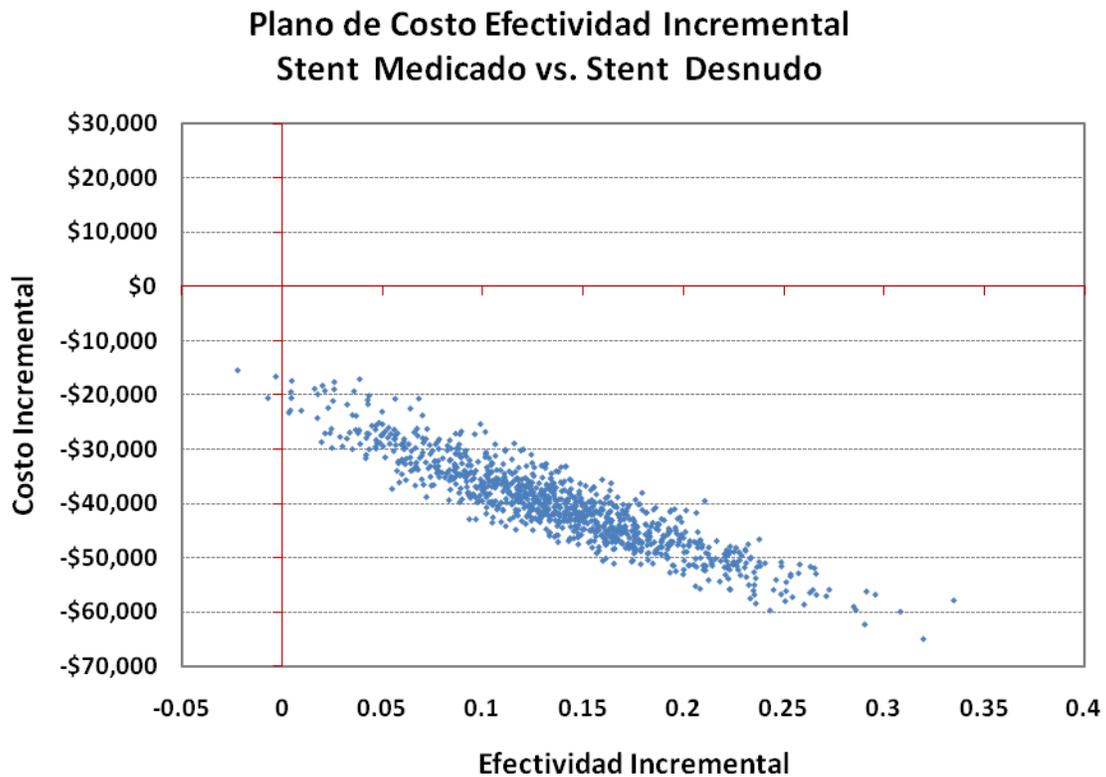


En tanto que la RCEI de SMED frente a la alternativa de SDES indica que SMED es una alternativa dominante (RCEI negativa), ofreciendo una mayor efectividad a un menor costo.

Análisis de sensibilidad probabilístico

Las distribuciones de ICER para el empleo de SMED del modelo probabilístico se encontraron casi en su totalidad en el cuadrante inferior derecho del plano de costo efectividad, ubicando con ello al tratamiento de SMED como una alternativa

costo ahorradora respecto al empleo de SDES sin importar el umbral de costo efectividad que se emplee. (Figura 2).



Curva de Aceptabilidad

En término de evento adverso mayor evitado del modelo, la probabilidad de la alternativa de DES fue costo efectiva en el 100% independientemente de la disponibilidad a pagar por parte de la institución (figura).

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar los factores que contribuyen al reingreso el único predictor es el tipo de stent, no se encontró una diferencia estadística en cuanto otras comorbilidades pero existe una discreta tendencia al reingreso en el stent liberador de fármaco y reingreso: la presencia de diabetes con un RR 5.36, hipertensión 2,7 y tabaquismo 1.2, factores asociados, estas mismas enfermedades no tuvieron el mismo impacto para el caso del stent desnudo, ya que el tiempo al reingreso para el caso de los stents liberadores de fármaco fue más amplio con un promedio de 343 +- 70 días comparado con el stent desnudo que tuvo un promedio de tiempo al reingreso 298 +- 128 días con una $p= 0.003$, lo que es consistente con la literatura y base fundamental del tratamiento con stents liberador ya que retardan la re intervención, sin embargo está confirmado que la diabetes es un fuerte predictor de necesidad de nueva revascularización. Tab 2 y 3

Tabla 2. Predictores de reingreso

| REINGRESO | | Sig. | Exp(B) |
|---------------------|----------------------|-------------|--------------|
| Step 1 ^a | genero | .900 | 1.053 |
| | edad | .874 | .997 |
| | diabetes | .156 | 1.697 |
| | hiperten | .079 | 2.234 |
| | dislipid | .429 | .742 |
| | tabaquis | .685 | .858 |
| | <u>TIPO DE STENT</u> | <u>.018</u> | <u>2.663</u> |
| | Constant | .040 | .076 |

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a reingreso por tipo de Stent

| STENT DESNUDO | | Sig. | Exp(B) |
|------------------|----------|------|--------|
| REINGRESO | diabetes | .460 | 1.379 |
| | edad | .390 | 1.019 |
| | genero | .607 | 1.291 |
| | hiperten | .097 | 2.528 |
| | dislipid | .664 | 1.219 |
| | tabaquis | .885 | .936 |
| | frcv | .349 | .272 |
| | Constant | .280 | .117 |

| STENT LIBERADOR | | Sig. | Exp(B) |
|--------------------|----------|------|--------|
| REINGRESO | diabetes | .068 | 5.365 |
| | edad | .149 | .946 |
| | genero | .477 | .571 |
| | hiperten | .388 | 2.719 |
| | dislipid | .058 | .214 |
| | tabaquis | .824 | 1.203 |
| | Constant | .519 | 4.086 |

DISCUSION

Desde el desarrollo de los stents liberadores de fármaco a partir del año 2002 en el mundo se ha observado una tendencia general a una mayor utilización de dicha tecnología por los cardiólogos intervencionistas, sin embargo estas acciones aún no están dirigidas en México y Latinoamérica por un criterio objetivo de mayor validez científica, sino sometido a la disponibilidad de recursos o a la aplicación de los recursos disponibles de forma unilateral (criterio médico vs. criterio administrativo), sin llegar a integrar bajo una perspectiva que concilie la evidencia clínica y el criterio económico bajo la perspectiva real de cada país y circunstancia de las instituciones de salud principalmente públicas. En numerosas ocasiones observaremos decisiones basadas en la disponibilidad de recursos y en el aparente beneficio inmediato adquiriendo mayor cantidad de dispositivos aparentemente baratos o “accesibles”, que a largo plazo resultan en un gasto mayor para la misma institución y el sistema de salud. Tal es el caso actual del uso generalizado de los stents desnudos (BMS) en el mundo entero los cuales han sido superados por los stents liberadores de fármaco (DES) por su mayor efectividad tanto en ensayos clínicos controlados como estudios de cohortes vida real.^{55, 56, 57} Para el caso de nuestro estudio sobre la utilización de recursos vida real se encuentra una mayor inversión durante el primer año donde la mejor efectividad es clara para los DES con un costo promedio de US\$15,452.9±12,996.8 vs. BMS US\$14,254.4±10,826.5. Donde la RCE fue de US\$17,453.5 para el DES vs. BMS US\$15,829.6 y la RCEI fue de US\$7,419. Por

lo que la curva de aceptabilidad muestra que el stent liberador de droga requiere una disposición a pagar mayor de US\$ 15, 109.9, resultados que para el año 2008 resultaron en una alternativa costo-efectiva y costo ahorradora solo en un 40%. Para el año de 2010 con 3 años de seguimiento la diferencia entre los stents desnudos (BMS) vs. Stents liberadores de droga (DES) se hace más evidente con MACE totales a 3 años la efectividad para DES 88% vs. 74% BMS, resultando a largo plazo la RCE \$192,781 pesos frente a \$283,927 pesos por caso de evento adverso cardiovascular mayor debido a la necesidad de una nueva re intervención. Lo que significa en términos de evento adverso mayor evitado la probabilidad de DES resulta ser costo efectiva en el 100% independientemente de la disponibilidad a pagar por parte de la institución de salud pública IMSS. Lo que significa que existe una coherencia entre el comportamiento de los DES clínicamente y el ahorro a largo plazo en economías medias como la de México. Resultando ser una alternativa costo-ahorradora en nuestro medio en la cual implica invertir en el primer año pero en un ahorro a largo plazo. Nuestros resultados concuerdan con los establecidos en otras publicaciones consideramos que esto es debido a que las instituciones con servicio de hemodinámica en nuestro medio, funcionan como servicios de referencia y atienden a su mayoría a pacientes de alto riesgo, esto fue expresado por lo homogéneo de las variables demográficas y los malos resultados a largo plazo con BMS. También es necesario comentar que estos resultados son condicionados al uso racional de los DES con base en la guías clínicas solo pacientes con uno o dos vasos con un promedio de 1 o 3 stents liberadores de fármaco. Considerando el perfil de uso que es en paciente no grave en el cual se tendría que evaluar el estado de

gravedad y la prioridad como el contexto de choque que no existe contraindicación para utilizar stent bare metal en forma óptima y vasos grandes.

CONCLUSION:

Los stents liberadores de fármaco implican una inversión máxima el primer año después de su colocación resultando costo efectivos y costo ahorradores en 50% de los casos sin embargo a largo plazo al evitar re-intervenciones por angina, infarto o reestenosis se posicionan como una alternativa costo-ahorradora 100% para el sistema de salud público independiente de la disposición a pagar del prestador de servicios. Más aun dado el hecho de que en nuestra población hay un gran porcentaje de co-morbilidad con factores asociados a reingreso como diabetes, hipertensión y tabaquismo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Git A. K, Senges J. The patient with acute myocardial infarction who does not receive reperfusion treatment. *Heart*. 2001; 86:243-5.
2. Base de datos sobre mortalidad general INEGI /SSA. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. Principales causas de mortalidad general 2004. Nacional.
3. Salam A, Suwaidi J, Holmes D. Drug-Eluting Coronary Stents. *Curr Probl Cardiol*. 2006;31:8-119.
4. Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C. Continued Benefit of coronary stenting versus ballon angioplasty, five year clinical follow up of Benestent-1 trial. *J Am Cardiol* 2001;37:1598-603.
5. Landau C, Lange RA, Hillis LD. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1994;330:981-93.
6. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1196;94:35-43.
7. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ. Pathology of acute and chronic coronary stenting in huimans. *Circulation* 1999;99:44-46.
8. Kornowski R, Hong MK, Tio FO. In stent restenosis contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:224-30.

9. Brasen JH, Kivela A, Roser K. Angiogenesis vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor-BB expresión iron depositon, and oxidation specific epitopes in stented human coronary arteries. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1720-6.
10. Kuroda N, Kobayashi Y, Nameki M. Intimal hyperplasia regression from 6 to 12 months after stenting. *Am J Cardiol* 2002;89:869-72
11. Faxon DP. Systemic drug therapy for restenosis: dejá vu all over again. *Circulation* 2001;22:629-47.
12. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the developments of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001;104:104:852-855.
13. Farb A, Heller PE, Shroff S. Pathological analysis of local dlivery of paclitaxel via polymer.coated stent. *Circulation* 2001;104:473-479.
14. Vander Hoeven B, Pires N, Warda H, Oemrawsingh P, Van Vlijmen B, Quax P, Schalij M, Van der Wall E, Jukema W. Drug-eluting stents:results, promises and problems. *Int J Cardiol.* 2005;99:9-17.
15. Sollot SJ, Cheng L, Pauly RR. Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. *J Clinic Invest* 1995;95:1869-1876.
16. Sousa JE, Costa MA, Abizaid. Lack of neointimal proliferation after implantation of Sirolimus.coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and tree dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192-195.

17. Sousa JE, Costa Ma, Farb A. Vascular healing 4 years after the implantation of sirolimus eluting stent in humans. An histopathological examination. *Circulation* 2004;110:5-6.
18. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE. A Randomized comparison of a Sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Eng J Med* 2002;346:1773-1780.
19. Moses JW, Leon MB, Popma JJ. Sirolimus eluting stent versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Eng J Med* 2003;346:1773-1780.
20. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M. The Canadian Study of the Sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long e novo lesions in small native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:110-115.
21. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH. Sirolimus eluting stents for treatment of patients with a long atherosclerotic lesions in small coronary arteries:double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-1099.
22. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT. Unrestricted utilization of sirolimus eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “real world”: the Rapamycin Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109:190-195.
23. Stone GW, Ellis SG, Cox DA. A polymer-based paclitaxel eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2004;350:221-31.

24. Lovich MA, Creel C, Hong K, Hwang XW, Edelman Er. Carrier proteins determine local pharmacokinetics and arterial distribution of paclitaxel. *J Pharm Sci.* 2001;90:1324-35.
25. Morice MC, Aubry P, Benveniste E, Bourdonnec C, Commeau P. The MUST trial: acute results and six-month clinical follow-up. *J Invasive Cardiol* 1198;10:457-63.
26. De Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J.*1998;19:1214-23.
27. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation long -term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2002;106:1610-13.
28. Smith. ACC/AHA/SCAI 2005. Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005:1-121.
29. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;(26):804-47.
30. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med.* 2001;344:117-24.
31. Regar E, Serruys PW, Bode C, et al. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study with the Sirolimus-Eluting Stent-Bx Velocity Ballon-Expandable Stent (RAVEL): Sirolimus-Eluting Stent-inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation.* 2002;106:1949-56.

32. Lemos P A, Serruys P W, Sousa E, et al. Drug-Eluting Stents. Cost versus Clinical Benefit. *Circulation*. 2003;107:3003-7.
33. Gunn J, Morton A C, Wales C, Newman C M H, Crossman, Crumberland D C. Drug eluting stents: maximizing benefit and minimizing cost. *Heart*. 2003;89:127-131.
34. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
35. Legrand V, Serruys PW, Unger F, A. Van Hout B, Vrolix M, Fransen G, Toftegaard T N, Kildeberg P P, Seabra G R, de Queiroz J, Marques dos Santos Neves J, Lindeboom W, Backx B; on behalf of the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus Bypass Surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation*. 2004;109:1114-1120.
36. Serruys P W, Lemos P A, Van Hout B A, on behalf of the ARTS II Steering Committee and Investigators. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the arterial revascularization therapies study part II (ARTS II). *Heart*. 2004;90:995-998.
37. Windecker S, Remondino A, Eberli F, Juni P, Lorenz R, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tuller D, Seiler C, Roffi M, Corti R. Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353:653-62.
38. Ávila Burgos L, Gutiérrez Zúñiga C, Hernández Peña, Santos Burgoa, Silva Aytaguer L. El costo social de la bronquitis crónica en la Ciudad de México: una experiencia piloto. *Salud Pública Méx*. 1996; 38:128-138.

39. Zhang Z, Weintraub W, Mahoney E, Spertus J, Booth J, Nugara F, Stables R, Vaccarino V. Relative Benefit of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Stent-Assisted Percutaneous Coronary Intervention for Angina Pectoris and Multivessel Coronary Disease in Women Versus Men (One-Year Results from the Stent or Surgery Trial). *Am J Cardiol.* 2004; 93:404-409.
40. Halpern MT, Lacey M, Clark MA, Velentin MA, Changing treatment patterns for coronary artery revascularization in Canada: the projected impact of drug eluting stents. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2004; 23:4.
41. Yock CA, Boothroyd DB, Owens DK, Garber AM. Cost-effectiveness of bypass surgery versus stenting in patients with multivessel coronary artery disease. *Am J Med.* 2003; 115:382-9.
42. Drummond M, Dphil M, Sculpher M. Common Methodological Flaws in Economic Evaluations. *Med Care.* 2005;43:11-5-11-14.
43. Ong. A, Deamen J, A. van Hout B, Lemos P, Bosh J, Van Domburg R, Serruys P. Cost-effectiveness of the unrestricted use of sirolimus-eluting stents vs. Bare metal stents at 1 and 2-year follow-up: results from the RESERCH Registry. *Eur Heart J.* 2006;27:2996-3003.
44. Ligthart S, Vlemmisx F, Dendukuri N, Brophy J. The cost-effectiveness of drug-eluting stents: a systematic review. *CMAJ.* 2007;176(2):199-205.
45. Greenberg H, Raymond S, Leeder S. Cardiovascular disease and global health: threat and opportunity. *Health Affairs.* 2005;24:31-41.
46. Gaziano T. Reducing the growing burden of cardiovascular disease in the developing world. *Health Affairs.* 2007;26(1):13-24.

47. Concato J, Horwitz R. Beyond randomised versus observational studies. *Lancet*. 2004;363(9422):1660-1661.
48. Concato J, Shah N, Horwitz R. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342: 1887-92.
49. Vandembroucke J. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 2004; 363(9422):1728-31.
50. Rosas M, Attie F. Enfermedades Cardiovasculares primera causa de Muerte en Adultos en México y el Mundo. *Arch cardiol mex* 2007; 77:91-93.
51. Gazlano t.Reducing the growing burden of cardiovascular disease in the developing world. *HEALTH AFFAIRS* 2007; 26(1):13-24.
52. Liu J. L, Maniadakis N, Gray A, Rayner M. The economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart* 2002; 88:597-603.
53. Le May M, Labinaz M, Sherrand H, Marquis J, Laramée O', Williams W, Beanlands R, Higginson L. Hospitalization costs of primary stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction. Cost Analysis of Canadian Stant Study. *Circulation*. 2003; 108: 2624-2630.
54. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network metaanalysis. *Lancet* 2007;370:937– 48.
55. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:989 –

57. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030–9.

58 Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, et al. Costeffectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet* 2007; 370:1552–9.
