

Costo-efectividad de los *stents* liberadores de fármacos *versus* *stents* convencionales en el manejo de la enfermedad coronaria. Revisión sistemática de la bibliografía

Cost-Effectiveness of Drug Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Coronary Heart Disease. A Systematic Literature Review

DIANA C. CARRILLO GÓMEZ¹, MARÍA C. ORTIZ SIERRA², MAGDA C. CEPEDA GIL³, CÉSAR A. GUEVARA CUELLAR⁴

Recibido: 26/03/2012
Aceptado: 20/04/2012

Dirección para separatas:

Diana Cristina Carrillo-Gómez,
MD, M. Sc.
Fundación Valle del Lili
Cali, Colombia
e-mail: diana_cristinac@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo

Realizar una revisión sistemática de la bibliografía para determinar si el tratamiento endovascular con *stent* liberador de fármacos (SLF) para enfermedad coronaria es costo-efectivo en comparación con el *stent* convencional (SC).

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de estudios de evaluación económica completa con perspectiva del sistema de salud que informaran relación costo/reducción de riesgo absoluto y costo/QALY sin límite de fecha ni de idioma en las bases de datos electrónicas Pubmed/Medline, Embase, CDRS, NCBI, HINARI, CRD, DARE, NHSEED, HTA, HSRPROJ y HSTAT.

Resultados

Se incluyeron 16 estudios (21.807 participantes). Se evaluó SLF con paclitaxel o sirolimus comparado con SC en cinco artículos (31,25%), 31,25% sólo *stent* con sirolimus, 25% sólo paclitaxel y 12,5% zotarolimus. La perspectiva de pago fue especificada en el 93,75% de los trabajos. La distribución de las características de los pacientes fue similar en todos los grupos y balanceada en los estudios observacionales. Seis de los 16 estudios concluyeron que el *stent* con medicación no era costo-efectivo en su población; sin embargo, en los subgrupos de mayor riesgo de reestenosis o enfermedad de múltiples vasos esta terapia se consideró como costo-efectiva.

Conclusiones

Los estudios son consistentes en la reducción de la frecuencia de revascularización con *stent* con fármacos en comparación con *stent* convencional sin influir en la mortalidad a 12 meses de seguimiento. La intervención fue costo-efectiva en los subgrupos con mayor riesgo de reestenosis o enfermedad de múltiples vasos.

REV ARGENT CARDIOL 2012;80:366-376. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i5.1024>

Palabras clave >

Stents - Costo-efectividad - Enfermedad coronaria - Infarto del miocardio - Revisión sistemática

Abreviaturas >

£	Libra	QALY	Quality Adjusted Life Year
¥	Yen	R\$	Real brasileño
€	Euro	RCEI	Razón de costo-efectividad incremental
C\$	Dólar canadiense	SC	<i>Stent</i> convencional
MACE	Eventos adversos cardiovasculares mayores	SLF	<i>Stent</i> liberador de fármacos
NT\$	Nuevo dólar taiwanés	US\$	Dólar

Fundación Valle del Lili, Convenio Universidad ICESI. Cali, Colombia

¹ Residente de Medicina Interna. Maestría en Epidemiología(C). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad ICESI, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

² Residente de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad CES. Medellín, Colombia. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

³ Médica. Maestría en Epidemiología. Unidad de Investigaciones Clínicas. Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia

⁴ Especialista en Medicina Familiar. Fundación Valle del Lili. Especialista en Gerencia Social. Maestría (C) Economía de la Salud y del Medicamento. Profesor tiempo completo Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad ICESI. Cali, Colombia

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de salud actuales se enfrentan al rápido desarrollo tecnológico cada vez más costoso con limitaciones presupuestarias que no permiten cubrir la demanda de dichos recursos. (1-3) En este contexto, la enfermedad coronaria ha presentado avances tanto en el conocimiento de sus mecanismos fisiopatológicos como en las modalidades de tratamiento médico e intervencionista. Esto ha permitido el paso de la cirugía cardiovascular abierta a tratamientos menos invasivos mediante terapia coronaria endovascular intervencionista. (4, 5)

Inicialmente se realizó dilatación del vaso enfermo con balón, pero debido a la incidencia de estenosis posangioplastia se desarrollaron intervenciones percutáneas coronarias con *stents* en las cuales se realizaba angioplastia con posterior implantación de *stent* convencional (SC). (4-6) Posteriormente estuvieron disponibles comercialmente *stents* liberadores de fármacos (SLF), los cuales liberan medicamentos a nivel local que antagonizan reacciones celulares en el segmento del vaso tratado, reduciendo así la tasa de reestenosis en comparación con los SC. (4, 5, 7) Desde ese momento, la demanda de SLF aumentó en forma exponencial, con mayores costos relacionados que impactaron en los sistemas de salud cada vez más carentes de recursos, aun en los mejores escenarios económicos. (5, 7)

Se han publicado evaluaciones económicas que han tratado de determinar la costo-efectividad (8) o costo-utilidad (8) del SLF comparado con el SC en pacientes electivos. Estos modelos han intentado determinar el costo por evento evitado o por año de vida ajustado por calidad ganado al comparar la diferencia de riesgo absoluto entre cada una de las alternativas con los costos generados por ellas. (8, 9) El objetivo de este estudio es recopilar de manera sistemática la evidencia disponible sobre la costo-efectividad de los SLF *versus* el SC (9) mediante una revisión de estudios de evaluación económica completa (10) en pacientes con enfermedad coronaria sintomática en términos de eventos adversos cardíacos mayores (MACE) durante el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía con el objetivo de determinar la costo-efectividad o costo-utilidad de los SLF *versus* el SC en el tratamiento endovascular de la enfermedad coronaria. (9) Se incluyeron estudios de evaluación económica completa (8, 10, 11) que compararon dos o más alternativas y que consideraron tanto costos como consecuencias en pacientes con enfermedad coronaria e intervención percutánea con SLF o SC. La información de efectividad o utilidad se obtuvo a partir de ensayos clínicos controlados (*piggy-back*), estudios observacionales o extrapolaciones de otros estudios donde se tuvo en cuenta la evaluación económica.

Las medidas de efectividad se expresaron como diferencia del riesgo absoluto de reestenosis, mortalidad, revascularización del vaso objetivo o MACE. En relación con los costos, se incluyeron estudios que hubiesen adoptado una perspectiva del sector salud utilizando para la valoración la moneda local. Asimismo, se incluyeron las razones de costo-efectividad incremental (RCEI) expresadas en costo por evento evitado o razones de costo-utilidad en costo por años de vida ganados ajustados por calidad (QALY, del inglés *Quality Adjusted Life Year*) para cada uno de los estudios. Se informan los análisis de sensibilidad de cada uno de los artículos.

Se realizó una búsqueda exhaustiva, objetiva y reproducible de trabajos originales en las bases de datos electrónicas Pubmed/Medline, Embase, CDRS, NCBI, HINARI, CRD, DARE, NHSEED, HTA, HSRPROJ, HSTAT, sin límite de fecha hasta el 08/11/2011 ni restricción de idioma o tipo de estudio. Se utilizaron términos de búsqueda "*cost-effectiveness analysis OR cost-benefit analysis*" que incluyeron análisis económicos completos de costo-efectividad o costo-utilidad y "*Drug Eluting Stent*" o "*Stent*" o "*stent*" para las intervenciones y comparaciones con SLF de cualquier tipo (sirolimus, paclitaxel, zotarolimus) o SC.

Los estudios se seleccionaron por resumen y se evaluó la calidad de los artículos mediante una lista de chequeo desarrollada por Drummond y sugerida por la Cochrane Collaboration para este tipo de estudios. (9) Se tomaron autor, año y sitio de publicación, tamaño de muestra, tipo de *stent*, precio de *stent*, diferencia de precio entre los *stents*, número promedio de *stents*, medida de evaluación de mejoría del estado de salud (efectividad), tiempo de seguimiento, diferencia del riesgo absoluto entre las alternativas, razón de costo-efectividad media e incremental o costo/QALY medio e incremental mediante un formato de recolección de datos generado en Microsoft Office Excel 2007.

Las medidas de efectividad se informaron como incidencias acumuladas y reducción del riesgo absoluto para reestenosis, mortalidad, revascularización del vaso objetivo o MACE. Las medidas de costo-efectividad o costo-utilidad presentaron como razones de costo-efectividad/costo-utilidad incremental. Se describieron los modelos de decisión utilizados en cada estudio, así como los análisis de sensibilidad. Se establecieron los umbrales en los cuales los autores consideraron que dichas alternativas eran costo-efectivas. No se consideró realizar metaanálisis debido a la heterogeneidad entre estudios experimentales, observacionales, características de la población incluida y valoración del costo mediante la moneda local de cada país.

RESULTADOS

Se obtuvieron 537 trabajos, de los que se descartaron por título, resumen o revisión del contenido 489 artículos. Se excluyeron 21 trabajos repetidos, cinco estudios por no ser análisis económicos completos, uno por falta

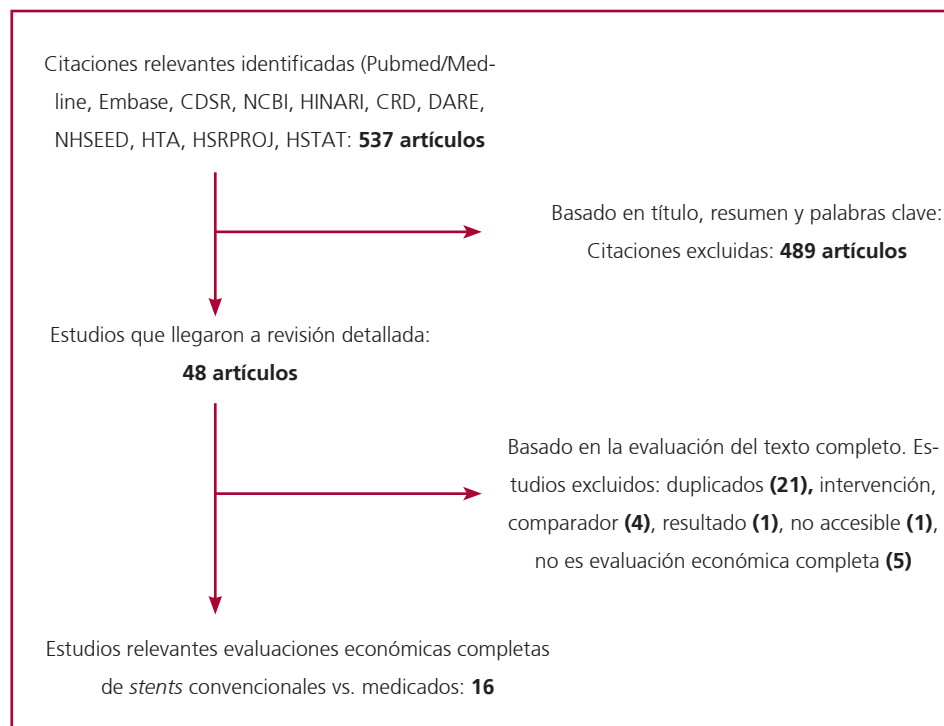


Fig. 1. Flujograma de estudios.

de accesibilidad luego de escribirle al autor, (12) cuatro debido a que la alternativa incluía cirugía y uno que comparó procedimiento electivo *versus* no electivo. Quedaron 16 artículos para revisión crítica con los criterios de calidad establecidos por Drummond. (10) En la Figura 1 se muestra el flujograma de selección de estudios.

Características de los estudios y alternativas

Seis estudios (37,5%) obtuvieron los datos de efectividad y utilidad durante el curso de ensayos clínicos, (13-18) tres (18,75%) utilizaron extrapolaciones de las medidas de efectividad de ensayos clínicos de otras poblaciones, (19-21) cinco estudios comunicaron datos de estudios prospectivos (31,25%) (22-26) y dos (12,5%) de estudios retrospectivos. (27, 28) Los tamaños de las muestras fueron variables debido probablemente a que las cohortes se trataron de recolecciones sistemáticas de individuos sometidos a intervenciones percutáneas coronarias en una población (24, 26) y para el caso de los ensayos clínicos, el objetivo principal del estudio fue de eficacia de la intervención SLF *versus* SC (13-18) (Tabla 1).

La perspectiva de pago fue explícita en 15 artículos (93,75%). Se adoptó la perspectiva del pagador en diez artículos (66,6%), dos como una perspectiva social (13,3%) y tres estudios (20%) adoptaron una perspectiva desde el prestador. Se evaluó SLF con paclitaxel o sirolimus comparado con SC en cinco de los artículos (31,25%), (18, 23, 24, 26, 28) sólo *stents* medicados con sirolimus en cinco estudios (31,25%), (13, 14, 21, 22,

27) sólo paclitaxel en cuatro estudios (25%) (15, 19, 20, 25) y con zotarolimus en dos estudios (12,5%). (16, 17) Doce estudios (75%) no establecieron el tipo de SC, dos (12,5%) utilizaron *stent* Driver® (16, 17) y Liberté®, (18, 25) respectivamente, (23) y un estudio (6,25%) incluyó Vision®. Sólo un estudio describió la longitud del *stent* disponible. (14)

Características de la población

Las características generales de la población no se describieron en cuatro estudios; sin embargo, se pudieron obtener de los ensayos clínicos originales de donde se extrajo la medida de efectividad. (19-21, 26) La distribución de edad, diabetes, infarto y revascularización previa fueron similares en los ensayos clínicos debido a la aleatorización y balanceados en la mayoría de los casos de los estudios de cohorte y retrospectivos (Tabla 2). El promedio de edad de la población osciló entre los 60 y los 70 años para todos los grupos, el porcentaje de diabetes varió entre 16-60% en el grupo de SLF y 5-33% en SC, el antecedente de infarto estuvo presente en el 24-48% de los pacientes con SLF y en el 24-42% con SC. Asimismo, el tener una revascularización previa, ya sea percutánea o abierta, estuvo presente en el 8-45% de la población de los estudios que lo comunicaron para SLF y en el 8-24% para SC. (22-25, 27)

Medidas de efectividad

Trece estudios determinaron las medidas de efectividad mediante la disminución de reestenosis o revascularización evitada. (13-16, 19-22, 24-28) Tres utilizaron

Tabla 1. Artículos incluidos en revisión sistemática por tipo de estudio, tamaño de muestra y tipo de *stent* evaluado

Estudio	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	N <i>stent</i> medicado	N <i>stent</i> convencional	Tipo <i>stent</i> medicado	<i>Stent</i> convencional
Cohen, et al; 2004	ECC	1.055	533	522	Sirolimus	SC (nd)
Ong, et al; 2006	CH	958	508	450	Sirolimus	SC (nd)
Rinfret, et al; 2006	ECC	100	50	50	Sirolimus, 8-18 mm	SC (nd)
Bakhai, et al; 2006	ECC	1.314	662	652	Paclitaxel	SC (nd)
Russell, et al; 2006	ECC ex	-	-	-	Paclitaxel	SC (nd)
Ekman, et al; 2006	ECC ex	-	-	-	Paclitaxel	SC (nd)
Brunner, et al; 2007	CH	826	545	281	Sirolimus	SC Vision
Polanczyk, et al; 2007	ECC ex	-	-	-	Sirolimus	SC (nd)
Eisenstein, et al; 2009	ECC	1.167	583	584	Endeavor	SC (Driver)
Sugimoto, et al; 2009	Re	50	25	25	Sirolimus	SC (nd)
Goeree, et al; 2009	CH	13.353	5.106	8.247	Cypher Sirolimus Paclitaxel	SC (nd)
Neyt, et al; 2010	CH	12.287	1.435	10.852	Sirolimus, paclitaxel	SC (nd)
Ferreira, et al; 2010	CH	217	130	87	Paclitaxel	SC (Liberté)
Remak, et al; 2010	ECC	1.197	598	599	Endeavor	SC (Driver)
Varani, et al; 2010	ECC	1.190	596	594	Sirolimus-Paclitaxel	SC (Liberté, Boston Scientific o Chromium cobalt alloy)
Hung, et al; 2011	Re	380	186	194	Sirolimus, paclitaxel	SC (nd)

ECC: Ensayo clínico controlado. CH: Cohorte. Re: Retrospectivo. ECC ex: Extrapolación de ensayo clínico controlado. SC: *Stent* convencional. nd: No disponible.

Tabla 2. Distribución de características sociodemográficas por estudio y tipo de *stent*

Estudio	Edad (años)		Diabetes (%)		Infarto previo (%)		Revascularización previa (%)	
	SC	SLF	SC	SLF	SC	SLF	SC	SLF
Cohen, et al; 2004	62 ± 11	62 ± 11	25	28	28,2	32,9	ND	ND
Ong, et al; 2006	61 ± 11	61 ± 11	18	15	30	40	9	8
Rinfret, et al; 2006	60 ± 11 (42-79)	61 ± 9 (43-77)	24	24	48	42	ND	ND
Bakhai, et al; 2006	63 ± 11	62 ± 11	23	25	30,5	29,0	ND	ND
Russell, et al; 2006	63 ± 11	62 ± 11	23	25	30,5	29,0	ND	ND
Ekman, et al; 2006	63 ± 11	62 ± 11	23	25	30,5	29,0	ND	ND
Brunner, et al; 2007	64 ± 11	64 ± 11	17	22	28	27	13	12
Polanczyk, et al; 2007	62 ± 11	62 ± 11	25	28	28,2	32,9	ND	ND
Eisenstein, et al; 2009	62 (54,70)	63 (55,70)	18	22	39,7	41,5	ND	ND
Sugimoto, et al; 2009	66 ± 12	66 ± 9	16	32	24	24	8	8
Goeree, et al; 2009	62,3 ± 11,5	62,3 ± 11,7	33	33	40,8	42,3	8,5	9
Neyt, et al; 2010	NR	NR	59,9	5	NR	NR	ND	ND
Ferreira, et al; 2010	64,1 (48-85)	65,2 (43-90)	45	18	26,4	39,2	45	24
Remak, et al; 2010	61,6 ± 10,5	61,9 ± 10,5	18	22	40	42	ND	ND
Varani, et al; 2010	64,1 ± 10,5	70,7 ± 10,5	43	22	22	28,5	ND	ND
Hung, et al; 2011	64 ± 11	64 ± 11	38	30	NR	NR	ND	ND

SC: *Stent* convencional. SLF: *Stent* liberador de fármaco. NR: No refiere. ND: No disponible.

Tabla 3. Porcentaje de eventos adversos cardíacos mayores por estudio, tipo de *stent* y tiempo de seguimiento

Estudio	N° <i>stents</i> por lesión		Mortalidad		IAM		Repetir revascularización (%)		Reducción riesgo absoluto (%)	Tiempo de seguimiento (meses)
	SC	SLF	SC	SLF	SC	SLF	SC	SLF		
Cohen, et al; 2004	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,8	1,1	0,8	0,8	1,9	13,3	28,4	15,1	12
Ong, et al; 2006	2,0 ± 1	1,8 ± 0,9	NR	NR	NR	NR	3,65	10,4	6,77	12 24
Rinfret, et al; 2006	1,05 ± 0,7	1,05 ± 0,6	0	0	4	4	4	22	18	12
Bakhai, et al; 2006	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,8	0	0,3	2,4	2,1	6,6	16,6	10	12
Russell, et al; 2006	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4,5 5,6	15,9 18,3	11,4 12,7	12 24
Ekman, et al; 2006	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4,4 5,6	15,10 17,4	10,7 11,8	17,4 24
Brunner, et al; 2007	1,9 ± 1,1	1,9 ± 1,0	0,185	0,206	-	-	-	-	0,021	18
Polanczyk, et al; 2007	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7,3	21,2	14	12
Eisenstein, et al; 2009	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	5,0	5,2	3,2	4,4	10,4	21,5	11,1	48
Sugimoto, et al; 2009	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0	0	0	0	4	20	16	12
Goeree, et al; 2009	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	NR	NR	NR	NR	7,4	10,7	3,3	24
Neyt, et al; 2010	1,09	1,05	NR	NR	NR	NR	(S) 7,8 (P) 10,1	(S) 23,6 (P) 20	15,2 9,9	48
Ferreira, et al; 2010	NR	NR	0,75	1,2	NR	NR	2,3	10,3	7,7	26
Remak, et al; 2010	1,12	1,11	1,2	0,5	2,7	3,9	5,6	12,5	6,9	48
Varani, et al; 2010	2,7 ± 0,9	1,8 ± 0,9	2,8	5,2	4,4* 3,1**	5,2* 2,1**	12,4	14,8	5,7	24
Hung, et al; 2011	1,6	1,29	NR	NR	1	1	12	22	10	24

Mediana (rango). NR: No refiere. SC: *Stent* convencional. SLF: *Stent* liberador de fármaco. (S) Sirolimus vs. SC, (P) Paclitaxel vs. SC.

* Infarto agudo de miocardio con ST elevado.

** Infarto agudo de miocardio sin ST elevado.

medidas combinadas como MACE (17, 18, 23) o revascularización más infarto. (16, 18) Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las incidencias de revascularización de la lesión objetivo en todos los estudios, que variaron desde el 3,3% (24) hasta el 18% (14) para las incidencias acumuladas. Dos estudios refirieron diferencias en tasas de incidencia como eventos por paciente (0,021) (23) y eventos por 100 personas-año (11,1), (16) respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad ni reinfarcto entre las dos alternativas a lo largo de los estudios que lo comunicaron. (14-17, 22, 23, 25, 27, 28) El período de seguimiento fue de 12 meses en el 31,5% de los trabajos, (13-15, 21, 27) de 18 meses en el 6,25%, (23) de 24 meses en el 43,75% (18-20, 22, 24, 25, 28) y de 48 meses en el 18,75% (16, 17, 26) (Tabla 3).

Análisis de costos

Los estudios incluidos evaluaron SLF *versus* SC. Dos estudios evaluaron además la alternativa mixta (SLF y SC) (18, 21) y todos encontraron una diferencia de costos positiva, indicando que al final del tiempo de seguimiento de cada uno de los estudios la alternativa con SLF fue más costosa que con SC (Tabla 4).

Se utilizaron análisis de sensibilidad de acuerdo con presencia de lesión larga, (13, 15, 24) diámetro del vaso, (13, 15) presencia de diabetes, (13, 15, 23, 24, 26) tiempo de tratamiento con clopidogrel, (13, 17, 19, 26) disponibilidad de *stents* más largos, (13, 14, 17) precio del *stent* convencional o medicado, (14, 17, 21, 24) probabilidades de reestenosis mayores o menores, (21, 27) grupos de alto y bajo riesgo (18, 20, 23) (Tabla 5). La valoración de los costos fue en euros (€) en seis estudios (37,5%), (18-20, 22, 23, 26) en dólares (US\$) en tres, (13, 15, 16) en dólares canadienses (C\$) en dos, (14, 24) en real brasileño (R\$) en dos, (21, 25) yen (¥) en uno, (27) libras (£) en uno (17) y nuevos dólares taiwaneses (NT\$) en uno. (28) Cuatro estudios (25%) no realizaron análisis de sensibilidad (véase Tabla 5). (16, 22, 25, 28)

Medidas de costo-efectividad y de costo-utilidad

Quince estudios (93,75%) determinaron la razón costo-efectividad y ocho (50%) incluyeron además análisis de costo-utilidad. (13, 15, 17, 20, 21, 23, 24, 26) Cuatro no determinaron el umbral de costo-efectividad utilizado para analizar los resultados (16, 24, 26, 27) y un estudio no comunicó resultados de razones de costo-efectividad

Tabla 4. Tipo de análisis económico, costos de *stent* medicado y convencional, diferencia de costos durante el seguimiento y análisis de sensibilidad de acuerdo con unidad de medida de costo y estudio

Estudio	Tipo modelo	Precio SLF analítico	Precio SC	Diferencia precio	Diferencia de costos	Análisis sensibilidad	Moneda
Cohen, et al; 2004	ND	2.900	900	2.000	NR	Longitud <i>stent</i> , costo SLF, uso SLF en reestenosis	Dólar
Ong, et al; 2006	ND, SLF vs. pre-SLF SC	1.929	692	1.237	1.968	NR	Euro
Rinfret, et al; 2006	ND, SLF vs. SC	2.700	700	2.000	-	Longitud de <i>stent</i> , uso SLF en reestenosis,	Dólar canadiense
Bakhai, et al; 2006	SLF vs. SC	2.700	800	1.900	572 (346-1.478)	Sólo seguimiento clínico, longitud lesión y tamaño del vaso	Dólar
Russell, et al; 2006	Decisión analítica, SLF vs. SC	NR	NR	NR	178	Tiempo de tratamiento	Euro
Ekman, et al, 2006	Decisión analítica, cirugía vs. SLF y SC	NR	NR	1.051	585	Tiempo de clopidogrel, uso de <i>stents</i> promedio, frecuencia reestenosis, tiempo espera intervención	Euro
Brunner, et al; 2007	ND, SLF vs. SC	2.275 1.935	1.260	1.015 674	1.358	Subgrupo pacientes, uso <i>off-label</i> , edad	Euro
Polanczyk, et al; 2007	Decisión analítica PCI SC, SLF, SLF después SC, Markov	10.320	2.707 4.527	7.613 5.793	3.816 6.619	Salud pública y plan suplementario, uso de SLF o SC en reestenosis	Real brasileño
Eisenstein, et al; 2009	ND, Zotarolimus vs. SC	2.100	900	1.200	294 (-1.185 a 1.772)	NR	Dólar
Sugimoto, et al; 2009	ND, SLF vs. pre-SLF SC	378.000	258.000	120.000	15.841	NR	Yen
Goeree, et al; 2009	Decisión analítica CE, CU	1.899	600	1.299	1.148-2.534	Diferentes precios del <i>stent</i>	Dólar canadiense
Neyt, et al; 2010	Decisión analítica, SLF vs. SC	2.500	1.000	1.500	663-850	Por gravedad lesión y presencia de diabetes	Euro
Ferreira, et al; 2010	Decisión analítica PCI SC vs. SLF	-	-	-	7.238,16	NR	Real brasileño
Remak, et al; 2010	Markov, Endeavor vs. Driver	799,79	294,92	504,87	103	Numero de <i>stents</i> , tiempo clopidogrel, porcentaje de IAM mortales	Libra
Varani, et al; 2010	SLF vs. SC vs. Combinado	1.450-1.800	400-600	1.050-1.200	2.883; 3.234	Pacientes de riesgo bajo, riesgo alto	Euro
Hung, et al; 2011	ND, SLF vs. SC	242.248	177.871	64.377	43.548	NR	Nuevo dólar taiwanés

SC: *Stent* convencional. SLF: *Stent* liberador de fármaco. ND: No disponible. NR: No refiere. PCI: Intervención percutánea coronaria. CE: Costo-efectividad. CU: Costo-utilidad. IAM: Infarto agudo de miocardio.

incremental (RCEI) debido a que no hubo diferencias de costos al final del seguimiento. (16) Cohen y colaboradores (13) informaron una RCEI de US\$1.650 por revascularización evitada y US\$27.540 por QALY ganado, concluyendo que la alternativa fue costo-efectiva y costo-útil. Ong y colaboradores (22) informaron una RCEI de €20.373 y €22.267 por revascularización evitada a uno y a dos años, respectivamente, la cual no fue costo-efectiva a un umbral de €10.000 por evento evitado. Rinfret y colaboradores (14) encontraron una RCEI de US\$11.275 por revascularización evitada, lo que indicó que el SLF fue costo-efectivo en este estudio. Bakhai y colaboradores (15) establecieron que el SLF fue costo-efectivo y útil con una RCEI de US\$4.678 y US\$47.798 por revascularización evitada y QALY ganado. Russell y colaboradores (19) determinaron que

la costo-efectividad incremental a uno y a dos años fue de €1.568 y €811 por evento evitado, respectivamente, con un umbral de €7.700, indicando que el SLF fue costo-efectivo en la población española. Ekman y colaboradores (20) calcularon la RCEI con resultados de €46.801 y €35.607 para costo-efectividad, de €257.486 y €197.827 para costo-utilidad a uno y a dos años, respectivamente. En este estudio, el uso de SLF no fue costo-efectivo ni costo-útil a umbrales de €5.687 por revascularización evitada y de €70.000 por QALY ganado. Brunner y colaboradores (23) señalaron que el SLF no fue costo-efectivo ni costo-útil a umbrales de €10.000 por MACE evitado o €40.000 por QALY ganado; informaron una RCEI de €64.732 por MACE evitado y de €40.467 por QALY ganado. Polanczyk y colaboradores (21) comunicaron una RCEI de R\$27.403

Tabla 5. Análisis de subgrupos y sensibilidad, razón de costo-efectividad incremental informada y resultado por estudio

Estudio	Análisis de subgrupos y sensibilidad	RCEI	Umbral Costo-efectividad/ Costo-utilidad
Cohen, et al; 2004	<i>Stents</i> más largos, 1,3 <i>stents</i> por lesión	US\$727/RRA US\$16.957/QALY	US\$10.000/RRA, US\$50.000/QALY
	<i>Stents</i> más largos sin diferencia en duración tratamiento clopidogrel	Dominante/RRA Dominante/QALY	
	Diabéticos	US\$2.376/RRA	
	No diabéticos	US\$1.973/RRA	
	Lesiones menores 15 mm	US\$4.265/RRA	
	Lesiones 15-20 mm	US\$4.459/RRA	
	Vaso de referencia menor 2,5 mm	Dominante	
	Vaso 2,5-3,0 mm	US\$1.345/RRA	
	Vaso mayor de 3 mm	US\$6.206/QALY	
	Rinfret, et al; 2006	1,2 <i>stents</i> /lesión	C\$7.941/RRA
SES a C\$2.200 y BMS a C\$650		C\$4.941/RRA	C\$12.500
SES a > C\$3.400 y BMS a C\$750		> C\$12.500/RRA	
SES para reestenosis <i>intrastent</i>		C\$5.918/RRA	
Bakhai, et al; 2006	Diabéticos	Dominante	< US\$50.000/QALY,
	No diabéticos	US\$9.387/RRA	< US\$10.000/RRA
	Lesión en descendente anterior	US\$2.764/RRA	
	Lesión no descendente anterior	US\$8.746/RRA	
	Diámetro vaso menor de 2,5 mm	Dominante	
	Diámetro vaso 2,5-3 mm	US\$5.089/RRA	
	Diámetro mayor o igual a 3	US\$25.571/RRA	
	Longitud menor o igual a 20	US\$6.700/RRA	
Ekman, et al; 2006	Grupo de alto riesgo, seguimiento 1 año	€41.791/QALY €8.338/RRA	€70.000/QALY €5.687/RRA
	Grupo alto riesgo, seguimiento 2 años	Dominante	
Brunner, et al; 2007	Menores de 65 años de riesgo bajo	€163.243/QALY	€10.000/RRA
	Menores de 65 años de riesgo alto	€17.742/QALY	€40.000/QALY
	Lesión en 1 o dos vasos en riesgo bajo	€269.268/MACE €72.946/QALY	
	Lesión 1 o dos vasos en riesgo alto	€11.333/MACE €5.641/QALY	
	Enfermedad de tres vasos riesgo alto	Dominante	
	No diabetes en riesgo bajo	€69.553/MACE €51.690/QALY	
	No diabetes en riesgo alto	€10.504/MACE €6.733/QALY	
	Un segmento en riesgo bajo	€146.187/QALY	
	Un segmento en riesgo alto	Dominante	
	Uso <i>off-label</i> en riesgo bajo	€224.591/QALY	
	Uso <i>off-label</i> en riesgo alto	€375.927	
	Uso <i>on-label</i> en riesgo bajo	Dominante	
Uso <i>on-label</i> en riesgo alto	Ahorro de costo sin efecto en QALY		
Polanczyk, et al; 2007	Perspectiva no pública	R\$27.403	US\$50.000/QALY

Tabla 5. Continuación

Estudio	Análisis de subgrupos y sensibilidad	RCEI	Umbral Costo-efectividad/ Costo-utilidad
	Sistema de salud pública	R\$47.529	US\$10.000/RRA
	40% mayor incidencia reestenosis	< R\$15.000	
	20% menor incidencia de reestenosis que la esperada	> R\$50.000	
	Stent medicado menos de \$6.600	Estrategia dominante	
	Stent medicado entre 6.600-8.000	< R\$10.000	
	Stent medicado 8.000-9.400	Entre R\$10.000-20.000	
	Costo manejo reestenosis menor 10.000	Mayor de R\$20.000	
	Costo manejo reestenosis 10.000-19.000	R\$10.000-20.000	
	Costo manejo reestenosis mayor 19.000	Menor de R\$10.000	
Remak, et al; 2010	Datos clínicos sólo Endeavor II	US\$5.716/QALY	US\$20.000-30.000
	1,4 stents por lesión	US\$12.005/QALY	
	12 meses clopidogrel en medicado y 3 meses convencional	US\$15.641/QALY	
	Desenlaces extendidos a 5 años	US\$1.607/QALY	
	Precio DES = BMS + 300	DES domina	
	Precio DES 529, BMS 131	DES domina	
Varani, et al; 2010	Riesgo bajo de revascularización a 1 año	€87.539/RRA	€20.000
	Riesgo bajo de revascularización a 2 años	€25.048/RRA	
	Riesgo alto de revascularización 1 año	€10.194/RRA	
	Riesgo alto de revascularización 2 años	€11.247/RRA	

RRA: Reducción del riesgo absoluto. QALY: *Quality adjusted life year*.

por reestenosis evitada y R\$49.464 y R\$356.354 por QALY ganado, bajo las perspectivas del régimen de salud privado y el sistema de salud unificado, respectivamente, estableciendo que la alternativa no fue costo-efectiva pero costo-útil en algunos subgrupos. Eisenstein y colaboradores (16) no informaron resultado de costo-efectividad incremental; sin embargo, concluyeron que hubo menor revascularización del vaso objetivo sin diferencias de costos durante el seguimiento. Sugimoto y colaboradores (27) determinaron que la alternativa fue costo-efectiva sin estar explícitos la RCEI o el umbral de costo-efectividad. Goeree y colaboradores (24) documentaron una RCEI de C\$52.585 por revascularización evitada y C\$1.569.875 por QALY ganado, determinando que el uso de SLF no fue costo-efectivo. Neyt y colaboradores (26) establecieron una RCEI de €3.580-13.182 por revascularización evitada y €268.375-970.400 por QALY ganado, determinando que la alternativa puede ser costo-efectiva en subgrupos seleccionados. Ferreira y colaboradores (25) refirieron R\$90.476,97 por reestenosis evitada, no costo-efectiva a un umbral de R\$47.532 por evento evitado. Remak y colaboradores (17) determinaron una RCEI de £3.757 por MACE evitado, costo-efectiva a un umbral de US\$20.000-30.000. Varani y colaboradores (18) indicaron que el *stent* medicado no fue costo-efectivo a un

umbral de €20.000 por MACE evitado, con una RCEI de €28.669 por MACE evitado. Hung y colaboradores (28) determinaron una RCEI de NT\$546.444 por revascularización evitada, no costo-efectiva a un umbral de NT\$10.000 por evento evitado. Con los umbrales utilizados se concluyó, de acuerdo con el caso-base, que la alternativa con SLF fue costo-efectiva en el 40% de los estudios y costo-útil en el 50% de los estudios que la incluyeron (Tabla 6).

Asimismo, en los análisis de sensibilidad los resultados se mantuvieron en el caso donde la alternativa fue costo-efectiva y en los que informaron en su medida principal como no costo-efectiva encontraron que en los subgrupos de alto riesgo o con compromiso de tres vasos que el uso de SLF fue costo-útil (18, 20, 23) (véase Tabla 5). Polanczyk y colaboradores (21) establecieron en los análisis de sensibilidad que el SLF fue costo-efectivo cuando el costo del *stent* disminuyó por debajo de R\$9.400 y el costo del manejo de la reestenosis era mayor de R\$10.000.

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios son consistentes en determinar que no hay diferencias en mortalidad y reinfarto durante el seguimiento en pacientes con enfermedad

Tabla 6. Tipo de análisis económico, tasa de descuento, medida de resultado utilizada, razón de costo-efectividad incremental y costo-utilidad incremental por tipo de estudio y umbral de costo-efectividad utilizado

Estudio	Tipo de análisis	Descuento mejoría	Tipo medida de resultado	RCEI de salud	QALY	Umbral costo-efectividad
Cohen, et al; 2004	CE, CU	ND	Revascularización evitada	US\$1.650	US\$27.540	US\$10.000/ RRA, US\$50.000/QALY
Ong, et al; 2006	CE	ND	Revascularización evitada	€29.373 1 año	€22.267 2 años	NC €10.000
Rinfret, et al; 2006	CE	Ninguno	Revascularización evitada	C\$11.275	NC	C\$10.000 o 12.500
Bakhai, et al; 2006	CE, CU	ND	Revascularización evitada	US\$4.678	US\$47.798	< US\$50.000 QALY, < US\$10.000/RRA
Russell, et al; 2006	CE	ND	Revascularización evitada	€1.568 1 año €811 2 años	NC	€7.700
Ekman, et al; 2006	CE, CU	ND	Revascularización evitada	€46.801 1 año €197.827 2 años	€35.607 2 años €70.000/QALY	€257.486 1 año €5.687/RRA
Brunner, et al; 2007	CE, CU	Ninguno	MACE evitado	€64.732	€40.467	€10.000/RRA €40.000/QALY
Polanczyk, et al; 2007	CE, CU	3%	Reestenosis evitada	R\$27.403	R\$49.464, 356.354	US\$50.000/QALY, US\$10.000/RRA
Eisenstein, et al; 2009	CE	3%	Revascularización evitada	NR	NC	-
Sugimoto, et al; 2009	CE	Ninguno	Revascularización evitada	¥99.006,25*	NC	No establecido.
Goeree, et al; 2009	CE, CU	5%	Revascularización evitada	C\$52585	C\$1.569.875	No establecido
Neyt, et al; 2010	CE, CU	Ninguno	Revascularización evitada	€3.580-13.182	€268.375 - 970.400	No establecido
Ferreira, et al; 2010	CE	Ninguno	Reestenosis evitada	R\$90.476,97	NC	US\$10.000 o R\$47.532
Remak, et al; 2010	CU	3,5%	MACE evitado	NC	£3.757	US\$20.000-30.000
Varani, et al; 2010	CE	Ninguno	MACE evitado	€28.669	NC	€20.000
Hung, et al; 2011	CE	ND	Revascularización evitada	NT\$546.444 (US\$16.813)	NC	< US\$10.000

RCEI: Razón de costo-efectividad incremental. QALY: *Quality adjusted life year*. CE: Costo-efectividad. CU: Costo-utilidad. NR: No referido. ND: No disponible. RRA: Reducción del riesgo absoluto. MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores.

coronaria manejados con SLF *versus* SC. Sin embargo, en el grupo de SLF hay una incidencia menor de reestenosis, de revascularización de la lesión objetivo o de MACE, estas últimas utilizadas para los cálculos de medida de costo-efectividad y costo-utilidad a lo largo de los estudios. La evidencia sugiere que el uso de *stent* medicado es una alternativa costo-efectiva y costo-útil en los subgrupos de riesgo más alto de reestenosis con lesiones críticas o enfermedad multivaso. Sin embargo, se deben tener en cuenta las características de las poblaciones incluidas, las cuales, aunque son aparentemente similares, pueden variar en estilos de vida, alimentación y actividad física, lo que pudo influir en el desenlace. Además, los estudios económicos derivados de ensayos clínicos pudieron encontrar una incidencia menor de eventos debido a que estos pacientes fueron seguidos durante el tiempo del estudio, lo que hace más probable una mayor adherencia al manejo médico y a las medidas generales, contrario a los escenarios de la vida real observados en los análisis de cohortes

realizados. Asimismo, los criterios de inclusión más restrictivos para el caso de los ensayos clínicos limita el espectro de gravedad de la enfermedad que puede influir en las medidas de resultado evaluadas.

Una de las principales limitaciones del resumen de la información se derivó de la importante heterogeneidad en la determinación de los costos dadas por los autores. Por una parte, debido a que se utilizó la valoración de la moneda local de cada uno de los países para determinar los costos de los *stents* y, por otro, el costo del SLF o SC puede diferir en precio entre la institución privada o pública que adquiere el producto a un precio mayor comparado con el sistema de salud, teniendo en cuenta que los precios de las casas farmacéuticas disminuyen con la mayor adquisición. Además, la producción extranjera en el país en el que se evaluó el costo del *stent* es mucho mayor en comparación con la casa productora local.

La principal fortaleza de este estudio es que consideró las múltiples fuentes de evidencia para la pregunta

de investigación, que permitió comparar los diferentes resultados observados en distintos escenarios. Sin embargo, esta heterogeneidad también limita la capacidad de este estudio para obtener medidas resumidas sobre los desenlaces evaluados.

En conclusión, se observa que la intervención con *stent* liberador de fármacos es una medida costo-efectiva y costo-útil en los grupos de mayor riesgo alto de reestenosis. Sin embargo, hay que tener en cuenta los estudios observacionales que comunicaron que el SLF no es costo-efectivo. Esto pudo deberse, por una parte, a que en el escenario de la vida real las condiciones del paciente, estilos de vida y adherencia al tratamiento farmacológico pudieron influir en la incidencia de revascularización respecto de los escenarios supervisados en los ensayos clínicos o, por otra parte, al tamaño de muestra pequeño para encontrar una diferencia estadísticamente significativa en una enfermedad relativamente prevalente en la población. Asimismo, la disponibilidad de SC cada vez mejores comparados con los iniciales que tenían mayor tasa de reestenosis, como también los avances en el manejo farmacológico de la enfermedad coronaria, pudieron influir en el hecho de que no se encontraran diferencias significativas. Por lo anterior, se considera necesario realizar más estudios que comparen las dos alternativas dentro del escenario actual, que incluye manejos farmacológicos con metas más agresivas, lo cual puede disminuir la incidencia de MACE en la población.

ABSTRACT

Cost-Effectiveness of Drug Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Coronary Heart Disease. A Systematic Literature Review

Objective

The purpose of this study was to perform a systematic literature review to determine whether coronary disease endovascular therapy with drug eluting stents (DES) compared with bare metal stents (BMS) is cost-effective.

Methods

A systematic review was performed in Pubmed/Medline, Embase, CDRS, NCBI, Hinari, CRD, DARE, NHSEED, HTA, HSRPROJ, HSTAT electronic databases to identify full economic evaluation studies with health care perspective reporting the relationship between cost/absolute risk reduction and cost/QALY, without date or language limitations.

Results

Sixteen studies were included (21807 participants). Paclitaxel or sirolimus DES compared with BMS were evaluated in five studies (31.25%), 31.25% assessed only sirolimus eluting stents, 25% only paclitaxel eluting stents and 12.5% zotarolimus eluting stents. Health care payment perspective was explicit in 93.75% of the studies. The distribution of patient characteristics was similar in all groups and balanced in observational studies. Six of the 16 studies concluded that DES were not cost-effective in their population, but that in

subgroups at greater risk of restenosis or with multiple vessel disease the therapy was cost-effective.

Conclusions

The studies were consistent in the reduction of target vessel revascularization frequency with DES compared to BMS without affecting mortality at 12 month follow-up. The intervention was cost-effective in studies at greater risk of restenosis or with multiple vessel disease.

Key words > Stents - Cost-benefit analysis - Coronary disease - Myocardial infarction - Systematic review

BIBLIOGRAFÍA

1. Aponte J, Eslava-Schmalbach J, Díaz-Rojas J, Gaitán-Duarte H. Interpreting cost-effectiveness analysis studies in gynecology. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2011;62:177-87.
2. Laxminarayan R, Chow J, Shahid-Salles S. La costo-efectividad de las intervenciones: repaso general de las ideas más importantes. En: Press OU, editor. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2.a ed. 2006. p. 40-105.
3. O'Brien B. Principles of Economic Evaluation for Health Care Programmes. *J Rheumatol* 1995;22:1399-402.
4. Neyt M, Van Brabant H, Devriese S, Mahieu J, De Ridder A, De Graeve D, et al. Drug Eluting Stents in Belgium: Health Technology Assessment. *Health Technology Assessment* 2007.
5. O'Neill WW, Leon MB. Drug-eluting stents: costs versus clinical benefit. *Circulation* 2003;107:3008-11. <http://doi.org/cc6zdb>
6. Vlaar PJ, de Smet BJ, Zijlstra F. DES or BMS in acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 2007;28:2693-4. <http://doi.org/csskmw>
7. Lemos PA, Serruys PW, Sousa JE. Drug-eluting stents. cost versus clinical benefit. *Circulation* 2003;107:3003-7. <http://doi.org/fvsg5m>
8. Robinson R. Economic Evaluation and Health Care. What does it mean? *BMJ* 1993;307:670-3. <http://doi.org/dstvk2>
9. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd; 2008. <http://doi.org/ftzjrjz>
10. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996;313(7052):275-83. <http://doi.org/br82dq>
11. Cunningham S. Current Products and Practice. An Introduction to Economic Evaluation of Health Care. *Current Products and Practice* 2001;28:246-50.
12. Hwang SE, Chen KG, Yin WH, Tsai WH, Yeh MY. Cost-effectiveness analyses of drug-eluting versus bare-metal stents. *Journal of Internal Medicine of Taiwan* 2010;21:258-69.
13. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, et al. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses - Results from the sirolimus-eluting balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions (SIRIUS) trial. *Circulation* 2004;110:508-14. <http://doi.org/c4wk6c>
14. Rinfret S, Cohen DJ, Tahami Monfared AA, LeLorier J, Mireault J, Schampaert E. Cost Effectiveness of the Sirolimus-Eluting Stent in High-Risk Patients in Canada: An Analysis from the C-SIRIUS Trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:159-68. <http://doi.org/cq76t6>
15. Bakhai A, Stone GW, Mahoney E, Lavelle TA, Shi C, Berezin RH, et al. Cost effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization: results from the TAXUS-IV Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:253-61. <http://doi.org/b2dsqc>

16. Eisenstein EL, Leon MB, Kandzari DE, Mauri L, Edwards R, Kong DF, et al. Long-Term Clinical and Economic Analysis of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Stent 3-Year Results From the ENDEAVOR III Trial (Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug ABT-578 Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1199-207. <http://doi.org/bpmn96>
17. Remak E, Manson S, Hutton J, Brasseur P, Olivier E, Gershlick A. Cost-effectiveness of the Endeavor stent in de novo native coronary artery lesions updated with contemporary data. *EuroIntervention* 2010;5:826-32. <http://doi.org/bstpsb>
18. Varani E, Guastaroba P, Di Tanna GL, Saia F, Balducelli M, Campo G, et al. Long-term clinical outcomes and cost-effectiveness analysis in multivessel percutaneous coronary interventions: comparison of drug-eluting stents, bare-metal stents and a mixed approach in patients at high and low risk of repeat revascularisation. *EuroIntervention* 2010;5:953-61. <http://doi.org/cq27zn>
19. Russell S, Antoñanzas F, Mainar V. Impacto económico del stent coronario Taxus: implicaciones para el sistema sanitario español. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:889-96. <http://doi.org/dn96p5>
20. Ekman M, Sjogren I, James S. Cost-effectiveness of the Taxus paclitaxel-eluting stent in the Swedish healthcare system. *Scand Cardiovasc J* 2006;40:17-24. <http://doi.org/ffkwkj>
21. Polanczyk CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:464-74. <http://doi.org/cg89mj>
22. Ong AT, Daemen J, van Hout BA, Lemos PA, Bosch JL, van Domburg RT, et al. Cost-effectiveness of the unrestricted use of sirolimus-eluting stents vs. bare metal stents at 1 and 2-year follow-up: results from the RESEARCH Registry. *Eur Heart J* 2006;27:2996-3003. <http://doi.org/dkqgk7>
23. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Pfisterer M; BASKET Investigators. Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the Basel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET). *Eur Heart J* 2007;28:719-25. <http://doi.org/dbf83n>
24. Goeree R, Bowen JM, Blackhouse G, Lazzam C, Cohen E, Chiu M, et al. Economic evaluation of drug-eluting stents compared to bare metal stents using a large prospective study in Ontario. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25:196-207. <http://doi.org/d48tkb>
25. Ferreira E, Araújo DV, Azevedo VM, Rodrigues CV, Ferreira A Jr, Junqueira Cde L, et al. Analysis of the cost-effectiveness of drug-eluting and bare-metal stents in coronary disease. *Arq Bras Cardiol* 2010;94:286-92.
26. Neyt M, De Laet C, De Ridder A, Van Brabant H. Cost effectiveness of drug-eluting stents in Belgian practice: healthcare payer perspective. *Pharmacoeconomics* 2009;27:313-27. <http://doi.org/d7psrk>
27. Sugimoto K, Kobayashi Y, Kuroda N, Komuro I. Cost Analysis of Sirolimus-Eluting Stents in the Japanese Health Insurance System. *Int Heart J* 2009;50:723-30. <http://doi.org/dmxf3j>
28. Hung CS, Cheng CL, Chao CL, Kao HL, Chen MF, Lin NP. Cost-effectiveness of Drug-eluting Stents in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Formos Med Assoc* 2011;110:109-14. <http://doi.org/c4c9tm>

Agradecimientos

A PROESA, Research Center for Social Protection and Health Economics - ICESI, Fundación Clínica Valle del Lili.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses. Este estudio no ha recibido financiación de ninguna fuente.