

Evaluación económica de los stents recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica (actualización)

Economic evaluation of drug
eluting stents in the treatment of
ischemic heart disease (update)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Evaluación económica de los stents recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica (actualización)

Economic evaluation of drug
eluting stents in the treatment of
ischemic heart disease (update)

Evaluación económica de los stents recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica (actualización) = Economic evaluation of drug eluting stents in the treatment of ischemic heart disease (update). Ángel Sanz Granda. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2013

1 CD.- (Colección: Informes, Estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

NIPO: 680-14-015-8

Insuficiencia cardiaca
Coste-efectividad
Evaluación económica
Stents recubiertos de fármaco
Sents metálicos



Dirección técnica: Paloma Arriola Bolado

Autor: Ángel Sanz Granda

Coordinación y gestión del Proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid (Brezmes A, López C, López M, Mendieta JM, Rodríguez F)

Apoyo y gestión documental: Álvarez N, Redondo JC

Revisores externos: Grupo de trabajo de stents del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS)

Los revisores externos no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. de Investigación, Formación e Infraestructuras Sanitarias

NIPO: 680-14-015-8

Depósito Legal: M-2443-2014

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe: Sanz Granda, A. Evaluación económica de los stents recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica (actualización). Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Evaluación económica de los stents recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica (actualización)

Economic evaluation of drug
eluting stents in the treatment of
ischemic heart disease (update)

Conflicto de intereses

Los autores y revisores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Abreviaturas y acrónimos

ACB	Análisis coste beneficio
ACE	Análisis coste efectividad
ACU	Análisis coste utilidad
AMC	Análisis de minimización de costes
ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BMS	Bare metal stent
CI	Cardiopatía isquémica
CF	Clase funcional
CRD	Centre of Reviews and Dissemination. University of York
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DES	Drug-eluting stents
ECA	Ensayo clínico con asignación aleatoria
EES	Everolimus eluting stent
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
GPC	Guía de Práctica Clínica
HEED	Health Economics Evaluations Database
HTA	Health Technology Assessment Database
HR	Hazard Ratio
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
ICP	Intervención coronaria percutánea
ISR	In-stent restenosis
LLL	Late lumen loss
MACE	Major adverse cardiac infarctation
MI	Myocardial infarction
N	Número de individuos
NHS	National Health Service (Servicio de Salud de Inglaterra)
NHS-EED	National Health Service Economic Evaluation Database
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio (cociente de razones)
PES	Paclitaxel eluting stent
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCEI	Razón coste-efectividad incremental
RR	Riesgo relativo

SES	Sirolimus eluting stent
STEMI	ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
TLR	Target lesion revascularization
TRC	Terapia de resincronización cardiaca
TVF	Target vessel failure
TVR	Target vessel revascularization
WHO	World Human Organization
ZES	Zotarolimus eluting stent

Índice

Resumen	15
Abstract	17
Resumen en lenguaje no especializado	19
Introducción	21
Objetivos	27
Metodología	29
Revisión sistemática de resultados de efectividad y seguridad	29
Revisión sistemática de resultados de eficiencia	31
Análisis económico de coste-utilidad	33
Resultados	39
Eficacia	39
Eficiencia	47
Análisis coste utilidad	57
Discusión	65
Conclusiones	83
Anexos	85
Anexo 1. Estrategias de búsqueda de estudios de eficacia	85
Anexo 2. Longitud de los stents empleados en los estudios incluidos	89
Anexo 3. Estrategias de búsqueda de estudios económicos	91
Bibliografía	99

Índice de tablas

Tabla 1. Incidencia de infarto agudo de miocardio desagregada por sexo y edad (2)	22
Tabla 2. Probabilidad de transición anual de revascularizaciones. DES: stents liberadores de fármacos; BMS: stents metálicos	35
Tabla 3. Probabilidad de transición anual de nuevos infartos agudos de miocardio. DES: stents liberadores de fármacos; BMS: stents metálicos	36
Tabla 4. Valores aplicados de utilidades en los diferentes estados de salud	36
Tabla 5. Costes unitarios de los recursos sanitarios aplicados	37
Tabla 6. Lista de estudios incluidos y su acrónimo	40
Tabla 7. Resultado de las variables de los estudios de sirolimus	41
Tabla 8. Resultado de las variables de los estudios de paclitaxel	43
Tabla 9. Resultado de las variables de los estudios de everolimus	44
Tabla 10. Resultado de las variables de los estudios de DES	44
Tabla 11. Tasa relativa de mortalidad (OR) de los stents recubiertos de fármacos respecto de los stents metálicos. SES: sirolimus; PES: paclitaxel; EES: everolimus	45
Tabla 12. Tasa relativa de incidencia de infarto (OR) de los stents recubiertos de fármacos respecto de los stents metálicos.	46
Tabla 13. Tasa relativa de incidencia de infarto (OR) de los stents recubiertos de fármacos respecto de los stents metálicos. SES: sirolimus; PES: paclitaxel; EES: everolimus	46
Tabla 14. Listado de estudios por comparador, tipo de estudio y fuente de efectividad	50
Tabla 15. Listado de estudios por variables de eficacia, hospitalización, QALY y coste total	51
Tabla 16. Listado de estudios por tipo de análisis económico, perspectiva, tiempo de seguimiento, existencia de modelo y análisis de sensibilidad	54
Tabla 17. Listado de estudios por tipo de análisis económico, moneda, tasa de descuento y medida de resultado	55

Tabla 18. Resultados del análisis coste utilidad	58
Tabla 19. Resultados del análisis de sensibilidad (I)	59
Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad (II)	60
Tabla 21. Resultados del análisis de sensibilidad (II)	61
Tabla 22. Estudios con población diabética	69
Tabla 23. Listado de estudios con stents mini	70
Tabla 24. Listado de estudios con stents extra short	71
Tabla 25. Listado de estudios con stents short	73
Tabla 26. Listado de estudios con stents medium	75
Tabla 27. Listado de estudios con stents long	77
Tabla 28. Listado de estudios en pacientes con STEMI	78
Tabla 29. Listado de estudios con pacientes de novo	80

Índice de figuras

Figura 1. Número de muertes por isquemias cardíacas respecto a número de muertes por cualquier causa, en función de la edad	22
Figura 2. Evolución del número y tipo de procedimiento de diagnóstico entre 2001 y 2011 (13)	24
Figura 3. Representación esquemática del modelo de Markov	34
Figura 4. Flowchart de los artículos de eficacia y seguridad	39
Figura 5. Flowchart de los artículos de eficiencia	47
Figura 6. Aplicación informática en Microsoft Excel desarrollada para realizar la evaluación económica	57
Figura 7. Diagrama de Tornado	62
Figura 8. Representación del plano coste efectividad incremental tras el análisis probabilístico	63
Figura 9. Curva de aceptabilidad de coste efectividad	64

Resumen

Título: Evaluación económica de los *stents* recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica

Autor/es: Ángel Sanz Granda

Agencia: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Persona de contacto: Paloma Arriola Bolado

Fecha: Junio 2013

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 108

Nº Referencias: 55

Tipo de tecnología: Dispositivos médicos coronarios (*stents*)

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, coste-efectividad, evaluación económica, *stents* recubiertos de fármaco, *stents* metálicos

Objetivos: Analizar los estudios publicados sobre la eficacia y seguridad de los *stents* recubiertos de fármacos respecto de los *stents* convencionales metálicos en pacientes con patología cardíaca isquémica.

Analizar los estudios publicados sobre la eficiencia comparada entre ambos. Realizar un análisis coste-utilidad de novo de la utilización de *stents* recubiertos de fármacos respecto de los convencionales metálicos en nuestro sistema sanitario.

Metodología: Se han realizado dos búsquedas bibliográficas; a partir de la primera se analizaron los estudios publicados, que cumpliendo con los criterios fijados, analizasen comparativamente la eficacia y seguridad; en la segunda se evaluaron aquellos que analizaban la eficiencia. En ambos casos, el foco se puso en la comparativa de los *stents* liberadores de fármacos respecto de los *stent* metálicos.

Para la evaluación de eficacia y seguridad la búsqueda se realizó entre 1999 y 1 de mayo de 2013, consultando las siguientes bases de datos: Cochrane database, DARE, HTA y EED, MEDLINE® a través de Pubmed. Para la de eficiencia se tomó como rango de tiempo desde 2006 hasta 1 de mayo de 2013, con el fin de actualizar la información recogida en el informe de “Evaluación económica de los *stents* recubiertos de fármacos en indicaciones de riesgo”.

En la primera búsqueda (eficacia y seguridad) se utilizaron términos libres y descriptores: Stent*, bare metal stent*, drug eluting stent*, BMS, DES, paclitaxel, zotarolimus, everolimus, sirolimus, restenosis, Coronary Restenosis, myocardial infarction. Se seleccionaron estudios que cumplieran con

los requisitos de descripción de ensayos clínicos controlados y aleatorios, que compararan al menos un stent liberador de fármacos con un stent metálico, con un tiempo de seguimiento superior a un año y en pacientes con cardiopatía isquémica.

Para la segunda búsqueda (eficiencia) se utilizaron los terminus “cost* OR economic* OR evaluat* OR valu* OR pharmaceutical* OR drug cost* OR cost*analys* OR costbenefit OR cost benefit OR cost-effect* OR cost effect* OR cost-utility OR cost utility OR QALY* OR quality adjusted life year* OR cba OR cea OR cue OR costs and cost analysis) AND (stents* OR BMS* OR DES*) AND (Ischemic cardiopathy* OR reestenosis* OR Lesion in saphenous by-pass graft* OR lesion in left main artery* OR totally occluded lesions+* OR restenotic lesions*)”. De ella se seleccionaron las evaluaciones económicas completas (analizando tanto costes como beneficios de al menos dos alternativas) que comparasen al menos un stent liberador de fármacos con un stent metálico.

Para la realización del análisis coste-útilidad de los *stents* liberadores de fármacos respecto de los metálicos, se ha diseñado un modelo de Markov en Microsoft Excel, desde la perspectiva de nuestro sistema de salud y con un horizonte temporal de 5 años, analizando una cohorte teórica de pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica a los que se les ha implantado un stent metálico o un *stent* recubierto de fármaco. La medida del resultado se expresó en años de vida ajustados por calidad (AVAC); los costes se expresaron en euros (€) de 2013. El modelo estima el coste total y los resultados clínicos de la cohorte durante el tiempo fijado, ofreciendo como medida de la eficiencia, el ratio coste-útilidad incremental que expresa el coste incremental necesario para obtener una unidad adicional de beneficio con la utilización de los *stents* liberadores de fármacos en sustitución de los metálicos. Posteriormente se efectúan diversos análisis de sensibilidad de tipo determinístico univariante y probabilístico, que analizan la solidez de los resultados frente a la incertidumbre asociada a las variables del modelo de decisión.

Abstract

Title: Economic evaluation of drug-eluting stents in the treatment of ischemic heart disease

Author/s: Ángel Sanz Granda

Agency: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Contact person: Paloma Arriola Bolado

Date: June 2013

Language: Spanish

Publication: Systematic review

Pages: 108

Number of References: 55

Technology: Coronary medical devices (stents)

Key words: heart failure, cost-effectiveness, economic evaluation, drug-eluting stents, bare-metal stents

Objectives: To analyze published studies about the efficacy and safety of drug-eluting stents versus bare-metal stents in ischemic heart patients.

To analyze published studies about comparative efficiency between both.

To perform a cost-utility analysis of drug-eluting stents versus bare-metal stents in the Spanish Health System.

Methodology: We have carried out two bibliographic searches; the first analyzed all the studies comparing efficacy and safety, and the second analyzed the efficiency. Both were related to drug-eluting respect to bare-metal stents.

The search about the assessment of efficacy and safety was performed from 1999 to 1st May 2013. Cochrane database, DARE, HTA, EED and Medline (thru PubMed) were consulted. Regarding the efficiency, the search was carried out from 2006 to 1st May 2013, in order to update the information gathered into the report "Economic evaluation of drug-eluting stents for high risk indications".

Stent*, bare metal stent*, drug eluting stent*, BMS, DES, paclitaxel, zotarolimus, everolimus, sirolimus, restenosis, coronary restenosis, myocardial infarction were keywords used in the first search. Studies meeting the inclusion criteria (controlled and randomized clinical trials, comparing at least a drug-eluting stent with a bare-metal one, and follow-up over one year in ischemic heart disease patients) were selected.

(Cost* OR economic* OR evaluat* OR valu* OR pharmaceutical* OR drug cost* OR cost*analys* OR costbenefit OR cost benefit OR cost-effect* OR cost effect* OR cost-utility OR cost utility OR QALY* OR quality adjusted

life year* OR cba OR cea OR cue OR costs and cost analysis) AND (stents* OR BMS* OR DES*) AND (Ischemic cardiopathy* OR restenosis* OR lesion in saphenous by-pass graft* OR lesion in left main artery* OR totally occluded lesions+* OR restenotic lesions*)” were keywords in the second search. Only complete economic evaluations (analyzing both, costs and benefits of two alternatives, at least) comparing a drug-eluting stent with a bare-metal one was selected.

A Markov model was carried out (Microsoft Excel) from the Spanish Health System perspective and with a 5-year horizon time. The cost-utility analysis evaluated an ischemic heart disease patient cohort who had a drug-eluting stent or a bare-metal implanted. Benefits were expressed as Quality Adjusted Life Year (QALY) and costs, in 2013 euros (€), from those the incremental cost effectiveness ratio (ICER) was estimated. Some deterministic and probabilistic sensitivity analysis were performed to evaluate the uncertainty.

Resumen en lenguaje no especializado

Introducción: En nuestro país, las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los problemas de salud más importantes, presentando una elevada incidencia y siendo la primera causa de muerte. La cardiopatía isquémica es la enfermedad ocasionada por la arteriosclerosis de las arterias coronarias, lo que se traduce en un suministro insuficiente de oxígeno al músculo cardíaco. Agrupa cuatro categorías principales: angina de pecho, infarto de miocardio, cardiopatía isquémica crónica y muerte súbita cardíaca.

Una proporción importante de estos pacientes precisan tratamientos de revascularización coronaria que se realizan frecuentemente mediante angioplastia coronaria, implantándose a continuación un stent. Los primeros stents eran metálicos sin ningún recubrimiento. Se observó una elevada incidencia de reestenosis posterior. Por ello, se desarrollaron nuevos stents recubiertos de fármacos (sirolimus y paclitaxel en un principio y everolimus y zotarolimus después) que reducían dicho riesgo. Sin embargo, el coste de los nuevos stents es superior.

Con el fin de tomar decisiones más adecuadas en la asignación de los recursos sanitarios, se hace necesario analizar en profundidad los resultados obtenidos con los stents recubiertos de fármacos respecto de los stents metálicos.

Objetivos: Analizar los estudios publicados sobre la eficacia y seguridad de los stents recubiertos de fármacos respecto de los convencionales metálicos en pacientes con patología cardíaca isquémica.

Analizar los estudios publicados sobre la eficiencia comparada entre ambos. Realizar un análisis coste-utilidad de la utilización de stents recubiertos de fármacos respecto de los convencionales metálicos en nuestro sistema sanitario.

Metodología: Se han realizado dos revisiones sistemáticas, sobre la eficacia y seguridad y sobre la eficiencia, de los stents liberadores de fármaco y los stents metálicos. A partir de la primera se evaluaron los estudios publicados que, cumpliendo con los criterios fijados, analizaban la eficacia (medida mediante la tasa de revascularizaciones) y la seguridad (medida mediante la tasa de infartos de miocardio y de mortalidad); en la segunda se evaluaron aquellos que analizaban la eficiencia (estimada a través del ratio coste utilidad incremental). En ambos casos, se compararon los resultados de ambos tipos de stents.

Se efectuó finalmente una evaluación económica sobre el tema de estudio; para su ejecución, realizada mediante un análisis coste-utilidad, se diseñó un

modelo de Markov que simula la evolución de una cohorte teórica de 1000 pacientes durante un horizonte temporal de 5 años. Las alternativas analizadas fueron los stents metálicos tradicionales y los stents, comercializados en nuestro país recubiertos de cualquier fármaco (sirolimus, paclitaxel, everolimus y zotarolimus). La finalidad del modelo fue la de estimar el coste medio total desde la perspectiva de nuestro sistema de salud expresado en € de 2013 y el resultado medio, expresado en años de vida ajustados por calidad. No fue necesario estimar el ratio coste efectividad incremental al obtenerse un resultado de dominancia estricta.

Resultados:

La revisión sistemática de la efectividad y seguridad identificó 17 estudios que cumplieran con los criterios establecidos, principalmente ensayos clínicos controlados y aleatorizados de seguimiento superior a un año. El análisis de los resultados obtenidos mostró que los nuevos stents reducían en más de la mitad, respecto de los metálicos, los procesos de revascularización posteriores a la implantación de éstos; sin embargo, la seguridad no variaba (la mortalidad y la incidencia de infartos de miocardio eran equivalentes). Todos los tipos de stents recubiertos de fármacos mostraron los resultados indicados. Asimismo, estos resultados se mantenían en poblaciones específicas de alto riesgo, como en diabéticos.

La revisión sistemática de la eficiencia extrajo 22 estudios que cumplieran con los criterios establecidos (evaluaciones económicas completas que analizaban tanto costes como resultados de los dos tipos de stents). El análisis de los resultados de los estudios económicos indica que los stents recubiertos de fármacos son más eficientes que los metálicos, esto es, el incremento del coste de adquisición del stent se compensa con la reducción de costes asociados al menor número de revascularizaciones precisas. Asimismo, la calidad de vida del paciente es mejor con este tipo de stents.

El análisis económico realizado en este estudio, llevado a cabo mediante un modelo de decisión de tipo Markov, mostró que la utilización de los stents recubiertos de fármacos en sustitución de los metálicos, reducía en 575 € el coste medio por paciente a lo largo de 5 años; asimismo, la calidad de vida media del paciente aumentaba en 0,06 años de vida ajustados por calidad.

Conclusiones:

La utilización de los stents recubiertos de fármaco en sustitución de los stents metálicos supone una asignación racional de los siempre escasos recursos sanitarios en la realización de intervenciones coronarias percutáneas en pacientes con cardiopatía isquémica.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares suponen un importante problema de salud en nuestro país. Se hallan encuadradas, según la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión, Modificación Clínica (CIE-10MC), en distintos apartados y constituyen la primera causa de morbilidad hospitalaria, si bien existen diferencias geográficas significativas originadas por las diferentes estructuras de edades, por lo que dichas diferencias desaparecen al ajustar por edad. Dentro de este grupo, la cardiopatía isquémica supone una importante causa de muerte en España.

Cardiopatía Isquémica

La cardiopatía isquémica (CI) es la enfermedad ocasionada por la arteriosclerosis de las arterias coronarias, lo que se traduce en un suministro insuficiente de oxígeno al músculo cardíaco (miocardio). La arteriosclerosis coronaria es un proceso lento de formación de colágeno y acumulación de lípidos y células inflamatorias (linfocitos). Estos tres procesos provocan el estrechamiento (estenosis) de la luz de las arterias coronarias. No hay una sola causa de CI, pero si una serie de factores de riesgo bien definidos que aumentan la probabilidad de desarrollar CI, como tabaquismo, obesidad, antecedentes familiares de CI, diabetes e hipertensión. Los síntomas de la CI pueden variar ampliamente, los pacientes pueden estar asintomáticos, presentar dolor leve en el pecho de forma intermitente, o dolor pronunciado y constante (1). Agrupa cuatro categorías principales: angina de pecho, infarto de miocardio, cardiopatía isquémica crónica y muerte súbita cardíaca.

Epidemiología de la cardiopatía isquémica

En nuestro país, las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los problemas de salud más importantes para la población, presentando una elevada incidencia y siendo la primera causa de muerte en la población (2). La mayoría de las muertes evitables se deben a enfermedades coronarias, y se producen en el medio extra-hospitalario (3). En Europa se estima que 2 millones de personas son diagnosticadas de CI anualmente. La prevalencia de CI en nuestro país indica que aumentará el número de casos de IAM y angina inestable debido al envejecimiento progresivo de la población (4-10). En España, se estimó para 2002, una tasa de incidencia del infarto agudo de miocardio (IAM) que varía notablemente en función del sexo y la edad (Tabla 1). Dichas tasas aumenta-

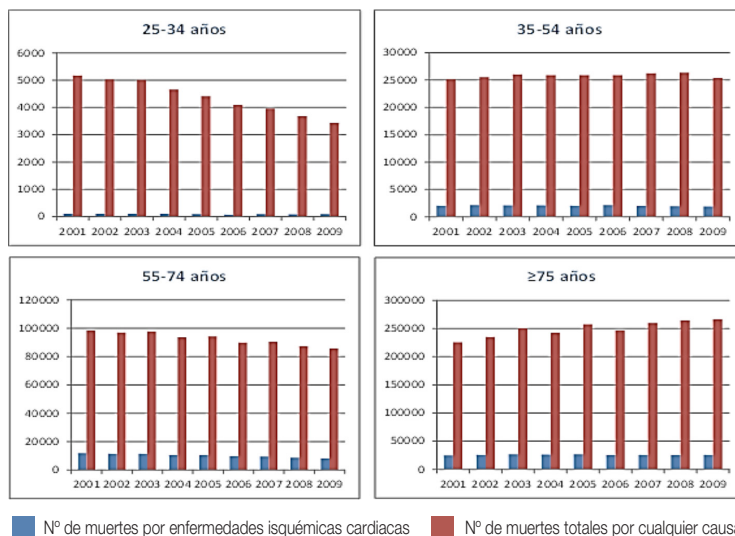
rán progresivamente, en base al aumento temporal observado, por lo que la CI constituye un gran reto sanitario en nuestra sociedad.

Tabla 1. -Incidencia de infarto agudo de miocardio desagregada por sexo y edad (2)

	Hombres		Mujeres	
	25-74 años	≥75 años	25-74 años	≥75 años
Población	12.913.308	1.151.305	13.294.888	1.927.540
Incidencia de IAM	194/100.000	1.500/100.000	38/100.000	830/100.000
Nº estimado de IAM	28.145	17.270	6.811	15.999

En España, datos de los registros PRIAMHO I, PRIAMHO II, y MAS-CARA, han demostrados que entre 1995 y 2005, ha habido una reducción significativa en una mortalidad temprana, en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento-ST (STEMI) (10, 11). La muerte por enfermedades cardíacas isquémicas, presenta una mayor prevalencia en población mayor de 55 años, siendo superior al 10%, respecto a la mortalidad por cualquier causa (2) (Figura 1).

Figura 1. Número de muertes por isquemia cardíaca respecto a número de muertes por cualquier causa, en función de la edad



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la OMS(12)

Diagnóstico de la cardiopatía isquémica

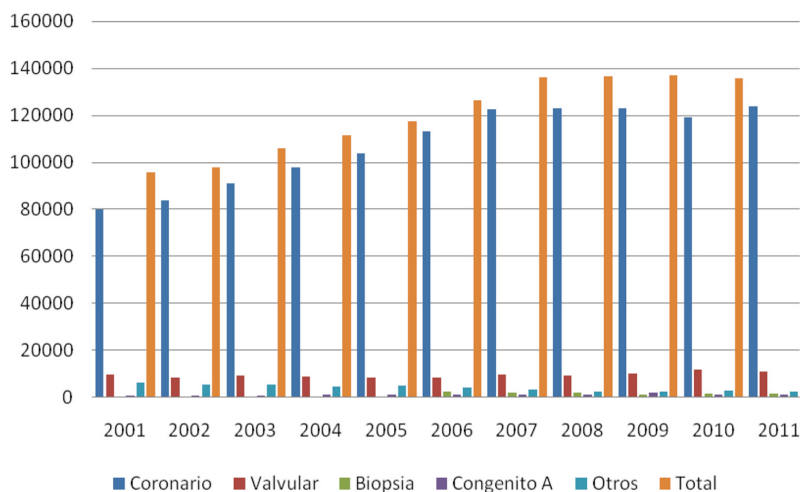
Se sospecha fundamentalmente ante la presencia de un paciente con dolor torácico o síntomas atípicos y, la realización de pruebas complementarias tales como electrocardiograma y la medición de niveles en sangre de tropoina, que confirmen la sospecha.

La prueba de esfuerzo o ergometría es el examen más utilizado cuando hay dudas en el diagnóstico de isquemia miocárdica y sirve también para obtener información pronóstica de los pacientes con angina. El paciente realiza ejercicio continuo en cinta rodante o bicicleta ergométrica para valorar su respuesta clínica (si hay dolor durante el ejercicio) y su respuesta eléctrica (si existen cambios en el electrocardiograma durante el esfuerzo que sugieran isquemia miocárdica). Esta prueba no es valorable si hay alteraciones basales del electrocardiograma o si el paciente está tomando determinados fármacos (por ejemplo, digoxina). Evidentemente, tampoco se puede realizar una ergometría si el paciente presenta algún problema locomotor que le impida caminar correctamente. En estos casos, se hacen pruebas de estrés con la administración de fármacos como dobutamina o adenosina (1).

La arteriografía coronaria (coronariografía o cateterismo) es el método de referencia para el diagnóstico, y en su caso tratamiento, mediante dilatación de stents, de las estenosis coronarias. Dado que se trata de una prueba invasiva y moderadamente costosa, queda reservada para pacientes con enfermedad coronaria importante y con datos de mal pronóstico. También se utiliza en pacientes con síntomas atípicos cuando las pruebas no invasivas no resultan concluyentes (1).

Según el último registro español de cateterización e intervenciones coronarias (13), los procedimientos de diagnóstico realizados en el 2011 se han visto incrementados respecto a años anteriores. Del total de los procedimientos se realizaron un 23.5% en mujeres y un 23.3% en población mayor de 75 años; datos que se mantienen estables año tras año. En la Figura 2 se muestra la distribución de los procedimientos de diagnóstico desde 2001.

Figura 2. Evolución del número y tipo de procedimiento de diagnóstico entre 2001 y 2011(13)



	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Coronario	79607	83667	90339	97785	103646	113228	122260	123031	122961	119118	123746
Valvular	9452	8225	9168	8738	7978	7901	9459	8884	9683	11581	10567
Biopsia						2164	1644	1720	887	1402	1118
Congenito A	531	570	613	701	721	741	787	761	1496	868	749
Otros	5840	5027	5228	4227	4900	3923	3122	2062	2138	2517	2300
Total	95430	97609	105939	111451	117245	126196	136231	136458	137166	135486	138480

Tratamiento de las complicaciones

En cuanto al tratamiento farmacológico, todos los pacientes con enfermedad coronaria, salvo contraindicación, deben tomar de forma permanente, ácido acetil salicílico, cada día a dosis bajas (100–150 mg), por su efecto antiagregante plaquetario.

También los pacientes son tratados con betabloqueantes como tratamiento principal y, para mejorar los síntomas, se recomiendan nitratos (vía oral, sublingual o en parches transdérmicos), antagonistas del calcio, ivabradina y ranolazina. Los pacientes con crisis frecuentes de angina se someten a tratamiento combinado con varios fármacos.

Algunos pacientes son candidatos a tratamientos de revascularización coronaria, que se puede realizar mediante cirugía cardíaca de derivación (bypass) o por angioplastia coronaria (con cateterismo). La elección entre una u otra depende de las características de la enfermedad:

- Bypass. Para pacientes con enfermedad coronaria más difusa, cuando la angioplastia no es posible y sobre todo si existe mala función del ventrículo izquierdo. Se realiza con apertura del tórax y anestesia general.
- Angioplastia coronaria. Se realiza cuando la enfermedad coronaria permite esta técnica. Se introduce un catéter hasta la arteria coronaria y se dilata con balón. Después se implanta un stent metálico (BMS), o un stent recubierto de fármaco (DES) (zotarolimus, everolimus, sirolimus o paclitaxel), dentro de la arteria para conseguir su permeabilidad siempre que esto sea posible.

Entre las complicaciones que se pueden dar con una angioplastia están las siguientes (14):

- Molestias y sangrado en el lugar de inserción del catéter.
- Daño de vasos sanguíneos debido a los catéteres.
- Reacción alérgica al medio de contraste que se usa durante la angioplastia.
- Arritmia (alteración de los latidos del corazón).
- Necesidad de realizar una derivación coronaria o bypass coronario durante la intervención (esto sucede en menos del 3 por ciento de los pacientes). Puede presentarse si una arteria se obstruye más en vez de despejarse.
- Daño de los riñones a causa del medio de contraste que se usa durante la angioplastia.

- Ataque cardíaco (lo sufren entre el 3 y el 5 por ciento de los pacientes).
- Accidente cerebrovascular (sucede en menos del 1 por ciento de los pacientes).
- Reestenosis. Otro problema que puede presentarse después de la angioplastia es el crecimiento excesivo de tejido dentro de la sección de la arteria en que se hizo el tratamiento. Si esto sucede, la arteria puede estrecharse u obstruirse de nuevo, a menudo en los 6 meses siguientes a la intervención.

Los stents se desarrollaron para mejorar los resultados de las angioplastias con balón, que presentan con frecuencia reestenosis (15). Los stents han representado el mayor avance en el tratamiento percutáneo de la enfermedad coronaria, desde el desarrollo de la angioplastia con balón (16, 17). Varios estudios controlados aleatorizados han demostrado que la implantación del stent durante angioplastia reduce las tasas de reestenosis, en comparación con la angioplastia con balón aislada (16).

Según el registro español del 2011 (13), la situación de crisis económica grave que ha afectado a Europa y en particular a España en los últimos años, parece haber influido en la evaluación de las intervenciones cardíacas, limitando claramente el uso de recursos, especialmente los de la especialidad de cardiología, ya que son relativamente caros. En los años recientes, la intervención coronaria percutánea (ICP) ha entrado en una fase de meseta, con un crecimiento mínimo; por primera vez se ha disminuido el número de angioplastias en el 2011 -se realizaron 63.202 ICPs, 1.129 menos que en 2010- siendo una reducción del 1.8%. Sin embargo, ha habido un aumento constante -ya observado en los 2 años anteriores- de IPC, especialmente de angioplastia primaria, en la configuración del miocardio.

En dicho registro (13) se indica que se implantaron stents en el 89% de los casos que se realizaba una ICP (un 5% menos que en 2010), manteniéndose estable el porcentaje de stents liberadores de fármaco, un 61%, de los 58.211 stents implantados.

Justificación del informe

Un proyecto previo sobre la evaluación económica de los stents recubiertos o no de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica evaluó la eficacia, seguridad y eficiencia de los stents recubiertos de fármacos respecto de los convencionales (18).

Objetivos

Primarios

Evaluar la eficacia y seguridad de los stents recubiertos de fármacos (DES) versus los stents metálicos (BMS).

Evaluar la eficiencia de los DES versus BMS

Secundarios

Realización de un análisis coste-utilidad de la implantación de los stents recubiertos de fármacos respecto de los metálicos en pacientes con cardiopatía isquémica.

Metodología

Revisión sistemática de resultados de efectividad y seguridad

Se diseñó un protocolo de revisión sistemática que contiene la estrategia de búsqueda, los criterios explícitos de inclusión y exclusión y el proceso para la selección de los estudios de acuerdo a la calidad de los mismos.

El protocolo es aplicado por dos personas expertas en las principales bases de datos de revistas científicas indexadas.

Las alternativas incluidas en la evaluación son:

- Stents metálicos (bare-metal stent, BMS)
- Stents recubiertos de fármacos (drug-eluting stents, DES):
 - Primera generación: sirolimus, paclitaxel
 - Segunda generación: everolimus, zotarolimus

Se han consultado las siguientes bases de datos:

- Pubmed
- EMBASE
- Cochrane Database of Systematics Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)

Y utilizado los términos del tesauro MeSH o de texto libre siguientes: *Stent**, *bare metal stent**, *drug eluting stent**, *BMS*, *DES*, *paclitaxel*, *zotarolimus*, *everolimus*, *sirolimus*, *restenosis*, *Coronary Restenosis*, *myocardial infarction*. *Tipo de publicación Randomized Controlled Trial*.

El filtro de tiempo utilizado fue: Publication date from 1999/01/01 to 2013/05/01.

Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos aleatorizados y controlados.
- Stent liberador de fármaco vs. stent metálico
- Tiempo de seguimiento superior a 1 año
- Idioma: inglés, francés o castellano

Se incluyeron estudios con resultados de al menos una de las siguientes variables:

- Mortalidad (cardiaca y no cardiaca)
- Infarto agudo de miocardio (IM)
- Revascularización de la lesión tratada (TLR)
- Revascularización del vaso tratado (TVR)

Criterios de exclusión:

- Artículos de revisión y metodológicos.
- Artículos o ensayos que comparen los stents frente a otro tipo de técnica y no exista una comparación de al menos un stent BMS y uno DMS
- Comparación de diferentes polímeros que contienen el fármaco
- Tiempo de seguimiento inferior a 1 año.

Extracción de datos y variables

Tras la selección, los trabajos fueron revisados por pares que extrajeron la información de interés.

Dicha información incluye datos relativos a:

- Contexto del estudio:
 - Autores
 - Revista
 - Año de publicación
- Muestra y características:
 - Nombre ensayo clínico
 - Características del ensayo clínico
 - Características de la población seleccionada
 - Tamaño muestral
 - Periodo de estudio
 - País estudio
- Stents comparados:
 - Drug-eluting stents (DES) o stents recubiertos de fármacos:
 - Bare-metal stents (BMS) o stents metálicos:
- Variables relacionadas con la efectividad y seguridad:
 - Tasa de incidencia de reestenosis
 - Tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio
 - Tasa de mortalidad

Se seleccionaron las variables de efectividad descritas, debido a que las complicaciones más frecuentes tras la implantación de un stent pueden ser la muerte, infarto de miocardio y la reestenosis (14)

Revisión sistemática de resultados de eficiencia

Se ha realizado una búsqueda sistemática para identificar estudios de análisis económicos comparativos entre cualquiera de los DES y BMS. Para ello, se han consultado las siguientes bases de datos desde enero de 1999 hasta mayo de 2013:

- PUBMED
- EMBASE
- Cochrane Database of Systematics Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Health Economics Evaluations Database (HEED)

En la estrategia de búsqueda se utilizaron los siguientes términos del tesoro MeSH o de texto libre: (“cost* OR economic* OR evaluat* OR valu* OR pharmaceutical* OR drug cost* OR cost*analys* OR costbenefit OR cost benefit OR cost-effect* OR cost effect* OR cost-utility OR cost utility OR QALY* OR quality adjusted life year* OR cba OR cea OR cue OR costs and cost analysis) AND (stents* OR BMS* OR DMS*) AND (Ischemic cardiopathy* OR reestenosis* OR Lesion in saphenous by-pass graft* OR lesion in left main artery* OR totally occluded lesions+* OR restenotic lesions*).

Filtro de tiempo: Publication date from 2006/01/01.

Criterios de inclusión:

- Las evaluaciones económicas deberían ser completas y comparar tanto costes como resultados de, al menos, dos tipos de stents. Se precisó que uno fuera el stent convencional metálico y el otro alguno de los recubiertos de fármacos; la población analizada fue la de pacientes con patología cardíaca isquémica.
- Publicadas en inglés, francés o castellano

Se incluyeron estudios que evaluaran como resultados, al menos una de las siguientes variables:

- Mortalidad (cardíaca y no cardíaca)
- Infarto agudo de miocardio (IM)
- Revascularización de la lesión tratada (TLR)
- Revascularización del vaso tratado (TVR)

Criterios de exclusión:

- Artículos de revisión y trabajos simplemente sobre aspectos metodológicos.
- Evaluaciones que comparen los stents frente a otro tipo de técnica y no exista una comparación de al menos un stent BMS y uno DMS
- Evaluaciones económicas que no considerasen pacientes con patología cardíaca isquémica o que comparasen stents no comercializados en España.

Extracción de datos y variables

Tras la selección, los trabajos fueron revisados y se extrajo la información de interés.

La información extraída incluye datos relativos a:

- Contexto del estudio:
 - Autores
 - Revista
 - Año de publicación
- Muestra y características:
 - Características del estudio económico
 - Características de la población seleccionada
 - Tamaño muestral
 - Periodo de estudio
 - País estudio
- Stents comparados:
 - *Drug-eluting stents* (DES) o stents recubiertos:
 - paclitaxel
 - sirolimus
 - everolimus
 - zotarolimus
 - *Bare-eluting stents* (BMS) o stents metálicos
- Métodos y características de evaluación económica:
 - Tipo de análisis: AMC, ACB, ACE o ACU
 - Perspectiva del análisis: proveedor de salud, financiador de salud, paciente, social, no se indica
 - Tipo análisis de decisión: Árbol de decisión, Modelo de Markov, otros
- Variables relacionadas con los costes
 - Fuente de datos de costes: primaria, secundaria o ambas. Se consideró primaria cuando los ensayos clínicos y estudios observacionales con evaluación económica medían directamente los costes y, secundaria cuando se obtenían de otras fuentes

- Moneda
- Año de precios utilizados
- Tasa de descuento
- Descripción detallada de los costes sanitarios y costes no sanitarios
- Variables relacionadas con los resultados de la evaluación económica
 - Horizonte temporal
 - Dominancia
 - Ratio coste-efectividad o coste-utilidad (cálculo, intervalo de confianza)
 - Superioridad en términos de efectividad del tratamiento
 - Inferioridad en términos de costes del tratamiento
 - Análisis de sensibilidad (determinístico y/o probabilístico)
 - Curva aceptabilidad de coste efectividad
- Conclusiones
 - Naturaleza estudio (pública, privada, mixta)
 - Financiación del estudio
 - Conflicto intereses
 - Conclusiones del artículo en términos de evaluación económica

Análisis económico de coste-utilidad

Finalmente se realizó un análisis económico que estimara los costes incurridos y los beneficios obtenidos en una cohorte teórica de pacientes a los que se realiza una intervención coronaria percutánea para la implantación de un stent.

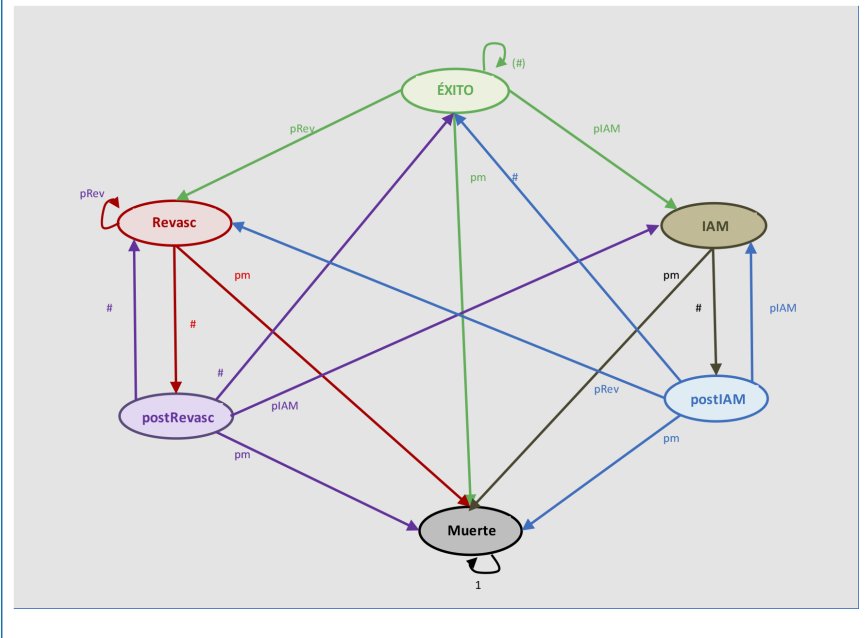
Para ello se diseñó un modelo de Markov, realizado en Microsoft Excel 2010, al que se incorporaron los datos clínicos y la utilización de recursos desde la perspectiva del Sistema de Salud, evaluando los resultados en un horizonte temporal de 5 años.

Las alternativas analizadas fueron los stents metálicos clásicamente utilizados, que actuaron de comparador original, y los stents recubiertos de fármacos. En esta segunda opción se agruparon todos los tipos disponibles en nuestro país: sirolimus, paclitaxel, everolimus y zotarolimus.

Diseñamos un modelo de Markov (Figura 3) que comprendía seis estados de salud excluyentes (los pacientes sólo podían permanecer en cada ciclo en un único estado de salud) y exhaustivos (comprendían todas las posibles situaciones en que se puede hallar el paciente). Los estados diseñados fueron:

- Éxito, en donde, tras la implantación del stent, los pacientes no presentan complicación alguna
- Revascularización, situación en que el paciente es sometido a una intervención coronaria percutánea
- Post-Revascularización, estado posterior al de la intervención
- IAM, situación en donde el paciente sufre un infarto agudo de miocardio
- Post-IAM, estado posterior al de infarto agudo de miocardio
- Muerte, estado absorbente cuando fallece el paciente

Figura 3. Representación esquemática del modelo de Markov



El modelo se inicia con una cohorte teórica de mil pacientes a los que se implanta uno u otro de los stents evaluados, obteniéndose el éxito de la intervención o bien precisándose de una nueva intervención. Los pacientes que presentan éxito pueden transitar en el siguiente ciclo de Markov –cuya duración se estableció en 5 años- a uno de los siguientes estados: revascularización o reestenosis subsidiaria de un nuevo proceso de intervención coronaria percutánea con colocación de un nuevo stent, infarto agudo de miocardio o muerte, así como permanecer en el estado de éxito sin complicaciones. Una vez en el estado de revascularización, el paciente es reinter-

venido de nuevo o bien pasa a un estado asintomático posterior a la revascularización o bien muere. En el caso de post revascularización, el paciente puede precisar una nueva intervención, pasar a un estado de éxito sin complicaciones, sufrir un infarto agudo de miocardio o morir. Los pacientes que sufren un infarto pueden sobrevivir o no al mismo. En el caso de sobrevivir, el paciente puede presentar un estado asintomático de éxito, sufrir una nueva intervención, presentar un nuevo episodio de infarto o morir. Todos los pacientes que alcanzan el estado de muerte, permanecen en el mismo hasta el final del estudio, al tratarse de un estado absorbente.

Se asume que las transiciones posibles entre los diferentes estados de salud se realizan en la mitad del ciclo de Markov. Para simular la evolución de los pacientes se calcularon las correspondientes probabilidades de transición (Tabla 2 y Tabla 3) entre los estados, las cuales fueron estimadas a partir de los riesgos estimados de incidencia de los diversos acontecimientos descritos, transformándose en probabilidades mediante la ecuación:

$$p_t = 1 - e^{-r \cdot t}$$

siendo p_t la probabilidad de transición, r la tasa de riesgo pertinente y t el tiempo del ciclo de Markov. Los valores de partida para la estimación de las probabilidades de transición se tomaron de los datos obtenidos en la revisión sistemática realizada, que fueron combinados meta analíticamente según el método de efectos aleatorios. Asimismo, dada la variación del riesgo de incidencia de los diversos acontecimientos en función del tiempo, se utilizaron los datos obtenidos por la revisión Cochrane recientemente efectuada con este objetivo, para asignar la variabilidad temporal del riesgo a lo largo del horizonte temporal establecido.

Tabla 2. -Probabilidad de transición anual de revascularizaciones. DES: stents liberadores de fármacos; BMS: stents metálicos

		DES	BMS
Revascularización en 1º año	pRev1	0,656	0,1652
Revascularización en 2º año	pRev2	0,0454	0,1008
Revascularización en 3º año	pRev3	0,0417	0,0833
Revascularización en 4º año	pRev4	0,0189	0,0647
Revascularización en 5º año	pRev5	0,0389	0,0645

Fuente: Elaboración propia a partir del metanálisis de los resultados de la revisión bibliográfica

Tabla 3. Probabilidad de transición anual de nuevos infartos agudos de miocardio. DES: stents liberadores de fármacos; BMS: stents metálicos

		DES	BMS
Infarto 1º año	plAM_1	0,0288	0,0380
Infarto 2º año	plAM_2	0,0242	0,0244
Infarto 3º año	plAM_3	0,0175	0,0204
Infarto 4º año	plAM_4	0,0151	0,0159
Infarto 5º año	plAM_5	0,0159	0,0143

Fuente: Elaboración propia a partir del metanálisis de los resultados de la revisión bibliográfica

Los resultados sanitarios se midieron como años de vida ajustados por calidad (AVAC), para lo cual se estimó la supervivencia a 5 años de los pacientes ubicados para cada período de tiempo en cada uno de los estados de salud, la cual se expresó en años de vida ganados (AVG). Posteriormente, este tiempo de supervivencia se ajustó a calidad mediante las utilidades asociadas a cada estado de salud. De esta forma, el horizonte temporal de 5 años –período de evaluación de la cohorte en cualquiera de las alternativas analizadas- se desagrega en espacios temporales, asociados con los diferentes estados de salud y ponderado por las utilidades.

Finalmente, se estima la supervivencia ajustada a calidad de cada paciente, obteniéndose así información, tanto de la cantidad de vida (supervivencia general) como de la calidad de vida (supervivencia ajustada a calidad), en una variable bidimensional como es el año de vida ajustado a calidad o AVAC. Los valores de las utilidades de cada estado de salud (Tabla 4) se tomaron del informe económico realizado por la Comunidad de Madrid, sobre la evaluación económica de los stents en cardiopatía isquémica, con el fin de hacer más homogéneos los resultados obtenidos.

Tabla 4. Valores aplicados de utilidades en los diferentes estados de salud

		Utilidad
Stent a t0	u_st0	0,69
Stent a t 1 mes	u_st1	0,84
Stent a t 6 meses	u_st6	0,86
Stent a t 12 meses	u_st12	0,86
estado sintomático	u_sint	0,71

Fuente Martin et al. 2008 (18)

Los resultados de costes se obtuvieron a través de la identificación y cuantificación de los recursos utilizados en cada estado de salud (Tabla 5). Posteriormente, se aplicaron costes unitarios obtenidos de fuentes oficiales (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos), así como de bases de costes privadas (eSalud) y de estudios económicos; con ello se estableció el coste total asociado con la implantación de cada alternativa evaluada.

Tabla 5. Costes unitarios de los recursos sanitarios aplicados

		Coste unitario
Stent recubierto de fármaco	c_stf	1000
Stent convencional	c_stc	600
Tto/mes Clopidogrel (PVP_IVA)	c_CLO	15,72
Tto/mes Aspirina 100 mg (PVP_IVA)	c_AAS	1,26
ACTP	c_ACTP	4628
Muerte	c_M	1837,5
IAM	c_IAM	5722
IAM mortal	c_IAMm	7528

Dada la perspectiva del estudio, la del sistema nacional de salud, sólo se incorporaron costes sanitarios directos que fueran relevantes para obtener las diferencias de costes entre las alternativas. En base a ello se incorporaron los costes de adquisición de los stents con y sin recubrimiento de fármacos, así como los procedimientos quirúrgicos para su implantación; asimismo, se incluyeron los costes de adquisición del tratamiento dual antiagregante con aspirina y clopidogrel, el coste asociado al cuidado del paciente en sus últimos días como consecuencia de una complicación, y el del manejo del paciente afectado de un infarto agudo de miocardio con resultado de muerte o no.

Dado que el horizonte temporal sobrepasa el año de duración, se aplicó una tasa de descuento del 3%, tanto a costes como a resultados obtenidos, a partir del segundo año de evolución de la cohorte.

El estimador de la eficiencia fue el ratio coste utilidad incremental, el cual fue estimado como el cociente entre el coste incremental y el resultado incremental asociado a la utilización de los nuevos stents recubiertos de

fármacos en sustitución de los clásicos stents metálicos. Dicho estimador se calculó mediante la ecuación:

$$\text{RCEI} = \frac{C_{\text{DES}} - C_{\text{BMS}}}{\text{VAC}_{\text{DES}} - \text{AVAC}_{\text{BMS}}}$$

expresando el coste incremental, en €, necesario para obtener 1 AVAC adicional mediante la utilización de DES en sustitución de BMS.

Con el objetivo de analizar la incertidumbre de los valores de las variables incluidas en el modelo de Markov, se efectuaron múltiples análisis de sensibilidad determinísticos de tipo univariante. Con ello se analizó la robustez del resultado obtenido mediante la realización de nuevos análisis coste utilidad, modificando de una en una las variables relevantes de efectividad y de costes. Así, se analizó la sensibilidad del resultado a:

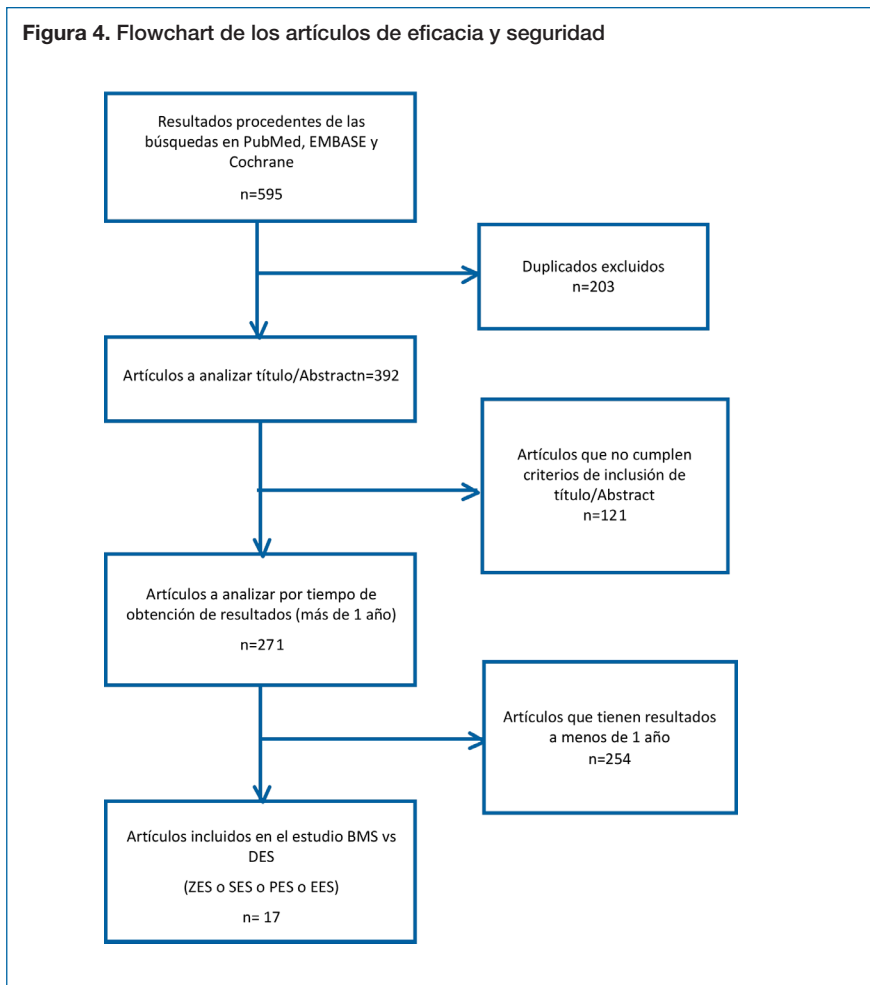
- Coste del stent DES, coste del stent BMS, de la intervención quirúrgica, coste del manejo del infarto de miocardio, y coste asociado con la muerte
- Utilidad del estado asintomático y del sintomático
- Tasa de descuento aplicada a costes y a beneficios
- Riesgo de incidencia de infarto y de reestenosis

Finalmente, para analizar la incertidumbre de segundo orden, asociada a la variabilidad de los parámetros, se realizó una simulación de Monte Carlo mediante 1.000 iteraciones, estimando para cada una de ellas los valores estimados de costes y de AVAC, procediendo a calcular el RCEI de cada simulación. Posteriormente se estimó el valor medio de dicho estimador de la eficiencia y sus medidas de dispersión, procediendo a continuación a obtener la curva de aceptabilidad de coste efectividad, que establece la probabilidad de eficiencia de la nueva alternativa para un amplio rango de disposiciones a pagar, que se situó entre 0 y 100.000 euros por AVAC adicional.

Resultados

Eficacia

De la búsqueda en las diferentes fuentes, se obtuvieron 595 resultados. De los cuales se excluyeron 203 por duplicidad, otros 121 a partir de la lectura del de título/abstract y 254 por no cumplir con el criterio de seguimiento mínimo del estudio (superior a 1 año). Finalmente se incluyeron 17 estudios(19-35), como se muestra en el siguiente diagrama de flujo de la búsqueda (Figura 4).



En la Tabla 6 se muestran los datos más relevantes de los estudios incluidos, autor y año de publicación del estudio, acrónimo del mismo y las alternativas evaluadas.

Tabla 6. Lista de estudios incluidos y su acrónimo

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador/A	Comparador/B
Atary 2010 (19)	MISSION	SES	BMS
DiLorenzo 2009 (20)	PASEO	SES/PES	BMS
DiLorenzo 2009 2 (21)	PASEO	PES	BMS
Dirksen 2008 (22)	PASION II	PES	BMS
Ellis 2009 (23)	TAXUS IV-SR	PES	BMS
Jimenez Quevedo 2007 (24)	DIABETES	SES	BMS
Jimenez Quevedo 2013 (25)	DIABETES	SES	BMS
Kaiser 2010 (26)	BASKET-PROVE	SES/EES	BMS
Kaltoft 2010 (27)	DEDICATION	DES*	BMS
Leon 2009 (28)	TAXUS COHORTES	PES	BMS
Rahel 2009 (29)	PRISION	SES	BMS
Reifart 2010 (30)	CORACTO	SES	BMS
Rubartelli 2010 (31)	GISSOC II-GISE	SES	BMS
Sinning 2012 (32)	SCORPIUS	SES	BMS
Van den Branden 2012 (33)	PRISION II	SES	BMS
Vink 2011 (34)	PASSION	PES	BMS
Violini 2010 (35)	SESAMI	SES	BMS

SES: sirolimus eluting stent; PES: paclitaxel eluting stent; EES: Everolimus eluting stent; DES: drug eluting stent; BMS: bare metal stent
 *DES: en el estudio el grupo de DES, engloba el uso de SES (46%), PES (41% o ZES (13%)

Con sirolimus se han obtenido 11 estudios, cuyos resultados se muestran en la Tabla 7. Con paclitaxel se obtuvieron 6 estudios (Tabla 8), y con sirolimus 1 estudio (Tabla 9). Hay un estudio(19), en el que se indican datos globales del uso de una DES (SES, PES o ZES), respecto a BMS (Tabla 10). Sin embargo, con zotarolimus no se ha obtenido ningún estudio que cumpliera con los criterios de inclusión previamente descritos.

Tabla 7. Resultado de las variables de los estudios de sirolimus

Autor / Año	Compradores		Variable Principal	Variable Secundaria
	SES (n)	BMS(n)		
DiLorenzo 2009	90	90	TLR 1 años	Muerte, MI, MACE a 2 años
DiLorenzo 2009 2	90	90	TLR 1 años	Muerte, MI, MACE a 2 años
Rahel 2009	100	100	MI	MACE
Rahel 2009	99	100	MI	MACE
Reifart 2010	46	45	ISR 6 meses	LLL
Violini 2010	157	156	MACE	TLR, TVR, TVF
Violini 2010	144	127	MACE	TLR, TVR, TVF
Rubartelli 2010	74	78	MLD 8 meses	MI, TLR, TVR
Atary 2010	158	158	Muerte, MI, TVR, TLR, TVF y stent trombosis	
Kaiser 2010	775	765	Muerte	TVR
Van den Branden 2012	100	100	Restenosis, MACE, TVF	
Jimenez Quevedo 2007	78	80	TLR 1 años	Muerte, MI, MACE a 2 años
Sinning 2012	95	95	LLL, MACE	
Jimenez Quevedo 2013	25 Ins Dep	26	LLL 9 meses	MACE
Jimenez Quevedo 2013	52 NO Ins Dep	51	LLL 9 meses	MACE

Ins. Dep: insulino dependientes; No Ins. Dep: no insulino dependientes

Tabla 7. Resultado de las variables de los estudios de sirolimus

Autor / Año	Resultados PES				Resultados BMS				Duración estudio (años)	Ref
	Muerte	MI	TVR	TLR	Muerte	MI	TVR	TLR		
DiLorenzo 2009	5	6		4	9	10		16	2	(20)
DiLorenzo 2009 2	7	8		5	11	12		19	4	(21)
Rahel 2009	4	5	11	21	4	3	30	6	3	(29)
Rahel 2009	4	3		2	3	2		2	2	(29)
Reifart 2010			5				27		2	(30)
Violini 2010	5	4	13	11	8	4	25	32	3	(35)
Violini 2010	2	1	6	4	1	1	7	3	2	(35)
Rubartelli 2010	2	2	11	6	1	4	35	35	2	(31)
Atary 2010	7	12	14	10	10	17	24	19	3	(19)
Kaiser 2010	28	7	33		34	20	79		3	(26)
Van den Branden 2012	5	8	17	12	5	7	34	27	5	(33)
Jimenez Quevedo 2007	2	3		6	3	7		28	2	(24)
Sinning 2012	21	8		13	21	9		29	5	(32)
Jimenez Quevedo 2013	1	1		1	2	4		11	2	(25)
Jimenez Quevedo 2013	2	3		5	2	4		18	5	(25)

Ins. Dep: insulino dependientes; No Ins. Dep: no insulino dependientes

Tabla 8. Resultado de las variables de los estudios de paclitaxel

Autor / Año	Compradores		Variable Principal	Variable Secundaria
	PES (n)	BMS(n)		
Dirksen 2008	303	303	Muerte, MI, TVR, TLR	
Dirksen 2008	298	299	Muerte, MI, TVR, TLR	
DiLorenzo 2009	90	90	TLR 1 años	Muerte, MI, MACE a 2 años
DiLorenzo 2009 2	90	90	TLR 1 años	Muerte, MI, MACE a 2 años
Ellis 2009	651	643	TVR 9 meses, MACE	MI, TLR
Ellis 2009	632	625	TVR 9 meses, MACE	MI, TLR
Ellis 2009	651	643	TVR 9 meses, MACE	MI, TLR
Leon 2009	1400	1397	TLR, TVR, MI, muerte	
Leon 2009	1345	1349	TLR, TVR, MI, muerte	
Vink 2011	310	309	Muerte, MI, TLR	

Autor / Año	Resultados PES				Resultados BMS				Duración estudio (años)	Ref
	Muerte	MI	TVR	TLR	Muerte	MI	TVR	TLR		
Dirksen 2008	21				27				2	(22)
Dirksen 2008		9		18		7		29	2	(22)
DiLorenzo 2009	6	5		5	9	10		16	2	(20)
DiLorenzo 2009 2	7	8		5	11	12		19	4	(21)
Ellis 2009	16	23	46	28	14	31	120	105	1	(36)
Ellis 2009	13	6	21	9	15	5	26	13	4	(36)
Ellis 2009	65	47	110	59	72	48	176	132	5	(36)
Leon 2009	28	59	105	157	27	67	285	246	1	(28)
Leon 2009	26	13	44	22	24	8	51	27	3	(28)
Vink 2011	27	19		22	35	2		30	5	(34)

Tabla 9. Resultado de las variables de los estudios de everolimus

Autor / Año	Compradores		Variable Principal	Variable Secundaria
	EES (n)	BMS(n)		
Kaiser 2010	775	765	Muerte	TVR

Autor / Año	Resultados PES				Resultados BMS			Duración estudio (años)	Ref	
	Muerte	MI	TVR	TLR	Muerte	MI	TVR			TLR
Kaiser 2010	25	13	79		34	20	79		3	(26)

Tabla 10. Resultado de las variables de los estudios de DES

Autor / Año	Compradores		Variable Principal	Variable Secundaria
	EES (n)	BMS(n)		
Kaltoft 2010	313	313	MACE, muerte, MI, TVR, TLR	

DES: en el estudio el grupo de DES, engloba el uso de SES (46%), PES (41%) o ZES (13%)

Autor / Año	Resultados PES				Resultados BMS			Duración estudio (años)	Ref	
	Muerte	MI	TVR	TLR	Muerte	MI	TVR			TLR
Kaltoft 2010	33	9	28	19	20	15	62	51	3	(27)

DES: en el estudio el grupo de DES, engloba el uso de SES (46%), PES (41%) o ZES (13%)

La combinación meta-analítica de los resultados agregados de los diversos stents recubiertos de fármacos respecto de los metálicos muestra:

- Una tasa de mortalidad con los recubiertos de 4,27% y de 4,89% con los metálicos, estimándose una OR de 0,86 (IC95%: 0,72-1,04).
- La tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio fue del 3,28% en el grupo de stents recubiertos de fármacos y del 3,77% en los metálicos, estimándose una OR de 0,86 (IC95%: 0,70-1,06).
- La tasa de incidencia de revascularización del vaso presenta un valor de 9,85% con los stents recubiertos de fármaco mientras que con los metálicos, dicho valor asciende a 19,56%, obteniéndose una OR de 0,44 (IC95%: 0,39-0,49) y presentando una diferencia estadísticamente significativa.

Cuando los resultados se desagregan en función del tipo de stent recubierto en comparación con el metálico, se observa que, respecto de los resultados de mortalidad, no se desprenden diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes stents recubiertos de fármacos, ni respecto de los metálicos:

- SES versus BMS, 5,03% con SES y 6,25% para BMS, estimándose el valor de OR en 0,79 (IC95%: 0,58-1,06)
- PES versus BMS, 3,37% con PES y 4,01% para BMS, estimándose el valor de OR en 0,83 (IC95%: 0,62-1,11)
- EES versus BMS, 3,23% con EES y 4,44% para BMS, estimándose el valor de OR en 0,72 (IC95%: 0,42-1,21)

En la Tabla 11 se muestran los datos totales de mortalidad, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los stents respecto del metálico.

Tabla 11. Tasa relativa de mortalidad (OR) de los stents recubiertos de fármacos respecto de los stents metálicos. SES: sirolimus; PES: paclitaxel; EES: everolimus

Stent	% muerte DES	% muerte BMS	OR	IC95%
Todos	4,27	4,89	0,86	0,72-1,04
SES	5,03	6,25	0,79	0,58-1,06
PES	3,37	4,01	0,83	0,62-1,11
EES	3,23	4,44	0,72	0,42-1,21

En referencia a la tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio, se observa:

- SES versus BMS, 3,65% con SES y 5,59% para BMS, estimándose el valor de OR en 0,64 (IC95%: 0,46-0,89)
- PES versus BMS, 3,56% con PES y 2,86% para BMS, estimándose el valor de OR en 1,25 (IC95%: 0,92-2,71)
- EES versus BMS, 1,68% con EES y 2,61% para BMS, estimándose el valor de OR en 0,64 (IC95%: 0,31-1,29)

A continuación se indican los datos totales de mortalidad, agregados y sin agregar (Tabla 12), observándose un valor de OR similar entre los datos agregados y sin agregar; únicamente PES se desvía, si bien no muestra una diferencia significativa; sólo SES muestra una reducción significativa de la tasa de incidencia de infartos.

Tabla 12. Tasa relativa de incidencia de infarto (OR) de los stents recubiertos de fármacos respecto de los stents metálicos.

Stent	% IAM DES	% IAM BMS	OR	IC95%
Todos	3,28	3,77	0,86	0,70-1,06
SES	3,65	5,59	0,64	0,46-0,89
PES	3,56	2,86	1,25	0,92-1,71
EES	1,68	2,61	0,64	0,31-1,29

SES: sirolimus; PES: paclitaxel; EES: everolimus

Finalmente, el análisis de la incidencia de revascularizaciones indica:

- SES versus BMS, 7,20% con SES y 18,83% para BMS, estimándose el valor de OR en 0,32 (IC95%: 0,26-0,41)
- PES versus BMS, 13,21% con PES y 21,93% para BMS, estimándose el valor de OR en 0,54 (IC95%: 0,46-0,62)
- EES versus BMS, 4,26% con EES y 10,33% para BMS, estimándose el valor de OR en 0,39 (IC95%: 0,25-0,59)

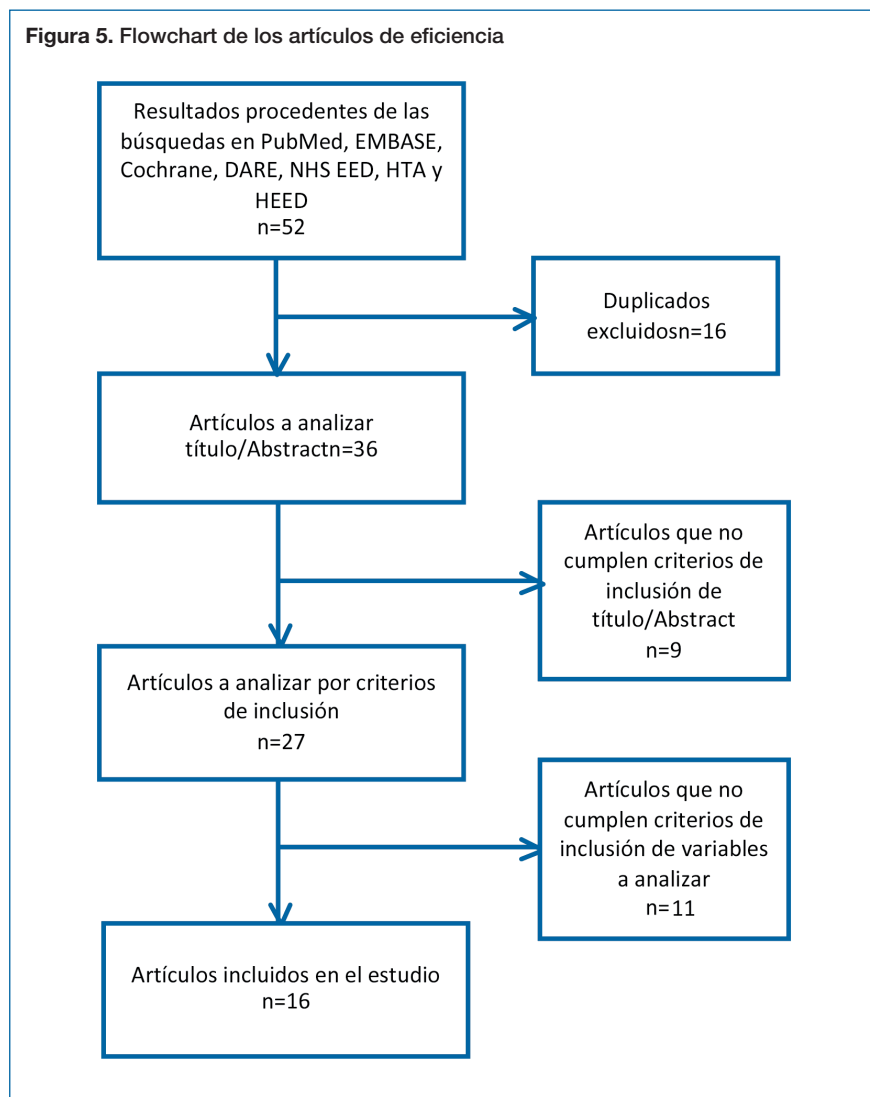
Los resultados agregados y sin agregar se muestran a continuación en la siguiente tabla (Tabla 13).

Tabla 13. Tasa relativa de incidencia de infarto (OR) de los stents recubiertos de fármacos respecto de los stents metálicos. SES: sirolimus; PES: paclitaxel; EES: everolimus.

Stent	% IAM DES	% IAM BMS	OR	IC95%
Todos	9,85	19,56	0,44	0,39-0,49
SES	7,20	18,83	0,32	0,26-0,41
PES	13,21	21,93	0,54	0,46-0,62
EES	4,26	10,33	0,39	0,25-0,59

Eficiencia

Tras la revisión sistemática de las evaluaciones económicas de los stents recubiertos de fármacos respecto de los stents metálicos, se incluyeron un total de 16 artículos, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión (Figura 5).



Características de los estudios

Nueve estudios (56,25%) obtuvieron los datos de efectividad y utilidad de ensayos clínicos aleatorizados (37-45), tres (18,75%) utilizaron cohortes de pacientes (46-48), dos (12,5%) utilizaron una revisión sistemática de ECA (7, 49), uno (6,25%) utilizó un meta-análisis con datos de ECA y de estudios observacionales (50) y uno (6,25%) utilizó datos de estudios de cohortes, de estudios observacionales y de ECAS (51). Seis de los ECAS fueron prospectivos, uno retrospectivo y en dos no se especificó (Tabla 14). Los tamaños de las muestras fueron variables, uno de menos de 100 individuos (45), 4 de entre 100 y 1.000 pacientes (7, 38, 39, 47), 3 de entre 1.001 y 5.000 pacientes (37-40), 2 de más de 5.000 pacientes (46, 47) y en 6 no se especificó el número de pacientes, cinco de ellos por ser modelos predictivos (análisis de decisión o Markov).

La perspectiva económica se indicó en 15 artículos (7, 37-49, 51) (93,75%). Se adoptó la perspectiva del sistema nacional de salud en 13 artículos (7, 38-40, 51) (81,25%) y en dos una perspectiva social (37-39) (12,5%). Se evaluó PES comparado con BMS en tres artículos (37, 43, 44)(18,75%), ZES comparado con BMS en dos (40, 43), SES comparado con BMS en tres (7, 39, 45), DES (sin especificar el tipo de fármaco) comparado con BMS en seis (38, 46-48, 50, 51) y, en dos artículos se evaluó SES y PES frente a BMS (42, 49).

El período de seguimiento fue de 1 año en el 37,5% de los estudios, de un año y medio en el 6,25%, de dos años en el 31,25%, de 3 años en un 6,25%, de 4 años en un 12,5% y de 5 años en un 6,25%.

Características de la población

Las características basales de la población no se describieron en seis estudios (41, 43, 44, 49-51). En 10 estudios en los que sí se describieron (7, 37-40, 42, 45-48), las características basales (porcentaje de diabetes mellitus, infarto de miocardio previo y de implantación de stent de novo) estaban balanceadas entre las poblaciones de pacientes asignados a las alternativas estudiadas. En BMS, el porcentaje de pacientes con diabetes mellitus variaba entre el 11% y el 45%, el porcentaje de pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio previo variaba del 24% y al 40%, excepto en un artículo en que este porcentaje se reducía al 1,20% (39) y en otro que aumentaba al 66% (46). El porcentaje de pacientes de novo únicamente se indicaba en tres artículos (37, 43, 45), en estos la totalidad de los pacientes presentaban dicha característica.

Medidas de efectividad durante el tiempo de seguimiento

Tal y como se observa en la Tabla 15, no se observan diferencias en mortalidad ni en infarto de miocardio entre las dos alternativas tras el tiempo de seguimiento. Nueve estudios (7, 37, 41-43, 45-48) determinaron las medidas de efectividad mediante la disminución de reestenosis o revascularización evitada y un estudio por año de vida ganado.

Tipo de análisis

Se utilizó únicamente el análisis de coste utilidad en el 37,5% de los estudio, únicamente el coste efectividad en el 31,25%, en el 25% de los estudios se utilizó tanto el coste utilidad como el coste efectividad.

Tasa de descuento

En el 31,25% de los estudios se aplica una tasa de descuento del 3%, en el 6,25% una tasa del 3,5%, en el 6,25% una tasa del 5%, y en el resto de estudios no se especifica.

Uso de modelos

En el 37,5% de los estudios se utiliza un modelo de Markov, en el 12,5% un árbol de decisión y sobre el 50% restante no se aplica ningún tipo de modelo.

Tabla 14. Listado de estudios por comparador, tipo de estudio y fuente de efectividad

Autor / Año	Comparación	Nº alternativa 1	Nº alternativa 2	Tipo de ensayo clínico	Fuente de datos de efectividad
Bakhai 2006 (37)	PES vs BMS	662	652	ECA	TAXUS IV
Bäumler 2012 (46)	DES vs BMS	732	4.725	Cohorte de pacientes	
Bischof 2009 (49)	SES vs BMS				Revisión sistemática de enero de 1980 a abril de 2006
	PES vs BMS				
Brunner-La Rocca 2007 (38)	DES vs. BMS	545	281	ECA	BASKET
Canoui- Poitrine 2009 (39)	SES vs BMS	166	171	ECA	TYPHOON
Eisenstein 2009 (40)	ZES vs BMS	598	599	ECA	ENDEAVOR II
Ekman 2006 (41)	PES vs BMS			ECA	TAXUS IV
Ferreira 2009 (47)	DES vs BMS	130	87	Cohorte de pacientes	
Filion 2009 (42)	SES vs BMS	533	522	ECA	SIRIUS
	PES vs BMS	662	652	ECA	TAXUS IV
Goeree 2009 (48)	DES vs BMS	5.106	8.247	Cohorte de pacientes	
Moreu 2009 (43)	ZES vs BMS			ECA	ENDEAVOR II
				ECA	ENDEAVOR II
				ECA	ENDEAVOR II
Neyt 2009 (50)	DES vs BMS				Meta-análisis
Ong 2006 (7)	SES vs BMS	508	450		Revisión sistemática hasta 2003
Remak 2010 (51)	DES vs BMS				ENDEAVOR I - V
Russell 2006 (44)	PES vs BMS				TAXUS IV
Sugimoto 2009 (45)	SES vs BMS	25	25	ECA	

Tabla 15. Listado de estudios por variables de eficacia, hospitalización, QALY y coste total

Autor Año	Comparación	Tiempo de seguimiento (años)	Nº alt 1	Muerte	IM	TLR	TVR	QALY	Coste Total
Bakhai 2006 (37)	PES vs BMS	1	662		1,1%		6,6%		14.583
Bäumler 2012 (46)	DES vs BMS	3	732	1,3%					11.830
Bischof 2009 (49)	SES vs BMS	3						2,362	28.250
	PES vs BMS	1						2,358	29.299
Brunner-La Rocca 2007 (38)	DES vs BMS	1	545	2,20%	2,20%		4,59%	0,99	11.808
Canoui- Poltrine 2009 (39)	SES vs BMS	2	166		1,80%		6,6%	0,8159	
Eisenstein 2009 (40)	ZES vs BMS	2,2	598	5,0%	3,20%		10,4%	1,0930	21.483,0
Ekman 2006 (41)	PES vs BMS	1				5,6%			8.048,00
Ferreira 2009 (47)	DES vs BMS	4	130				2,3%		13.908,6
Filion 2009 (42)	SES vs BMS	2	533	1,1%	0,80%		12,4%		16.813,0
	PES vs BMS	1	662	2,1%	1,10%		5,1%		14.583,0
Goeree 2009 (48)	DES vs BMS	1	5.106				10,7%	1,626	3.888
Moreu 2009 (43)	ZES vs BMS	5		7,8%	7,47%			3,6930	
		2		3,9%	4,30%				
		1		0,8%	3,40%			0,8300	
Neyt 2009 (50)	DES vs BMS	1,5							
Ong 2006 (7)	SES vs BMS	2	508						
Remak 2010 (51)	DES vs BMS	1		4,90%	3,00%		10,30%	3,11	5.739
Russell 2006 (44)	PES vs BMS	2				14,30%			6.991
Sugimoto 2009 (45)	SES vs BMS	4	25				4,0%		378.000

Tabla 15. Listado de estudios por variables de eficacia, hospitalización, QALY y coste total

Autor Año	Comparación	Tiempo de seguimiento (años)	Nº alt 2	Muerte	IM	TLR	TVR	QALY	Coste Total
Bakhai 2006 (37)	PES vs BMS	1	652		2,5%		16,6%		14.011
Bäumler 2012 (46)	DES vs BMS	3	4.725	1,3%					10.944
Bischof 2009 (49)	SES vs BMS	3						2,360	25.460
	PES vs BMS	1						2,360	25.460
Brunner-La Rocca 2007 (38)	DES vs BMS	1	281	3,20%	4,30%		7,80%	0,89	10.450
Canoui- Poltrine 2009 (39)	SES vs BMS	2	171		1,8%		22,2%	0,817	
Eisenstein 2009 (40)	ZES vs BMS	2,2	599	5,2%	4,4%		21,5%	1,090	21.680,0
Ekman 2006 (41)	PES vs BMS	1				17,4%			8.058,00
Ferreira 2009 (47)	DES vs BMS	4	87				10,3%		5.860,44
Filion 2009 (42)	SES vs BMS	2	522	0,8%	1,9%		26,9%		16.504,00
	PES vs BMS	1	652	1,4%	2,5%		13,3%		14.011,0
Goeree 2009 (48)	DES vs BMS	1	8.247				7,4%	1,625	2.154
Moreu 2009 (43)	ZES vs BMS	5		7,8%	7,5%			3,605	
		2		3,6%	5,1%				
		1		0,4%	3,7%			0,824	
Neyt 2009 (50)	DES vs BMS	1,5							
Ong 2006 (7)	SES vs BMS	2	450						
Remak 2010 (51)	DES vs BMS	1		5,10%	4,50%		18,80%	3,08	5.636
Russell 2006 (44)	PES vs BMS	2				4,80%			6.887
Sugimoto 2009 (45)	SES vs BMS	4	25				20,0%		258.000

Análisis de sensibilidad

En el 81,25% se realiza un análisis de sensibilidad (Tabla 16). En la gran mayoría de estos análisis se utilizan técnicas de remuestreo, tales como Bootstrap o Monte Carlo.

Análisis de costes

La valoración de los costes fue en euros (€) en siete estudios, dólares (US\$) en cinco, dólares canadienses (C\$) en uno, real brasileño (R\$) en uno, yen (¥) en uno y libras (£) en uno.

Medidas de coste-efectividad y de coste-utilidad

Once estudios (93,75%) determinaron el ratio coste efectividad incremental y nueve (50%) el ratio coste utilidad incremental. En un estudio no se calculó ningún ratio.

Como se observa en la Tabla 17, en la gran mayoría de los artículos se destaca que los stents liberadores de fármacos son coste efectivos y coste útiles frente a los stents metálicos.

Tabla 16. Listado de estudios por tipo de análisis económico, perspectiva, tiempo de seguimiento, existencia de modelo y análisis de sensibilidad

Autor Año	Comparación	Tipo de estudio económico	Perspectiva	Tiempo de seguimiento (años)	Tipo de modelo	Análisis de sensibilidad
Bakhai 2006 (37)	PES vs BMS	Coste utilidad	Social	1 año		Sí
Bäumler 2012 (46)	DES vs BMS	Coste efectividad	Sistema Nacional de Salud	1 año		Si
Bischof 2009 (49)	SES vs BMS	Coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	3 años	Markov a un año	Sí
	PES vs BMS	Coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	3 años	Markov a un año	Sí
Brunner-La Rocca 2007 (38)	DES vs. BMS	Coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	1,5 años		Sí
Canoui- Poirine 2009 (39)	SES vs BMS	Coste efectividad	Social	1 año		Sí
Eisenstein 2009 (40)	ZES vs BMS	Coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	4 años		No
Ekman 2006 (41)	PES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	2 años	Árbol de decisión	Sí
Ferreira 2009 (47)	DES vs BMS	Coste efectividad	Sistema Nacional de Salud	26 meses		No
Filion 2009 (42)	SES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	1 año		
	PES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	1 año		Sí
Goeree 2009 (48)	DES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	2 años	Árbol de decisión	Sí
Moreu 2009 (43)	ZES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	5 años	Markov	Sí
	ZES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	2 años	Markov	Sí
	ZES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	1 años	Markov	Sí
Neyt 2009 (50)	BMS vs DES	Coste utilidad		1 año	Markov	Sí
Ong 2006 (7)	SES vs BMS	Coste efectividad	Sistema Nacional de Salud	2 años	Markov	Sí

Autor Año	Comparación	Tipo de estudio económico	Perspectiva	Tiempo de seguimiento (años)	Tipo de modelo	Análisis de sensibilidad
Remak 2010 (51)	DES vs. BMS	Coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	4 años	Markov	Sí
Russell 2006 (44)	PES vs BMS	Coste efectividad	Sistema Nacional de Salud	2 años		Sí
Sugimoto 2009 (45)	SES vs BMS	Coste efectividad	Sistema Nacional de Salud	1 año		No

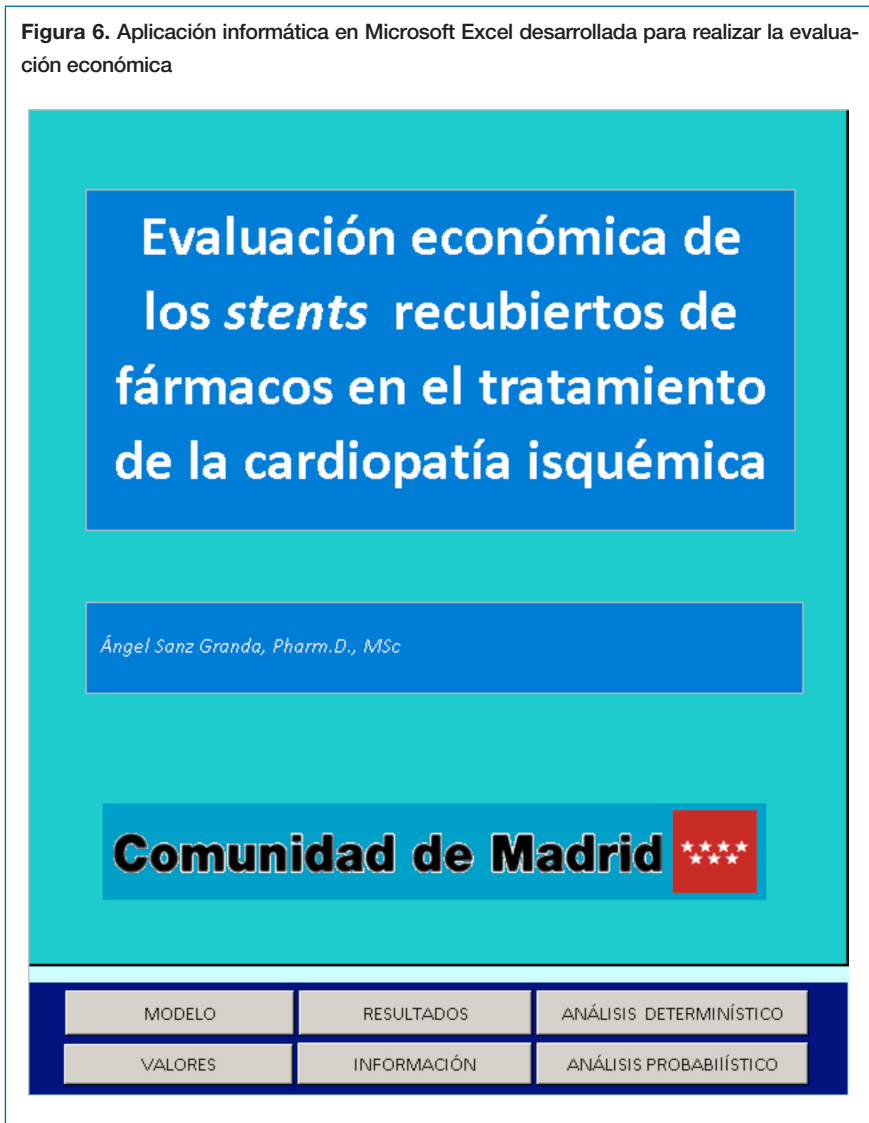
Tabla 17. Listado de estudios por tipo de análisis económico, moneda, tasa de descuento y medida de resultado

Autor Año	Comparación	Tipo de estudio económico	Tasa de descuento	Moneda	Tipo de medida de resultado	RCUI (AVAC)	RCEI (AVG)	RCEI (TVR evitable)
Bakhai 2006 (37)	PES vs BMS	Coste utilidad		Dólar (2004)	AVAC y TVR evitable	47.798		4.678,00
Bäumler 2012 (46)	DES vs BMS	Coste efectividad	No se realiza	Euros (2005)	AVG		-4.529.112	
Bischof 2009 (49)	SES vs BMS	Coste utilidad	3%	Dólar (2007)	AVAC	>1.000.000		
	PES vs BMS	Coste utilidad	3%	Dólar (2007)	AVAC	Dominado		
Brunner-La Rocca 2007 (38)	DES vs BMS	Coste utilidad		Euros	AVAC	40.467		
Canoui- Poirine 2009 (39)	SES vs BMS	Coste efectividad		Dólar (2008)	TVR evitable			7.321,00
Eisenstein 2009 (40)	ZES vs BMS	Coste utilidad	3%	Dólar (2008)				
Ekman 2006(41)	PES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad		Euros (2004)	AVAC y TVR evitable	197.827		3.900,00
Ferreira 2009 (47)	DES vs BMS	Coste efectividad		Real brasileño (2005)	TVR evitable			90.476,97
Filon 2009 (42)	SES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad		Dólar (2004)	AVAC y TVR evitable	243.638		14.618,00
	PES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad		Dólar (2006)	AVAC y TVR evitable	250.739		25.540,00
Goeree 2009 (48)	DES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad	5%	Dólar canadiense (2007)	AVAC y TVR evitable	1.569.875		52.585,00

Autor Año	Comparación	Tipo de estudio económico	Tasa de descuento	Moneda	Tipo de medida de resultado	RCUI (AVAC)	RCEI (AVG)	RCEI (TVR evitable)
Moreu 2009 (43)	ZES vs BMS	Coste efectividad y coste utilidad	3%	Euros (2007)	AVAC y TVR evitable	10.505		8.237,00
		Coste efectividad y coste utilidad	3%	Euros (2007)	AVAC y TVR evitable	34.229		8.330,00
		Coste efectividad y coste utilidad	3%	Euros (2007)	AVAC y TVR evitable	132.877		6.752,00
Neyt 2009 (50)	DES vs BMS	Coste utilidad		Euros (2007)	AVAC	860.000		
Ong 2006 (7)	SES vs BMS	Coste efectividad	3%	Euros	TVR evitable			22.267,00
Remak 2010 (51)	DES vs BMS	Coste utilidad	4%	Libras (2007)	AVAC	3.757		
Russell 2006 (44)	PES vs BMS	Coste efectividad	3%	Euros				
Sugimoto 2009 (45)	SES vs BMS	Coste efectividad	No se realiza	Yen	TVR evitable			99.006,25

Análisis coste utilidad

El modelo desarrollado presenta información sobre su propio diseño, así como sobre los resultados obtenidos en el caso base y los derivados de los análisis de sensibilidad (Figura 6).



El coste medio total, asociado al manejo de una cohorte teórica de 1.000 pacientes con cardiopatía isquémica, a los que se ha implantado un BMS fue de 8.264.917 euros; en el caso de los DES, el coste asociado fue de 7.702.690 euros. Por otra parte, con los stents clásicos se obtuvieron 3.748,79 AVACs mientras que con los DES, se obtuvieron 3.812,74 AVACs. En este caso, la utilización de los stents recubiertos de fármacos representa una opción dominante respecto de los stents metálicos, al estimarse un menor coste medio total así como un mayor beneficio medio (Tabla 18).

Tabla 18. Resultados del análisis coste utilidad

	Análisis determinado	
	DES	BMS
Coste (€)	7.702.690	8.264.917
Diferencia (€)	-562.227	
Resultado (AVAC)	3812,74	3748,79
Diferencia (AVAC)	63,94	
RCEI (€/AVAC)	-8.793	

En el análisis de sensibilidad se analizaron todas las variables relevantes, no hallándose escenarios que revirtieran los datos obtenidos, lo cual muestra la robustez de los resultados. Únicamente, en el caso de que el coste unitario de los DES se situara en niveles superiores (1.500 €) al utilizado en el caso base (1.000 €), se perdería la situación de dominancia, aunque en ningún momento el estimador de la eficiencia se situase en valores altos (tan sólo 1.290 €/AVAC adicional, valor muy inferior al de 30.000 €/AVAC, considerado habitualmente como el umbral de la eficiencia en nuestro país). En las tablas 19-21 se indican los valores obtenidos en los análisis realizados.

Tabla 19. Resultados del análisis de sensibilidad (I)

	CASO BASE	Coste stent con fármacos (DES)		Coste stent metálico (BMS)r		Coste de la ACTP		Coste de la muerte	
		800	1500	400	1000	3500	6000	500	3000
c_stf	1000	800	1500	1000	1000	1000	1000	1000	1000
c_stc	600	600	600	400	1000	600	600	600	600
c_ACTP	4628	4628	4628	4628	4628	3500	6000	4628	4628
c_M	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	500	3000
c_IAMm	7528	7528	7528	7528	7528	7528	7528	7528	7528
u_st0	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69
u_sint	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71
r_c	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
r_b	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
coste DES	7.751	7.513	8.347	7.751	7.751	6.407	9.386	7.658	7.832
coste BMS	8.258	8.258	8.258	7.971	8.833	6.638	10.229	8.258	8.258
AVAC DES	3.799	3.799	3.799	3.799	3.799	3.799	3.799	3.799	3.799
AVAC BMS	3.730	3.730	3.730	3.730	3.730	3.730	3.730	3.730	3.730
RCEI	-7.385	-10.855	1.290	-3.202	-15.751	-3.362	-12.279	-8.736	-6.211

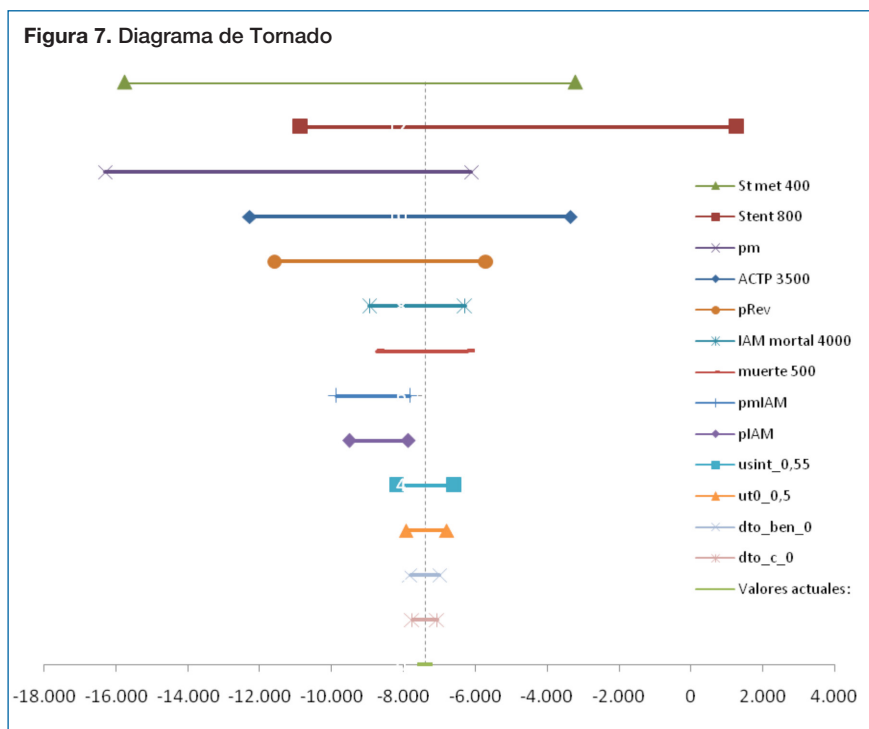
Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad (II)

	CASO BASE	Coste del IAM letal		Utilidad sin síntomas		Utilidad sin síntomas		Tasa descuento costes		Tasa descuento resultados	
		4000	10000	0,5	0,84	0,55	0,84	0	0,06	0	0,06
c_stf	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
c_stc	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600
c_ACTP	4628	4628	4628	4628	4628	4628	4628	4628	4628	4628	4628
c_M	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5	1837,5
c_IAMm	7528	4000	10000	7528	7528	7528	7528	7528	7528	7528	7528
u_st0	0,69	0,69	0,69	0,5	0,84	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69
u_sint	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,55	0,84	0,71	0,71	0,71	0,71
r_c	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0	0,06	0,03	0,03
r_b	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0	0,06
coste fármaco	7.751	7.644	7.826	7.751	7.751	7.751	7.751	7.852	7.661	7.751	7.751
coste metálico	8.258	8.258	8.258	8.258	8.258	8.258	8.258	8.384	8.145	8.258	8.258
AVAC fármaco	3.799	3.799	3.799	3.779	3.815	3.778	3.816	3.799	3.799	4.029	3.582
AVAC metálico	3.730	3.730	3.730	3.704	3.751	3.701	3.754	3.730	3.730	3.957	3.517
RCEI	-7.385	-8.950	-6.289	-6.790	-7.934	-6.585	-8.193	-7.751	-7.055	-6.990	-7.802

Tabla 21. Resultados del análisis de sensibilidad (II)

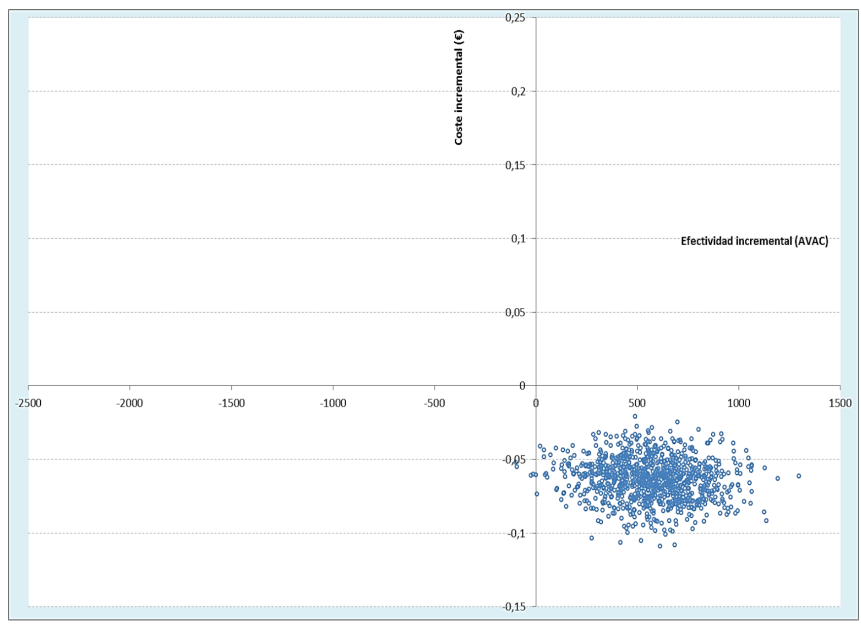
		coste	coste	AVAC	AVAC	
	variación	DES	BMS	DES	BMS	RCEI
pRev	-20%	7.487.709	8.264.917	3.816	3.749	-11.598
	-10%	7.595.192	8.264.917	3.814	3.749	-10.229
	10%	7.810.202	8.264.917	3.811	3.749	-7.286
	20%	7.917.728	8.264.917	3.810	3.749	-5.704
pm	-20%	7.687.038	8.264.917	3.843	3.749	-6.111
	-10%	7.694.895	8.264.917	3.828	3.749	-7.195
	10%	7.710.423	8.264.917	3.798	3.749	-11.383
	20%	7.718.094	8.264.917	3.782	3.749	-16.304
plAM	-20%	7.573.223	8.264.917	3.822	3.749	-9.504
	-10%	7.638.100	8.264.917	3.817	3.749	-9.170
	10%	7.766.996	8.264.917	3.808	3.749	-8.363
	20%	7.831.019	8.264.917	3.804	3.749	-7.867
pmIAM	-20%	7.670.061	8.269.432	3.822	3.761	-9.865
	-10%	7.686.383	8.267.174	3.817	3.755	-9.315
	10%	7.718.980	8.262.660	3.808	3.743	-8.297
	20%	7.735.254	8.260.404	3.803	3.736	-7.825

En el diagrama de Tornado de la Figura 7 se observa la modificación del estimador de la eficiencia en función de las variaciones de las variables analizadas.

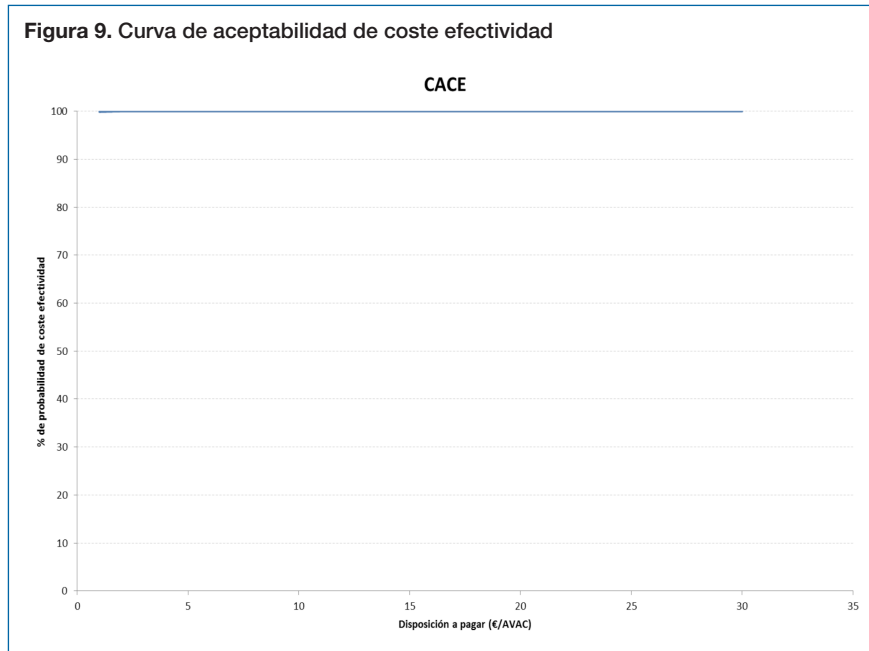


Finalmente el análisis probabilístico también mostró, tras la simulación de Monte Carlo con 1.000 iteraciones, que la alternativa de los DES era dominante respecto de la de los BMS, al presentar un menor coste medio total (7.701.023 € versus 8.276.632 €, respectivamente) así como una mayor efectividad media (3.822 AVAC versus 3.758 AVAC). La representación de los valores obtenidos en este análisis se muestra en la Figura 8, en donde se observa que la práctica totalidad de los valores obtenidos se ubican en el cuadrante inferior derecha, evidenciando así la dominancia de los DES respecto de los BMS.

Figura 8. Representación del plano coste efectividad incremental tras el análisis probabilístico



Como consecuencia del resultado de dominancia, la curva de aceptabilidad coste efectividad mostró una máxima probabilidad de eficiencia comparada, incluso para una disponibilidad a pagar de 0 € por obtener 1 AVAC adicional, como se muestra en la Figura 9.



Discusión

Los resultados obtenidos en la revisión sistemática de los estudios de efectividad muestran una reducción estadísticamente significativa de la tasa de reestenosis con los stents liberadores de fármacos (DES) que frente a los metálicos (OR: 0,44; IC95%: 0,39-0,49). Respecto a las otras variables analizadas, mortalidad e incidencia de infarto agudo de miocardio, si bien los resultados obtenidos sugieren una mayor reducción asociada a los DES, no se presenta significancia estadística (mortalidad: OR: 0,86; IC95%: 0,72-1,04; infarto: OR: 0,86; IC95%: 0,70-1,06).

Estos resultados, obtenidos de forma agregada a partir del conjunto de datos para los DES, no difieren cuando se analiza la efectividad de cada stent de forma aislada respecto de la mortalidad (OR: 0,79; 0,83 y 0,72 para SES, PES y EES respectivamente). En el caso de la incidencia de infarto, SES y EES muestran resultados similares (OR: 0,64 y 0,64 respectivamente), mientras que PES muestra un resultado contrario (OR: 1,25), si bien no tiene un valor estadísticamente significativo (IC95%: 0,92-2,71), no pudiendo concluir nada al respecto, a la vista de dichos resultados. Finalmente, el análisis desagregado de la reducción de la tasa de revascularizaciones tampoco muestra diferencias significativas, observándose en todos los DES una reducción de la incidencia de dicha complicación en comparación con los BMS.

No obstante, con los resultados obtenidos de la revisión sistemática, no hay datos suficientes para hacer una comparativa entre los DES de primera (PES y SES) y segunda generación (ZES y EES), ya que de ZES no se ha obtenido ningún estudio, que cumpla los criterios de inclusión, previamente indicados en el apartado anterior. De EES sólo se ha obtenido un estudio. Por tanto, a la luz de los resultados, se podría indicar que la utilización de cualquier DES se asocia con una reducción de la tasa de revascularizaciones, en comparación de los BMS, no mostrando otras reducciones significativas.

Nuestros resultados están en línea con otros análisis realizados; así una reciente revisión Cochrane (52) que indica que los DES reducen la tasa de revascularizaciones, aunque no muestran un efecto significativo respecto del IAM o de la mortalidad. Igualmente, un trabajo realizado por la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña y publicado por Oliva et al. (53) indicó, que ya en el corto plazo de 6-12 meses, los DES mostraban una reducción importante del riesgo de reestenosis.

Si bien el análisis del caso base ha mostrado los resultados descritos, se puede plantear la hipótesis de resultados diferenciales en función de ciertas covariables. Una de ellas es la presencia de diabetes en el paciente al que

se implanta un stent (Tabla 22). Se han obtenido dos estudios realizados en población diabética, los estudios SCORPIUS (32), DIABETES (ver tabla 20) (24, 25). Se ha visto que en esta población tras una intervención coronaria percutánea (ICP), los pacientes diabéticos, en comparación con los no diabéticos, presentan un mayor riesgo de muerte, infarto de miocardio (IM) y trombosis del stent, y la presencia de diabetes es uno de los factores de riesgo más potentes y consistentes para la reestenosis y la revascularización de la lesión diana (TLR) por excesiva hiperplasia de la íntima (54).

En la población con diabetes se ha comprobado que las células del músculo liso vascular son hipersensibles a la acción de estimuladora del factor de crecimiento plaquetario, que se libera tras la lesión que se ocasiona por la introducción del balón, también por las altas concentraciones de insulina y de factores de crecimiento de tipo insulínico. Además, la hiperglucemia puede aumentar directamente la reestenosis al incrementar la expresión del factor de crecimiento fibroblástico básico, un potente mitógeno para la proliferación de las células de músculo liso tras la lesión del balón, y al inducir la síntesis de matriz extracelular en el lugar de tratamiento (54).

En un metaanálisis de ensayos aleatorizados con doble ciego, ha descrito una mortalidad superior en los diabéticos tratados con stent recubierto con sirolimus (SES) en comparación con los tratados con stents metálicos (BMS) tras 4 años de seguimiento (el 12,2 frente al 4,4%; $p = 0,004$) y una tendencia al aumento de las trombosis del stent muy tardías (11 frente a 3 episodios) con los SES (38). Por otra parte, son pocos los estudios que han examinado la seguridad y la eficacia de los DES en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), en los que las tasas de mortalidad, reinfarto y trombosis del stent son superiores, tanto con los BMS como con los DES, que la de los pacientes a los que se practica una ICP por cardiopatía isquémica estable.

El metaanálisis de Iijima et al (55) es un paso importante en la evaluación del papel de los DES en los pacientes diabéticos con STEMI. Mediante la realización de un análisis combinado de los datos concretos de los pacientes de 7 ensayos aleatorizados, los investigadores compararon las tasas de TLR y la evolución clínica de 206 pacientes diabéticos tratados con DES (utilizando SES o PES) con las de 183 pacientes diabéticos tratados con BMS. Los pacientes tratados con DES presentaron un riesgo significativamente inferior de TLR (Hazard Ratio = 0,44; $p = 0,02$), sin que hubiera un aumento de las trombosis del stent, ni de la variable de valoración combinada formada por muerte o infarto de miocardio durante un periodo de seguimiento de 12-24 meses. Estos datos son tranquilizadores respecto a que los pacientes diabéticos pueden ser tratados de forma segura y pueden obtener un efecto beneficioso con el tratamiento de DES en el contexto de un STEMI (54).

Por otra parte, Stettler et al (61) compararon mediante un metaanálisis en red los resultados asociados a varios tipos de DES respecto de los BMS para evaluar si existían diferencias de efectividad y seguridad entre los diabéticos y no diabéticos. Cuando se incluyeron todos los pacientes, diabéticos o no, se observaba un HR superior a 1 en la práctica totalidad de comparaciones de DES versus BMS respecto de la mortalidad, tanto en diabéticos como no diabéticos; sin embargo, cuando se ajustaron los resultados por una duración de la terapia dual antiagregante de 6 meses o superior, los valores de HR se redujeron en el grupo de diabéticos, no ocurriendo lo mismo en el de no diabéticos. Sin embargo, en todos los casos, no hubo significación estadística por lo que los autores concluyen que con una duración del tratamiento antiagregante igual o superior a 6 meses, los DES fueron tan seguros y eficaces en pacientes diabéticos como en no diabéticos.

Estos resultados obtenidos están también en concordancia con una revisión sistemática que evaluaba los resultados en función de la incidencia o no de diabetes mellitus (62), concluyendo que los DES se asociaban con una reducción significativa de la tasa de revascularizaciones respecto de los BMS en los pacientes diabéticos. Los autores tras la realización de un metaanálisis MTC (mixed treatment comparison), introducen un orden de efectividad en este subgrupo de pacientes, estimando que hay un 87% de probabilidad de que EVE mostrara la mayor efectividad en pacientes diabéticos. Otro aspecto a destacar en este subgrupo de pacientes es el debate sobre un mayor riesgo de trombosis en el stent tras la implantación de DES en los mismos; para analizar este importante evento, De Luca et al (63) realizaron un metaanálisis a partir de los datos individuales de 972 diabéticos que habían sufrido un infarto de miocardio con elevación del segmento ST y que se habían incluido en 11 estudios, concluyendo que los DES redujeron la incidencia de revascularizaciones sin que se afectaran las medidas de seguridad (mortalidad e infartos).

Otro factor a considerar, para valorar la eficacia de los stents, es su longitud. Se ha visto que la longitud del stent modifica la evolución clínica de los pacientes sometidos a ICP. A mayor longitud de stent utilizado (>30 mm), mayor número de eventos de angina y deterioro de la clase funcional (CF), conllevando a mayor número de ICPs de control durante el seguimiento (40). Estos resultados se asemejan a los obtenidos por Kastrati et al (41,42) que realizó un estudio en ICP a 2,736 pacientes, dividiéndolos en 2 grupos (menor y mayor de 15 mm), encontrando una mayor reestenosis a 6 meses en el grupo mayor de 15 mm (36.9 vs 27.9%, $p < 0.001$), enfatizando como factores predictores de reestenosis la longitud de la lesión y del stent.

En el artículo de Foley et al (43), se hace una clasificación de los stents en función de su longitud:

- mini: ≤ 8 mm
- extra-short: > 8 a ≤ 16.5 mm
- short: > 16.5 a ≤ 23.5 mm
- medium: > 23.5 a ≤ 32 mm
- long: > 32 mm

Siguiendo esta clasificación, en los estudios los pacientes están incluidos en varios grupos. En el Anexo 2 se recogen los rangos de longitud de los stents, empleados en los estudios.

Los stents mini se emplean en 6 estudios (tabla 23) (24,29,31,33-35), los extra-short se emplean en 14 estudios (tabla 24) (20-24,26-33,35), los short en otros 14 estudios (tabla 25) (19-24,26-29,31-33,35), los medium en 13 estudios (tabla 26) (20-23,25-29,31-33,35), los stents long sólo en tres (tabla 27) (20,27,28). Teniendo en cuenta los grupos por longitud de stent, se observa que una amplia mayoría de los estudios emplean stents del grupo short, es decir emplean stents con un rango de longitud que va desde más de 16.5 mm a 32 mm.

De los estudios incluidos, sólo ocho han recogido las cuatro variables seleccionadas (muerte, MI, TVR y TLR) (19,24,25,29,31-33,35). Dos estudios no han recogido los casos de muerte (23,30). Otros dos estudios no recogieron los casos de MI (23,30). En ocho no se recogieron los casos de TVR (21-23-26-29-34). Tres estudios no recogieron los casos de TLR (20,23,30).

Otro criterio de clasificación fue considerar las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, pacientes con infarto de miocardio y elevación del segmento ST (STEMI) o si se les ha implantado un stent de novo. Estudios con población con STEMI se han obtenido 9 estudios (tabla 28) (19,21-24,26,31,32), y con stent de novo 14 estudios (tabla 29) (17,19,21,22,25,26,28-35).

Tabla 22. Estudios con población diabética

Autor / Año	Compradores		Variable Principal	Variable Secundaria
	SES (n)	BMS(n)		
Jimenez Quevedo 2007	78	80	TLR 1 años	Muerte, MI, MACE a 2 años
Jimenez Quevedo 2013	25 Ins Dep	26	LLL 9 meses	MACE
	52 NO Ins Dep	51	LLL 9 meses	MACE
Sinning 2012	52	100	LLL, MACE	MACE

Ins. Dep: insulino dependientes; No Ins. Dep: no insulino dependientes

Autor / Año	Resultados								Duración del estudio (años)	Ref
	Muer-te	MI	TVR	TLR	Muer-te	MI	TVR	TLR		
Jimenez Quevedo 2007	2	3		6	3	7		28	2	(24)
Jimenez Quevedo 2013	1	1		1	2	4		11	2	(25)
	2	3		5	2	4		18	5	(25)
Sinning 2012	21	8		13	21	9		29	5	(32)

Ins. Dep: insulino dependientes; No Ins. Dep: no insulino dependientes

Tabla 23. Listado de estudios con stents mini

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Atary 2010	MISSION	SES	BMS	158	7
Ellis 2009	TAXUS IV-SR	PES	BMS	651	16
	TAXUS IV-SR	PES	BMS	632	13
	TAXUS IV-SR	PES	BMS	651	65
Rahel 2009	PRISION	SES	BMS	90	7
	PRISION	SES	BMS	100	4
	PRISION	SES	BMS	99	4
Rubartelli 2010	GISSOC II-GISE	SES	BMS	74	2
Sinning 2012	SCORPIUS	SES	BMS	95	21
Van den Branden 2012	PRISION II	SES	BMS	100	5

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Atary 2010	12	14	10	158	10	17	24	19	3
Ellis 2009	23	46	28	643	14	31	120	105	1
	6	21	9	625	15	5	26	13	4
	47	110	59	643	72	48	176	132	5
Rahel 2009	8		5	90	11	12		19	4
	5	11	21	100	4	3	30	6	3
	3		2	100	3	2		2	2
Rubartelli 2010	2	11	6	78	1	4	35	35	2
Sinning 2012	8		13	95	21	9		29	5
Van den Branden 2012	8	17	12	100	5	7	34	27	5

Tabla 24. Listado de estudios con stents extra short

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Atary 2010	MISSION	SES	BMS	158	7
DiLorenzo 2009	PASEO	SES	BMS	90	5
	PASEO	PES	BMS	90	6
DiLorenzo 2009 2	PASEO	PES	BMS	90	7
Dirksen 2008	PASION II	PES	BMS	303	21
	PASION II	PES	BMS	298	
Ellis 2009	TAXUS IV-SR	PES	BMS	651	16
	TAXUS IV-SR	PES	BMS	632	13
	TAXUS IV-SR	PES	BMS	651	65
Jimenez Quevedo 2007	DIABETES	SES	BMS	78	2
Jimenez Quevedo 2013	DIABETES	SES	BMS	25	1
	DIABETES	SES	BMS	52	2
Kaiser 2010	BASKET-PROVE	SES	BMS	775	28
	BASKET-PROVE	EES	BMS	775	25
Rahel 2009	PRISION	SES	BMS	90	7
	PRISION	SES	BMS	100	4
	PRISION	SES	BMS	99	4
Reifart 2010	CORACTO	SES	BMS	46	
Rubartelli 2010	GISSOC II-GISE	SES	BMS	74	2
Van den Branden 2012	PRISION II	SES	BMS	100	5
Vink 2011	PASSION	PES	BMS	310	27
Violini 2010	SESAMI	SES	BMS	157	5
	SESAMI	SES	BMS	144	2

Tabla 24. Listado de estudios con stents extra short

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Atary 2010	12	14	10	158	10	17	24	19	3
DiLorenzo 2009	6		4	90	9	10		16	2
	5		5	90	9	10		16	2
DiLorenzo 2009 2	8		5	90	11	12		19	4
Dirksen 2008				303	27				2
	9		18	299		7		29	2
Ellis 2009	23	46	28	643	14	31	120	105	1
	6	21	9	625	15	5	26	13	4
	47	110	59	643	72	48	176	132	5
Jimenez Quevedo 2007	3		6	80	3	7		28	2
Jimenez Quevedo 2013	1		1	26	2	4		11	5
	3		5	51	2	4		18	5
Kaiser 2010	7	33		765	34	20	79		3
	13	79		765	34	20	79		3
Rahel 2009	8		5	90	11	12		19	4
	5	11	21	100	4	3	30	6	3
	3		2	100	3	2		2	2
Reifart 2010		5		45			27		2
Rubartelli 2010	2	11	6	78	1	4	35	35	2
Van den Branden 2012	8	17	12	100	5	7	34	27	5
Vink 2011	19		22	309	35	2		30	5
Violini 2010	4	13	11	156	8	4	25	32	3
	1	6	4	127	1	1	7	3	2

Tabla 25. Listado de estudios con stents short

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Atary 2010	MISSION	SES	BMS	158	7
DiLorenzo 2009	PASEO	SES	BMS	90	5
	PASEO	PES	BMS	90	6
DiLorenzo 2009 2	PASEO	PES	BMS	90	7
Dirksen 2008	PASION II	PES	BMS	303	21
	PASION II	PES	BMS	298	
Ellis 2009	TAXUS IV-SR	PES	BMS	651	16
	TAXUS IV-SR	PES	BMS	632	13
	TAXUS IV-SR	PES	BMS	651	65
Jimenez Quevedo 2007	DIABETES	SES	BMS	78	2
Jimenez Quevedo 2013	DIABETES	SES	BMS	25	1
	DIABETES	SES	BMS	52	2
Kaiser 2010	BASKET-PROVE	SES	BMS	775	28
	BASKET-PROVE	EES	BMS	775	25
Kaltoft 2010	DEDICATION	DES	BMS	313	33
Rahel 2009	PRISION	SES	BMS	90	7
	PRISION	SES	BMS	100	4
	PRISION	SES	BMS	99	4
Rubartelli 2010	GISSOC II-GISE	SES	BMS	74	2
Van den Branden 2012	PRISION II	SES	BMS	100	5
Vink 2011	PASSION	PES	BMS	310	27
Violini 2010	SESAMI	SES	BMS	157	5
		SES	BMS	144	2

Tabla 25. Listado de estudios con stents short

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Atary 2010	12	14	10	158	10	17	24	19	3
DiLorenzo 2009	6		4	90	9	10		16	2
	5		5	90	9	10		16	2
DiLorenzo 2009 2	8		5	90	11	12		19	4
Dirksen 2008				303	27				2
	9		18	299		7		29	2
Ellis 2009	23	46	28	643	14	31	120	105	1
	6	21	9	625	15	5	26	13	4
	47	110	59	643	72	48	176	132	5
Jimenez Quevedo 2007	3		6	80	3	7		28	2
Jimenez Quevedo 2013	1		1	26	2	4		11	5
	3		5	51	2	4		18	5
Kaiser 2010	7	33		765	34	20	79		3
	13	79		765	34	20	79		3
Kaltoft 2010	9	28	19	313	20	15	62	51	3
Rahel 2009	8		5	90	11	12		19	4
	5	11	21	100	4	3	30	6	3
	3		2	100	3	2		2	2
Rubartelli 2010	2	11	6	78	1	4	35	35	2
Van den Branden 2012	8	17	12	100	5	7	34	27	5
Vink 2011	19		22	309	35	2		30	5
Violini 2010	4	13	11	156	8	4	25	32	3
	1	6	4	127	1	1	7	3	2

Tabla 26. Listado de estudios con stents medium

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Atary 2010	MISSION	SES	BMS	158	7
DiLorenzo 2009	PASEO	SES	BMS	90	5
	PASEO	PES	BMS	90	6
DiLorenzo 2009 2	PASEO	PES	BMS	90	7
Dirksen 2008	PASION II	PES	BMS	303	21
	PASION II	PES	BMS	298	
Jimenez Quevedo 2007	DIABETES	SES	BMS	78	2
Jimenez Quevedo 2013	DIABETES	SES	BMS	25	1
	DIABETES	SES	BMS	52	2
Kaiser 2010	BASKET-PROVE	SES	BMS	775	28
	BASKET-PROVE	EES	BMS	775	25
Leon 2009	TAXUS COHORTES	PES	BMS	1400	28
	TAXUS COHORTES	PES	BMS	1345	26
Rahel 2009	PRISION	SES	BMS	90	7
	PRISION	SES	BMS	100	4
	PRISION	SES	BMS	99	4
Rubartelli 2010	GISSOC II-GISE	SES	BMS	74	2
Van den Branden 2012	PRISION II	SES	BMS	100	5
Vink 2011	PASSION	PES	BMS	310	27
Violini 2010	SESAMI	SES	BMS	157	5
	SESAMI	SES	BMS	144	2

Tabla 26. Listado de estudios con stents medium

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Atary 2010	12	14	10	158	10	17	24	19	3
DiLorenzo 2009	6		4	90	9	10		16	2
	5		5	90	9	10		16	2
DiLorenzo 2009 2	8		5	90	11	12		19	4
Dirksen 2008				303	27				2
	9		18	299		7		29	2
Jimenez Quevedo 2007	3		6	80	3	7		28	2
Jimenez Quevedo 2013	1		1	26	2	4		11	5
	3		5	51	2	4		18	5
Kaiser 2010	7	33		765	34	20	79		3
	13	79		765	34	20	79		3
Leon 2009	59	105	157	1397	27	67	285	246	1
	13	44	22	1349	24	8	51	27	3
Rahel 2009	8		5	90	11	12		19	4
	5	11	21	100	4	3	30	6	3
	3		2	100	3	2		2	2
Rubartelli 2010	2	11	6	78	1	4	35	35	2
Van den Branden 2012	8	17	12	100	5	7	34	27	5
Vink 2011	19		22	309	35	2		30	5
Violini 2010	4	13	11	156	8	4	25	32	3
	1	6	4	127	1	1	7	3	2

Tabla 27. Listado de estudios con stents long

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Jimenez Quevedo 2007	DIABETES	SES	BMS	78	2
Jimenez Quevedo 2013	DIABETES	SES	BMS	25	1
	DIABETES	SES	BMS	52	2
Kaiser 2010	BASKET-PROVE	SES	BMS	775	28
	BASKET-PROVE	EES	BMS	775	25

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Jimenez Quevedo 2007	3		6	80	3	7		28	2
Jimenez Quevedo 2013	1		1	26	2	4		11	5
	3		5	51	2	4		18	5
Kaiser 2010	7	33		765	34	20	79		3
	13	79		765	34	20	79		3

Tabla 28. Listado de estudios en pacientes con STEMI

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador A	N comp A	Muerte
Atary 2010	MISSION	SES	BMS	158	7
DiLorenzo 2009	PASEO	SES	BMS	90	5
	PASEO	PES	BMS	90	6
DiLorenzo 2009 2	PASEO	PES	BMS	90	7
Dirksen 2008	PASION II	PES	BMS	303	21
	PASION II	PES	BMS	298	
Ellis 2009	TAXUS IV-SR	PES	BMS	651	16
	TAXUS IV-SR	PES	BMS	632	13
	TAXUS IV-SR	PES	BMS	651	65
Kaltoft 2010	DEDICATION	DES	BMS	313	33
Vink 2011	PASSION	PES	BMS	310	27
Violini 2010	SESAMI	SES	BMS	157	5
		SES	BMS	144	2

Tabla 28. Listado de estudios en pacientes con STEMI

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Atary 2010	12	14	10	158	10	17	24	19	3
DiLorenzo 2009	6		4	90	9	10		16	2
	5		5	90	9	10		16	2
DiLorenzo 2009 2	8		5	90	11	12		19	4
Dirksen 2008				303	27				2
	9		18	299		7		29	2
Ellis 2009	23	46	28	643	14	31	120	105	1
	6	21	9	625	15	5	26	13	4
	47	110	59	643	72	48	176	132	5
Kaltoft 2010	9	28	19	313	20	15	62	51	3
Vink 2011	19		22	309	35	2		30	5
Violini 2010	4	13	11	156	8	4	25	32	3
	1	6	4	127	1	1	7	3	2

Tabla 29. Listado de estudios con pacientes de novo

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Atary 2010	MISSION	SES	BMS	158	7
DiLorenzo 2009	PASEO	SES	BMS	90	5
	PASEO	PES	BMS	90	6
DiLorenzo 2009 2	PASEO	PES	BMS	90	7
Jimenez Quevedo 2007	DIABETES	SES	BMS	78	2
Jimenez Quevedo 2013	DIABETES	SES	BMS	25	1
	DIABETES	SES	BMS	52	2
Kaltoft 2010	DEDICATION	DES	BMS	313	33
Leon 2009	TAXUS COHORTES	PES	BMS	1400	28
	TAXUS COHORTES	PES	BMS	1345	26
Rahel 2009	PRISION	SES	BMS	90	7
	PRISION	SES	BMS	100	4
	PRISION	SES	BMS	99	4
Reifart 2010	CORACTO	SES	BMS	46	
Rubartelli 2010	GISSOC II-GISE	SES	BMS	74	2
Sinning 2012	SCORPIUS	SES	BMS	95	21
Van den Branden 2012	PRISION II	SES	BMS	100	5
Vink 2011	PASSION	PES	BMS	310	27
Violini 2010	SESAMI	SES	BMS	157	5
	SESAMI	SES	BMS	144	2

Tabla 29. Listado de estudios con pacientes de novo

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Atary 2010	12	14	10	158	10	17	24	19	3
DiLorenzo 2009	6		4	90	9	10		16	2
	5		5	90	9	10		16	2
DiLorenzo 2009 2	8		5	90	11	12		19	4
Jimenez Quevedo 2007	3		6	80	3	7		28	2
Jimenez Quevedo 2013	1		1	26	2	4		11	5
	3		5	51	2	4		18	5
Kaltoft 2010	9	28	19	313	20	15	62	51	3
Leon 2009	59	105	157	1397	27	67	285	246	1
	13	44	22	1349	24	8	51	27	3
Rahel 2009	8		5	90	11	12		19	4
	5	11	21	100	4	3	30	6	3
	3		2	100	3	2		2	2
Reifart 2010		5		45			27		2
Rubartelli 2010	2	11	6	78	1	4	35	35	2
Sinning 2012	8		13	95	21	9		29	5
Van den Branden 2012	8	17	12	100	5	7	34	27	5
Vink 2011	19		22	309	35	2		30	5
Violini 2010	4	13	11	156	8	4	25	32	3
	1	6	4	127	1	1	7	3	2

Conclusiones

La intervención coronaria percutánea constituye el tratamiento invasivo más habitual en la arteriopatía coronaria obstructiva, en donde la implantación de stents ha sustituido a la clásica angioplastia con balón. Si bien los stents metálicos fueron utilizados en primer lugar, la incidencia de reestenosis angiográficas –causadas principalmente por proliferación excesiva de la neoíntima– ha llevado a la búsqueda de otro tipo de dispositivos que reduzcan tal evento. Los stents recubiertos de fármacos salieron a la luz con el objetivo de reducir la incidencia de las reestenosis observadas en los stents metálicos, preservando los logros obtenidos en mortalidad como en incidencia de infartos de miocardio. Los ensayos clínicos que han evaluado los diferentes stents recubiertos, han ido indicando mejoras en los aspectos indicados. Sin embargo, el mayor coste asociado a estos nuevos dispositivos se ha convertido en un factor importante a tener en cuenta a la hora de decidir qué tipo de stent utilizar. Para ello el decisor tiene que responder a una clara y sencilla cuestión: ¿el resultado incremental asociado a los nuevos stents justifica el coste incremental que poseen? En caso afirmativo, la mejor asignación de los siempre escasos recursos sanitarios se decantaría por la elección de los cubiertos de fármacos, pues los costes de los eventos evitados podrían compensar el asociado a la adquisición del dispositivo.

Para responder a la cuestión planteada se ha procedido a efectuar una revisión sistemática que analiza la efectividad y seguridad de ambos tipos de stents, pudiendo concluir que la utilización de los stents recubiertos de fármacos se asocia con una reducción significativa de la tasa de revascularizaciones respecto de los stents metálicos, sin que varíe significativamente la incidencia de infarto ni la mortalidad.

Asimismo, las evaluaciones económicas que han comparado la eficiencia de los stents recubiertos de fármacos respecto de los metálicos constatan la mayor eficiencia de los primeros, tanto en términos de coste incremental por años de vida ganado, como de años de vida ajustados a calidad o bien por proceso de revascularización evitada.

Finalmente, el análisis coste utilidad que se ha realizado en el presente estudio para evaluar la eficiencia comparada entre los stents recubiertos de fármaco respecto de los metálicos muestra que los primeros dominan a los últimos al asociarse con un menor coste total y un mayor resultado, expresado en años de vida ajustados a calidad.

En definitiva, se concluye que la utilización de los stents recubiertos de fármaco en sustitución de los stents metálicos supone una asignación racional de los siempre escasos recursos sanitarios en la realización de intervenciones coronarias percutáneas en pacientes con cardiopatía isquémica.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda de estudios de eficacia

Estrategia de búsqueda PubMed

1. “zotarolimus” [Supplementary Concept] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
2. zotarolimus[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
3. #1 OR #2
4. “Sirolimus”[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
5. sirolimus[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
6. #4 OR #5
7. “Paclitaxel”[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
8. paclitaxel[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
9. #7 OR #8
10. “everolimus” [Supplementary Concept] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
- 11 everolimus[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
12. #10 OR 11
13. “Stents”[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01

14. bare metal stent*[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
15. #13 OR 14
16. "Drug-Eluting Stents"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
17. drug eluting stent*[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
18. #16 OR 17
19. "restenosis"[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
20. "Coronary Restenosis"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
21. #19 OR 20
22. "myocardial infarction"[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
23. "Myocardial Infarction"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
24. #22 OR 23
25. #21 OR 24
26. #15 AND 18
27. #3 AND #25 AND #26
28. #6 AND #25 AND #26
29. #9 AND #25 AND #26
30. #12 AND #25 AND #26
31. #27 OR #28 OR #29 OR #30

Estrategia búsqueda en Cochrane Library

- #1. MeSH descriptor: [Drug-Eluting Stents] explode all trees
- #2. “drug eluting stent”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3. bare metal stent*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4. #1 or #2
- #5. #4 and #3
- #6. zotarolimus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7. #6 and #5
- #8. “everolimus”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9. #8 and #5
- #10. “acitaxel”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #11. #10 and #5
- #12. “sirolimus”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #13. #12 and #5

Estrategia de búsqueda en EMBASE

1. (bare metal stent and drug eluting stent).ab.

2. zotarolimus.ab

3. 1 and 2

4. everolimus.ab.

5. 1 and 4

6. paclitaxel.ab.

7. 1 and 6

8. sirolimus.ab.

9. 1 and 8

Anexo 2. Longitud de los stents empleados en los estudios incluidos

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	Long STENT	mini 8≤ mm
Atary 2010 (19)	MISSION	SES	BMS	6,4-23,6 mm	√
DiLorenzo 2009 (20)	PASEO	SES	BMS	14,5-30 mm	
DiLorenzo 2009 2 (21)	PASEO	PES	BMS	14,5-30 mm	
Dirksen 2008 (22)	PASION II	PES	BMS	13,4-24,6 mm	
Ellis 2009 (23)	TAXUS IV-SR	PES	BMS	7,2-19,6 mm	√
Jimenez Quevedo 2007 (24)	DIABETES	SES	BMS	10-36 mm	
Jimenez Quevedo 2013 (25)	DIABETES	SES	BMS	10-36 mm	
Kaiser 2010 (26)	BASKET-PROVE	SES	BMS	8,1-54,1 mm	
Kaltoft 2010 (27)	DEDICATION	DES	BMS	21 mm	
Leon 2009 (28)	TAXUS COHORTES	PES	BMS	28 mm	
Rahel 2009 (29)	PRISION	SES	BMS	6,7-25,6 mm	√
Reifart 2010 (30)	CORACTO	SES	BMS	17 mm	
Rubartelli 2010 (31)	GISSOC II-GISE	SES	BMS	7,1-23,9 mm	√
Sinning 2012 (32)	SCORPIUS	SES	BMS	2,1-3,2 mm	√
Van den Branden 2012 (33)	PRISION II	SES	BMS	7-25,6 mm	√
Vink 2011 (34)	PASSION	PES	BMS	13,4-24,6 mm	
Violini 2010 (35)	SESAMI	SES	BMS	12,8-24,2 mm	

Autor / Año	Nombre estudio	Extra-short >8 a ≤16.5mm	Short: >16.5 a ≤23.5 mm	Medium >23.5 a ≤32mm	Long >32 mm
Atary 2010 (19)	MISSION	√	√	√	
DiLorenzo 2009 (20)	PASEO	√	√	√	
DiLorenzo 2009 2 (21)	PASEO	√	√	√	
Dirksen 2008 (22)	PASION II	√	√	√	
Ellis 2009 (23)	TAXUS IV-SR	√	√		
Jimenez Quevedo 2007 (24)	DIABETES	√	√	√	√
Jimenez Quevedo 2013 (25)	DIABETES	√	√	√	√
Kaiser 2010 (26)	BASKET-PROVE	√	√	√	√
Kaltoft 2010 (27)	DEDICATION		√	√	√
Leon 2009 (28)	TAXUS COHORTES			√	
Rahel 2009 (29)	PRISION	√	√	√	
Reifart 2010 (30)	CORACTO	√			
Rubartelli 2010 (31)	GISSOC II-GISE	√	√	√	
Sinning 2012 (32)	SCORPIUS	√			
Van den Branden 2012 (33)	PRISION II	√	√	√	
Vink 2011 (34)	PASSION	√	√	√	
Violini 2010 (35)	SESAMI	√	√	√	

Anexo 3. Estrategias de búsqueda de estudios económicos

Estrategia de búsqueda PubMed

- #66** Search (((((((((((((((("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh]) OR "Cost of Illness"[Mesh]) OR cost*[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR evaluat*[Title/Abstract]) OR valu*[Title/Abstract]) OR drug cost*[Title/Abstract]) OR cost* analys*[Title/Abstract]) OR cost*benefit*[Title/Abstract]) OR cost*effect*[Title/Abstract]) OR cost*utility[Title/Abstract])) AND (((((qaly*[Title/Abstract]) OR quality adjusted life year*[Title/Abstract]) OR cba[Title/Abstract]) OR cea[Title/Abstract]) OR cue[Title/Abstract])) AND (((((acute coronary syndrome*[Title/Abstract]) OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh]) OR "Myocardial Ischemia"[Mesh]) OR ischemic cardiopathy[Title/Abstract])) AND (((((((("Paclitaxel"[Mesh]) OR paclitaxel[Title/Abstract]) OR taxus[Title/Abstract])) OR (((xiencia[Title/Abstract]) OR promus[Title/Abstract]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR "everolimus" [Supplementary Concept])) OR (((cypher[Title/Abstract]) OR sirolimus[Title/Abstract]) OR "Sirolimus"[Mesh])) OR (((endeavor[Title/Abstract]) OR zotarolimus[Title/Abstract]) OR "zotarolimus" [Supplementary Concept])) AND (((BMS[Title/Abstract]) OR "Stents/economics"[Mesh])) OR ((DES[Title/Abstract]) OR "Drug-Eluting Stents/economics"[Mesh])) Filters: Publication date from 2006/01/01
- #65** Search (((((((((((((((("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh]) OR "Cost of Illness"[Mesh]) OR cost*[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR evaluat*[Title/Abstract]) OR valu*[Title/Abstract]) OR drug cost*[Title/Abstract]) OR cost* analys*[Title/Abstract]) OR cost*benefit*[Title/Abstract]) OR cost*effect*[Title/Abstract]) OR cost*utility[Title/Abstract])) AND (((((qaly*[Title/Abstract]) OR quality adjusted life year*[Title/Abstract]) OR cba[Title/Abstract]) OR cea[Title/Abstract]) OR cue[Title/Abstract])) AND (((((acute coronary syndrome*[Title/Abstract]) OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh]) OR "Myocardial Ischemia"[Mesh]) OR ischemic cardiopathy[Title/Abstract])) AND (((((((("Paclitaxel"[Mesh]) OR paclitaxel[Title/Abstract])

OR taxus[Title/Abstract])) OR (((xience[Title/Abstract]) OR promus[Title/Abstract]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR “everolimus” [Supplementary Concept])) OR (((cypher[Title/Abstract]) OR sirolimus[Title/Abstract]) OR “Sirolimus”[Mesh])) OR (((endeavor[Title/Abstract]) OR zotarolimus[Title/Abstract]) OR “zotarolimus” [Supplementary Concept])) AND (((BMS[Title/Abstract]) OR “Stents/economics”[Mesh])) OR ((DES[Title/Abstract]) OR “Drug-Eluting Stents/economics”[Mesh]))

- #64** Search (((BMS[Title/Abstract]) OR “Stents/economics”[Mesh])) OR ((DES[Title/Abstract]) OR “Drug-Eluting Stents/economics”[Mesh])
- #63** Search ((((((“Paclitaxel”[Mesh]) OR paclitaxel[Title/Abstract]) OR taxus[Title/Abstract])) OR (((xience[Title/Abstract]) OR promus[Title/Abstract]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR “everolimus” [Supplementary Concept])) OR (((cypher[Title/Abstract]) OR sirolimus[Title/Abstract]) OR “Sirolimus”[Mesh])) OR (((endeavor[Title/Abstract]) OR zotarolimus[Title/Abstract]) OR “zotarolimus” [Supplementary Concept])
- #62** Search (((acute coronary syndrome*[Title/Abstract]) OR “Acute Coronary Syndrome”[Mesh]) OR “Myocardial Ischemia”[Mesh]) OR ischemic cardiopathy[Title/Abstract]
- #61** Search ((endeavor[Title/Abstract]) OR zotarolimus[Title/Abstract]) OR “zotarolimus” [Supplementary Concept]
- #60** Search ((cypher[Title/Abstract]) OR sirolimus[Title/Abstract]) OR “Sirolimus”[Mesh]
- #59** Search (((xience[Title/Abstract]) OR promus[Title/Abstract]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR “everolimus” [Supplementary Concept]
- #58** Search ((“Paclitaxel”[Mesh]) OR paclitaxel[Title/Abstract]) OR taxus[Title/Abstract]
- #57** Search (DES[Title/Abstract]) OR “Drug-Eluting Stents/economics”[Mesh]
- #56** Search (BMS[Title/Abstract]) OR “Stents/economics”[Mesh]
- #55** Search (((qaly*[Title/Abstract]) OR quality adjusted life year*[Title/Abstract]) OR cba[Title/Abstract]) OR cea[Title/Abstract]) OR cue[Title/Abstract]

- #54** Search (((((((((((("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh]) OR "Cost of Illness"[Mesh]) OR cost*[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR evaluat*[Title/Abstract]) OR valu*[Title/Abstract]) OR drug cost*[Title/Abstract]) OR cost* analys*[Title/Abstract]) OR cost*benefit*[Title/Abstract]) OR cost*effect*[Title/Abstract]) OR cost*utility[Title/Abstract]
- #53** Search acute coronary syndrome*[Title/Abstract]
- #52** Search "Acute Coronary Syndrome"[Mesh]
- #50** Search "Myocardial Ischemia"[Mesh]
- #46** Search ischemic cardiopathy[Title/Abstract]
- #45** Search "zotarolimus" [Supplementary Concept]
- #43** Search zotarolimus[Title/Abstract]
- #42** Search endeavor[Title/Abstract]
- #41** Search xience[Title/Abstract]
- #40** Search "Sirolimus"[Mesh]
- #38** Search sirolimus[Title/Abstract]
- #37** Search cypher[Title/Abstract]
- #36** Search "everolimus" [Supplementary Concept]
- #34** Search everolimus[Title/Abstract]
- #33** Search promus[Title/Abstract]
- #32** Search taxus[Title/Abstract]
- #31** Search paclitaxel[Title/Abstract]
- #30** Search "Paclitaxel"[Mesh]
- #28** Search "Drug-Eluting Stents/economics"[Mesh]
- #25** Search "Stents/economics"[Mesh]
- #22** Search DES[Title/Abstract]
- #21** Search BMS[Title/Abstract]
- #20** Search cue[Title/Abstract]
- #19** Search cea[Title/Abstract]
- #18** Search cba[Title/Abstract]

- #17** Search quality adjusted life year*[Title/Abstract]
- #16** Search OR quality adjusted life year*[Title/Abstract]
- #15** Search qaly*[Title/Abstract]
- #14** Search cost*utility[Title/Abstract]
- #13** Search cost*effect*[Title/Abstract]
- #12** Search cost*benefit*[Title/Abstract]
- #11** Search cost* analys*[Title/Abstract]
- #10** Search drug cost*[Title/Abstract]
- #9** Search valu*[Title/Abstract]
- #8** Search evaluat*[Title/Abstract]
- #6** Search economic*[Title/Abstract]
- #5** Search cost*[Title/Abstract]
- #4** Search “Cost of Illness”[Mesh]
- #3** Search “Economics”[Mesh]
- #2** Search “Costs and Cost Analysis”[Mesh]

Estrategia de búsqueda DARE, NHS EED, HTA y HEED

1. MeSH DESCRIPTOR Drug-Eluting Stents EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER EC IN NHSEED,HTA
2. MeSH DESCRIPTOR Stents EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER EC IN NHSEED,HTA
3. * IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
4. MeSH DESCRIPTOR Myocardial Ischemia EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER EC IN NHSEED,HTA
5. (paclitaxel) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
6. (everolimus) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
7. (sirolimus) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
8. (everolimus) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
9. (taxus) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
10. (promus) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
11. (cypher) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
12. (xience) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
13. (endeavor) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
14. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15. #2 AND #14
16. #3 AND #4 AND #15

Estrategia de búsqueda EMBASE

- #31. #17 AND #23 AND #24 AND #25 AND #26 AND #30
- #30. #27 OR #28 OR #29
- #29. ischemic AND ('cardiopathy'/exp OR cardiopathy) AND [2006-2013]/py
- #28. 'ischemic heart disease'/exp
- #27. acute AND coronary AND syndrome* AND [2006-2013]/py
- #26. #24 AND #25
- #25. #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #24. #2 OR #3
- #23. #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
- #22. cba AND [2006-2013]/py
- #21. 'cue'/exp OR cue AND [2006-2013]/py
- #20. 'cea'/exp OR cea AND [2006-2013]/py
- #19. quality AND adjusted AND ('life'/exp OR life) AND year* AND [2006-2013]/py
- #18. 'qaly'/exp OR qaly AND [2006-2013]/py
- #17. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
- #16. cost* AND utility AND [2006-2013]/py
- #15. cost*effect* AND [2006-2013]/py
- #14. cost*benefit* AND [2006-2013]/py
- #13. 'drug'/exp OR drug AND cost* AND [2006-2013]/py
- #12. cost*analys* AND [2006-2013]/py
- #11. valu* AND [2006-2013]/py
- #10. evaluat* AND [2006-2013]/py
- #9. economic* AND [2006-2013]/py
- #8. cost* AND [2006-2013]/py
- #7. 'zotarolimus'/exp OR zotarolimus AND [2006-2013]/py
- #6. 'sirolimus'/exp OR sirolimus AND [2006-2013]/py

- #5. 'everolimus'/exp OR everolimus AND [2006-2013]/py
- #4 'paclitaxel'/exp OR paclitaxel AND [2006-2013]/py
- #3 'drug eluting stent'/exp
- #2 'bare metal stent'/exp

Estrategia de búsqueda Cochrane Library

- #1 MeSH descriptor: [Stents] explode all trees and with qualifiers: [Economics - EC]
- #2 MeSH descriptor: [Drug-Eluting Stents] explode all trees and with qualifiers: [Economics - EC]
- #3 DES from 2006, in Economic Evaluations
- #4 BMS from 2006, in Economic Evaluations
- #5 MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Economics - EC]
- #6 #1 or #4
- #7 #2 or #3
- #8 #6 and #7
- #9 “myocardial infarction”:ti,ab,kw from 2006, in Economic Evaluations (Word variations have been searched)
- #10 #5 or #9
- #11 #8 and #10 from 2006 to 2013, in Economic Evaluations

Bibliografía

1. Fácila L. Cardiopatía Isquémica. Fundación española del Corazon2012. Available from: <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatia-isquemica.html>.
2. Marrugar J, Elosua R, Marti H. Epidemiology of Ischaemic Heart Disease in Spain: Estimation of the Number of Cases and Trends from 1997 to 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(4):10.
3. Castro A. Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 22 de octubre de 2009 2011. Available from: http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/cardiopatia_isquemica/Estrategia_Cardiopatia_Isquemica.pdf
4. Arnold SV, Spertus JA, Jones PG, Xiao L, Cohen DJ. The impact of dyspnea on health-related quality of life in patients with coronary artery disease: results from the PREMIER registry. *American Heart Journal.* 2009;157(6):1042-9. e1.
5. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, et al. Implementation of Guidelines Improves the Standard of Care The Viennese Registry on Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (Vienna STEMI Registry). *Circulation.* 2006;113(20):2398-405.
6. Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart.* 2007;93(12):1552-5.
7. Ong A T DJ, van Hout B A, Lemos P A, Bosch J L, van Domburg R T, Serruys P W. 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 Registry2006. 2996-3003 p.
8. Zahn R, Hamm CW, Schneider S, Zeymer U, Richardt G, Kelm M, et al. Predictors of death or myocardial infarction during follow-up after coronary stenting with the sirolimus-eluting stent. Results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry. *The American heart journal.* 2006;152(6):1146-52.

9. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis Results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2064-71.
10. Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G. en representación de los investigadores de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA et al. Reducción de la mortalidad precoz ya 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:972-80.
11. Jiménez-Candil J, Díaz-Castro Ó, Barrabés JA, García de la Villa B, Bodí Peris V, López Palop R, et al. Actualización en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiológicos. *Revista española de cardiología*. 2013.
12. WHO. Who Mortality Database 2012 [updated March 2012; cited 2013 26/06/2013]. Available from: <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>.
13. Diaz JF, de La Torre JM, Sabate M, Goicolea J. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 21st official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2011). *Revista española de cardiología (English ed)*. 2012 Dec;65(12):1106-16. PubMed PMID: 23063310. Epub 2012/10/16.
14. National Heart LaBI. ¿Cuáles son los riesgos de la angioplastia coronaria? : National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. U.S. Department of Health & Human Services; 2012 [cited 2013 27/06/2013]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/angio/risks.html>.
15. Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dündar Y, Haycox A, et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. 2004.
16. Serruys P, De Jaegere P, Miemeneij I, Macaya C, Rutsch W, heyndrickx G, for the BENESTENT Study Group. A comparison of ballon-expandable-stent implantation with ballon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331:489-501.
17. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(8):496-501.

18. Martín C, Blasco J, Callejo D, López-Pedraza M, Maeso S. Evaluación económica de los stents recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS N° 2006/03; 2008.
19. Atary JZ, van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW, van der Bom JG, Atsma DE, et al. Three-year outcome of sirolimus-eluting versus bare-metal stents for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (from the MISSION! Intervention Study). *The American journal of cardiology*. 2010 Jul 1;106(1):4-12. PubMed PMID: 20609639. Epub 2010/07/09. eng.
20. Di Lorenzo E, De Luca G, Sauro R, Varricchio A, Capasso M, Lanzillo T, et al. The PASEO (PaclitAxel or Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty) Randomized Trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009 Jun;2(6):515-23. PubMed PMID: 19539255. Epub 2009/06/23. eng.
21. Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, Capasso M, Lanzillo T, Manganelli F, et al. Benefits of drug-eluting stents as compared to bare metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction: four year results of the PaclitAxel or Sirolimus-Eluting stent vs bare metal stent in primary angioplasty (PASEO) randomized trial. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):e43-50. PubMed PMID: 19781402. Epub 2009/09/29. eng.
22. Dirksen MT, Vink MA, Suttorp MJ, Tijssen JG, Patterson MS, Slagboom T, et al. Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2008 May;4(1):64-70. PubMed PMID: 19112781. Epub 2008/12/31. eng.
23. Ellis SG, Stone GW, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann T, et al. Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *JACC Cardiovascular interventions*. 2009 Dec;2(12):1248-59. PubMed PMID: 20129552.
24. Jimenez-Quevedo P, Sabate M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, SanMartin M, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *European heart journal*. 2007 Aug;28(16):1946-52. PubMed PMID: 17562666. Epub 2007/06/15. eng.

25. Jimenez-Quevedo P, Hernando L, Gomez-Hospital JA, Iniguez A, Sanroman A, Alfonso F, et al. Sirolimus-eluting stent versus bare metal stent in diabetic patients: the final five-year follow-up of the DIABETES trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2013 Mar 22. PubMed PMID: 23518240. Epub 2013/03/23. Eng.
26. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 2010 Dec 9;363(24):2310-9. PubMed PMID: 21080780. Epub 2010/11/18. eng.
27. Kaltoft A, Kelbaek H, Thuesen L, Lassen JF, Clemmensen P, Klovgaard L, et al. Long-term outcome after drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year follow-up of the randomized DEDICATION (Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 17;56(8):641-5. PubMed PMID: 20688033.
28. Leon MB, Allocco DJ, Dawkins KD, Baim DS. Late clinical events after drug-eluting stents: the interplay between stent-related and natural history-driven events. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009 Jun;2(6):504-12. PubMed PMID: 19539253.
29. Rahel BM, Laarman GJ, Kelder JC, Ten Berg JM, Suttorp MJ. Three-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomized comparison of bare-metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries [PRISON] II study). *Am Heart J*. 2009 Jan;157(1):149-55. PubMed PMID: 19081412. Epub 2008/12/17. eng.
30. Reifart N, Hauptmann KE, Rabe A, Enayat D, Giokoglu K. Short and long term comparison (24 months) of an alternative sirolimus-coated stent with bioabsorbable polymer and a bare metal stent of similar design in chronic coronary occlusions: the CORACTO trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010 Aug;6(3):356-60. PubMed PMID: 20884414. Epub 2010/10/05. eng.
31. Rubartelli P, Petronio AS, Guiducci V, Sganzerla P, Bolognese L, Galli M, et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stent for treatment of patients with total coronary occlusions: results of the GIS-SOC II-GISE multicentre randomized trial. *European heart journal*. 2010 Aug;31(16):2014-20. PubMed PMID: 20566487. Epub 2010/06/23. eng.

32. Sinning JM, Baumgart D, Werner N, Klauss V, Baer FM, Hartmann F, et al. Five-year results of the Multicenter Randomized Controlled Open-Label Study of the CYPHER Sirolimus-Eluting Stent in the Treatment of Diabetic Patients with De Novo Native Coronary Artery Lesions (SCORPIUS) study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *Am Heart J.* 2012 Mar;163(3):446-53, 53 e1. PubMed PMID: 22424016. Epub 2012/03/20. eng.
33. Van den Branden BJ, Rahel BM, Laarman GJ, Slagboom T, Kelder JC, Ten Berg JM, et al. Five-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (PRISON II study). *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2012 Feb;7(10):1189-96. PubMed PMID: 22030323. Epub 2011/10/28. eng.
34. Vink MA, Dirksen MT, Suttorp MJ, Tijssen JG, van Etten J, Patterson MS, et al. 5-year follow-up after primary percutaneous coronary intervention with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a follow-up study of the PASSION (Paclitaxel-Eluting Versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation) trial. *JACC Cardiovascular interventions.* 2011 Jan;4(1):24-9. PubMed PMID: 21251625.
35. Violini R, Musto C, De Felice F, Nazzaro MS, Cifarelli A, Petitti T, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction 3-year results of the SESAMI (sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Feb 23;55(8):810-4. PubMed PMID: 20170821. Epub 2010/02/23. eng.
36. Ellis SG, Stone GW, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann T, et al. Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *JACC Cardiovascular interventions.* 2009 Dec;2(12):1248-59. PubMed PMID: 20129552. Epub 2010/02/05. eng.
37. Bakhai A SGW, Mahoney E, Lavelle T A, Shi C, Berezin R H, Lahue B J, Clark M A, Lacey M J, Russell M E, Ellis S G, Hermiller J B, Cox D A, Cohen D J. Cost effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization. Results from the TAXUS-IV trial 2006. 253-61 p.

38. Brunner-La Rocca H P KC, Bernheim A, Zellweger M J, Jeger R, Buser P T, Osswald S, Pfisterer M. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitats Trial (BASKET): an 18-month analysis2007. 1552-9 p.
39. Canoui-Poitrine F JG, Alberti C, Armoogum P, Cebrian A, Carrie D, Henry P, Teiger E, Slama M, Spaulding C, Durand-Zaleski I. Cost effectiveness of sirolimus-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction: insights from the TYPHOON trial2009. 19-29 p.
40. Eisenstein EL WW, Fajadet J, Mauri L, Edwards R, Cowper PA, Kong DF, Anstrom KJ. Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor drug-eluting stent versus the Driver bare-metal stent: 4-year results from the ENDEAVOR II Trial (randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 eluting driver coronary stent in de novo native coronary artery lesions). *Jacc: Cardiovascular Interventions*; 2009. 1178-87 p.
41. Ekman M SI, James S. Cost-effectiveness of the Taxus paclitaxel-eluting stent in the Swedish healthcare system2006. 17-24 p.
42. Filion KB, Roy AM, Baboushkin T, Rinfret S, Eisenberg MJ. Cost-Effectiveness of Drug-Eluting Stents Including the Economic Impact of Late Stent Thrombosis. *American Journal of Cardiology*. 2009;103(3):338-44.
43. Moreu J, Cequier A, Brosa M, Rodriguez JM, Crespo C, Hernandez JM, et al. Economic evaluation and budget impact analysis of the Endeavor(registered trademark) drug-eluting stent in Spain. *Gaceta Sanitaria*. 2009;23(6):540-7.
44. Russell S AF, Mainar V. Economic impact of the Taxus coronary stent: implications for the Spanish healthcare system2006. 889-96 p.
45. Sugimoto K, Kobayashi Y, Kuroda N, Komuro I. Cost analysis of sirolimus-eluting stents in the Japanese health insurance system. *International heart journal*. 2009;50(6):723-30.
46. Baumler M ST, Schreyogg J, Busse R. Cost effectiveness of drug-eluting stents in acute myocardial infarction patients in Germany: results from administrative data using a propensity score-matching approach2012. 235-48 p.
47. Ferreira E AD, Azevedo VM, Rodrigues CV, Ferreira A, Junqueira CD, Amino JG, Farias ML, Neto AF, de Albuquerque DC. Analysis of the cost-effectiveness of drug-eluting and bare-metal stents in coronary disease2010. 286-92 p.

48. Goeree R BJ, Blackhouse G, Lazzam C, Cohen E, Chiu M, Hopkins R, Tarride JE, Tu JV. Economic evaluation of drug-eluting stents compared to bare metal stents using a large prospective study in Ontario 2009. 196-207 p.
49. Bischof M BM, Bucher HC, Nordmann A. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in a US medicare setting: a cost-utility analysis with 3-year clinical follow-up data 2009. 649-56 p.
50. Neyt M, Laet CD, Ridder AD, Brabant HV. Cost effectiveness of drug-eluting stents in belgian practice: Healthcare payer perspective. *PharmacoEconomics*. 2009;27(4):313-27.
51. Remak E MS, 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 2010. 826-32 p.
52. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson Rea. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2010; Issue 5. (Art. No.: CD004587. DOI: 10.1002/14651858.CD004587.pub2).
53. Oliva G, Espallargues M, Pons JM. [Antiproliferative drug-eluting stents: systematic review of the benefits and estimate of economic impact]. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Jul;57(7):617-28. PubMed PMID: 15274846. Epub 2004/07/28. Stents recubiertos de fármacos antiproliferativos: revisión sistemática del beneficio y estimación del impacto presupuestario. spa.
54. Vivian NG, Stone GW. Diabéticos y stents liberadores de fármacos en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST: confianza en las cifras. *Revista Española de Cardiología*. 2009;62(04):343-6.
55. Iijima R, Byrne RA, Dibra A, Ndrepepa G, Spaulding C, Laarman GJ, et al. Stents liberadores de fármacos frente a stents convencionales en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: un análisis combinado de los datos de pacientes individuales de 7 ensayos aleatorizados. *Revista española de cardiología*. 2009;62(4):354-64.



Dirección General de Investigación,
Formación e Infraestructuras Sanitarias
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid

www.madrid.org