

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

**“Análisis de costo-efectividad de las prótesis utilizadas en el
reemplazo valvular aórtico en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE”**

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA:

QFB. MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ MATA
MATRÍCULA: 2122800428

COMITÉ TUTORAL

Tutor: Dr. Jaime Kravzov Jinich
Dra. Marina Altagracia Martínez †
Asesor: M. en C. Juan Manuel Martínez Núñez



OCTUBRE, 2014

**“Análisis de costo-efectividad de las prótesis utilizadas en el
reemplazo valvular aórtico en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE”**

FIRMAS DE CONFORMIDAD DEL COMITÉ TUTORAL

TUTOR: Dr. Jaime Kravzov Jinich

ASESOR: M. en C. Juan Manuel Martínez Núñez

SUSTENTANTE:

Q.F.B Miguel Ángel Martínez Mata

Matrícula: 2122800428

**“Análisis de costo-efectividad de las prótesis utilizadas en el
reemplazo valvular aórtico en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE”**

JURADO DEL EXAMEN DE GRADO

PRESIDENTE: Dra. Helgi Helene Jung Cook _____

SECRETARIO: Dr. Jaime Kravzov Jinich _____

VOCAL: Dr. José Luis Aceves Chimal _____

RESUMEN

ANTECEDENTES: La estenosis aórtica constituye una de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes en México y el mundo, afectando de manera directa a la población de edad avanzada. Su tratamiento consiste en el reemplazo de la válvula aórtica con una prótesis que puede ser de dos tipos: mecánica o biológica. Cada una de ellas representa diferentes costos y resultados en la salud de los pacientes. Por lo tanto, se realizó un análisis de costo-efectividad y de calidad de vida con el fin de ofrecer una herramienta sistemática para la toma de decisiones en la elección del tratamiento más costo-efectivo para esta enfermedad.

MATERIALES y MÉTODOS: Se reclutaron 60 pacientes post-operados de reemplazo valvular aórtico debidos a estenosis aórtica: 48 pacientes implantados con prótesis mecánica y 12 pacientes con prótesis biológica. Mediante la revisión del expediente clínico y la aplicación de un cuestionario de costos se determinaron los costos totales (costos directos e indirectos) ajustados a un horizonte temporal de 10 años. Además, se determinó la efectividad en QALY utilizando el cuestionario MLHFQ y las probabilidades de complicaciones con cada prótesis se obtuvieron a partir de una revisión sistemática y un meta-análisis. Con esta información se construyó un árbol de análisis de decisiones para obtener la razón de costo-efectividad para cada tipo de prótesis y la razón de costo-efectividad incremental. La robustez del modelo se evaluó mediante un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. La calidad de vida con cada prótesis fue medida utilizando los instrumentos SF-12 y MLHFQ.

RESULTADOS: Las prótesis biológicas presentaron una menor razón de costo-efectividad que las prótesis mecánicas (\$71,436.73/QALY vs \$ 84,505.86/QALY, respectivamente; mientras que la razón de costo-efectividad incremental resultó ser de \$ - 1,278.72/QALY. Por lo que, las prótesis biológicas fueron dominantes respecto a su comparador al representar una mayor efectividad y un ahorro en costos. El modelo resultó ser robusto ya que las prótesis biológicas se mantuvieron como la opción más costo-efectiva dentro del rango de variación de las variables de mayor influencia en el análisis de sensibilidad (costos totales asociados a las prótesis). Por otro lado, los instrumentos SF-12 y MLHFQ no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con prótesis mecánica vs biológica.

CONCLUSIONES: La alternativa terapéutica más costo-efectiva para el reemplazo valvular aórtico fueron las prótesis biológicas. Sin embargo, no se observaron diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud entre los dos tipos de prótesis.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Universidad Autónoma Metropolitana (UAM). Unidad Xochimilco

Agradezco a la UAM por permitirme ser parte de su comunidad universitaria y por incluirme en un nuevo modelo educativo que me dio la confianza y el conocimiento desarrollarme tanto personal como profesionalmente para poder enfrentarme a la vida desde otra perspectiva.

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Gracias al CONACYT por otorgarme la beca con No. de registro de becario 272565 y No. de apoyo 336175 que me permitió sostenerme económicamente durante mi educación del posgrado.

Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre del ISSSTE.

Agradezco el apoyo recibido por parte de los médicos del CMN para el desarrollo adecuado de la presente investigación y por todas sus atenciones y sus valiosas enseñanzas.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Existen muchas personas involucradas en la realización de esta tesis de maestría, pero antes que ellos quisiera colocar en primer lugar a Dios por darme la fuerza y la esperanza para lograr todas mis metas. Resulta de vital importancia señalar que el camino para llegar hasta aquí no fue fácil, sin embargo, resulta placentero saber que en el recorrido me encontré con grandes seres humanos que siempre me conminaron a seguir adelante y visionar lo aparentemente inalcanzable.

Esta tesis está dedicada a la memoria de la Dra. Marina Altagracia Martínez quien desafortunadamente por causas del destino no pudo estar presente en mi examen de grado, pero gracias a ella conocí que las posibilidades son infinitas cuando siempre tienes en mente alcanzar tus objetivos. Lamento terriblemente su pérdida porque ella fue el motor que siempre impulsó este proyecto.

También quiero agradecer al Dr. Jaime Kravzov por todas sus magníficas cátedras proporcionadas en la maestría, ya que por medio de él conocí el potencial de la farmacoeconomía y de todo el programa de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas. De igual forma agradezco la ayuda recibida por el M. en C. Juan Manuel Martínez por ser la guía técnica para desarrollar este proyecto.

Quiero reconocer el apoyo y la dedicación del Dr. José Luis Aceves y del Dr. Rafael Vilchis quienes me cobijaron en el hospital y me permitieron conocer más acerca de su trabajo el cual es excelente, ya que siempre mostraron un gran profesionalismo en su práctica médica, pero sobre todo una gran calidad humana.

Por otra parte, quiero agradecer a mi familia por siempre estar allí apoyándome, a mis padres, hermanos, primos y amigos, en especial a mi tía Bertha por creer en mí y darme la oportunidad de tener un techo desde donde pudiera organizar mis pensamientos.

Finalmente, resulta infalible el apoyo incondicional de mi gran compañera y aliada de batallas, Diana, con quien he aprendido a conocer la vida y el amor más allá de lo que sería común para dos conjuntos de átomos perfectamente organizados ¡Gracias a ti lo hemos conseguido y seguiré hasta que el reloj de la vida deje de dar vueltas!

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN.....	1
2 MARCO TEÓRICO	2
2.1 Definición de la estenosis aórtica	2
2.2 Epidemiología de la estenosis aórtica.....	2
2.3 Etiología de la estenosis aórtica	4
2.3.1 Estenosis aórtica congénita.....	4
2.3.2 Estenosis aórtica reumática	5
2.3.3 Estenosis aórtica calcificada	5
2.3.4 Fisiopatología.....	6
2.4 Evolución de la enfermedad.....	7
2.5 Estenosis aórtica grave y sintomática.....	7
2.6 El reemplazo valvular aórtico en pacientes con estenosis aórtica.....	9
2.7 Prótesis valvulares aórticas	10
2.7.1 Prótesis mecánicas.....	10
2.7.2 Prótesis biológicas.....	12
2.8 Costos de la enfermedad.....	13
2.9 Evaluación económica de los resultados en salud	16
2.9.1 Análisis de costo-efectividad	17
2.9.2 Modelo de análisis de decisiones	18
2.9.2.1 Medición de la efectividad.....	20
2.9.2.2 Costos incluidos en un análisis de costo-efectividad	20
2.9.2.3 Determinación de la probabilidad de los eventos.....	22
2.9.3 Análisis de sensibilidad.....	22
2.10 Calidad de vida en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico	23
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
4 HIPÓTESIS.....	26
5 OBJETIVOS	28
5.1 Objetivo general.....	28
5.2 Objetivos específicos	28
6 MATERIALES Y MÉTODOS	29
6.1 Diseño del estudio.....	29
6.2 Determinación de costos	30
6.2.1 Costos médicos directos	30
6.2.2 Costos no médicos directos	31
6.2.3 Costos indirectos.....	32
6.3 Determinación de la efectividad.....	32
6.4 Determinación de la probabilidad	32
6.5 Modelo de análisis de decisiones	33
6.6 Análisis de sensibilidad.....	34
6.7 Evaluación de la calidad de vida.....	35

6.8	Análisis estadístico.....	36
7	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
7.1	Características de los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico.....	37
7.2	Determinación de costos	41
7.2.1	Comparación general de costos entre los tipos de prótesis.....	41
7.2.2	Comparación de costos debido a las complicaciones en las prótesis.....	43
7.3	Determinación de la efectividad.....	45
7.4	Determinación de la probabilidad de las complicaciones relacionadas con la prótesis.....	46
7.5	Modelo de análisis de decisiones para el reemplazo valvular aórtico.....	49
7.6	Análisis de costo-efectividad	52
7.7	Análisis de sensibilidad.....	53
7.7.1	Análisis de sensibilidad determinístico.....	53
7.7.2	Análisis de sensibilidad probabilístico	57
7.8	Calidad de vida relacionada con la salud	59
8	CONCLUSIONES	64
9	REFERENCIAS.....	65

1 . INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares se han convertido rápidamente en la principal causa de muerte en México y en todo el mundo, afectando por igual tanto a hombres como a mujeres. La situación es preocupante dado que se proyecta un incremento significativo en la mortalidad de este tipo de enfermedades para el año 2030 a nivel mundial y se estima continúe siendo la principal causa de muerte, afectando en mayor medida a países pobres y en vías de desarrollo como México. Dentro de las enfermedades cardiovasculares las anomalías de la válvula cardíaca constituyen un porcentaje significativo dentro las indicaciones de todos los procedimientos quirúrgicos cardíacos, siendo la estenosis aórtica la indicación más frecuente y la que afecta de manera importante a la población de edad avanzada. Por lo que el aumento de la población y la inversión de la pirámide poblacional en México hacen de la estenosis aórtica una enfermedad en constante crecimiento.

La estenosis aórtica no afecta únicamente al paciente, sino también a su círculo familiar, y de manera importante a la economía del sistema sanitario de cada país. Ante este panorama el sistema de salud público mexicano necesita distribuir y priorizar su limitado presupuesto. Hasta la fecha, el único tratamiento efectivo para la estenosis aórtica es de tipo quirúrgico y consiste en el reemplazo de la válvula aórtica dañada mediante la implantación de una prótesis que puede ser de dos tipos: mecánica o biológica. El tratamiento quirúrgico con cada tipo de prótesis presenta diferentes costos y resultados en la salud de los pacientes, por lo que surge la necesidad de incorporar evaluaciones económicas completas de tipo costo-efectividad que permita analizar los dos tipos de prótesis valvulares a través de la evaluación de los costos totales (directos e indirectos) y de los resultados en salud medidos en años de vida ajustados por calidad (QALY: *Quality-adjusted life year, por sus siglas en inglés*) con el fin de ofrecer una herramienta sistemática que sirva para la toma de decisiones en la elección del tratamiento más costo-efectivo para esta enfermedad.

2 . MARCO TEÓRICO

2.1 Definición de la estenosis aórtica

La aorta es la principal arteria que distribuye la sangre que expulsa el corazón hacia la circulación sistémica. Cuando la sangre sale del corazón fluye a través de la válvula aórtica hacia la arteria aorta. La válvula aórtica está compuesta por tres valvas de forma semilunar, las cuales están separadas por comisuras y sostenidas por un anillo fibroso. Las válvulas cardiacas tienen como objetivo mantener un flujo sanguíneo unidireccional. La capacidad de las válvulas para mantener un flujo anterógrado normal depende de la movilidad y flexibilidad de las valvas (Tenorio, 2010).

La estenosis aórtica es el estrechamiento del orificio valvular aórtico causado por la incapacidad de las valvas para abrir completamente. Este estrechamiento de la válvula aórtica obstaculiza el flujo sanguíneo desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta, obligando al musculo del ventrículo izquierdo a elevar la fuerza de contracción para vencer la obstrucción, lo cual condiciona crecimiento del musculo cardiaco (Hipertrofia), que en grados avanzados condiciona falla cardiaca, arritmias cardiacas y muerte de la persona que la padece (Kúsulas, 2011).

2.2 Epidemiología de la estenosis aórtica

Las enfermedades cardiovasculares han cobrado gran importancia en los últimos años debido a su alto impacto sobre la morbimortalidad en las diferentes regiones geográficas del mundo, en particular en países de alto ingreso y en años recientes incluso en los países de ingreso bajo y medio como México. La Organización Mundial de la Salud señala que las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en todo el mundo. Se calcula que en 2008 murieron por esta causa 17.3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo, de los cuales más del 80% se produjeron en países de ingresos bajos y medios, afectando por igual a ambos sexos. Se estima que en 2030 morirán cerca de

23.3 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte (WHO, 2010). Tan solo en México, en el año 2010 se reportaron un total de 105,144 muertes por causas cardiovasculares, es decir, 17.8% del total nacional, con una tasa de 97.0/100,000 habitantes, convirtiéndose en la primera causa de mortalidad general; mientras que, específicamente en la población de adultos mayores (65 años y más), las enfermedades cardiovasculares representaron el 25% de todas las defunciones (DGE, 2012).

Dentro de las enfermedades cardiovasculares las anomalías de la válvula cardiaca constituyen del 10 al 20% dentro de las indicaciones de todos los procedimientos quirúrgicos cardiacos, siendo la estenosis aórtica la anomalía valvular más frecuente, afectando de manera significativa a la población de edad avanzada. Alrededor de dos tercios de todas las operaciones en válvulas cardiacas son para el reemplazo de la válvula aórtica como consecuencia de la estenosis aórtica (Tenorio, 2010; Otto & Bonow, 2013).

En los países desarrollados la estenosis aórtica es la patología más prevalente dentro de las enfermedades valvulares cardiacas y se incrementa a medida que la expectativa de vida de la población aumenta. La estenosis aórtica de tipo calcificada o degenerativa es la causa más frecuente de estenosis aórtica en adultos mayores y la causa más frecuente para el reemplazo valvular aórtico (Freeman & Otto, 2005). En el año 2010, tan solo en los Estados Unidos de América (EUA), se practicaron cerca de 67,500 reemplazos de válvula aórtica como consecuencia de la estenosis aórtica severa (Clark *et al.*, 2012).

En la literatura existen variaciones importantes de los datos de prevalencia de la estenosis aórtica (Faggiano *et al.*, 2006). Algunos autores reportan que la prevalencia general de la estenosis aórtica se ubica de 2 a 4% y cambia conforme aumenta la edad de la población: 1-3% en individuos de 65-75 años, 2-4% en individuos de 75-85 años y de 4% en individuos de más de 85 años (Carabello & Paulus, 2009). Estudios más recientes, como el estudio ThomsØ en Noruega, mostraron una prevalencia de la estenosis aórtica que incrementaba exponencialmente y consistentemente con la edad, obteniendo un promedio de 0.2% en la cohorte de 50-59 años, 1.3% en la

cohorte de 60-69 años, 3.9% en la cohorte de 70-79 años y 9.8% en la cohorte de 80-89 años; mientras que la incidencia en la población general fue de 4.9%/año (Eveborn *et al.*, 2013). Otro estudio en la población Italiana de 75-95 años reportó una prevalencia de 3.8% de estenosis aórtica y sólo el 1.1% fue sometido a reemplazo valvular aórtico (Bordoni *et al.*, 2013). Por otra parte, un estudio de revisión sistemática y meta-análisis que consideró sólo adultos mayores de 75 años, reportó que la prevalencia de estenosis aórtica fue de 12.4%; mientras que la prevalencia únicamente de estenosis aórtica severa fue de 3.4%, de los cuales el 75.6% fueron sintomáticos, pero sólo el 60% fue tratado quirúrgicamente mediante reemplazo valvular aórtico (Osnabrugge *et al.*, 2013a; Vahanian *et al.*, 2013a).

2.3 Etiología de la estenosis aórtica

Las tres causas principales de la estenosis aórtica son: la congénita (bicúspide o unicúspide, la reumática y la degenerativa o calcificada.

2.3.1 Estenosis aórtica congénita

Las malformaciones congénitas de la válvula aórtica pueden ser unicúspides o bicúspides, en lugar de tricúspides. Las válvulas unicúspides producen una obstrucción acentuada en la lactancia y son las malformaciones más frecuentes para la estenosis aórtica valvular mortal en los niños menores de 1 año. La anomalía congénita más frecuente es la válvula bicúspide, la cual puede generar estenosis desde el momento del nacimiento o estrecharse con los años como consecuencia de su calcificación. En general, este tipo de malformación no presenta síntomas en las primeras etapas de la vida, pero debido a su arquitectura anormal, induce flujos turbulentos que van traumatizando las valvas, apareciendo con el tiempo la fibrosis, la rigidez y la calcificación secundaria. La mayoría de los pacientes con válvulas bicúspides desarrollan una estenosis valvular calcificada tardía, típicamente como estenosis aórtica severa después de los 50 años de edad (Tenorio, 2010; Otto & Bonow, 2013).

2.3.2 Estenosis aórtica reumática

Este tipo de estenosis se caracteriza por la adhesión y fusión de las comisuras de las valvas, provocando retracción y rigidez de los bordes libres de las cúspides. Se desarrollan en ambas superficies de las valvas nódulos calcificados que condicionan un orificio reducido con una pequeña abertura triangular o redonda permanente, propiciando además que la válvula sea insuficiente (Tenorio, 2010; Otto & Bonow, 2013).

2.3.3 Estenosis aórtica calcificada

Este tipo de estenosis aórtica (bicúspide o tricúspide) asociada a la edad es la causa más frecuente de la enfermedad valvular en los adultos mayores y la razón más frecuente para el reemplazo valvular aórtico. Al parecer se relaciona con el depósito de calcio debido a procesos similares a los que tienen lugar en la vasculopatía aterosclerótica. Hoy en día, se considera que la estenosis aórtica calcificada resulta de cambios inflamatorios y proliferativos, con acumulación lipídica, aumento de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina e infiltración de macrófagos y linfocitos T, que conllevan al depósito de calcio en una forma similar a la calcificación vascular. Estos cambios resultan en la inmovilización de las cúspides. Los factores de riesgo para el desarrollo de estenosis aórtica calcificada son análogos a los de la enfermedad vascular aterosclerótica: aumento de la concentración sérica de colesterol de lipoproteína de baja densidad y de lipoproteína α , diabetes, tabaquismo e hipertensión arterial (Tenorio, 2010; Dweck *et al.*, 2012; Otto & Bonow, 2013). En la actualidad se están descubriendo algunos indicadores genéticos asociados a la estenosis aórtica, por lo que, cuando menos en algunos pacientes parece existir un componente genético (Bosse *et al.*, 2008).

2.3.4 Fisiopatología

En los adultos con estenosis aórtica la obstrucción del ventrículo izquierdo se desarrolla gradualmente a lo largo de muchos años. Frente a la estenosis aórtica grave, el gasto cardiaco es mantenido por la hipertrofia ventricular izquierda que puede soportar un gradiente de presión a través de la válvula aórtica por varios años sin una reducción del gasto cardiaco, dilatación ventricular izquierda o la aparición de síntomas (Otto & Bonow, 2013). La reducción del gasto cardiaco o la incapacidad para elevarlo con el esfuerzo debido al agotamiento de los mecanismos de compensación explican algunos de los síntomas (síncope y pre-síncope). Otros síntomas dependen de la congestión pulmonar causada por la transición retrógrada de las presiones de llenado ventricular (disnea) o de una isquemia miocárdica (angina de pecho) debido a la hipertrofia que aumenta el consumo de oxígeno del miocardio más allá de las posibilidades de la oferta (Tornos & Betriu, 2009).

De acuerdo con la gravedad de la estenosis aórtica esta puede clasificarse en leve, moderada o grave (ver Tabla 2.1) (Bonow *et al.*, 2006). Sin embargo, el grado de estenosis asociado al comienzo de los síntomas varía entre pacientes, por lo que las decisiones clínicas están basadas en la consideración del estado de los síntomas y la respuesta del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de la presión y de la gravedad hemodinámica (Otto, 2006).

Tabla 2.1 Clasificación de la gravedad de la estenosis aórtica (Bonow *et al.*, 2006)

Estenosis aórtica	LEVE	MODERADA	GRAVE
Velocidad del chorro (m/s)	<3.0	3.0-4.0	>4.0
Gradiente medio (mm Hg)	<25	25-40	>40
Área valvular aórtica (cm ²)	>1.5	1.0-1.5	<1.0
Área valvular indizada (cm ² /m ²)	-	-	<0.6

2.4 Evolución de la enfermedad

En general, un adulto con estenosis aórtica permanece asintomático durante un extenso periodo de tiempo. La gravedad de la obstrucción aumenta gradualmente a lo largo de 10 a 15 años; de manera que existe un prolongado periodo de latencia durante el cual la gravedad de la estenosis es de leve a moderada. Mientras que el paciente permanezca asintomático su supervivencia es similar a la población sana de la misma edad. Sin embargo, la determinación de factores predictivos de la gravedad, como la velocidad del chorro aórtico por ecocardiografía, podrían indicar una rápida progresión de los síntomas; por lo que es necesario llevar a cabo un seguimiento estrecho de la enfermedad en este tipo de pacientes (Rosenhek *et al.*, 2004; Monin *et al.*, 2009).

2.5 Estenosis aórtica grave y sintomática

El desarrollo de los síntomas es el punto crítico en la historia natural de la estenosis aórtica. Las manifestaciones cardinales de esta enfermedad incluyen: angina de pecho, síncope e insuficiencia cardiaca (Grimard & Larson, 2008; Carabello & Paulus, 2009). Generalmente, el comienzo de estos síntomas coincide con la aparición de la estenosis aórtica grave. Usualmente, los síntomas aparecen alrededor de la sexta década de vida luego de un largo periodo de latencia, caracterizado por el engrosamiento progresivo y la calcificación de la válvula aórtica o por la disfunción miocárdica progresiva o por ambas (Caorsi & Baeza, 2012). Cuando aparecen estos síntomas la historia natural de la enfermedad es breve, aconteciendo la muerte en un plazo de 2 a 5 años de no proceder con el reemplazo valvular aórtico. En primera instancia la aparición insidiosa de la disnea reduce de forma progresiva la capacidad funcional del paciente; la angina de pecho suele presentarse más adelante; el síncope también puede ser secundario a la reducción del gasto cardiaco por una arritmia y dado que éste se mantiene hasta los estadios más avanzados de la enfermedad, la fatiga y la debilidad suelen ser signos terminales al igual que el establecimiento de una hipertensión pulmonar con falla ventricular e insuficiencia cardiaca (Tornos & Betriu, 2009).

En los pacientes con estenosis aórtica grave y sintomática el pronóstico es malo. El intervalo medio hasta la muerte desde el comienzo de los síntomas es el siguiente: Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) de 1.5 a 2 años; síncope 3 años; y angina de pecho 5 años, cayendo súbitamente la sobrevida cuando aparecen síntomas indicadores de gravedad de manera que estos pacientes deben ser rápidamente intervenidos quirúrgicamente (Figura 2.1) (Tenorio, 2010; Caorsi & Baeza, 2012). A pesar de ello, la muerte súbita como primera manifestación de estenosis aórtica grave es poco frecuente, menor al 1%/año en adultos asintomáticos (O’Gara & Loscalzo, 2012; Otto & Bonow, 2013). No obstante, se ha reportado que pacientes con estenosis aórtica grave pero asintomáticos presentan un rápido deterioro funcional con un pronóstico pobre, por lo que se ha sugerido que este tipo de pacientes deben ser sometidos anticipadamente a reemplazo valvular aórtico (Rosenhek, 2010).

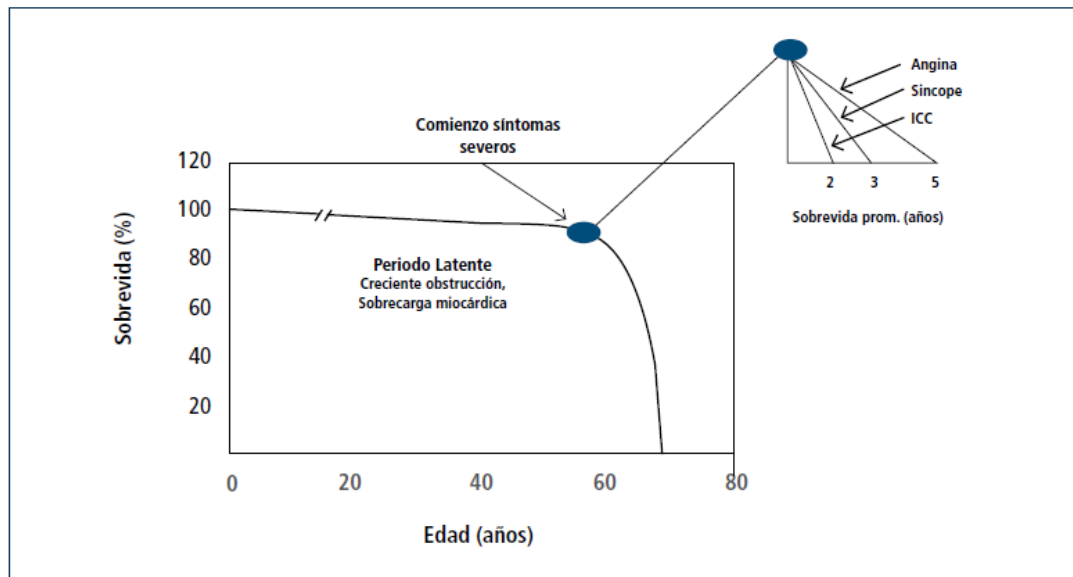


Figura 2.1. Síntomas y sobrevida de la estenosis aórtica (Caorsi & Baeza, 2012).

2.6 El reemplazo valvular aórtico en pacientes con estenosis aórtica

De acuerdo con las guías de práctica clínica, el tratamiento definitivo de la estenosis aórtica grave y sintomática es de tipo quirúrgico, siendo el reemplazo valvular aórtico con una prótesis el tratamiento estándar (CENETEC, 2008; Jamieson *et al.*, 2004, Bonow *et al.*, 2008; Vahanian *et al.*, 2012; NICE, 2013; Vahanian *et al.*, 2013b). Está demostrado que el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica resulta en una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda; mejora la supervivencia, el estado sintomático y la función ventricular izquierda dañada; además de mejorar la calidad de vida de los pacientes con estenosis aórtica grave (Baliga *et al.*, 2008). Hoy en día, la cirugía de reemplazo aórtico se realiza incluso en pacientes mayores de 80 años con estenosis aórtica grave y sintomática, ya que por sí sola la edad no es una limitante (Cossio, 2001). Por otra parte, dichas guías recomiendan identificar a los grupos de pacientes asintomáticos en riesgo de muerte súbita y considerar la cirugía de reemplazo valvular aórtico en ellos (CENETEC, 2008; Jamieson *et al.*, 2004, Bonow *et al.*, 2008; Vahanian *et al.*, 2012; NICE, 2013; Vahanian *et al.*, 2013b; Katz *et al.*, 2010).

La cirugía de reemplazo valvular aórtico está asociada con variables significativas de riesgo de mortalidad y morbilidad. El reemplazo de la válvula aórtica se acompaña generalmente de un índice de mortalidad operatoria menor de 5% (McPhee & Papadakis, 2010). La edad avanzada, la disfunción del ventrículo izquierdo, la clase funcional alta de la NYHA (New York Heart Association, por sus siglas en inglés) y la presencia de la enfermedad arterial coronaria son factores que incrementan el riesgo quirúrgico (Hernández *et al.*, 2006) y la supervivencia a largo plazo. La mitad de las muertes tardías ocurre por causas no cardíacas (Merrick, 2007; Otto and Bonow, 2013).

Los resultados del reemplazo de la válvula aórtica dependen básicamente de: 1) la función miocárdica y del estado clínico general del paciente al momento de la cirugía; 2) de la capacidad técnica del equipo quirúrgico y de calidad de la asistencia post-operatoria; y 3) de la durabilidad, de las características hemodinámicas y de las propiedades trombogénicas de la prótesis.

Las complicaciones tardías de la sustitución de la válvula aórtica comprenden el tromboembolismo, el sangrado relacionado con los anticoagulantes, la endocarditis infecciosa y la re-operación relacionada con la disfunción estructural de la prótesis (Riera & Ramírez, 2011).

2.7 Prótesis valvulares aórticas

Las prótesis valvulares han modificado la historia natural de la estenosis aórtica. Existen dos tipos de prótesis: las prótesis mecánicas y las prótesis biológicas o bioprótesis. En términos generales, se espera que el gradiente máximo a través de las prótesis aórticas no sea mayor de 25 mm de Hg, ni el gradiente medio mayor de 15 mm de Hg (Cárdenas & Franco, 2011).

La elección de la válvula prostética depende de varios factores, tales como el conocimiento de los riesgos y beneficios de cada dispositivo médico e incluso las preferencias del paciente (Balinga *et al.*, 2008). La prótesis valvular ideal debe combinar un flujo central, un gradiente transvalvular bajo, una baja trombogenicidad, una amplia durabilidad y fácil disponibilidad, ser resistente a la infección y fácilmente implantable. A través de los años ha existido un cambio de la utilización de válvulas mecánicas al uso de válvulas biológicas. Aunque las válvulas mecánicas siguen siendo las más utilizadas, las características de las prótesis biológicas que permiten no utilizar anticoagulación oral permanente, hacen de este tipo de válvulas una atractiva elección en el reemplazo valvular aórtico; sin embargo, su limitada durabilidad (10-15 años) impiden su uso en pacientes jóvenes, pues requerirán en un futuro una nueva intervención quirúrgica (Hernández *et al.*, 2006).

2.7.1 Prótesis mecánicas

Las prótesis mecánicas fueron las primeras en ser implantadas en pacientes con estenosis aórtica hace ya 50 años. Éstas se dividen según el tipo de mecanismo obturador en: prótesis de bola o de disco (Figura 2.2). Las prótesis de disco pueden

tener uno o dos obturadores. Actualmente, las válvulas mecánicas utilizadas con mayor frecuencia incluyen las de disco basculante (Medtronic-Hall) y los tipos bivalvos (St. Jude). Ambas prótesis mecánicas ofrecen un buen desempeño y durabilidad a largo plazo (20-30 años) en comparación con las válvulas biológicas (Cárdenas & Franco, 2011), sin embargo, tienen el inconveniente de requerir tratamiento con anticoagulantes orales en forma permanente, ya que existe el riesgo de trombosis valvular o tromboembolismo. La ingesta de anticoagulantes puede provocar eventos de hemorragia en diferentes órganos (ocular, bucal, epidermis, sistema nervioso central y aparato gastrointestinal), los cuales pueden llegar a requerir manejo intrahospitalario con un riesgo de sangrado mayor de 1 a 2% por año y con tasas de mortalidad de hasta 0.5% por año, por lo que es necesario llevar una vigilancia estrecha de la dosificación de los anticoagulantes y un control estricto de los niveles de anticoagulación sanguínea para mantener un INR entre 2.5 y 3.5 (Merrick, 2007; McPhee & Papadakis, 2010).

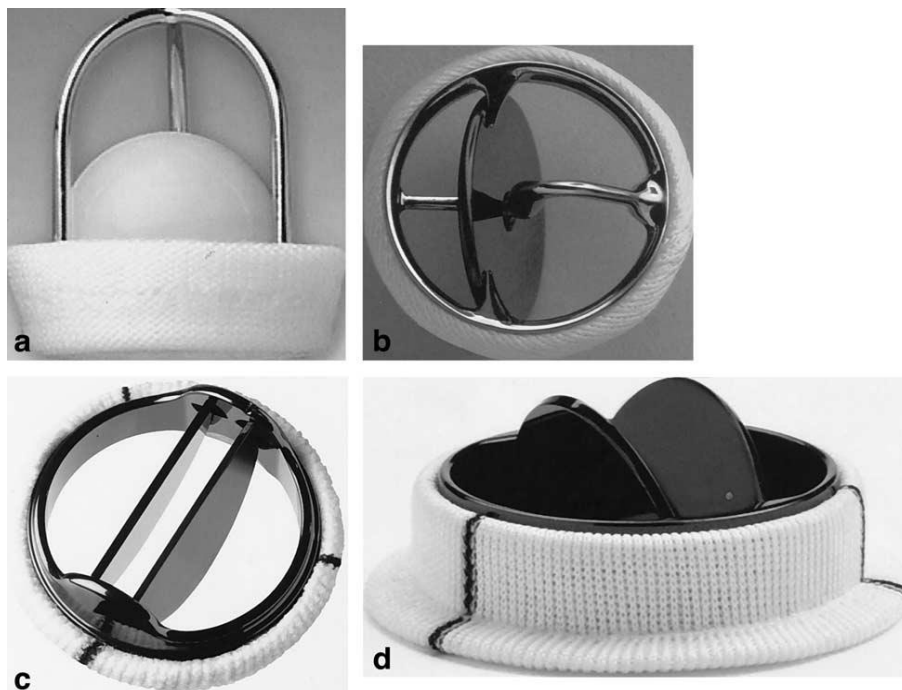


Figura 2.2. Prótesis mecánicas utilizadas en el reemplazo valvular aórtico. a) prótesis de bola Starr-Edwards; b) prótesis de disco basculante Hall-Medtronic; c) prótesis bivalva St. Jude; d) prótesis bivalva Carbomedics (Sundt, 2002).

Las fallas estructurales en las válvulas mecánicas son poco frecuentes y la durabilidad oscila entre 20 y 30 años (Cárdenas & Franco, 2011). Cuando se utilizan válvulas mecánicas se requiere anticoagulación con warfarina en dosis suficientes para conservar la razón internacional normalizada (INR) entre 2.5 y 3.5 (McPhee & Papadakis, 2010).

2.7.2 Prótesis biológicas

La necesidad de desarrollar prótesis de mayor compatibilidad biológica y sin necesidad de anticoagulación hizo que se elaboraran a finales de la década de los 60s las primeras prótesis biológicas a partir de tejido autólogo de origen porcino o bovino. Las prótesis biológicas más utilizadas se elaboran con tejidos de válvulas aórticas de cerdo o de pericardio bovino, montadas y suturadas en estructuras rígidas (Figura 2.3), aunque también están disponibles las válvulas aórticas porcinas sin soporte. Las prótesis biológicas tienen una durabilidad calculada entre 10 a 15 años, siendo todas de flujo central (Cárdenas & Franco, 2011).

La manufactura de las válvulas biológicas en sus inicios propiciaba la degeneración de las valvas por calcificación con una frecuencia de re-operaciones por este problema de casi 40% a los 10 años. En la actualidad, las técnicas modernas de manufactura han reducido la gravedad de este problema y 80% de los pacientes se encuentran sin falla estructural a los 10 años. La válvula porcina sin armazón es un poco más difícil de implantar; sin embargo, presenta un gradiente transvalvular bajo y se ha observado una regresión más rápida de la hipertrofia ventricular izquierda; proyectándose una durabilidad a largo plazo mayor que la de la válvula con armazón (Merrick, 2007).

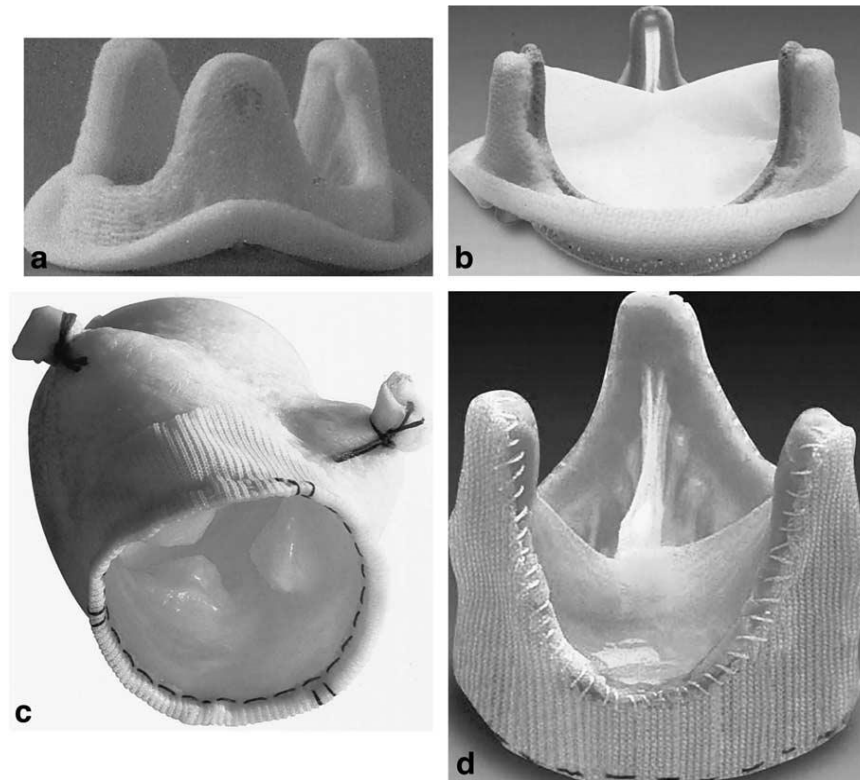


Figura 2.3. Prótesis biológicas utilizadas en el reemplazo valvular aórtico. a) Prótesis porcina Medtronic Hancock; b) prótesis de pericardio bovino Edwards Perimount; c) prótesis Medtronic Freestyle; d) prótesis St. Jude Toronto SPV (Sundt, 2002).

La edad del paciente, la expectativa de vida y la contraindicación para tomar anticoagulantes son las principales determinantes de las recomendaciones de las válvulas protésicas. Mujeres jóvenes que desean tener hijos pueden elegir una válvula biológica para reducir las complicaciones de la anticoagulación durante el embarazo, una vez que se comprende que la prótesis puede requerir re-operación. Los pacientes jóvenes o aquellos con insuficiencia renal crónica son malos candidatos para válvulas porcinas a causa de la calcificación acelerada de la prótesis. Los pacientes con contraindicaciones específicas para la anticoagulación también son candidatos para válvulas biológicas; muchos de estos pacientes son ancianos y no se espera que sobrevivan con sus válvulas protésicas (Merrick, 2007; Vahanian *et al.*, 2012).

2.8 Costos de la enfermedad

Las enfermedades cardiovasculares han cobrado gran importancia en los últimos años debido a su alto impacto sobre la morbimortalidad en las diferentes regiones geográficas del mundo. En el año 2006, en los EUA se reportó un gasto anual cercano a \$400 billones de dólares en costos directos e indirectos de la atención por enfermedades cardiovasculares. En China el costo directo anual se estima en más de 40 billones de dólares cercano al 4% del producto interno bruto de ese país. En África del Sur es del 2 al 3% del ingreso nacional y sumando los gastos indirectos (incapacidad, invalidez, muerte prematura, desembolso familiar) se incrementa el gasto al doble. En países como Brasil, China, Sudáfrica y México se pierden cerca de 21 millones de años/paciente/año en el futuro de vida productiva debido a la enfermedad cardiovascular. Existe un problema mundial por el incremento del gasto en salud debido a los cambios demográficos, la transición epidemiológica y el avance tecnológico (nuevas alternativas terapéuticas con alto costo por la inversión en investigación y desarrollo); esta situación impacta más la economía de los países en desarrollo. En México es evidente el incremento en la incidencia de la enfermedad cardiovascular debido a una importante transición epidemiológica en donde la población adulta es mayoritaria; esto incrementa la carga de la enfermedad cardiovascular como resultado de una gran prevalencia de los factores de riesgo y un relativo fácil acceso a la intervención (González *et al.*, 2011).

Dentro de las enfermedades cardiovasculares la estenosis aórtica ocupa el primer lugar dentro de las anomalías valvulares del corazón. Por lo tanto, se espera un incremento en la prevalencia de la estenosis aórtica y también de su único tratamiento efectivo, la cirugía de reemplazo valvular aórtico, como consecuencia de un aumento acelerado en el envejecimiento de la población. La ventaja del reemplazo valvular aórtico es reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con estenosis aórtica grave y sintomática; sin embargo, su utilización conlleva costos muy altos. Se ha catalogado a la cirugía de reemplazo valvular cardiaco como uno de los procedimientos quirúrgicos más caros en los EUA con un costo promedio por

paciente de \$43,733 dólares y un rango de costos entre hospitales de \$21,027 hasta \$95,480 dólares (2008) (Robinson, 2011). Además, un estudio de análisis de costos en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico en este mismo país, se encontró que los costos médicos totales en un periodo de 5 años (2003-2008) ascendieron a \$112,758 dólares (2008) en promedio por paciente. El costo total estimado para los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico en los EUA fue de aproximadamente \$3.4 mil millones de dólares (2008) en un periodo de 5 años (Clark *et al.*, 2012).

Por otra parte, en Bélgica, entre 2004 y 2007 el costo estimado únicamente para la cirugía de reemplazo valvular aórtico fue de €23,749 euros (2011) (Neyt *et al.*, 2012); mientras que en Holanda, el costo total del reemplazo valvular aórtico fue incrementando de acuerdo con las características del riesgo preoperatorio: bajo (\$35,021 dólares, 2012), intermedio (\$46,101 dólares) y alto riesgo (\$51,145 dólares) (Osnabrugge *et al.*, 2013b).

Adicionalmente, el reemplazo valvular aórtico puede resultar en serias complicaciones, las cuales pueden ser muy costosas de manejar tanto a corto como a largo plazo. Por ejemplo, el costo del tratamiento de las secuelas del tromboembolismo ha sido calculado en \$70,000 dólares (EUA, 1995) por un periodo de 15 años. Por lo tanto, es importante considerar las posibles complicaciones y sus costos durante la elección del tipo de prótesis a utilizar (mecánica o biológica) (Caro, 1996).

Es así que, ante los elevados costos que resultan de la cirugía de reemplazo valvular aórtico, es de suma importancia generar herramientas sistemáticas para la toma de decisiones como las evaluaciones económicas de tipo costo-efectividad que permitan analizar los costos de las prótesis utilizadas y sus respectivos resultados en la salud de los pacientes para generar costos de oportunidad que mejoren la economía de los sistemas de salud tanto a nivel hospitalario como nacional.

2.9 Evaluación económica de los resultados en salud

La evaluación económica de las intervenciones sanitarias puede ser definida como el conjunto de técnicas que utilizan métodos y teorías de las ciencias de la salud y de la economía para realizar una comparación de las diferentes alternativas terapéuticas en términos de su costos y los resultados en la salud, proporcionando datos útiles para la toma de decisiones sanitarias (Prieto *et al.*, 2004). Los costos están representados por el valor de los recursos involucrados en proveer un tratamiento o intervención (medicamento, cirugía, radiación, etc). Por otra parte, los resultados en la salud representan el efecto de la intervención sobre la salud, ya sea en términos monetarios, de calidad de vida, o clínicos, como la disminución de la presión arterial. Existen diferentes tipos de evaluación económica de la salud: análisis de minimización de costos, análisis de costo-beneficio, análisis de costo-efectividad, y análisis de costo-utilidad; estos métodos difieren en el tipo de resultado en la salud medido (Gray *et al.*, 2011). Ver Tabla 2.2.

Tabla 2.2 Tipos de evaluaciones económicas (Rascati, 2009).

Metodología	Unidad de medida de costo	Unidad de medida del resultado en salud
Análisis de minimización de costos	Pesos o unidades monetarias	Asume ser equivalente entre grupos comparables
Análisis de costo-efectividad	Pesos o unidades monetarias	Unidades naturales (años de vida ganados, mmHg presión arterial, mg/dL glucosa en sangre)
Análisis de costo-beneficio	Pesos o unidades monetarias	Pesos o unidades monetarias
Análisis de costo-utilidad	Pesos o unidades monetarias	Año de vida ajustado por calidad (QALY)

2.9.1 Análisis de costo-efectividad

El análisis de costo-efectividad es el tipo más común de las evaluaciones económicas. En él se comparan dos o más tratamientos distintos para una enfermedad determinada en función de sus costos monetarios por unidad de efectividad. La unidad de efectividad puede ser cualquier unidad clínica, por ejemplo, la reducción porcentual del colesterol, el número de hospitalizaciones evitadas, el número de vidas salvadas o de años de vida ganados. Se deben utilizar las mismas unidades de costo y de efectividad entre los tratamientos que se desean comparar (Morrison & Wertheimer, 2006). Por otro lado, un análisis de costo-utilidad puede ser considerado como un tipo específico de análisis de costo-efectividad en el cual la calidad de vida de los pacientes es incluida en el denominador de la razón de costo-efectividad. Es así que el análisis de costo-efectividad es un término más general para un análisis que compara la relación entre costos y algún resultado clínico en salud incluidos los años de vida ajustados por calidad (QALY) (Muening, 2008).

Los tres elementos necesarios para realizar un análisis de costo-efectividad son: los costos, la efectividad y la probabilidad. Una vez determinados los valores para cada componente, éstos son analizados dentro de un modelo de decisiones para calcular la razón de costo-efectividad para cada intervención y la razón de costo-efectividad incremental (ICER) para los dos tratamientos (Muennig, 2002). El ICER es la razón de la diferencia en costos dividida por la diferencia en los resultados en salud. Si el cálculo incremental produce números negativos, esto indica que uno de los tratamientos es la opción dominante y es más efectivo y menos costoso que el otro. Cuando uno de los tratamientos es más efectivo y más costoso que el otro, el ICER es utilizado para determinar la magnitud del costo añadido por unidad de mejora en la salud (Elliot & Payne, 2005).

$$ICER = \frac{\text{costo 2} - \text{costo 1}}{\text{efectividad 2} - \text{efectividad 1}} = \frac{\text{costo incremental}}{\text{efectividad incremental}}$$

2.9.2 Modelo de análisis de decisiones

El análisis de decisiones proporciona el modelo básico para el análisis de costo-efectividad. El análisis de decisiones consiste en la aplicación de un método analítico para comparar sistemáticamente las diferentes alternativas terapéuticas para una enfermedad (Muennig, 2008).

La base de este análisis es el árbol de análisis de decisiones constituido de nodos, ramas y resultados. Una serie de nodos de probabilidad y de ramas conecta a un nodo de decisión con los nodos terminales. El árbol de análisis de decisiones se construye de izquierda a derecha. El árbol de la Figura 2.4 comienza con un nodo de decisión (cuadrado) y dos ramas que representan las diferentes alternativas terapéuticas o tratamientos para una determinada enfermedad. Ambas líneas de acción conducen a un nodo de probabilidad (círculo) que se divide en ramas representativas de los posibles eventos que ocurrirían después del tratamiento; no se puede predecir con seguridad que evento ocurrirá, de manera que cada rama naciente está asociada con la probabilidad de que ocurra el evento. Para cada nodo de probabilidad, la suma de los valores de probabilidad de las ramas o eventos deberá ser 1. Estas ramas culminan en nodos terminales (triángulos) que indica los resultados finales que deseamos evaluar, tales como el costo y la efectividad asociada para cada evento (Morrison & Wertheimer, 2006).

El análisis de decisiones puede ser descrito como el proceso de elegir la mejor de las alternativas terapéuticas bajo condiciones de incertidumbre. El análisis de decisiones está basado en el concepto del valor esperado, en el cual el valor de un evento es ponderado con la probabilidad de que éste ocurra. El valor esperado se refiere al valor promedio ponderado calculado para todos los costos y efectividades en un árbol de análisis de decisiones (Muennig, 2002).

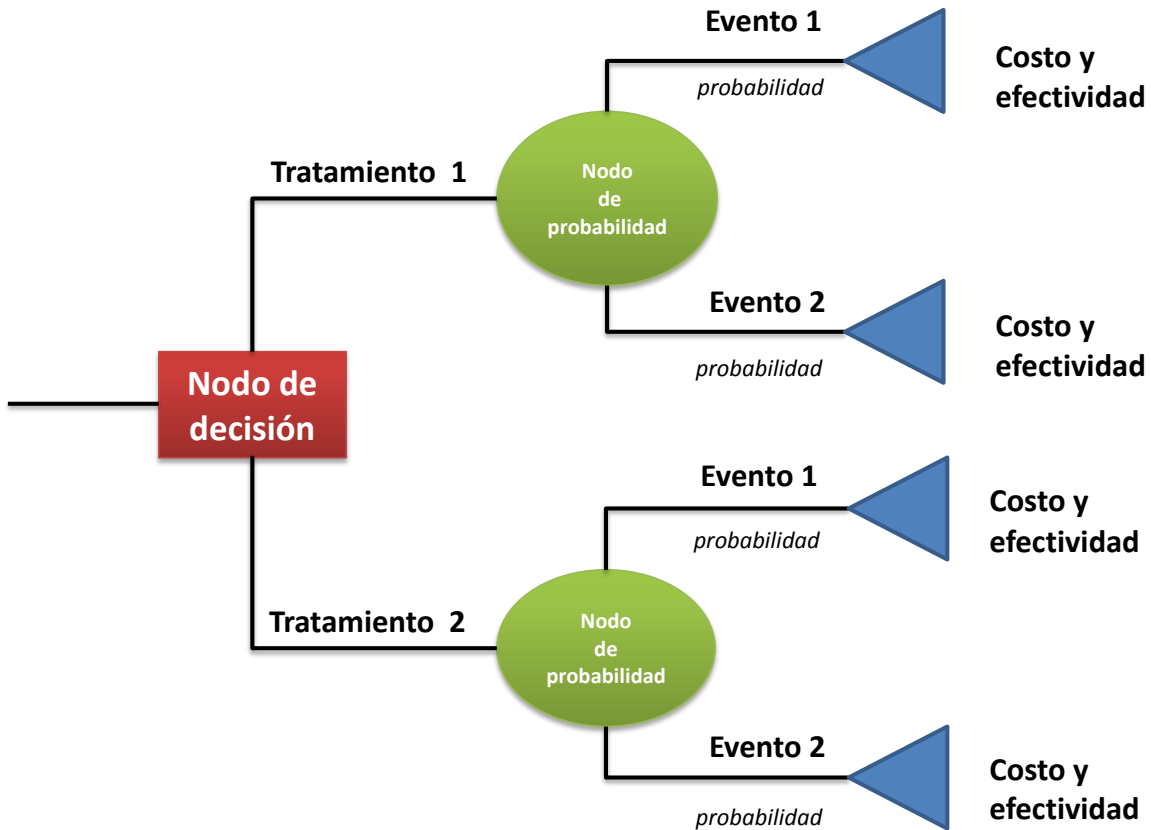


Figura 2.4 Árbol hipotético de análisis de decisiones (Modificado de Petitti, 2000).

El árbol de análisis de decisiones es evaluado de derecha a izquierda. Los valores de los costos y las efectividades en cada nodo terminal son multiplicados por la probabilidad de la rama que está a su izquierda y luego son sumadas para obtener el valor esperado de cada nodo de probabilidad. Dependiendo de la complejidad del árbol de análisis de decisiones, este proceso se continúa hacia la derecha en cada nodo de probabilidad hasta llegar al nodo de decisión y así obtener el valor esperado de costo y efectividad de cada tratamiento (Berger *et al.*, 2011). Por ejemplo, en la Figura 2.4, el valor esperado del costo del tratamiento 1 estará dado por la multiplicación del costo del evento 1 por su probabilidad, más la multiplicación del costo del evento 2 por su probabilidad. Por lo tanto, la decisión sobre el mejor tratamiento estará determinada por los valores de costo, efectividad y probabilidad de cada rama de árbol (Rascati, 2009).

2.9.2.1 Medición de la efectividad

Uno de los componentes más importantes del análisis de costo-efectividad resulta de la medición de la calidad y la cantidad de vida de los pacientes que reciben una intervención sanitaria. En este tipo de evaluación económica el denominador se expresa en años de vida ajustados por calidad (QALY: Quality-adjusted life year, por sus siglas en inglés); es decir, un año de vida vivido en perfecto estado de salud. Las ponderaciones de calidad para los QALY se basan en preferencias individuales o utilidades y se determinan mediante la utilización de instrumentos validados que miden la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud. Se considera que el resultado de un tratamiento puede ser una vida prolongada pero con un alto grado de discapacidad, o una vida corta con una mayor calidad de vida. La unidad de utilidad puede recibir un valor de 0 a 1. A la utilidad de la salud en perfecto estado se le asigna un valor de 1.0, y la utilidad de estar muerto recibe un valor de 0. Este valor de utilidad se multiplica por el número de años de vida ganados con el tratamiento, resultando en el número de QALY. La ventaja de usar QALY como la medida del resultado en salud es que permite la comparabilidad de los tratamientos entre distintas enfermedades. De esta manera, los QALY proporcionan una medida común que permite a los tomadores de decisiones comparar las razones de costo-efectividad y utilizarse como referencias entre distintos estudios (Berger *et al.*, 2011).

2.9.2.2 Costos incluidos en un análisis de costo-efectividad

Los costos son calculados para estimar los recursos utilizados en la producción de un bien o servicio. Los costos incluidos en un análisis de costo-efectividad pueden ser divididos en dos tipos: costos directos y costos indirectos. Los costos directos están directamente asociados con la intervención y a su vez se clasifican en dos tipos: médicos y no médicos. Los costos médicos directos están medicamente relacionados con el tratamiento; mientras que los costos no médicos directos son los costos que el paciente y sus familiares realizan a causa del tratamiento pero no son de naturaleza médica. Por otro lado, los costos indirectos son los costos que resultan de la pérdida

de productividad del paciente y sus acompañantes debidos a la enfermedad o al tratamiento (Elliot & Payne, 2005). Ver ejemplos en la Tabla 2.3.

Uno de los puntos clave en un análisis de costo-efectividad es definir la perspectiva del estudio, ya que ésta determina cuales tipos de costos serán incluidos en el análisis. La perspectiva más recomendada en los análisis de costo-efectividad es la de la sociedad, ya que incluye todos los costos posibles para una intervención sanitaria, tanto los costos directos como los indirectos (Puig *et al.*, 2001). Para identificar los costos, además de la perspectiva es importante tener en cuenta el horizonte temporal, es decir, el periodo de tiempo en el cual tanto los costos como los resultados en salud se evalúan. Éste será lo suficientemente largo como para capturar los principales resultados en salud y los costos que mejor definan el modelo de análisis de decisiones (Prieto *et al.*, 2004).

Tabla 2.3 Ejemplos de tipos de costos incluidos en un análisis de costo-efectividad (Rascati, 2009).

Tipo de costo	Ejemplos
COSTOS DIRECTOS Médicos	Medicamentos Consultas médicas Pruebas de laboratorio Estancia de hospitalización Servicio de ambulancia Tiempo de la enfermera Paquetes sanguíneos Intervenciones quirúrgicas Procedimientos médicos Estudios de gabinete Tiempo del médico Material de curación
COSTOS DIRECTOS NO Médicos	Transportación al hospital (autobús, taxi, automóvil propio) Hospedaje en hotel Alimentación durante las visitas al hospital Modificación de la casa-habitación (pasamanos, rampas, etc)
COSTOS INDIRECTOS	Pérdida de productividad del paciente Pérdida de productividad del acompañante

2.9.2.3 Determinación de la probabilidad de los eventos

El proceso de incluir las probabilidades en el árbol de decisiones consiste en obtener estimadores válidos. Las probabilidades utilizadas en un análisis de costo-efectividad derivan usualmente de la literatura médica publicada; por lo que es importante que la identificación de la información para estimar la probabilidad sea sistemática y este proceso esté bien documentado. Algunas veces, existe una sola fuente de información para estimar la probabilidad, ya sea porque es el mejor estudio o es el más grande. Sin embargo, cuando no existen fuentes de información sobre las probabilidades se recurre a un panel de expertos. Generalmente, existe más de una fuente de información sobre una probabilidad, en cuyo caso, el método más adecuado es el meta-análisis. Este es el método preferido para estimar una probabilidad por varias razones: 1) la naturaleza sistemática de la revisión de la información publicada maximiza el poder de obtener una estimación imparcial; 2) considera el tamaño del estudio y; 3) aumenta la reproducibilidad de los resultados obtenidos (Petitti, 2000).

2.9.3 Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad involucra la variación de los parámetros de estimación a través de un rango de valores plausibles para observar el impacto de estos sobre los resultados del modelo. Cuando una alternativa terapéutica permanece dominante sobre un rango de valores posibles de incertidumbre en una variable, se dice que el modelo es robusto. El análisis de sensibilidad tiene el propósito fundamental de cuantificar el grado de incertidumbre existente en una evaluación económica. La forma más simple de conducir un análisis de sensibilidad es por medio de un análisis de sensibilidad de una vía, en el cual una sola variable es evaluada dentro de un rango de valores plausibles mientras las otras variables permanecen constantes. En un análisis de tornado, cada variable es probada independientemente y secuencialmente con un análisis de sensibilidad de una vía; aquellos análisis de una vía que tiene un gran impacto sobre los resultados del modelo están representados por barras anchas horizontales y aparecen en lo alto del diagrama, mientras que el resto aparece en

orden descendente jerárquicamente dando la apariencia de un tornado. Estos modelos son denominados determinísticos dado las probabilidades y los costos están predeterminados en el árbol de análisis de decisiones y siempre que son probados devuelven el mismo resultado numérico (Muennig, 2002).

Por otra parte, el análisis de sensibilidad probabilístico considera que los valores de los parámetros seleccionados tienen una distribución de probabilidad que toma en cuenta la variabilidad a nivel del paciente (Elliot & Payne, 2005). Este tipo de análisis se realiza por medio de la simulación de Monte Carlo y permite probar todas las variables al mismo tiempo. Éste consiste en una simulación con una cohorte hipotética de pacientes, generalmente 10,000 pacientes, en donde cada una de las personas experimenta aleatoriamente, un paso a través de las ramas del árbol de análisis de decisiones de acuerdo a las distribuciones de probabilidad introducidas en el modelo para cada variable, de manera que la efectividad y los costos son calculados individualmente para cada paciente (Morrison & Wertheimer, 2006). El proceso de enviar pacientes aleatoriamente dentro del modelo y muestrear los resultados es repetido miles de veces. El paso a través del modelo para cada paciente es diferente debido a la aleatoriedad en cada nodo de oportunidad y los resultados cada vez que la simulación es conducida (Rascati, 2009). Una vez que la simulación de Monte Carlo ha sido llevada a cabo, los resultados son representados en un plano de costo-efectividad términos del costo y efectividad incremental (ICER) dentro de un intervalo de confianza, o por medio de una curva de aceptabilidad de costo-efectividad (Gray *et al.*, 2011).

2.10 Calidad de vida en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico

En la mayoría de las enfermedades crónicas degenerativas como la estenosis aórtica, la calidad de vida relacionada con la salud es un aspecto primordial para el paciente y juega un papel importante en la elección de los tratamientos. Propiamente, la calidad de vida relacionada con la salud involucra la percepción que tiene el paciente sobre su salud personal y el sentido de satisfacción con sus experiencias de la vida diaria, tales

como trabajo, actividades de recreo, actividades sociales, vida sexual, etc (King *et al.*, 2012).

Mediante la aplicación de cuestionarios que miden la calidad de vida relacionada con la salud se trata de averiguar si un paciente es capaz de desempeñar, adecuada y satisfactoriamente, su papel en las diferentes áreas que componen su vida y si determinados tratamientos terapéuticos mejoran esa capacidad y la satisfacción del paciente. De tal manera que, al utilizar escalas que miden la calidad de vida, se intenta valorar de forma más específica e individual el impacto de una enfermedad o un tratamiento en la calidad de vida de cada paciente. Para la medición de la calidad de vida se han desarrollado dos tipos de instrumentos: los genéricos y los específicos (Pablo *et al.*, 2011).

Los instrumentos genéricos miden múltiples dimensiones o categorías, y están diseñados para su aplicación en una gran variedad de pacientes y distintos estados de salud o enfermedad. El instrumento genérico de medición de la calidad de vida relacionada con la salud más ampliamente utilizado es el SF-36 (Medical Outcomes Study- Short Form 36, por sus siglas en inglés) (Khanna & Tsevat, 2007). La versión reducida y equivalente de este instrumento es el SF-12, la cual consta de 12 ítems a partir de los cuales pueden valorarse las 8 dimensiones del SF-36: función física, función social, rol físico, rol emocional, salud mental, vitalidad, dolor corporal y salud general. Todas estas dimensiones pueden resumirse en dos componentes: salud física y salud mental. Las puntuaciones van de 0 a 100, así el valor de 100 es la mejor calidad de vida percibida y pueden ser normalizadas a 50, considerado como el valor promedio de calidad de vida de la población general de los EUA en el año de 1998 (Ware *et al.*, 2009). El cuestionario SF-12 ha sido traducido y validado en varios idiomas incluido el español mostrando gran confiabilidad, validez y sensibilidad, además de una alta correlación con el cuestionario SF-36 (Vilagut *et al.*, 2005). En México, el cuestionario SF-12 ya ha sido utilizado con gran éxito (Bhattarai *et al.*, 2011).

Los instrumentos específicos se basan en las características especiales de un determinado padecimiento, sobre todo para evaluar cambios físicos y efectos del

tratamiento a través del tiempo. Estos nos dan mayor capacidad de discriminación y predicción, y son particularmente útiles para ensayos clínicos (Velarde & Ávila, 2002). Los instrumentos se diseñan a partir de los síntomas, las limitaciones y los trastornos de la vida diaria que producen estas enfermedades (Márquez & Zepeda, 2010). Hasta el momento no se han desarrollado instrumentos específicos para la medición de la calidad de vida en pacientes con estenosis aórtica; sin embargo, se han aplicado otros instrumentos utilizados en la insuficiencia cardiaca como el “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” (MLHFQ) (Sandau *et al.*, 2013) y se han aplicado cuestionarios genéricos como el SF-12 (Georgiadou *et al.*, 2011). El instrumento MLHFQ contiene 21 preguntas en 2 dimensiones (física y emocional) y un componente total; las puntuaciones van desde el 0 (mejor calidad de vida percibida) hasta el valor de 105 (peor calidad de vida percibida). El cuestionario MLHFQ ha sido validado también en idioma español (Garin *et al.*, 2007) y aplicado en México (Mendez *et al.*, 2006).

Los cuestionarios específicos se centran en la medida de aspectos únicos de la salud afectados por una enfermedad concreta, por lo que son más sensibles a los cambios clínicos de dicha patología y tienen un mayor poder discriminatorio. Sin embargo, los instrumentos genéricos permiten conocer el impacto que tiene una determinada enfermedad o un tratamiento en aspectos más generales del estado de salud del paciente. Por esta razón, en muchos estudios de calidad de vida se aplican tanto cuestionarios genéricos como específicos (Pablo *et al.*, 2011).

3 . PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares representan uno de los principales problemas de salud pública y están asociadas con costos significativamente elevados. Dentro de éstas, la enfermedad valvular aórtica ocupa el primer lugar dentro de las anomalías valvulares del corazón. El crecimiento de la población y la inversión de la pirámide poblacional en nuestro país hacen de ésta una enfermedad en constante crecimiento.

En México, hasta el momento no se han reportado evaluaciones económicas de análisis costo-efectividad para los dos tipos de prótesis cardíacas (mecánicas vs biológicas) utilizadas en el reemplazo valvular aórtico para tratar la estenosis aórtica. Es así, que se ha identificado la necesidad de contar con este tipo de información que incluya la evaluación de la calidad de vida asociada a cada una de las alternativas terapéuticas, así como los costos directos e indirectos derivados de los mismos, con el objetivo de generar parámetros que apoyen a la toma de decisiones, optimizando los recursos en salud pública.

Recientemente se han publicado estudios que muestran que las prótesis biológicas han mejorado sus técnicas de manufactura, calculando que este tipo de prótesis tiene posibilidad de mantenerse en buen estado funcional a periodos de tiempo tan largos como las prótesis mecánicas, aunque esto aún deberá ser demostrado en estudios específicos. Aunque las indicaciones médicas actuales para la selección de la prótesis valvular aórtica son precisas, consideramos que el conocimiento de la razón costo-efectividad de cada tipo de prótesis valvular aórtica aportará información que coadyuvará en la toma de decisiones en la selección de la prótesis que mejor convenga a los pacientes con estenosis aórtica.

Por otro lado, se conoce muy poco acerca de la calidad de vida de los pacientes mexicanos sometidos al reemplazo valvular aórtico, por lo cual resulta importante aplicar los instrumentos validados de medición de la calidad de vida relacionada con la salud como el cuestionario genérico SF-12 y el específico MLHFQ, con el objetivo de

determinar el impacto de las prótesis utilizadas sobre la calidad de vida y complementar la evaluación económica de los resultados en salud.

Por lo anterior, surgen las siguientes preguntas de investigación:

- 1) ¿Cuáles son las razones de costo-efectividad para cada tipo de prótesis (mecánica vs biológica) utilizada en el reemplazo valvular aórtico de pacientes con estenosis aórtica atendidos en el Centro Médico Nacional (CMN) “20 de Noviembre” del ISSSTE?
- 2) ¿Cuál es impacto de las prótesis utilizadas sobre la calidad de vida relacionada con la salud en este tipo de pacientes?

4 . HIPÓTESIS

En el contexto cardiológico mundial se han considerado a las prótesis mecánicas como el mejor sustituto de la válvula aortica enferma sobre las prótesis biológicas, debido a una menor durabilidad de estas últimas, requiriendo de una nueva cirugía cardiaca, con el incremento consecuente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Sin embargo, la evolución en la fabricación de las prótesis biológicas ha permitido mejorar su durabilidad a largo plazo con la ventaja de no requerir anticoagulación oral, disminuyendo el riesgo de sangrados postoperatorios y la vigilancia de los niveles de anticoagulación requeridos para las prótesis mecánicas, suponiendo menores costos y una mejor calidad de vida. Basado en estos conceptos se plantean las siguientes hipótesis:

- 1) La relación costo-efectividad de las prótesis biológicas utilizadas en el reemplazo valvular aórtico en pacientes con estenosis aórtica atendidos en el CMN “20 de Noviembre” del ISSSTE será menor en comparación con las prótesis mecánicas.
- 2) Los pacientes implantados con prótesis biológica percibirán una mejor calidad de vida que quienes utilizan las prótesis mecánicas.

5 . OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar la relación de costo-efectividad y la calidad de vida de los pacientes implantados con prótesis biológicas vs prótesis mecánicas utilizadas en el reemplazo valvular aórtico debido a la estenosis aórtica, atendidos en el CMN “20 de Noviembre” del ISSSTE.

5.2 Objetivos específicos

- 1) Determinar los costos médicos directos y no médicos directos asociados a las prótesis utilizadas.
- 2) Determinar los costos indirectos (pérdida de productividad) asociados a las prótesis utilizadas en el reemplazo valvular aórtico.
- 3) Determinar la efectividad asociada a las prótesis utilizadas.
- 4) Determinar la probabilidad de complicaciones asociadas a las prótesis.
- 5) Construir el modelo de análisis de decisiones.
- 6) Determinar la razón de costo-efectividad y el ICER para cada tipo de prótesis.
- 7) Realizar el análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico del modelo.
- 8) Determinar la calidad de vida relacionada con la salud mediante el instrumento de medición genérico (SF-12) y específico (MLHFQ).

6 . MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y analítico. A los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les invitó a participar en el estudio, explicándoles las características del mismo, y firmando carta de consentimiento informado. El estudio se llevó a cabo en el 9º piso de la torre la consulta externa del Servicio de Cirugía Cardiorácica del “CMN 20 de Noviembre” del ISSSTE, donde contestaron los cuestionarios de costos y de calidad de vida (SF-12 y MLHFQ).

Los pacientes sometidos a cirugía de remplazo valvular aórtico debido a estenosis aórtica se integraron en dos grupos de acuerdo al tipo de prótesis:

- Grupo 1: Pacientes implantados con prótesis mecánicas.
- Grupo 2: Pacientes implantados con prótesis biológicas.

Los criterios de selección del estudio fueron los siguientes:

1. Criterios de inclusión del estudio:

- 1) Pacientes mayores de 50 años de edad, hombres y mujeres post-operados de remplazo valvular aórtico debido a estenosis aórtica.
- 2) Pacientes con al menos 6 meses de haber sido sometidos a remplazo valvular aórtico en el hospital y con expediente clínico.
- 3) Pacientes que aceptaron contestar los cuestionarios derivados de la presente investigación: cuestionario de costos y cuestionarios de calidad de vida SF-12 y MLHFQ.
- 4) Pacientes que firmaron la carta de consentimiento informado.

2. Criterios de exclusión del estudio:

- 1) Pacientes que fueron sometidos simultáneamente a otro procedimiento quirúrgico durante el reemplazo valvular aórtico (Bypass coronario o cirugía en alguna otra válvula del corazón).

- 2) Pacientes cuya discapacidad (visual, auditiva o motora) le impidiera contestar los cuestionarios.
- 3) Pacientes con alteraciones psiquiátricas, demencia senil, depresión o condiciones mentales que no le permitiera contestar los cuestionarios o entender los alcances del estudio.

3. Criterios de eliminación del estudio:

- 1) Pacientes que respondieron en forma inadecuada e incompleta a los cuestionarios.

6.2 Determinación de costos

La recolección de costos se realizó desde la perspectiva de la sociedad mexicana; es decir, se consideraron los costos médicos directos, costos no médicos directos y costos indirectos. Finalmente, los costos de cada rubro se sumaron para obtener el costo total promedio para cada tipo de prótesis, así como los costos totales promedio para la presencia de complicaciones relacionadas con cada tipo de prótesis; estos últimos se utilizaron en el modelo de análisis de decisiones.

6.2.1 Costos médicos directos

Se determinaron a partir de la revisión del expediente clínico del paciente y de los costos unitarios ajustados al 2014 del “Tabulador de cuotas de recuperación por la atención médica a pacientes no derechohabientes” (ISSSTE, 2005).

Se incluyeron los siguientes costos:

- 1) Costos de la implantación de la prótesis mecánica o biológica.
- 2) Costos de estancia de hospitalización: se determinó de acuerdo con los días de hospitalización fuera y dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos.
- 3) Costos por pruebas de laboratorio clínico, gabinete, procedimientos médicos y transfusiones. A partir del expediente clínico de cada paciente se determinó

el tipo y número de veces que un paciente realizó dichas pruebas y se multiplicó por su respectivo costo unitario.

- 4) Costos de consultas médicas especializadas: se determinó a partir del número de visitas que el paciente realizó a la consulta externa para su seguimiento posterior a la cirugía.
- 5) Costos de los medicamentos para la anticoagulación, la función cardíaca y otros utilizados el tratamiento de la estenosis aórtica posterior al reemplazo valvular aórtico: se determinó el costo por mg de sustancia activa y se multiplicó por la cantidad total de mg utilizados en el periodo de estudio. Además, se incluyeron aquellos medicamentos utilizados en las complicaciones posteriores a la cirugía. El costo de los medicamentos fue obtenido de la información proporcionada por Farmacias Similares S.A de C.V. en su página de internet.

6.2.2 Costos no médicos directos

Se determinaron utilizando el cuestionario de costos diseñado específicamente para la población en estudio y se realizó el cálculo tanto para el paciente como para su acompañante.

Se incluyeron los siguientes costos:

1. El costo del transporte: se determinó multiplicando el gasto en transporte ida y vuelta por el número de visitas al hospital.
2. El costo de alimentación: se calculó considerando el número de visitas realizadas al hospital por el gasto alimentario en ésta.
3. Costos de hospedaje: se determinó multiplicando el gasto por visitas al hospital de los pacientes residentes fuera del Distrito Federal.
4. Los costos adicionales por compra de ropa, accesorios o alimentos especiales, remodelación de casa/habitación, consultas particulares, estudios de gabinete o pruebas de laboratorio extras y medicamentos que subsidió directamente el

paciente para su cuidado posterior a la cirugía: éste se determinó multiplicando el gasto reportado en cada rubro por el periodo de tratamiento.

6.2.3 Costos indirectos

Se determinó mediante el cuestionario diseñado específicamente para la población en estudio. A las horas laborales perdidas por motivo de la enfermedad tanto para el paciente como para el acompañante, se les asignó un salario promedio por hora laboral perdida, el cual se multiplicó por el tiempo invertido por cada individuo en el hospital.

6.3 Determinación de la efectividad

A partir del cuestionario MLHFQ, previamente validado en idioma español (Garin *et al.*, 2007) y aplicado en México (Mendez *et al.*, 2006), se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes post-operados de reemplazo valvular aórtico, utilizando ya sea prótesis mecánicas o biológicas. Se obtuvo un valor de puntuación total que fue ajustado a una escala de utilidad de 0 (peor utilidad o calidad de vida) a 1 (excelente utilidad o calidad de vida). El valor de utilidad fue multiplicado por los años de vida contemplados en el horizonte temporal con cada tipo de prótesis (10 años) para obtener finalmente los años de vida ajustados por calidad (QALY).

6.4 Determinación de la probabilidad

Por otra parte, se realizó una revisión sistemática en la literatura médica científica para seleccionar los ensayos clínicos aleatorizados que reportaron datos de la probabilidad de complicaciones de las prótesis evaluadas hasta un periodo de seguimiento de 10 años. El evento fue definido como el número de pacientes que presentaron alguna de las siguientes complicaciones durante un periodo de 10 años: tromboembolismo, endocarditis, sangrado relacionado con la anticoagulación y reoperación debida a la disfunción estructural de la prótesis. Los ensayos clínicos que se

incluyeron en el meta-análisis tuvieron que cumplir con los criterios de inclusión y exclusión de la presente investigación.

La revisión sistemática de la literatura médica para la obtención de los datos de probabilidad de complicaciones en cada tipo de prótesis (mecánica o biológica) utilizada en el reemplazo valvular aórtico se realizó en las siguientes bases de datos de publicaciones electrónicas: PubMed, Science Direct, Scielo y EBSCO, mediante las siguientes palabras claves predeterminadas en español e inglés de manera individual y en combinación: “aortic valve replacement”, “mechanical aortic valve prostheses”, “bioprostheses”, “biological aortic valve prostheses”, “tissue aortic valve prostheses”, “heart valve replacement”, “aortic valve stenosis”, “valvular aortic stenosis surgery” y “aortic stenosis”.

Los estudios publicados se seleccionarán de acuerdo a los siguientes criterios:

1. *Criterios de inclusión:* Ensayos clínicos aleatorizados. Pacientes mayores de 50 años de edad diagnosticados con estenosis aórtica, sometidos a reemplazo valvular aórtico utilizando una prótesis mecánica o biológica.
2. *Criterios de exclusión:* Estudios de reporte de casos o series de casos, estudios retrospectivos y de casos y controles.
3. *Criterios de eliminación:* Estudios con deficiencias metodológicas o información incompleta. Estudios que no reporten adecuadamente la información para determinar la probabilidad.

Dichos resultados se combinaron mediante la técnica de meta-análisis utilizando software RevMan 5.2, para determinar el efecto de la prótesis sobre la incidencia de complicaciones dentro de un intervalo de confianza del 95% y obtener la probabilidad del evento.

6.5 Modelo de análisis de decisiones

Se construyó un árbol de análisis de decisiones basado en las guías nacionales e internacionales para el tratamiento de las valvulopatías cardiacas (estenosis aórtica) mediante el reemplazo valvular aórtico (CENETEC, 2008; Vahanian *et al.*, 2012;

Bonow *et al.*, 2008). El modelo fue construido utilizando el software TreeAge Pro 2013 y se le introdujo la información cuantitativa de los costos totales, la efectividad expresada en QALY y la probabilidad de ocurrencia de los eventos dentro de las ramas del árbol. Finalmente, se realizó el análisis para obtener la razón de costo-efectividad de cada tipo de prótesis, así como la razón de costo-efectividad incremental (ICER). La relación costo-efectividad fue expresada en unidades monetarias (pesos) divididos por el número de años de vida ajustados por calidad (QALY).

6.6 Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico utilizando el software TreeAge Pro 2013 con la finalidad de evaluar la robustez del modelo. El análisis de sensibilidad determinístico consistió en un análisis de sensibilidad univariado utilizando un diagrama de tornado. En este contexto, el valor de cada variable se modificó dentro de un rango de valores plausibles mientras se mantenían constantes las demás variables del análisis y se cuantificó su impacto sobre el ICER. Los costos totales fueron variados dentro de un rango de $\pm 25\%$, y la probabilidad y la efectividad fueron evaluadas en un rango de $\pm 5\%$ para cada tipo de prótesis. Las variables de mayor impacto sobre el modelo fueron seleccionadas para realizar un análisis de sensibilidad de una vía considerando el efecto de la variable elegida sobre la razón de costo-efectividad en ambos tipos de prótesis. El análisis de sensibilidad probabilístico se llevó a cabo mediante una simulación de Monte Carlo con 10,000 pacientes y tomando en cuenta los rangos de valores plausibles previamente evaluados. Los resultados fueron graficados en un plano de costo-efectividad de cuatro cuadrantes y una pendiente (disponibilidad a pagar) de \$ 700,000 pesos/QALY dentro de un intervalo de confianza del 95%. Posteriormente, con los mismos datos de la simulación, se construyó la curva de aceptabilidad de costo-efectividad, graficando diferentes cantidades de disponibilidad a pagar vs la probabilidad de ser costo efectivo para cada tipo de prótesis.

6.7 Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud en cada tipo de prótesis fue evaluada utilizando el instrumento genérico SF-12 y el instrumento específico MLHFQ.

Se utilizó la versión 2 en español del cuestionario SF-12. Este cuestionario consistió en 12 preguntas que evaluaron las siguientes 8 dimensiones: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Los componentes de salud física estuvieron formados por las dimensiones de función física, rol físico, dolor corporal y salud general; mientras que el componente de salud mental estuvo formado por las dimensiones de vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Así pues, para cada dimensión, los ítems fueron codificados, agregados y transformados en una escala que tuvo un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). Estas puntuaciones fueron normadas a una escala con media de 50, cuya principal ventaja fue que los resultados fueron directamente interpretables respecto a la población general. De esta manera, las puntuaciones superiores o inferiores a 50 indicaron mejor o peor estado de salud, respecto de la media de la población general (*Ware et al., 2009*). La codificación de los ítems del cuestionario se realizó con ayuda del software QualityMetric Health Outcomes™ Scoring Software 4.0.

Por otra parte, la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó de forma específica para la enfermedad utilizando el cuestionario MLHFQ. Este instrumento constó de 21 preguntas del instrumento MLHFQ, las cuales estuvieran agrupadas en dos dominios: emocional (5 preguntas) y físico (8 preguntas). Las opciones de respuesta en cada pregunta fueron desde 0 hasta 5 (máximo impacto negativo en la calidad de vida). La puntuación total se obtuvo al sumar las puntuaciones de todas las preguntas. El máximo total fue de 0 a 105 y por dimensión fue de 0 a 40 para la dimensión física y de 0 a 25 para la dimensión emocional. Entre mayor fue el valor de puntuación, menor fue la calidad de vida relacionada con la salud (*Rector, 1992*).

6.8 Análisis estadístico

La base de datos de costos se realizó en EXCEL (Microsoft Office 2010) y el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software IBM SPSS 22.0 para Windows. Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango); además de porcentajes para estimar proporciones. La relación entre los grupos de tratamiento se analizó mediante las pruebas estadísticas de U de Mann Whitney y t de student para las variables continuas y de la prueba de Chi² y Exacta de Fisher para las variables categóricas. Se consideró la significancia estadística con un valor de $p < 0.050$.

7 . RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante un periodo de 6 meses (Octubre 2013-Marzo 2014), se reclutaron 60 pacientes que habían sido sometidos a reemplazo valvular aórtico: 48 pacientes pertenecientes al grupo de prótesis mecánicas y 12 pacientes del grupo de prótesis biológicas.

7.1 Características de los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico

En la Tabla 7.1 se muestran las características clínicas de los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico. En ella se observa que el 80% de los pacientes reclutados recibieron una prótesis de tipo mecánica, mientras que el 20% restante recibió una prótesis de tipo biológica. Con respecto al género, fueron los hombres quienes con mayor frecuencia se sometieron al reemplazo valvular aórtico. Por otra parte, todos los pacientes fueron diagnosticados con estenosis aórtica severa y más del 90% de ellos fueron sometidos a reemplazo valvular aórtico urgente debido a que presentaron síntomas como angina, disnea o síncope. Asimismo, más del 80% de los pacientes fueron diagnosticados con estenosis aórtica de tipo degenerativa, lo cual coincide con lo reportado internacionalmente en pacientes con edad mayor de 60 años en donde existe un incremento de los procesos de calcificación y de fibrosis de la válvula, situación que se observa aún más en países en donde los servicios de salud han mejorado de manera importante la expectativa de vida de su población (Miller *et al.*, 2011; Dweck *et al.*, 2012).

En la Tabla 7.1 se observa que la única variable que mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de prótesis fue la edad de los pacientes ($p=0.024$), siendo mayor en el grupo que recibió prótesis biológicas, lo cual es lógico, pues la selección de prótesis depende esencialmente de la edad del paciente, al considerar su expectativa de vida y la vida útil de las prótesis biológicas, indicando con esto que los criterios médicos de tratamiento en la institución se ajustaron

apropiadamente a las recomendaciones establecidas en las guías nacionales e internacionales (CENETEC, 2008; Vahanian *et al.*, 2012; Bonow *et al.*, 2008).

Tabla 7.1. Características clínicas de los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico

Parámetro	Prótesis mecánica	Prótesis biológica	p
Pacientes por grupo (n)	48	12	–
Edad (años)	59.50 (53.25-65.00)	73.00 (68.25-75.50)	0.024^{b*}
Género:			
<i>Hombres, n (%)</i>	31 (64.60)	9 (75.00)	0.734 ^c
<i>Mujeres, n (%)</i>	17 (35.40)	3 (25.00)	0.734 ^c
Tipo de estenosis valvular aórtica:			
<i>Degenerativa, n (%)</i>	41 (85.40)	10 (83.30)	0.660 ^c
<i>Sintomática, n (%)</i>	44 (91.70)	11 (91.70)	1.000 ^c
Tiempo con la prótesis (años)	2.08 (1.21-7-50)	0.83 (0.29-5.31)	0.107 ^b
Enfermedades concomitantes:			
<i>Diabetes, n (%)</i>	8 (16.70)	3 (25.00)	0.677 ^c
<i>Hipertensión arterial, n (%)</i>	31 (64.60)	7 (58.30)	0.688 ^c
<i>Dislipidemia, n (%)</i>	17 (35.40)	3 (25.00)	0.734 ^c
Días hospitalizado	23.49 ± 11.95	25.42 ± 8.69	0.603 ^a
Días en UCI	3.00 (2.00-5.00)	6.00 (3.00-9.75)	0.061 ^b
Complicación relacionada con la prótesis, n (%)	20 (41.70)	4 (33.30)	0.746 ^{cd}
Marca de la prótesis:			
<i>Carbomedics, n (%)</i>	17 (35.40)	–	–
<i>St. Jude, n (%)</i>	20 (41.70)	–	–
<i>ATS, n (%)</i>	7 (14.60)	–	–
<i>ON-X, n (%)</i>	3 (6.30)	–	–
<i>No referido, n (%)</i>	1 (2.10)	–	–
<i>Edwards Pericardial, n (%)</i>	–	10 (83.30)	–
<i>Free Style, n (%)</i>	–	1 (8.30)	–
<i>Hancock, n (%)</i>	–	1 (8.30)	–

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

* Variables que mostraron significancia estadística con un valor de $p < 0.050$.

a. Valores expresados en media ± desviación estándar. El valor de p se calculó con la prueba de t de student.

b. Valores expresados en mediana y rango. El valor de p se calculó con la prueba de U de Mann Whitney.

c. El valor de p se calculó con la prueba de Exacta de Fisher.

d. Las complicaciones relacionadas con las prótesis fueron el tromboembolismo, la endocarditis, el sangrado relacionado con la anticoagulación y la re-operación debida a la disfunción estructural de la prótesis.

Las marcas de prótesis mecánicas más utilizadas fueron: St. Jude (41.7%) y Carbomedics (35.4%), ambas de tipo bivalva; mientras que la marca Edwards de pericardio bovino fue la prótesis biológica más usada. Las principales enfermedades concomitantes de la población de estudio fueron la dislipidemia, la diabetes y la hipertensión arterial sistémica, siendo esta última la más frecuente. Esta comorbilidad es esperada en pacientes mayores de 50 años de edad, pues es conocido que su prevalencia en países industrializados es elevada y se espera que las válvulas cardíacas se afecten como consecuencia de la fisiopatología inherente a cada una de las enfermedades mencionadas, pues la dislipidemia y la diabetes condicionan aterosclerosis avanzada, la cual modifica la elasticidad de las paredes arteriales centrales y periféricas incrementando así la presión arterial que impacta directamente a la válvula aórtica durante la diástole cardíaca con incremento del estrés tensil en el tejido valvar, condicionando fibrosis, degeneración de la colágena y depósitos de calcio, los cuales finalmente producen estenosis aórtica (Barreto *et al.*, 2013).

En la Tabla 7.2 se presentan las características socio-demográficas y socio-económicas de los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico y sus acompañantes. En general, la mayoría de los pacientes procedieron del Distrito Federal y del Estado de México y asistieron a sus consultas médicas con acompañante en transporte público.

La situación laboral del paciente fue una variable que mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento para los pacientes que trabajaban ($p=0.047$) y para los que se encontraban pensionados ($p=0.031$). Estos hallazgos son esperados, pues los pacientes de mayor edad (68-75 años) con prótesis biológica generalmente obtenían recursos económicos de algún tipo de pensión; mientras que los pacientes más jóvenes (53-65 años de edad) con prótesis mecánicas aún se encuentran en situación laboral activa; sin embargo, sólo el 35% de ellos perdió el día laboral por asistir a su consulta médica, afectando igualmente a su acompañante.

Tabla 7.2 Características socio-demográficas y socio-económicas de los pacientes y sus acompañantes

Parámetro	Prótesis mecánica		Prótesis biológica		p
	n	(%)	n	(%)	
Total pacientes	48	–	12	–	–
Lugar de procedencia:					
<i>Distrito Federal</i>	27	(56.3)	4	(33.3)	0.204
<i>Estado de México</i>	4	(8.3)	8	(66.7)	0.574
<i>Otro estado</i>	17	(35.4)	0	(0.0)	0.099
Escolaridad:					
<i>Analfabeta</i>	1	(2.1)	0	(0.0)	1.000
<i>Primaria</i>	7	(14.6)	5	(41.7)	0.051
<i>Secundaria</i>	11	(22.9)	3	(25.0)	1.000
<i>Preparatoria</i>	8	(16.7)	2	(16.7)	1.000
<i>Licenciatura</i>	19	(39.6)	1	(8.3)	0.052
<i>Posgrado</i>	2	(4.2)	1	(8.3)	0.495
Asiste al hospital con acompañante	31	(64.6)	11	(91.7)	0.086
Transporte al hospital:					
<i>Público</i>	39	(81.3)	12	(100.0)	0.188
<i>Privado</i>	8	(16.7)	0	(0.0)	0.188
Situación laboral del paciente:					
<i>No trabaja</i>	4	(8.3)	1	(8.3)	1.000
<i>Trabaja</i>	23	(47.9)	2	(16.7)	0.047*
<i>Pensionado</i>	10	(20.8)	7	(58.3)	0.031*
<i>Hogar</i>	7	(14.6)	2	(16.7)	1.000
El paciente pierde el día laboral:	17	(35.5)	1	(8.3)	0.520
Situación laboral del acompañante:					
<i>No trabaja</i>	2	(4.2)	0	(0.0)	1.000
<i>Trabaja</i>	15	(31.3)	4	(33.3)	0.499
<i>Pensionado</i>	5	(10.4)	2	(16.7)	1.000
<i>Hogar</i>	6	(12.5)	4	(33.3)	0.413
<i>Estudiante</i>	2	(4.2)	1	(8.3)	1.000
El acompañante pierde el día laboral:	10	(20.9)	4	(33.3)	0.311
Gastos del paciente:					
<i>Alimentos al asistir a consultas</i>	35	(72.9)	10	(83.3)	0.712
<i>Medicamentos</i>	11	(22.9)	3	(25.0)	1.000
<i>Modificación de casa-habitación</i>	3	(6.3)	1	(8.3)	1.000
<i>Estudios de laboratorio privado</i>	10	(20.8)	1	(8.3)	0.435
<i>Hospedaje al asistir a consultas</i>	6	(12.5)	4	(33.3)	0.101

Valores expresados en número de pacientes (n) y su respectivo porcentaje (%).

El valor de p fue calculado con la prueba de Exacta de Fisher.

*Variables que mostraron significancia estadística con un valor de $p < 0.050$.

7.2 Determinación de costos

7.2.1 Comparación general de costos entre los tipos de prótesis

Los costos totales incluyeron los costos médicos directos, los costos no médicos directos y los costos indirectos (pérdida de productividad) para cada tipo de prótesis, los cuales fueron estimados para un horizonte temporal de 10 años; dichos resultados son desglosados para cada elemento en la Tabla 7.3.

Tabla 7.3 Costos promedio asociados al tratamiento de los pacientes sometidos al reemplazo valvular aórtico durante 10 años.

Parámetro	Prótesis mecánica (Pesos)	Prótesis biológica (Pesos)	p
Total de pacientes (n)	48	12	–
Costos médicos directos			
Implantación de la prótesis aórtica	\$137,807.93 –	\$163,753.25 –	–
Estancia en la UCI	\$73,825.77 ± 72,379.68	\$141,799.44 ± 95,836.90	0.135 ^b
Estancia hospitalaria (excepto UCI)	\$37,640.56 ± 21,001.95	\$44,112.86 ± 24,168.99	0.428 ^a
Estudios de gabinete	\$24,300.15 ± 14,081.69	\$42,309.44 ± 17,697.40	0.025^{b*}
Procedimientos médicos	\$18,059.78 ± 7,154.44	\$18,460.22 ± 8,716.71	0.809 ^b
Transfusiones	\$5,171.76 ± 3,808.35	\$4,333.94 ± 3,857.68	0.566 ^b
Medicamentos	\$106,229.56 ± 108,538.69	\$129,800.36 ± 119,200.30	0.782 ^b
Estudios de laboratorio	\$50,685.91 ± 16,524.01	\$37,204.60 ± 18,402.09	0.039^{a*}
Consultas médicas especializadas	\$60,216.28 ± 17,400.09	\$28,396.98 ± 793.00	0.016^{b*}
Subtotal por paciente	\$511,798.65 ± 154,230.75	\$608,119.96 ± 192,254.99	0.135 ^b
Costos no médicos directos	\$46,645.40 ± 61,197.14	\$24,521.36 ± 30,378.58	1.000 ^b
Costos indirectos	\$10,570.37 ± 10,493.42	\$12,575.36 ± 9,195.29	0.311 ^b
Costos totales por paciente	\$560,912.78 ± 171,437.98	\$639,627.63 ± 204,498.65	0.455

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Valores expresados en media ± desviación estándar.

a. El valor de p se calculó con la prueba de t de student.

b. El valor de p se calculó con la prueba de U de Mann Whitney.

* Variables que mostraron significancia estadística con un valor de p<0.050.

La mayor contribución a los costos totales fueron los costos médicos directos. Dentro de éstos, los elementos que requirieron mayores recursos económicos fueron la implantación de la prótesis aórtica, la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y los medicamentos, los cuales también han sido reportados en países como Italia (Gelsomino *et al.*, 2011) y Holanda (Osnabrugge, 2012). Sin embargo, en el presente estudio sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de prótesis para los estudios de gabinete ($p=0.025$), los estudios de laboratorio ($p=0.039$) y las consultas médicas especializadas ($p=0.016$). Las guías internacionales recomiendan la realización de un estudio ecocardiográfico anual en pacientes con prótesis biológicas para verificar el estado funcional de su prótesis, lo que incrementó significativamente los gastos por estudios de gabinete en el manejo postoperatorio a los 10 años. Por otra parte, los pacientes con prótesis mecánicas requirieron de una vigilancia médica especializada en forma periódica para monitorear los niveles de anticoagulación mediante la determinación de los tiempos de coagulación necesarios para el ajuste de la dosificación del anticoagulante oral, esto condujo a mayores gastos en los estudios de laboratorio y de consultas médicas especializadas en comparación con los pacientes con prótesis biológicas.

A pesar de las claras diferencias entre los dos grupos de estudio (prótesis mecánicas vs prótesis biológicas) en los costos de los estudios de gabinete, los estudios de laboratorio y las consultas médicas especializadas, al comparar los costos médicos directos totales (la implantación de la prótesis, la estancia en la UCI, la estancia hospitalaria, los procedimientos médicos, las transfusiones, los medicamentos, los estudios de gabinete, los estudios de laboratorio y las consultas médicas especializadas) no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.135$) entre los dos grupos de tratamiento, aunque el valor promedio de los costos médicos directos totales fue mayor para los pacientes con prótesis biológicas debido principalmente a un mayor gasto en la estancia en la UCI (\$15, 406 pesos día/cama). Esto es esperado debido a que las prótesis biológicas se implantan en pacientes con edad avanzada, los cuales son portadores de co-morbilidades que condicionan una evolución más compleja en el postoperatorio inmediato, con trastornos

hemodinámicos y metabólicos que ameritan mayor manejo médico y en consecuencia una mayor estancia.

Por otra parte, los costos no médicos directos contribuyeron muy poco a los costos totales. Es importante tener en cuenta que los pacientes con prótesis mecánicas asistieron más veces al hospital que los pacientes con prótesis biológicas, esto como parte de su monitoreo de los niveles de anticoagulación y/o ajuste de dosis de anticoagulante, lo que implicó un mayor gasto en transporte y alimentos tanto para ellos como para sus acompañantes. A pesar de ello, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio ($p=1.000$).

Además, los costos por pérdida de productividad (costos indirectos) afectaron tanto a los pacientes como a sus acompañantes en situación laboral activa, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con prótesis mecánicas vs prótesis biológicas ($p=0.311$).

Al comparar los costos totales (costos médicos directos, costos no médicos directos y costos indirectos) en ambos grupos no se lograron observar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.455$); no obstante, se observó que el valor promedio de los costos totales fue menor para los pacientes con prótesis mecánicas debido a que sus costos médicos directos fueron menores. Este resultado concuerda con Culler (2013) quien también reportó un pequeño ahorro dentro de la primera década de seguimiento en los pacientes con prótesis mecánicas.

7.2.2 Comparación de costos de las complicaciones relacionadas con las prótesis

El costo total promedio asociado al desarrollo de las complicaciones relacionadas con las prótesis (tromboembolismo, endocarditis, sangrado relacionado con la anticoagulación y la re-operación debida a la disfunción estructural de la prótesis) y ajustado a un horizonte temporal 10 años para cada tipo de prótesis aórtica se muestra en la Tabla 7.4. En ésta se observa que el tratamiento de las complicaciones representó un costo mayor en ambos tipos de prótesis; 24.27% más en el grupo de las prótesis mecánicas y 17.93 % más en el grupo de las prótesis biológicas.

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al relacionar los costos de las complicaciones entre los dos tipos de prótesis ($p=0.459$).

En la tabla 7.1 anterior se mostró que durante el periodo de 10 años posteriores al reemplazo valvular aórtico el 41.7% de los pacientes con prótesis mecánicas presentaron como la principal complicación el sangrado relacionado con la anticoagulación, seguido del tromboembolismo y la complicación más importante en el 33.3% de los pacientes con prótesis biológicas fue la re-operación como consecuencia de la degeneración estructural de este tipo de prótesis. Lo anterior dio como resultado que los costos de las complicaciones en los pacientes con prótesis mecánicas fueran mayores que en los pacientes con prótesis biológicas. Es evidente que las complicaciones por sangrado son más frecuentes en pacientes que reciben anticoagulación oral, requiriendo mayor vigilancia y manejo médico especializado debido a hematomas y sangrados en nariz, boca y en ocasiones hematemesis, hematoquexia y hemorragia cerebral. No obstante, la disfunción de la prótesis biológica, aunque es poco frecuente a los 10 años, se convierte en una complicación muy costosa desde el punto de vista financiero y médico, pues es necesario llevar al paciente a otra cirugía con mayor riesgo quirúrgico. En este sentido, Caro y colaboradores (1996), han reportado que el tratamiento de las complicaciones relacionadas con el reemplazo valvular aórtico puede resultar muy costoso tanto a corto como a largo plazo ya que el riesgo de presentar un sangrado debido a altos niveles de anticoagulación ($INR > 4$) o un evento tromboembólico por un bajo nivel de anticoagulación ($INR < 2$) es mayor y está latente en los pacientes con prótesis mecánicas que precisan tratamiento anticoagulante permanente. Por lo tanto, es importante considerar las posibles complicaciones y sus costos durante la elección del tipo de prótesis (Müller *et al.*, 2001).

Tabla 7.4 Costo total promedio asociado a la presencia de complicaciones en cada tipo de prótesis valvular aórtica durante 10 años.

	Prótesis mecánica (Pesos)	Prótesis biológica (Pesos)	p
NO Complicaciones	\$559,116.76 ± 139,779.19	\$576,418.29 ± 144,104.57	0.208
Complicaciones	\$694,826.99 ± 173,706.75	\$679,753.86 ± 169,938.47	0.459

Valores expresados en media ± desviación estándar.

El valor de p fue calculado con la prueba de U de Mann Whitney.

Se consideró significancia estadística con un valor de $p < 0.050$.

7.3 Determinación de la efectividad

La efectividad de cada tipo de prótesis fue medida en unidades de QALY; es decir, años de vida ajustados por calidad. Esta unidad de medida representa los años de vida vividos en perfecto estado de salud, los cuales son el resultado de multiplicar la calidad de vida relacionada con la salud (utilidad) y el tiempo vivido con esa calidad de vida (años de vida). En la Tabla 7.5 se muestran los valores de utilidad y su respectivo QALY obtenidos con el instrumento de medición de la calidad de vida MLHFQ relacionado con la presencia de complicaciones para cada tipo de prótesis considerando un horizonte temporal de 10 años. En dicha tabla, se observa que los pacientes que desarrollaron complicaciones en ese periodo de tiempo presentaron menores valores de utilidad y de QALY, siendo más afectados los pacientes con prótesis mecánicas debido principalmente a la presencia de sangrados y de eventos tromboembólicos relacionados con la anticoagulación; además, los pacientes con prótesis biológicas sin complicaciones mostraron mayores valores de utilidad y de QALY (0.984 y 9.849, respectivamente), indicando que este grupo presentó la mejor calidad de vida dentro del periodo de 10 años. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de utilidad y de QALY entre los dos tipos de prótesis al evaluar la presencia de complicaciones ($p=0.367$) y la ausencia de éstas ($p=0.056$).

Tabla 7.5 Determinación del QALY asociado a la presencia de complicaciones en cada tipo de prótesis valvular aórtica.

	Prótesis mecánica			Prótesis biológica			p
	Utilidad	Años de vida	QALY	Utilidad	Años de vida	QALY	
NO COMP	0.759 ± 0.074	10	7.587 ± 0.741	0.984 ± 0.107	10	9.849 ± 1.068	0.056
COMP	0.720 ± 0.069	10	7.200 ± 0.698	0.739 ± 0.110	10	7.397 ± 1.104	0.367

QALY: Años de vida ajustados por calidad; NO COMP: No Complicaciones; COMP: Complicaciones.

Valores expresados en media ± desviación estándar.

El valor de p fue calculado con la prueba de t de student.

Se consideró significancia estadística con un valor de $p < 0.050$.

7.4 Determinación de la probabilidad de las complicaciones relacionadas con la prótesis

Como resultado de la revisión sistemática en la literatura médica se encontraron 570 referencias relacionadas con el reemplazo valvular aórtico y prótesis mecánicas y biológicas, de los cuales se descartaron 506 estudios después de revisar los títulos y los resúmenes de las publicaciones por no comparar las prótesis mecánicas vs las prótesis biológicas (134), por hacer únicamente descripciones epidemiológicas (120), por que evaluaron prótesis en posición mitral y tricúspide (112), porque se trataba de pacientes jóvenes menores de 45 años (46) y porque se referían al remplazo aórtico por vía percutánea (94) que en nuestro país aún no se implantan. Después del primer tamizaje, fueron elegibles para este trabajo 64 referencias, descartando 52 estudios por ser solo de tipo observacional (30), por evaluar periodos de estudio menores a los 10 años de seguimiento (12) y por no evaluar las complicaciones postquirúrgicas (10). De los 12 artículos restantes sólo tres estudios fueron candidatos a realizar evaluación por meta-análisis para la obtención de los datos de probabilidad de complicaciones en cada tipo de prótesis valvular aórtica: Hammermeister *et al.*, 1993; Oxenham *et al.*, 2003 y Stassano *et al.*, 2009. En la Figura 7.1 se muestra el proceso de selección de los estudios de interés.

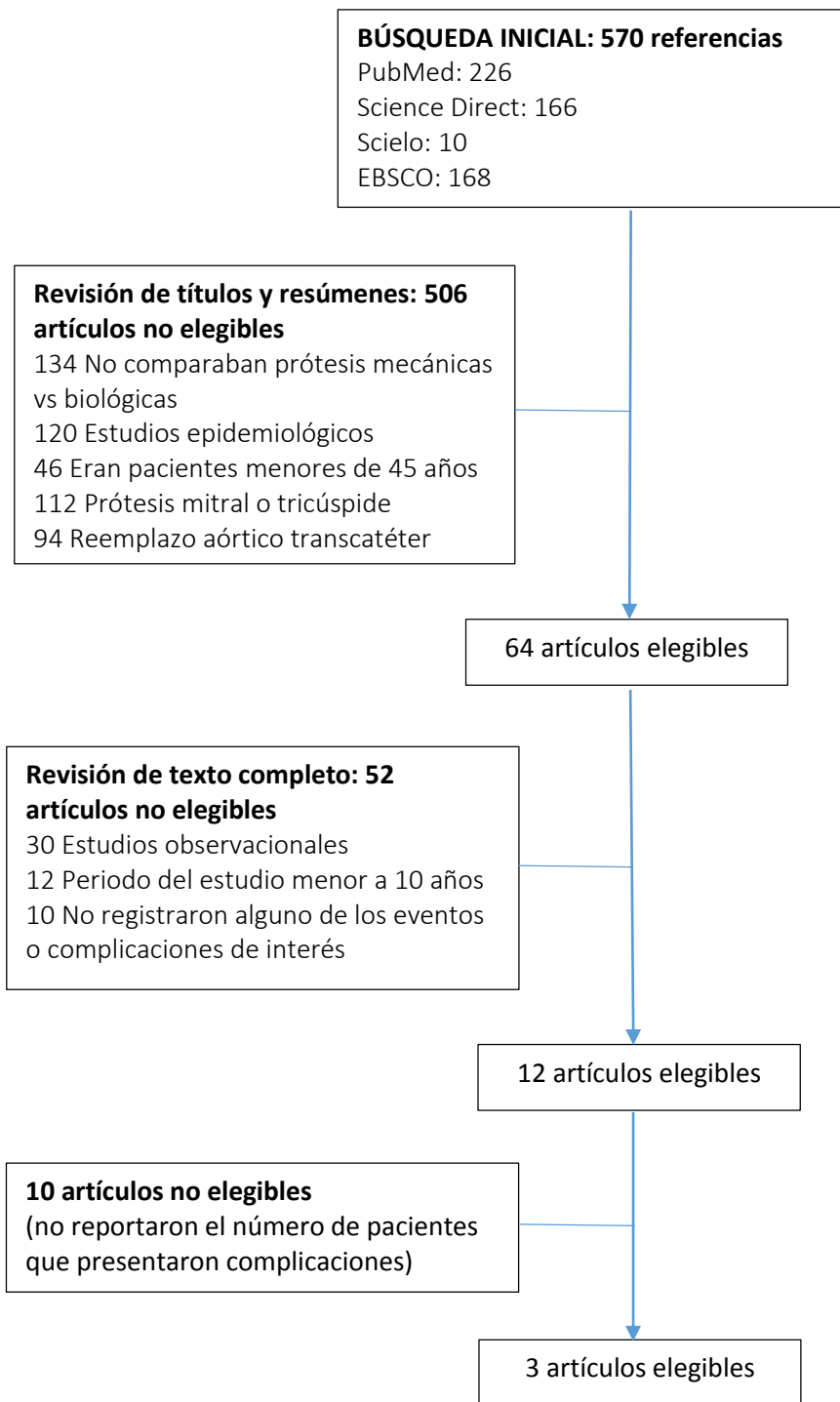


Figura 7.1 Proceso de la revisión sistemática para la determinación de la probabilidad de complicaciones de las prótesis valvulares aórticas.

El evento de interés fue definido como el número de pacientes que manifestaron alguna de las siguientes complicaciones durante un periodo de 10 años: tromboembolismo, endocarditis, sangrado relacionado con la anticoagulación y re-operación debida a la disfunción estructural de la prótesis. En la Figura 7.2 se observa que las prótesis biológicas presentaron un efecto protector ($RR < 1$) sobre el evento evaluado; es decir, mostraron una incidencia menor de complicaciones relacionadas con la prótesis durante los primeros 10 años posteriores a la cirugía. Sin embargo, aunque dicho resultado no fue estadísticamente significativo ($p = 0.32$) dada la heterogeneidad de los resultados individuales ($p = 0.013$; $I^2 = 51\%$) si se observa una tendencia en favor de las prótesis biológicas respecto a tener un efecto protector sobre algunas de las principales complicaciones consideradas.

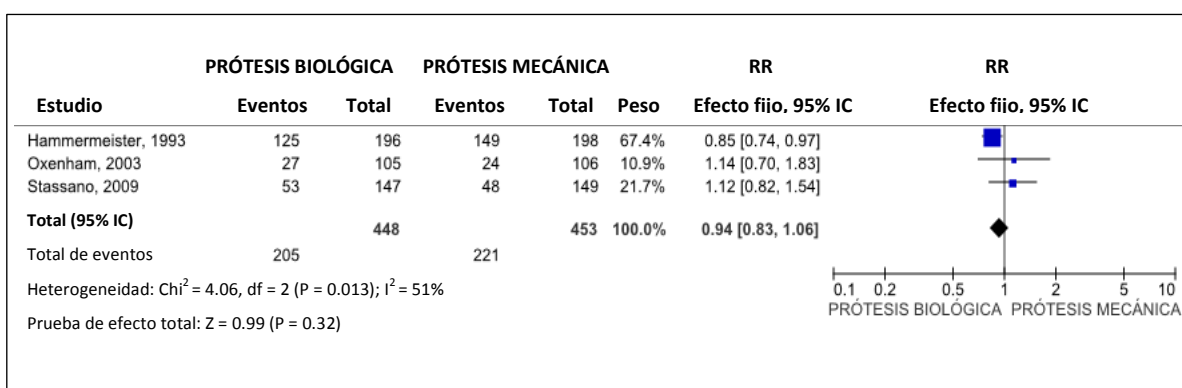


Figura 7.2 Meta-análisis donde se muestra el efecto de cada tipo de prótesis sobre la aparición de complicaciones. El evento de interés fue definido como el número de pacientes que presentaron alguna de las siguientes complicaciones durante un periodo de 10 años: endocarditis, tromboembolismo, sangrado relacionado con la anticoagulación y re-operación debida a disfunción estructural de la prótesis. *RR: Riesgo Relativo; 95% IC: Intervalo de Confianza al 95%.*

A partir de la incidencia de los eventos recolectados en los 3 estudios seleccionados fue posible determinar la probabilidad de ocurrencia de las complicaciones para cada una de las prótesis. En la Tabla 7.6 se muestra como la probabilidad de ocurrencia de las complicaciones durante los primeros 10 años fue ligeramente menor en el grupo de las prótesis biológicas en comparación con las prótesis mecánicas (0.457 vs 0.488, respectivamente).

Tabla 7.6 Determinación de la probabilidad de complicaciones en cada tipo de prótesis valvular aórtica

	Prótesis biológica		Prótesis mecánica	
	Complicaciones	NO Complicaciones	Complicaciones	NO Complicaciones
Eventos/Total	205/448	(448-205)/448	221/453	(453-221)/453
Probabilidad	0.457	0.543	0.488	0.512

7.5 Modelo de análisis de decisiones para el reemplazo valvular aórtico

El modelo de análisis de decisiones para reemplazo valvular aórtico fue representado mediante la construcción de un árbol de análisis de decisiones. Los principales eventos considerandos en este árbol fueron la presencia y la ausencia de las complicaciones relacionadas con la prótesis valvular.

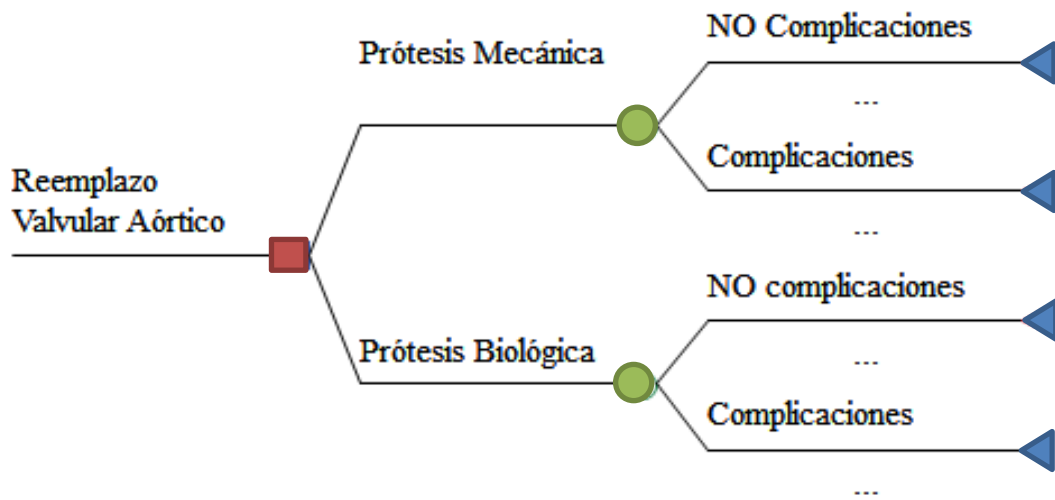


Figura 7.3 Árbol de análisis de decisiones para el reemplazo valvular aórtico

En la Figura 7.3 se observa el nodo de decisiones (un cuadrado) a partir del cual surgieron las dos alternativas terapéuticas (prótesis mecánicas vs prótesis biológicas). En cada rama de éstas apareció un nodo de oportunidad (un círculo) del que se derivaron los posibles eventos descritos anteriormente (complicaciones o no complicaciones relacionadas con la prótesis). El resultado principal en la salud en cada rama fue representado por el nodo terminal (un triángulo), el cual fue medido en costos/años de vida ajustados por calidad (pesos/QALY). Este modelo fue construido a partir de la información proporcionada por las guías de práctica clínica para el tratamiento de la estenosis aórtica mediante reemplazo valvular aórtico (GENETEC, 2008; Vahanian *et al.*, 2012; Bonow *et al.*, 2008) y se utilizó como base para determinar la relación de costo-efectividad para cada una de las alternativas terapéuticas.

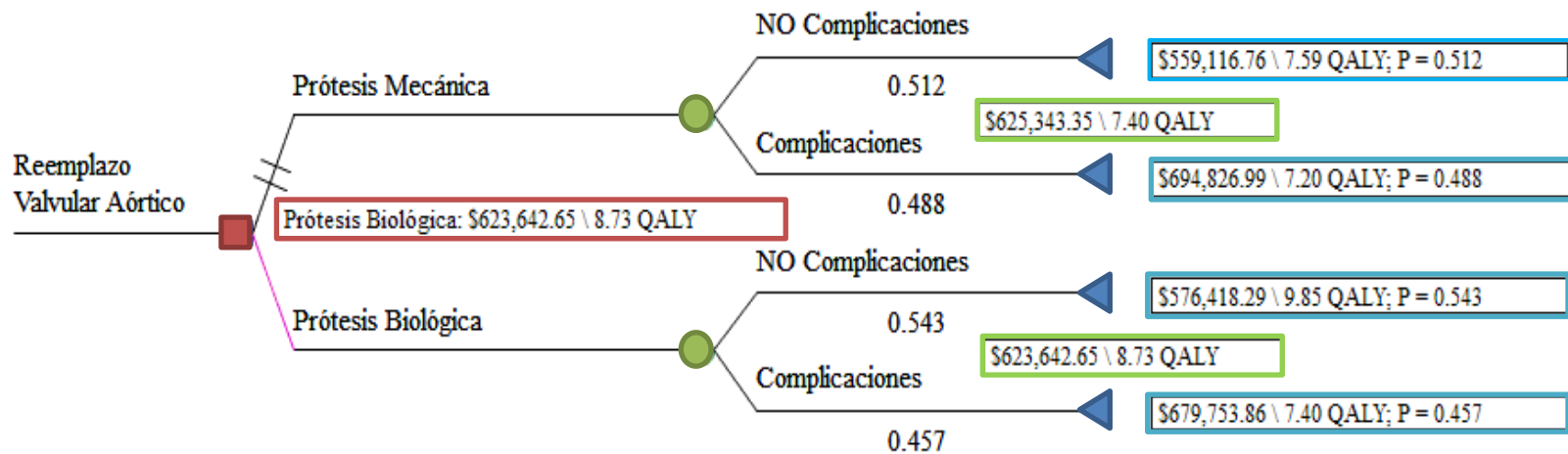


Figura 7.4 Análisis de costo-efectividad aplicado sobre el modelo del árbol de análisis de decisiones para el reemplazo valvular aórtico. QALY: años de vida ajustados por calidad; P: probabilidad de que ocurra el evento. En el rectángulo azul se muestran los valores promedio del costo, la efectividad medida en QALY y la probabilidad (P) determinados anteriormente e incluidos en cada nodo terminal (triángulo azul) o rama del árbol de análisis de decisiones. En el rectángulo verde se muestran los valores esperados del costo y la efectividad (QALY) para cada nodo de probabilidad (círculo verde) obtenidos de la suma del producto de la probabilidad del evento (P) por el costo y la efectividad de las ramas de ese nodo. En el nodo de decisiones (cuadrado rojo) se señala dentro de un rectángulo rojo a la alternativa terapéutica más costo-efectiva (prótesis biológicas) con el menor costo y la mayor efectividad medida en QALY.

7.6 Análisis de costo-efectividad

Sobre el modelo de análisis de decisiones propuesto en la Figura 7.4 se incluyeron los valores del costo total promedio (ver Tabla 7.4), la efectividad medida en QALY (ver Tabla 7.5) y la probabilidad del evento (ver Tabla 7.6) para las complicaciones relacionadas con la prótesis valvular aórtica.

El valor esperado del costo y la efectividad en cada nodo de probabilidad se obtuvo al sumar el producto de la probabilidad del evento por sus respectivos valores de costo y efectividad de las dos ramas de ese nodo. En la Figura 7.4, se observa que las prótesis biológicas presentaron un menor valor esperado de costo y un mayor valor esperado de efectividad en comparación con las prótesis mecánicas. Tales resultados se presentan con mayor claridad en el plano de la Figura 7.5. De esta manera, en la Tabla 7.7 se muestra que las prótesis biológicas presentaron una menor razón de costo-efectividad que las prótesis mecánicas (\$71,436.73/QALY vs \$ 84,505.86/QALY, respectivamente); mientras que la razón de costo-efectividad incremental (ICER) para ambas prótesis resultó ser de -\$1,278.72/QALY, lo que significó que las prótesis biológicas contribuyeron con un ahorro de \$1,278.72 pesos por cada QALY ganado con respecto a las prótesis mecánicas. De acuerdo con la Guía de Evaluación de Insumos para la Salud de México (CSG, 2011), las prótesis biológicas se pueden considerar dominantes con respecto a su comparador al representar una mayor efectividad incremental y a un menor costo incremental (ICER negativo).

Tabla 7.7 Resultados del análisis costo-efectividad de las prótesis mecánicas vs prótesis biológicas.

	Prótesis biológica	Prótesis mecánica	Prótesis (biológica – mecánica)
Costo (Pesos)	\$623,642.65	\$625,343.35	
Efectividad (QALY)	8.73	7.40	
Razón C/E (Pesos/QALY)	\$71,436.73	\$84,505.86	
Costo Incremental (Pesos)	–	–	-\$1,700.70
Efectividad Incremental (QALY)	–	–	1.33
ICER (Pesos/QALY)	–	–	-\$1,278.72

QALY: Años de vida ajustados por calidad; C/E: Razón de costo-efectividad; ICER: Razón de costo-efectividad incremental. El costo y la efectividad incremental representan la diferencia en costo y en efectividad de la prótesis biológica menos la prótesis mecánica obtenidos del árbol de análisis de decisiones.

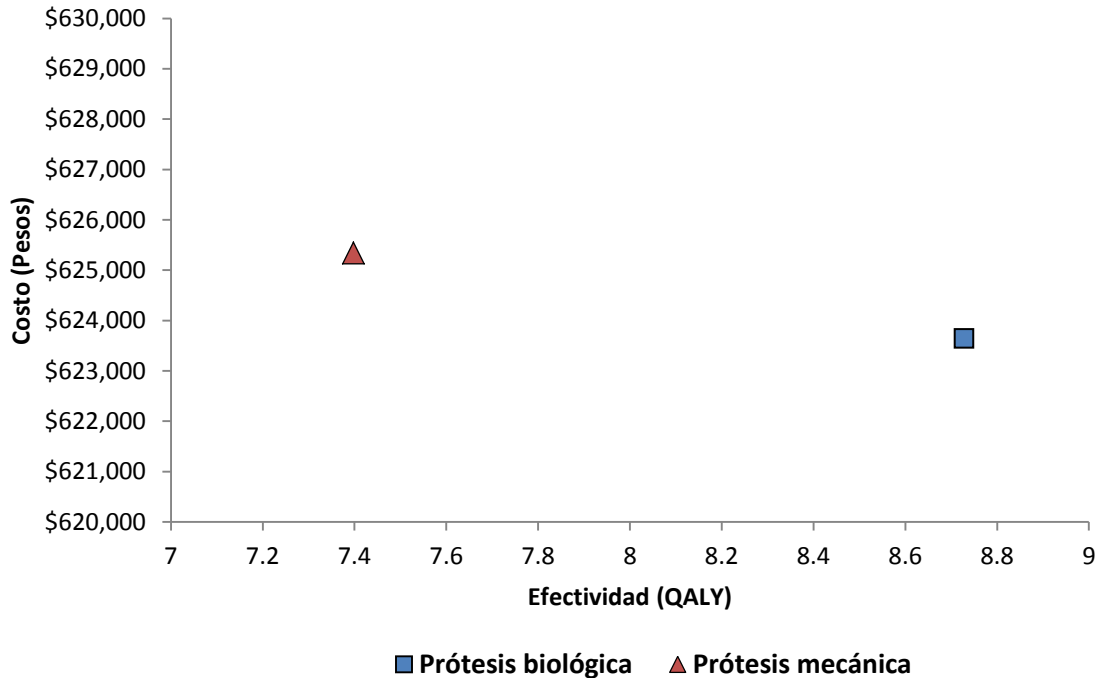


Figura 7.5 Plano de ubicación para el costo y la efectividad obtenidos para cada tipo de prótesis valvular aórtica. *QALY: Años de vida ajustados por calidad.* Los valores reportados representan los resultados esperados de costo y efectividad obtenidos en el árbol del análisis de decisiones. Se observa que las prótesis biológicas presentaron un valor de efectividad mayor y un valor de costo menor que las prótesis mecánicas.

7.7 Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad se utilizó para explorar el impacto de la incertidumbre de las variables del modelo de decisiones sobre los resultados del estudio. Este análisis se realizó mediante dos métodos: el análisis de sensibilidad determinístico y el análisis de sensibilidad probabilístico.

7.7.1 Análisis de sensibilidad determinístico

El análisis de sensibilidad determinístico consistió en un análisis univariado utilizando un diagrama de tornado. En este contexto, el valor de cada variable se modificó dentro de un rango de valores plausibles mientras se mantuvieron constantes las demás variables del análisis y se cuantificó su impacto sobre el ICER.

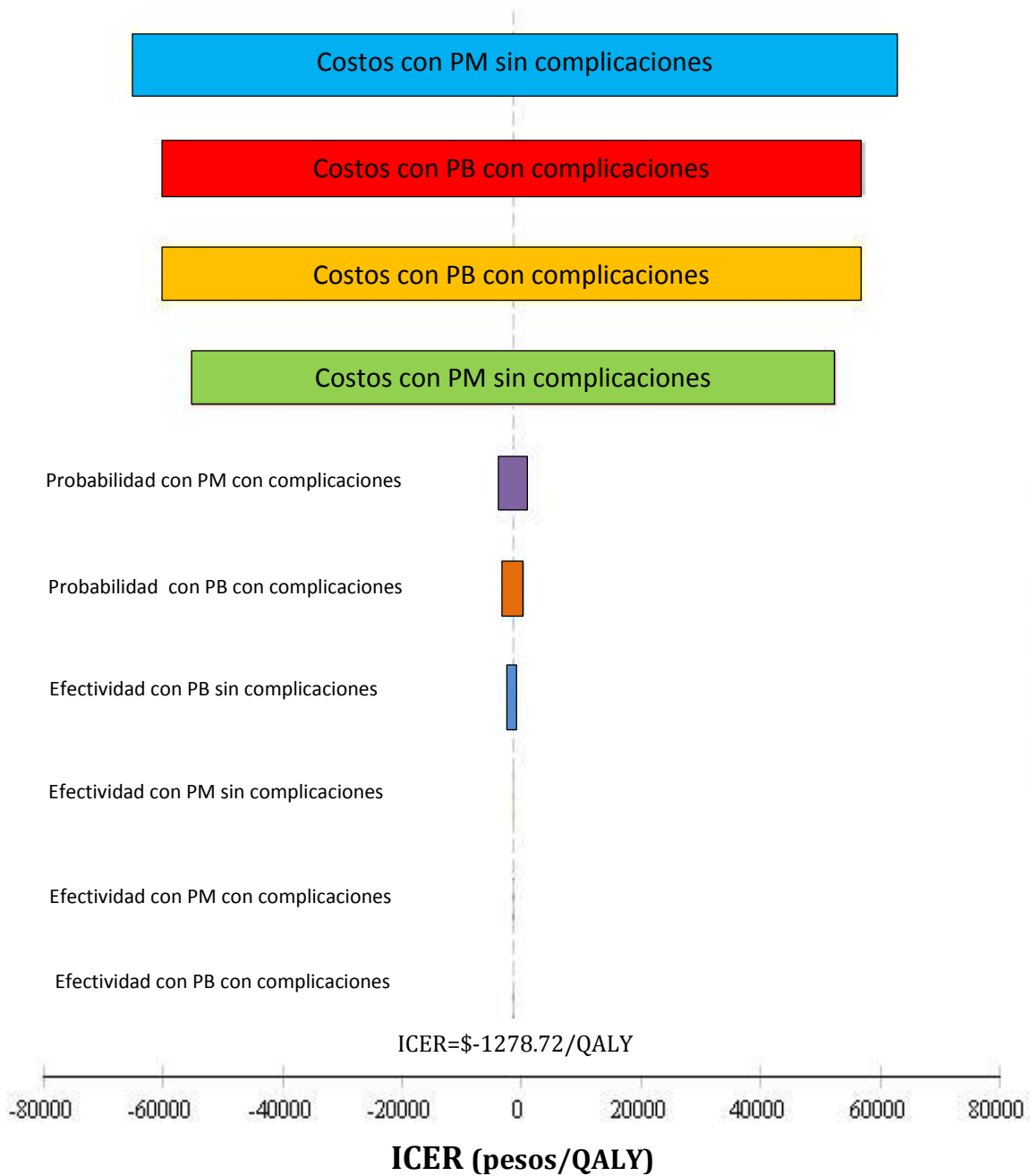


Figura 7.6 Diagrama de tornado de las variables incluidas en el modelo de análisis de decisiones. ICER: razón costo-efectividad incremental; QALY: años de vida ajustados por calidad. PB: Prótesis biológicas; PM: Prótesis mecánicas. Los costos, la efectividad y la probabilidad del evento para cada tipo de prótesis en fueron incluidos en el diagrama de tornado. Las variables de mayor impacto sobre el ICER se muestran en la parte superior del diagrama (costos con las prótesis). Las variables de menor impacto sobre el ICER se muestran en orden descendente (probabilidad y efectividad).

En la Figura 7.6 se muestra el diagrama de tornado de las variables incluidas en el modelo de análisis de decisiones. Las variables más importantes en términos de su impacto sobre el ICER fueron los costos totales para las prótesis biológicas y las prótesis mecánicas, ya que ambas variables se encontraron en la parte más alta y ancha del diagrama. Las variables con mínima influencia sobre el ICER fueron la probabilidad de ocurrencia de las complicaciones en ambos tipos de prótesis, seguido de la efectividad en cada una de las ramas del árbol de análisis de decisiones.

Toda vez que se identificaron las variables que más impactaron sobre el modelo de análisis de decisiones (los costos totales para ambos tipos de prótesis) se procedió a realizar el análisis de sensibilidad de una vía sobre estos factores; es decir, se evaluó la influencia del cambio de estas variables dentro de un rango valores posibles ($\pm 25\%$ para los costos totales) sobre la razón de costo-efectividad para cada tipo de prótesis.

En la Figura 7.7 se observa que a pesar del incremento de la razón de costo-efectividad de las prótesis mecánicas cuando se aumentaron sus costos totales, la razón de costo-efectividad de las prótesis biológicas fue inferior a las prótesis mecánicas dentro del intervalo de variación de costos. Por otra parte, en la Figura 7.8 se aprecia que la razón de costo-efectividad de las prótesis biológicas siempre se mantuvo menor con respecto a la de las prótesis mecánicas pese al incremento de los costos totales de las primeras.

El comportamiento de los datos anteriores nos sugiere que el modelo se mantuvo robusto ante los cambios de las variables de mayor influencia; es decir, las prótesis biológicas se mantuvieron como la alternativa más costo-efectiva hasta por una variación de costos totales de $\pm 25\%$. Esto indica que las prótesis biológicas permanecieron dominantes frente a las prótesis mecánicas al mantenerse con la razón de costo-efectividad menor y contribuir con un costo de oportunidad o ahorro de dinero. Por lo tanto, las prótesis biológicas se pueden considerar como la alternativa terapéutica más costo-efectiva para el reemplazo valvular aórtico basados en este modelo.

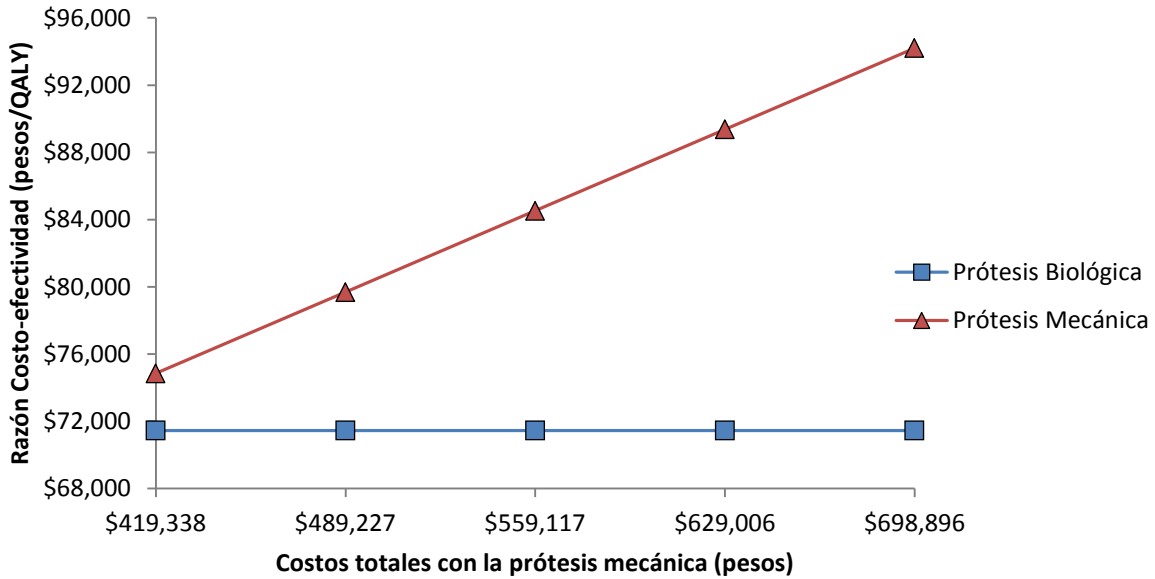


Figura 7.7 Análisis de sensibilidad de una vía para los costos totales con la prótesis mecánica. QALY: años de vida ajustados por calidad. La razón de costo-efectividad fue determinada dentro del rango de variación de los costos totales ($\pm 25\%$) con la prótesis mecánica. Las prótesis biológicas se mantuvieron con la menor razón de costo-efectividad frente al incremento de este valor para las prótesis mecánicas.

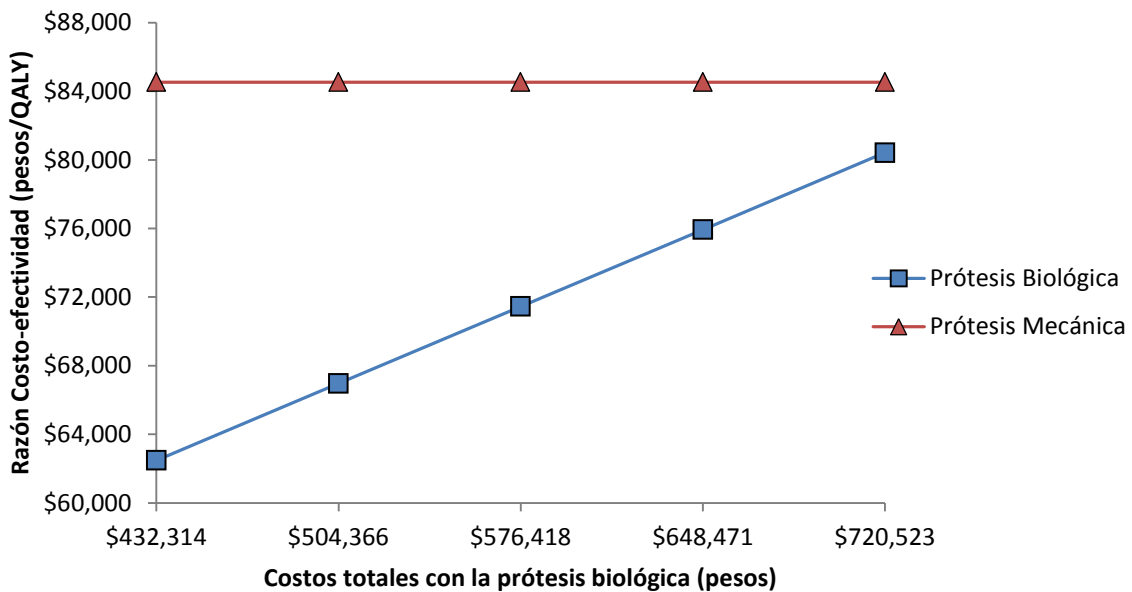


Figura 7.8 Análisis de sensibilidad de una vía para los costos totales con la prótesis biológica. QALY: años de vida ajustados por calidad. La razón de costo-efectividad fue determinada dentro del rango de variación de los costos totales ($\pm 25\%$) con la prótesis biológica. La razón de costo-efectividad para las prótesis biológicas se mantuvo menor frente a las prótesis mecánicas dentro del rango de variación de costos totales.

7.7.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

Mediante la simulación de Monte Carlo con 10,000 pacientes se realizó el análisis de sensibilidad probabilístico para evaluar el impacto de la incertidumbre de las variables introducidas en el modelo de análisis de decisiones sobre las conclusiones del estudio.

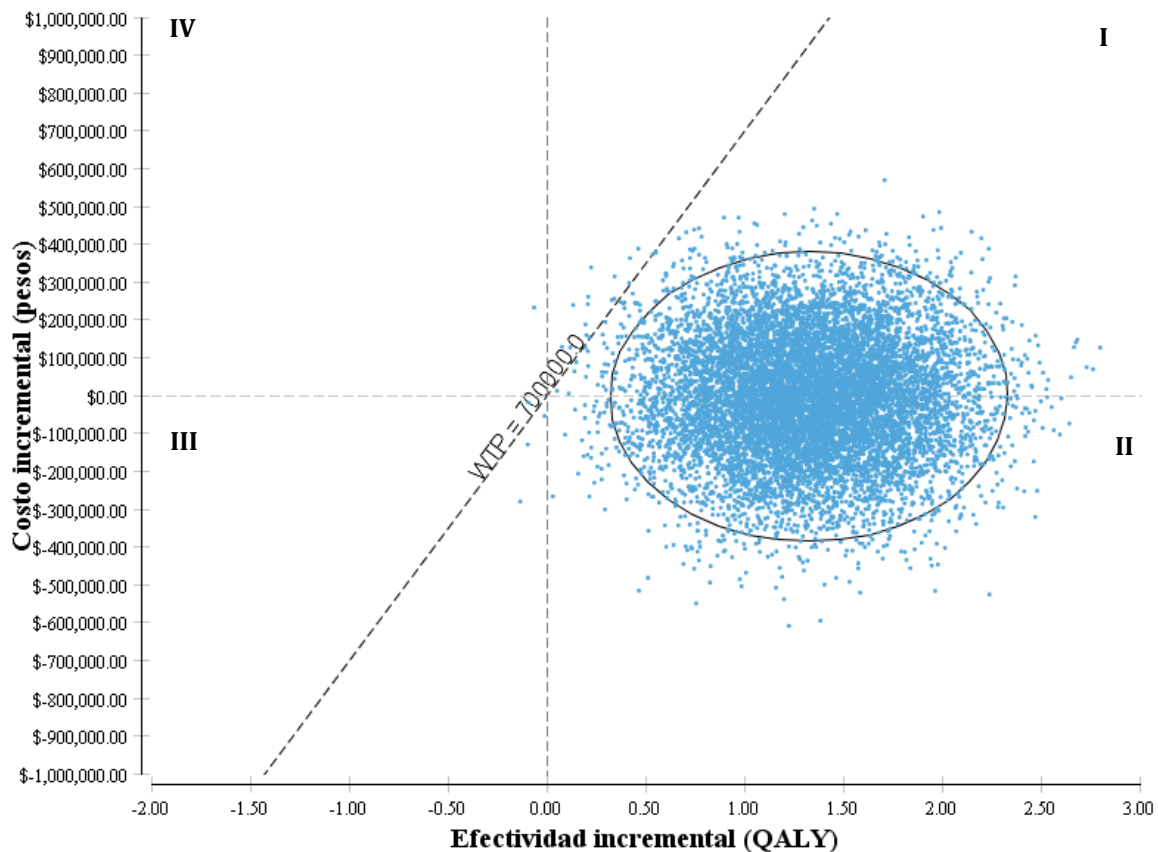


Figura 7.9 Plano de costo-efectividad de la prótesis biológica vs prótesis mecánica en el reemplazo valvular aórtico. QALY: años de vida ajustados por calidad. Resultados de la simulación de Monte Carlo con 10,000 pacientes. La elipse representa el intervalo de confianza al 95%. La línea diagonal representa la disponibilidad a pagar (WTP) con una pendiente \$700,000 pesos/QALY. El costo y la efectividad incremental representan la diferencia en costo y en efectividad de la prótesis biológica menos la prótesis mecánica. Las prótesis biológicas se mantuvieron como la opción más costo-efectiva al ubicarse los puntos en el cuadrante II (mayor efectividad y menor costo) y en la parte inferior del WTP en el cuadrante I (mayor efectividad y costo menor a los \$700,000 pesos).

En Figura 7.9 se observa que cerca del 50% de los resultados se encontraron en el cuadrante II, lo que indicó que las prótesis biológicas fueron dominantes frente a las mecánicas, ya que las primeras presentaron una mayor efectividad (efectividad incremental positivo) y significaron un ahorro en costos (costo incremental negativo). El 50% de los puntos restantes se encontraron en el cuadrante I; en esta zona, fue necesario tomar una decisión respecto a si una efectividad mayor era preferida a un costo mayor. Tradicionalmente, el ICER es comparado con un umbral de disponibilidad a pagar (WTP, Willingness-To-Pay, por sus siglas en inglés), de manera que si el ICER es menor que el WTP, entonces el tratamiento alternativo deberá aceptarse como rentable en relación con el tratamiento estándar (Black, 1990). En este caso se eligió un WTP de \$700,000/QALY ya que este fue el valor máximo más cercano a los costos totales reportados en este estudio. Los resultados en el cuadrante I mostraron que el 99.9% de los puntos se encontraron por debajo del WTP propuesto, lo que confirmó que las prótesis biológicas representaron la opción más costo-efectiva.

Por otra parte, la curva de aceptabilidad de costo-efectividad gráfica la probabilidad de que un tratamiento alternativo sea más costo-efectivo, como una función del umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional (QALY). Si sobre un rango de valores posibles la disponibilidad a pagar está por encima de una probabilidad del 50%, entonces es más probable que el tratamiento propuesto sea más rentable que el tratamiento estándar (Löthgren & Zethraeus, 2000). En la Figura 7.10, se evaluó la probabilidad de ser costo-efectivo para ambos tipos de prótesis a diferentes cantidades de disponibilidad a pagar. En ésta se logra apreciar que al inicio ambos tipos de prótesis presentaron la misma probabilidad de ser costo-efectivos (50%); sin embargo, conforme aumenta la disponibilidad a pagar por unidad de QALY se observa un incremento de la probabilidad de ser más costo-efectivo para las prótesis biológicas, llegando hasta 100% a partir de un valor de WTP de \$400,000/QALY. En este análisis también se logró confirmar que las prótesis biológicas resultaron ser la opción de tratamiento más costo-efectivo para el reemplazo valvular aórtico.

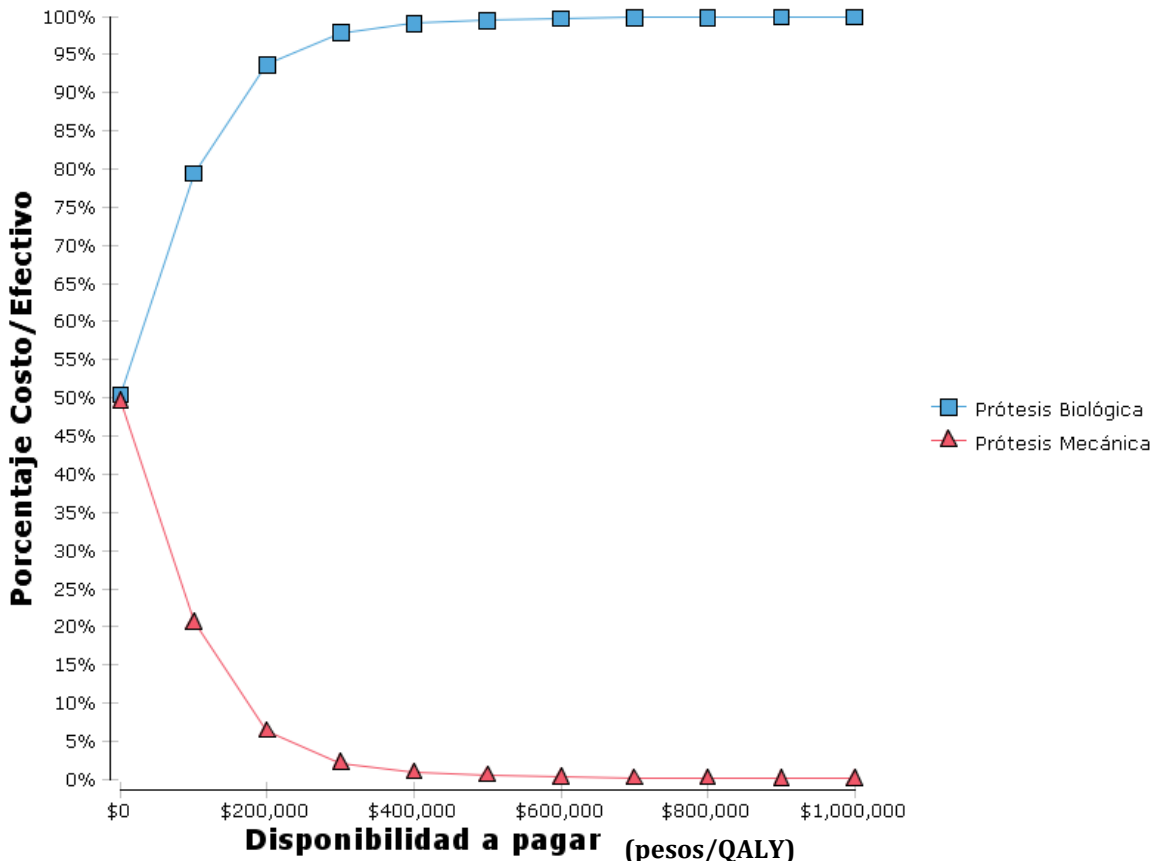


Figura 7.10 Curva de aceptabilidad de costo-efectividad de las prótesis biológicas vs prótesis mecánicas utilizadas en el reemplazo valvular aórtico. QALY: Años de vida ajustados por calidad. El porcentaje o probabilidad de ser costo-efectivo para las prótesis biológicas aumenta significativamente conforme se incrementa el valor de la disponibilidad a pagar en comparación con las prótesis mecánicas.

7.8 Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud en cada tipo de prótesis fue evaluada utilizando el instrumento genérico SF-12 y el instrumento específico MLHFQ.

En la Figura 7.11 se muestran las puntuaciones totales normadas (ajustadas a la población general con media de 50 puntos) para las 8 dimensiones del instrumento genérico SF-12 (función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental; y de los componentes de salud física y salud mental).

Las dimensiones que presentaron una menor calidad de vida que la población general en ambos tipos de prótesis fueron la función física y el rol físico, los cuales condujeron a una menor puntuación para el componente de salud física.

Tanto en las dimensiones de vitalidad como de salud mental, ambos tipos de prótesis presentaron una puntuación mayor que la población general, contribuyendo con mayor puntuación en el componente de salud mental. De esta manera, la calidad de vida en el componente de salud mental resultó ser superior a la expuesta en el componente de salud física para ambos tipos de prótesis. Sin embargo, no se lograron observar diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud entre los pacientes con prótesis mecánicas vs los pacientes con prótesis biológicas ($p>0.05$) (Ver Tabla 7.8).

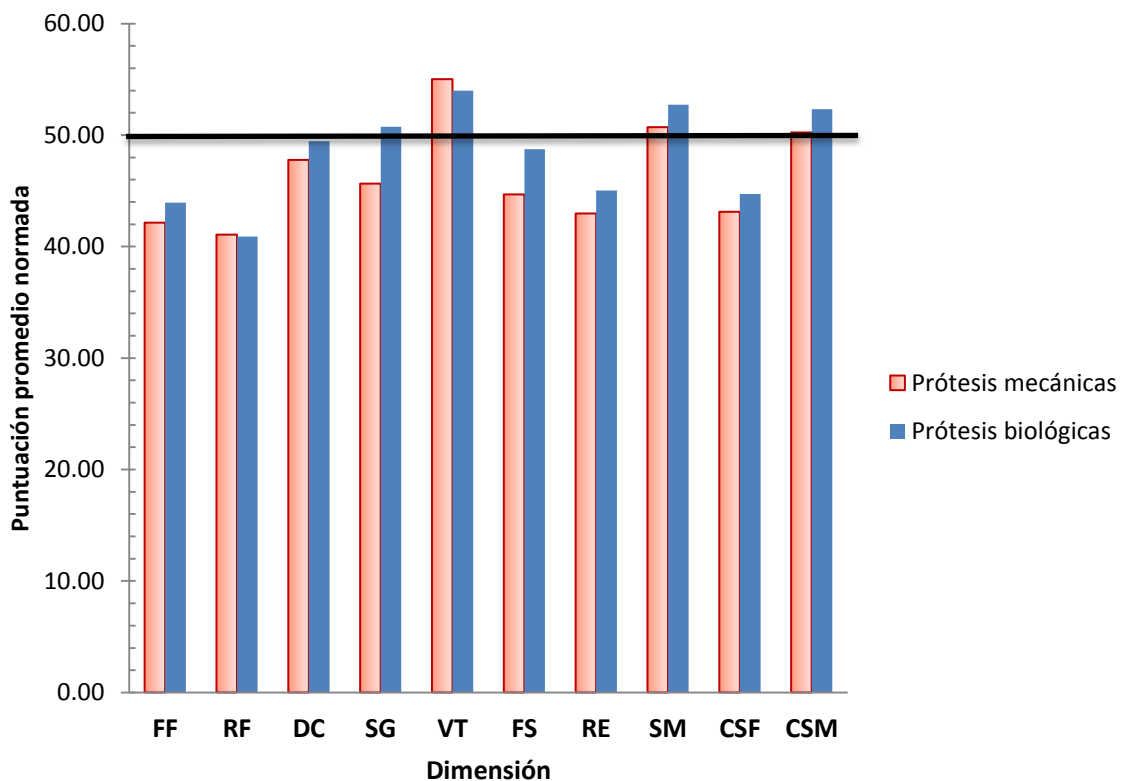


Figura 7.11 Calidad de vida relacionada con la salud utilizando el instrumento genérico SF-12 de los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico. FF: Función Física; RF: Rol Físico; DC: Dolor Corporal; SG: Salud General; VT: Vitalidad; FS: Función Social; RE: Rol Emocional; SM: Salud Mental; CSF: Componente de Salud Física; CSM: Componente de Salud Mental. La línea central representa el promedio de la población general. Las puntuaciones mayores indican una mejor calidad de vida. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de prótesis.

Diversos autores han analizado la calidad de vida relacionada con la salud utilizando el instrumento SF-36 (el cual se considera como un equivalente del instrumento SF-12) en pacientes de edad avanzada sometidos a reemplazo valvular aórtico después del primer año, encontrando que la calidad de vida en el componente de salud mental se acercó más a la media de la población general (Geldorp *et al.*, 2012). Dichos resultados coinciden con los reportados en la presente investigación al comparar las puntuaciones normadas para ambos tipos de prótesis. El deterioro en el componente físico (dimensiones de función física y rol físico) se puede relacionar con una limitación física de las actividades cotidianas de los pacientes debido a su edad avanzada; sin embargo, estos pacientes manifestaron una sensación de paz o tranquilidad todo el tiempo (mayor puntuación en componente de salud mental), así como haberse sentido llenos de energía o entusiasmados la mayor parte del tiempo (mayor puntuación en la dimensión de vitalidad). En España, los resultados del SF-12 sobre este grupo de pacientes de edad avanzada mostraron una calidad de vida comparable a la de la población general de igual edad y género (Urso *et al.*, 2009). Por otra parte, otros estudios no han reportado diferencias en la calidad de vida de los pacientes al comparar las prótesis mecánicas con las prótesis biológicas utilizando el cuestionario genérico SF-36 a los 2 años (Aboud *et al.*, 2009) y a los 3.4 años posteriores a la cirugía (Vicchio *et al.*, 2008); sin embargo, la incidencia de complicaciones relacionadas con la prótesis a los 10 años de seguimiento parece afectar la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud (Mykén *et al.*, 1995). Por lo anterior, se ha propuesto que la decisión para elegir el tipo de prótesis valvular esté basada no sólo en su durabilidad, sino también en la incidencia de complicaciones relacionadas con ésta, los cuales impactarían a largo plazo en la calidad de vida de los pacientes (Sedrakyan *et al.*, 2004).

Tabla 7.8 Comparación de las puntuaciones obtenidas con los instrumentos de medición de la calidad de vida relacionada con la salud.

	PROTESIS MÉCANICAS	PROTESIS BIOLÓGICAS	p
Cuestionario genérico SF-12			
Función física	42.14 ± 10.17	43.94 ± 12.25	0.582
Rol físico	41.07 ± 9.63	40.89 ± 13.31	0.940
Dolor corporal	47.77 ± 9.89	49.46 ± 11.18	0.466
Salud general	45.64 ± 10.06	50.74 ± 11.79	0.138
Vitalidad	55.01 ± 10.88	53.99 ± 12.23	0.671
Función social	44.67 ± 11.70	48.75 ± 12.84	0.174
Rol emocional	42.96 ± 10.28	45.02 ± 8.54	0.565
Salud mental	50.70 ± 9.05	52.74 ± 9.78	0.380
Componente de salud física	43.11 ± 8.75	44.72 ± 11.45	0.595
componente de salud mental	50.23 ± 8.81	52.33 ± 7.18	0.449
Cuestionario específico MLHFQ			
Dimensión física	10.31 ± 9.07	6.67 ± 6.08	0.335
Dimensión emocional	5.13 ± 4.87	3.58 ± 3.37	0.438
Componente total	24.69 ± 16.64	15.17 ± 8.73	0.076

Los resultados del cuestionario SF-12 reflejan la puntuación promedio normada respecto a la población general.

Valores expresados en media ± desviación estándar.

El valor de p fue calculado con la prueba de t de student.

Se consideró significancia estadística con un valor de $p < 0.050$.

Por otra parte, se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud utilizando el cuestionario específico MLHFQ. Con este instrumento se usó una escala en la que una puntuación menor significó una mejor calidad de vida. En la Figura 7.12 se observa que la dimensión emocional presentó una mejor calidad de vida en ambos grupos de estudio, a diferencia de la dimensión física en donde las puntuaciones promedio fueron mayores. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la calidad de vida de los pacientes con las prótesis biológicas vs los pacientes con las prótesis mecánicas ($p > 0.050$) (Ver Tabla 7.8).

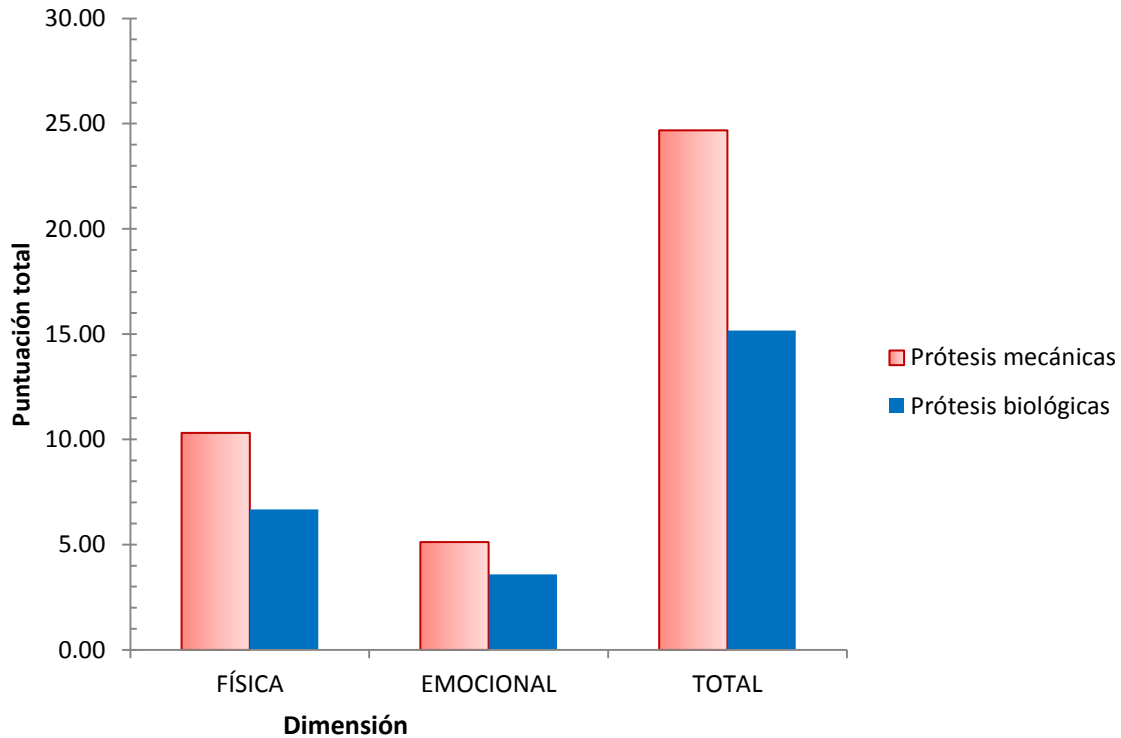


Figura 7.12 Calidad de vida relacionada con la salud utilizando el instrumento específico MLHFQ de los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico. Las puntuaciones menores indican una mejor calidad de vida. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de prótesis.

Los resultados del cuestionario específico MLHFQ coincidieron con los encontrados con el cuestionario genérico SF-12 para los dos tipos de prótesis, ya que en ambos instrumentos la calidad de vida relacionada con la salud fue mejor en el componente de salud emocional que en el físico. A pesar de que los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida al comparar los dos tipos de prótesis, si se observa una tendencia a favor de una mejor calidad para las prótesis biológicas. Estos resultados tendrán que ser confirmados al incrementar el tamaño de muestra para establecer conclusiones estadísticamente contundentes respecto a cuál tipo de prótesis valvular aórtica ofrece una mejor calidad de vida.

8. CONCLUSIONES

- 1) El análisis de costo-efectividad basado en el modelo de análisis de decisiones que incluyó los elementos de probabilidad, efectividad y costo del tratamiento de la estenosis aórtica en un periodo de 10 años demostró que las prótesis biológicas fueron la alternativa terapéutica más costo-efectiva para el reemplazo valvular aórtico. Esta conclusión se mantuvo después de haber realizado el análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.
- 2) No se encontraron diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes implantados con prótesis mecánicas vs prótesis biológicas utilizadas en el reemplazo valvular aórtico utilizando el cuestionario genérico y el específico.

9. REFERENCIAS

- Aboud A, Breuer M, Bossert T, Gummert JF. Quality of life after mechanical vs biological aortic valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009; 17:35–8.
- Baliga RR, Moscucci M, Shea MJ, Deeb M. Aortic stenosis. En: Baliga RR, Eagle KA. *Practical cardiology: Evaluation and treatment of common cardiovascular disorders*. 2^a ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 437-51.
- Barreto JA, Yun W, Dodson JA, Desai MM, Sugeng L, Geirsson A, *et al*. Trends in Aortic Valve Replacement for Elderly Patients in the United States, 1999-2011. *JAMA*. 2013; 310(19):2078-2085. doi:10.1001/jama.2013.282437.
- Berger M, Binglefors K, Hedblom E, Pashos C, Torrance G. Costo, calidad y resultados de cuidados para la salud: Libro de términos ISPOR. México: Garaitia; 2011.
- Bhattarai R, Budke CM, Carabin H, Proaño JV, Flores J, Corona T, *et al*. Quality of life in patients with neurocysticercosis in Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84(5): 782–6.
- Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making* 1990; 10 (3):212-4.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, C. De Leon A, Faxon DP, Freed MD, *et al*. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008; 118:e523-e661.
- Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, De Leon AC, Faxon DP, Freed MD, *et al*. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart

disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006; 114 (5):e84-231.

- Bordoni B, Saia F, Ciuca C, Marrozzini C, Santoro M, Dall'Ara G, *et al*. Prevalence of degenerative aortic valve stenosis in the elderly: results of a large community-based epidemiological study. *G Ital Cardiol (Rome)* 2013; 14(4):269-71.
- Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (14): 1327-36.
- Caorsi C, Baeza C. Aortic stenosis: transcatheter aortic-valve implantation (TAVI) in the elderly. *Rev. Med. Clin. Condes* 2012; 23(1) 49-56.
- Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009; 373: 956–66.
- Cárdenas AR, Franco G. Prótesis valvulares cardíacas. En: Ruesga E, Saturno G. *Cardiología*. 2ª ed. México: El Manual Moderno; 2011. p. 173-9.
- Clark MA, Duhay FG, Thompson AK, Keyes MJ, Svensson LG, Bonow RO, *et al*. Clinical and economic outcomes after surgical aortic valve replacement in Medicare patients. *Risk Manag Health Policy*. 2012; 5: 117-26.
- Consejo de Salubridad General (CSG). *Guía de Evaluación de Insumos para la Salud*. 1ed México, 2011.
- Cossio JE. ¿Cuándo operar a los enfermos con estenosis de la válvula aórtica? *Arch Cardiol Mex*. 2001; 71 (Supl 1): S40-S44.
- Culler S. Predicting long-term costs of heart valve replacement: a comparative analysis between prosthesis types. *JACC* 2013; 61(10). Poster Presentation Number: 1241-82.
- Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1854–63.

- Elliot R, Payne K. Essentials of economic evaluation in healthcare. London: Pharmaceutical Press. 2005.
- Evehorn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis: The Tromsø Study. *Heart*. 2013; 99: 396-400.
- Faggiano P, Antonini CF, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006; 4:27. Epub 2006 Jul 1.
- Farmacias de Similares S.A de C.V. Base de información de precios de medicamentos [internet] México. (Accesado el 11 de Marzo del 2014). Disponible en: <http://www.farmaciasdesimilares.com.mx>
- Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005; 111: 3316-26.
- Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont A, Alonso J, *et al*. Validation of the Spanish version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(3):251-9.
- Gelsomino S, Lorusso R, Livi U, Masullo G, Luca F, Maessen J, *et al*. Cost and cost-effectiveness of cardiac surgery in elderly patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142(5):1062-73.
- Georgiadou P, Kontodima P, Sbarouni E, Karavolias GK, Smirli A, Xanthos T, *et al*. Long-term quality of life improvement after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*. 2011; 162: 232-7.
- González BE, Farell J, Castaño R. Impacto económico de la enfermedad cardiovascular. En: Ruesga E, Saturno G. *Cardiología*. 2ªed. México: El Manual Moderno; 2011. p. 5-10.
- Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. UK: Oxford University Press; 2011.
- Grimard BH, Larson JM. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2008; 78 (6): 717-24.

- Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med.* 1993; 328 (18):1289-96.
- Harris RS, Yan TD, Black D, Bannon PG, Bayfield MS, Hendel N, *et al.* Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in Octogenarians. *Heart, Lung and Circulation* 2013; 22: 618–26.
- Hernández MA, Careaga G, Argüero R. Diagnóstico y tratamiento de la patología valvular aórtica: Estado actual. *Rev Mex Cardiol.* 2006; 17 (2): 92-100.
- Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Tabulador de cuotas de recuperación por la atención médica a pacientes no derechohabientes. México. 2005.
- Jamieson E, Cartier PC, Allard M, Boutin C, Burwash I G, Butany J, *et al.* Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference, Primary Panel Members. Surgical Management of Valvular Heart Disease 2004. *Can J Cardiol.* 2004; 20 (Suppl E): 7E-120E.
- Katz M, Tarasoutchi F, Grinberg M. Estenosis aórtica grave en pacientes asintomáticos: el dilema del tratamiento clínico versus quirúrgico. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(4): 541-6.
- Khanna D, Tsevat J. Health-related Quality of Life: An Introduction. *Am J Manag Care.* 2007 (Suppl 9): S218-23.
- King CR, Hinds PS. Quality of life: from nursing and patient perspectives. 3rd ed. USA: Jones & Bartlet Learning; 2012.
- Kúsulas C. Enfermedad valvular aórtica. En: Ruesga EA, Saturno G. *Cardiología.* 2ª ed. México: El Manual Moderno; 2011.p. 529-38.
- Löthgren M, Zethraeus N. Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ.* 2000; 9(7):623-30.
- Márquez R, Zepeda R. Reflexiones sobre calidad de vida relacionada con la salud. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010; 48 (1): 91-102.

- Martínez MA, González CJ, Peña MA. Implante percutáneo de válvulas protésicas aórticas y mitrales. En: Martínez MA, Peña MA. Cateterismo cardiaco: Diagnóstico y tratamiento intervencionista. 3ªed. México: Intersistemas Editores; 2008. p. 341-6.
- McPhee SJ, Papadakis MA. Lange 2010: Diagnóstico clínico y tratamiento. 49ªed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores; 2010.
- Mendez GF, Betancourt L, Galicia G. The impact of heart failure clinic in the improvement on quality of life of heart failure patients in Mexico. *Int J Cardiol.* 2007; 115: 242–3.
- Merrick SH. Corazón. Enfermedades adquiridas. En: Way L, Doherty G. Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos. 9ª ed. México: EL Manual Moderno; 2007. p. 397-420.
- Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific Aortic Valve Stenosis: Methods, Models, and Mechanisms. *Circ Res.* 2011; 108:1392-1412.
- Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, *et al.* Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation.* 2009; 120: 69-75.
- Morrison A, Wertheimer AI. La Farmacoeconomía y la investigación de los resultados en salud. OPS; 2006.
- Muennig P. Designing and conducting cost-effectiveness analyses in medicine and health care. USA: John Wiley & Sons, Inc. 2002.
- Muenning P. Cost-effectiveness analyses in health: a practical approach. 2nd ed. USA: Jossey-Bass; 2008.
- Müller E, Bergemann R, GELIA Study Group. Economic analysis of bleeding and thromboembolic sequelae after heart valve replacement (GELIA 7). *European Heart Journal Supplements* 2001; 3 (Supplement Q), Q65–Q69.
- Mykén PS, Caidahl K, Larsson P, Larsson S, Wallentin I, Berggren HE. Mechanical versus biological valve prosthesis: a ten-year comparison regarding function and quality of life. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(2 Suppl):S447-52.

- National Institute for Health and Care Excellence. NICE interventional procedure guidance 456: sutureless aortic valve replacement for aortic stenosis. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
- Neyt M, Brabandt HV, Devriese S, Sande SV. A cost-utility analysis of transcatheter aortic valve implantation in Belgium: focusing on a well-defined and identifiable population. *BMJ Open*. 2012; 2(3): e0010322. Epub 2012 May 4.
- Nielsen HH. Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Dan Med J*. 2012; 59 (12): B4556.
- O'Gara P, Loscalzo J. Cardiopatías valvulares. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 18ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2012. p. 1929-50.
- Osnabrugge R, Head SJ, Genders TS, Van Mieghem N, De Jaegere P, van der Boon R, *et al*. Costs of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:1954–60.
- Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, *et al*. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013a; 62(11):1002-12. Epub 2013 May 30.
- Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E Jr, Ailawadi G, *et al*. Costs for surgical aortic valve replacement according to preoperative risk categories. *Ann Thorac Surg*. 2013b; 96(2):500-6. Epub 2013 Jun 16.
- Otto C. Valvular Aortic Stenosis: Disease Severity and Timing of Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:2141–51.
- Otto CM, Bonow RO. Cardiopatía valvular. En: Braunwald Tratado de Cardiología: Texto de Medicina Cardiovascular. Vol 2. 9ª ed. España: Elsevier; 2013. p. 1488-551.
- Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, *et al*. Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart*. 2003; 89(7):715-21.

- Pablo C, Torres R, Herrero C. Resultados de los programas de rehabilitación cardíaca sobre la calidad de vida. En: Maroto JM, Pable C. Rehabilitación cardiovascular. España: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 485-96.
- Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis: Methods for quantitative synthesis in medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000.
- Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio C, Pinto JL, Rovira J. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122(13): 505-10.
- Puig J, Ortún V, Pinto JL. Los costes en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Aten Primaria* 2001; 27: 186-9.
- Rascati KL. Essential of pharmacoeconomics. USA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Rector TS. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J* 1992; 124: 1017-1025.
- Riera C, Ramírez S. Tratamiento quirúrgico de las valvulopatías. En: Ruesga E, Saturno G. *Cardiología*. 2ª ed. México: El Manual Moderno; 2011. p. 317-21.
- Robinson JC. Variation in hospital costs, payments, and profitability for cardiac valve replacement surgery. *HSR: Health Services Research* 2011; 46:6 (Part I).
- Rosenhek R, Klaara U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriela H, *et al*. Mild and moderate aortic stenosis: Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004; 25: 199–205.
- Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, *et al*. Natural History of Very Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2010; 121: 151-6.
- Sandau KE, Boisjolie C, Hodges JS. Use of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire among elderly patients with aortic stenosis: results from a pilot study. *J Cardiovasc Nurs* 2013. Epub 2013 Jan 14.

- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Guía de Práctica Clínica: Prevención, diagnóstico y criterios de referencia de la estenosis aórtica en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. 2008.
- Dirección General de Epidemiología (DGE). Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. SINAVE/DGE/SALUD Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2010. México: Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología; 2012.
- Sedrakyan A, Hebert P, Vaccarino V, Paltiel AD, Elefteriades JA, Mattera J, Lin Z, Roumanis SA, Krumholz HM. 1. Quality of life after aortic valve replacement with tissue and mechanical implants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128(2):266-72.
- Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, *et al.* Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(20):1862-8.
- Sundt TM. Current options for replacing the aortic valve in adults. *ACC Current Journal Review* 2002; Jan/Feb: 78-83.
- Tenorio LF. Enfermedad valvular aórtica. En: Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. *Fundamentos de Medicina: Cardiología.* 7ª ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010. p. 299-07.
- Thourani VH, Myung R, Kilgo P, Thompson K, Puskas JD, Lattouf OM, *et al.* Long-Term Outcomes After Isolated Aortic Valve Replacement in Octogenarians: A Modern perspective. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1458–65.
- Tornos P, Betriu A. Valvulopatías. En: Ferreras P, Rozman C. *Medicina Interna.* 16ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 575-6.
- Urso S, Sadaba R, Vives M, Beltrame S, Trujillo J, Aldamiz G. Calidad de vida en pacientes ancianos intervenidos de recambio valvular aórtico: comparación con la población general española. *Med Clin (Barc)* 2009; 133 (11): 422-424.

- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baro G, Baumgartner H, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012; 33: 2451–96.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón G, Baumgartner H, *et al.* Grupo de trabajo conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Asociación Europea de Cirugía Cardiorácica (EACTS). Guías de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías (versión 2012). *Rev Esp Cardiol.* 2013a; 66(2):131.e1-e42.
- Vahanian A, Lung B, Himbert D, Aortic stenosis prevalence and TAVR *J Am Coll Cardiol.* 2013b. Accepted Manuscript Epub 2013 May 01.
- van Geldorp MW, Jamieson E, Kappetein P, Jian Y, Fradet GJ, Eijkemans MJ, *et al.* Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: Weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:881-6.
- Velarde E, Ávila C. Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida. *Salud Pública Mex.* 2002; 44:448-63.
- Vicchio M, Della Corte A, Salvatore L, De Feo M, Caianiello G, Scardone M, *et al.* Tissue versus mechanical prostheses: quality of life in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:1290 –5.
- Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer G, Quintana JM, *et al.* El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005; 19(2):135-50.
- Ware JE, Kosinski M, Turner DM, Sundaram M, Gandek B, Maruish ME. SF-12v2 Health Survey: Administration guide for clinical trial investigators. Lincoln RI: QualityMetric Incorporated. 2009.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2011.