

Coste-Efectividad del tratamiento endovascular frente a cirugía abierta en pacientes con enfermedad esteno-oclusiva de la arteria femoral

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS Núm. 2007/01

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Coste-Efectividad del tratamiento endovascular frente a cirugía abierta en pacientes con enfermedad esteno-oclusiva de la arteria femoral

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS Núm. 2007/01

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



Gobierno
de Canarias

Ramos-Goñi JM.

Coste-Efectividad del tratamiento endovascular frente a cirugía abierta en pacientes con enfermedad esteno-oclusiva de la arteria femoral / JM Ramos-Goñi... [et al.]. – Madrid : Ministerio de Ciencia e Innovación. Santa Cruz de Tenerife : Servicio Canario de la Salud, D.L. 2010. – 59 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Ciencia e Innovación. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. SESCS ; 2007/01)
Bibliografía

D.L.

ISBN

NIPO 477-10-032-4

1. Coste-efectividad 2. Femoral 3. Bypass 4. Endovascular
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación

Imprime: Litografía Gráficas Sabater

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Fundación Canaria de Investigación y Salud “FUNCIS”

Para citar este informe:

Ramos-Goñi JM, Mar Medina J. Coste-Efectividad del tratamiento endovascular frente a cirugía abierta en pacientes con enfermedad esteno-oclusiva de la arteria femoral. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS Nº 2007/01.



Agradecimientos

Los autores agradecen enormemente al Dr. Pedro Serrano Aguilar su apoyo incondicional durante el periodo de ejecución de este proyecto, así como su colaboración en la fase de redacción final de este informe. Además los autores también agradecen a Cristina Valcarcel Nazco y Thayli León Plasencia por su contribución en la fase de edición de este informe.

Índice

Resumen	9
Summary	13
I. Introducción	17
II. Objetivos	21
III. Metodología	23
III.1. Descripción general del modelo	23
III.2 Estimación de parámetros del modelo	26
III.2.1. Probabilidades de transición	26
III.2.2. Costes	27
III.2.3. Utilidades	28
III.3 Descuentos	29
III.4 Análisis de sensibilidad probabilístico del modelo	29
IV. Resultados	33
IV.1. Resultados del caso base	33
IV.2. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos	33
IV.3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	34
IV.4 Curva de aceptabilidad	38
IV.4 Valor esperado de la información perfecta	39
IV.5 Modelos ANCOVA. Variables explicativas de la variabilidad en los resultados.	41
V. Discusión	45
VI. Conclusiones	51

Contribución de los autores y revisores externos 53

VII. Bibliografía 55

Resumen

Introducción

En España y en el resto de países desarrollados, la arteriopatía femoropoplítea estenoclusiva crítica (AFEC) es responsable de una pérdida importante de salud y calidad de vida de las personas que la padecen, además de producir una notable repercusión en los servicios sanitarios y sociales. Su incidencia está próxima a los 100 casos/100.000 habitantes/año.

La AFEC se expresa como claudicación intermitente (CI) y puede progresar a la situación de isquemia severa o crítica, que es un marcador de enfermedad aterosclerótica grave y difusa, asociada a un riesgo elevado de amputación y complicaciones cardiovasculares con alto riesgo de mortalidad.

En la actualidad encontramos dos principales alternativas terapéuticas disponibles para hacer frente a este problema de salud: la cirugía de bypass (CBP) con injerto venoso o protésico y los tratamientos endovasculares (TE).

Los costes relacionados con la estancia hospitalaria (incluyendo la estancia en cuidados intensivos), además de los costes de intervención (quirófano, etc.) en los pacientes de CBP son los que más contribuyen a la diferencia de costes ente ambos procedimientos. Dado que la efectividad a largo plazo es diferente entre los tipos de tratamiento que se pueden emplear, podría ocurrir que los costes a medio-largo plazo, debidos a reintervenciones o amputaciones no evitadas y su soporte sanitario tras la amputación, contribuyan de forma notable a los costes totales compensando así la diferencia inicial.

Objetivo

El objetivo de este informe es dar respuesta a un encargo de la Secretaría General del Ministerio de Sanidad y Política Social español sobre la eficiencia de tres alternativas de tratamiento de la estenosis del sector femoropoplíteo para reducir/retrasar la tasa de amputaciones y/o muertes. Estas alternativas terapéuticas son: cirugía mediante bypass (CBP), angioplastia transluminal percutánea con inserción selectiva de stents (ATP/S), y angioplastia transluminal percutánea con inserción

selectiva de stents seguida de posible reintervención mediante cirugía por bypass (ATP/S/CBP).

Métodos

Para cumplir con el objetivo de analizar la coste-efectividad, se decidió realizar una evaluación económica completa, a partir de la implementación de un modelo de Markov con tres ramas principales que representan cada una de las estrategias estudiadas, en las cuales, se representaron los posibles estados de salud por los que un paciente que padezca enfermedad esteno-oclusiva podría transitar. Los criterios de inclusión de los pacientes en este trabajo son: pacientes de 60 años de edad que sufren de indicación clínica de claudicación intermitente pudiendo caminar menos de 100 metros y que son susceptibles tanto de recibir CBP como ATP/S. Se decidió utilizar la perspectiva de Sistema Nacional de Salud (SNS) y un horizonte temporal de 30 años con descuentos del 3% para costes y efectos. La medida de la efectividad fue los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico y multivariante mediante Métodos de Monte Carlo de 2º orden y se calcularon las curvas de aceptabilidad y el valor esperado de la información perfecta.

Resultados

El coste total medio de la alternativa ATP/S para los 30 años de horizonte temporal es de 24.581 € y la efectividad media es de 6,857 AVACs. Esta alternativa es la más costosa en términos medios, aunque atendiendo tanto a la pequeña diferencia entre los resultados como a la gran variabilidad en los costes de ambas alternativas, estos resultados no son concluyentes. En cuanto a la efectividad ocurre algo similar, por lo que tampoco se puede concluir que la alternativa de ATP/S sea menos efectiva. El coste total medio de las simulaciones para la alternativa ATP/S/CBP es de 18.351 €; por lo que, a priori, parece ser la alternativa menos costosa de las tres alternativas en estudio. Por otro lado, la efectividad total media de las simulaciones es de 7.049 AVACs; mostrando, en términos medios, una efectividad mayor que la de ATP/S pero menor que la de CBP. Para la alternativa CBP se obtienen unos resultados medios de las simulaciones de 24.056 € y 7,281AVACs para costes y efectividad respectivamente.

Las alternativas de ATP/S/CBP y CBP son las que muestran probabilidades más altas de ser alternativas eficientes. Para una disponibilidad a pagar inferior a 40.000 €/AVAC la alternativa que muestra mayor probabilidad de ser más eficiente es la alternativa ATP/S/CBP; para una disponibilidad a pagar superior a 40.000 €/AVAC es la CBP, la que muestra las mayores probabilidades de eficiencia. Si la disponibilidad a pagar fuese de 30.000 €/AVAC, el coste de oportunidad que se perdería por implantar ATP/S/CBP superaría los 15.000 € por paciente tratado.

Conclusiones

Los resultados de efectividad de las tres estrategias terapéuticas, identifican a la que integra ATP/S/CBP como la más eficiente para una disponibilidad a pagar menor de 40.000 €/AVAC. Sin embargo, la probabilidad de no errar en la decisión es de tan sólo un 50%. Esta situación, junto a los altos costes de oportunidad, invita a desarrollar nuevos ensayos clínicos o estudios observacionales en nuestro entorno que ayude a disipar la incertidumbre sobre los resultados.

Summary

Introduction:

In Spain and in other developed countries, the critical occlusive femoral artery (COFA) is responsible for a significant loss of health and quality of life for those affected by it, and it produce a significant impact on health and social services. Its incidence is close to 100 cases/100.000 inhabitants / year.

The COFA is expressed as intermittent claudication (IC) and the situation may progress to severe or critical ischemia, which is a marker of severe and diffuse atherosclerotic disease, associated with an increased risk of amputation and cardiovascular complications with high mortality risk.

Currently there are two main treatment options available to treat this health problem: bypass surgery (BPS) with venous or prosthetic graft and endovascular treatments (ET).

Costs related to hospital stay (including the stay in intensive care), and intervention costs (operating room, etc.) in BPS patients are the main contributors to the difference on cost between both procedures. Due to long-term effectiveness is different between types of treatment, there might be costs in the mid to long term, due to reoperation or amputation avoided and medical support after amputation, contribute significantly to total costs offsetting the initial difference.

Objectives:

The purpose of this report is to respond to a request from the General Secretariat of the Spanish Ministry of Health and Social Policy about the efficiency of three treatment alternatives of femoral stenosis to reduce/delay the rate of amputation and/or death. These alternative therapies include bypass surgery (BPS), percutaneous transluminal angioplasty with selective stent insertion (PTA/S) and percutaneous transluminal angioplasty with selective stent insertion might be followed by bypass surgery reintervention (PTA/S/CBP).

Methods:

To meet the objective to analyze the cost-effectiveness, it was decided to perform an economic evaluation, by implementing a Markov model with

three main branches representing each strategies studied. In each branch, all possible health states, for a patient with chronic obstructive disease could walk, was represented. Inclusion criteria of patients in this study were: patients 60 years of age suffering intermittent claudication unable to walk more than 100 metres, which is able to receive both BPS and PTA/S. We decided to use the perspective of the National Health System (SNS) and a time horizon of 30 years at discounts of 3% for costs and effects. The effectiveness measure was quality-adjusted life years. We performed a multivariate probabilistic sensitivity analysis by means of Monte Carlo 2nd order simulation. Acceptability curves and the expected value of perfect information were calculated.

Results:

The average total cost of the alternative PTA/S for the 30 years time horizon is € 24,581 and the average effectiveness of 6.857 QALYs. This alternative is more expensive on average, while taking in account both the small difference between the results as the great variability in the costs of alternatives, these results are not conclusive. In terms of effectiveness something similar happens and it is not possible to conclude that the alternative of PTA/S is less effective. The average total cost of the alternative simulations for PTA/S/BPS is € 18,351, for which, a priori, seems to be the least costly of the alternatives under study. On the other hand, the average overall effectiveness of simulations is 7.049 QALYs, showing, on average, greater effectiveness than that of PTA/S but lower than that of BPS. The results of BPS are € 24,056 and 7.281 QALYs for cost and effectiveness respectively.

The alternatives PTA/S/BPS and BPS show higher probabilities to be efficient alternatives. For a willingness to pay lower than € 40,000 / QALY the alternative most likely to be more efficient is the PTA/S/BPS alternative. For a willingness to pay higher than € 40,000 / QALY, the CBP is the most likely to be more efficient. If the willingness to pay is € 30,000 / QALY, the opportunity cost would be lost by introducing PTA/S/BPS exceeds € 15,000 per patient treated.

Conclusions:

The effectiveness results of the three therapeutic strategies, identifies the PTA/S/BPS as the most efficient for a willingness to pay lower than € 40,000 / QALY. However, the probability of correct decision is only 50%.

This situation, taking in account the high opportunity costs, suggests the needed of new clinical trials or observational studies in our environment that will help to remove the uncertainty about the results.

I. Introducción

En España y en el resto de países desarrollados, la arteriopatía femoropoplítea estenoclúsiva crítica (AFEC) es responsable de una pérdida importante de salud y calidad de vida de las personas que la padecen, además de producir una notable repercusión en los servicios sanitarios y sociales. Su incidencia está próxima a los 100 casos/100.000 habitantes/año; mientras su prevalencia puede llegar a alcanzar el 35% en el grupo de edad de 60-65 años, e incrementarse hasta el 70% a los 70-75 años¹. Epidemiológica y socialmente la AFEC adquiere mayores dimensiones en sociedades envejecidas, con alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares como la Diabetes Mellitus, la hipertensión arterial o el tabaquismo. Así, la asociación del tabaquismo con la AFEC es más fuerte que con la cardiopatía isquémica, la Diabetes Mellitus incrementa 10 veces el riesgo de amputación; y la hipertensión arterial duplica el riesgo de AFEC.

La AFEC se expresa como claudicación intermitente (CI) y puede progresar a la situación de isquemia severa o crítica, que es un marcador de enfermedad aterosclerótica grave y difusa, asociada a un riesgo elevado de amputación y complicaciones cardiovasculares con alto riesgo de mortalidad. En la isquemia crítica la reducción del flujo sanguíneo se expresa con dolor y/o lesiones tróficas, las cuales se mantienen en reposo. Aproximadamente el 25% de los pacientes con CI evolucionará a isquemia crítica², requiriendo el restablecimiento de un flujo sanguíneo suficiente, mediante cirugía o tratamiento endovascular, para evitar la amputación de la extremidad.

En la actualidad encontramos dos principales alternativas terapéuticas disponibles para hacer frente a este problema de salud: la cirugía de bypass (CBP) con injerto venoso o protésico y los tratamientos endovasculares (TE), de los cuales también existen variantes como por ejemplo la angioplastia transluminal percutánea (ATP) con o sin colocación de stents. La CBP con injerto venoso continúa aceptándose como el estándar con el que cualquier otra nueva tecnología debería ser comparada en términos de efectividad, seguridad y coste-efectividad³. Los argumentos habitualmente utilizados a favor de la CBP son sus elevadas tasas de éxito técnico (repermeabilización inmediata) y sus aceptables tasas de permeabilidad vascular a medio-largo plazo^{4,5}. Los resultados de un meta-análisis con estudios de cohorte ofrecen, para la CBP con injerto venoso, resultados agregados de un 95% de

permeabilidad vascular tras el primer año, frente al 85% de la ATP. Tres años tras el tratamiento inicial, la diferencia aumentó hasta el 14% (89% frente al 75%). A los 5 años la permeabilidad para la CBP oscila del 65% al 80%^{6,7}. Los resultados para la CBP son un 15-20% inferiores cuando se utiliza injerto prostético⁸. Factores que influyen en la tasa de permeabilidad son el estado del lecho tanto proximal como distal (inflow-outflow), la zona de la anastomosis distal (supragenicular o infragenicular) y la indicación para la intervención (isquemia crítica frente a CI). Las complicaciones más frecuentes y relevantes asociadas a la CBP suelen ser de tipo sistémicas (cardiovasculares) o locales (infecciones, trombosis aguda del bypass y hematomas); que resultan en una mayor tasa de reintervención para revisar el injerto venoso, realizar trombectomía o evacuar los hematomas. La CBP ofrece cifras de mortalidad postoperatoria más altas a la alternativa de TE, pero en todo caso inferiores al 5%⁸.

A pesar de que las tasas de permeabilidad a largo plazo para los TE parecen ser inferiores a las de la CBP-venosa para el tratamiento de la AFEC, los TE han experimentado una gran difusión durante las dos últimas décadas debido a su menor invasividad, a su favorable relación riesgo/beneficio, a la posibilidad y facilidad de repetición, a la reducción de amputaciones, a la presumible reducción de costes y a la rápida percepción de la mejora por parte de los pacientes⁹. A diferencia de la CBP el TE permite conservar las ramas arteriales colaterales que contribuyen a la perfusión tisular. Mientras los TE ofrecen altas tasas de éxito técnico y de permeabilidad vascular a corto y medio plazo, los resultados a más largo plazo han sido menos favorables. Existe alguna evidencia de que la utilización, como primera opción terapéutica, del TE en pacientes con AFEC prolonga la vida de la extremidad inferior, retrasando la necesidad de amputación. Además, en el 82% de los fallos asociados a los TE es posible la repetición del procedimiento con bajos niveles de morbi-mortalidad, permitiendo posponer la necesidad de la inserción de stents o de CBP¹⁰. Sólo el 11% de los pacientes sometidos a TE requirieron CBP tras la realización de TE, mientras que el 4% sufrió un deterioro progresivo marcado que requirió de amputación¹⁰. De los pacientes sometidos a un segundo procedimiento de TE, la reducción de amputaciones fue del 86% a los 12 meses de seguimiento, con una tasa conjunta de mortalidad y complicaciones asociadas al procedimiento del 6.6%. La angioplastia subintimal (AS) es otra modalidad de TE que se está imponiendo a la CBP en la AFEC, al ofrecer mejores resultados que la ATP simple¹¹ y no comprometer la aplicación subsiguiente de stents o CBP. La tasa de éxito técnico de la AS es la misma que para la CBP

alcanzando el 100%. La supervivencia a los 30 días es del 100% en el territorio femoro-poplíteo. En este mismo territorio, la conservación de la extremidad fue del 97% para la AS y del 82% para la CBP. Al igual que la ATP simple, la AS reduce significativamente la estancia hospitalaria con respecto a CBP¹².

El estudio BASIL¹³ publicado en 2005 es el único ensayo clínico aleatorizado (ECA) de calidad, que ha sido completado, en el que los resultados a medio plazo sugieren que los pacientes con AFEC severa que son susceptibles de recibir tanto TE como CBP obtienen un beneficio semejante, independientemente de que hubieran recibido TE o CBP-venoso como opción terapéutica inicial; señalando que la indicación de uno u otro tratamiento podría depender de las características de los pacientes y la experiencia profesional. Es importante hacer notar que si bien estos resultados fueron publicados en 2005, el diseño y ejecución de este estudio se remonta a 1999, cuando no se habían desarrollado ni las tecnologías de TE más avanzadas (AS o stents), ni los sistemas de clasificación de la TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC-II) que están contribuyendo a mejorar la indicación y la evaluación de resultados⁶.

A partir de los recientes avances de los TE y del consenso TASC-II hemos asistido a un replanteamiento en las indicaciones terapéuticas para la AFEC. El estudio BASIL, en sus conclusiones publicadas en 2005, recomendaba la CBP ante pacientes con AFEC severa y expectativa de vida superior a 2 años, debido a que la mayor duración de la permeabilidad y menor tasa de reintervenciones podría compensar sus mayores tasas de complicaciones iniciales y costes hospitalarios¹³. En la actualidad, sin embargo, se acepta que los pacientes con lesiones A y B de la TASC-II deberían recibir TE, y empieza a admitirse el empleo de TE para algunos pacientes seleccionados con lesiones C y D, especialmente en pacientes con ausencia de vaso distal permeable en los que no es posible la CBP¹⁴. Por lo tanto la CBP parece estar quedando reservada para los pacientes que no muestran mejoría clínica tras el TE¹⁵. Sin embargo, la evidencia científica que respalda estos cambios, observados, en la práctica clínica es débil o inexistente. Especialmente de interés es la incertidumbre relacionada con los resultados asociados a los fallos tras el TE primario.

A pesar de que se disponen de medidas de resultado funcionales para informar sobre las consecuencias de los tratamientos (CBP y TE) frente a la AFEC, tales como los cambios en la capacidad de deambulación y en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, estas no han sido incorporadas habitualmente en la literatura.

Recientemente se ha incorporado la evaluación de los resultados de salud autopercebidos por parte de los pacientes mediante la utilización de cuestionarios que miden el cambio, tras el tratamiento, en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Por su carácter crónico e incapacitante, la AFEC reduce la CVRS al provocar restricciones en la capacidad de los pacientes para llevar a cabo determinadas actividades de la vida diaria¹⁶.

Tanto los costes relacionados con la estancia hospitalaria (incluyendo la estancia en cuidados intensivos), como los costes de intervención (quirófano, etc.) en los pacientes de CBP son los que más contribuyen a la diferencia de costes ente ambos procedimientos⁹. Dado que la efectividad a largo plazo es diferente entre los tipos de tratamiento que se pueden emplear, podría ocurrir que los costes a medio-largo plazo, debidos a reintervenciones, amputaciones no evitadas y su soporte socio-sanitario tras la amputación en aquellos pacientes que lo requieran, contribuyan de forma notable a los costes totales compensando así la diferencia inicial. Es por ello que en el presente trabajo se analiza la relación entre costes y beneficios de salud derivados de tres tipos de estrategias de tratamiento.

II. Objetivos

El objetivo de este informe es dar respuesta a un encargo de la Secretaría General del Ministerio de Sanidad y Política Social español sobre la eficiencia de tres alternativas de tratamiento de la estenosis del sector femoropoplíteo para reducir/retrasar la tasa de amputaciones y/o muertes. Estas alternativas terapéuticas son: cirugía mediante bypass (CBP), angioplastia transluminal percutánea con inserción selectiva de stents (ATP/S), y angioplastia transluminal percutánea con inserción selectiva de stents seguida de posible reintervención mediante cirugía por bypass (ATP/S/CBP).

III. Metodología

Cuando una decisión respecto a una enfermedad constituye un riesgo que persiste en el tiempo, un modelo de Markov es un procedimiento adecuado para llevar a cabo una evaluación económica. Los componentes clave en un modelo de Markov son: los estados de salud, probabilidades de transición, los costes correspondientes y datos sobre los resultados de salud. Todo esto se basa en la información sobre la historia natural de la enfermedad y sobre los resultados quirúrgicos. La necesidad de usar este tipo de modelos matemáticos viene determinada por la falta de ensayos clínicos con periodos de seguimiento suficientemente largos como para responder a las hipótesis planteadas. Por ello, para cumplir con el objetivo del presente estudio, se ha decidido realizar una evaluación económica completa, a partir de la implementación de un modelo de Markov, en el cual se han representado los posibles estados de salud por los que un paciente que padezca enfermedad esteno-oclusiva podría transitar. Se ha decidido utilizar la perspectiva de Sistema Nacional de Salud (SNS).

III.1. Descripción general del modelo

Se ha diseñado un modelo de Markov con tres ramas principales, cada una de éstas representa una de las estrategias de tratamiento estudiadas, es decir, cirugía mediante bypass, angioplastia transluminal percutánea con inserción selectiva de stents, y angioplastia transluminal percutánea con inserción selectiva de stents seguida de posibles reintervenciones mediante cirugía por bypass para los fallos de la ATP/S.

Para todas las ramas del modelo se han definido 5 estados que marcan el desarrollo natural de la estenosis del sector femoral¹⁷. Estos estados son:

- Saludable: Estado en el cuál el paciente se encuentra libre de síntomas pudiendo realizar su vida con normalidad.
- Claudicación intermitente: Estado caracterizado por dolor muscular al caminar debido a la no correcta circulación del flujo sanguíneo.
- Isquemia crítica: Estado caracterizado por dolor en reposo y lesiones debido a la obstrucción arterial.
- Amputación: Estado en el cuál al paciente, tras haber sufrido una obstrucción severa, ha sido necesario amputarle una parte de su pierna. La amputación puede ser mayor o menor dependiendo del

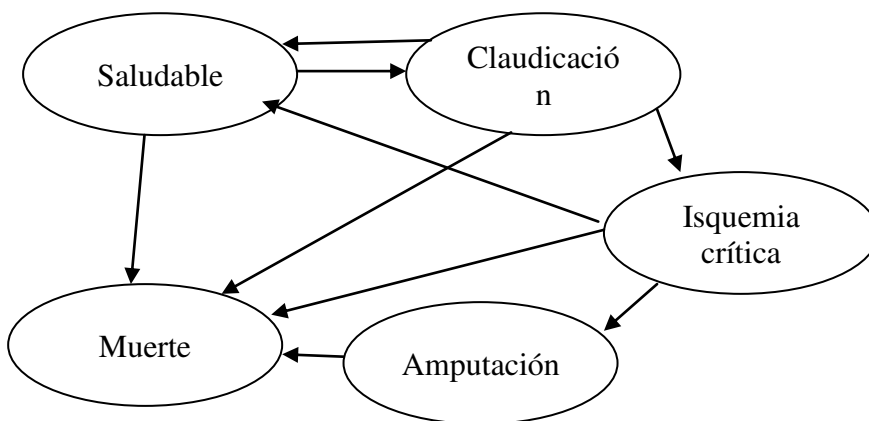
lugar de sección; sin embargo, para simplificar el modelo, no se ha realizado distinción entre amputación mayor o menor.

- Muerte: Estado en el cuál la vida del paciente ha finalizado.

La figura 1 muestra un esquema general de las posibles transiciones que se podrían dar en cada una de las ramas del modelo. En general los pacientes pueden estar saludables y empezar a sufrir claudicación intermitente, problema que, detectado a tiempo, puede ser solucionado por medio de cualquiera de los tratamientos en estudio y volver al estado saludable. Para cada alternativa existe un número limitado de reintervenciones posibles, en caso de no detectarse a tiempo el paciente podría transitar a isquemia crítica en cuyo estado es necesario una intervención, tras la cual el paciente puede volver al estado saludable, si la intervención tiene un resultado satisfactorio; o, en caso de imposibilidad de aplicar tratamiento o de un resultado no satisfactorio de este el paciente, transitaría al estado de amputación.

Por otro lado el paciente podría transitar al estado de muerte desde cualquiera del resto de los estados.

Figura 1.- Estructura del modelo de Markov



Cada una de las ramas del modelo sigue el esquema general que se ha descrito en el párrafo anterior. Sin embargo, cada una de ellas está sujeta a particularidades debidas a la estrategia.

En la rama que representa la CBP se ha supuesto que los pacientes son intervenidos y tras la intervención, puede ocurrir que éstos

vivan el resto su vida en estado saludable con una única intervención o por el contrario que vuelvan a desarrollar la enfermedad, algo habitual ya que la enfermedad cardiovascular periférica es crónica, progresiva e incurable. En caso de volver a desarrollar la enfermedad, es decir, que se produzca una oclusión del bypass, los pacientes irían transitando por los estados de claudicación intermitente e isquemia crítica pudiendo ser reintervenidos para restablecer el flujo sanguíneo y así volver al estado saludable. En el modelo se ha supuesto que a todos los pacientes se les interviene al menos una vez y se les podría reintervenir, como máximo, únicamente una vez más. La posibilidad de que un paciente sea intervenido más de dos veces no está contemplada. Además las reintervenciones se pueden practicar tanto cuando el paciente se encuentra en el estado de claudicación intermitente.

Para la rama que representa el tratamiento mediante ATP/S, las transiciones se realizan como en el caso de CBP, sin embargo, para este caso se ha supuesto que el paciente puede recibir hasta tres intervenciones, es decir, la intervención inicial y hasta dos reintervenciones más. Cada una de estas posibles reintervenciones se realiza desde un estado de claudicación intermitente, y no se contempla que el paciente pueda ser sometido a CBP tras las intervenciones endovasculares. Por lo que la única posibilidad terapéutica, tras agotar las tres posibles reintervenciones mediante ATP/S, es la amputación.

La última de las ramas principales del modelo, es decir, la rama ATP/S/CBP contempla que el paciente inicialmente es sometido a una intervención mediante ATP/S, tras esta intervención inicial, en caso de que desarrolle una restenosis de la arteria tratada puede ser sometido a una reintervención del mismo tipo, es decir, ATP/S. En esta rama sólo se contempla una reintervención adicional del tipo endovascular, y a diferencia de la rama de ATP/S, en ésta la tercera intervención que se le puede practicar al paciente es realizada mediante CBP.

A efectos del modelo económico se supone una tasa de éxito técnico inicial del 100% para las tres alternativas.

La duración de cada ciclo del modelo es de un año y para hacer frente, al menos en parte, a la limitación del tamaño fijo del ciclo, se ha aplicado la corrección de medio ciclo.

Los criterios de inclusión de los pacientes en este trabajo son: pacientes de 60 años de edad que sufren de indicación clínica de claudicación intermitente pudiendo caminar menos de 100 metros y que son susceptibles tanto de recibir CBP como ATP/S¹⁷.

Para la realización del modelo de Markov se ha utilizado el programa informático TreeAge Pro - Healthcare 2008 Software Inc.

III.2 Estimación de parámetros del modelo

Para realizar la estimación de los parámetros del modelo se ha recurrido a la literatura científica, realizando en primera instancia una búsqueda de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que comparasen ATP/S selectivo frente a stent inicial; ATP frente a Bypass; y Stent frente a Bypass. La búsqueda se realizó en el CRD y en Pubmed seleccionando 4 revisiones y/o metanálisis publicadas en los últimos 3 años^{18,19,20,21}. A partir de estas se examinaron las referencias de los estudios incluidos en cada una de las revisiones o metanálisis y se extrajeron todos los artículos que se habían incluido en ellas. Además de esta búsqueda y debido a que los ensayos clínicos no incluían un periodo de seguimiento suficientemente largo (1 o 2 años en la mayoría de los casos), se ha realizado también una búsqueda de artículos, principalmente series de casos, de cada una de las alternativas de tratamiento examinadas en este estudio. Esta búsqueda se realizó con el principal objetivo de conseguir información lo más actualizada posible sobre las probabilidades de eventos durante periodos de seguimiento lo más largos posibles²²⁻²⁵.

Por otro lado se realizó otra búsqueda de estudios de evaluación económica con dos objetivos; por un lado el de conseguir información acerca de los costes de intervención y de seguimiento de cada uno de los posibles tratamientos y de las posibles complicaciones, como las intervenciones de amputaciones menores o mayores; y por otro lado, con el objetivo de obtener información acerca de la calidad de vida relacionada con la salud para cada uno de los estados definidos en el modelo diseñado para este trabajo^{17,26-28}.

Por último para obtener información acerca de la mortalidad por todas las causas en la población española se ha acudido a las tablas de mortalidad del INE²⁹ para el año 2005, ya que es el último año disponible a fecha de publicación de este trabajo (Dic. 2009).

III.2.1. Probabilidades de transición

Se ha supuesto una efectividad inicial para las intervenciones del 100%. A partir de la intervención se tienen en cuenta las probabilidades de morir durante el seguimiento, las probabilidades de permanecer

saludable o las probabilidades de transitar al estado de claudicación intermitente. Estas tres probabilidades son las que determinan el transito de los pacientes una vez realizada la primera intervención. Las probabilidades de permanecer saludables han sido estimadas desde la literatura científica^{26,27} y con el objetivo de mantener una correlación positiva entre los resultados de las intervenciones en función del tipo de intervención realizada. La probabilidad de permanecer saludable tras recibir ATP/S se obtiene del producto de la probabilidad de permanecer saludable tras la intervención de CBP por el riesgo relativo (RR) entre la efectividad de las intervenciones.

Además, dado que la enfermedad aterosclerótica vascular es crónica, progresiva e incurable, se ha supuesto que las intervenciones sucesivas debidas a los fallos técnicos de cualquiera de las intervenciones tienen una efectividad obtenida a partir de efectividad inicial multiplicada por el RR de repetir la intervención.

Por otro lado, y también obtenidas desde la literatura científica^{2,17,25,27,30} se han estimado las probabilidades de transitar desde claudicación intermitente a isquemia crítica o al estado muerte, o si es posible y no se han agotado las opciones terapéuticas, la probabilidad de ser reintervenido.

Una vez el paciente ha agotado las opciones terapéuticas, en caso de que la opción terapéutica utilizada falle, éste solo podrá transitar entre claudicación intermitente, isquemia crítica, amputación y/o muerte. Las probabilidades que determinan el transito de los pacientes entre estos estados son las mismas en las tres ramas del modelo ya que una vez en estos estados no hay dependencia del tipo de tratamiento recibido inicialmente.

III.2.2. Costes

Se han tenido en cuentas los costes derivados de las intervenciones, los costes de seguimiento tras las intervenciones, los costes de amputación y los costes de los cuidados requeridos tras la amputación.

En realidad se contemplan tres tipos de intervenciones: la ATP/S, la CBP y la amputación. Los costes asociados a estas intervenciones corresponden a tiempo de sala de hemodinamia o quirófano en su caso, tiempos de los profesionales que realizan la intervención, estancia hospitalaria, estancia en cuidados intensivos, etc. Es decir, todos los relativos desde la admisión del paciente hasta su alta en el centro donde es intervenido.

Para estimar estos costes de intervención en España, se ha recurrido a los costes por GRD de 5 hospitales Vascos (Basurto, Galdakao, Santiago, Cruces y Txagorritxu). Desde estos hospitales hemos obtenido información para el coste de la CBP (con y sin complicaciones, GRD 796 y 797 respectivamente) y para el coste de la amputación (GRD 797). Sin embargo se ha acudido a la literatura para estimar la ratio entre el coste de CBP y el coste de ATP/S. Para generar el coste de la ATP/S, hemos calculado el producto de la ratio entre el coste de CBP y ATP/S por el coste de CBP, así conseguimos que exista una correlación entre los costes de ambas intervenciones en las distintas ramas del modelo.

Por otro lado se consideran tanto los costes de seguimiento tras las intervenciones de revascularización como los costes de la revisión anual y los costes farmacológicos tras la intervención. El coste de seguimiento ha sido estimado a partir de consultar a expertos clínicos sobre la indicación de tratamiento tras la intervención de revascularización y aplicar costes unitarios a esta indicación, sumando el coste de la consulta con prueba diagnóstica anual a que se someten todos los pacientes durante su etapa de seguimiento.

Por último se ha considerado el coste de cuidados tras la amputación. Para ello se imputan los costes de silla de rueda, de visitas a especialistas, etc. Para estimar este coste se ha recurrido a la literatura científica^{26,31}.

III.2.3. Utilidades

La medida de efectividad seleccionada para este trabajo ha sido los años de vida ajustados por calidad (AVACs). Esta información se obtiene a partir del cuestionario genérico de calidad de vida EQ-5D.

Se han considerado las utilidades para cada uno de los estados de salud definidos en el modelo, es decir: saludable, claudicación intermitente, isquemia crítica, amputación y muerte. Así el paciente va transitando de estado en estado y en cada ciclo del modelo se incrementa la utilidad total del paciente en función del estado en el que se encuentre. Para estimar las utilidades de cada uno de los estados se ha tenido que recurrir a la literatura científica¹⁷, y se han utilizado utilidades procedentes de la población norteamericana, ya que no se encontró ninguna publicación con utilidades para la población española.

III.3 Descuentos

Dado que se modela un horizonte temporal de 30 años, es necesario aplicar descuentos tanto a costes como a efectos. Mediante estos descuentos intentamos representar las preferencias de los responsables de la toma de decisiones relativas a realizar un gasto económico (el que suponen las intervenciones) en la actualidad, frente a realizar el gasto en el futuro. Por esta razón los costes se van descontando al 3% según el ciclo del modelo en el que se produzcan. Un razonamiento similar se hace para los resultados de salud. Sin embargo, en este caso desde el punto de vista de los pacientes y sus preferencias a obtener resultados de salud inmediatamente o en un futuro.

En las últimas guías de evaluación económica publicadas recientemente³², recomiendan la misma tasa de descuentos tanto a costes como a resultados de salud. Esta tasa es de un 3%, aunque se han evaluado tasas entre 0% y 10% para comprobar la sensibilidad del modelo a la tasa de descuento aplicada.

III.4 Análisis de sensibilidad probabilístico del modelo

En una evaluación económica, en la cual se usa un modelo matemático para describir una realidad, se utilizan parámetros como los expuestos en los apartados metodológicos anteriores, para obtener los resultados de éste. Sin embargo, tal y como hemos visto, estos parámetros pueden ser estimados mediante diversas metodologías y fuentes de información, por lo que en realidad no estamos aplicando los verdaderos valores de esos parámetros. El análisis de sensibilidad tiene por objeto intentar propagar, en la medida de lo posible, la incertidumbre en la que se ven envueltos estos parámetros, a los resultados. Para ello hemos incorporado en el modelo, además de las estimaciones puntuales de cada uno de los parámetros, cualquier otra opción probable correspondiente a cada parámetro. Para su ejecución se ha utilizado un análisis multivariante y probabilístico mediante métodos de Monte Carlo de 2º orden, en el que se han supuesto distribuciones de probabilidades para cada uno de los parámetros que intervienen en el modelo.

La tabla 1 muestra cada uno de los parámetros que se ha usado para desarrollar el modelo, mostrando las fuentes de las cuales se han obtenido.

Tabla 1.- Parámetros usados en el análisis de sensibilidad del modelo de evaluación económica				
	Parámetro	Referencias	Media ± Error estándar	Distribución de probabilidades
Costes	Coste de amputación (€)	GRD (796, 797)	15.501 ± 1.929	Gamma
	Coste de cuidados tras amputación (€)	26,31	54.088 ± 21.852	Gamma
	Coste de seguimiento tras intervención de revascularización (€)	33	118 ± 30	Gamma
	Coste de revascularización por Bypass (€)	GRD (796, 797)	7.406 ± 2.648	Gamma
	Razón entre coste de CBP y ATP/S (€)	26,28,31	0,503 ± 0,185	Beta
Probabilidades	Prob. de muerte tras amputación	17,26,27	0,175 ± 0,161	Beta
	Prob. de permanecer en el estado saludable tras CBP (5 años)	17,26,27	0,798 ± 0,036	Beta
	Prob. de muerte tras CBP (5 años)	17,26,27	0,384 ± 0,099	Beta
	Prob. de muerte tras ATP/S (5 años)	17,26,27	0,379 ± 0,049	Beta
	Prob de restenosis tras APT/S (5 años)	17,26,27	0,16 ± 0,029	Beta
	Prob de ser eligible para ser reintervenido por medio de CBP	25	0,9 ± 0,015	Beta
	Prob. de pasar de isquemia crítica a amputación tras haber agotado las posibilidades terapéuticas	2	0,9 ± 0,01	Beta
	Riesgo relativo entre la efectividad de CBP y ATP/S	17,26,27	0,949 ± 0,029	Uniforme
	Utilidad de amputación	17	0,133 ± 0,093	Beta
Utilidades	Utilidad de claudicación intermitente	17	0,429 ± 0,243	Beta
	Utilidad de salud normal	17	0,856 ± 0,184	Beta
	Utilidad de isquemia crítica	17	0,288 ± 0,097	Beta

Una vez ejecutadas las 10.000 simulaciones de Monte Carlo de 2º orden, se han obtenido los 10.000 pares de soluciones coste-efectividad de cada una de las simulaciones. Estos pares de soluciones han sido representados gráficamente en el plano de coste efectividad, con el objetivo de tener una idea de la eficiencia de cada una de las tres alternativas de tratamiento en estudio.

Posteriormente se ha calculado la frontera de aceptabilidad, para estimar las probabilidades de tomar la decisión correcta según la disponibilidad a pagar, que es la cantidad que está dispuesto a invertir un decisor por cada unidad de resultado obtenido en el análisis, es decir por cada año de vida ganado por la población o por cada AVAC.

Con el interés de conocer los parámetros que están causando mayor variabilidad a los resultados del modelo y siguiendo la metodología propuesta por Andrew Briggs³⁴, se han aplicado modelos ANCOVA modelando como variable dependiente los resultados de costes y efectos del modelo de Markov. Así podemos obtener los tantos por ciento de la variabilidad de los costes y/o efectos explicados por cada uno de los parámetros del modelo. La ventaja de esta metodología frente a los análisis de sensibilidad de una vía es que para cada parámetro se tiene en cuenta las variaciones en el resto de parámetros del modelo. Estos modelos ANCOVA se han repetido para cada una de alternativas de tratamiento modelizadas.

Por último, para dar una medida cuantitativa de la incertidumbre existente en las estimaciones de las soluciones del modelo, que son debidas a la incertidumbre de las estimaciones de sus parámetros, se ha calculado el valor esperado de la información perfecta (VEIP) mediante la metodología propuesta por Clark Klaxton³⁵. De este modo se obtiene el coste de oportunidad correspondiente a tomar una decisión con el actual nivel de incertidumbre. Una vez estimado este coste de oportunidad, el decisor podría optar por invertir esa cantidad en un nuevo estudio que obtuviese información más precisa acerca de los parámetros que intervienen en el modelo; en el caso de que este coste de oportunidad fuese suficientemente grande como para financiar el mencionado nuevo estudio. En caso de que el coste de oportunidad no fuera suficiente para financiar el nuevo estudio, podría asumirse que la información es suficientemente buena y precisa como para tomar decisiones a partir de ella.

Para calcular el VEIP poblacional, hemos calculado el multiplicador poblacional, a partir de la incidencia anual en números absolutos para la enfermedad oclusiva de la arteria femoral. La incidencia de esta enfermedad es de aproximadamente 1/1.000 habitantes. Además

teniendo en cuenta que la población española a 1 de enero del año 2.009 es de 46.745.807 de habitantes²⁹, la incidencia total en números absolutos asciende a 46.746 personas.

IV. Resultados

IV.1. Resultados del caso base

Los resultados para el caso base muestran la estrategia de ATP/S como una estrategia dominada por las otras, es decir, es una estrategia que a largo plazo es más costosa (20.000 €) y menos efectiva (6,785 AVACs). Entre las estrategias de CBP y ATP/S/CBP no hay dominancia. La estrategia de CBP es una estrategia de costes mayores (19.683 €) y de mayores beneficios (7.08 AVACs) que la estrategia de ATP/S/CBP que tiene unos costes totales de 15.713 € y una efectividad total de 6,97 AVACs.

En tabla 2 vemos el detalle de estos resultados.

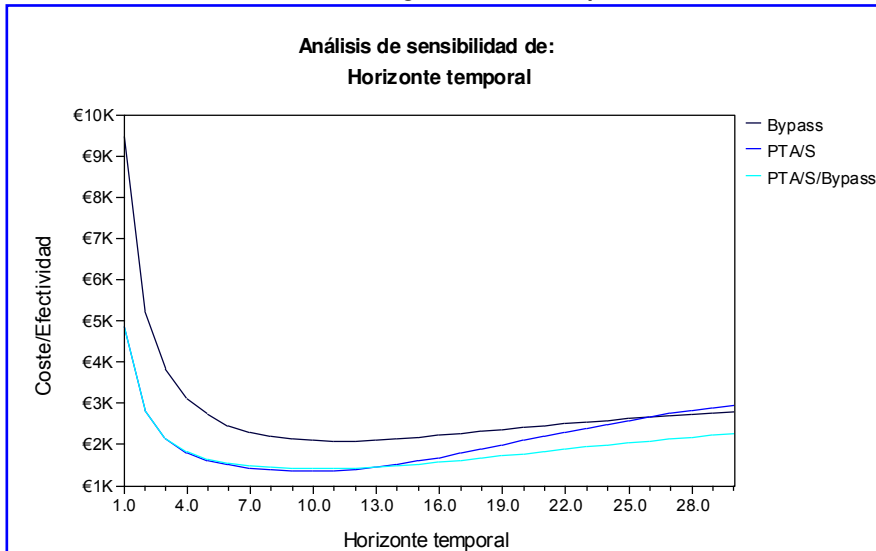
Tabla 2.- Resultados del caso base					
Estrategia	Coste	Coste incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Ratio coste efectividad incremental
PTA/S/CBP	15.713 €		6,970 AVACs		
CBP	19.683 €	3.970 €	7,080 AVACs	0,110 AVACs	36.059 €/AVAC
PTA/S	20.000 €	317 €	6,785 AVACs	-0,295 AVACs	(Dominated)

IV.2. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos

Se ha realizado un análisis de sensibilidad de una vía focalizado en el horizonte temporal. La gráfica 2 muestra las soluciones de los ratios coste-efectividad según distintos horizontes temporales.

Según se puede apreciar en la gráfica 2, aunque para un horizonte temporal de corto plazo las alternativas de ATP/S y ATP/S/CBP muestran unos resultados más favorables que la alternativa CBP, a medida que se incrementa el horizonte temporal se van reduciendo las diferencias entre los resultados hasta que a partir de un horizonte temporal de 26 años la alternativa ATP/S se convierte en la alternativa con peores resultados y la alternativa de ATP/S/CBP se mantiene como la alternativa con menor ratio coste-efectividad.

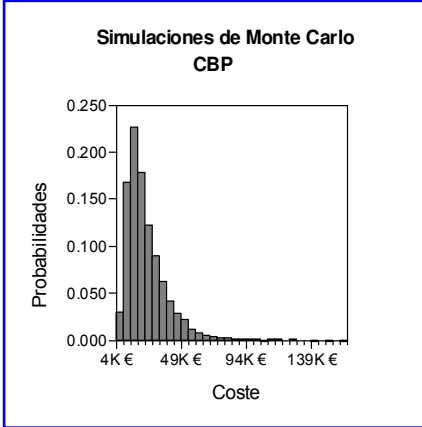
Gráfica 2.- Resultados del caso base según horizonte temporal.



IV.3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

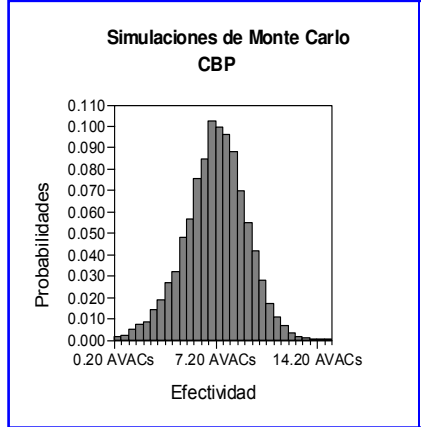
Las gráficas 3 y 4 presentan los histogramas de resultados de las simulaciones de Monte Carlo para la alternativa de CBP. En la gráfica 3 observamos la distribución de los resultados de costes totales a lo largo de los 30 años de horizonte temporal para las 10.000 simulaciones de Monte Carlo. El coste medio de las simulaciones es de 24.056€, mientras que, atendiendo a la gráfica, la efectividad media para esta alternativa es de 7,281 AVACs. La variabilidad de estos resultados es bastante alta, reflejando la incertidumbre existente sobre los parámetros de esta rama del modelo.

Gráfica 3.- Distribución de los costes totales para CBP



24.056€ ± 13.185€

Gráfica 4.- Distribución de la efectividad total para CBP

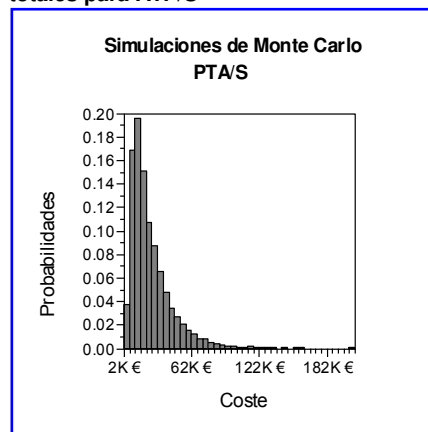


7,281 AVACs ± 2,085 AVACs

Las gráficas 5 y 6 muestran las distribuciones de los costes y la efectividad respectivamente, de las simulaciones de Monte Carlo para la alternativa ATP/S. El coste total medio de la alternativa ATP/S para los 30 años de horizonte temporal es de 24.581 € y la efectividad media es de 6,857 AVACs. Se observa que, globalmente, esta alternativa es más costosa y menos efectiva, aunque atendiendo tanto a la pequeña diferencia entre los resultados medios como a la gran variabilidad en los costes de ambas alternativas, estos resultados no son concluyentes.

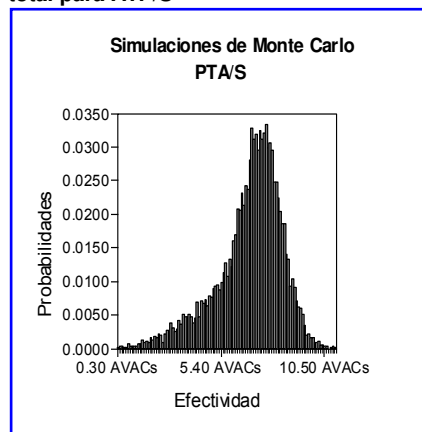
Para los resultados de efectividad ocurre algo similar y dada la variabilidad existente, tampoco se puede concluir que la alternativa de ATP/S sea menos efectiva.

Gráfica 5.- Distribución de los costes totales para ATP/S



24.581€ ± 16.637€

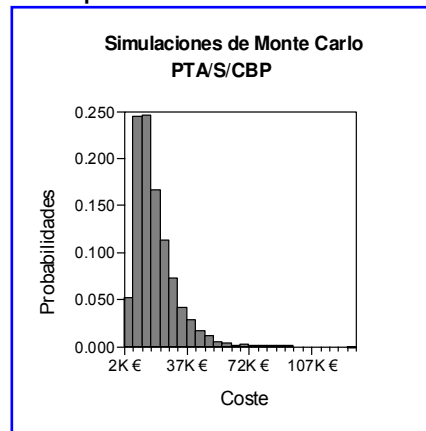
Gráfica 6.- Distribución de la efectividad total para ATP/S



6,857 AVACs ± 1,551 AVACs

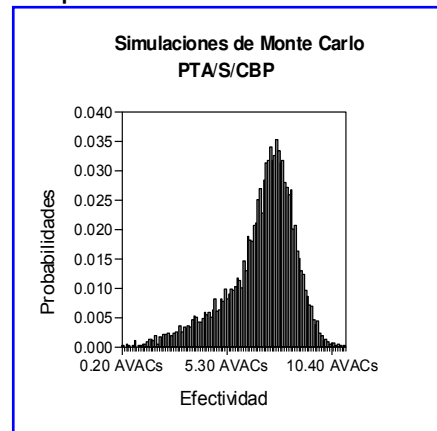
Las gráficas 7 y 8 muestran las distribuciones del coste y la efectividad total para los resultados de las simulaciones de Monte Carlo de la alternativa ATP/S/CBP. El coste total medio de las simulaciones para la alternativa ATP/S/CBP es de 18.351 €; por lo que, a priori, parece ser la alternativa menos costosa de las tres alternativas en estudio. Por otro lado, la efectividad total media de las simulaciones es de 7.049 AVACs; mostrando, en términos medios, una efectividad mayor que la de ATP/S pero menor que la de CBP. Respecto a la variabilidad en los resultados, se observa que, tanto para los costes como para los AVACs, y al igual que para las otras alternativas de tratamiento estudiadas, una alta variabilidad en los resultados. Llama la atención que el coeficiente de variación en los resultados de costes de esta alternativa supera el 0.5.

Gráfica 7.- Distribución de los costes totales para ATP/S/CBP



18.351€ ± 10.136€

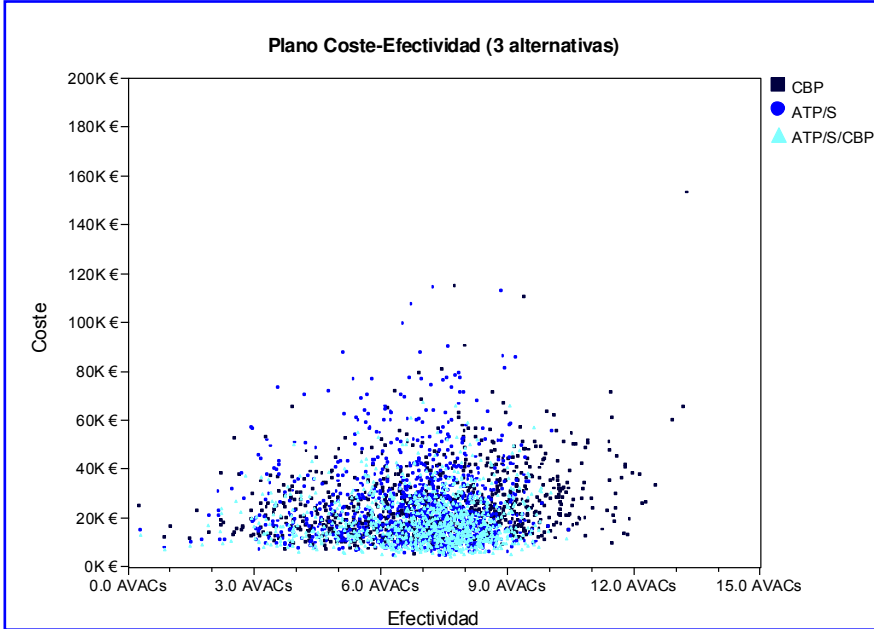
Gráfica 8.- Distribución de la efectividad total para ATP/S/CBP



7,049 AVACs ± 1,586 AVACs

La gráfica 9 muestra, para cada una de las tres alternativas en estudio, los resultados de los pares de puntos coste-efectividad en el plano coste efectividad. Como se muestra en la gráfica, la alternativa con mayor variabilidad tanto en costes como en efectividad es la CBP. Respecto a la variabilidad en costes, la siguiente en el ranking es la ATP/S, finalizando con la alternativa de ATP/S/CBP. Respecto a la efectividad, la alternativa de mayor variabilidad es la de CBP seguida por las dos restantes a un mismo nivel.

Gráfica 9.- Resultados de las simulaciones de Monte Carlo en el plano coste-efectividad



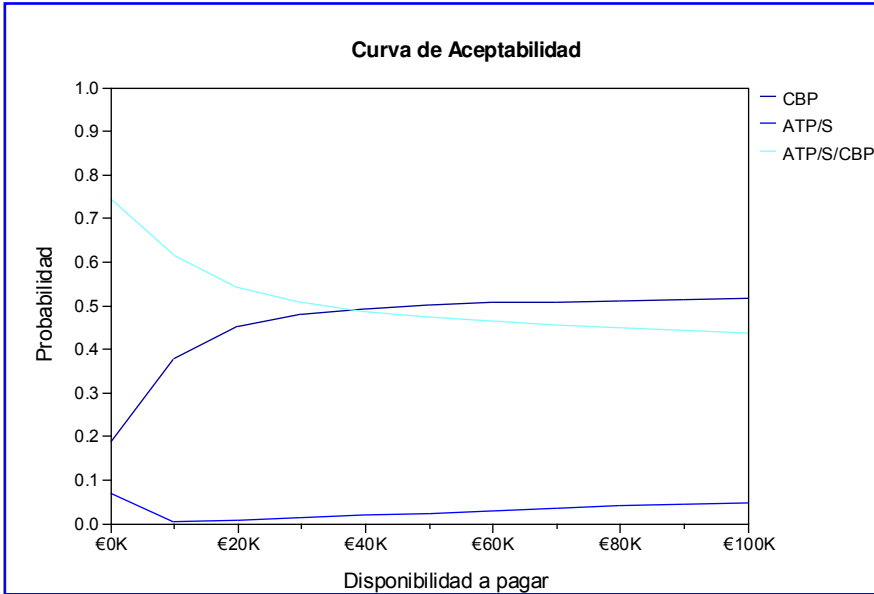
IV.4 Curva de aceptabilidad

La gráfica 10 muestra las curvas de aceptabilidad según la disponibilidad a pagar para cada una de las tres alternativas de tratamiento examinadas en el presente trabajo. Como vemos la alternativa ATP/S es la alternativa que, para cualquier disponibilidad a pagar que los decisores fijen, siempre es la que menos probabilidades tiene de ser eficiente.

Las alternativas de ATP/S/CBP y CBP son las que muestran probabilidades más altas de ser alternativas eficientes. Mientras para una disponibilidad a pagar inferior a 40.000 €/AVAC la alternativa que muestra mayor probabilidad de ser más eficiente es la alternativa ATP/S/CBP; para una disponibilidad a pagar superior a 40.000 €/AVAC es la CBP, la que muestra las mayores probabilidades de eficiencia.

En cualquier caso es de destacar que para ninguno de los valores de disponibilidad a pagar encontramos probabilidades superiores a un 80%. El máximo valor para estas probabilidades lo encontramos en una disponibilidad a pagar de 0 €/AVAC y éste sólo alcanza un valor de 74.5%.

Gráfica 10.- **Curvas de aceptabilidad según disponibilidad a pagar.**



IV.4 Valor esperado de la información perfecta

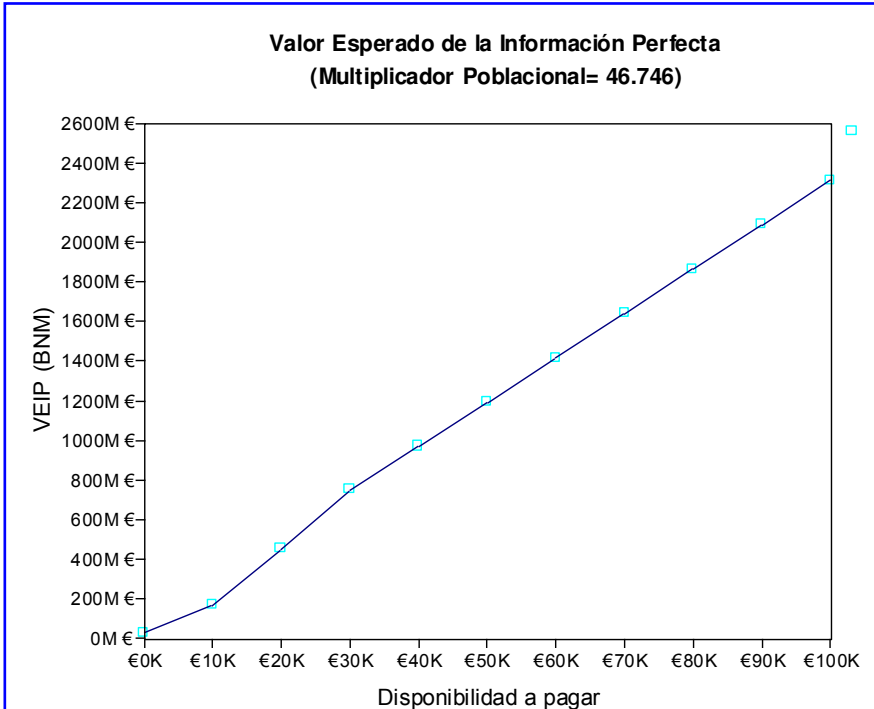
La gráfica 11 muestra el valor esperado de la información perfecta por paciente. Como se observa en la gráfica para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC, el coste de oportunidad que se podría perder por decidir implantar ATP/S/CBP como práctica clínica habitual es de más de 15.000 € por paciente tratado. Además se observa que por más que se incremente la disponibilidad a pagar, el coste de oportunidad que se podría perder por tomar una decisión sigue creciendo. Esto es debido a la gran incertidumbre que existe sobre los resultados.

Gráfica 11.- Valor esperado de la información perfecta por paciente según disponibilidad a pagar



La gráfica 12 muestra el valor esperado de la información perfecta para el total de la población española. Como se puede apreciar en la gráfica 12, el valor mínimo del VEIP se da para una disponibilidad a pagar de 1 €/AVAC y en este caso el coste de oportunidad ya supera los 30 millones de euros. Atendiendo a una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC, que es la cantidad habitualmente manejada en la literatura³⁶, el coste de oportunidad que se perdería, al haber tomado como estrategia más eficiente la ATP/S/CBP, sería de unos 800 millones de euros.

Gráfica 12.- Valor esperado de la información perfecta para la población española según disponibilidad a pagar



IV.5 Modelos ANCOVA. Variables explicativas de la variabilidad en los resultados.

Con el objetivo de conocer cuales de las variables incluidas en el modelo son las mayores causantes de la variabilidad en los resultados de éste, se han aplicado modelos ANCOVA. La tabla 3 muestra el porcentaje de la variabilidad de los resultados explicado por cada uno de los parámetros del modelo.

Hay que tener en cuenta que se está intentado explicar los resultados de un modelo no lineal, como es un modelo de Markov, por medio de un modelo lineal (modelo de regresión lineal); por lo que la suma de cada columna de la tabla 3 no alcanza el 100%; por lo que éste método nos da una aproximación de la varianza explicada.

Según la tabla 3, el parámetro que más explica la variabilidad de los costes totales de las tres alternativas de tratamiento en comparación, es

la probabilidad de muerte tras la amputación. Este parámetro explica aproximadamente un 30% de los costes totales en las tres alternativas.

Para la alternativa de CBP, tras la probabilidad de muerte asociada a la amputación, se sitúan la probabilidad de muerte tras CBP y los costes por cuidados tras la amputación; como los parámetros que más explican la variabilidad en los resultados de costes. Entre estos tres parámetros explican aproximadamente un 60% de variabilidad.

Para la alternativa ATP/S, ocurre algo similar, aunque en este caso la probabilidad de muerte tras ATP/S no es tan influyente (~5%), y en este caso es el RR entre la efectividad de CBP y la efectividad de ATP/S la que explica aproximadamente un 20%.

Para el caso de la alternativa ATP/S/CBP, los parámetros más influyentes en la variabilidad son los mismos que para la alternativa ATP/S, salvo que en este caso se hacen un poco más importantes las probabilidades de muerte tras ATP/S o CBP.

Respecto a las utilidades totales, el parámetro que mejor explica la variabilidad en los resultados, para las tres alternativas, es la utilidad de salud normal. En el caso concreto de la alternativa CBP, es la probabilidad de muerte tras CBP, el segundo parámetro que mejor explica la variabilidad. Con éste parámetro y la utilidad de salud normal queda explicada un 95% de la variabilidad en los AVACs totales.

Tanto para el caso de ATP/S como de ATP/S/CBP, si sumamos el porcentaje que explica la utilidad de salud normal al porcentaje que explica la probabilidad de muerte tras ATP/S, tenemos que entre ambos parámetros y en ambas alternativas queda explicado aproximadamente un 95% de la variabilidad en los AVACs totales.

Tabla 3.- Porcentajes de la variabilidad de los resultados explicada por cada uno de los parámetros del modelo

	Coste CBP	Utilidad CBP	Coste ATP/S	Utilidad ATP/S	Coste ATP/S/CBP	Utilidad ATP/S/CBP
Coste de amputación	0.00%	0.02%	0.00%	0.01%	0.00%	0.01%
Prob. de muerte tras amputación	29.39%	0.04%	27.66%	0.02%	27.94%	0.01%
Coste de cuidados tras amputación	14.86%	0.00%	15.37%	0.02%	15.67%	0.02%
Utilidad de amputación	0.02%	0.01%	0.04%	0.04%	0.04%	0.02%
Utilidad de claudicación intermitente	0.01%	0.18%	0.01%	1.44%	0.01%	1.03%
Coste de seguimiento tras intervención de revascularización	0.04%	0.00%	0.03%	0.00%	0.08%	0.00%

Tabla 3.- Porcentajes de la variabilidad de los resultados explicada por cada uno de los parámetros del modelo

	Coste CBP	Utilidad CBP	Coste ATP/S	Utilidad ATP/S	Coste ATP/S/CBP	Utilidad ATP/S/CBP
Coste de revascularización por Bypass	6.40%	0.02%	1.27%	0.00%	4.49%	0.00%
Utilidad de salud normal	0.00%	53.12%	0.02%	77.71%	0.01%	80.79%
Utilidad de isquemia crítica	0.04%	0.01%	0.02%	0.07%	0.03%	0.05%
Prob. de mantener la arteria permeable tras CBP (5 años)	8.27%	0.20%	1.63%	0.16%	3.67%	0.13%
Prob. de muerte tras CBP (5 años)	16.57%	42.24%	0.03%	0.01%	3.40%	0.40%
Prob. de muerte tras ATP/S (5 años)	0.01%	0.00%	5.15%	16.65%	2.48%	15.38%
Prob de restenosis tras APT/S (5 años)	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.00%	0.01%
Prob de ser elegible para ser reintervenido por medio de CBP	0.07%	0.01%	0.01%	0.00%	0.08%	0.00%
Prob. de pasar de isquemia crítica a amputación tras haber agotado las posibilidades terapéuticas	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Razón entre coste de CBP y ATP/S	0.01%	0.00%	1.23%	0.00%	2.90%	0.00%
Riesgo relativo entre la efectividad de CBP y ATP/S	0.04%	0.01%	21.40%	2.38%	16.92%	0.78%

V. Discusión

En este estudio se ha realizado una evaluación económica para comparar, en términos de costes y de efectividad, tres estrategias de tratamiento para hacer frente a la enfermedad esteno-oclusiva del sector femoropoplíteo: cirugía por bypass, el tratamiento endovascular mediante angioplastia transluminal percutánea con colocación selectiva de stent y por último una combinación de ambos tratamientos que empieza por medio de técnicas endovasculares y dependiendo de las necesidades de reintervención se admite que el paciente sea reintervenido mediante cirugía por bypass.

Se ha desarrollado un modelo de Markov en el cual se representa la historia natural de la progresión de la enfermedad oclusiva de la arteria femoral tras haber sido intervenida, al menos, una vez. Es decir, en el modelo los pacientes son intervenidos mediante una de las tres alternativas en estudio y tras la primera intervención se les realiza seguimiento hasta su muerte (con un seguimiento máximo de 30 años). Durante el seguimiento los pacientes pueden experimentar, o no, la progresión de la enfermedad; y en los casos necesarios experimentarán la necesidad de ser reintervenidos.

Los resultados de este estudio sugieren que la alternativa de ATP/S/CBP puede ser la alternativa más eficiente a largo plazo. Sin embargo, debido a la gran incertidumbre existente sobre los parámetros de efectividad a largo plazo en las tres alternativas, las probabilidades de que la ATP/S/CBP sea la más eficiente superan escasamente el 50%, siempre y cuando la disponibilidad a pagar por las autoridades sanitarias sea inferior a 40.000 €/AVAC. En caso de que la disponibilidad a pagar fuera superior a 40.000 €/AVAC la estrategia más eficiente pasaría a ser la CBP. Sin embargo, por mucho que se incrementara la disponibilidad a pagar por parte de autoridades sanitarias, la probabilidad de que la CBP fuera más eficiente que el resto de alternativas examinadas en el presente trabajo, no supera el 50%.

Por otro lado, el valor esperado de la información perfecta que ha sido calculado para el presente estudio es de más de 10.000 € por paciente tratado, para una disponibilidad a pagar de 20.000 €/AVAC. Esto quiere decir que por cada intervención que se practique mediante ATP/S/CBP, que sería la estrategia a implantar como práctica clínica habitual si se tomase una decisión sujeta a una disponibilidad a pagar de 20.000 €/AVAC, el coste de oportunidad que se podría perder a lo largo de la vida del paciente son 10.000 €.

Si consideramos el coste de oportunidad total para la población española, este coste ascendería a más de 452 millones de euros, si la disponibilidad a pagar fuera de 20.000€/AVAC; y a más de 750 millones, si la disponibilidad a pagar fuera de 30.000 €/AVAC. A partir de estos hallazgos, los elevados costes de oportunidad, que han sido estimados en el presente trabajo, podrían ser invertidos en ensayos clínicos centrados en estimar más válidamente los parámetros que mejor explican la variabilidad de los resultados tanto de costes como de beneficio sanitarios. Así, podría reducirse la incertidumbre sobre estos parámetros, y, de la misma manera, la incertidumbre sobre los resultados.

Entre los estudios de evaluación económica similares desarrollados previamente^{17,26,27}, sólo uno de ellos contempló una estrategia de tratamientos combinados como se hace en el presente trabajo. El estudio de Hunink et al en 1995²⁶ es también una evaluación económica completa, para la cual se desarrolló un modelo de Markov con varias alternativas de tratamiento incluyendo una estrategia de tratamientos combinados, similar a la modelizada en este trabajo. Sin embargo, los tratamientos endovasculares modelizados por estos autores no contemplaron la inserción de stent para mejorar los resultados de la ATP simple, algo que está documentado por Schillinger et al en 2006³⁷. Además, dado que según Becquemin et al 2003³⁸, no está justificada la inserción sistemática de stent, en nuestra modelización hemos considerado la inserción selectiva (no sistemática) de estos dispositivos.

Son varios los factores que dificultan la comparación de nuestros resultados con los ofrecidos por Hunink et al. Entre los más relevantes, se sitúan la mejora de la experiencia profesional en el manejo de las técnicas endovasculares entre los momentos temporales en los que se realizaron los estudios, junto al desarrollo de nuevos tipos de stents que podrían mejorar los resultados, además de las diferencias en la valoración de los costes en dólares americanos anteriores a 1991.

Recientemente, en marzo de 2010, han sido publicados los resultados de: The Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial²⁷. Este nuevo ensayo se centra en la evaluación de la angioplastia versus bypass y sus características metodológicas (ECA versus Modelo de Markov) hacen muy compleja la comparación con nuestros resultados. Sin embargo, llamamos la atención sobre la coincidencia de resultados en lo relativo a las grandes diferencias que existen entre los costes del bypass y los de los tratamientos endovasculares en el corto plazo. Estas diferencias se van diluyendo a medida que transcurre el tiempo, es decir, que cuando incrementamos el

horizonte temporal del estudio decrecen las diferencias entre los costes de las distintas alternativas de tratamiento.

Aunque no es una evaluación económica, en el estudio de Nolan et al en 2007¹⁷ desarrollan un modelo de Markov, basado en un modelo similar al desarrollado en nuestro informe (mismas estrategias de tratamiento); si bien estos autores sólo consideraron una posible reintervención para cada estrategia de tratamiento. La mayor diferencia de nuestro estudio, con respecto al de Nolan et al, está en los objetivos del estudio: mientras nosotros hemos querido realizar una evaluación económica, Nolan et al tenían por objetivo evaluar la esperanza de calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes intervenidos mediante diferentes estrategias de tratamiento. Los resultados de Nolan et al, desagregados según la clasificación TASC I, coinciden con los nuestros en señalar que los pacientes intervenidos mediante CBP o ATP/S/CBP, tienen una calidad de vida relacionada con la salud superior a los pacientes intervenidos mediante ATP/S.

La aportación de este nuevo trabajo frente a las evaluaciones económicas previas reside en la aplicación de métodos para el tratamiento de la incertidumbre asociada a la toma de decisiones en el ámbito de estudios de modelización. La realización de un análisis de sensibilidad probabilístico del modelo ha permitido el cálculo de las curvas de aceptabilidad de cada alternativa, con lo que además de conocer cuales serán sus costes y los beneficios de salud, mediante intervalos de confianza, hace posible conocer cuales son las probabilidades de que esos resultados sean eficientes. Por otro lado y también como novedad frente al resto de estudios publicados sobre los tratamientos de la enfermedad oclusiva de la arteria femoral, se ha calculado el VEIP, por lo que podemos conocer cuales son los costes de oportunidad asociados al tomar la decisión de implantar alguna de la estrategias en estudio. Esto es importante ya que permite cuantificar económicamente cuanto más se debe invertir en investigación futura. Por último la aplicación de modelos ANCOVA nos permite estimar sobre qué parámetros debemos poner más atención en futuras investigaciones, ya que son los causantes de la mayor parte de la incertidumbre en los resultados del modelo.

Este trabajo tiene, sin embargo, algunas limitaciones. Si bien es conocido que los resultados de efectividad de las intervenciones de revascularización de la arteria femoral dependen de varios factores como el estado tanto del lecho proximal como distal (runn-off), el estado clínico previo a la intervención (claudicación intermitente, isquemia crítica), así como de la clasificación TASC^{6,17,22-24,39,40} no hemos podido realizar un

análisis por subgrupos de la clasificación TASC I ó II, debido a varias razones. Una de ellas es que la clasificación TASC ha sufrido modificaciones desde su primera versión³⁹ hasta su segunda versión TASC II⁶. A lo largo de este periodo los trabajos publicados hacen referencia a una u otra clasificación sin que haya muchos trabajos comparativos de las tres estrategias de tratamiento evaluadas en este informe. Este déficit dificulta enormemente la estimación de parámetros. Además, recientemente ha sido publicado un trabajo en el que se compara la indicación de la clasificación TASC II para las lesiones de la arteria femoral, por distintos clínicos⁴¹. En ese estudio sólo se alcanzó un 32% de concordancia diagnóstica, indicando que los resultados publicados en la literatura pueden ser confusos en lo que refiere a las tabulaciones de la clasificación TASC II. En este informe, se ha propagado la incertidumbre sobre los resultados de efectividad de las intervenciones a los resultados del modelo, intentado hacer frente a esta limitación; si bien esta sólo podría ser resuelta, al menos parcialmente, mediante nuevos ensayos clínicos aleatorizados con claros criterios de inclusión y exclusión, que permitiesen estimar robustamente la efectividad de cada alternativa.

Otra limitación es que se ha recurrido a la literatura para estimar todos los parámetros del modelo. Esto hace que las estimaciones de los parámetros provengan de estudios de calidad heterogénea, donde los criterios de inclusión de los pacientes no son los mismos para todos los trabajos publicados, introduciendo una gran cantidad de incertidumbre a las estimaciones. Además las estimaciones de las utilidades provienen de estudios de otros países, por lo que no hemos podido utilizar el índice EQ-5D de la población española. Para intentar abordar esta limitación se ha introducido incertidumbre en las estimaciones de los parámetros cuando aplicamos el análisis de sensibilidad probabilístico.

Además de éstas, hay que tener en cuenta que los estudios de los que parten las estimaciones de los parámetros no son de fuentes españolas, salvo en el caso de los costes. Por lo que, al menos teóricamente podría ocurrir que, por características de la población o de los profesionales españoles, los resultados de efectividad de las intervenciones fueran algo diferentes. También se puede decir que en los últimos 10-20 años los avances tecnológicos de técnicas quirúrgicas son casi nulos, sin embargo, para las TE están actualmente inmersas en un desarrollo vertiginoso por lo que todo lo que se publica ya es casi obsoleto.

Por último, no se deben perder de vista las limitaciones debidas a la metodología usada, ya que cuando se modeliza una enfermedad, se

hace mediante una representación simplificada de la realidad y esto hace que no se contemplen todos los aspectos que podría contribuir a los resultados de efectividad y de costes. Sin embargo, esta limitación es compartida por todos los ejercicios de modelización, y a la que se le intenta hacer frente abordándola en el análisis de sensibilidad.

VI. Conclusiones

Los resultados medios de este estudio identifican a la estrategia terapéutica que integra ATP/S/CBP como el abordaje terapéutico más eficiente para una disponibilidad a pagar menor de 40.000 €/AVAC. Sin embargo, la probabilidad de no errar en la decisión es de tan sólo un 50%. Esta situación, junto a los altos costes de oportunidad, invita a desarrollar nuevos ensayos clínicos o estudios observacionales en nuestro entorno que ayuden a disipar la incertidumbre sobre los resultados.

Contribución de los autores y revisores externos

- *Juan Manuel Ramos Goñi*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud – Ha participado en las fases de diseño, recogida de la información, análisis de los datos, interpretación de resultados y redacción del informe.
- *Javier Mar Medina*. Unidad de gestión sanitaria. Hospital Alto Deba – Ha participado en las fases de análisis de los datos, interpretación de resultados y redacción del informe.

Revisores externos

- *Sebastián Baldi*. Unidad de Neuroradiología Intervencionista. Hospital Universitario de Canarias.
- *Juan Oliva Moreno*. Departamento Análisis de Económico y Finanzas. Universidad De Castilla-La Mancha.
- *Ricardo C. Rocha Moreira*. Chief of Vascular Surgery and Clinical Research Director, Hospital Universitário Cajuru, Pontificia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR Brasil.
- *José Manuel Rodríguez Barrios*. Health economics & Reimbursement Director Europe, Middle East & África. Johnson & Johnson.
- *Tobias Zander*. Departamento de Terapéutica endoluminal. Hospiten Rambla/Grupo Hospiten.

VII. Bibliografía

1. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF.. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995;91:1472-9.
2. Mcdermott MM, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Liu K, Pearce WH, et al. Leg strength in peripheral arterial disease: associations with disease severity and lower-extremity performance. *J Vasc Surg*. 2004;39:523.
3. Perera GB, Lyden SP. Current trends in lower extremity revascularization. *Surgical Clinics of North America* 2007; 87(5):1135-1147.
4. Alber M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CAB. Meta-analysis of alternate autogenous vein bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J Vasc Surg* 2005; 42: 449–55.
5. van der Zaag ES, Legemate DA, Prins MH, Reekers JA, Jacobs MJ. Angioplasty or bypass for superficial femoral artery disease? A randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:132–37.
6. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F.. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:S1-S75.
7. Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10 year experience. *J Vasc Surg*. 2005 Mar;41(3):423-35; discussion 435.
8. Nguyen LL, Conte MS, Menard MT, et al. Infrainguinal vein bypass graft revision: factors affecting long-term outcome. *J Vasc Surg* 2004; 40: 916–23.
9. Lipsitz EC, Veith FJ, Ohki T. The value of subintimal angioplasty in the management of critical lower extremity ischemia: failure is not always associated with a rethreatened limb. *J Cardiovasc Surg* 2004;45:231.
10. Ryer EJ, Trocciola SM, DeRubertis B, Lam R, Hyncecek RL, Karwowski J, Bush HL, Mureebe L, McKinsey JF, Morrissey NJ, Kent

KC, Faries PL. Analysis of outcomes following failed endovascular treatment of chronic limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2006;20(4):440-6.

11. Antusevas A, Aleksynas N, Kaupas RS, Inciura D, Kinduris S. Comparison of results of subintimal angioplasty and percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery occlusions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Jul;36(1):101-6. Epub 2008 Apr 25
12. Hynes N, Akhtar Y, Manning B, Aremu M, Oiakhinan K, Courtney D et al. Subintimal angioplasty as a primary modality in the management of critical limb ischemia: comparison to bypass grafting for aortoiliac and femoropopliteal occlusive disease. *Journal of Endovascular Therapy.* 2004; 11(4):460-471.
13. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9501):1925.
14. Mills Sr JL. Open bypass and endoluminal therapy: complementary techniques for revascularization in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Diabetes Metab Res Rev* 2008, 2 April
15. Kudo T, Chandra FA, Kwun WH, Haas BT, Ahn SS, Changing pattern of surgical revascularization for critical limb ischemia over 12 years: endovascular vs. open bypass surgery. *J Vasc Sur.* 2006;44(2):304-13.
16. Slováček L, Slováková B, Chovanec V, Vacková P, Kaslíková M, Bohutínská H, Jebavý L. The effect of selected health, demographic and psychosocial aspects on quality of life in patients with peripheral arterial occlusive disease a prospective analysis. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2007;50(2):125-7.
17. Nolan B, Finlayson S, Tosteson A, Powell R, Cronenwett J. The treatment of disabling intermittent claudication in patients with superficial femoral artery occlusive disease--decision analysis. *J Vasc Surg.* 2007 Jun;45(6):1179-84.
18. Mwiapatayi BP, Hockings A, Hofmann M, Garbowski M, Sieunarine K. Balloon angioplasty compared with stenting for treatment of femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2008 Feb;47(2):461-9. Epub 2007 Oct 22.

19. Christos Kasapis, Peter K. Henke, Stanley J. Chetcuti, Gerald C. Koenig, John E. Rectenwald, Venkataramu N. Krishnamurthy, Paul Michael Grossman¹, and Hitinder S. Gurm. Routine stent implantation vs. percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal* (2009) 30, 44–55.
20. Twine CP, Coulston J, Shandall A, McLain AD. Angioplasty versus stenting for superficial femoral artery lesions (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 4.
21. Fowkes F, Leng GC. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 4.
22. Surowiec SM, Davies MG, Eberly SW, Rhodes JM, Illig KA, Shortell CK, Lee DE, Waldman DL, Green RM. Percutaneous angioplasty and stenting of the superficial femoral artery. *J Vasc Surg.* 2005 Feb;41(2):269-78.
23. Ihnat DM, Duong ST, Taylor ZC, Leon LR, Mills JL Sr, Goshima KR, Echeverri JA, Arslan B. Contemporary outcomes after superficial femoral artery angioplasty and stenting: the influence of TASC classification and runoff score. *J Vasc Surg.* 2008 May;47(5):967-74. Epub 2008 Apr 18.
24. Dosluoglu HH, Cherr GS, Lall P, Harris LM, Dryjski ML. Stenting vs above knee polytetrafluoroethylene bypass for TransAtlantic Inter-Society Consensus-II C and D superficial femoral artery disease. *J Vasc Surg.* 2008 Nov;48(5):1166-74. Epub 2008 Aug 9.
25. Mark G. Davies, MD, PhD, MBA, Jean Bismuth, MD, Wael E. Saad, MD, Joseph J. Naoum, MD, Eric K. Peden, MD, and Alan B. Lumsden, MD, Houston, Tex. Outcomes of interventions for recurrent disease after endoluminal intervention for superficial femoral artery disease. *J Vasc Surg* 2010. In press.
26. Hunink MG, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF, de Vries J, Harrington DP. Revascularization for femoropopliteal disease. A decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 1995 Jul 12;274(2):165-71.
27. AW Bradbury, DJ Adam, J Bell, JF Forbes, FGR Fowkes, I Gillespie, G Raab and CV Ruckley. Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloonangioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. *The Bypass versus*

- Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial. Health Technology Assessment 2010; Vol. 14: No. 14
28. Muradin GS, Myriam Hunink MG. Cost and patency rate targets for the development of endovascular devices to treat femoropopliteal arterial disease. *Radiology*. 2001 Feb;218(2):464-9.
 29. Instituto Nacional de Estadística INE (www.ine.es)
 30. Watson HR, Belcher G, Horrocks M. Reintervention as a clinical trial endpoint after peripheral arterial bypass surgery. *Br J Surg*. 2001 Oct;88(10):1376-81.
 31. Karel Bakker y Phil Riley. El año del pie diabético. *Diabetes voice*. Abril 2005. Volumen 50. Número 1. (http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article_318_es.pdf)
 32. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ*. 2010 Apr 20. [Epub ahead of print]
 33. Ramos-Goñi JM, Baldi S, Valles González H, Simonetti G, Buceta E, Maynar M. Coste-efectividad de la colocación aislada de stent frente al stent con angioplastia por balón y protección vascular en la arteriosclerosis carotídea. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS Nº 2007/17
 34. Andrew Briggs, Mark Sculpher, Karl Claxton. *Decision Modeling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press. 2006
 35. Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new care technologies. *Health Economics*. 1999; 8(3):269-74.
 36. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. What is an efficient health technology in Spain? *Gac Sanit*. 2002 Jul-Aug;16(4):334-43.
 37. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Cejna M, Lammer J, Minar E. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med*. 2006 May 4;354(18):1879-88.

38. Becquemín JP, Favre JP, Marzelle J, Nemoz C, Corsin C, Leizorovicz A. Systematic versus selective stent placement after superficial femoral artery balloon angioplasty: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 2003 Mar;37(3):487-94.
39. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000 Jun;19 Suppl A:Si-xxviii, S1-250.
40. Sultan S, Hynes N. Five-year Irish trial of CLI patients with TASC II type C/D lesions undergoing subintimal angioplasty or bypass surgery based on plaque echolucency. *J Endovasc Ther.* 2009 Jun;16(3):270-83.
41. Kukkonen T, Korhonen M, Halmesmáki K, Lehti L, Tiitola M, Aho P, et al. Poor inter-observer agreement on TASC II classification of femoropopliteal lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:220e4.