

Análisis de costo utilidad: trombectomía mecánica más trombólisis en accidente vascular cerebral isquémico debido a oclusión de grandes vasos en el sector público en Chile

Cost-utility analysis: Mechanical thrombectomy plus thrombolysis in ischemic stroke due to large vessel occlusion in the public sector in Chile

Rony Lenz-Alcayaga^{a,b} , Daniela Paredes-Fernández^{c,*} , Karla Hernández-Sánchez^d ,

Juan E. Valencia-Zapata^e 

^a Núcleo Académico Instituto de Salud Pública, Universidad Nacional Andrés Bello, Santiago, Chile

^b Lenz Consultores, Santiago, Chile

^c Núcleo Académico Instituto de Salud Pública, Universidad Nacional Andrés Bello, Santiago, Chile

^d Unidad de Revisión de Evidencia, Lenz Consultores, Santiago, Chile

^e Economía de la Salud y Reembolso, Medtronic Latinoamérica

*Autor de correspondencia dm_paredes@ug.uchile.cl

Citación Lenz-Alcayaga R, Paredes-Fernández D, Hernández-Sánchez K, Valencia-Zapata JE. Cost-utility analysis: Mechanical thrombectomy plus thrombolysis in ischemic stroke due to large vessel occlusion in the public sector in Chile. *Medwave* 2021;21(03):e8152

Doi 10.5867/medwave.2021.03.8152

Fecha de envío 11/11/2020

Fecha de aceptación 15/03/2021

Fecha de publicación 13/04/2021

Origen No solicitado

Tipo de revisión Revisión por pares externa, por tres árbitros a doble ciego

Palabras clave economic evaluation, stroke, brain ischemia, chile

Resumen

Introducción

Diversos estudios demuestran la superioridad terapéutica de la trombólisis más trombectomía mecánica, versus trombólisis sola, en el tratamiento del accidente vascular cerebral.

Objetivos

Analizar el costo utilidad de la trombólisis más trombectomía versus trombólisis sola en pacientes con accidente vascular cerebral isquémico con oclusión de grandes vasos.

Métodos

Evaluación de costo utilidad. Se ha utilizado un modelo mixto: árbol de decisión (primeros 90 días) y Markov en el largo plazo, de siete estados de salud definidos en escala específica de enfermedad, desde la perspectiva del seguro público chileno y societal. Se evalúan costos y años de vida ajustados por calidad. Se realizó análisis de incertidumbre determinístico y probabilístico.

Resultados

Bajo la perspectiva de seguro público, en el caso base la trombectomía mecánica se relaciona con menores costos en un horizonte de por vida, con mayores beneficios (2,63 años de vida ajustados por calidad incrementales, y 1,19 años de vida incrementales descontados), a un beneficio monetario neto de \$37 289 874 pesos chilenos, y una razón incremental de costo utilidad de \$3 807 413 pesos por años de vida ajustados por calidad.

Para el escenario que agrega acceso a rehabilitación se estimaron 2,54 años de vida ajustados por calidad incremental y 1,13 años de vida descontados, resultando en un beneficio monetario neto de \$35 670 319 pesos y razón incremental de costo utilidad de \$3 960 624 pesos por años de vida ajustados por calidad. En el escenario que agrega el efecto de acceso a cuidados de larga duración con perspectiva societal, la razón incremental de costo utilidad cae hasta \$951 911 pesos por años de vida ajustados por calidad y el beneficio monetario neto se eleva a \$43 318 072 pesos, superando las estimaciones anteriores. En el análisis de incertidumbre determinístico, los estados de salud, edad de inicio de la cohorte y riesgo relativo de morir, fueron las variables con mayor influencia. El análisis de incertidumbre probabilístico para el caso base, corroboró las estimaciones.

Conclusiones

La trombólisis más trombectomía mecánica agrega calidad de vida a costos aceptables por el tomador de decisión, versus trombólisis sola. Los resultados son consistentes con los estudios internacionales.

Abstract

Introduction

Several studies demonstrate the therapeutic superiority of thrombolysis plus mechanical thrombectomy versus thrombolysis alone to treat stroke.

Objective

To analyze the cost-utility of thrombolysis plus mechanical thrombectomy versus thrombolysis in patients with ischemic stroke due to large vessel occlusion.

Methods

Cost-utility analysis. The model used is blended: Decision Tree (first 90 days) and Markov in the long term, of seven health states based on a disease-specific scale, from the Chilean public insurance and societal perspective. Quality-Adjusted Life-Years and costs are evaluated. Deterministic (DSA) and probabilistic (PSA) analyses were carried out.

Results

From the public insurance perspective, in the base case, mechanical thrombectomy is associated with lower costs in a lifetime horizon, and with higher benefits (2.63 incremental QALYs, and 1.19 discounted incremental life years), at a Net Monetary Benefit (NMB) of CLP 37,289,874, and an Incremental Cost-Utility Ratio (ICUR) of CLP 3,807,413/QALY. For the scenario that incorporates access to rehabilitation, 2.54 incremental QALYs and 1.13 discounted life years were estimated, resulting in an NMB of CLP 35,670,319 and ICUR of CLP 3,960,624/QALY. In the scenario that incorporates access to long-term care from a societal perspective, the ICUR falls to CLP 951,911/QALY, and the NMB raises to CLP 43,318,072, improving the previous scenarios. In the DSA, health states, starting age, and relative risk of dying were the variables with the greatest influence. The PSA for the base case corroborated the estimates.

Conclusions

Thrombolysis plus mechanical thrombectomy adds quality of life at costs acceptable for decision-makers versus thrombolysis alone. The results are consistent with international studies.

Ideas clave

- El accidente vascular cerebral es una enfermedad costosa, asociada a discapacidad de largo plazo y muertes prematuras. Además, es la patología responsable de más años de vida perdidos, encontrándose siempre en los primeros lugares como causa de discapacidad en Chile.
- El accidente vascular cerebral no tratado resulta en un aumento de la gravedad del mismo, probabilidad de padecer discapacidad severa, dependencia funcional de los seis a 12 meses post evento y de morir. La rápida administración de terapias de recanalización arterial puede reducir la extensión de la lesión cerebral, ya que restaura el flujo sanguíneo a áreas de tejido viable.
- Esta evaluación económica en salud compara los costos y beneficios adicionales del manejo del accidente vascular cerebral isquémico con trombólisis sola, versus la adición de trombectomía mecánica con *stent* retractor. Para ello, se adopta la perspectiva del seguro público chileno (Fondo Nacional de Salud) y la perspectiva de la sociedad.
- Una limitación de este estudio guarda relación con el empleo de una cohorte que no se basa en datos de poblaciones locales, dada la ausencia de registros poblacionales para esta patología.

Introducción

El accidente vascular cerebral comprende un grupo heterogéneo de síntomas y signos secundarios a una lesión del cerebro (generalmente focal, transitoria o permanente), originada por la alteración del flujo sanguíneo¹. Los accidentes vasculares cerebrales más frecuentes son de origen arterial y están compuestos por ataque vascular cerebral isquémico, el ataque isquémico transitorio y la hemorragia cerebral (hemorragias intraparenquimatosa y subaracnoidea)². Asimismo,

existen en menor proporción lesiones de origen venoso, entre las cuales se encuentra la trombosis venosa cerebral³.

El accidente vascular cerebral es ampliamente reconocido como una enfermedad costosa, asociada a discapacidad de largo plazo y muertes prematuras⁴. Su incidencia es más alta en adultos mayores y en personas con factores de riesgo vascular². En la mayor parte de los pacientes, una compleja interacción de factores de riesgo vascular, condiciones ambientales y factores genéticos desencadenan el daño

vascular y endotelial aterosclerótico¹. Sin embargo, el accidente vascular cerebral también se presenta con mucha menor frecuencia en adultos jóvenes, secundario a diferentes mecanismos fisiopatológicos. Es la patología responsable de más años de vida perdidos^{5,6}, encontrándose siempre en los primeros lugares como causa de discapacidad en Chile⁵. La prevalencia nacional, en estadísticas de la Encuesta Nacional de Salud, se estimó en 2,6% para accidente vascular cerebral o trombosis cerebral en la población chilena, cifras que aumentan en mayores de 65 años (8,2%)⁷.

Lavados, P. y colaboradores (2005) estiman una incidencia del primer evento de accidente vascular cerebral ajustada por edad de 140,1 por 100 000 habitantes (intervalo de confianza 95% 124,0 a 156,2)⁸; de los cuales del 65 al 85% serían del tipo de accidentes isquémicos. Adicionalmente, un tercio de dichos pacientes cursa con oclusión de grandes vasos del lecho cerebral⁹. La presencia de obstrucción de grandes vasos suele asociarse con mayor morbilidad¹⁰, el doble de mortalidad (26,2 versus 1,3%, $p < 0,0001$) y mayor dependencia de cuidados de parte de terceros¹¹.

El reconocimiento de la enfermedad y transporte rápido a centros de emergencia son fundamentales en la atención del accidente vascular cerebral agudo. El siguiente eslabón en la cadena de atención corresponde al diagnóstico y clasificación rápida y acertada de los pacientes, brindando información para la elección de terapias de reperfusión y estratificando el riesgo de complicaciones temprana. Las guías clínicas sugieren que a los pacientes con sospecha de accidente vascular cerebral isquémico, con inicio de síntomas de 4,5 a 6 horas de duración (periodo de ventana), se les debe realizar una tomografía axial computarizada y se debe incluir un protocolo de perfusión que permita identificar el tejido potencialmente recuperable con terapias de reperfusión arterial en unidades de atención con equipos multidisciplinarios^{12,13}.

El accidente vascular cerebral no tratado resulta en un aumento de la gravedad del mismo, probabilidad de padecer discapacidad severa, dependencia funcional de los 6 a 12 meses post evento y de morir¹⁴. Los costos de rehabilitación y cuidado de los pacientes también se verán incrementados¹⁵, estimándose que solo la discapacidad motora y funcional aumenta los costos 2,4 veces de acuerdo con la literatura internacional¹⁶.

La rápida administración de terapias de recanalización arterial puede reducir la extensión de la lesión cerebral, ya que restaura el flujo sanguíneo a áreas de tejido viable. Se recomienda la administración de la terapia trombolítica para el tratamiento de los pacientes con ataque vascular cerebral isquémico agudo con el objetivo de disminuir la dependencia y obtener un buen desenlace funcional. Dentro de las alternativas terapéuticas para el accidente vascular cerebral isquémico, disponibles en Chile y con cobertura en el sector público, se encuentra la trombólisis.

Por su parte, la terapia de estos episodios con trombólisis se ha vuelto el estándar de cuidado más utilizado en accidente vascular cerebral isquémico debido a oclusión de grandes vasos. Sin embargo, el manejo de las obstrucciones de grandes vasos con trombólisis presenta limitaciones dadas por el periodo acotado de ventana terapéutica y resistencia farmacológica en oclusiones en regiones más proximales¹⁷. Inclusive, se reporta que menos de 40% de los pacientes con accidente vascular cerebral isquémico debido a oclusiones de la circulación anterior proximal, recupera independencia funcional cuando son tratados con trombólisis sola¹⁸. Según la Asociación

Americana del Corazón, la terapia con trombólisis puede ser acompañada de trombectomía mecánica con *stent retrievers* (*stent retractor*)^{13,19} como medida para mejorar los resultados clínicos de los pacientes afectados, ya que mejora la reperfusión y los resultados funcionales de largo plazo¹⁸. La administración del activador del plasminógeno tisular recombinante intravenoso o intra arterial, y los procedimientos de trombectomía mecánica (remoción del trombo con alambre guía o microcatéter, trombectomía mecánica y aspiración, y más recientemente la tecnología de *stent retractor*) hacen parte de las estrategias de recanalización arterial utilizadas actualmente^{12,13}.

Diversos ensayos clínicos han demostrado la superioridad clínica de la trombectomía mecánica respecto de otros comparadores (trombólisis única más manejo médico), reflejándose su superioridad terapéutica en escalas específicas de enfermedad de discapacidad neurológica tras el evento isquémico (*modified Rankin Score – mRS*)^{18,20-23}. Si bien la terapia de trombectomía mecánica engloba un conjunto de dispositivos médicos para el manejo endovascular de la isquemia, dentro de los que figuran los retractores *coils*, dispositivos de aspiración y *stents* retractores²⁴, la presente evaluación económica se centra en este último tipo considerando que en el ámbito de práctica médica su empleo exclusivo podría llegar a más de 65% respecto de otras modalidades²⁵. Existe evidencia que sustenta su mayor efectividad en la recanalización, menores complicaciones, y menor mortalidad a los 90 días²⁴. Un *network* metanálisis, estimó que el manejo de primera línea con *stent retractor* se asocia con mayor independencia funcional que la aspiración (95 versus 54%)²⁶. Inclusive, el propio Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) da cuenta que la base de evidencia para la trombectomía mecánica con *stent retractor* es mayor²⁷.

Precisamente, la trombectomía mecánica ha sido recientemente incorporada a las coberturas del sector público chileno, aunque con lentitud si se compara el acceso efectivo versus la necesidad según se explorará en el documento. Ante las ventajas de la trombectomía mecánica dentro del período de ventana, en pacientes elegibles con accidente vascular cerebral isquémico con oclusión de grandes vasos, este estudio de costo utilidad de la familia de las evaluaciones económicas en salud pretende respaldar el valor económico de la trombólisis más trombectomía mecánica con *stent retractor* versus trombólisis sola en el sector público chileno. La evaluación económica presentada se basa en una búsqueda inicial de evidencia para identificar modelos y parámetros; junto con la aplicación de los componentes metodológicos de las evaluaciones económicas en salud a la realidad local. Se espera que estos hallazgos permitan ampliar la cobertura de la trombectomía mecánica.

Método

Diseño de estudio

Se ha realizado un estudio de costo utilidad en salud. Este tipo de estudio corresponde a una evaluación económica, que buscó identificar dos estadígrafos finales (beneficio monetario neto y razón incremental de costo utilidad).

Se comenzó por una revisión de evidencia para alimentar las variables de la evaluación económica y caracterizar modelos de decisión existentes para los comparadores del estudio, e identificar parámetros clínicos, de utilidad (medidas de beneficio en salud), y otros datos de entrada. Estas medidas se aplican para controlar la incertidumbre estructural y de parámetros.

Revisión de evidencia

Se condujo una revisión de alcance tipo *scoping review* según recomendaciones del Joanna Briggs Institute²⁸, con el propósito de identificar y caracterizar los modelos de decisión y sus parámetros para esta evaluación económica en salud, en el contexto del tratamiento del accidente vascular cerebral isquémico debido a oclusión de grandes vasos. Se adoptó la estrategia de población (adultos con accidente vascular cerebral isquémico debido a oclusión de grandes vasos), conceptos (modelo de decisión y parámetros) y contexto (abierto) en la formulación de la pregunta de investigación.

Los criterios de elegibilidad incluyeron: artículos en inglés y español desde 2010, estudios de costo efectividad, costo utilidad y revisiones sistemáticas de los mismos. La búsqueda abarcó MEDLINE/PubMed, ScienceDirect y Cochrane, combinando palabras clave, términos libres y booleanos ("stroke/therapy", "cost-effectiveness", "Cost-Benefit Analysis", "Brain Ischemia/drug therapy", y sus variantes según base de datos). Para no omitir referencias y controlar sesgos de publicación, se examinaron listas de referencias de los artículos filtrados que cumplían con los estándares consolidados para el reporte de evaluaciones económicas CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards)²⁹ de forma de hacer más exhaustiva la búsqueda.

Población objetivo e intervenciones

El modelo se ha estimado para una cohorte de 1000 casos hipotéticos por cada brazo de tratamiento (trombólisis sola versus trombólisis más trombectomía mecánica con *stent* retractor), con una edad promedio al momento de padecer el evento isquémico cerebral de 61 años, fundados en los datos chilenos documentados³⁰. No se han aplicado distinciones de parámetros de letalidad o secuelas funcionales distintas según sexo. Los sujetos de la cohorte corresponden a beneficiarios del seguro público de salud, el Fondo Nacional de Salud (FONASA), que reciben atención de urgencia en los prestadores institucionales pertenecientes a la Red del Sistema Nacional de Servicios de Salud.

La terapia actual de primera línea de tratamiento para el accidente vascular cerebral isquémico debido a oclusión de grandes vasos utilizada en el sistema público de salud chileno (trombólisis), se comparó con trombólisis más la adición secuencial de **trombectomía mecánica**. Las recomendaciones de regímenes de tratamientos se basaron en pautas internacionales y ensayos clínicos identificados reportados en este documento.

Para esta evaluación se consideró la terapia basada en trombectomía mecánica con tecnología *stent* retractor. Se utiliza la escala específica de enfermedad que consiste en una medida de discapacidad neurológica global reportada por especialistas ampliamente validada en el entorno médico e investigación biomédica del área³¹, para la definición de los estados de salud del modelo. Por estado de salud del modelo se comprenden las situaciones de salud por las cuales puede transitar un paciente, las cuales se consideran mutuamente excluyentes entre sí.

Perspectiva y horizonte

El costo utilidad del caso base se estimó desde la perspectiva del seguro público chileno, el Fondo Nacional de Salud. Por su parte, para el análisis del segundo escenario evaluado se amplió la perspectiva a una societal (perspectiva de la sociedad). Se consideraron costos médicos directos de corto y largo plazo originados por el evento

isquémico, más los costos anuales indirectos de largo plazo del manejo de pacientes con y sin secuelas, agrupados según la escala empleada por el entorno médico para clasificar los grados de secuelas de los pacientes (escala específica de enfermedad). Se han incorporado, adicionalmente a los costos directos afrontados por el seguro público, los costos de enfermería, residencia y tratamiento, que en la realidad sanitaria chilena son afrontados por las familias o cuidadores de las personas que sobreviven al evento isquémico para el segundo escenario.

Se adoptó el horizonte de largo plazo (*lifetime* o de toda la vida), justificado en el alcance de costos y utilidades; es decir, por el tiempo en que se extiende el gasto y beneficios en salud derivados de las terapias. Asimismo, para este artículo se han adoptado los estándares metodológicos consolidados para el reporte de evaluaciones económicas de la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía, ISPOR²⁹.

Estructura del modelo

Se adoptó el modelo desarrollado por el Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y Cuidados del Reino Unido, que luego fue optimizado por el Consorcio de Economía de la Salud de la Universidad de York³² para Medtronic. Dichas mejoras guardaron relación con supuestos metodológicos de riesgo de mortalidad a largo plazo y probabilidades de transición basadas en ensayos clínicos.

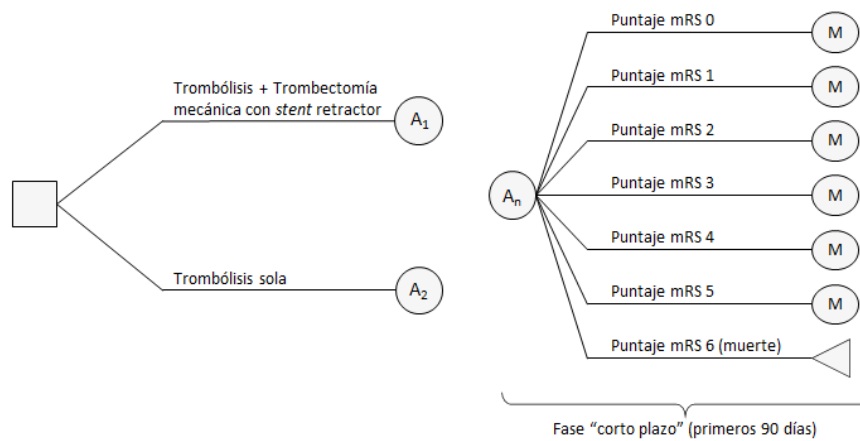
El modelo empleado en esta evaluación económica fue previamente validado por el equipo investigador en arquitectura, construcción matemática, supuestos metodológicos, parámetros e incertidumbre. El modelo empleado es mixto. El modelo consta de un árbol de decisión en el corto plazo (tras la fase aguda del evento clínico que comienza desde inicio de síntomas hasta los 90 días posteriores al accidente vascular isquémico). Además, integra un modelo de Markov para estudiar los costos y efectos en salud en el largo plazo: desde los 91 días hasta el primer año, y luego para cada año de supervivencia (Figura 1).

Para esta última parte, se han definido ciclos anuales, es decir, los costos y las utilidades (beneficios) en salud, son agrupados y observados de forma anual. Este ejercicio se repite hasta la extinción de la cohorte. Se considera que en el corto plazo, el usuario accede a una de las intervenciones en evaluación. Esto quiere decir que accede solo a trombólisis o que accede a la trombólisis más la trombectomía mecánica con *stent* retractor. Tras ello, se le distribuye según su tratamiento en un nivel específico de la escala específica de enfermedad. Dicho instrumento de medición de discapacidad neurológica considera siete niveles ordenados según el grado de discapacidad o dependencia para actividades de la vida de diaria, en personas que han padecido eventos neurológicos.

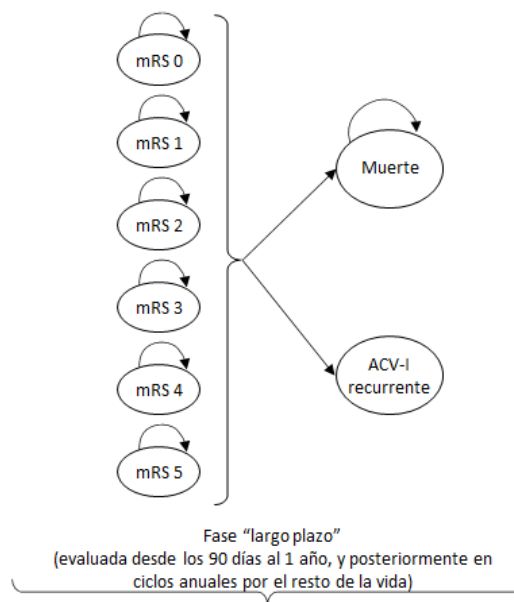
La decisión metodológica de mantener la escala específica de enfermedad como indicador de los estados de salud, es una decisión consistente con los ensayos clínicos y evaluaciones económicas revisadas. Dichos estados han sido definidos por la clasificación de pacientes luego de un episodio de accidente vascular cerebral isquémico debido a oclusión de grandes vasos según grados de la escala específica de enfermedad entre 0 y 6, siendo 0 el nivel equivalente a estar sin síntomas y 6 a la muerte. Lo último se ha hecho fundado en la operacionalización de Banks, L., y Marotta, C. 2007 (Tabla 1)³¹ a partir del trabajo de Swieten, J. y colaboradores³³. Posteriormente, el paciente ingresa a un modelo de largo plazo donde puede mantenerse en el mismo grado de la escala específica de enfermedad, sufrir

un nuevo episodio isquémico (denominado como “recurrencia”) o morir.

Figura 1. Modelo mixto para la evaluación económica: corto y largo plazo.



A. Modelo a corto plazo



B. Modelo a largo plazo.

El corto plazo se refiere a los primeros 90 días desde ocurrido el accidente vascular cerebral isquémico. El largo plazo, abarca desde los 90 días al año, y posteriormente ciclos anuales por el resto de la vida. Cuando el paciente transita al estado de accidente vascular cerebral isquémico recurrente, vuelve a fase de corto plazo del modelo.

M: modelo Markov.

mRS: escala de ranking modificada.

ACV-I: accidente vascular cerebral isquémico.

Adaptado desde Consorcio de Economía de la Salud de la Universidad de York. A Cost-Effectiveness Analysis of Solitaire™ in combination with Intravenous Tissue Plasminogen Activator (IV-tPA) for the Treatment of Acute Ischaemic Stroke in the United Kingdom. Carpenter, I., Claxton, L., Hodgson, R., and Taylor, M. 2015.

Tabla 1. Operacionalización de la escala mRS empleada para estados de salud del modelo.

Grado	mRS
0	Paciente que no experimenta ningún síntoma.
1	Sin discapacidad significativa: pese a los síntomas, el paciente es capaz de desarrollar tareas y actividades usuales.
2	Leve discapacidad: el paciente es incapaz de realizar todas las actividades previas, pero es capaz de cuidarse de sus propios asuntos sin requerir asistencia.
3	Moderada discapacidad: el paciente requiere de alguna asistencia, pero es capaz de caminar sin requerir ayuda de terceros.
4	Discapacidad moderada a severa: el paciente es incapaz de caminar sin asistencia, e incapaz de atender sus propias necesidades corporales sin asistencia de terceros.
5	Discapacidad severa: paciente postrado en cama, con incontinencia y requirente de constantes cuidados de enfermería y atención.
6	Paciente fallecido.

mRS: escala específica de enfermedad (*modified Rankin Score*).

Traducido desde: Banks, J.L., y Marotta, C. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1091-6. Epub 2007 Feb 1.

El modelo se ha probado en el caso base, y dos escenarios adicionales. El caso base considera la recurrencia de un nuevo episodio de accidente vascular cerebral isquémico con oclusión de grandes vasos, sin financiamiento del seguro público del proceso de rehabilitación ni cuidados de largo plazo en grupos dependientes de cuidados de terceros (grupos clasificados en escala específica de enfermedad entre 2 y 5). El primer escenario simula, además del efecto de un accidente vascular cerebral isquémico recurrente, el efecto en el beneficio monetario neto (Net Monetary Benefit, NMB en inglés) y razón incremental de costo utilidad del acceso a prestaciones de rehabilitación financiadas por el pagador.

El segundo escenario testea el beneficio monetario neto y razón incremental de costo utilidad de añadir el efecto de un nuevo evento isquémico (recurrente) en un mismo paciente, de sumar los efectos y costos de la rehabilitación. Finalmente, incorpora los costos de cuidados de larga duración en pacientes cuya evaluación en escala específica de enfermedad los ha clasificado como dependientes de cuidados para actividades de la vida diaria.

Parámetros del modelo

Se emplea el ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke, SWIFT-PRIME, como fuente de variables clínicas, dada su solidez metodológica y por incorporar los mismos brazos de comparación que la presente evaluación. Esta decisión metodológica es consistente con las evaluaciones halladas en la literatura^{32,34-38} y como estrategia de control de incertidumbre de parámetros.

Dicho estudio compara los resultados del acceso a trombólisis más trombectomía mecánica basada en stent retractor versus el acceso a trombólisis sola en accidente vascular cerebral isquémico debido a obstrucción de grandes vasos¹⁸. Para cada estado de salud se identifican costos locales al momento de la realización del estudio (en pesos chilenos de 2019, CLP), utilidades (beneficios en salud; Rivero-

Arias y colaboradores³⁹) y probabilidades de transición o distribución tras el evento agudo de accidente vascular cerebral isquémico para cada grupo de comparación¹⁸ (Tabla 2).

Para estimar las probabilidades de mortalidad general se utilizaron las Estadísticas Vitales 2012 del Instituto Nacional de Estadísticas. Se mapeó evidencia de mayor riesgo relativo (RR) en personas con accidente vascular cerebral isquémico a partir del Proyecto de Accidente Cerebrovascular de la Comunidad de Oxfordshire (Oxfordshire Community Stroke Project) y del Registro de Accidente Vascular Cerebral de Lothian (Lothian Stroke Register)⁴⁰. Por restricciones de evidencia y para no añadir incertidumbre al modelo, se asume que el paciente persiste en el mismo nivel de escala específica de enfermedad que a los 90 días, salvo que acceda a rehabilitación, experimente una recurrencia o fallezca (riesgo relativo de 1,12 hasta 2,57 desde la escala específica de enfermedad de 2 a 5, respectivamente; intervalo de confianza 95%). Se estimó un máximo de un episodio de recurrencia por cada ciclo. También se adoptó el supuesto metodológico de que, si el paciente recurre, avanzaría en el modelo a un peor nivel de discapacidad y dependencia en la escala específica de enfermedad.

Este último supuesto metodológico es consistente con los hallazgos de deterioro de calidad de vida en pacientes con eventos isquémicos recurrentes⁴¹. El modelo considera un riesgo de sufrir un nuevo evento isquémico de 4,91% para el periodo de nueve meses restantes dentro del primer año donde se registra el accidente vascular cerebral (se resta el ciclo agudo del modelo). Además, se considera el riesgo acumulado a cinco años por distribución de Weibull, en 14,3%. Para el riesgo desde un año en adelante, el modelo considera un riesgo de 2,01% por ciclo de 12 meses según consta en la evidencia⁴². Se consideraron las probabilidades de eventos adversos asociados a las tecnologías en evaluación. La probabilidad de ocurrencia de un vasoespasmó se asignó según cada comparador, siendo por ejemplo para el caso de trombólisis más trombectomía mecánica de un 4,08%¹⁸ según ensayos clínicos disponibles. Para el caso del evento adverso de

hemorragia sintomática dentro de primeras 27 horas post tratamiento, se asignan probabilidades según trombectomía mecánica sola: 3%, y trombólisis más trombectomía mecánica: 0%¹⁸.

Tabla 2. Distribución de pacientes post ACV-I debido a obstrucción de grandes vasos a 90 días desde inicio de síntomas. Estudio SWIFT-PRIME.

Comparadores	Resultado de escala mRS						
	mRS 0	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5	Muerte
IV-tPA + TM	17,35%	25,51%	17,35%	12,24%	15,31%	3,06%	9,18%
IV-tPA	8,60%	10,75%	16,13%	17,20%	21,51%	12,90%	12,90%

SWIFT-PRIME: Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke.

IV-tPA: trombólisis.

TM: trombectomía mecánica.

mRS: escala específica de enfermedad (Modified Rankin Score).

ACV-I: accidente vascular cerebral isquémico.

OGV: obstrucción de grandes vasos.

Fuente: Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke Jeffrey. N Engl J Med. 2015;372(24):2285–95.

Utilidades y costos

Los costos se obtuvieron basados en el valor de transferencias simuladas a través de los grupos relacionados de diagnóstico (GRD) definidos por el seguro público (Fondo Nacional de Salud) para una muestra de hospitales públicos de alta complejidad. También se emplearon aranceles (tarifas) del Programa de Prestaciones Valoradas y el Programa de Garantías Explícitas en Salud. Por su parte, las utilidades fueron medidas en años de vida ajustados por calidad (QALY por sus siglas en inglés Quality Adjusted Life Years).

Se utilizó una tasa de descuento del 3,0% en costos y utilidades por convención local y recomendaciones del Ministerio de Salud de Chile para las evaluaciones económicas en salud^{43,44} de forma de representar las preferencias sociales en materia de beneficios en el corto plazo y costos en el largo plazo.

Dentro de los costos, se considera el asociado a confirmación diagnóstica mediante tomografía de cerebro a tarifa o arancel del Fondo Nacional de Salud en modalidad de atención institucional 2019. Para estimar los costos de un accidente vascular cerebral isquémico, independientemente del manejo con trombólisis y/o trombectomía mecánica se consideró el costo de oportunidad del Fondo Nacional de Salud. Esto es, el arancel de pago por prestaciones valoradas a una tarifa de transferencia para confirmación accidente vascular cerebral isquémico de \$87 760 pesos chilenos, y para tratamiento médico de \$974 220 pesos. Para trombólisis se ha identificado un arancel de pago por prestaciones valoradas 2019 de \$2 710 990 pesos.

Para los costos de trombectomía mecánica, se identificó una fuente de datos adicional: los grupos relacionados de diagnóstico. Estos últimos son, para el año 2020 en adelante, el nuevo sistema de pago para el sector público que reemplaza al sistema de pago vía prestaciones valoradas en Chile. Este se vale de un régimen de clasificación y agrupación de pacientes basados en sus diagnósticos y procedimientos, para identificar las transferencias a requerir desde el seguro público⁴⁵. Se identificaron los grupos relacionados al diagnóstico refinados internacionales, asociados al diagnóstico principal de interés (infarto cerebral y sus acepciones, según sistema de clasificación internacional de enfermedades). Estos resultaron en una serie de códigos agrupadores de los egresos médicos para una muestra de tres prestadores públicos. Los prestadores identificados cumplían con el siguiente perfil: instituto especializado, prestador metropolitano de alta complejidad y prestador regional de alta complejidad. Todos ellos con buena calidad de registro, evaluado según la consistencia de la agrupación de diagnósticos de iso-consumo.

Los datos de grupos relacionados de diagnóstico fueron obtenidos a través de solicitud de Ley de Transparencia N°20 285, bajo los resguardos éticos y de uso público de información. Se logró una muestra acumulada de 95 egresos tratados con trombectomía mecánica desde 2014 hasta 2019. El costo de grupos relacionados de diagnóstico empleado en el estudio da cuenta de la fusión de manejo con dispositivos médicos para la terapia endovascular. Es decir, contiene la terapia basada en aspiración y stent retractor. Puntualmente, los pesos relativos de grupos relacionados de diagnóstico y grupos refinados no variaron en el reporte de los prestadores cuando se adicionaba el procedimiento trazador de inserción de stent endovascular.

Con ello, se ha estimado un valor de grupos relacionados de diagnóstico promedio ponderado acumulado para los tres prestadores. Es decir, el costo estimado de la resolución de un accidente vascular

cerebral isquémico debido a obstrucción de grandes vasos con trombectomía mecánica resultó en \$8 508 934 pesos chilenos (mínimo \$7 826 487 pesos y máximo \$10 929 771 pesos) en prestadores públicos de la red de salud en Chile (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de transferencias promedio GRD para grupos aplicables.

IR-GRD (Identificador)	Costo nominal (k): Peso GRD * Precio base Nacional Público 2019	Prestador metropolitano de alta complejidad			Instituto especializado			Prestador regional de alta complejidad			n acumulado	Frec acum	Frec acumulada * (k)
		n	Frec	Costo ponderado	n	Frec	Costo ponderado	n	Frec	Costo ponderado			
11011	\$5 116 210	10	28,57%	\$1 461 774	10	23,26%	\$1 189 816	1	5,88%	\$300 954	21	22,11%	\$1 130 952
11012	\$7 584 103	18	51,43%	\$3 900 396	21	48,84%	\$3 703 864	6	35,29%	\$2 676 742	45	47,37%	\$3 592 470
11013	\$12 285 843	6	17,14%	\$2 106 144	10	23,26%	\$2 857 173	9	52,94%	\$6 504 270	25	26,32%	\$3 233 117
14152	\$1 626 126	0	0,00%	\$0	2	4,65%	\$75 634	0	0,00%	\$0	2	2,11%	\$34 234
41013	\$24 612 691	1	2,86%	\$703 220	0	0,00%	\$0	1	5,88%	\$1 447 805	2	2,11%	\$518 162
Totales		35	100%	\$8 171 534	43	100%	\$7 826 487	17	100%	\$10 929 771	95	100%	\$8 508 934

Datos según reporte de prestadores públicos de la muestra. Información obtenida por Ley de Transparencia.

GRD: grupos relacionados de diagnóstico.

IR-GRD: grupos relacionados al diagnóstico refinados internacionales (*International Refined*).

(k): constante. Resultado del precio base nacional grupos relacionados de diagnóstico público 2019 informado por el Fondo Nacional de Salud, multiplicado por su propio peso grupos relacionados de diagnóstico.

n: número de casos.

Frec: frecuencia.

Acum: acumulado.

Los costos directos de corto y largo plazo tras accidente vascular cerebral isquémico consideran el costo de oportunidad del Fondo Nacional de Salud, declarado en su arancel del programa de prestaciones valoradas (\$17 220 por canasta de seguimiento por vez) vigente al momento del estudio. La mayor voluntad de pago actual del seguro público por cuidados de larga duración en el contexto de adultos mayores en situación de vulnerabilidad es de \$3 800 000 anuales per cápita (trato directo Fondo Nacional de Salud entre días cama y atenciones). Estos costos fueron aplicados luego de un ejercicio de homologación de los grados de deterioro funcional y costos en cuidados de largo plazo y costos de residencia asistida por cuidadores en adultos mayores, con los atributos de esta población de estudio en materia de dependencia de cuidados de largo plazo y asistencia.

Análisis

El estadígrafo de resumen seleccionado para representar el valor económico de la trombóclisis más trombectomía mecánica ha sido el beneficio monetario neto, juntamente con la razón incremental de costo utilidad. El beneficio monetario neto es la diferencia en años de vida ajustados por calidad, multiplicado por un umbral. Es decir, un límite que da cuenta de la máxima voluntad de pago por la recuperación de un año de vida ajustado por calidad. A esto se le resta la diferencia de costos entre las alternativas en evaluación. Este primer estadígrafo, cuando posee valores positivos, indica buen valor económico, significando que el financiamiento de la tecnología implica beneficios y agregación de valor. Por su lado el segundo estadígrafo empleado, la razón incremental de costo utilidad, representa el

cálculo incremental de costos dividido por el cálculo incremental de años de vida ajustados por calidad.

Se prueba la incertidumbre del modelo, para el caso base, por la vía de un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. Este análisis se emplea como una estrategia para controlar la incertidumbre de parámetros. Lo anterior significa probar cuánto pueden variar los resultados del beneficio monetario neto y de la razón incremental de costo utilidad, si algunas de las variables calculadas sufriesen variaciones. Es decir, se prueba cuán volátil es el modelo a cambios en el contexto sanitario. Para el caso base se adoptó un enfoque más conservador, y en él se asumieron límites inferiores y superiores de las variables en estudio que pudieran desplazar el beneficio monetario neto. Para explorar el resultado de la incertidumbre conjunta, o sea no solo de una variable a la vez, sino probando qué ocurre cuando todas las variables cambian; se probó el efecto de probabilidades de distribución de distintas variables en el beneficio monetario neto. Para ello, se condujo un análisis de sensibilidad probabilístico en 1000 iteraciones con simulación de Montecarlo (es decir, se realizaron 1000 ejercicios distintos para probar 1000 combinaciones distintas). Dependiendo de la naturaleza de cada variable, se ha debido recurrir a distintas funciones que permitan representar matemáticamente la variación en distintos valores de las variables estudiadas. Por ejemplo, la distribución normal ha sido aplicada para probar los cambios y distintos valores potenciales que puede tomar la variable continua de edad inicial de cohorte; la función β ha ayudado a modelar las utilidades en salud; la función lognormal la mortalidad; la función γ permitió modelar los costos y probabilidad de accidente vascular

cerebral recurrente; y finalmente, la función Dirichlet permitió la generalización multivariada de la distribución β .

Los estadígrafos por sí mismos no comunican con claridad los resultados. Por ello, siempre es necesario contar con un parámetro frente al cual poder aseverar si los resultados son positivos o negativos. Generalmente, los países con sistemas de evaluación de tecnologías sanitarias suelen definir umbrales. Esto es, límites frente a los cuales contrastar una terapia para considerarla costo-efectiva o no. Dado que Chile no cuenta con un umbral (límite) o voluntad de pago (willingness to pay) explícita frente al cual contrastar el estadígrafo calculado, se adopta la recomendación de la Organización Mundial de la Salud de emplear el producto interno bruto per cápita ajustado por paridad de compra. Esta última recomendación ha sido recogida por la Guía Metodológica para la Evaluaciones Económicas del Ministerio de Salud de Chile.

La Organización Mundial de Salud, si bien recomienda considerar una tecnología como costo-efectiva cuando el estadígrafo (en este caso razón incremental de costo utilidad) resulta entre 1 y 3 producto interno bruto per cápita; se considera que aquellas que no sobrepasan 1 producto interno bruto per cápita tienen un mejor perfil de valor económico para el sistema de salud que las evalúa. En Chile, el producto interno bruto per cápita reportado al momento del estudio fue USD 25 223 dólares americanos (\$17 738 075 pesos chilenos). Como referencia, se considera un valor económico positivo de la terapia cuando esta no supera \$17 738 075 por cada año de vida ajustado por calidad que agrega. La información del producto interno bruto per cápita ha sido explorada desde el sitio web del Banco Mundial al momento de estudio. La conversión de peso a dólar se ha hecho basándose en el dólar promedio observado reportado por el

Banco Central en Chile, en: USD 703,25 dólares americanos para el año 2019, periodo en que se realiza el costeo.

El software empleado para las estimaciones fue Microsoft Excel v.2019. El análisis de sensibilidad probabilístico se condujo mediante simulación de Montecarlo empleando el software TreeAge Pro-v2019.

Resultados

Se mapearon 5423 estudios, seleccionándose tras tamizaje de primer nivel 40, y en segundo nivel 34. Finalmente, se incluyen en el análisis 21 referencias, de las cuales 20 corresponden a publicaciones entre 2015 y 2019, mayormente originarias de Europa y Norteamérica. Los tipos de modelos de decisión para representar la realidad asociada al uso de la terapia, sus costos y beneficios, varían: árbol de decisión ($n= 1$), Markov ($n = 4$) y Mixto ($n = 4$). Ya sean estudios clínicos o estudios económicos, la mayoría comparó como alternativas de tratamiento para el accidente vascular cerebral isquémico debido a oclusión de grandes vasos, el tratamiento conjunto de trombólisis y trombectomía mecánica, versus la utilización de trombólisis sola. Las referencias emplean predominantemente la perspectiva de pagadores. Los horizontes más frecuentemente utilizados son de largo plazo: de por vida, 30 y 20 años.

Los estados de salud en los estudios con estos comparadores guardan relación con los estados de independencia (escala específica de enfermedad 0 a 2), dependencia (escala específica de enfermedad 3 a 5), recurrencia y muerte luego del episodio accidente vascular – cerebral isquémico (escala específica de enfermedad 6) ^{32,34,36,46-51} (Tabla 4).

Tabla 4. Estados de salud en referencias que proveen modelo de decisión.

Año	Autor principal	Estados de salud														
		ACV-I	TM + IV rt-PA	IV rt- PA	mRS0 Independencia (a dependencia moderada)	mRS1	mRS2	mRS3 Dependencia (dependencia alta a total)	mRS4	mRS5	Hemorragia Intracerebral sintomática	Sin sangrado	ACV-I recurrente	Sin cambios en mRS	Retorno a comienzo de fase aguda	Muerte mRS6
2015	Leppert, M.	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X		
2015	Ganesalingam, J.		X	X		X			X				X			
2016	Xie, X.		X	X		X			X							
2016	Lobotesis, K.		X	X	X	X	X	X	X	X				X		
2016	Kunz, W.	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X		
2017	Andrés-Nogales, F.		X	X	X	X	X	X	X	X			X	X		
2017	Steen Carlson, K.	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			
2017	Pan, Y.	X	X	X		X			X		X	X	X			
2018	Arora, N.		X	X	X	X	X	X	X	X			X			

Se excluye de la Tabla la referencia de Aronsson por no cumplir con modelo de decisión deseable.

TM: trombectomía mecánica.

IV-rtPA: trombólisis intravenosa con activador de plasminógeno tisular.

ACV-I: accidente vascular cerebral isquémico.

mRS: escala específica de enfermedad.

La evidencia clínica de la mayoría de los estudios económicos tributa desde el estudio SWIFT-PRIME (54,5%). Los comparadores que este analiza son trombectomía mecánica con stent retractor luego de trombólisis, versus escenarios de trombólisis sola. La medición de outcome o resultado primario se centró en la severidad de la discapacidad global a 90 días evaluada según escala específica de enfermedad.

Se encontraron 12 referencias que entregaban datos confiables para el parámetro de utilidad según criterios de estándares consolidados para el reporte de evaluaciones económicas, predominantemente medida a través del cuestionario europeo sobre calidad de vida EuroQol de cinco dimensiones (EQ-5D). El empleo de esta escala permite conocer la utilidad en salud expresada en una medida genérica que facilita su comparación. La utilización del cuestionario EQ-5D posibilita medir la calidad de vida relacionada a salud, ya que cada individuo valora su estado de salud describiendo dimensiones que guardan relación con movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor y ansiedad o depresión. La referencia que más se repite como fuente de utilidad fue la de Rivero-Arias, y colaboradores. 2010³⁹. Esta indica un algoritmo que traduce la escala específica de enfermedad a valores de utilidad medidos en escala EQ-5D en pacientes del estudio Oxford Vascular (OXVASC). Estos datos fueron sometidos a procesos de validación interna y externa (0,936 a -0,054 años de vida ajustados por calidad desde escala específica de enfermedad 0 a 5 respectivamente)³⁹ y adoptada por este equipo investigador.

En el caso base, el empleo de trombólisis seguida de trombectomía mecánica en Chile para el tratamiento del accidente vascular cerebral isquémico debido a obstrucción de grandes vasos, sería costo-útil a los supuestos y datos utilizados, relacionándose con menores costos en un horizonte de largo plazo, y con mayores beneficios en salud (+ 2,63 años de vida ajustados por calidad incremental y 1,19 años de vida incrementales). Los costos incrementales en este escenario corresponden a \$10 008 090 pesos. Se obtiene un beneficio monetario neto de \$37 289 874, a una razón incremental de costo utilidad de \$3 807 413 pesos por años de vida ajustados por calidad.

Si se analiza el beneficio monetario neto con un umbral sin ajustar (producto interno bruto per cápita, sin ajuste por paridad de compra), se mantiene su beneficio monetario neto positivo. Esto es, la realización de la trombectomía mecánica como una terapia adicional luego de la trombólisis implica un valor económico positivo desde la perspectiva del seguro público (\$19 850 762 pesos). Al asumir que solo los casos en escala específica de enfermedad 5 serían candidatos a cuidados de larga duración, y que los pacientes en los niveles de escala específica de enfermedad restantes solo recurren a controles anuales a tarifas del Fondo Nacional de Salud, se mantiene el costo utilidad de la trombólisis más trombectomía mecánica, a una razón incremental de costo utilidad de \$3 893 240 por año de vida ganado ajustado por calidad, y un beneficio monetario neto de \$37 064 272 pesos.

El primer escenario, donde se agrega el efecto del acceso a prestaciones de rehabilitación, permite estimar que el empleo de la trombólisis más trombectomía mecánica en el contexto chileno se mantiene costo-útil, con menores costos en un horizonte de largo plazo y mayores beneficios en salud (+ 2,54 años de vida ajustados por calidad incremental y 1,13 años de vida incrementales). Se obtiene

un beneficio monetario neto de \$35 670 319 pesos, a una razón incremental de costo utilidad de \$3 960 624 por cada año de vida ajustado por calidad.

En el segundo escenario que se ha evaluado, se incorpora la perspectiva societal. Esto implica que se recogen dimensiones de costos y beneficios que no solo son relevantes o importantes para el seguro de salud, sino que también para la sociedad. Se ha estimado un costo anual per cápita de \$3 600 000 pesos por concepto de gasto en días cama según antecedentes de experiencia local del Fondo Nacional de Salud, con el financiamiento de pacientes cuyo perfil de necesidad de cuidados de parte de terceros para actividades de la vida diaria es muy similar a los pacientes que sobreviven con secuelas y son calificados en escala específica de enfermedad 3, 4 y 5 (subgrupo dependiente de cuidados de terceros). El grupo desde el cual se obtienen estos datos es una población de adultos mayores con deterioro cognitivo, déficit funcional y altas tasas de uso de consumo de recursos y cuidados de la vida diaria. En este escenario, se ganan 2,54 años de vida ajustados por calidad y 1,13 años de vida descontados. La razón incremental de costo utilidad cae hasta \$951 911 por año de vida ajustados por calidad y el beneficio monetario neto supera el de los escenarios previos, con \$ 43 318 072 pesos, siendo el escenario donde existe mayor representación de los beneficios.

Si se aplica el costo de cuidados sanitarios de largo plazo en pacientes entre escala específica de enfermedad 2 a 5, consistente en atenciones médicas y profesionales, pañales, alimentación especial, entre otros, la razón incremental de costo utilidad cae hasta \$583.682 por año de vida ganado ajustado por calidad, y el beneficio monetario neto sube a \$44 254 062 pesos. Inclusive, de sensibilizar estos datos según gasto en cuidados de larga duración, cuidados de enfermería y larga estadía, homologando planes de cuidados con distribución de pacientes en escala específica de enfermedad (de 2 a 5) a 90 días para los ítems de cuidados sanitarios de largo plazo y días-cama incurridos; la razón incremental de costo utilidad se vuelve dominante. Además, el beneficio monetario neto se eleva al máximo con \$49 677 856 pesos. Es decir, se representa el escenario donde la terapia agrega mucho más valor desde la perspectiva societal.

Análisis de sensibilidad determinístico del caso base

Las variables que más impactan el beneficio monetario neto fueron las utilidades (beneficios en salud) medidas en años de vida ajustados por calidad en los estados de salud, la edad de inicio de la cohorte, el riesgo relativo de morir, los costos de trombectomía mecánica y costos de accidente vascular cerebral isquémico recurrente. Los factores más relevantes fueron la utilidad y la edad de la cohorte (estimada a partir de bases de información de grupos relacionados de diagnóstico), por cuanto esta última permite la captura de beneficios de largo plazo.

Para los costos de trombectomía mecánica se empleó para el límite inferior una caída del 30% del costo promedio ponderado para la muestra de datos de grupos relacionados de diagnóstico de 95 pacientes acumulados nacionales. Para el límite superior se adoptó el mayor costo directo estimado, presente en el prestador regional de alta complejidad. Con todas estas variables, el beneficio monetario neto permanece positivo, siendo su menor nivel el presente en la sensibilización por utilidades de los estados de salud, con un mínimo de \$13 640 892 pesos respecto de un beneficio monetario neto de \$37 289 874. Esto es, una variación del 63,41% a un umbral de 1

producto interno bruto per cápita ajustado, donde igualmente se mantiene su costo utilidad.

Los costos de trombectomía mecánica, a caídas del 30%, llevan el beneficio monetario neto hasta los \$40 390 841 pesos, mientras que

su ejecución a costos del prestador regional de alta complejidad llevaría el beneficio monetario neto a \$34 349 068 pesos. En este sentido, sería preciso trabajar por mejores casuísticas y volumen de atenciones que permitan mejorar el beneficio neto de las tecnologías sanitarias que se implementan en el país (Figura 2, Tabla 5).

Figura 2. Gráfico de tornado de análisis de sensibilidad determinístico.

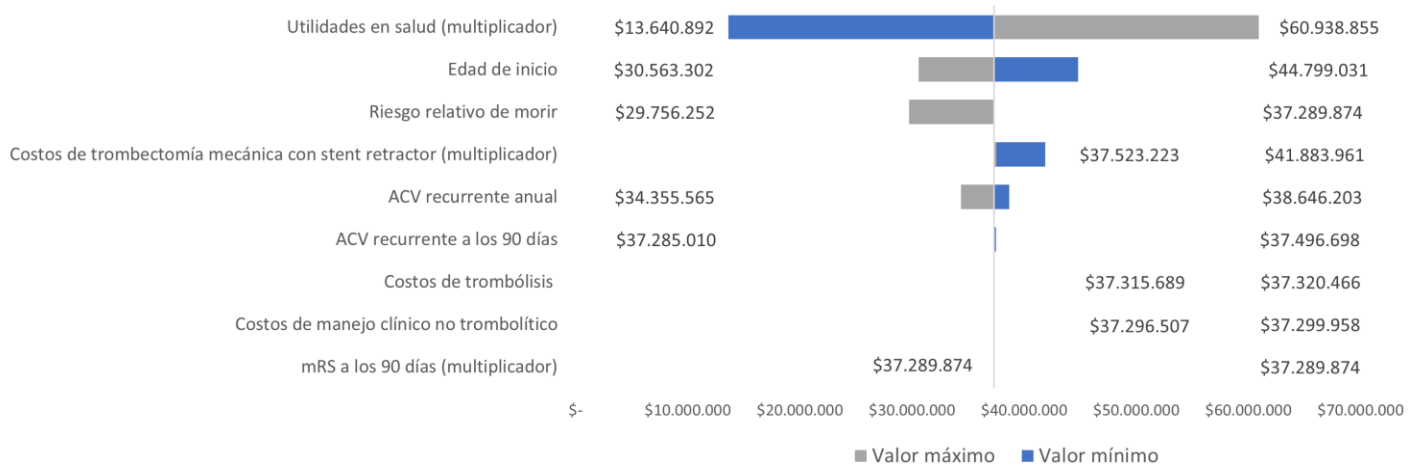


Tabla 5. Resultados de análisis de sensibilidad determinístico en BMN.

Parámetro	Caso base	Valor mínimo	BMN mínimo	Valor máximo	BMN máximo
Utilidades en salud (multiplicador)	1,0	0,5	\$13 640 892	1,5	\$60 938 855
Edad de inicio	61	55	\$44 799 031	66	\$30 563 302
Riesgo relativo de morir (multiplicador)	1,0	1,0	\$37 289 874	2,0	\$29 756 252
Costos de trombectomía mecánica con <i>stent</i> retractor	\$8 508 934	\$6 860 530	\$41 883 961	\$8 669 081	\$37 523 223
ACV recurrente anual	2,01%	0,5%	\$38 646 203	5,0%	\$34 355 565
ACV recurrente a los 90 días	4,91%	1,0%	\$37 496 698	5,0%	\$37 285 010
Costos de trombolisis	\$2 710 990	\$1 897 693	\$37 315 689	\$3 524 287	\$37 320 466
Costos de manejo clínico no trombolítico	\$1 058 980	\$741 286	\$37 299 958	\$1 376 674	\$37 296 507
mRS a los 90 días (multiplicador)	0,00	0,5	\$37 289 874	1,5	\$37 289 874

BMN: beneficio monetario neto.

ACV: accidente vascular cerebral.

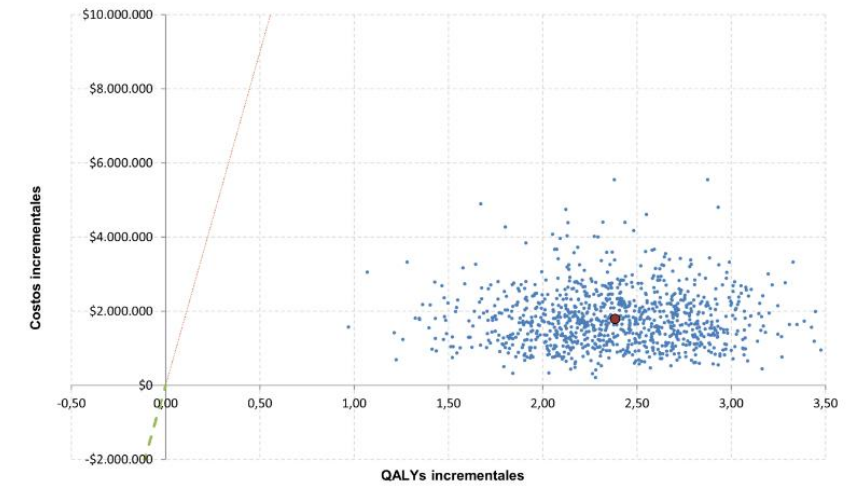
mRS: escala específica de enfermedad.

Análisis de sensibilidad probabilístico del caso base

Todos los puntos de la imagen representan un ejercicio de simulación y demuestran que el costo utilidad de la trombolisis más trombectomía mecánica, se encuentra bajo el umbral identificado para

Chile. Es decir, la trombectomía mecánica a continuación de la terapia trombolítica es una alternativa que agrega calidad de vida a los pacientes a costos aceptables para el tomador de decisión. Se probó si un umbral sin ajustar tendría variación. Sin embargo, todos los puntos se encuentran bajo el umbral (Figura 3).

Figura 3. Gráfico de dispersión tipo Scatterplot.



Línea roja: umbral de máxima voluntad de pago (*Willingness to Pay*, WTP en inglés equivalente a 1 producto interno bruto per cápita ajustado por paridad de compra).

Punto azul: resultado puntual de 1 de 1000 simulaciones con método de Montecarlo.

Punto rojo: razón incremental de costo utilidad promedio.

QALYs: años de vida ajustados por calidad.

Discusión

La evidencia internacional es concluyente respecto del costo utilidad de la trombectomía mecánica a continuación de trombólisis. Este estudio comprueba que, a las tarifas locales manejadas por el seguro público para el financiamiento de las atenciones en su red de prestadores, al igual que en el mundo, la trombectomía mecánica luego de trombólisis es costo útil en comparación con tratar a los pacientes solamente con trombólisis. La razón incremental de costo utilidad en esta evaluación se encuentra muy por debajo de 1 producto interno bruto per cápita ajustado, dando cuenta del valor económico de la adición de trombectomía mecánica con *stent* retractor luego de trombólisis.

El empleo de *stent* retractores en trombectomía mecánica con oclusión de grandes vasos después de trombólisis es costo efectivo en Reino Unido, Canadá y Francia^{34,47,52}. Lo mismo comprueba Lepert, M. y colaboradores, quienes afirman que la trombectomía mecánica sería costo efectiva en accidente vascular cerebral isquémico de circulación anterior y oclusión proximal en periodo de ventana terapéutica de seis horas, además de la terapia médica estándar⁴⁶.

En China, la trombectomía mecánica para el accidente vascular cerebral isquémico causado por oclusión de la circulación anterior proximal en seis horas también resultó costo efectiva⁵⁰. En contraste, los resultados de Kunz, W. y colaboradores, son más conservadores, indicando que la trombectomía mecánica más trombólisis es costo efectivo en la mayoría de los subgrupos. Sin embargo, en pacientes con *Alberta Stroke Programme Early CT Score* (ASPECTS) inferior o igual a 5 o con oclusiones en porción M2, la relación de costo efectividad permanecería incierta según los datos actuales³⁶. Una de las limitaciones de este estudio, queda dada por las restricciones de los parámetros para el entorno local para cuantificar el costo utilidad en más categorías según porción del lecho cerebral afectado, o para aplicar el empleo de otras escalas médicas, no pudiéndose sensibilizar estos hallazgos basados en tales criterios.

Varios estudios, incluidas revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas, demuestran que la trombectomía mecánica es dominante. Ello implica que es superior en beneficios de calidad de vida y ahorros para los sistemas de salud, por sobre otras combinaciones de terapias^{53,54}. Aronsson M. y colaboradores indican que la trombectomía mecánica con la adición de tratamiento endovascular a la atención estándar resulta en beneficios clínicos sustanciales a bajos costos. Los resultados fueron consistentes independientemente del ensayo clínico del que se extrajeron los datos (ESCAPE, EXTEND-IA, MR CLEAN, REVASCAT y SWIFT PRIME)³⁵. Lo mismo ocurre en Lobotesis, K. y colaboradores, donde la trombectomía mecánica combinada con *stent* retractor y trombólisis es un tratamiento costo efectivo para el accidente vascular cerebral isquémico agudo comparado con trombólisis sola, llevando a un ahorro general de £33 190 libras esterlina por paciente y un beneficio neto de £79 402 libras³². Los hallazgos en España y Estados Unidos señalan que la trombectomía mecánica más trombólisis también fue dominante^{48,38}, asociándose con ganancias sustanciales en años de vida ajustados por calidad (6,79 versus 5,05), y con ahorros de USD \$23 203 dólares americanos por paciente, siendo económicamente dominante cuando se comparó con trombólisis sola en el 90% de las repeticiones del ejercicio de simulación probabilística³⁸.

En Australia la trombectomía mecánica ha destacado por representar beneficios clínicos que se traducen en beneficios de costos en el corto y largo plazo a una razón incremental de costo efectividad de USD \$12 880 dólares americanos⁵¹. Un estudio sueco destaca aparte de la dominancia de la trombectomía mecánica como alternativa superior en beneficios y ahorros, los ahorros sustanciales en servicios sociales de hasta cuatro veces el aumento en los costos de atención de la salud⁵⁵. Justamente, en sintonía con los hallazgos de este estudio local, cuando se incluyen en la perspectiva aquellos costos que las familias o cuidadores deben afrontar en materia de atenciones de la vida diaria derivada de la dependencia de terceros generada por el episodio, el acceso a trombectomía mecánica demuestra su mayor

valor económico. En otras palabras, produce la mejor relación de costo utilidad puesto que permite recoger una dimensión de costos indirectos e impacto social de la enfermedad.

Limitaciones y fortalezas del estudio

Una limitación adicional de este estudio guarda relación con el empleo de una cohorte que no se basa en datos de poblaciones locales, dada la ausencia de registros poblacionales para esta patología. Sin embargo, sí se le han aplicado variables conocidas a la cohorte de trabajo para revestir los hallazgos de coherencia externa, como por ejemplo ajuste por edad de la cohorte. De la misma manera, este aspecto se controló con el uso de parámetros de efectividad del ensayo SWIFT-PRIME, y por la vía de sensibilizar los hallazgos determinística y probabilísticamente, de forma de valorar el efecto de cambios en los valores de las variables empleadas en los resultados finales de beneficio monetario neto y razón incremental de costo utilidad.

En contraste, una de las fortalezas del estudio, a diferencia de algunos reportes internacionales, es el empleo de los grupos relacionados de diagnóstico para disminuir la incertidumbre en la variable de costos de trombólisis y trombectomía. La ventaja de adoptar en este estudio la información del sistema de grupos relacionados de diagnóstico, es brindar representatividad de las nuevas formas de reembolso y asignación de recursos que el sistema de salud público está adoptando a raíz de las innovaciones del seguro Fondo Nacional de Salud. Justamente, el cálculo de los investigadores es consistente con el valor de transferencia fijado por el seguro público de \$8 891 870 pesos (diferencia de 4,3%) conocido posterior a la realización de estas estimaciones. Es decir, la estimación lograda se considera altamente consistente.

Por otro lado, igualmente el estudio incorpora la perspectiva societal en el segundo escenario por la vía de representar costos de cuidados de largo plazo para el segundo escenario (mayormente a cargo de las familias o redes de apoyo), ante la falta de respuesta efectiva del aparato sanitario para la cobertura y abordaje de cuidados domiciliarios en casos de discapacidad asociada a eventos isquémicos. Este estudio deja abierta la posibilidad de incorporar a futuro los efectos en pérdidas de productividad derivadas del aún escaso acceso a trombectomía, si se le compara contra la potencial demanda.

Solo en datos obtenidos por Ley de Transparencia para el año 2018, se reportaba que el seguro público Fondo Nacional de Salud financiaba un total de 773 trombólisis para infarto cerebral en todo el país, al alero del programa de prestaciones valoradas. Esta cifra debe ser analizada con cautela, asumiendo que puede haber un eventual subregistro de procedimientos financiados, y que existan otras trombólisis financiadas a cargo de los presupuestos propios de los prestadores. Sin embargo, también debe ser analizada considerando la tasa de incidencia de primer accidente vascular cerebral ajustado por todas las edades de 140,1 por cada 100 000 habitantes en Chile (intervalo de confianza de 95%; 124,0 a 156,2)⁸. Esta estimación da cuenta de aproximadamente 26 000 casos anuales. Asumiendo una participación del seguro público en la cobertura de los beneficiarios de 74,4% según boletín del Fondo Nacional de Salud de acceso público, y a coberturas ideales del 100% de la prestación en análisis; se esperaría que el sector público hubiera ejecutado casi 22 000 atenciones anuales.

Si se aplican las proporciones estimadas de distribución entre accidente vascular cerebral isquémico, con obstrucción de grandes vasos

para la cartera de pacientes beneficiarios del Fondo Nacional de Salud, se esperaría que un número cercano a los cinco mil pacientes beneficiarios del seguro hubieran evaluados para la elegibilidad de las terapias. Más aún, en el entendido que una parte de los pacientes en Chile accede a trombectomía mecánica tras trombólisis, y con la cifra de trombólisis reembolsadas que reporta el seguro, existen antecedentes para aseverar que la cifra de acceso a trombectomía mecánica se mantiene baja en contraste con la necesidad de la población beneficiaria, pese a su perfil de costo utilidad.

Por otro lado, el estudio no modela el efecto de la curva de aprendizaje del operador en la implantación de dispositivos médicos. Lo anterior, haría pensar que los costos obtenidos de grupos relacionados de diagnóstico representarían de forma más fehaciente los costos de operadores experimentados. Mientras que, en otros establecimientos nuevos en el procedimiento, sería apropiado modelar el costo de la trombectomía mecánica a tarifas más altas hasta la normalización de la curva esperada.

Este estudio pudo determinar que en los prestadores locales que actualmente tratan el accidente vascular cerebral isquémico con oclusión de grandes vasos con trombectomía mecánica, habría una relación entre trombólisis y posterior trombectomía mecánica de 0,36. Sin embargo, en la realidad británica se reporta una relación de 0,9⁵⁶. Estas proporciones y efectos en brechas de demandas y gasto se esperan capturar en un estudio de impacto presupuestario en desarrollo.

Con intención de ofrecer un diseño pragmático, en esta oportunidad no se ha considerado que el puntaje de la escala específica de enfermedad pudiera afectarse por comorbilidades o por la edad, sino que se despeja el efecto del accidente vascular cerebral isquémico en este indicador específico de enfermedad. De ocurrir este efecto, sería homogéneo en los brazos comparadores. Por otro lado, no se ha modelado el efecto de paciente fuera de ventana terapéutica. Sin embargo, evidencia reciente indica que incluso una trombectomía mecánica realizada dentro de 24 horas desde el inicio de los síntomas, se mantiene costo-efectiva como alternativa⁵⁷.

Conclusiones

El caso base escenario indica que la trombectomía mecánica en el contexto chileno sería costo útil, implicando menores costos para el seguro público en un horizonte de largo plazo y permitiendo gozar de mayores beneficios en salud (+ 2,63 años de vida ajustados por calidad incremental y 1,19 años de vida incrementales). Los análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, que buscaron probar la solidez del modelo, lograron respaldar el costo utilidad de la combinación de terapias. La adición de la trombectomía mecánica a la trombólisis en pacientes con accidente vascular cerebral de tipo isquémico debido a obstrucción de grandes vasos, es una alternativa que agrega calidad de vida a costos aceptables para el seguro.

El primer escenario de estudio, donde además del efecto de un accidente vascular cerebral isquémico recurrente se considera el efecto en el beneficio monetario neto y razón incremental de costo utilidad que viene de la mano con el acceso a rehabilitación, logró estimar que el empleo de la trombectomía mecánica en el contexto chileno se mantiene costo útil, relacionándose con menores costos en un horizonte de largo plazo y mayores beneficios en salud (+ 2,54 años de vida ajustados por calidad incremental y 1,13 años de vida incrementales).

Al incorporar el gasto esperado de las familias en cuidados de larga duración para usuarios en la escala específica de enfermedad 4 y 5, estimado a partir de información de licitaciones previas del Fondo Nacional de Salud con la adopción de la tromboectomía mecánica; se ganan 2,54 años de vida ajustados por calidad y 1,13 años de vida. Por su parte, la razón incremental de costo utilidad cae hasta \$951 911 pesos chilenos por año de vida ajustado por calidad y el beneficio monetario neto supera el de los escenarios previos, con \$43 318 072 pesos. Este escenario es el que reporta mayor representación de los beneficios. Si se aplica solamente el costo de cuidados sanitarios de largo plazo en pacientes entre escala específica de enfermedad 2 y 5 (usuarios dependientes de terceros con menor a mayor intensidad), la razón incremental de costo utilidad cae aún más, hasta \$583 682 pesos por año de vida ajustado por calidad y el beneficio monetario neto sube a \$44 254 062 pesos. Es decir, el perfil de sus beneficios y ahorros mejora aún más.

Todos los resultados aquí presentados son consistentes con los hallazgos de estudios de similar naturaleza en el ámbito internacional, y permiten respaldar el costo utilidad de la terapia incorporada al arsenal terapéutico del Fondo Nacional de Salud basado en el acceso a dispositivos médicos de alto costo.

Notas

Roles de autoría

RL, DP: conceptualización de estudio, formulación y seguimiento de la evolución del logro de objetivos de investigación, desarrollo de la metodología, manejo de software para la estimación de estadígrafos, análisis formal mediante técnicas estadísticas, matemáticas y computacionales, investigación, manejo de herramientas analíticas, producción de metadatos, redacción de manuscrito, revisión y edición de manuscrito, visualización de data, supervisión del proyecto de investigación, y administración. RL participó adicionalmente de la adquisición del aporte financiero para la realización de la investigación. KHS: recolección de evidencia, producción de metadata, revisión y edición de manuscrito y visualización de data. JV: creación original del modelo.

Conflictos de intereses

Estudio patrocinado por Medtronic bajo cláusulas éticas y de independencia de los investigadores. Los investigadores RL, DP y KH recibieron honorarios por su participación como investigador principal e investigadores participantes del estudio respectivamente. Los investigadores declaran su completa independencia para el proceso de investigación y son enteramente responsables de los métodos, resultados, conceptos y conclusiones presentes en el manuscrito. JV participó únicamente como facilitador del modelo provisto por Medtronic. Como medida de respaldo de los conflictos de intereses, los autores ponen a disposición de quien lo solicite formularios de declaración de conflicto de interés.

Financiamiento

El presente trabajo de investigación fue financiado por la empresa Medtronic. La empresa no tuvo influencia en el análisis o interpretación de los datos.

Consideraciones éticas

Dados los atributos del estudio, no se requirió de comité de ética.

Referencias

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89. | CrossRef | PubMed |
2. Bogousslavsky J, Liu M, Moncayo J, Norrving B, Tsiskaridze A, Yamaguchi T et al. Neurological disorders, a public health approach. 3.9 Stroke. In Aarli J, Dua T, Janca A, Muscetta A, editors, *Neurological Disorders. Public Health Challenges*. World Health Organization. 2006. p. 151-163. | Link |
3. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):162-70. | CrossRef | PubMed |
4. Organización Mundial de la Salud. Manual de la OMS para la vigilancia paso a paso de la OMS: estrategia paso a paso de la OMS para la vigilancia de accidentes cerebrovasculares. Ginebra: OMS 2005. [On line] | Link |
5. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Chile - Institute for Health Metrics and Evaluation. 2019;:1. [On line] | Link |
6. Ministerio de Salud. Guía Clínica Accidente Cerebro Vascular Isquémico, en personas de 15 años y más. 2013;:130. [On line] | Link |
7. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados. 2017.[On line] | Link |
8. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet*. 2005 Jun 25-Jul 1;365(9478):2206-15. | CrossRef | PubMed |
9. Beume LA, Hieber M, Kaller CP, Nitschke K, Bardutzky J, Urbach H, et al. Large Vessel Occlusion in Acute Stroke. *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2323-2329. | CrossRef | PubMed |
10. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery*. 2019 Jul 1;85(suppl_1):S4-S8. | CrossRef | PubMed |
11. Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic Strokes Due to Large-Vessel Occlusions Contribute Disproportionately to Stroke-Related Dependence and Death: A Review. *Front Neurol*. 2017 Nov 30;8:651. | CrossRef | PubMed |
12. MINSALUD, COLCIENCIAS, Colombia UN de. Guía de práctica clínica de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del episodio agudo del ataque cerebrovascular isquémico en población mayor de 18 años. Bogotá: : Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias 2015. | Link |
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. | CrossRef | PubMed |
14. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7. | CrossRef | PubMed |
15. Chiumente M, Gianino MM, Minniti D, Mattei TJ, Spass B, Kamal KM, et al. Burden of stroke in Italy: an economic model highlights savings arising from reduced disability following thrombolysis. *Int J Stroke*. 2015 Aug;10(6):849-55. | CrossRef | PubMed |
16. Angerova Y, Marsalek P, Chmelova I, Gueye T, Uherek S, Briza J, et al. Cost and cost-effectiveness of early inpatient rehabilitation after stroke varies with initial disability: the Czech Republic perspective. *Int J Rehabil Res*. 2020 Dec;43(4):376-382. | CrossRef | PubMed |
17. Sweid A, Hammoud B, Ramesh S, Wong D, Alexander TD, Weinberg JH, et al. Acute ischaemic stroke interventions: large vessel occlusion and beyond. *Stroke Vasc Neurol*. 2019 Nov 28;5(1):80-85. | CrossRef | PubMed |
18. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95. | CrossRef | PubMed |

19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. | CrossRef | PubMed |
20. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2296-306. | CrossRef | PubMed |
21. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30. | CrossRef | PubMed |
22. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18. | CrossRef | PubMed |
23. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11-20. | CrossRef | PubMed |
24. Raychev R, Saver JL. Mechanical thrombectomy devices for treatment of stroke. *Neurol Clin Pract*. 2012 Sep;2(3):231-235. | CrossRef | PubMed |
25. Lenz Alcayaga R, Paredes D, Hernández K, et al. PMD22 BUDGET IMPACT ANALYSIS OF THE INCORPORATION OF MECHANICAL THROMBECTOMY WITH STENT RETRIEVERS AFTER THROMBOLYSIS IN ISCHEMIC-STROKE WITH LARGE VESSEL OCCLUSION IN THE CHILEAN PUBLIC SECTOR. *Value Heal* 2020;23:S192. | CrossRef |
26. Saber H, Rajah GB, Kherallah RY, Jadhav AP, Narayanan S. Comparison of the efficacy and safety of thrombectomy devices in acute stroke : a network meta-analysis of randomized trials. *J Neurointerv Surg*. 2018 Aug;10(8):729-734. | CrossRef | PubMed |
27. The National Institute for Health and Care Excellence. Mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Reino Unido: 2018. | Link |
28. The Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2015 edition. The Joanna Briggs Institute 2015. | Link |
29. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health*. 2013 Mar-Apr;16(2):e1-5. | CrossRef | PubMed |
30. FONASA. Oficio Ordinario 1K N°14450/2019 PPV no GES de "Trombólisis de urgencia infarto cerebral" (código maestro 2505456). 2019.
31. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1091-6. | CrossRef | PubMed |
32. Lobotesis K, Veltkamp R, Carpenter IH, Claxton LM, Saver JL, Hodgson R. Cost-effectiveness of stent-retriever thrombectomy in combination with IV t-PA compared with IV t-PA alone for acute ischemic stroke in the UK. *J Med Econ*. 2016 Aug;19(8):785-94. | CrossRef | PubMed |
33. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604-7. | CrossRef | PubMed |
34. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis K. Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015 Sep;46(9):2591-8. | CrossRef | PubMed |
35. Aronsson M, Persson J, Blomstrand C, Wester P, Levin LÅ. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 2016 Mar 15;86(11):1053-9. | CrossRef | PubMed |
36. Kunz WG, Hunink MG, Sommer WH, Beyer SE, Meinel FG, Dorn F, et al. Cost-Effectiveness of Endovascular Stroke Therapy: A Patient Subgroup Analysis From a US Healthcare Perspective. *Stroke*. 2016 Nov;47(11):2797-2804. | CrossRef | PubMed |
37. de Andrés-Nogales F, Álvarez M, de Miquel MA, Segura T, Gil A, Cardona P, et al. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy using stent retriever after intravenous tissue plasminogen activator compared with intravenous tissue plasminogen activator alone in the treatment of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion in Spain. *Eur Stroke J*. 2017 Sep;2(3):272-284. | CrossRef | PubMed |
38. Shireman TI, Wang K, Saver JL, Goyal M, Bonafé A, Diener HC, et al. Cost-Effectiveness of Solitaire Stent Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Results From the SWIFT-PRIME Trial (Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2017 Feb;48(2):379-387. | CrossRef | PubMed |
39. Rivero-Arias O, Ouellet M, Gray A, Wolstenholme J, Rothwell PM, Luengo-Fernandez R. Mapping the modified Rankin scale (mRS) measurement into the generic EuroQol (EQ-5D) health outcome. *Med Decis Making*. 2010 May-Jun;30(3):341-54. | CrossRef | PubMed |
40. Slot KB, Berge E, Sandercock P, Lewis SC, Dorman P, Dennis M. Causes of death by level of dependency at 6 months after ischemic stroke in 3 large cohorts. *Stroke*. 2009 May;40(5):1585-9. | CrossRef | PubMed |
41. Wang YL, Pan YS, Zhao XQ, Wang D, Johnston SC, Liu LP, et al. Recurrent stroke was associated with poor quality of life in patients with transient ischemic attack or minor stroke: finding from the CHANCE trial. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Dec;20(12):1029-35. | CrossRef | PubMed |
42. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011 May;42(5):1489-94. | CrossRef | PubMed |
43. Lenz-Alcayaga R. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. *Rev Med Chil* 2010;138:88-92. | CrossRef |
44. Ministerio de Salud. Guía Metodológica para la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud en Chile. Departamento de Economía de la Salud. Subsecretaría de Salud Pública. Santiago, Chile.: 2013. [Online] | Link |
45. Paredes-Fernández D, Lenz-Alcayaga R, Hernández-Sánchez K, Quiroz-Carreño J. Caracterización y análisis de los elementos básicos de los mecanismos de pago en salud y tipologías más frecuentes [Characterization and analysis of the basic elements of health payment mechanisms and their most frequent types]. *Medwave*. 2020 Oct 1;20(9):e8041. Spanish. | CrossRef | PubMed |
46. Leppert MH, Campbell JD, Simpson JR, Burke JF. Cost-Effectiveness of Intra-Arterial Treatment as an Adjunct to Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):1870-6. | CrossRef | PubMed |
47. Xie X, Lambrinos A, Chan B, Dhalla IA, Krings T, Casaubon LK, et al. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a cost-utility analysis. *CMAJ Open*. 2016 Jun 16;4(2):E316-25. | CrossRef | PubMed |
48. de Andrés-Nogales F, Álvarez M, de Miquel MÁ, Segura T, Gil A, Cardona P, et al. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy using stent retriever after intravenous tissue plasminogen activator compared with intravenous tissue plasminogen activator alone in the treatment of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion in Spain. *Eur Stroke J*. 2017 Sep;2(3):272-284. | CrossRef | PubMed |
49. Steen Carlsson K, Andsberg G, Petersson J, Norrving B. Long-term cost-effectiveness of thrombectomy for acute ischaemic stroke in real life: An analysis based on data from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Int J Stroke*. 2017 Oct;12(8):802-814. | CrossRef | PubMed |

50. Pan Y, Cai X, Huo X, Zhao X, Liu L, Wang Y, Miao Z, Wang Y. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy within 6 hours of acute ischaemic stroke in China. *BMJ Open*. 2018 Feb 22;8(2):e018951. | CrossRef | PubMed |
51. Arora N, Makino K, Tilden D, Lobotesis K, Mitchell P, Gillespie J. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: an Australian payer perspective. *J Med Econ*. 2018 Aug;21(8):799-809. | CrossRef | PubMed |
52. Achit H, Soudant M, Hosseini K, Bannay A, Epstein J, Bracard S, et al. Cost-Effectiveness of Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke: The THRACE Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2017 Oct;48(10):2843-2847. | CrossRef | PubMed |
53. Boudour S, Barral M, Gory B, Giroudon C, Aulagner G, Schott AM, et al. A systematic review of economic evaluations on stent-retriever thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2018 Jul;265(7):1511-1520. | CrossRef | PubMed |
54. Teljeur C, Harrington P, Glynn RW, Ryan M. Acute ischaemic stroke: a systematic review of the cost-effectiveness of emergency endovascular therapy using mechanical thrombectomy. *Ir J Med Sci*. 2019 Aug;188(3):751-759. | CrossRef | PubMed |
55. Donald A. Dictionary of Health Economics. *BMJ Br Med J* 1999;319:1506.
56. McMeekin P, White P, James MA, Price CI, Flynn D, Ford GA. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur Stroke J*. 2017 Dec;2(4):319-326. | CrossRef | PubMed |
57. Pizzo E, Dumba M, Lobotesis K. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy between 6 and 24 hours in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2020 Jan;15(1):75-84. | CrossRef | PubMed |

Correspondencia a

Fernández Concha #700, Las Condes
Santiago, Chile



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.