



Análisis de coste-efectividad en el tratamiento de la estenosis carotídea

Vicente S¹, Carrasco P², Pérez E³, Rodríguez G³, Flores A², Orgaz A²

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Hospital Virgen de la Salud. Toledo

³Hospital Fundación de Alcorcón. Alcorcón. Madrid

e-mail: sandravj1984@gmail.com



Sandra Vicente Jiménez.

Resumen

Objetivo: estudio de coste-efectividad de la endarterectomía carotídea (CEA) frente al *stent* transfemoral (TFS) y el *stent* transcervical (TCS) a corto y largo plazo en pacientes sintomáticos (infarto cerebral los 6 meses previos a la cirugía) y asintomáticos.

Métodos: se incluyeron todos los pacientes consecutivos con estenosis carotídea sintomática o asintomática que se consideraron adecuados para CAS (TCS o TFS) o CEA entre enero de 2003 y diciembre de 2014. Los datos económicos se obtuvieron del departamento de servicios financieros en base al grupo relacionado por diagnóstico (GRD). El uso de recursos se registró para cada procedimiento y el coste unitario para cada paciente. Los costes se normalizaron a dólares y euros en mayo de 2015. Se estimaron los años de vida ajustados por calidad (QALY) y los coeficientes de coste-efectividad incremental (ICER) desde el procedimiento hasta diciembre de 2014. El nivel de significación fue del 5%.

Resultados: 349 pacientes fueron incluidos en este estudio: 61 CEA (17,5%), 159 TFS (45,5%) y 129 TCS (37%). 220 pacientes (63%) sintomáticos y 129 (37%) asintomáticos. Los factores de riesgo fueron homogéneos.

La mediana de los costes de procedimiento y de los costes totales (costes de procedimiento y del seguimiento a 12 años) fue menor en CEA (5499,75 €/5884,73 \$ y 5595,15 € /5986,81 \$ respectivamente) frente al TCS (6111,41 €/6539 \$ y 6222,14 € /6657,69 \$) frente al TFS (6202,81 €/6637 \$ y 6298,21 €). Los QALY en pacientes sintomáticos fueron mejores en TCS (7,34 frente a 7,01 TFS y CEA 6,03), y en pacientes asintomáticos los QALY fueron mejor con CEA (9,56 frente a TFS 8,96 y TCS 8,63). Las relaciones coste-efectividad de los sintomáticos fueron mejores en el TCS (803,1 €/QALY, 859,3 \$/QALY) y en asintomáticos fue en CEA (654,5 €/QALY, 700,3 \$/QALY).

Conclusiones: TCS/TFS presenta resultados clínicos iguales a la CEA. Las relaciones coste-efectividad para los pacientes sintomáticos fueron mejores en TCS, la CEA mostró los mejores resultados en pacientes asintomáticos.

Objetivos del proyecto o experiencia

Los accidentes cerebrovasculares son actualmente la tercera causa de mortalidad en EE. UU.^{1,2} y están asociados con elevados costes de atención médica y reducciones en la esperanza de vida y la calidad de vida^{3,4}.

El *stenting* carotídeo transfemoral (TFS) y transcervical (TCS) han surgido como un abordaje innovador y menos invasivo⁵. Además, en este período de tiempo se ha prestado cada vez más atención a la rentabilidad de los procedimientos⁶⁻⁸. El concepto de umbral de rentabilidad se introdujo por primera vez en los años setenta⁹. Este umbral se refiere al nivel de costes y efectos de una intervención para permitir su introducción en un sistema de salud^{10,11}.

Nuestro objetivo en este estudio fue reportar una experiencia de un solo centro utilizando los costes de datos individuales para comparar la rentabilidad de la endarterectomía carotídea (CEA) frente al *stent* transfemoral y transcervical a largo plazo.

Método

Población de pacientes

Entre enero de 2003 y diciembre de 2014, 349 pacientes con estenosis carotídea sintomática o asintomática, clínica y anatómicamente adecuados para TFS, TCS o CEA, se incluyeron en el estudio.

La decisión de realizar un tipo u otro de procedimiento se realizó según preferencia del paciente y la evaluación del cirujano vascular. Los criterios de inclusión fueron: estenosis de la arteria carótida interna > 75% mediante ecografía dúplex (criterios NASCET). Se excluyeron los pacientes hospitalizados en otros servicios (para tener GRD homogéneos). No se identificaron conflictos de interés por ningún cirujano.

Los pacientes firmaron un consentimiento informado. El estudio se realizó de acuerdo con las normas del hospital para la investigación en humanos.

Evaluación de costes

Los datos de costes resultantes reflejan la utilización de recursos individuales por el paciente y por departamento por ingreso hospitalario.

Tabla 1. Valores adjudicados para las ratios de coste utilidad

Utilidad	No eventos adversos	MI	Stroke minor	Stroke mayor
Asintomáticos				
Sin secuelas	1	0,744	0,4	0,25
Con secuelas	0,718	0,534	0,287	0,180
Sintomáticos				
Sin secuelas	0,815	0,606	0,326	0,204
Con secuelas	0,718	0,534	0,287	0,180

Las hospitalizaciones posteriores asociadas con infarto agudo de miocardio (IAM), ataque isquémico transitorio (AIT), ictus y muerte se correlacionaron con un GRD y se incluyeron en los costes de seguimiento, así como las pruebas realizadas durante el seguimiento (coste total).

La eficacia de cada tratamiento se midió en años de vida (LY) y QALY (años ajustados a calidad de vida). Los QALY se ajustaron como se resume en la **Tabla 1**.

El análisis de coste-efectividad pueden ser: relación coste-efectividad incremental (ICER) y la relación coste-utilidad incremental (ICUR), que son la proporción del cambio en los costes de una intervención frente a LY y QALYs respectivamente.

Análisis estadístico

El análisis de los datos fue por intención de tratar. Se compararon las características de los pacientes en TFS, TCS y CEA utilizando las pruebas χ^2 y exacto de Fisher (cuando fue apropiado) para variables categóricas y el análisis de varianza o prueba de Kruskal Wallis para variables cuantitativas. El nivel de significación se estableció en el 5%.

Resultados obtenidos

Costes de hospitalización y costes totales

De los 349 pacientes, la mediana de coste por procedimiento fue: CEA 5499,7 €, TCS 6111,4 € y TFS 6202,8 €, sin diferencias significativas (KW p = 0,07) (**Figura 1**). La mediana del coste total fue: CEA 5595,1 €, TCS 6222,1 € y TFS 6298,2 €, sin diferencias significativas (KW p = 0,084) (**Figura 2**).

Los años de vida ganados (LY) fueron mayores para TCS: 9,04. Los años de vida ajustados a la calidad de vida ganada (QALY) durante 12 años de seguimiento fueron mayores en TCS: 8,56.

Las relaciones coste-efectividad para LY son mejores en CEA: 636,6 €/LY. La relación de coste por año de vida ajustado a la calidad (coste/QALY) fue mejor en la CEA 693,6 €/QALY (**Tabla 2**).

Figura 1. Coste del procedimiento

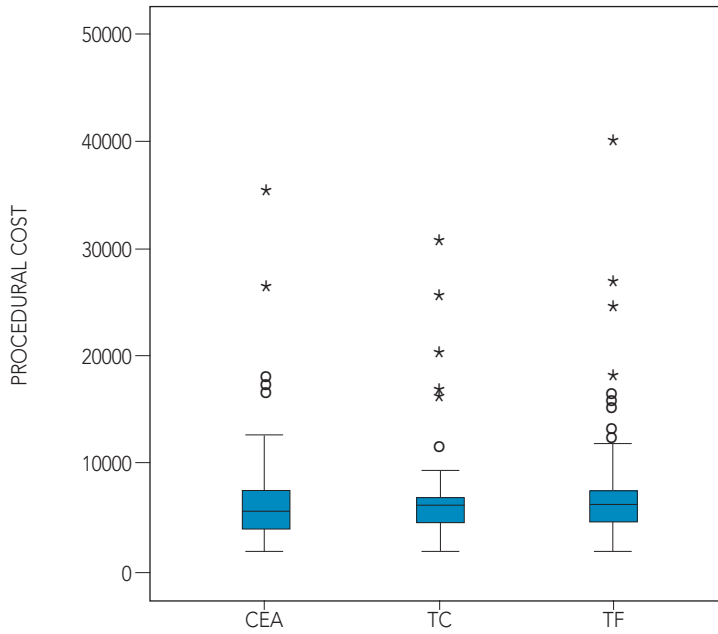


Figura 2. Coste total

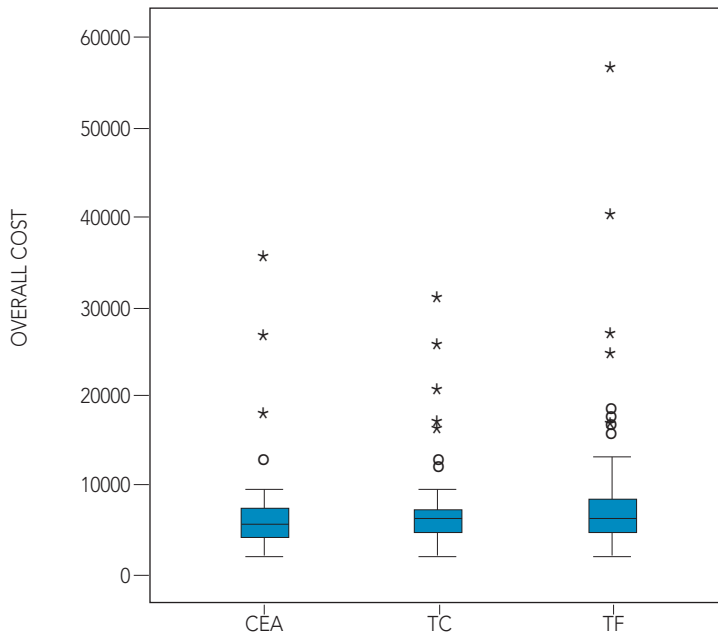


Tabla 2. Análisis de coste-efectividad según las intervenciones

Medianas	CEA	Stent transfemoral	Stent transcervical
Número	61	159	129
Coste del procedimiento	5499,75 € (5884,73 \$)	6202,81 € (6637 \$)	6111,41 € (6539,21 \$)
Doppler + pruebas complementarias	115,20 € (123,26 \$)	117,45 € (125,67 \$)	140,85 € (150,71 \$)
Costes de las complicaciones	-	11,024,27 € (11795,97 \$)	5930,65 € (6345,8 \$)
Costes totales	5595,15 € (5986,81 \$)	6298,21 € (6738,86 \$)	6222,14 € (6657,69 \$)
LY	8,79	8,88	9,04
QALY	8,07	8,41	8,56
Ratio coste-efectividad (coste/LY)	636,69 € (681,26 \$)	709,57 € (759,24 \$)	688,63 € (736,83 \$)
Ratio coste utilidad (coste/QALY)	693,63 € (742,18 \$)	748,88 € (801,30 \$)	726,54 € (777,4 \$)
ICER (coste/efectividad)	Reference	7968,16	2531,26
ICER (coste-efectividad)	-	Reference	-477,06
CUR (coste/utilidad)	-	Reference	-8,88
CUR (coste-utilidad)	Reference	2045,91	1260,15

El ICER estimado para CEA frente a TFS fue de 7968,1€/QALY por año (más económico el CEA). El ICER en TFS y TCS fue de 477 €/QALY por año (más económico el TCS). La ICER para CEA frente a TCS fue 2531,2 €/QALY por año (más económico el CEA) (Tabla 2).

La ratio de coste-utilidad (ICUR) mostró menos diferencias, pero en la misma dirección.

Si se analiza el coste efectividad de los pacientes sintomáticos por técnica (Tabla 3): el menor coste fue del TCS (5407 €), 795,7 € más que TFS, y la CEA más cara, en 92,6 €. El coste total fue menor en CEA (5571 €); 777 € menor que el TFS y 349,8 € más económico que el TCS.

LY y QALY fueron superiores en TCS en sintomáticos (9,21 LY y 7,34 QALY) (Tabla 3). La relación coste-efectividad fue mejor en TCS, con una relación coste-efectividad de 640,4 € y un ICUR de 803 €. En comparación con el CEA, el uso de TFS resultó en un ICER de 694,5 €/año y TCS de 200,6 €/año. El ICER de TFS sobre TCS fue de 884,2€/año ahorrado.

En los asintomáticos, la más económica fue la CEA: 6091,6 €; 19,8 € más caro el TFS y 111,2 € más caro el TCS (mismas diferencias en el coste total). LY (10,02) y QALY (9,56) son mejores en la CEA. La relación coste-efectividad es mejor en la CEA. El ICER, si tomamos el TCS como referencia y realizamos CEA, muestra que

Tabla 3. Análisis de coste-efectividad en base a los pacientes sintomáticos y asintomáticos y las técnicas quirúrgicas utilizadas

Medianas	Sintomáticos			Asintomáticos		
	CEA	TF stent	TC stent	CEA	TF stent	TC stent
N	40	106	74	21	53	55
Coste Procedimiento € (\$)	5499,8 (5884,7 \$)	6202,8 (6637)	5407,04 (5785,53 \$)	6091,6 (6518 \$)	6111,4 (6539 \$)	6202,8 (6637 \$)
Coste Doppler+ Pruebas complementarias	108,6 (116,2 \$)	116,4 (124,6 \$)	130,5 (139,6 \$)	168,5 (180,2 \$)	130,5 (139,6 \$)	154,9 (165,8 \$)
Coste Complicaciones € (\$)	-	-	5930,65 (6345,8 \$)	-	11024,3 (11795,97 \$)	5778 (6182,5 \$)
Coste total € (\$)	5571 (5961 \$)	6348,9 (6792,4 \$)	5898 (6310,8 \$)	6254,5 (6692,3 \$)	6283,8 (6722,8 \$)	6396,6 (6844,4 \$)
LY	7,57	8,70	9,21	10,02	9,09	8,63
QALY	6,03	7,01	7,34	9,56	8,96	8,63
Ratio Coste efectividad (€/LY) [\$ /LY]	734,96 [786,4]	729,76 [780,84]	640,39 [685,2]	624,20 [667,9]	691,28 [739,7]	741,20 [793,1]
Ratio Coste Utilidad (€/QALY) [\$ /QALY]	924,1 [988,8]	905,7 [969,14]	803,1 [859,3]	654,5 [700,3]	700,9 [749,9]	741,47 [793,4]
ICER (coste/efectividad)	Ref.	694,55	200,59	-102,24	-245,3	Ref.
ICER (coste-efectividad)	-	Ref.	-884,18	-31,48	Ref.	-
ICUR (coste/utilidad)	Ref.	792,71	248,43	-152,89	-333,9	Ref.
ICUR (coste-utilidad)	-	Ref.	423,14	-3,06	Ref.	-

se ahorra 102,24 €/año, si usamos TFS se ahorra 245,3 €/año. Si comparamos el TFS con la CEA, el último sería 31,5 €/QALY más económico al año que TFS.

Discusión

Nuestro análisis demuestra que los costes asociados con CEA son más bajos que para TCS y TFS si consideramos la mediana.

Nuestro estudio difiere de la mayoría de los estudios hasta la fecha, porque analizamos el coste real de cada paciente, las complicaciones y el seguimiento. No utilizamos el análisis de Markov.

La estancia promedio en nuestro estudio fue mayor que en ensayos previos, incluyendo CREST y SAPPHERE. Esto tal vez como consecuencia del largo período

de estudio, y la inclusión de nuestra curva de aprendizaje con estas técnicas, en particular TFS y TCS.

En el estudio de Gray *et al.* compararon los resultados después de 136 CEA y 136 TFS en 1996 con 2 años de seguimiento. La CEA grupo presentó más número de pacientes sintomáticos entonces TFS, no hubo diferencias en la morbilidad, pero el costo fue mayor en el grupo CEA (5409 \$ frente a 3417 \$, $p < 0,0001$) y la estancia fue mayor en este grupo (3 frente a 1,4 días, $p < 0,0001$).

Janssen *et al.* analizaron los resultados de morbimortalidad de la estenosis carotídea sintomática con una revisión Cochrane y la estimación de costos para obtener los costos y recursos utilizados después de 26 CEA y 11 TFS sin complicaciones en el Centro Médico Universitario del Utrecht Hospital y el Hospital San Antonio, Nieuwegein, Países Bajos. Con estos datos se realizó el análisis de Markov para obtener una cohorte hipotética a 10 años. El TFS presentó un promedio de 1488 € más que CEA. La estancia de CEA fue de 5,7 días frente a 2 días en el grupo TFS. El costo más alto en TFS se atribuyó al costo del material. Las limitaciones de este estudio fueron el uso del modelo de Markov, que implica varios supuestos y varios modelos paramétricos que pueden ser cuestionados.

Kilaru *et al.* determinaron la tasa de morbimortalidad por CEA y los costos (no cargos) derivados de una revisión retrospectiva de pacientes consecutivos tratados en el New York Presbyterian Hospital Cornell ($n = 447$), los datos de TFS se obtuvieron de la literatura médica. Utilizaron un modelo de análisis de decisión (modelo de Markov) con una cohorte hipotética de 70 años de edad de pacientes. En este estudio, no señalaron el número de pacientes sintomáticos o asintomáticos. Ellos mostraron un costo del TFS de 10.133 \$ contra 7871 \$ de la CEA. La supervivencia fue de 8,36 QALY después de CEA, y de 8,20 QALY con TFS, siendo la diferencia de 0,16 QALY mejor en el grupo CEA.

Brian Park *et al.* analizaron retrospectivamente 94 pacientes (46 TFS frente a 48 CEA) con una estancia más corta para TFS frente a CEA (1,2 frente a 2,1, $p = 0,02$) sin ser estadísticamente significativa en la morbilidad o mortalidad entre los grupos. Los costos procesales totales fueron más altos en el grupo TFS (17.402 \$ frente a 12.112 \$, $p = 0,029$). Llegaron a la conclusión de que TFS y CEA se asociaron con resultados clínicos equivalentes, pero el TFS presenta mayores costos hospitalarios totales. Las limitaciones de este estudio fueron el número limitado de pacientes; el grupo CEA tenía más pacientes sintomáticos, y el grupo TFS más pacientes asociados con comorbilidad coronaria y diabetes *mellitus*.

Vilain *et al.* realizaron una evaluación económica formal utilizando el modelo de simulación de la enfermedad de Markov calibrado con los resultados del CREST (los costes se estimaron de todos los participantes durante el primer año de seguimiento). Los costes del proyecto a 10 años y la esperanza de vida de calidad para los dos grupos de tratamiento utilizando una combinación de datos de uso de recursos y datos de facturación del hospital. Aunque los costes proyectados a 10 años demostraron solo diferencias triviales en los costes generales de la atención de la salud (TCS más costoso, 524 \$/paciente) con un coste de 1025 \$ más alto para TFS, los costes posprocedurales y los costos personales del departamento fueron similares entre ambos grupos quirúrgicos (15.055 \$ TFS frente a 14.816 \$ CEA). Reducción de la esperanza de vida ajustada a la calidad de 0,008

años de TFS frente a CEA. Los QALY durante el primer año de seguimiento fueron similares en TFS y CEA (0,704 frente a 0,708 $p = 0,403$). Sin embargo, muestra mayores diferencias (8,07 CEA frente a 8,41 TFS frente a 8,56 TCS).

Conclusiones

En conclusión, este estudio muestra a largo plazo de seguimiento que el coste total fue ligeramente inferior con CEA que con TCS y TFS. Sin embargo, la mejor relación coste-efectividad (ajustada por el año de vida y QALY) en los pacientes sintomáticos fue para el grupo de TCS, seguido por el grupo TFS y CEA. En los pacientes asintomáticos, sin embargo, fue la CEA, seguida de TFS y TCS.

Innovación. ¿Cuáles son las características más novedosas del proyecto o experiencia que se presenta?

Presentamos un estudio sobre las tres técnicas actuales para el tratamiento de la estenosis carotídea que en pocos centros de España (y del mundo) se realizan las tres de forma habitual, lo que permite un estudio de tres técnicas demostrando que los beneficios clínicos a largo plazo años (media de 9 años y 6 meses de seguimiento) son iguales. Por lo tanto, surge la siguiente pregunta, que es valorar los términos económicos de las tres intervenciones.

Para dicho análisis económico usamos los GRD de nuestro servicio, para evitar los posibles factores de confusión derivados de pacientes ingresados en otros servicios, y por tanto con GRD diferentes para la misma patología. Y reportamos un análisis de coste efectividad, no solo económico sino ajustado a los años de vida, y los años de vida ajustados a la calidad de vida ganada (tan importante en pacientes que han sufrido un ictus).

Son siete los estudios publicados hasta la fecha con análisis económico, ninguno incluye el *stent* transcervical. Y todos ellos usan el análisis de Markov que es un análisis computacional basado en probabilidades, es decir, ninguno de estos estudios se ha realizado con pacientes reales, con GRD. El máximo seguimiento de estos estudios es a 2 años, respecto a los 9 años de media nuestros.

Los avances en medicina (abordajes endovasculares en este caso) hacen necesario no solo que los debamos incluir en nuestra práctica diaria, para ofrecer las mejores opciones a los pacientes, sino analizar estos resultados para ver si efectivamente tienen un efecto positivo en nuestros pacientes en su calidad de vida y un resultado económico aceptable para nuestro sistema.

Calidad. ¿Qué mejoras en calidad se han obtenido al desarrollar el proyecto o experiencia?

Para valorar la calidad de los resultados, es necesario saber si el análisis ha sido de calidad. Para ello, hemos utilizado un equipo multidisciplinar e independiente que permitiera hacer un análisis de los datos sin influir en los mismos:

- El equipo de cirujanos no mostró ningún conflicto de intereses en cuanto a las técnicas a utilizar: dada la amplia experiencia en las tres técnicas, en base a las pruebas complementarias y características del paciente se podía optar por un tratamiento individualizado y adaptado a cada paciente.
- La economista realizó la recogida de datos de acuerdo con los GRD de 12 años y determinó los mejores parámetros a analizar para evitar errores en su cálculo.
- Un estadístico independiente (de otro hospital), realizó el análisis de los datos clínicos, quirúrgicos y de seguimiento.
- Una matemática independiente (de otro hospital), realizó el análisis económico de los datos.

Por ello, la calidad de los resultados permite aclarar y mejorar en la práctica diaria:

1. Las tres técnicas son perfectamente utilizables, con iguales resultados clínicos a corto y largo plazo (no hay diferencias estadísticamente significativas).
2. Definir la calidad de vida y la calidad de vida ajustada por años.
3. Definir que las nuevas tecnologías, aunque sean más caros los procedimientos (700 €), suponen una mejora en los años de vida ganados y en la calidad de los mismos.
4. Por tanto, las ratios de coste efectividad hacen que en pacientes asintomáticos sea más coste efectivo la indicación de la endarterectomía siempre que sea posible. Y en los pacientes sintomáticos, el *stent* transcervical siempre que sea posible.

Mejora de la gestión y/o evaluación en salud. ¿Qué aportación realiza el proyecto o experiencia para la mejora de la gestión y/o la evaluación de resultados en salud?

El proyecto aporta un claro algoritmo terapéutico en pacientes con estenosis carotídea que han padecido un infarto cerebral o a quienes con la intervención se quiere evitar un infarto cerebral. Por lo tanto, el impacto socioeconómico del proyecto es muy elevado.

Nuestros pacientes con infarto cerebral o a quienes se les trata de evitar mediante la cirugía no solo quieren saber los riesgos de la intervención, sino los años de vida que tendrán y la calidad de la misma.

Los infartos cerebrales tienen un efecto devastador en la vida de los pacientes y sus familiares, y unas consecuencias en coste sanitaria tremendamente elevadas, no solo en costes hospitalarios o de seguimiento, sino de costes sociales, rehabilitadores y de fisioterapia. Por ello, este estudio, evalúa los resultados en salud

de estos pacientes a corto y largo plazo tras la intervención, y le damos un valor cuantitativo.

También damos unas cifras cuantificables, y un ahorro plausible que justifique los actos médicos.

Aplicabilidad y facilidad de extensión a otras organizaciones del sector salud. ¿En qué medida es aplicable o extensible el proyecto o experiencia a otros centros u organizaciones del sector salud?

Progresivamente todos los centros van adaptándose a las nuevas tecnologías, una vez que se van arrojando datos de la validez de las mismas.

Actualmente en nuestras guías clínicas y como exigencia de los médicos de ofertar las mejores opciones y más novedosas a nuestros pacientes, se incluyen los abordajes endovasculares como una opción que progresivamente avanza en más indicaciones que la cirugía convencional para la estenosis carotídea.

Debe ser exigencia personal conocer y saber utilizar estas técnicas. Y así se están implantando hoy en día en los hospitales.

Resultados de estudios como el nuestro facilitan que los cirujanos incluyan hoy por hoy estas técnicas en su cartera de servicios, bien los departamentos de Radiología Intervencionista, Neurorradiología o Cirugía Vascolar.

Cada vez más, tenemos la obligación de exigirnos como profesionales sanitarios el valorar el resultado no solo de nuestro acto quirúrgico o médico, sino la repercusión del mismo en la vida de nuestro paciente y en la calidad de su vida. Así como exigimos, no solo querer “estar en la cresta de la ola” en cuanto sale un nuevo dispositivo, sino hacer un análisis crítico de los beneficios que reporta el uso del mismo.

Este proyecto pone en cifras a muchos pacientes y familias durante muchos años, y arroja cifras claras y cuantificables de datos clínicos, quirúrgicos, seguimiento, de vida, calidad de vida y costes.

Los datos económicos utilizados son a partir de los GRD, que es la unidad básica de comparación entre diferentes hospitales de nuestro país y la unidad básica de comparación con otros países.

Los datos se normalizaron a dólares y euros en mayo de 2015, para que sean también aplicables a los diferentes países.

Agradecimientos

Agradecimiento a Pilar Carrasco, economista, por hacer los números más claros; a Elia Pérez, matemática, por traducir los números a cifras entendibles. A Gil Rodríguez, estadístico y epidemiólogo, por dar sentido a las cifras. A los cirujanos

participes con su trabajo diario, por demostrar que los pacientes no son solo números.

Bibliografía

- American Heart Association [en línea]. Disponible en: <https://www.heart.org/HEARTORG/>
- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. CREST investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11-23.
- Cronnewett JL, Birkmeyer JD, Nackman GB, Fillinger MF, Bech FR, Zwolak RM, Walsh DB. Cost-effectiveness of carotid endarterectomy in asymptomatic patients. *J Vasc Surg*. 1997;25:298-311.
- Fenwick E, Marshall DA, Levy AR, Nichol G. Using and interpreting cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of management strategies for atrial fibrillation. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:52.
- Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality life. *Arch Intern Med*. 1996;156:1829-36.
- Khan A, Chaudhry SA, Sivagnanam K, Hassan AE, Suri FK, Qureshi AI. Carotid endarterectomy: current concepts and practice patterns. *J Neurosurg*. 2012; 117:89-93.
- Kilaru S, Korn P, Kasirajan K, Lee TY, Beavers F, Lyon RT, Bush HL, Kent KC. Is carotid angioplasty and stenting more cost effective than carotid endarterectomy? *J Vasc Surg*. 2003;37:331-9.
- Kuntz KM, Kent KG. Is carotid endarterectomy cost-effective? An analysis of symptomatic and asymptomatic patients. *Circulation*. 1999;94:9.
- Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke*. 2001;32:2110-6.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325:445-53.
- Patel S, Haser PB, Korn P, Bush HL, Deitch JS, Kent KC. Is carotid endarterectomy cost-effective in symptomatic patients with moderate (50% to 69%) stenosis? *J Vasc Surg*. 1999;30:1024-33.
- Shepard DS, Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicina. *J Ment Health Policy Econ*. 1999;2:91-2.

- Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, Luce BR, Weinstein MC, Gold MR. Guidelines for pharmacoeconomic studies. Recommendations from the panel on cost effectiveness in health and medicine. *Pharmacoeconomics*. 1997;11: 159-68.
- Weinstein MC, Zeckhauser R. Critical ratios and efficient allocation. *J Public Econ*. 1973;2:147-57.
- Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ (eds.). *Primer on cerebrovascular disease*. Londres: Academic Press; 1997.