

Reducción de la tasa de revascularización y costos hospitalarios en pacientes con síndromes agudos coronarios tipo no-Q tratados con enoxaparina en comparación con heparina no fraccionada en la Argentina y el Uruguay

GERARDO E. BOZOVICH[†], ENRIQUE P. GURFINKEL[†], FERNANDO KUSTER[§],
FEDERICO LOPEZ^{*}, GUSTAVO AON, HERNAN BELARDO, BRANCO MAUTNER[§],
por investigadores del estudio ESSENCE

RESUMEN

Antecedentes

La aparición de nuevas drogas y procedimientos ha incrementado el gasto en el área cardiovascular y ha provocado la exigencia de incluir información sobre costos adicionales y beneficio esperado en las normas de aprobación de productos. El propósito del presente estudio es analizar las tasas de eventos clínicos, el uso de procedimientos de revascularización y la relación entre costo de los antitrombóticos y costo total en los pacientes incluidos en la rama latinoamericana del estudio ESSENCE.

Material y método

Pacientes internados con diagnóstico de angina inestable o infarto agudo de miocardio (IAM) tipo no-Q fueron seleccionados al azar a tratamiento anticoagulante con enoxaparina SC en dosis de 1 mg/kg/peso cada 12 horas o heparina subcutánea EV, ajustada para un aPTT de 1,8-2,5 veces el basal. Se tomaron en cuenta los puntos finales clínicos, el valor diario de cama disponible para unidad crítica, intermedia y piso de internación, a los que se sumaron los estimados por cada procedimiento por catéter y cirugía de revascularización miocárdica.

Resultados

Se observó una cantidad menor de procedimientos de revascularización provocados por isquemia recurrente en la rama enoxaparina (10,2% *versus* 18,1%), atribuible sobre todo a una necesidad menor de angioplastias coronarias (3,1% *versus* 9,3%). Los costos totales hospitalarios presentaron un ahorro en procedimientos, por cada 100 pacientes tratados, de unos \$ 29.000 a favor de la rama enoxaparina.

Conclusiones

Estos hallazgos demuestran que la razón de costo/eficacia favorece el uso de enoxaparina SC y compensa ampliamente el mayor gasto directo de cada día de tratamiento con respecto a la heparina subcutánea. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 131-136.

Palabras clave Síndromes coronarios agudos - Heparina - Costos hospitalarios

[†] ICYCC Fundación Favalaro, Buenos Aires, Argentina

[§] CTI Casa de Galicia, Montevideo, Uruguay

[†] Para optar a Miembro Titular SAC

[†] Miembro Titular SAC

^{††} FACC

Trabajo recibido para su publicación: 10/98. Aceptado: 12/98

Dirección para separates: Gerardo E. Bozovich - Unidad Coronaria - ICYCC - Av. Belgrano 1746, (1093) Buenos Aires, Argentina - Tel. (01) 4378-1357 - Fax (01) 4378-1200 - Bozov001@finme.edu.ar

INTRODUCCION

La aprobacion de todo nuevo farmaco conlleva la existencia de evidencias sobre su seguridad y eficacia clinica. Por lo general, en caso que en el mercado farmaceutico existan otros productos de accion similar, el nuevo farmaco debera demostrar superioridad en alguno de estos aspectos o, al menos, no ser inferior. Sin duda, desde el punto de vista medico, las variables seguridad y eficacia clinica gufan la indicacion medica. No obstante, cada vez se reconoce mas que otros factores, como el use de recursos hospitalarios y los costos generales, deben ser tenidos en cuenta antes de adoptar cambios terapeuticos. La aparicion de nuevas drogas y procedimientos incremento el gasto en el area cardiovascular y provoco la exigencia de incluir la information sobre costos adicionales y beneficio esperado en las normas de aprobacion de productos en Canada, Australia y Holanda. (1, 2) Entre las herramientas cientificas para la evaluation de nuevos tratamientos, el ensayo clinico aleatorio es, a pesar de sus limitaciones, el estandar contemporaneo. Estos estudios tienen varias limitaciones y no siempre reflejan adecuadamente las características de la poblacion hacia la cual esta orientado el tratamiento, mas tienen la ventaja de limitar al maximo el sesgo. Permiten, ademias, establecer la magnitud de las diferencias y cuantificarlas por medio de medidas estadisticas. A las variables habituales sera cada vez mas comun sumarles la mensura de la razon costo/eficacia. Por otro lado, los costos hospitalarios y la disponibilidad de recursos son diferentes entre los paises, lo cual restringe la posibilidad de extrapolar las observaciones de los ensayos clinicos realizados en medios diferentes del nuestro. En el estudio ESSENCE se comparo la eficacia y la seguridad de la enoxaparina subcutanea con la heparina no fraccionada en pacientes con sindromes coronarios no-Q. En el se incluyeron 3.171 pacientes en 18 paises, demostrandose la superioridad en terminos de puntos finales isquemicos combinados, de la enoxaparina. (3) Estos resultados respaldaron los hallazgos del estudio piloto realizado en nuestro pals con nadroparina calcica (4) y llevaron a la aprobacion en la Argentina, y en la mayor parte de Occidente, de la enoxaparina para el tratamiento de los sindromes agudos coronarios no-Q. Recientemente, D. Mark y colaboradores (5) publicaron un analisis de costos correspondiente a un subgrupo de pacientes incluidos en los Estados Unidos, datos que, extendidos a todo el subgrupo de esa region, permitieron demostrar una reduction de costos hospitalarios en aquellos que recibieron enoxaparina con respecto a los tratados con heparina sodica.

En nuestro medio, a la par de costos hospitalarios menores con respecto a los estadounidenses, el

gasto en insumos y farmacos de nueva generation puede resultar proporcionalmente mayor. El proposito del presente estudio es analizar las tasas de eventos clinicos, el use de procedimientos de revascularizacion y la relation entre costo de los antitromboticos y totales en los pacientes incluidos en la Argentina y el Uruguay en el estudio ESSENCE.

MATERIAL Y METODO

Los criterios de inclusion y el diseno del estudio ESSENCE fueron publicados. (3) En resumen, 3.171 pacientes internados con diagnostico de angina inestable o IAM tipo no-Q fueron seleccionados al azar a tratamiento anticoagulante con enoxaparina SC en dosis de 1 mg/kg/peso cada 12 horas o heparina sodica EV, ajustada para un aPTT de 1,8-2,5 veces el basal. Todos los pacientes recibieron en forma concomitante aspirina VO 100-325 mg/dia. Se establecio un tiempo de tratamiento minimo de 48 horas y un maximo hospitalario de 8 dias. Los puntos finales se establecieron a los 14 dias en forma combinada primaria para triple punto final (muerte, IAM no fatal e isquemia recurrente) y secundaria doble (muerte e IAM no fatal). Los puntos secundarios de eficacia y seguridad se determinaron al alta y a los 30 dias a partir de la inclusion. En el estudio general, la mediana de tratamiento fue de 2,6 dias. A los 14 dias, los pacientes tratados con enoxaparina experimentaron una tasa significativamente menor de eventos combinados primarios que los que recibieron heparina estandar (16,6% *versus* 19,8%, $p = 0,019$), lo cual se repitio a los 30 dias (19,8% *versus* 23,3%, $p = 0,016$). En forma analoga, la rama enoxaparina requirio una cantidad menor de procedimientos de revascularizacion (27,1% *versus* 32,2%, $p = 0,001$), en especial atribuible a un numero menor de angioplastias (14,7% *versus* 18,7%, $p = 0,002$). Cabe destacar que la indicacion de revascularizacion fue clinica, ya que los investigadores se encontraron bajo el sistema de "doble ciego". El seguimiento se extendio hasta 1 ano a partir de la fecha de inclusion de cada paciente.

Subgrupo regional

En el subgrupo Sudamerica se incluyeron 256 pacientes en 7 centros. El presente analisis se basa sobre los mismos criterios que los utilizados para el estudio madre. Se tomaron en cuenta para este estudio las variables demograficas convencionales, los factores de riesgo coronario, la historia coronaria previa y la evolution intrahospitalaria. Se utilizaron las siguientes definiciones:

Historia familiar: antecedente en primera linea de muerte subita, IAM o angina de pecho en menores de 55 anos. *Hipertension arterial:* diagnostico medico o tratamiento farmacologico y/o higienico-dieteti-

co prescripto. *Hipercolesterolemia*: colesterol total > 200 mg/dl o tratamiento dietético y/o farmacológico indicado. *Diabetes*: diagnóstico médico o tratamiento como en los puntos anteriores. La clase funcional previa se determine según la clasificación de la NYHA. Los puntos finales no fatales fueron IAM (elevación de CK MB, y/o duplicación de los valores máximos de CK, y/o aparición de ondas Q > 0,04 seg) y angina recurrente (angor > 5 min que provocara revascularización y/o rehospitalización y/o acompañado por desviación del segmento ST > 0,1 mV y/o inversión de la onda T en dos o más derivaciones consecutivas). En el presente estudio se consideraron solamente las revascularizaciones provocadas por infarto y/o isquemia recurrente, evitando así el sesgo de variabilidades interinstitucionales dependientes de conductas de servicio o influencia de médicos de cabecera. Se consideraron sangrados menores todos los que fueran juzgados como clínicamente significativos y mayores los que produjeran una caída de la hemoglobina > 3 g/dl y/o provocaran transfusión de 2 o más unidades de glóbulos rojos o sangre entera.

Todas las instituciones participantes tenían características de similitud en tipos de tratamientos estándares, por lo que el análisis de costos se estableció sobre la base de los valores válidos para el 84% de los pacientes en los cuales se contó con detalles de costos y gastos promedio para el período. Los guarismos fueron extrapolados al 16% restante de la muestra, ya que las características de atención de los servicios involucrados eran similares a las del grupo mayoritario. Dado que durante el lapso de reclutamiento los costos hospitalarios variaron, se tomaron valores promedio de tres períodos equidistantes. Se tomaron en cuenta para el presente estudio el valor diario de cama disponible para unidad crítica, intermedia y piso de internación, al que se le sumaron los estimados por cada procedimiento de cateterismo diagnóstico, angioplastia con balón o con *stent* y cirugía de revascularización miocárdica (por definición de protocolo no se incluyeron pacientes

con valvulopatías severas, por lo que no se practicaron cirugías combinadas). Dado que el tipo de insumos usados en el cuidado rutinario depende de las convenciones de cada centro, se tomó un valor promedio diario de insumos descartables y análisis de laboratorio de rutina. No se incluyeron los costos de radiografías. Para calcular los costos directos del empleo de una u otra terapia antitrombótica, y ya que al momento de realizarse el estudio no se encontraban en el mercado las presentaciones de enoxaparina en dosis cardiovasculares, se consideraron los precios actuales de venta a instituciones. A la rama heparina sodica se le agregó el costo diario en *sets* de bomba y dosajes de aPTT (promedio, 2 por día). No se sumaron gastos adicionales en la rama heparina de bajo peso molecular por laboratorio, ya que estos fármacos no requieren monitoreo de aPTT. En ningún caso se agregaron honorarios de Hematología, mientras que los gastos en Personal se incluyeron en el valor de cama disponible diario.

Análisis estadístico

Los datos recibieron un monitoreo externo del 100% de la información y la validación de los puntos finales por parte del Comité de Datos y Seguridad. La base de datos se confeccionó por un grupo independiente (COVANCE, Princeton, Nueva Jersey). La base de pacientes regionales se exportó a un libro Excel 7.0 y se analizó por medio de un paquete estadístico (GB Stat 6.5, Dynamic Microsystems Inc.). Las variables categóricas se compararon por medio de tablas 2x2 con chi cuadrado corregido por Yates o Fisher Exact según correspondiera, y las continuas por la prueba de la *t*.

RESULTADOS

Los resultados generales del estudio fueron claramente favorables al tratamiento con enoxaparina, tanto a 14 como a 30 días (Tabla 1). La superioridad de eficacia clínica de la enoxaparina se demostró,

Tabla 1

Puntos finales primarios y secundarios de la población total

Puntos finales	Heparina n (%)	Enoxaparina n (%)	Valor de p
IAM + muerte + IR a los 14 días	309 (19,8)	266 (16,6)	0,02
IAM + muerte + IR a los 30 días	364 (23,3)	318 (18,8)	0,02
Revascularización	504 (32,2)	434 (27,0)	0,001
Angioplastia	293 (18,7)	236 (14,7)	0,002
Cirugía de <i>bypass</i>	214 (13,7)	198 (12,3)	0,25

IR: Isquemia recurrente. IAM: Infarto agudo de miocardio.

Tabla 2
Características basales en la población latinoamericana

	Heparina (%)	Enoxaparina (%)	Valor de p
Edad (años)	61,61 ± 9,72	63,06 ± 12,82	0,312
Sexo masculino	92 (71,3)	99 (77,9)	0,223
Angina previa	67 (61,9)	72 (56,7)	0,445
A	83 (64,3)	81 (63,7)	0,925
Hipercolesterolemia	84 (65,1)	78 (61,4)	0,539
Diabetes	22 (17,0)	22 (17,0)	0,955
Infradesnivel ST	28 (21,7)	19 (15,0)	0,163
Uso de aspirina previo	97 (75,2)	89 (70,0)	0,359
Diagnóstico final IAM no-Q	46 (35,7)	45 (35,4)	> 0,9

HTA: Hipertensión arterial. IAM: Infarto agudo de miocardio.

Tabla 3
Puntos finales en etapas de seguimiento

Tiempo	Heparina (%)	Enoxaparina (%)	Reduccion de riesgo (%)	Valor de p
48 horas	(18,1)	(11,5)	36,8	0,13
14 días	(29,1)	(26,0)	10,9	0,57
30 días	(30,7)	(30,5)	0,6	0,98

tambien, a 1 año de seguimiento, con un tratamiento medio en fase hospitalaria de solo 2,6 días de duración. (6) Las características clínicas basales y comorbilidad se encontraron balanceadas en ambos grupos de tratamiento (Tabla 2). Si bien el cálculo de muestra no es adecuado para el número de pacientes incluidos en la región, se observó una tendencia a favor de la heparina de bajo peso molecular consecuente con las cifras generales, en especial en los puntos finales primarios (Tabla 3). Se observó una cantidad menor de procedimientos de revascularización provocados por isquemia recurrente en la rama enoxaparina (10,2% *versus* 18,1%), atribuible sobre todo a la menor necesidad de angioplastias coronarias (3,1% *versus* 9,3%). La duración promedio del tratamiento EV con heparina sodica fue de 82 ± 48 horas, mientras que fue de 71 ± 46 para enoxaparina, lo cual, dada la mayor vida media de esta última, vuelve equivalentes los tiempos totales. El tiempo total de hospitalización fue similar para tratamiento convencional y enoxaparina (12,5 *versus* 12,3), al igual que el tiempo de internación en unidad crítica (5,97 *versus* 5,33) (Tabla 4). El costo estimado por paciente del tratamiento convencional con heparina fue de $\$ 93,75 \pm 56,67$ y de $216,70 \pm 141,24$ con enoxaparina ($p = 0,177$). No obstante, el costo total hospitalario, incluidos los procedimientos programados y urgentes, resultó inferior en $\$ 125$ por paciente que recibió enoxaparina. La reducción de procedimientos de revascularización representa, extendiéndola a 1.000 admisiones por año con diagnósticos similares, una reducción absoluta de 80 procedimientos quirúrgicos o percutáneos provocados por isquemia recurrente. En el caso del presente estudio, los costos totales hospitalarios representaron un ahorro en procedimientos, por cada 100 pacientes tratados, de unos $\$ 29.000$.

DISCUSION

En el estudio ESSENCE, el beneficio neto en el subgrupo enoxaparina de los pacientes incluidos en los Estados Unidos fue claramente significativo. (5) En el presente estudio, la región sudamericana mantuvo concordantemente tanto los beneficios clínicos como la reducción de los costos esencialmente en base a un número menor de procedimientos invasivos por cada

Tabla 4
Eventos en la región

	Heparina (%)	Enoxaparina (%)	Valor de p
Revascularización urgente	26 (20,2)	16 (12,6)	0,103
Cirugía por IR	10(7,8)	9(11,9)	0,839
Angioplastia por IR	13 (10,1)	4(3,1)	0,026
Transfundidos	34	36	
Días de hospitalización	$12,51 \pm 12$	$12,27 \pm 14,3$	0,879
Días UCO	$5,98 \pm 7,14$	$5,33 \pm 6,37$	0,837
Días unidad intermedia	$3 \pm 3,32$	$3,04 \pm 3,30$	$> 0,9$
Días en piso	$3,62 \pm 8,19$	$3,05 \pm 4,84$	$> 0,9$

UCO: Unidad coronaria. IR: Isquemia recurrente.

1.000 pacientes tratados, con lo que se obtuvo como resultado un impacto económico considerable para hospitales y terceros pagadores de la atención. Segue los datos surgidos del actual trabajo, los gastos en procedimientos percutáneos cayeron en razón de $\$ 29.000$ por cada 100 pacientes ingresados en la unidad coronaria con diagnóstico de angina inestable o JAM no-Q.

En los últimos años, el tratamiento convencional específico para trombosis en los síndromes agudos coronarios no-Q fue la combinación de aspirina y heparina sodica EV. La administración de esta última no es sencilla, ya que es necesario el empleo de bombas de infusión continua, operadas por enfermeras entrenadas. La titulación de dosis hace necesarios dosajes frecuentes de aPTT, pese a lo cual, aun en centros seleccionados, se logra mantener a los pacientes en el rango solo en la minoría de los casos. El estudio TIMI 9B demostró que, a 48 horas de iniciada la infusión de heparina, solo el 32,8% de los pacientes se encontraba en el rango buscado de aPTT. (7) Esta falta de terapia antitrombótica adecuada es, en parte, responsable de la recurrencia de eventos isquémicos, con la consiguiente necesidad de mayor revascularización de urgencia y total. Las heparinas de bajo peso molecular, por el contrario, no requieren monitoreo para titular dosis, se alcanzan niveles séricos con rapidez, tienen menor ligación a proteínas y son menos sensibles al factor plaquetario 4. (8) Una vez demostrada la posible superioridad clínica sobre la heparina EV en el estudio de Gurfinkel y colaboradores, (4) se realizaron varios ensayos en fase 3 con diferentes compuestos: dalteparina (FRISC y FRIC), nadroparina calcica (FRAX.I.S. [no publicado aun]) y enoxaparina (ESSENCE, TIMI 11 A y TIMI 11 B [no publicado aun]). (9-11) El primero mostró superioridad sobre placebo y el segundo equivalencia respectivamente, mientras que el TIMI 11 A permitió validar la dosis adecuada de enoxaparina SC (1 mg/kg/12 h) y comprobar la seguridad de un bolo fijo EV de 30 mg. Los resultados del estudio ESSENCE y los preliminares disponibles

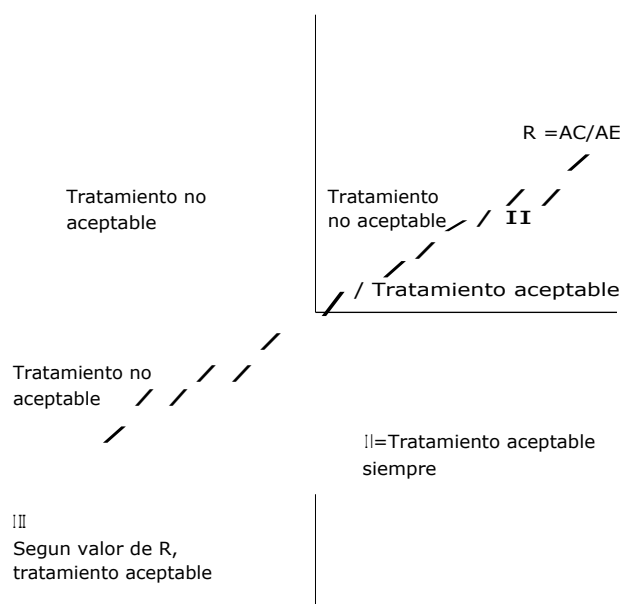


Grafico 1. Plano de costo/eficacia.

de TIMI 11 B (12) demostraron la superioridad clinica de la enoxaparina, tanto en poblaciones de riesgo intermedio como alto. Los resultados preliminares del ensayo FRAX.I.S. indicaron una equivalencia en terminos de eficacia entre nadroparina y heparina sodica en tratamientos de 2-7 dias, con un incremento de accidentes isquemicos en el brazo del estudio con tratamiento prolongado. (13)

Estas evidencias llevaron a la aprobacion de la enoxaparina en nuestro pals en agosto de 1997 para el tratamiento de los sindromes agudos coronarios no-Q. El Consenso de Expertos Argentinos acordo recientemente la validez de esta modalidad terapeutica. (14) Pese a ello, existe tanto en medicos como en administradores la reserva sobre presuntos mayores costos de la heparina de bajo peso. Si bien es cierto que, sobre una base de comparacion dosis a dosis, la enoxaparina representa una erogacion mayor, con la limitacion del analisis a este aspecto se incurre en el serio defecto de ignorar los valores totales tanto de procedimientos como hospitalarios. En efecto, aun farmacos de alto costo inicial como los inhibidores de la glucoproteina IIb-IIIa endovenosos pueden amortizar su costo por medio de una reduccion de la tasa de eventos isquemicos e intervenciones. (15) Si bien resulta complicado determinar con exactitud el costo total de la atencion por paciente, en un ensayo como el presente la mayor parte de los procedimientos y usos de bienes y honorarios profesionales se mantuvieron balanceados, con excepcion del numero de cateterismos diagnosticos y revascularizaciones. Segun lo publicado por O'Brien y colaboradores, (16) los costos pueden ser evaluados en funcion

de los eventos evitados, por ejemplo costos por cada evento isquemico o cada muerte evitados, y resultan de una distribucion al azar. La formula aceptada para establecer la razon de costo-eficacia es $= Ct-Cp/Et-Ep$, donde Ct y Cp representan los costos en pacientes en grupo tratamiento y placebo respectivamente y Et y Ep las eficacias en cada grupo. Sobre la base de lo que se establezca como medida de eficacia, se podra determinar la ubicacion de la razon costo/eficacia en un plano (Grafico 1). La terapia resultara aceptable si se cumple con la diferencia de costos (AC) < 0 y diferencia de eficacia (DE) > 0 o, al menos, que $AC > 0$ $AE > 0$, con $LC/DE < R$ (razon minima establecida arbitrariamente). Por tratarse de un esquema a doble ciego, con un tiempo minimo de tratamiento obligatorio, la duracion total de internacion en cada area estuvo regida parcialmente por el protocolo en si mismo, como por el tiempo habitual que estos pacientes permanecen en las instituciones que participaron en el ensayo. El hecho de que la duracion de la hospitalizacion una vez finalizado el tiempo minimo de tratamiento de la investigacion no haya sido menor en la rama enoxaparina es facilmente explicable por la presencia de factores no regidos por el protocolo, como indicaciones de revascularizaciones basadas principalmente sobre hallazgos anatomicos. Las cifras de reduccion de revascularizacion y costos derivados, evidentes pese al tamano de la muestra regional, son coincidentes con lo observado en el ensayo madre y en otras regiones. En el estudio internacional se observo una tendencia hacia un tiempo de hospitalizacion total menor a favor de los pacientes tratados con enoxaparina. Esta observacion esta limitada por el diseno del estudio, que establecio un tiempo de terapia equivalente en las dos ramas. Por ende, esta tendencia es atribuible a la reduccion de la tasa de eventos isquemicos bajo tratamiento con heparina de bajo peso. El hecho de que los datos de eficacia y seguridad de la fase aguda del TIMI 11B sean concordantes con el estudio ESSENCE permite presumir que, una vez implementada la terapeutica en forma rutinaria y ya no protocolizada, se reduzcan los costos de internacion gracias a un alta mas precoz.

El presente estudio demuestra una reduccion significativa de costos, particularmente debido a una incidencia menor de eventos isquemicos ocurridos en enfermos tratados con enoxaparina. Estos hallazgos demuestran que la razon de costo/eficacia favorece el uso de enoxaparina SC y compensa el mayor gasto directo de cada dia de tratamiento con respecto a la heparina sodica. Lo descripto es aplicable a centros con acceso a tecnicas de revascularizacion y con costos relativamente homogeneos, y puede ser de utilidad a los responsables de guias clinicas y adquisicion de insumos.

SUMMARY

REDUCTION OF REVASCULARIZATION RATES AND HOSPITAL COSTS IN SOUTH AMERICAN PATIENTS WITH ACUTE NON-Q-WAVE CORONARY EVENTS TREATED WITH ENOXAPARIN COMPARED TO UNFRACTIONATED HEPARIN

Background

The availability of new drugs and technologies have increased the overall costs of cardiovascular care and provoked the need for cost/efficacy information besides traditional clinical benefit data in the approval process in many Western countries. The aim of the present study is to analyze the clinical events rates, use of resources and direct costs derived from the use of antithrombin agents in the South American branch of the ESSENCE Study.

Material and method

Patients suffering from unstable angina or acute non-Q-wave AMI were randomly assigned to anticoagulant therapy with either SC enoxaparin 1 mg/kg/BID or IV unfractionated heparin for a target aPTT of 1.8-2.5 times baseline. We compared clinical endpoints rates, daily hospital care cost for ICU, intermediate unit and ward, plus direct costs of percutaneous procedures and bypass surgery when applicable.

Results

Less revascularization procedures needed by clinical endpoints were performed in the enoxaparin group (10.2% vs 18.1%), particularly through angioplasty (3.1% vs 9.3%). The estimated savings in the enoxaparin group for every 100 treated patients were \$ 29.000.

Conclusions

These results support that the cost/efficacy ratio favors the use of enoxaparin and largely compensates the higher direct cost of daily treatment compared to standard heparin.

Key words Acute coronary syndromes - Heparin - Hospital care costs

BIBLIOGRAFIA

1. Commonwealth of Australia. Guidelines for the Pharmaceutical Industry on Preparation of Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: Including Submissions Involving Economic Analyses. Canberra: Australian Government Printing Office, 1992; p 13.
2. Rutten FFH, Bonsel GJ. High cost technology in health care: a benefit or a burden? *Social Science and Medicine* 1992; 4: 567-577.
3. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E y col. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary disease (ESSENCE). *N Engl J Med* 1997; 337: 447-452.
4. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI y col. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:313-318.
5. Mark DB, Cowper PA, Berkowitz S y col. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: Results from the ESSENCE randomized trial. *Circulation* 1998; 97: 1702-1707.
6. Cohen M. ESSENCE 1 year follow-up results. 1998 American College Annual Scientific Sessions (oral communication).
7. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction: Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B Trial. *Circulation* 1996; 94:911-921.
8. Fareed J, Hoppensteadt DA. Pharmacology of low-molecular-weight heparins. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1996; 22 (Suppl 2): 13-18.
9. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347:561-568.
10. Klein W, Buchwald A, Hillis SE y col. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 61-68.
11. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11 A Trial Investigators. Dose-range trial of enoxaparin for unstable angina: Results of TIMI 11 A. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1474-1482.
12. Antman EM, McCabe CH, Premeaux J y col. Enoxaparin for the acute and chronic management of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Results of TIMI IIB. *Circulation* 1998 (Suppl 1); 1-2649.
13. Leizorovicz A on behalf of the Praxis Study Investigators. European Congress of Cardiology. Viena. 1998.
14. Gurfinkel E on behalf of the principal contributors. Current treatment and future prospects for the management of acute coronary syndromes. Consensus Recommendations of the 1997 Ushuaia Conference. *Clin Drug Invest* 1998; 15:367-380.
15. Goklaney AK, Murphy JD, Hillegass WB. Abciximab therapy in percutaneous intervention: Economic issues in the United States. *Eur Heart j* 1998; 19: D52-D58.
16. O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, William A. In search of power and significance: Issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Medical Care* 1994; 32:150-163.