

Análisis de costo-efectividad de estrategias alternativas en el manejo de pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico y foramen oval permeable

Cost-Effectiveness Analysis of Alternative Strategies for the Management of Patients with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale

ANÍBAL M. ARIAS[†], WALTER M. MASSON^{MTSAC}, IGNACIO M. BLURO[†], PABLO F. OBERTI^{MTSAC}, MARIANO L. FALCONI^{MTSAC},
RODOLFO PIZARRO^{MTSAC}, JUAN G. KRAUSS^{MTSAC}, ARTURO M. CAGIDE^{MTSAC}

Recibido: 26/07/2010
Aceptado: 26/11/2010

Dirección para separatas:
Dr. Aníbal Arias
Perón 4190
Capital Federal

RESUMEN

Antecedentes

El foramen oval permeable (FOP) se ha asociado con el accidente cerebrovascular criptogénico (ACVC). El mejor tratamiento para evitar la recidiva en pacientes con ACVC y FOP es controversial. No existen datos de costo-utilidad en nuestra región para el manejo de estos pacientes.

Objetivos

Construir un modelo de decisión para el manejo de pacientes con ACVC y FOP y establecer la relación costo-utilidad de tres estrategias alternativas.

Material y métodos

Se realizó un análisis de costo-utilidad basado en un árbol de decisión con un horizonte temporal de 4 años considerando tres estrategias: aspirina (AAS), anticoagulación (ACO) o cierre percutáneo del FOP con dispositivo. Los beneficios se expresaron en QALYs. Se fijó un umbral de pago de \$28.000 argentinos y se realizó un análisis de sensibilidad.

Resultados

En comparación con la AAS, la anticoagulación fue más costosa (\$1.315 adicionales) y generó menos beneficios (QALY incremental -0,063). El cierre con dispositivo comparado con el tratamiento con AAS costaría \$89.876 adicionales por QALY ganado. Dicho monto supera el umbral de pago predeterminado. Luego del análisis de sensibilidad, la AAS se mantuvo como la estrategia con mejor relación costo-utilidad, salvo cuando la probabilidad de recidiva con esta droga aumenta al 35%, en donde la anticoagulación presenta una tasa de costo-utilidad incremental de \$1.356/QALY.

Conclusión

De acuerdo con este modelo, para pacientes con ACVC y FOP, la AAS sería la estrategia con mejor relación costo-utilidad en nuestro medio, salvo cuando la probabilidad de eventos se eleva sustancialmente, en cuyo caso sería apropiado el uso de anticoagulantes.

REV ARGENT CARDIOL 2011;79:337-343.

Palabras clave >

Foramen oval permeable - Accidente cerebrovascular criptogénico - Terapéutica - Evaluación económica - Costo-utilidad - Modelo

Abreviaturas >

AAS	Aspirina	AHA/ASA	American Heart Association/ American Stroke Association
ACCP	American College of Chest Physician	AIT	Ataque isquémico transitorio
ACO	Anticoagulación	ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
ACV	Accidente cerebrovascular	FOP	Foramen oval permeable
ACVC	Accidente cerebrovascular criptogénico		
QALYs	Quality adjusted life years		

INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular (ACV) es la tercera causa de muerte en todo el mundo y la primera de discapacidad. (1) La mayoría de los ACV son isquémicos y en alrededor del 25% al 40% de ellos la causa permanece no aclarada a pesar de una búsqueda diagnóstica sistemática y se definen como ACV criptogénicos (ACVC). (2-5) Varios estudios demuestran una asociación entre foramen oval permeable (FOP) y ACVC. (6-9) También se ha documentado la presencia de ACV recurrente en pacientes con FOP. (10) En la actualidad existen tres alternativas para el tratamiento de pacientes con FOP que han padecido un ACV isquémico: aspirina (AAS), anticoagulación (ACO) y cierre con dispositivo percutáneo. La eficacia de estas estrategias se ha comparado en estudios observacionales y al presente se encuentran en curso varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA). (11-16) Si bien no se han dado a conocer los datos, recientemente el patrocinante del estudio CLOSURE ha anunciado que los resultados han sido negativos para el cierre con dispositivo percutáneo respecto del tratamiento médico. (17) Por otra parte, los costos de estas alternativas son muy disímiles y en nuestro medio no hay estudios de costo-efectividad que hayan evaluado este tema.

El presente trabajo se llevó a cabo con el objetivo de construir un modelo de decisión para el manejo de pacientes con ACV criptogénico y foramen oval permeable y establecer la relación costo-utilidad de tres estrategias alternativas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una evaluación económica completa de costo-utilidad. Se confeccionó un modelo basado en un árbol de decisión que incorporó costos y utilidades de tres estrategias alternativas (Figura 1). Los costos se expresaron en pesos argentinos y las utilidades en QALYs (*Quality adjusted life years*). Los datos se tomaron de la bibliografía y de la opinión de expertos. El análisis se realizó con el programa DATA tree.

Definición de caso base y asunciones del modelo

El caso base se definió como una cohorte hipotética de pacientes de 50 años con antecedentes de ACV y portadores de FOP diagnosticado por ecocardiograma transesofágico con burbujas, en ausencia de enfermedad vascular, otras fuentes de cardioembolia, factores protrombóticos y en presencia de ritmo sinusal. Se definió evento a la aparición de ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) con un horizonte temporal de 4 años. Se consideró que la recidiva ocurría en el primer año, por lo que no se descontaron ni los costos ni los QALYs asociados con ella. Se consideró que la utilidad del AIT fue similar a la del ACV “menor” comunicada en la bibliografía. (18) Tanto para los QALYs como para los costos no se descontó el primer año (se consideró que el costo fue al inicio del período); por lo tanto, se descontó a partir del segundo año. Para simplificar el modelo no se consideraron las complicaciones en ninguna rama.

Cuando los datos de la bibliografía se expresaban en más de un año, se consideró que la tasa de eventos era similar en cada período anual.

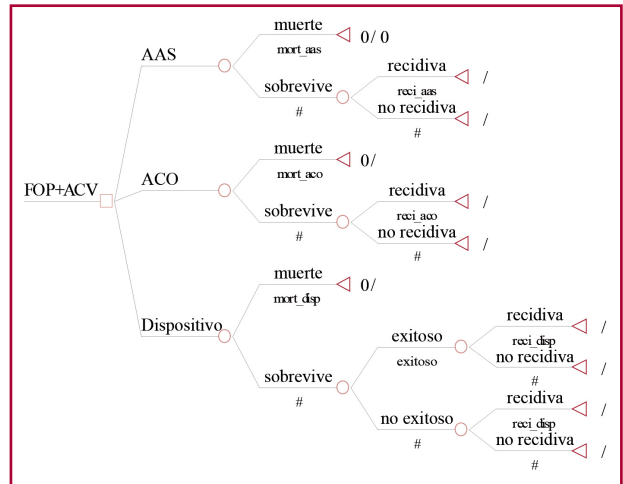


Fig. 1. Árbol de decisión.

Reglas de decisión y análisis de sensibilidad

Cuando una estrategia confería mayor costo y aportaba menor beneficio respecto de su estrategia comparadora se denominó dominada, mientras que cuando presentaba menor costo y mayor beneficio se denominó dominante. Cuando la estrategia presentaba mayor beneficio y mayor costo o menor beneficio y menor costo se recurrió a un umbral de pago para tomar la decisión. La voluntad de pago que se fijó para aceptar una intervención como “costo-útil” fue de 1 PBI *per cápita*, lo que equivale a una tasa de costo-utilidad incremental de \$28.000 por cada QALY extra ganado. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de tipo determinístico para explorar la incertidumbre de los resultados del modelo. Se efectuó un esquema tornado para identificar las variables con mayor influencia en el resultado. Una vez identificadas estas variables se evaluó el resultado nuevamente estableciendo un análisis de escenario, es decir, con el rango inferior y el superior de la estimación central.

Perspectiva

Se utilizó la perspectiva del financiador (Obra Social).

Estrategias alternativas

- Tratamiento médico con aspirina: Los pacientes fueron medicados con aspirina 300 mg/día, visitaron al médico cardiólogo dos veces al año y no se realizaron estudios de control.
- Tratamiento médico con acenocumarol: Los pacientes fueron medicados con acenocumarol según los controles del laboratorio. Visitaron al médico cardiólogo dos veces al año y al hematólogo mensualmente. No se realizaron estudios de control, excepto los análisis mensuales para el control de la anticoagulación.
- Cierre con dispositivo percutáneo del FOP: Luego de la intervención fueron medicados con aspirina 300 mg/día. Se controlaron con el médico cardiólogo cada 3 meses.

Probabilidades utilizadas

Las probabilidades utilizadas (estimación puntual), así como el rango para el análisis de sensibilidad, se muestran en la Tabla 1. Los datos empleados se tomaron de la bibliografía y de la opinión de expertos. (11)

Variable	Estimación central	Rango
Probabilidades (%)		
Mortalidad aspirina	3,9	3-5
Mortalidad anticoagulación	2,5	1-4
Mortalidad cierre con dispositivo	0,7	0,2-1,3
Éxito de cierre con dispositivo	83	75-95
Recidiva con aspirina	25,4	15-35
Recidiva con anticoagulación	19,3	15-25
Recidiva con cierre de dispositivo (no exitoso)	7,8	4-12
Recidiva con cierre de dispositivo (exitoso)	6,4	2-10
Costos (\$)		
Costo anual tratamiento con aspirina	196	171-221
Costo anual tratamiento con anticoagulación	740	550-900
Costo cierre del dispositivo	34.000	30.000-38.000
Costo de recidiva	12.987	10.000-17.000
QALYs		
ACV menor	0,72	± 10%
ACV mayor	0,41	± 10%
ACV menor y mayor	0,57	± 10%
Tratamiento con AAS	0,98	± 10%
Tratamiento con ACO	0,92	± 10%
Tratamiento con dispositivo	0,95	± 10%

Probabilidades expresadas en porcentajes, costos expresados en pesos y utilidades expresadas en QALYs.

Tabla 1. Probabilidades, costos y QALYs utilizados. Estimación central y rango para el análisis de sensibilidad

Beneficios utilizados

Los QALYs para ACV se obtuvieron de la revisión de Post y colaboradores. (18) Dado que el punto final para la recidiva fue ACV o AIT, se obtuvo un promedio entre el QALY medio de dicha revisión para un ACV “menor” y para un ACV “mayor”. (18) Para el análisis de sensibilidad se modificaron dichos valores tomando el QALY más alto (ACV menor) y el QALY más bajo (ACV mayor). Se realizó un descuento del 3% (para el análisis de sensibilidad se utilizó un rango del 0% al 10%). Se consideró un QALY de 0 para mortalidad. Se calcularon las utilidades de estar con tratamiento antiagregante, anticoagulante o someterse a la intervención con el dispositivo con la escala analógica visual entre los autores del trabajo. Los beneficios expresados en QALYs se modificaron en ± 10% para el análisis de sensibilidad. Las utilidades se muestran en la Tabla 1.

Costos utilizados

Los costos se expresaron en pesos argentinos y el cambio monetario fue de 1 dólar = 4 pesos correspondiente a octubre de 2010. Para el cálculo de los costos se consideraron solamente los costos directos médicos, no se contemplaron costos directos no médicos, indirectos o de productividad.

Los costos de los medicamentos se obtuvieron de la lista de precios de la farmacia del Hospital Italiano. Para arribar a una estimación del costo medio por ACV (recidiva), se consideró que un tercio de los casos presentaron costos bajos

(\$9.000), ya que sólo requirieron internación, estudios de diagnóstico por imagen, farmacoterapia con anticoagulantes y/o antiagregantes y rehabilitación kinesiológica pos-ACV; otro tercio de los casos requirieron intervenciones con mayor tiempo de internación e involucraron angiografías digitales a un costo medio de \$12.000 y, por último, otro tercio necesitó cirugías a cielo abierto o intervenciones percutáneas a un costo medio de \$18.000. Esto representa un costo medio estimado de alrededor de \$12.987 por ACV. (19) En la Tabla 1 se detallan los principales costos utilizados, así como el rango para el análisis de sensibilidad.

Descuento

Se utilizó la tasa de descuento del 3%, tanto para los costos como para los beneficios. En el análisis de sensibilidad se contempló un rango del 0% al 10%.

RESULTADOS

El tratamiento con acenocumarol presentó un costo incremental de \$1.315 respecto de la AAS, pero aportó menos beneficio (QALY incremental de - 0,063). Por lo tanto, se considera que la estrategia de anticoagulación es dominada por la aspirina (Figura 2 y Tabla 2).

El cierre con el dispositivo, comparado con el tratamiento con aspirina, presentó un costo incremental de

\$32.261 y un beneficio incremental de 0,359 *QALYs*; esto representa una tasa de costo-utilidad incremental de \$89.876 pesos por cada *QALY* extra ganado.

Las variables "sometidas" al análisis de sensibilidad detectadas por el "esquema tornado" fueron: 1) recidiva con aspirina, 2) costo de la recidiva, 3) *QALYs*; 4) descuento y 5) costo de la aspirina (Figura 3).

Luego del análisis de sensibilidad, cuando la probabilidad de recidiva con AAS disminuyó a un 15%, la anticoagulación permaneció dominada por la AAS y la tasa de costo-utilidad incremental del dispositivo sobre la AAS fue de \$169.742/*QALY*. Sin embargo, cuando la probabilidad de recidiva con AAS aumentó al 35%, la tasa de costo-utilidad incremental de la anticoagulación respecto de la AAS fue de \$1.356/*QALY* y la del dispositivo fue de \$73.403/*QALY* en relación con la AAS.

Cuando el costo de la recidiva disminuyó a \$10.000, la anticoagulación continuó dominada por la AAS y la tasa de costo-utilidad incremental del dispositivo sobre la AAS fue de \$91.351/*QALY*. Cuando el costo de la recidiva aumentó a \$17.000, la ACO permaneció dominada por la AAS y la tasa de costo-utilidad incremental del dispositivo sobre la AAS fue de \$87.892/*QALY*.

Cuando se modificó la variable *QALYs* tomando como referencia el rango inferior de 0,9, la anticoagulación permaneció dominada por la AAS y la tasa de costo-utilidad incremental del dispositivo respecto de la AAS fue de \$99.861/*QALY*. Cuando se tomó como referencia el rango superior de 1,1 *QALYs*, la ACO continuó dominada por la AAS y la tasa de costo-utilidad incremental del dispositivo respecto de la AAS fue de \$81.705/*QALY*.

Cuando se modificó la tasa de descuento a 0%, la ACO continuó dominada por la AAS y la tasa de costo-utilidad incremental del dispositivo respecto de la AAS fue de \$85.545/*QALY*. Cuando la tasa de descuento aumentó al 10%, la ACO continuó dominada por la AAS y la tasa de costo-utilidad incremental del dispositivo respecto de la AAS fue de \$99.967/*QALY*.

Cuando el costo de la AAS disminuyó a \$171, la ACO continuó dominada por la AAS y la tasa de costo-utilidad incremental del dispositivo respecto de la AAS fue de \$89.867/*QALY*. Cuando el costo de la AAS aumentó a \$221, la ACO continuó dominada por la AAS y la tasa de costo-utilidad incremental del dispositivo respecto de la AAS fue de \$89.884/*QALY*.

DISCUSIÓN

En la actualidad es cada vez mayor el número de publicaciones sobre la relación costo-efectividad en el área de la cardiología. (20) Sin embargo, no existen estudios sobre costo-efectividad en el tratamiento de pacientes con FOP en prevención secundaria.

Mientras se están llevado adelante ECA con algunas dificultades en el enrolamiento de participantes (12-16) hay que tomar decisiones en estos pacientes con la información disponible en cuanto a la efectividad, la seguridad y el costo de las distintas estrategias. Tanto las guías de la AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) (21) como las del ACCP (American College of Chest Physician) (22) recomiendan la utilización de antiplaquetarios para los pacientes con ACV isquémico o AIT y FOP (AHA/ASA clase IIa, nivel de evidencia B; ACCP grado 1A), a menos que existan otras entidades asociadas para indicar anticoagulación (fibrilación auricular, estados de hipercoagulabilidad, trombosis venosa profunda, AHA/ASA clase IIa, nivel de evidencia C; ACCP grado 1C). Estas mismas guías para la prevención secundaria del ACV destacan que "existen datos

Fig. 2. Plano de costo-utilidad (eje y: costo incremental; eje x: efectividad incremental). Se observa que la estrategia anticoagulación es dominada por la AAS. La estrategia dispositivo es más costosa y más efectiva que la AAS, pero la pendiente que representa la tasa de costo-utilidad es muy "empinada" (línea continua). Se observa además cómo sería la pendiente (línea punteada) correspondiente a un umbral de pago hipotético de \$28.000/*QALY*.

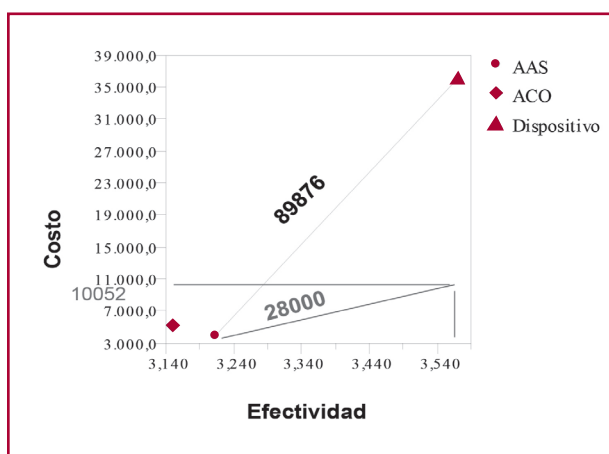


Tabla 2. Costo-utilidad incremental

Estrategia	Costo	Costo incremental	Beneficio (<i>QALYs</i>)	Beneficio incremental	C-U promedio	C-U incremental
AAS	3.891	–	3,212	–	1.211	–
ACO	5.206	1.315	3,149	–0,063	1.653	DOMINADA
Dispositivo	36.152	32.261	3,571	0,359	10.124	89.876

C-U: Costo-utilidad.

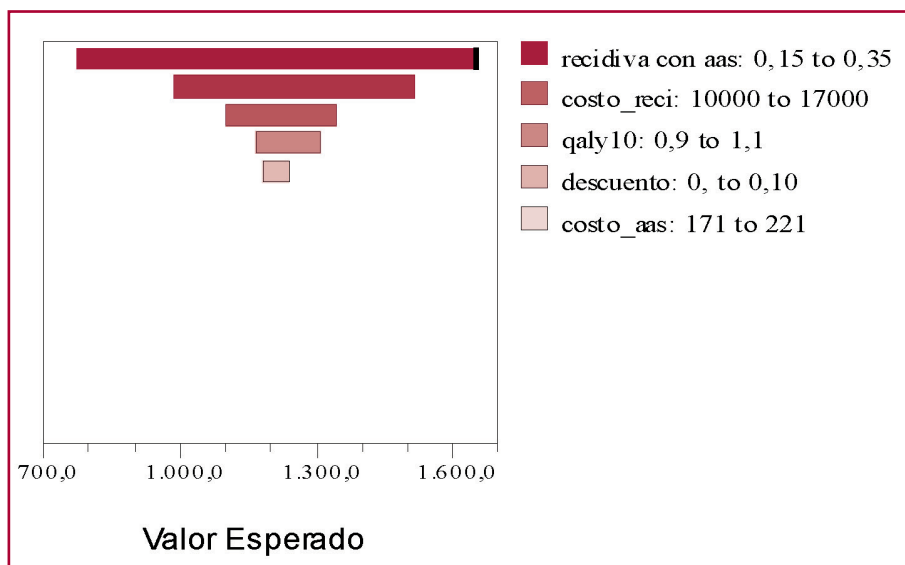


Fig. 3. Esquema "tornado". En el gráfico se muestra en orden decreciente la influencia que tienen las siguientes variables sobre el valor esperado: recidiva con aspirina; costo de la recidiva; QALYs; descuento y costo de la aspirina. Se muestra además el rango de cada una de ellas utilizado para el análisis de sensibilidad.

insuficientes para establecer una recomendación respecto del cierre percutáneo del FOP en pacientes con un primer episodio de ACV, aunque el procedimiento puede considerarse en los casos de ACV recurrente a pesar del tratamiento médico óptimo (clase IIb, nivel de evidencia C)". (21) Recientemente, en la *Revista Argentina de Cardiología* se ha publicado una interesante controversia sobre la indicación de cierre percutáneo en pacientes con ACV y FOP, (23) en la cual existe coincidencia por parte de ambos autores en la necesidad de esperar los resultados de estudios aleatorizados actualmente en desarrollo para arribar a conclusiones más definitivas. La relación costo-utilidad podría ayudar en la toma de decisiones en algunos escenarios, sobre todo cuando los recursos no son ilimitados y además existe un beneficio marginal de un tratamiento con respecto a otro a expensas de un incremento sustancial en los costos.

Este modelo demuestra que, de acuerdo con el umbral de pago de \$28.000/QALY recomendado por el Banco Mundial para economías como la argentina, (24) la estrategia del dispositivo no resultó costo-efectiva. Estos resultados no se modificaron luego del análisis de sensibilidad y, más aún, la estrategia del dispositivo tampoco sería costo-efectiva si consideramos un umbral de pago menos exigente, como podría ser 3 PBI *per cápita* (p. ej., \$84.000). La anticoagulación ha resultado una estrategia dominada por la AAS, ya que fue más costosa y menos efectiva. Estos resultados se mantuvieron luego del análisis de sensibilidad, salvo cuando la probabilidad de recidiva con la AAS aumenta al 35%. En estos casos, el tratamiento con anticoagulantes es la mejor estrategia, dado que presenta una tasa de costo-utilidad incremental respecto de la AAS de tan sólo \$1.356 por cada QALY extra ganado (es decir, muy por debajo del umbral de pago preespecificado).

Limitaciones

Las limitaciones de este estudio probablemente estén relacionadas con la metodología inherente a las evaluaciones económicas basadas en modelos. Las asunciones y la simpleza del modelo podrían atentar contra la validez del estudio. Modelos más complejos como los de Markov y análisis de sensibilidad de tipo probabilísticos llevados a cabo con simulaciones podrían mostrar cómo se comporta la tasa de costo-utilidad incremental conforme se modifica el umbral de pago. (25) Como ya se ha comentado, no fueron incorporadas las probabilidades, los costos y los QALYs de las complicaciones de cada una de las alternativas. Sería difícil establecer el peso de cada una de las complicaciones sobre el modelo, en función de su frecuencia y gravedad y de sus posibles implicaciones tanto sobre la calidad de vida como en los costos. Pero no hay que dejar de mencionar que cada una de las alternativas puede estar asociada con complicaciones graves como alergia, sangrado mayor, embolia del dispositivo y taponamiento cardíaco.

Además, en este estudio no se analizó la relación costo-utilidad de las estrategias en los distintos subgrupos con mayor probabilidad de eventos recurrentes (por ejemplo, presencia de aneurisma de tabique interauricular, foramen oval grande y presencia de trombofilia); (10, 26) por lo tanto, es incierto si la AAS es más costo-útil que las demás alternativas terapéuticas en estos pacientes en particular.

Por último, en cuanto a la validez externa del estudio, hay que tener precaución con la extrapolación de los resultados a otros países con distintas economías, ya que diferencias en los costos de las intervenciones, variaciones en el umbral de pago y preferencias de los médicos y los pacientes podrían afectar las conclusiones de este modelo.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con este modelo, para pacientes con ACV criptogénico y foramen oval permeable, la AAS sería la estrategia con mayor costo-utilidad en nuestro medio, salvo cuando la probabilidad de eventos se eleva sustancialmente con esta droga, en cuyo caso sería apropiado el uso de anticoagulantes.

SUMMARY

Cost-Effectiveness Analysis of Alternative Strategies for the Management of Patients with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale

Background

Patent foramen ovale (PFO) has been associated with cryptogenic stroke (CS). There are still some controversies about the best treatment to prevent recurrences in patients with CS and PFO. Our region lacks cost-utility analysis of the management of these patients.

Objectives

To construct a decision model for the management of patients with CS and PFO and to establish the cost-utility ratio of three alternative strategies.

Material and Methods

We conducted a cost-utility analysis based on a decision tree with a time horizon of 4 years considering three strategies: aspirin (ASA), anticoagulants (AC) or percutaneous device closure of the PFO. The benefits were expressed in QALYs. A payment threshold of ARS \$28,000 was established and a sensitivity analysis was performed.

Results

Anticoagulants were more expensive compared to ASA (additional cost of ARS \$1,315) and produced less benefits (incremental (QALY -0.063). Percutaneous device closure had an additional cost of ARS \$89,876 per QALY gained compared to ASA. This cost exceeds the predetermined payment threshold. After performing the sensitivity analysis, ASA remained as the strategy with the best cost-utility ratio; however, when the probability of recurrences with this drug increases to 35%, anticoagulants present an incremental cost-utility ratio of ARS \$1.356/QALY.

Conclusion

According to this model, in patients with CS and PFO, ASA would be the strategy with the best cost-utility ratio in our environment unless recurrences develop; in this case the use of anticoagulants would be more appropriate.

Key words > Patent Foramen Oval - Cryptogenic Stroke - Therapeutics - Economic Evaluation - Cost-utility - Model

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146.

2. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-90.

3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.

4. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.

5. Lee BC, Hwang SH, Jung S, Yu KH, Lee JH, Cho SJ, et al. The Hallym Stroke Registry: a web-based stroke data bank with an analysis of 1,654 consecutive patients with acute stroke. *Eur Neurol* 2005;54:81-7.

6. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-52.

7. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988;2:11-2.

8. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2625-31.

9. Overall JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.

10. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.

11. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-8.

12. RESPECT: Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment Web page. Available at http://www.strokecenter.org/trials/trialDetail.aspx?tid482&search_str=ngPFO

13. PC-Trial: Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00166257?term=PFOANDstroke&rank8>

14. GORE HELEX Septal Occluder for Patent Foramen Ovale (PFO) Closure in Stroke Patients (Gore REDUCE). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00738894?term=NCT00738894&rank1>

15. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants Versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence (CLOSE). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00562289?term=PFOANDstroke&rank4>

16. CLOSURE I: Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke or TIA Due to the Possible Passage of a Clot of Unknown Origin Through a Patent Foramen Ovale (PFO). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00201461?term=PFOANDstroke&rank5>

17. NMT Medical. NMT Medical announces preliminary results of CLOSURE I PFO/stroke trial [press release]. June 17, 2010.

18. Post PN, Stiggelbout AM, Wakker PP. The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature. *Stroke* 2001;32:1425-9.

19. <http://www.tzedaka.org.ar/uploads/allimg/Capitulo%203.pdf>

20. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2119-26.

21. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al; American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association.

ciation/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006;113:e409-49.

22. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG; American College of Chest Physicians. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:593S-629S.

23. Faella HJ, Piñeiro DJ. En todos los pacientes con foramen oval permeable y accidente cerebrovascular (stroke) criptogénico debe realizarse el cierre percutáneo. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:208-16.

24. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and

Health Chaired by Jeffrey D. Sachs. Presented to Gro Harlem Brundtland, Director-General of the World Health Organization, on 20 December 2001.

25. Economic Evaluation in Health Care. Merging Theory with Practice. Drummond M, McGuire A. Oxford University Press 2001.

26. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994;25:582-6.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.