

# Coste-efectividad Incremental del Tratamiento Quirúrgico frente al Percutáneo de la Persistencia del Canal Arterial con Amplatzer® Duct Occluder en Niños: Revisión sistemática

Rodrigo Nieckel da Costa<sup>1</sup>, Marcelo Silva Ribeiro<sup>1</sup>, André Ferreira da Silva<sup>2</sup>, Rodrigo Antonini Ribeiro<sup>2</sup>, Otávio Berwanger<sup>1</sup>, Alexandre Biasi<sup>1</sup>, Hélio Penna<sup>1</sup>, Carisi Anne Polanczyk<sup>2</sup>, Marcelo Queiroga<sup>3</sup>, Carlos Augusto Cardoso Pedra<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El conducto arterial persistente (CAP) es una cardiopatía congénita relativamente común y las alternativas para el tratamiento de canales > 2,5 mm son la cirugía o la oclusión percutánea con prótesis de tipo plug. Este último método, a pesar de ser considerado el de elección, no está previsto por el Sistema Único de Salud (SUS), el sistema de salud pública de Brasil. Nuestro objetivo fue comparar la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) de ambas estrategias. **Métodos:** Revisión sistemática con respecto a eventos clínicos y creación de modelo de decisión para evaluación de la RCEI del Amplatzer® Duct Occluder (ADO) en comparación con el tratamiento quirúrgico, para el cierre del CAP. Los costos para ambos métodos fueron los que el SUS reembolsó en 2010, con un valor estimado para el conjunto (dispositivo + materiales auxiliares) de R\$ 10.000,00. Se consideró como umbral la disposición para pagar el equivalente a tres veces el Producto bruto interno brasileño, es decir de R\$ 57.000,00 por año de vida salvado. **Resultados:** ambas técnicas fueron seguras y eficaces, con menor morbilidad y tiempo de internación en el cierre percutáneo. La expectativa de vida ajustada fue similar en los dos grupos, aunque un poco mejor para el ADO. El costo total fue calculado en R\$ 8.507,00 para la cirugía y en R\$ 11.000,00 para el ADO. La RCEI fue calculada en R\$ 71.380,00 por año de vida ganado. Un análisis de umbral demostró que en la actualidad, la reducción del valor del conjunto completo del ADO en R\$ 492,65 llevaría la RCEI al umbral aceptable para su incorporación al SUS. **Conclusiones:** el tratamiento percutáneo presentó morbilidad y tiempo de internación menores, además de una efectividad incremental semejante a la del tratamiento quirúrgico. Con los valores directos definidos en este estudio y partiendo de la presuposición de que toda la población de pacientes con CAP sería tratada con el ADO, el cierre percutáneo fue

## ABSTRACT

### Incremental Cost-Effectiveness of Surgical vs. Percutaneous Treatment of Patent Ductus Arteriosus with the Amplatzer™ Duct Occluder in Children: A Systematic Review

**Background:** Patent ductus arteriosus (PDA) is a relatively common congenital heart disease and the alternatives for the treatment of PDA > 2.5 mm are surgery or percutaneous occlusion with plugs. The latter, although considered the method of choice, are not provided by the Brazilian National Health System (*Sistema Único de Saúde* - SUS). Our objective was to compare the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of both strategies. **Methods:** Systematic review of clinical outcomes and development of a decision-making algorithm to evaluate the ICER of Amplatzer™ Duct Occluder (ADO) vs. surgical treatment for the closure of PDA. Costs for both methods were calculated based on the reimbursement figures paid by the SUS in 2010 and the cost of the percutaneous kit (device + support materials) was estimated at R\$ 10,000.00. We used as a threshold the willingness to pay the equivalent of three times the Brazilian Gross Domestic Product, i.e., R\$ 57,000.00 per year of life saved. **Results:** Both techniques were safe and effective with less morbidity and shorter hospitalization time for percutaneous closure. Adjusted life expectancy was similar in both groups, and slightly better for the ADO group. Total cost was calculated as R\$ 8,507 for surgery and R\$ 11,000.00 for ADO. ICER was calculated as R\$ 71,380.00 per year of life saved. A threshold analysis showed that a reduction of R\$ 492.65 in the cost of the ADO kit would reduce the ICER to an acceptable value for the incorporation of this technology by the SUS. **Conclusions:** Percutaneous occlusion was associated with less morbidity and shorter hospital stay with

<sup>1</sup> Hospital del Corazón de la Asociación del Sanatorio Sirio, San Pablo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Instituto de Evaluación de Tecnología para la Salud, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>3</sup> Sociedad Brasileña de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista,

San Pablo, SP, Brasil.

**Correspondencia:** Carlos Augusto Cardoso Pedra. Avenida Dr.  
Dante Pazzanese, 500, 14° piso - Vila Mariana - CEP: 04012-180 -  
San Pablo, SP, Brasil  
E-mail: cacpedra@uol.con.br

Recibido el: 1/3/2014 • Aceptado el: 27/5/2014

menos costo-efectivo. Sin embargo, con una pequeña reducción en los valores del conjunto, el procedimiento percutáneo estaría dentro de un umbral aceptable de RCEI para su posible incorporación.

DESCRIPTORES: Permeabilidad del canal arterial. Cardiopatías congénitas. Cirugía. Prótesis e implantes. Análisis costo-beneficio.

**E**l conducto arterial es una estructura presente e indispensable en la vida intrauterina, que asume del 55 al 60% del gasto cardíaco fetal.<sup>1</sup> Luego del nacimiento, una serie de mecanismos promueve su oclusión, lo que se completa en general entre la 2ª la 3ª semanas de vida.<sup>1</sup> La persistencia de flujo en el conducto arterial después de ese período, representa del 7 al 11 % de todas las cardiopatías congénitas, pudiendo estar aislada o asociada a otras enfermedades cardíacas complejas.<sup>2</sup> Esta incidencia aumenta con la prematuridad, pudiendo llegar al 80% en los neonatos con peso menor de 1.200 g.<sup>1</sup>

El conducto arterial persistente (CAP) genera un cuadro de hiperflujo pulmonar, que depende de algunos factores, como el diámetro y la longitud del conducto arterial, y diferencias de presión y resistencia entre la aorta y el tronco pulmonar.<sup>1</sup> En el prematuro, el flujo pulmonar exacerbado no es bien tolerado, lo que hace necesario el tratamiento precoz. En el neonato a término, la evolución depende mucho del tamaño del conducto arterial, y en general es más benigna.

El hiperflujo pulmonar excesivo puede derivar en insuficiencia cardíaca congestiva con baja ganancia ponderal e infecciones respiratorias a repetición. Tardíamente, puede generar alteraciones en la vasculatura pulmonar capilar distal, con evolución hacia cuadros de hipertensión arterial pulmonar fija.<sup>1,2</sup> Otras complicaciones, como infecciones en el conducto arterial (endarteritis), son eventos que raramente ocurren (1:13.500 en niños y 1:3.300 en adultos) y con tasas en disminución, principalmente debido al diagnóstico y el tratamiento precoces.<sup>2</sup>

El examen clínico con auscultación del soplo cardíaco es el primer paso para el diagnóstico, complementándolo con el ecocardiograma Doppler color. La visualización del flujo a través del conducto arterial y la repercusión hemodinámica del defecto, traducida por un aumento de las cámaras cardíacas izquierdas, indican la necesidad de oclusión.

El tratamiento del CAP debe ser individualizado en función de la edad del paciente. En los prematuros, neonatos y lactantes de hasta 5 kg, el tratamiento quirúrgico es generalmente el de elección. En estos pacientes, la oclusión percutánea, a pesar de ser factible, está asociada a mayores riesgos de fracaso y complicaciones, como estenosis

similar incremental effectiveness when compared to the surgical treatment. With the direct costs used in this study and considering that the entire population with PDA is treated with the ADO, percutaneous occlusion was less cost-effective. However, a slight reduction in the costs of the percutaneous kit would result in a acceptable ICER threshold for possible incorporation by the SUS.

DESCRIPTORS: Ductus arteriosus, patent. Heart defects, congenital. Surgery. Prostheses and implants. Cost-benefit analysis.

de la arteria pulmonar izquierda y pseudocoartación.<sup>3,4</sup> En niños de más de 5 kg, adolescentes y adultos, el cierre percutáneo es generalmente la modalidad más indicada, debido a su alta eficacia, a la bajísima morbilidad (menor que la cirugía) y del tiempo limitado de internación hospitalaria.<sup>5</sup> Los dispositivos del tipo espiral (*coil*) se emplean en conductos menores (< 2,5 mm) y en los que tienen constricción en el lado pulmonar (tipo A, D y E de Krichenko).<sup>6</sup> Las prótesis del tipo plug son las indicadas para los conductos mayores, del tipo en ventana (B) o tubulares (tipo C).

En pacientes que cuentan con un plan de salud complementario y en protocolos de investigación, diversos grupos de Brasil están realizando el cierre percutáneo del CAP con varios tipos de dispositivos con resultados excelentes.<sup>4,7-10</sup> Como en el Sistema Único de Salud (SUS) se autorizan solamente los *coils*, el cierre percutáneo de los canales mayores es inviable, lo que requiere una solución quirúrgica. El principal factor que limita la incorporación de dicha tecnología por parte del SUS es el valor de las prótesis. En contrapartida, se calcula que la mayor morbilidad y el tiempo más largo de internación de la cirugía<sup>3</sup> puedan ser más onerosos para el sistema hospitalario, debido a una mayor tasa de ocupación de camas y del centro quirúrgico y a tratamientos de eventuales complicaciones.

En Brasil no existen, hasta el momento, estudios que consideren los costos comparando ambos métodos de tratamiento del CAP. En tal sentido, el presente trabajo tiene el objetivo de hacer un análisis económico del tipo coste-efectividad incremental, para comparar el cierre percutáneo y el quirúrgico de esta cardiopatía congénita común, en condiciones que permitan el uso de las dos estrategias según la perspectiva del SUS.

## MÉTODOS

### Revisión sistemática

#### Estrategia de búsqueda y bases bibliográficas

La revisión sistemática utilizó las bases bibliográficas de MEDLINE y de Cochrane Central, a partir de los sitios PubMed y Wiley Library Online, respectivamente. La estrategia de búsqueda en el PubMed incluyó términos

referentes al CAP, a las intervenciones (corrección quirúrgica y percutánea) y a los tipos de estudios deseados. La búsqueda preliminar demostró que los ensayos clínicos randomizados no fueron realizados para comparar el tratamiento percutáneo y quirúrgico en esta enfermedad. Por eso se optó por incluir, en la estrategia de búsqueda, términos que también remitiesen a estudios observacionales. Se definió como límite aquellos artículos con resúmenes que hubiesen sido publicados en los 20 años anteriores al momento de la búsqueda, realizada el 9 de setiembre de 2011. Para Cochrane, la estrategia incluyó solamente los aspectos referentes a enfermedades y a las posibilidades terapéuticas, dado que esta base contiene únicamente ensayos clínicos, no siendo necesarios los términos de búsqueda referentes a delineamientos.

### **Crterios de elegibilidad de los estudios**

Se incluyeron estudios que hubiesen evaluado el cierre percutáneo o quirúrgico del CAP en niños y adolescentes. Las prótesis utilizadas en los procedimientos percutáneos deberían ser necesariamente los *coils* (de Gianturco) o el Amplatzer® Duct Occluder (ADO - St. Jude Medical). Se optó por estos tipos de dispositivos porque ambos poseen la aprobación de la *Federal and Drug Administration* (FDA), son de uso común en la práctica intervencionista pediátrica y tienen una amplia seguridad y eficacia documentadas en la literatura. Los estudios relativos a la oclusión del CAP con *coils* no se usaron para el análisis económico, ya que dichos dispositivos ya son cubiertos por el SUS. El procedimiento quirúrgico tenía que ser realizado por técnica convencional, es decir con exclusión de procedimientos como toracoscopia u otros que no sean de rutina en el SUS para tratamiento del CAP. Se excluyeron los estudios con menos de 50 pacientes; edad promedio (o mediana) de los pacientes > 14 años; peso promedio de los pacientes < 6 kg; datos sin división por tipo de prótesis (por ejemplo, datos agrupados de *coils* de Gianturco y ADO); fecha límite de inclusión de pacientes anterior al año 1991.

### **Proceso de selección de estudios**

Los revisores evaluaron los títulos y resúmenes de las citas producto de la estrategia de búsqueda. Aquellos estudios que encajaban en los criterios de elegibilidad o cuyos títulos o resúmenes no permitiesen una evaluación adecuada de los criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionados para la evaluación de sus textos completos, actividad también realizada por los revisores. Se extrajeron los datos de los estudios incluidos y se digitalizaron en planillas electrónicas.

### **Eventos de interés**

Se definieron como eventos de interés: mortalidad perioperatoria y global (en hasta 1 año); proporción de pacientes que requirieron un segundo procedimiento (del mismo tipo u otro procedimiento; por ejemplo, pacientes sometidos a tratamiento percutáneo que posteriormente necesitaron cirugía);

proporción de pacientes con flujo residual tardío, incluyendo pacientes que no fueron tratados en ningún momento (por ejemplo, falla de implante de prótesis) o que fueron tratados sin cierre total del defecto, y que permanecieron así durante el seguimiento. También se consideró el número de pacientes con complicaciones mayores, definidas por los propios autores de cada artículo analizado, incluso (pero no limitándose) las utilizadas en publicaciones previas.<sup>5</sup> Finalmente, se computó el tiempo medio de internación hospitalaria.

Para los desenlaces de flujo residual tardío, se consideraron solamente los de grado moderado a grave, según clasificación de los propios autores; los estudios que no relataron la intensidad del flujo tardío fueron considerados como con faltantes de dicha información. Si el artículo no informaba la conducta adoptada para los pacientes con falla de implante de dispositivo en el tratamiento percutáneo durante el seguimiento, se asumía que fueron sometidos a la corrección quirúrgica posterior, con una efectividad del procedimiento semejante a la de pacientes con cirugía como primer tratamiento.

### **Análisis de datos**

La finalidad principal de la revisión sistemática fue el relevamiento de parámetros para el modelo de coste-efectividad (y no para una realización para evaluación de seguridad y eficacia). En la medida en que muchas de estas informaciones fueron insertadas en el modelo como probabilidades (y no como riesgos relativos), se optó por analizar separadamente los datos referentes a los eventos de interés de las diferentes estrategias - percutánea y quirúrgica. El abordaje inicial propuesto fue la realización de metaanálisis de único brazo (*meta-analysis for single groups*)<sup>10</sup> Sin embargo, no es posible ejecutar la fórmula matemática utilizada en este abordaje cuando no ocurren eventos, lo que fue observado en varios estudios, considerándose los eventos analizados.

En tales casos, un posible procedimiento es aumentar 0,5 en el número de eventos y en el total de pacientes; de todos modos, esta estrategia no es suficientemente correcta cuando se tiene una tasa muy grande de estudios con cero eventos (> 20%), ya que hay una sobreestimación de la tasa de ocurrencia de los mismos. En estos casos, se sugiere que se haga simplemente una media ponderada para la obtención de la incidencia media de eventos en los estudios, procedimiento que fue adoptado en el presente trabajo.<sup>11</sup>

### **Análisis económico - descripción del modelo**

Se construyó un modelo de decisión para estimar la expectativa de vida y los costos acumulativos de las estrategias para el cierre del conducto arterial: quirúrgico y percutáneo en la perspectiva del SUS. El modelo comparó los costos y los beneficios a largo plazo (por toda la vida) de las dos estrategias terapéuticas para el cierre del CAP en pacientes pediátricos, definidos

como  $\leq 14$  años. La primera estrategia consistió en el cierre quirúrgico, por ligadura o sección, por medio de toracotomía lateral (clásica o extrapleuraleal), ya que este tratamiento está actualmente financiado por el SUS. La segunda estrategia consistió en el cierre percutáneo del CAP por medio del dispositivo del tipo ADO. El análisis consideró solamente los casos con diámetro y anatomía favorables para el cierre con prótesis del tipo plug.<sup>6</sup> Esta restricción asumió que los CAPs con diámetro  $< 2,5$  mm son tratadas con *coils* de Gianturco, lo que es reembolsado por el SUS. La representación esquemática del modelo está en la Figura 1.

En la estrategia del tratamiento quirúrgico, todos los pacientes fueron inicialmente sometidos a la corrección del CAP por medio de la ligadura o sección del conducto arterial. Se analizó la tasa de mortalidad asociada al procedimiento. Se definió como éxito inmediato el cierre total o la presencia de un mínimo *shunt* residual, según lo relatado en el seguimiento de largo plazo de la literatura revisada (6 a 12 meses). Los pacientes con *shunt* residual significativo (con repercusión hemodinámica) después de una primera operación podrían ser sometidos a una segunda intervención quirúrgica o a una intervención percutánea. Adicionalmente,

en el modelo se consideró la posibilidad de falla del tratamiento quirúrgico, definida como la presencia de *shunt* persistente en fase tardía (después 6 a 12 meses de la cirugía), que no hubiese sido corregida por cualquier razón clínica, o cuyas tentativas posteriores de cierre también hayan terminado en falla.

En la estrategia de intervención percutánea con dispositivo ADO, todos los pacientes fueron inicialmente tratados por ese método. Se analizó la mortalidad asociada al método. La definición de éxito inmediato utilizada fue la misma que se adoptó para la estrategia quirúrgica. Los pacientes en los que no se observó el cierre del CAP después de una primera intervención eran candidatos a un segundo procedimiento percutáneo para la oclusión del defecto (generalmente con implante de un nuevo dispositivo). Alternativamente, la segunda intervención podría ser el tratamiento quirúrgico. A los fines del modelo, se asumió que todos los pacientes sometidos a una reintervención de cualquier tipo tendrían éxito terapéutico, aunque las probabilidades de falla de la segunda intervención hayan sido consideradas en las probabilidades generales procedentes de la literatura y usadas en el análisis. También se computaron los que quedaron con flujo residual definitivo.

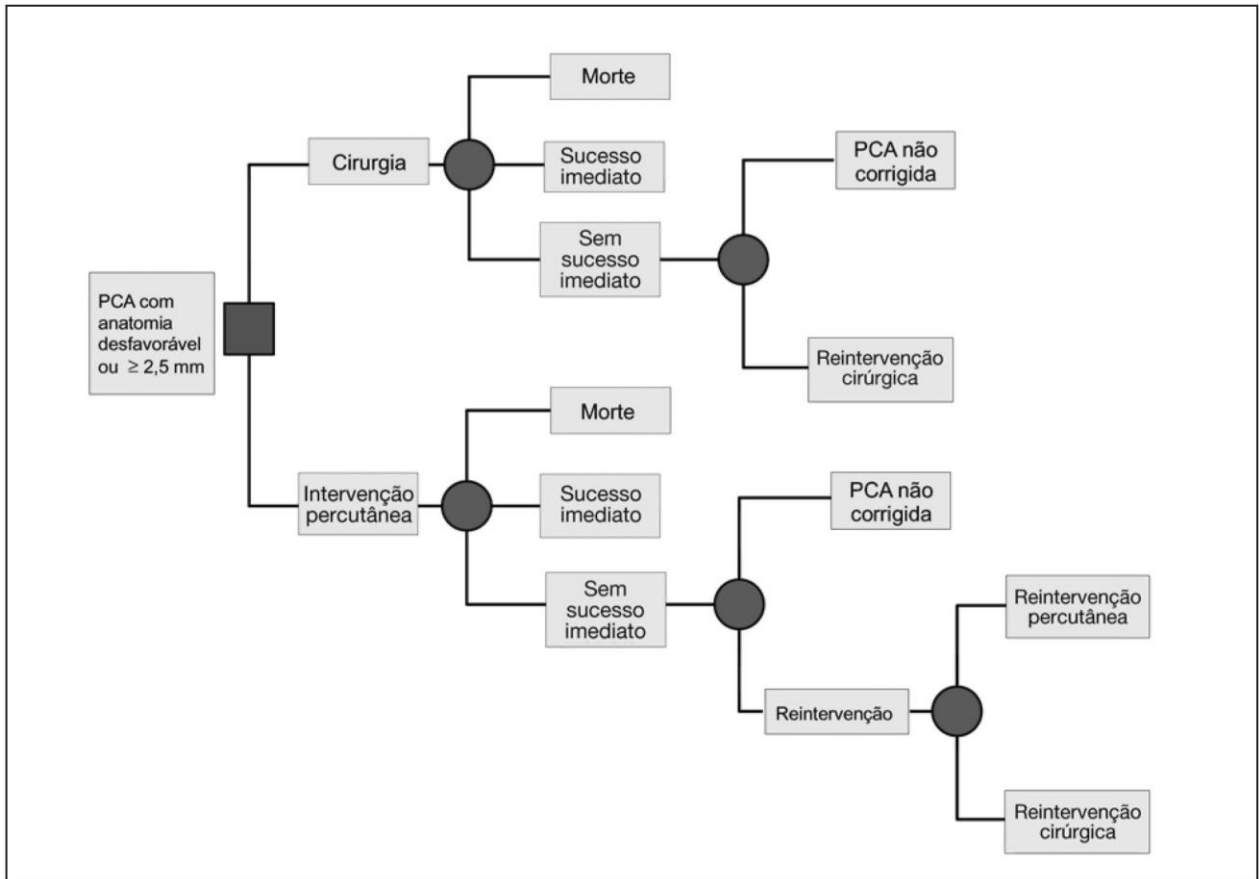


Figura 1. Representación esquemática del modelo de decisión para corrección de la persistencia del canal arterial (PCA).

### Definición del caso base y estimaciones de sobrevida

Con respecto al tratamiento del CAP en niños, para que el modelo de análisis de decisión fuese representativo de la práctica médica, se definió la edad de 6 años como la edad mediana de intervención. La expectativa de vida para los individuos que llegaron a la edad de 6 años fue obtenida de la Tabla de Mortalidad general para la población brasileña en el año 2010, del Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE); la expectativa de vida para individuos portadores de CAP que permaneciesen sin corrección por toda la vida se derivó de la referida tabla de vida y de las estimaciones de mortalidad por franja etaria de pacientes portadores de CAP descritas por Campbell.<sup>12</sup> Los análisis consideraron solamente valores ajustados, aplicando una tasa de descuentos del 5% anual en las estimaciones de la expectativa de vida, de acuerdo con las orientaciones del Ministerio de la Salud."

La comparación de la expectativa de sobrevida en el largo plazo se realizó aceptando las siguientes suposiciones: la sobrevida del CAP sin tratamiento es significativamente menor que la del CAP tratado con éxito; la expectativa de vida de los pacientes portadores de CAP tratado con éxito es igual a la de la población en general; dicha expectativa de vida se obtiene independientemente del método empleado en el cierre del CAP, ya sea intervención percutánea o tratamiento quirúrgico, siempre que no haya defecto residual hemodinámicamente relevante; las actuales expectativas de vida para las diferentes franjas etarias, calculadas a partir de la Tabla de Mortalidad del IBGE de 2010, representan la expectativa de vida en ausencia de CAP, considerando la muy baja incidencia de esa condición (0,006 a 0,047%) y que virtualmente todos los casos diagnosticados son actualmente tratados; la única explicación para una diferencia en la sobrevida de pacientes portadores de CAP manejados por medio de intervención percutánea o de tratamiento quirúrgico provendría de las diferentes tasas de éxito inmediato en el cierre del defecto con uno de los métodos.

### Tablas de Mortalidad y extrapolación para individuos con persistencia del canal arterial

Como ya se explicó, para calcular la sobrevida esperada para portadores de CAP (no corregido o con *shunt* residual tardío con repercusión hemodinámica), se utilizó una estimación a partir de la Tabla de Mortalidad producida por el IBGE en 2010. En ese año, la expectativa de vida para un individuo de la población en general que hubiese alcanzado la edad de 6 años fue de 69,5 años.

Con el fin de obtener una estimación comparable de la expectativa de vida de pacientes portadores de CAP no corregido con la de la población en general, se proyectó una Tabla de Mortalidad, a partir de la integración entre las estimaciones de la literatura y la Tabla de Mortalidad de la población brasileña. El método

empleado fue una adaptación del descrito por Pharoah y Hollingworth.<sup>14</sup> Resumiendo, el mecanismo consiste en calcular la fracción de la mortalidad por franja etaria atribuible a una determinada condición de salud. En el presente estudio, la adaptación consistió en asumir la presuposición de que la tasa actual de mortalidad de la población en general por franja etaria, para la población brasileña, no está significativamente influida por la presencia de CAP no tratado en la población, considerando: (a) la baja prevalencia estimada para dicha condición y (b) el hecho de que actualmente en Brasil se tratan prácticamente todos los casos de CAP con repercusión hemodinámica diagnosticados.

### Costos

Los costos se obtuvieron a partir de los valores reembolsados por el SUS en el año 2010, referidos a los procedimientos de cirugía para cierre del CAP (R\$ 8.432,00) y cateterismo cardíaco (R\$ 800,00 – estudio hemodinámico diagnóstico, sin los costos de los dispositivos cubiertos, en este caso los *coils* de Gianturco). El dispositivo ADO fue usado en el caso base del análisis, por no ser cubierto por el SUS y debido a su amplia experiencia, seguridad y eficacia documentadas en diversas series de casos.<sup>4</sup> El costo del dispositivo ADO utilizado en el análisis fue estipulado en R\$ 10.000,00, de los cuales R\$ 8.000,00 son de la prótesis y R\$ 2.000,00 del sistema liberador. Estos valores corresponden a los utilizados en el estudio que evaluó la seguridad y la eficacia de ambos métodos terapéuticos, realizado en uno de los hospitales filantrópicos de excelencia del Ministerio de la Salud y financiado por el mismo, en un proyecto para la evaluación de nuevas tecnologías.<sup>5</sup>

Considerando que todos los costos incluidos en el análisis corresponden al momento presente (es decir en el momento de la intervención), y que los costos a largo plazo parecen ser semejantes entre los pacientes tratados con cirugía o intervención percutánea, no se realizó ajuste de los costos por inflación o tasa de descuentos. Tampoco se incluyeron costos indirectos relativos a los procedimientos, como gastos por banco de sangre (serologías y demás exámenes previos a la transfusión) y pérdida de días de trabajo de los responsables.

El modelo se desarrolló con el programa específico TreeAge, versión 9.12. Se hicieron análisis de sensibilidad, considerando parámetros alternativos de efectividad, costos del dispositivo, probabilidad de éxito y muerte relacionada con los procedimientos. Se estimaron umbrales (análisis de *thresholds*) para establecer si la nueva tecnología aquí evaluada en la perspectiva del SUS (cierre percutáneo del CAP con la prótesis ADO) fue costo-efectiva. Con el propósito de interpretación, se estableció un umbral de disposición a pagar (*willingness to pay*) de R\$ 57.000,00 (tres veces el Producto Bruto Interno – PBI en 2010) por QALY (sigla del inglés *quality-adjusted life year*, calidad de vida ajustada por año de vida ganado).

Este estudio no tiene por objetivo un abordaje estadístico más profundo, pero en líneas generales, el concepto de QALY significa el incremento en la calidad de vida y en el tiempo de supervivencia al incorporar un nuevo procedimiento o tratamiento diferente.<sup>15</sup>

## RESULTADOS

### Revisión sistemática

Luego de la evaluación de títulos y resúmenes de los artículos encontrados por la revisión sistemática, quedaron 77, que fueron analizados con sus textos completos. Se excluyeron 33, de los cuales 11 por tener menos de 50 pacientes; 7 por estudiar prótesis o cirugías diferentes de las definidas en los criterios de elegibilidad; 5 por presentar datos no separados por tipo de procedimiento o tipo de prótesis; 3 por ser reanálisis de datos ya publicados; 2 por contener pacientes incluidos antes de 1991; 2 por incluir pacientes con peso medio < 6 kg; 1 por incluir pacientes con edad media > 14 años; 1 por no presentar ningún evento de interés; 1 por tener datos juzgados como no confiables, siendo que el estudio presentaba una submuestra de un *pool* de casos, con criterios de selección mal definidos.

De los 44 artículos incluidos (Tabla 1 y Anexo 1), 9 tenían más de un grupo de pacientes. 27 artículos abordaban la oclusión con *coils*, entre los cuales 22 con prácticamente un 100% de *coils* de Gianturco.

De esta forma, para el análisis económico de los datos se incluyeron 9 artículos con datos quirúrgicos y 17 artículos con datos de ADO.

### Cierre quirúrgico

El número total de artículos fue de 9, con un total de 1.254 pacientes analizados. El año final de inclusión de los pacientes osciló de 1993 a 2007. La edad promedio de estos pacientes fue de 5,1 años. El tiempo de seguimiento varió entre 4 meses y 6 años. El tamaño promedio del CAP fue entre 1,5 y 4,0 mm en dos estudios y > 5 mm en otros tres; los demás no detallaron esa información.

### Muerte

Se incluyeron 8 estudios para el evento de muerte perioperatoria, con un total de 1.213 pacientes. La media ponderada entre los estudios fue del 0,08%. Diez estudios relataron muerte global, con n de 1.319. La media ponderada obtenida fue del 0,22% (Figura 2).

### Necesidad de segundo procedimiento

Se incluyeron ocho estudios que proveen datos para la necesidad de segunda cirugía, con un total de 1.213 pacientes evaluados. En promedio, el 0,57% de los pacientes evaluados fueron sometidos a una segunda intervención quirúrgica. Es importante destacar que esas correcciones son las realizadas en otra internación, para una

corrección tardía de *shunts* residuales en su mayoría. Para el desenlace de realización de cierre percutáneo luego de falla quirúrgica, se incluyeron los mismos ocho estudios. La media ponderada fue del 0,32%. Los datos referentes a la necesidad de un segundo procedimiento se encuentran en la Figura 3.

### Flujo residual y otras complicaciones

Cinco estudios incluidos tenían datos completos para la evaluación del *shunt* residual tardío moderado o importante, con un total de 725 pacientes. La media ponderada observada fue del 0,41% (Figura 4). Es importante recordar que ese dato refleja el número de pacientes que persistieron con *shunt* en el final del seguimiento, es decir, ya excluyendo a los pacientes a quienes se corrigieron los defectos en un eventual segundo procedimiento. Otro detalle relevante es que cuatro de estos estudios tenían la ligadura como técnica quirúrgica; el quinto la combinaba con sección (aunque sin mejor tasa que los demás, del 0,6%).

Para el desenlace de complicaciones mayores, se incluyeron cuatro estudios, con n = 475. Los demás estudios no tenían datos claros para ese desenlace, mezclando datos de complicaciones menores. La media ponderada de complicaciones importantes fue del 11,36% (Figura 5).

### Tiempo promedio de internación

Solamente cuatro estudios relataron el tiempo promedio de internación, con un total de 548 sujetos. Tres de los cuales mostraron valores entre 8 y 9 días, y el último estudio tuvo un promedio de 3,6 días. La media ponderada de los estudios fue de 7,01 días (Figura 6).

### Intervención percutánea con Amplatzer® Duct Occluder

Se incluyeron 17 artículos de ADO, con un total de 1.705 pacientes. El año final de inclusión de los pacientes en los artículos fue entre 1999 y 2009. La edad promedio de los pacientes fue de 4,8 años. El tamaño medio del CAP varió entre 2,0 y 6,5 mm. El período de seguimiento osciló entre pocos días y los 5 años.

### Muerte

Trece estudios relataron datos de mortalidad (n = 1.465) y hubo solamente una muerte perioperatoria. Lo que indica que la proporción de muerte perioperatoria y global fue igual, siendo equivalente al 0,06% (Figura 2).

### Necesidad de segundo procedimiento

Trece estudios presentaron datos sobre necesidad quirúrgica (n = 1.368), por cierre incompleto del defecto o por embolización. La media ponderada de ocurrencia de este evento fue del 1,46% (Figura 3). Por otro lado, 12 estudios relataron la necesidad de un nuevo procedimiento hemodinámico (n = 1.216). Tal desenlace ocurrió en un 0,82% de los pacientes, en promedio.

**TABLA 1**  
Principales datos de los artículos incluidos en el análisis de costo-efectividad luego  
de la aplicación de los criterios de exclusión (Anexo 1)

Autor	Año	Periódico	Prótesis o cirugía	Edad (años)	Cirugía (n)	Prótesis (n)
Mavroudisetal. <sup>1</sup>	1994	Ann Surg.	Ligadura y sección	3,6	175	
Rosenthal et al. <sup>2</sup>	1996	Heart	Coil (varios fabricantes)	3,7		57
Shim et al. <sup>3</sup>	1996	J Am Coll Cardiol.	Gianturco Coil	3,5		75
Hjiazietal. <sup>4</sup>	1997	Am J Cardiol.	Gianturco Coil	2,1		100
Pedra et al. <sup>5</sup>	1998	Arq Bras Cardiol.	Gianturco Coil	5,4		87
Janorkaretal. <sup>6</sup>	1999	Am Heart J.	Gianturco Coil	7,0		60
Goyal et al. <sup>7</sup>	1999	Am J Cardiol.	Gianturco Coil	4,0		84
Raaijmakersetal. <sup>8</sup>	1999	Cardiol Young.	Ligadura	-	100	
Patel et al. <sup>9</sup>	1999	Catheter Cardiovasc Interv.	Gianturco Coil	2,4		149
Ingetal. <sup>10</sup>	1999	J Am Coll Cardiol.	Gianturco Coil	3,3		104
Hwang et al. <sup>11</sup>	2000	Angiology	Co//ligadura	5,6	9	105
Fcon ellaetal. <sup>12</sup>	2000	Catheter Cardiovasc Interv.	ADO	2,1		316
Shrivastavaetal. <sup>13</sup>	2000	Indian Pediatr.	ADO/Co//	6,9/6,5		44/48
LeBlancetal. <sup>14</sup>	2000	IntSurg.	Ligadura	1,1	231	
Galai et al. <sup>15</sup>	2001	Eur Heart J.	Gianturco Coil	4,7		135
Thanopoulosetal. <sup>16</sup>	2001	J Interv Cardiol.	ADO	6,5		69
Bilkisetal. <sup>17</sup>	2001	J Am Coll Cardiol.	ADO	1,9		209
Turner et al. <sup>18</sup>	2002	Am Heart J.	Gianturco Coil	2,4		94
Laohaprasitipornetal. <sup>19</sup>	2002	J Med Assoc Thai.	Gianturco Coil	6,5		77
Liang et al. <sup>20</sup>	2003	Am Heart J.	Gianturco Coil	5,5		75
Jacobs et al. <sup>21</sup>	2003	Ann Thorac Surg.	Gianturco Coil	4,6		99
Fuetal. <sup>22</sup>	2003	Jpn Heart J.	Gianturco Coil	2,9		154
Kumar et al. <sup>23</sup>	2004	Catheter Cardiovasc Interv.	Gianturco Coil	0,7	41	86
Masuraetal. <sup>24</sup>	2006	Am Heart J.	ADO	3,4		64
Wang et al. <sup>25</sup>	2006	Int J Cardiol.	Coils	7,8		317
Lee et al. <sup>26</sup>	2006	J Formos Med Assoc.	Gianturco Coil	2,9		52
Vanamo et al. <sup>27</sup>	2006	J Pediatr Surg.	Ligadura	1,0	60	
Demiretal. <sup>28</sup>	2007	Cardiol Young.	Ligadura y sección	5,5	325	
Atiqetal. <sup>29</sup>	2007	J Invasive Cardiol.	ADO	7,0		52
Gudauskys et al. <sup>30</sup>	2008	Catheter Cardiovasc Interv.	Gianturco Coil	5,5		64
Kramoh et al. <sup>31</sup>	2008	Pediatr Cardiol.	Gianturco Coil	4,6	ND	139
Chen et al. <sup>32</sup>	2009	Chin Med J.	ADO/ligadura	10,2	183	72
Huang et al. <sup>33</sup>	2009	Circ J.	ADO/gianturco Coil	4,4/9,1		55/21
Shabbiretal. <sup>34</sup>	2009	J Coll Physician Surg Pak.	ADO	11,7		100
Lertsapcharoenetal. <sup>35</sup>	2009	J Invasive Cardiol.	ADO	4,0		60
Gowda et al. <sup>36</sup>	2009	Pediatr Cardiol.	Gianturco Coil	3,5		128
Chen et al. <sup>37</sup>	2009	Pediatr Cardiol.	ADO/ligadura	13,3	130	51
Xie et al. <sup>38</sup>	2009	World J Pediatr.	Gianturco Coil	3,4		126
Thanopoulos et al. <sup>39</sup>	2010	Am J Cardiol.	ADO	3,6		65
Willcoxson et al. <sup>40</sup>	2010	Cardiol Young.	ADO	-		101
Brunettietal. <sup>41</sup>	2010	Catheter Cardiovasc Interv.	ADO/Gianturco Coil	4,3		174/161
Ghasemi et al. <sup>42</sup>	2010	Catheter Cardiovasc Interv.	ADO/Gianturco Coil	6,8/4,7		152/120
Kharoufetal. <sup>43</sup>	2011	Catheter Cardiovasc Interv.	ADO	1,8		70
Bajicetal. <sup>44</sup>	2011	Catheter Cardiovasc Interv.	ADO	2,6		51



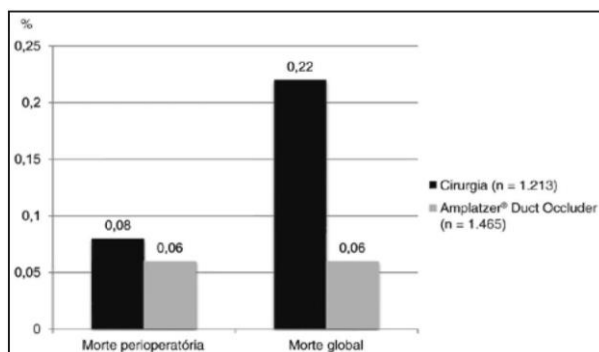


Figura 2. Mortalidad perioperatoria y global de los procedimientos quirúrgico y percutáneo de cierre de la persistencia del canal arterial.

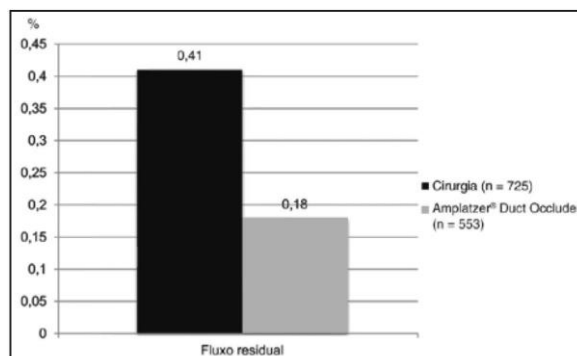


Figura 4. Flujo residual moderado a grande después de procedimientos quirúrgico y percutáneo para cierre de la persistencia del canal arterial.

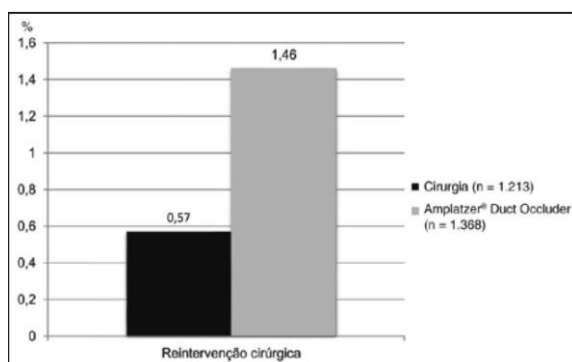


Figura 3. Necesidad de reintervención quirúrgica después de procedimientos quirúrgico y percutáneo para cierre de la persistencia del canal arterial.

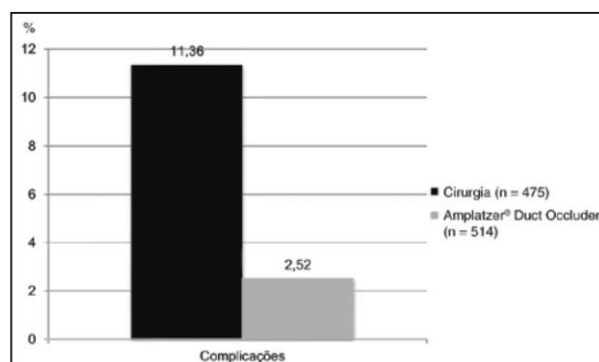


Figura 5. Complicaciones mayores de los procedimientos quirúrgico y percutáneo para cierre de la persistencia del canal arterial.

### Flujo residual y otras complicaciones

Se incluyeron ocho estudios para la evaluación del evento de flujo residual (n = 553), con una incidencia media calculada del 0,18% (Figura 4). Con respecto a otras complicaciones, siete estudios relataron eventos de forma adecuada (n = 514), con una incidencia media calculada del 2,52% (Figura 5).

### Tiempo medio de internación

Solamente tres estudios relataron el tiempo medio de internación, con un total de 188 sujetos. La media ponderada fue de 1,73 día (Figura 6).

### Análisis económico

#### Caso base: modelo que utiliza las estimativas de la revisión sistemática de la literatura

Considerando los costos incurridos en la secuencia de eventos y todos los desenlaces posibles (cierre, complicaciones y reintervenciones), se encontró una razón de coste-efectividad incremental (RCEI) de R\$ 71.380,00 por año de vida ganado, con el cierre percutáneo del CAP con la prótesis ADO. Ese valor fue obtenido en el análisis principal, con expectativas de vida descontadas en un 5% al año, siendo superior al valor límite

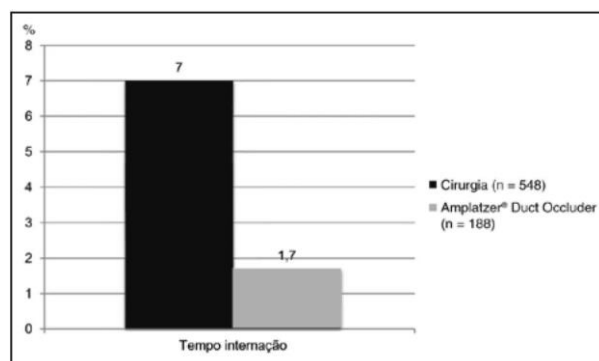


Figura 6. Tiempo total de internación hospitalaria de los procedimientos quirúrgico y percutáneo para cierre de la persistencia del canal arterial.

para que una intervención sea considerada coste-efectiva -R\$ 57.000,00 por año de vida ganado, correspondiente a tres veces el valor del PBI brasileño *per capita* en 2010 (R\$ 19.016,00). Los datos referentes a RCEI se encuentran en la Tabla 2.

### Análisis de sensibilidad

A partir del caso base utilizando datos de la literatura e incluyendo una tasa de descuento del 5% en la medida

**TABLA 2**  
**Costo-efectividad y razón de coste-efectividad incremental (RCEI)**  
**de las estrategias quirúrgica y percutánea en el tratamiento del canal arterial**

	Costo (R\$)	Efectividad - con descuento (años de vida)	RCEI - con descuento (R\$)
Tratamiento quirúrgico	8.507,00	19,71	R\$ 71.380,00
Tratamiento percutáneo (Amplatzer® Duct Occluder)	11.000,00	19,74	

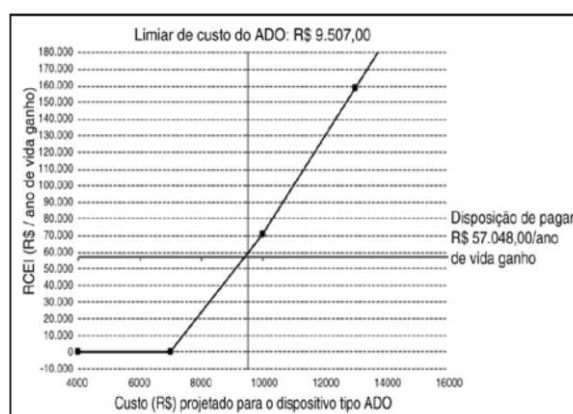
de la efectividad, se realizó un análisis de umbral para determinar el costo máximo límite para que el uso del dispositivo ADO obtuviese una RCEI de hasta R\$ 57.048,00 / año de vida. En tales términos, el dispositivo tipo ADO pasaría a presentar una RCEI considerada aceptable para su reembolso a un costo máximo de R\$ 9.507,00, incluyendo el costo del sistema de entrega. A partir de este valor, el tratamiento quirúrgico pasaría a ser la opción más atractiva desde el punto de vista económico. La Figura 7 resume el análisis de umbral y presenta la variación esperada de la RCEI para variaciones en el costo del dispositivo ADO de entre R\$ 4.000,00 y R\$ 16.000,00.

## DISCUSIÓN

El CAP es una de las cardiopatías congénitas más comunes y su tratamiento oportuno permite su curación y una expectativa de vida igual a la de la población en general. A partir de los años 1990 hubo un intenso progreso en las técnicas de cierre percutáneo de esta lesión. En la actualidad se trata de uno de los procedimientos más frecuentemente realizados en el laboratorio de cateterismo, en los grandes centros de referencia. De todos modos, son raros los trabajos que comparan los resultados del método con el abordaje quirúrgico.

En este estudio, procuramos identificar las evidencias sobre la seguridad y la eficacia de ambas opciones de tratamiento, y realizar un análisis de coste-efectividad incremental para servir de base a la posible incorporación de la tecnología (cierre del CAP con prótesis tipo plug) por el SUS. La amplia revisión de literatura aquí realizada mostró que los datos de eficacia de ambas estrategias terapéuticas se basan en estudios observacionales y experimentos no controlados, sin comparación directa con estudios randomizados. Considerando que el tratamiento percutáneo ya fue adoptado como el procedimiento de elección en niños > 6 kg en grandes centros mundiales, es improbable que ambas estrategias sean comparadas en ensayos clínicos randomizados futuros. Es decir que las evidencias disponibles para la evaluación comparativa no tendrán un incremento de calidad en el futuro.

De nuestro conocimiento, no hay en la literatura brasileña estudios que comparen los costos de ambos métodos de tratamiento del CAP (quirúrgico frente a percutáneo), ya sea en la perspectiva de la salud pública o en el ámbito de la salud complementaria. El estudio aquí presentado es pionero no solo en tal sentido, sino también en la forma



**Figura 7.** Análisis de umbral. Efecto de la variación en el costo del dispositivo tipo Amplatzer® Duct Occluder (ADO), incluyendo el sistema de entrega, la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) con respecto al tratamiento quirúrgico.

de su análisis económico. Evaluamos el costo-efectividad incremental (en el curso de la vida) de ambas estrategias terapéuticas, lo que es crucial para la incorporación de una nueva tecnología al sistema público de salud. El propio Ministerio de Salud demanda la realización de ese tipo de análisis económico."

Este estudio se basó en una revisión sistemática de la literatura, con análisis de los principales eventos posibles en ambas estrategias terapéuticas, para la creación de un modelo de decisión semejante al observado en la práctica clínica diaria. El modelo creado mostró una estimación de efectividad acumulativa ajustada (sobrevida a lo largo de la vida) muy semejante entre las terapias, con beneficio un poco mayor para la terapéutica percutánea con la prótesis ADO. Por otra parte, la relación de coste-efectividad incremental del uso del ADO fue algo elevada, con cerca de R\$ 71.000,00 por año de vida salvado. En el análisis de umbrales realizado, vimos que una pequeña reducción en el costo del dispositivo (aproximadamente R\$ 500,00) llevaría esa relación al valor aceptable de R\$ 57.000,00 por año de vida ganado, correspondiente a tres veces el valor del PBI brasileño *per capita* en 2010 (R\$ 19.016,00).

Incluso con una relación de coste-efectividad incremental discretamente elevada con los valores estipulados en este estudio, hay varios motivos para una posible incorporación de esa tecnología por parte del SUS. En primer lugar, es importante entender el contexto en el cual el ADO sería

utilizado según la perspectiva del SUS, a fin de que su indicación fuese individualizada y con el consecuente impacto en la reducción de costos. Nuestro estudio consideró que todos los pacientes portadores de CAP serían tratados con la prótesis ADO, lo que no es verdaderamente necesario en la práctica clínica. Según un estudio de Toronto, cerca de un tercio de los canales arteriales es < 2,5 mm en la angiografía y casi el 90% posee una constricción del lado pulmonar, siendo del tipo A, D o E.<sup>6</sup> En los pacientes portadores de canales de estos tipos y tamaños, el uso de los *coils* de Gianturco, que ya son cubiertos por el SUS, es muy seguro y permite altos índices de oclusión, como fue constatado en experiencias en nuestro medio.<sup>10</sup> Estos pacientes podrían continuar siendo tratados con el uso de los *coils*, con una relación de costo-efectividad incremental excelente, ya que hoy en día, el SUS paga R\$ 1.953,00 por el *coil* y por el sistema de liberación. Esta individualización de estrategias, de acuerdo con la anatomía de base del paciente, optimizaría la relación coste-efectividad global del cierre percutáneo del CAP y la acercaría a un umbral aceptable para la incorporación de la prótesis ADO por el SUS.

Reconocemos que la distribución de tipos y tamaños de canales arteriales observada en Toronto puede no ser la misma en Brasil. Aunque la mayoría de los centros brasileños que realizan el cierre percutáneo del CAP está localizada en regiones con características geográficas semejantes a las de Ontario, en Canadá, lugar donde fue realizado el estudio mencionado. Como no tenemos una porción significativa de la población viviendo en grandes altitudes, es improbable que encontremos una alta prevalencia de canales de gran diámetro y sin constricciones, como fue observado en la ciudad de México y en La Paz, Bolivia.<sup>16</sup>

Adicionalmente, es importante recordar que nuestro análisis de costos consideró solamente los costos directos referidos a los procedimientos, como el uso del laboratorio de hemodinámica, del centro quirúrgico, de materiales e insumos, y de gastos por equipo médico y auxiliar. Estos ítems son los más fáciles de medir. Por otro lado, los costos indirectos, que son más difíciles de estimar, no fueron contabilizados en este estudio. Aunque reconociendo la naturaleza especulativa de esta observación, entendemos que si tales valores hubiesen sido considerados, la relación coste-efectividad incremental habría sido más alta para el tratamiento quirúrgico. Como sabemos, la cirugía del canal arterial requiere mayor utilización de hemoderivados,<sup>5</sup> con el consecuente incremento de los costos inherentes al uso del banco de sangre (recolección y distribución de bolsas, serologías y tipificación sanguínea, entre otros).

A pesar de que este estudio no fue planeado para realizar una comparación de desenlaces clínicos en relación a la seguridad y la eficacia de cada método terapéutico, la revisión sistemática de la literatura aquí realizada corroboró observaciones previamente encontradas en la literatura, mostrando que el cierre percutáneo del CAP tiene eficacia semejante, además de menores tasas de

complicaciones y tiempo de internación, comparado con el procedimiento quirúrgico. Estas observaciones concuerdan con los hallazgos del estudio clínico realizado en nuestro medio y financiado por el Ministerio de la Salud, para la comparación de seguridad y eficacia de ambos métodos de tratamiento del CAP.<sup>5</sup> Probablemente, la mayor morbilidad (principalmente complicaciones infecciosas y respiratorias) y el tiempo de internación del tratamiento quirúrgico del CAP significarían el aumento de los costos indirectos. Además, el mayor tiempo de internación hospitalaria dificulta el rápido retorno a las actividades habituales del paciente, con posibles pérdidas laborales de los padres o responsables. Los costos indirectos de estas posibles pérdidas son de difícil contabilización. Es importante recordar también que el mayor tiempo de internación necesario para el tratamiento de una cardiopatía congénita relativamente simple dificulta el giro rápido de camas de centros que realizan cirugías para cardiopatías más complejas, reduciendo la capacidad resolutive y la efectividad del sistema hospitalario, especialmente considerando que existe una demanda reprimida para el tratamiento quirúrgico de cardiopatías congénitas.<sup>17</sup>

A pesar de los términos utilizados, en este estudio, un umbral de disposición de pagar R\$ 57.000,00 (tres veces el PBI en 2010) por QALY, en otros países (generalmente desarrollados) se utilizan otros métodos para la determinación de umbrales, considerando un valor fijo de US\$ 50.000,00.<sup>18</sup> Si hubiésemos utilizado ese criterio, el cierre del CAP con la prótesis ADO habría sido coste-efectivo desde el punto de vista incremental, y pasible de incorporación.

Este estudio posee algunas limitaciones. La ausencia de análisis de umbrales relacionados con la calidad de vida y la pérdida de días de trabajo por los padres o responsables es una. Aunque hayamos contemplado el efecto de las complicaciones graves en las tasas de mortalidad y probabilidades de reintervenciones usadas en el análisis, el impacto en la calidad de vida y las pérdidas escolares y laborales no fueron evaluados. La toracotomía y el dolor relacionado con la incisión reducen probablemente la calidad de vida de los pacientes en el primer mes luego de la cirugía, haciendo que el retorno del paciente a sus actividades habituales sea más tardío. Los padres o responsables reducen su carga laboral para cuidar al paciente, gravando indirectamente a la sociedad. En este estudio, utilizamos la tabla del SUS actualmente disponible para el reembolso del cateterismo cardíaco para el cierre del CAP. Reconocemos que esa tabla necesita ser actualizada, tanto para el reembolso para cubrir gastos hospitalarios como para los honorarios médicos. Esto elevaría el costo-efectividad incremental del cierre percutáneo. El análisis de eventos se realizó considerando el uso de la prótesis ADO, con seguridad y eficacia ampliamente documentada en la literatura y práctica clínica. A pesar de la disponibilidad en el mercado brasileño de otras prótesis de nitinol del tipo plug de otras marcas y fabricantes, hay escasa literatura sobre esos dispositivos.

En este momento, no es posible afirmar con seguridad que el uso de esos otros dispositivos resulte en desenlaces clínicos semejantes a los aquí observados con el ADO.

Consideramos este estudio como un primer paso entre una serie de acciones para la posible incorporación de la tecnología en el SUS. Un estudio de coste-efectividad incremental semejante a este, aunque más cuidado y adecuado a la realidad actual, debería tener en cuenta los siguientes aspectos: cerca de un tercio de los pacientes con CAP puede ser tratado con los coils de Gianturco; los valores de reembolso del cateterismo cardíaco (inclusive en relación a honorarios médicos) deben ser actualizados; y los costos indirectos deben ser contabilizados. Entendemos que es factible realizar un estudio de esta índole, para el posterior cálculo del impacto presupuestario en el país y la incorporación definitiva de esa tecnología. Como la prevalencia del conducto arterial en la población en general es muy baja, especulamos que tal impacto sería limitado.

## CONCLUSIONES

El tratamiento percutáneo de la persistencia del conducto arterial con el dispositivo Amplatzer® Duct Occluder presentó menor morbilidad y menor tiempo de internación, con una efectividad semejante a la del tratamiento quirúrgico. Con los valores directos estipulados en este estudio y partiendo de la presuposición de que toda la población de pacientes con conducto arterial persistente sería tratada con Amplatzer® Duct Occluder, el cierre percutáneo presentó menor coste-efectividad incremental. Con una pequeña reducción de los valores del conjunto de materiales, el procedimiento percutáneo estaría dentro de un umbral aceptable de razón de coste-efectividad incremental para su posible incorporación por parte el SUS.

## CONFLICTO DE INTERESES

Carlos Augusto Cardoso Pedra es consultor de las empresas Lifetech (China) y Occlutech (Alemania), y es proctor (tutor) de las empresas St. Jude (Estados Unidos) y PFM (Alemania), empresas fabricantes de prótesis para la oclusión percutánea del canal arterial.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo tuvo la ayuda financiera del Ministerio de la Salud, en asociación con el Hospital del Corazón de la Asociación del Sanatorio Sirio, en San Pablo (SP), en uno de sus proyectos de filantropía.

## REFERENCIAS

- Allen H, Driscoll D, Shaddy RE, Feltes TF. Patent ductus arteriosus and aortopulmonary window, in moss and adams heart disease in infants, children, and adolescents. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 683-701.
- Hoffmann JIE. Patent ductus arteriosus, in the natural and unnatural history of congenital heart disease. Nova Jersey: Wiley Blackwell; 2009. p. 79-92.
- Abadir S, Boudjemline Y, Rey C, Petit J, Sassolas F, Acar P, et al. Significant persistent ductus arteriosus in infants less or equal to 6 kg: percutaneous closure or surgery? Arch Cardiovasc Dis. 2009;102(6-7):533-40.
- Simões LC, Pedra CA, Esteves CA, Camargo R, Braga SL, Loureiro P, et al. Percutaneous closure of ductus arteriosus with the amplatzer prosthesis: the Brazilian experience. Arq Bras Cardiol. 2001;77(6):520-31.
- Costa RN, Pereira FL, Ribeiro MS, Pedra SRF, Succi F, Marques P, et al. Tratamento percutâneo vs. cirúrgico da persistência do canal arterial em crianças e adolescentes. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2012;20(3):315-23.
- Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Mões CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. Am J Cardiol. 1989;63(12):877-80.
- Chamié F, Chamié D, Mattos R. Fechamento de canais arteriais com o dispositivo ceratm pda occluder: mais uma boa opção na caixa de ferramentas. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2012;20(1):77-81.
- Ribeiro MS, Pereira FL, Costa RN, Arruda A, Braga SLN, Fontes VF, et al. Oclusão percutânea de defeitos cardíacos congênitos e estruturais com Amplatzer Duct Occluder II. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2011;19(4):430-41.
- Sant'Anna LOC, Costa RN, Ribeiro MS, Nascimento WT, Pereira FL, Neves J, et al. Oclusão percutânea do canal arterial com a prótese amplatzer vascular plug ii: experiência inicial em três Centros de Referência. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2012;20(2):191-8.
- Pedra CAC, Braga SLN, Pedra SRFF, Pontes Jr SC, Silva MAP, Almeida GMAL, et al. Oclusão percutânea do pequeno canal arterial com molas de gianturco: impacto da otimização da seleção das molas e dos pacientes e da não-tolerância ao fluxo residual significativo imediato nos resultados. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2008;16(1):86-90.
- Einarson TR. Pharmacoeconomic applications of meta-analysis for single groups using antifungal onychomycosis lacquers as an example. Clin Ther. 1997;19(3):559-69.
- Campbell M. Natural history of cyanotic malformations and comparison of all common cardiac malformations. Br Heart J. 1972;34(1):3-8.
- Brasil. Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologia em saúde [Internet]. Brasília; 2009 [citado 2014 fev. 19]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao\\_economica\\_tecnologias\\_saude\\_2009.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf)
- Pharoah PD, Hollingworth W. Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population. BMJ. 1996;312(7044):1443-8.
- Klarman HE. Approaches to moderating the increases in medical care costs. Med Care. 1969;7(3):175-90.
- Zabal C, García-Montes JA, Buendía-Hernández A, Calderón-Colmenero J, Patino-Bahena E, Juanico-Enriquez A, et al. Percutaneous closure of hypertensive ductus arteriosus. Heart. 2010;96(8):625-9.
- Pinto Junior VC, Daher CV, Sallum FS, Jatene MB, Croti UA. Situação das cirurgias cardíacas congênitas no Brasil. Rev Bras Cir Cardiovasc [Internet]. 2004 [citado 2014 fev. 19];19(2). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbccv/v19n2/v19n2a02.pdf>
- Cameron H, Bernard L, Garmo V, Hernandez J, Asgar A. A Canadian cost-effectiveness analysis of transcatheter mitral valve repair with the MitraClip® System in high surgical risk patients with significant mitral regurgitation. J Med Econ. 2014:1-41. [Epub ahead of print]

## Anexo 1

### Artículos incluidos en el análisis costo-efectividad luego de la aplicación de los criterios de exclusión

1. Rosenthal E, Qureshi SA, Reidy J, Baker EJ, Tynan M. Evolving use of embolisation coils for occlusion of the arterial duct. *Heart*. 1996;76(6):525-30.
2. Shim D, Fedderly RT, Beekman RH, 3rd, Ludomirsky A, Young ML, Schork A, et al. Follow-up of coil occlusion of patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):207-11.
3. Hijazi ZM, Geggel RL. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using coils. *Am J Cardiol*. 1997;79(9):1279-80.
4. Pedra CA, Pedra SR, Esteves CA, Braga SL, Silva MA, Almeida TL, et al. Overall experience with percutaneous occlusion of patent ductus arteriosus. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(6):769-80.
5. Janorkar S, Goh T, Wilkinson J. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with the use of Rashkind occluders and/or Gianturco coils: long-term follow-up in 123 patients and special reference to comparison, residual shunts, complications, and technique. *Am Heart J*. 1999; 138(6 Pt 1):1176-83.
6. Goyal VS, Fulwani MC, Ramakantan R, Kulkarni HL, Dalvi BV. Follow-up after coil closure of patent ductus arteriosus. *Am J Cardiol*. 1999;83(3):463-6, A10.
7. Raaijmakers B, Nijveld A, van Oort A, Tanke R, Daniels O. Difficulties generated by the small, persistently patent, arterial duct. *Cardiol Young*. 1999;9(4):392-5.
8. Patel HT, Cao QL, Rhodes J, Hijazi ZM. Long-term outcome of transcatheter coil closure of small to large patent ductus arteriosus. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;47(4):457-61.
9. Ing FF, Sommer RJ. The snare-assisted technique for transcatheter coil occlusion of moderate to large patent ductus arteriosus: immediate and intermediate results. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1710-8.
10. Hwang B, Lee PC, Weng ZC, Fu YC, Hsing HP, Lu JH, et al. Comparison of the one-and-a-half-year results of closure of patent ductus arteriosus by transcatheter coils placement with surgical ligation. *Angiology*. 2000;51(9):757-63.
11. Faella HJ, Hijazi ZM. Closure of the patent ductus arteriosus with the amplatzer PDA device: immediate results of the international clinical trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;51(1):50-4.
12. Shrivastava S, Marwah A, Radhakrishnan S. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus. *Indian Pediatr*. 2000;37(12):1307-13.
13. LeBlanc JG, Russell JL, Sett SS, Potts JE, Human DG, Culham JA. The evolution of ductus arteriosus treatment. *Int Surg*. 2000;85(1):1-5.
14. Galal O, de Moor M, Fadley F, Qureshi S, Naffa S, Oufi S, et al. Problems encountered during introduction of Gianturco coils for transcatheter occlusion of the patent arterial duct. *Eur Heart J*. 1997;18(4):625-30.
15. Thanopoulos BD, Hakim FA, Hiari A, Tsaousis GS, Paphitis C, Hijazi ZM. Patent ductus arteriosus equipment and technique. Amplatzer duct occluder: intermediate-term follow-up and technical considerations. *J Interv Cardiol*. 2001;14(2):247-54.
16. BilkisAA, Alwi M, Hasri S, Haifa AL, Geetha K, Rehman MA, et al. The Amplatzer duct occluder: experience in 209 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):258-61.
17. Turner DR, Forbes TJ, Epstein ML, Vincent JA. Early reopening and recanalization after successful coil occlusion of the patent ductus arteriosus. *Am Heart J*. 2002; 143(5):889-93.
18. Laohaprasitipom D, Nana A, Soongswang J, Durongpisitkul K, Kangkagate C, Rochanasiri W, et al. Transcatheter coil occlusion of small patent ductus arteriosus: experience at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2002;85 Suppl 2:S630-9.
19. Liang CD, Ko SF, Huang SC, Huang CF, Niu CK. Vocal cord paralysis after transcatheter coil embolization of patent ductus arteriosus. *Am Heart J*. 2003;146(2):367-71.
20. Jacobs JP, Giroud JM, Quintessenza JA, Morell VO, Botero LM, van Gelder HM, et al. The modern approach to patent ductus arteriosus treatment: complementary roles of video-assisted thoracoscopic surgery and interventional cardiology coil occlusion. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(5):1421-7; discussion 7-8.
21. Fu YC, Hwang B, Jan SL, Lee BC, Ting CT, Chen YT, et al. Influence of ductal size on the results of transcatheter closure of patent ductus arteriosus with coils. *Jpn Heart J*. 2003;44(3):395-401.
22. Kumar RK, Anil SR, Kannan BR, Philip A, Sivakumar K. Biopptome-assisted coil occlusion of moderate-large patent ductus arteriosus in infants and small children. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;62(2):266-71.
23. MasuraJJittelP, GavoraP, PodnarT. Long-term outcome of transcatheter patent ductus arteriosus closure using Amplatzer duct occluders. *Am Heart J*. 2006;151(3):755e7-e10.
24. Wang JK, Hwang JJ, Chiang F, Wu MH, Lin MT, Lee WL, et al. A strategic approach to transcatheter closure of patent ductus: Gianturco coils for small-to-moderate ductus and Amplatzer duct occluder for large ductus. *Int J Cardiol*. 2006;106(1):10-5.
25. Lee ML, Wang JK, Wu MH, Lue HC. Outcome of percutaneous transarterial coil occlusion in patients with isolated patent ductus arteriosus using an upstream-and-push maneuver. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(1):70-6.
26. Vanamo K, Berg E, Kokki H, Tikanoja T. Video-assisted thoracoscopic versus open surgery for persistent ductus arteriosus. *J Pediatr Surg*. 2006;41(7):1226-9.
27. Demir T, Oztunc F, Cetin G, Saltik L, Eroglu AG, Babaoglu K, et al. Patency or recanalization of the arterial duct after surgical double ligation and transfixion. *Cardiol Young*. 2007;17(1):48-50.
28. Atiq M, Aslam N, Kazmi KA. Transcatheter closure of small-to-large patent ductus arteriosus with different devices: queries and challenges. *J Invasive Cardiol*. 2007;19(7):295-8.
29. Gudausky TM, Hirsch R, Khoury PR, Beekman RH, 3rd. Comparison of two transcatheter device strategies for occlusion of the patent ductus arteriosus. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(5):675-80.
30. Kramoh EK, Miro J, Bigras JL, Turpin S, Lambert R, Lapiere C, et al. Differential pulmonary perfusion scan after percutaneous occlusion of the patent ductus arteriosus: one-decade consecutive longitudinal study from a single institution. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(5):918-22.
31. Chen ZY, Wu LM, Luo YK, Lin CG, Peng YF, Zhen XC, et al. Comparison of long-term clinical outcome between transcatheter Amplatzer occlusion and surgical closure of isolated patent ductus arteriosus. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(10):1123-7.
32. Huang TC, Chien KJ, Hsieh KS, Lin CC, Lee CL. Comparison of 0.052-inch coils vs amplatzer duct occluder for transcatheter closure of moderate to large patent ductus arteriosus. *Circ J*. 2009;73(2):356-60.
33. Shabbir M, Akhtar K, Maadullah, Ahmed W. Transcatheter closure of large sized patent ductus arteriosus using the amplatzer duct occluder device. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(5):275-8.
34. Lertsapcharoen P, Khongphatthanayothin A, La-Orkhun V, Vithessonthi K, Srimahachota S. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with a self-expanding platinum-coated nitinol device. *J Invasive Cardiol*. 2009;21(6):286-9.
35. Gowda ST, Kutty S, Ebeid M, Qureshi AM, Worley S, Latson LA. Preclosure pressure gradients predict patent ductus arteriosus patients at risk for later left pulmonary artery stenosis. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(7):883-7.
36. Chen Z, Chen L, Wu L. Transcatheter amplatzer occlusion and surgical closure of patent ductus arteriosus: comparison of effectiveness and costs in a low-income country. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(6):781-5.
37. Xie CH, Xia CS, Gong FQ, Zhou YB, Zhu WH. Interventional occlusion of congenital vascular malformations. *World J Pediatr*. 2009;5(4):296-9.
38. Thanopoulos BV, Eleftherakis N, Tzannos K, Stefanadis C, Giannopoulos A. Further experience with catheter closure of patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder in children. *Am J Cardiol*. 2010;105(7):1005-9.
39. Willcoxson FE, Viswanathan S, Thomson JD, Gibbs JL. Transcatheter closure of the arterial duct without arterial access. *Cardiol Young*. 20(1):39-43.
40. Brunetti MA, Ringel R, Owada C, Coulson J, Jennings JM, Hoyer MH, et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus: a multiinstitutional registry comparing multiple devices. *Catheter Cardiovasc Interv*. 76(5):696-702.
41. Ghasemi A, Pandya S, Reddy SV, Turner DR, Du W, Navabi MA, et al. Trans-catheter closure of patent ductus arteriosus-What is the best device? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(5):687-95.
42. Kharouf R, Heitschmidt M, Hijazi ZM. Pulmonary perfusion scans following transcatheter patent ductus arteriosus closure using the Amplatzer devices. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(5):664-70.
43. Bajic S, Berden P, PodnarT. Aortic valve regurgitation following percutaneous closure of patent ductus arteriosus. *Catheter Cardiovasc Interv*. 77(3):416-9.

