

---

# ANALISIS ECONOMICO DE TERAPEUTICAS CARDIOVASCULARES

---

Andrea Viviana Alonso, Rocío Carolina Leto, Cecilia Carolina Cunha  
Dr. Jorge Oscar Kriskovich Juré

## RESUMEN

La limitación de los recursos destinados al área de la salud, hacen necesario que el médico conozca los costos y beneficios potenciales de las terapéuticas que emplea, teniendo en cuenta que todo fin tiene un uso alternativo y que la utilización de recursos para un objetivo imposibilita el uso en otra cosa.

La ley de los rendimientos decrecientes se aplica en gran medida en medicina y relaciona los beneficios que se obtienen según los recursos empleados.

De las terapéuticas cardiovasculares evaluadas, se observó una excelente relación costo-beneficio con los trombolíticos, aspirina, algunos subgrupos de cirugía de revascularización miocárdica y las estatinas en prevención secundaria. Fue buena dicha relación en la angioplastia con stent, el uso de IECA en insuficiencia cardíaca, clopidogrel como alternativa a la aspirina y las estatinas en prevención primaria en pacientes de alto riesgo. Se observó un costo elevado para los beneficios obtenidos en angioplastia con stent con drogas, estatinas en prevención primaria en pacientes de bajo riesgo y clopidogrel en prevención primaria.

Esta información debería ser utilizada en la elaboración de programas de salud en nuestro medio que permitan el máximo provecho de los recursos disponibles.

## SUMMARY

The limitation of the resources dedicated to health's area, they make necessary that physicians knows the costs and potential benefits of the therapies that he uses, keeping in mind that an objective has an alternative use. The law of the decreasing yields is applied a great in medicine and relates the benefits that are obtained according to the used resources. Of the evaluated cardiovascular therapies, an excellent relationship cost-effectiveness was observed with thrombolytic therapy, aspirine, some sub-groups of CABG and the statins in secondary prevention. This relationship was good in stenting angioplasty, the use of ACEI in heart failure, clopidogrel like alternative to the aspirine and statins in primary prevention in patients of high risk. High costs was observed for the benefits obtained with drugs eluting stents angioplasty, statins in primary prevention in patients of low risk and clopidogrel in primary prevention.

This information should be used in the elaboration of programs of health in our country that it allow the maximum profit of available resources.

## INTRODUCCION

A partir de la creación en nuestro país de la Secretaría de Salud Pública de la Nación, en 1946, con rango de Ministerio y de su primer secretario el Dr. Ramón Carrillo, surgieron con fuerza los conceptos de factores condicionantes de la salud (trabajo, vivienda, educación, alimentación, seguridad, etc), y los de medicina social frente a la medicina asistencial individual, única noción hasta ese momento <sup>(1)</sup>.

Estos conceptos han evolucionado hasta el punto actual de complementación de ambos elementos, ya que la medicina social permite elevar el nivel de salud general de la población, debiendo requerir de la medicina asistencial para recuperarla cuando se pierde en cada individuo <sup>(2)</sup>.

El dinero dedicado a la atención médica es un monto creciente en muchos países desarrollados, lo que no significa una mejora en la salud global de la población. Es por ello que es creciente la preocupación de cómo se invierten estos recursos y ejercer cierto control en las decisiones del personal sanitario <sup>(3)</sup>. Esto adquiere mayor relevancia a su vez en los países con menor nivel de desarrollo, como el nuestro con recursos más limitados.

Existen 2 puntos de vista que deben analizarse; por un lado la perspectiva asistencial a cargo del médico y que su función es cuidar al paciente buscando el máximo beneficio para el mismo, sin tener en cuenta si repercute beneficiosamente en la sociedad o no. Por otro lado existe la perspectiva social a cargo de los analistas económicos, que ante un nuevo tratamiento se preguntan en que

pueden beneficiarse de él, la sociedad en su conjunto y a que precio <sup>(4)</sup>.

Por todo esto es que para el desarrollo de una política sanitaria, deben ser tenidos en cuenta los analistas económicos en una relación integrada con médicos especialistas en Salud Pública, por la función social de ambas especialidades (economía y medicina).

### OBJETIVO

Conocer las implicancias económicas de las terapéuticas cardiovasculares que se emplean en la actualidad.

### MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través del PubMed y Cochrane Database, con las palabras claves: "economics and cardiovascular treatment", "cost-effectiveness", "attractive economics" y "análisis económico".

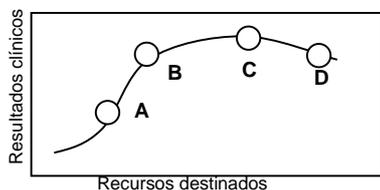
### DESARROLLO

#### Principios económicos básicos <sup>(5)</sup>:

**Uso alternativo:** se basa en que todos los recursos pueden tener otros fines, y que el dedicarlos a un objetivo imposibilita destinarlos a otros, quizás más apropiadas.

Este principio involucra a todas las áreas, ya que el dinero que se utiliza en atención sanitaria, deja de emplearse en asistencia social o seguridad. Pero a su vez dentro del campo de la salud o que se emplea para realizar un procedimiento hemodinámico (angioplastia por ejemplo) deja de utilizarse para otros como atención primaria, conociendo los beneficios que estos procedimientos han demostrado.

**Ley de los rendimientos decrecientes:** conviene explicarla con un gráfico:



Cuando se destinan los recursos a un fin determinado, los beneficios iniciales son muy elevados (punto A), pero a medida que va aumentando la inversión, los beneficios se siguen incrementando pero de manera más lenta (punto B), hasta llegar a una situación en que el añadir más recursos no solo no

hace crecer los beneficios (punto C), si no que puede hacerlos disminuir (punto D).

Desde el punto de vista económico es importante que la atención sanitaria se desarrolle en la ascendente de la curva (punto B) y no en la horizontal (punto C), pues de esa manera se estarían utilizando mal, recursos que tendrían un uso alternativo más beneficioso para el conjunto de la sociedad. Averiguar cual es la cantidad óptima de recursos para tratar un caso clínico determinado es uno de los objetivos más importantes del análisis de los tratamientos cardiovasculares.

#### Análisis de costos:

El costo económico es una unidad utilizada en economía para valorar los beneficios de una nueva intervención comparada con una alternativa concreta previamente instalada, como en la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{Costo actual} - \text{costo anterior}}{\text{Efecto actual} - \text{efecto anterior}}$$

El análisis de esta relación costo-efectividad mide la eficiencia de ambas intervenciones teniendo en cuenta todos los gastos originados (intervención, complicaciones, tratamientos paralelos requeridos, etc).

Un tratamiento se considera eficiente si reporta al paciente beneficios tales como mejora en la supervivencia o calidad de vida. Parámetros secundarios (nivel de colesterol, fracción de eyección, valores enzimáticos, diámetro de lesiones arteriales, etc) son términos orientativos que no se utilizan en el análisis económico <sup>(5)</sup>.

#### Economía de escala:

Se llama así a la producción eficiente de bienes y servicios cuando estos se realizan a gran escala <sup>(6)</sup>. Así el costo fijo de un equipo especializado (por ejemplo de cirugía cardíaca) es muy elevado, no obstante el costo por paciente no lo es tanto si se utiliza para tratar a muchos pacientes. Además se debe tener en cuenta que para mantener el estándar de calidad se requiere de una práctica permanente y mínimas de prestaciones especializadas como hemodinamia, electrofisiología, cirugía cardíaca o unidad coronaria <sup>(7)</sup>.

Estas ventajas de la atención en masa existen hasta cierto punto, ya que se ha comprobado que a medida que sigue aumentando el número de pacientes se convierte en desventaja ya que la atención se vuelve fría y despersonalizada.

## ANÁLISIS DE COSTOS DE INTERVENCIONES CONCRETAS SINDROMES CORONARIOS

### Tratamiento trombolítico:

Desde la década del 80', surgió la trombólisis farmacológica con estreptoquinasa inicialmente, a lo que luego siguieron otros, como tratamiento en la etapa hiperaguda del infarto agudo de miocardio.

Realizando un análisis de costo-efectividad de dicho tratamiento, podemos compararlo con placebo, suponiendo que la administración de una ampolla de estreptoquinasa vale \$ 400 y que los demás costos asistenciales son semejantes entre los pacientes que la reciben, como los que no la reciben.<sup>(8)</sup>

Por los datos bibliográficos, sabemos que mejora la sobrevida hospitalaria del 88% al 92%, (o sea un 4%) y que la esperanza de vida promedio en ambos casos es de 15 años aproximadamente. De acuerdo a esto se puede calcular la mejora en la relación costo-efectividad de la terapia:

$$\frac{\Delta \text{ Costo}}{\Delta \text{ Esperanza de vida}} = \frac{\$ 400 - 0}{(0.92 \times 15) - (0.88 \times 15)}$$

$$= \frac{400}{0.6} = \boxed{\$667/\text{año de vida añadido}}$$

Para decidir si este importe es ventajoso, debemos compararlo con otro tratamiento.

Un ejemplo es la diálisis renal, que en Estados Unidos cuesta U\$S 50.000/paciente/año, cubierto por el programa MEDICARE financiado por el gobierno federal.

Los programas de hasta este monto se consideran atractivos económicamente hablando, por lo cual no caben dudas que los beneficios económicos de la estreptoquinasa son excelentes.

Luego de la estreptoquinasa, surgió el activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA), que fue comparada contra la primera en el estudio GUSTO I (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator of Occluded Coronary Arteries 1*) que incluyó a más de 44.000 pacientes. Este estudio demostró una mejoría en la sobrevida del 1% en los pacientes tratados con rTPA. No se encontraron diferencias en los gastos de hospitalización y seguimiento entre ambos grupos de pacientes, solo en el costo del trombolítico (U\$S 2.200 para el rTPA y U\$S 270 para la estreptoquinasa). Como la

esperanza de vida de los sobrevivientes llegó hasta los 15.4 años, la relación costo-efectividad para el rTPA fue de U\$S 27.000/año de vida añadido, que lo convierte en una oferta atractiva si la comparamos con la diálisis renal, pero mucho menos que si la comparamos con la estreptoquinasa<sup>(9)</sup>. Esto no se debe interpretar como que este último fármaco sea mejor opción terapéutica; fue la primera y la que mayores beneficios produjo (reducción del 4% de mortalidad absoluta comparada con placebo) (punto A de la curva). El rTPA vino después, produjo beneficios adicionales aunque menores (reducción del 1% de mortalidad absoluta comparada con estreptoquinasa) (punto B de la curva) constituyéndose en un buen ejemplo de la ley de beneficios decrecientes.

### Angioplastia:

Comparada la efectividad de la angioplastia primaria con la de las terapias trombolíticas, se halló que existían resultados dispares, con cierta ventaja en lo que a sobrevida se refiere pero opuestos en lo que respecta a la relación costo-beneficios, ya que si bien con esta estrategia invasiva, todos los pacientes eran llevados a cinecoronariografía para evaluar revascularización, no existían diferencias pausibles con los trombolíticos, ya que muchos de estos pacientes eran luego angiografiados. Por lo tanto el costo final no se vio aumentado<sup>(10)</sup>.

Un análisis sobre la relación costo-efectividad de la angioplastia como primera estrategia en comparación con la trombólisis demuestra que esta es buena si va seguido de otra terapia y que la primera es económicamente buena en centros que ya dispongan de hemodinamia previamente, en cambio si se debe instalar el recurso, este es económicamente caro (en relación costo-efectividad) en comparación con los trombolíticos.<sup>(11)</sup>

Un análisis de los pacientes pos IAM y fracción de eyección menor el 50%, la angiografía coronaria resulta recomendable desde el punto de vista económico, con una relación costo-efectividad inferior a los U\$S 30.000 / año de adecuada calidad de vida. Sin embargo se considera poco atractiva la relación costo-efectividad en los pacientes sin infarto previo, ya que sobrepasa los U\$S 60.000/año de vida agregado, a no ser que presenten un test positivo para isquemia.<sup>(12)</sup>

Los stents coronarios constituyen un uso corriente en la actualidad, ya que han demostrado disminuir la reestenosis de la angioplastia con balón, pero encarecen en forma significativa este procedimiento.<sup>(13)</sup> Para ser económicamente rentables deberían reducir la reestenosis al menos un 25%, encontrándose en esta cifra ya que redujo la reestenosis de un 40% (ATC con balón) a un 12 a 15% (ATC con stents) .

Como el stents no pudo eliminar la reestenosis, surgieron los stents liberados de drogas que vienen recubiertos con un agente quimioterápico que reduce la proliferación celular después del implante del stent. El costo de este instrumento es 7 veces superior al stent estándar y en estudios clínicos que comparan ambos, no se observaron diferencias en cuanto a mortalidad o incidencia de infarto de miocardio y los stents con drogas solo demostraron disminuir la tasa de reestenosis y revascularización<sup>(14)</sup> . Por lo tanto su recomendación actual sería en reestenosis intrastent, lesiones de vasos menores a 3 mm o lesiones largas mayores a 20 mm, por la alta tasa de reestenosis que presentan.

#### **Anticoagulantes y antiagregantes:**

Los tratamientos clásicos con aspirina y heparina no fraccionada han demostrado disminuir la mortalidad y progresión al infarto agudo de miocardio en los casos de angina inestable y son terapéuticas de bajo costo, por lo que nuevos tratamientos deben ser comparados con estos o en efecto aditivo con los mismos. Además, dada la relativa baja mortalidad de la angina inestable (alrededor del 3% ) debe tenerse en cuenta como punto final al infarto de miocardio no fatal.

En el ESSENCE no se observo diferencias significativas en eventos entre heparina no fraccionada y enoxaparina. Sin embargo, a pesar del mayor costo (U\$S 75 por paciente) presenta reducción de la isquemia recurrente y por lo tanto de los procedimientos de revascularización, por lo tanto no hubo mayor costo total hospitalario.<sup>(15)</sup>

En el caso del uso de clopidogrel en prevención secundaria de enfermedad coronaria, se observo que cuando se usa como alternativa a la aspirina por tratarse de pacientes alérgicos o intolerantes, a pesar de su elevado costo, se mantiene como una terapia costo- efectiva atractiva ya que eleva el precio de la aspirina de U\$S 11.000/año de adecuada calidad de vida ganada a U\$S

31.000/año de adecuada calidad de vida ganada. En caso de que se indique en forma rutinaria con el uso concomitante o no de aspirina, el costo se eleva a U\$S 130.000/año de adecuada calidad de vida ganada, lo que resulta muy poco conveniente.<sup>(16)</sup>

#### **Cirugía de revascularización miocárdica.**

La cirugía de revascularización miocárdica (CRM) es efectiva para pacientes con anginas de pecho clase funcional III – IV y aumenta la esperanza de vida en pacientes con enfermedad coronaria extensa. Se ha comparado la cirugía con otros tratamiento como el farmacológico ( en el VACS, ECS y CASS de la década del 70), que arrojaron los subgrupos de pacientes con beneficio en la sobrevivida con la cirugía( enfermedad de descendente anterior proximal, enfermedad de los tres vasos proximales, compromiso de tronco de coronaria izquierda y deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo)<sup>(17)</sup>.

Sin embargo, con el implante del by pass coronario por lesión de tronco de coronaria izquierda, viven 0,5 años mas, por lesión de tres vasos viven 0,6 años mas y por lesión de 1 o 2 vasos 0,16 años mas ( durante los primeros 10 años de seguimiento ). De acuerdo con esto la cirugía de revascularización miocárdica resulta mas atractiva desde el punto de vista costo-beneficio, en los casos de enfermedad coronaria extensa que supone un mayor riesgo de muerte, mientras que el costo de la cirugía es semejante. En comparación con el tratamiento farmacológico solo, el costo-beneficio de la CRM era U\$S 38.000/año de vida añadido, lo que la convierte en muy atractiva.<sup>(18)</sup>

Comparada la cirugía con la angioplastia coronaria transluminal percutánea en pacientes con enfermedad de múltiples vasos, se concluyo que ambos métodos eran efectivos en forma semejante para el tratamiento de la angina y reducción de la mortalidad, excepto en los diabéticos, que se veían favorecidos por la CRM y en que los pacientes angioplastiados requerían mayor numero de reintervenciones.<sup>(19)</sup>

Desde el punto de vista de la costo-efectividad se observo que para los pacientes con lesiones en múltiples vasos coronarios, la CRM era superior a la angioplastia, mientras que esta ultima es mejor para pacientes con enfermedades menos extensa.<sup>(19)</sup>

## INSUFICIENCIA CARDIACA

Es distinto tratar una enfermedad aguda que encontrar una terapia eficiente atractiva económicamente como el de la insuficiencia cardiaca. Por lo tanto los beneficios de un tratamiento se podrán medir en periodos de seguimientos largos.

Probablemente el gran salto en material farmacológico en los últimos 20 años haya estado en este campo, donde el surgimiento de los inhibidores de la enzima de conversión, betabloqueantes e inhibidores de la aldosterona han demostrado disminuir la mortalidad, las reinternaciones por insuficiencia cardiaca y mejorar la calidad de vida de estos pacientes, por lo que es dable que "gracias a los IECAS hay cada vez mas pacientes que viven con insuficiencia cardiaca".

El estudio SOLVD (study of left ventricular dysfunction) determino que el costo del enalapril se compensa con creses por el ahorro que supone, al reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. El costo por paciente es \$ 12, mientras que hace aumentar la esperanza de vida a 0,30 años; entonces se trata de una terapia excepcional en relación costo-efectividad (\$ 42 por año de vida o \$ 58 por año de adecuada calidad de vida)<sup>(20)</sup>

El estudio SAVE (Survival and ventricular enlargement) demuestra que el tratamiento con captopril es conveniente económicamente para pacientes que sufrirán infarto de miocardio, que presentan una fracción de eyección del 40% donde tiene la relación costo-efectividad en el tratamiento de personas ancianas que adultas.

También se ha demostrado que, al ser la transgresión alimentaria y farmacológica las causas más frecuente de descompensación, la implementación de programas de educación del paciente puede reducir este punto en forma significativa<sup>(21)</sup>

## PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Podemos dividir la misma en primaria y secundaria, según no haya ocurrido aun un evento cardiovascular o después del mismo (infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular conocida, accidente cerebro vascular, diabetes mellitus, etc.). Esta diferenciación es sumamente importante, ya que en prevención secundaria los objetivos de control de los factores de riesgo son más estricto y muchas veces requiere de terapias mas

agresivas para conseguirlos, lo cual tienen implicancia económicas importantes.

## Hipercolesterolemia:

Constituye una entidad patológica en sí misma y un factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis coronaria. Se ha descubierto que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) hace disminuir el riesgo de muerte y las complicaciones. Existen diversos estudios que evaluaron el uso de estatinas en distintos subgrupos. Un estudio escandinavo denominado 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)<sup>(22)</sup> Evaluó simvastatina y la pravastatina fue estudiada en el CARE (Cholesterol and recurrent event) y el LIPID (Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease).

La relación costo-efectividad de la terapia a base de HMG\_CoA reductasa para tratar la enfermedad coronaria oscila entre valores extraordinariamente favorables en casos de prevención secundaria y desfavorables en casos de prevención primaria.<sup>(23)</sup> La razón de esta diferencia esta en que los pacientes con riesgo mas alto, obtienen del tratamiento un beneficio absoluto mayor; por los que las terapias para disminuir el colesterol en la prevención secundaria son mas atractivos económicamente que en prevención primaria. Del mismo modo dentro de la prevención primaria resulta más conveniente tratar a pacientes de alto riesgo por ejemplo: aumento de colesterol o múltiples factores de riesgo, ya que esta terapia supone para ello una reducción mayor del riesgo absoluto y esto a su vez le da una mejor relación costo-efectividad.

## CONCLUSION

Hemos visto como existe un variado arsenal terapéutico aplicables en Cardiología con implicancias económicas muy diversas, desde un costo relativamente bajo y aplicable a un gran número de personas hasta opciones terapéuticas de costo tan elevado que pueden hacer desestabilizar un sistema de salud de aplicarse en forma masiva sin control.

La limitación en los recursos disponibles en los países de Latinoamérica hace que el uso racional de los mismos sea un elemento clave en administración de salud con el objeto de encontrar el equilibrio entre salud pública y recursos empleados.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Carrillo R. Política Sanitaria Argentina. Tomo I. Edit. Ministerio de Salud Pública de la Nación Argentina. 1949: 15-19.
- 2) Sonis A. Medicina Sanitaria y Administración de Salud. Tomo I. Edit. El Ateneo. 1971: 37-42.
- 3) Rusell LB, Gold MR, Siegel JE, et al. The role of cost-effectiveness analysis for health and medicine. *JAMA*(1996);276:1172-1177.
- 4) Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* (1996);296:716-721.
- 5) Seigel JE, Weinstein MC, Rusell LB, Gold MR. Recommendations of reporting cost-effectiveness analysis. *JAMA*(1996);276:1339-1341.
- 6) McGregor M, Pelletier G. Planning of specialized heart facilities. Size vs cost-effectiveness in heart surgery. *N Engl J Med* (1978);299:179-181.
- 7) Jollis JG, Peterson ED, DeLong ER, et al. The relation between the volume of coronary angioplasty procedures at hospitals treating Medicare beneficiaries and short-term mortality. *N Engl J Med* (1994);296:716-721.
- 8) Krumholz HM, Pasternk RC, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of thrombolytic therapy with streptokinase in elderly patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1992; 327:7-13.
- 9) Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al. Cost-effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator. *N Engl J Med*, 1995; 332:1418-1424.
- 10) Stone GW, Grines CL, Rothbaum D, et al. Analysis of the relative cost-effectiveness of primary angioplasty versus tissue type plasminogen activator: the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI trial). *J Am Coll Cardiol*, 1997;29:901-907.
- 11) Lie TA, Guerley RJ, Lundstrum RJ, et al. Projected cost-effectiveness of primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1997;30:1741-1750.
- 12) Kuntz KM, Tsevat J, Goldman L, Weinstein MC. Cost-effectiveness of routine coronary angiography after acute myocardial infarction. *Circulation*, 1996;94:957-965.
- 13) Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, et al. In-hospital and one year economic outcomes after coronary stentinf of balloon angioplasty. *Circulation*, 1995;92:2480-2487.
- 14) Bazian LT. Drug eluting stents have yet to prove their worth. *Evidence-Based Healthcare & Public Health*,2005;9:101-103.
- 15) Mark DB, Cowper Pa, Berkowitz SD, et al. 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.
- 16) Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, et al. Cost-effectiveness of aspirine, clopidogrel or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2002; 346(23):1800-1806.
- 17) Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. effect of coronary artery by pass graft surgery on survival: Overview of 10 years results from randomized trialists collaboration. *Lancet*,1994;344:563-570.
- 18) Weinstein MC, Stason WB. Cost-effectiveness of coronary artery by pass surgery. *Circulation*, 1982;66:56-66.
- 19) Hlatky MA, Rogers Wj, Johnstone I, et al. Medical care costs and quality life after randomization to coronary angioplasty or coronary by pass surgery. *N Engl J Med*, 1997; 336:92-99.
- 20) Glick H, Cook J, Kinosian B, et al. Costs and effects of enalapril therapy in patients with symptomatic heart failure: An economic analysis of the study SOLVD. *J Cardiac Fail*, 1995;1:371-380.
- 21) Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of multidisciplinary home-based intervention unplanned readmissions and survival among patients with congestive heart failure: A randomized controlled study. *Lancet*,1999;354:1077-1083.
- 22) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease (4S). *Lancet*,1994;344:1383-1389.
- 23) Goldman L, Weinstein MC, Goldman PA, Williams LW. Cost-effectiveness of HMG CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA*,1991;265:1145-1151.
- 24) Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's *Cardiología*. 6ª Edición. Edit Marbán, 2004; 125-136.