

# Análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica

M. BROSA RUESTRA, C. RUBIO-TERRÉS<sup>1</sup>, V. NADIPELLI<sup>2</sup>, A. CASADO COLLADO<sup>3</sup>,  
F. MARTÍNEZ BROTONS<sup>4</sup>

*Área de Investigación Aplicada. GOC Networking. Barcelona.*

<sup>1</sup>*HERO Consulting. Madrid.*

<sup>2</sup>*Health Economics & Research of Outcomes. Aventis Pharma. Bridgewater, EE.UU.*

<sup>3</sup>*Área científica. 3D Health Research. Barcelona.*

<sup>4</sup>*Servicio de Hematología. Ciudad Sanitaria Universitaria de Bellvitge. Barcelona*

## Resumen

**Objetivos y métodos:** Se hizo un análisis coste-efectividad, retrospectivo y modelizado, de enoxaparina frente a la no profilaxis, tinzaparina y heparina no fraccionada de la enfermedad tromboembólica venosa, en pacientes españoles sometidos a cirugía mayor ortopédica, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Los episodios evitados y años de vida ganados con cada tratamiento se estimaron mediante un metaanálisis de ensayos clínicos.

**Resultados:** Con enoxaparina hubo un menor número de episodios tromboembólicos y muertes que con las opciones alternativas. Enoxaparina fue la opción dominante (costes totales menores y efectividad igual o mayor que la opción alternativa) en comparación con la no profilaxis, tinzaparina y las heparinas no fraccionadas. El análisis de sensibilidad confirmó la estabilidad de estos resultados.

**Conclusión:** La administración de enoxaparina como profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, en la cirugía de cadera o rodilla, es una intervención coste-efectiva en todos los casos, suponiendo un ahorro respecto a opciones alternativas utilizadas en nuestro país.

**Palabras clave:** Enfermedad tromboembólica venosa. Profilaxis. Enoxaparina. Heparina de bajo peso molecular. Heparina no fraccionada. Coste-efectividad.

## Summary

**Objectives and methods:** A retrospective, modeled, cost-effectiveness analysis was conducted with enoxaparin versus non-prophylaxis, tinzaparin, and unfractionated heparin for venous thromboembolic disease in Spanish patients undergoing major

orthopedic surgery from the standpoint of the Spanish national health system. Episodes avoided and life-years gained with each treatment were estimated by a meta-analysis of clinical trials.

**Results:** With enoxaparin fewer thromboembolic episodes and deaths occurred, when compared to the available alternative options. Enoxaparin was the dominant option (lower total cost and equal or greater effectiveness than any alternative option) in comparison with non-prophylaxis, tinzaparin, and unfractionated heparin. A sensitivity analysis confirmed the stability of these results.

**Conclusion:** The administration of enoxaparin as a prophylactic treatment for venous thromboembolic disease in patients undergoing hip or knee surgery is a cost-effective intervention in every case, and less expensive than the alternative options used in Spain.

**Key words:** Venous thromboembolism. Prevention. Enoxaparin. Low-molecular-weight heparin. Unfractionated heparin. Cost-effectiveness.

## INTRODUCCIÓN

Bajo el nombre de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se agrupan la trombosis venosa profunda (TVP), su complicación más grave, el embolismo pulmonar (EP) y, por último, el síndrome post-trombótico (SPT) (1). Estas manifestaciones de la ETV están íntimamente relacionadas: alrededor de un 30-75% de los pacientes con TVP demostrada presentan un EP clínicamente silente y en un 70% de los pacientes con EP se demuestra una TVP.

La ETV es una enfermedad frecuente, potencialmente mortal e infradiagnosticada, siendo una de las complicaciones más graves de la cirugía ortopédica. Su incidencia en la artroplastia total de rodilla o cadera se sitúa entre un 30 y un 50% de los casos en ausencia de profilaxis, aunque sólo un tercio de los casos son diagnosticados correctamente *premortem* y menos del 50% de las sospechas clínicas de EP se confirman con posterioridad (1,2).

Recibido: 30-09-2003

Aceptado: 06-05-2003

*Correspondencia:* Carlos Rubio Terrés. HERO Consulting. Health Economics and Research of Outcomes. C/ Virgen de Aránzazu, 21, 5B 28034 Madrid. Tels.: 34 91 729 3503 - 609 850438. e-mail: carlos.rubio@wanadoo.es

Estudio realizado con una ayuda a la investigación de Aventis Pharma, S.A.

Aun considerando la importancia de esta patología y la disponibilidad de tratamientos profilácticos de eficacia indudable (1,3), todavía un significativo porcentaje de pacientes, con un riesgo moderado o alto de padecer un episodio de ETV, no recibe un tratamiento preventivo.

Existen diversos tratamientos profilácticos de la ETV: heparina no fraccionada (HNF), warfarina, y más recientemente, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Enoxaparina es una HBPM que se caracteriza por un peso molecular medio de 4.500 daltons, poseer una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una débil actividad antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg) (4).

Una de las indicaciones terapéuticas de la enoxaparina es la profilaxis de la trombosis venosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica. En estos pacientes con alto riesgo tromboembólico, la posología de enoxaparina recomendada en España (según la pauta europea) es de 40 mg (4.000 UI anti-Xa) una vez al día, en inyección subcutánea, administrándose la primera inyección 12 horas antes de la intervención quirúrgica (la pauta alternativa, de uso común en Norteamérica, consiste en la administración de 60 mg/día (30 mg/12 h) empezando el día siguiente a la intervención quirúrgica). La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso según la estimación del médico. Como norma general se considera necesario mantener el tratamiento al menos entre 7 y 10 días después de la intervención (4), con una tendencia –especialmente en Europa– a la prolongación del tratamiento hasta 30 días después de la intervención.

Enoxaparina ha mostrado su superioridad farmacoeconómica respecto a otros tratamientos en estudios previamente publicados (5-13). El objetivo del presente estudio es efectuar un análisis coste-efectividad de enoxaparina, en comparación con la no profilaxis, la heparina no fraccionada (HNF) y otras HBPM registradas en España, para la prevención de la TVP y el EP en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica, mediante la construcción de un modelo farmacoeconómico basado en información retrospectiva de la literatura médico-farmacéutica y la utilización de costes españoles.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

#### Tipo de análisis

Se hizo un análisis coste-efectividad, cuyos resultados se presentan en términos de diferencia de costes y de efectividad entre las alternativas comparadas, razones de coste-efectividad media (coste por episodio tromboembólico), así como en forma de coste-efectividad incremental (CEI) de los distintos tratamientos, según la siguiente fórmula:

$$\text{Razón de CEI} = \frac{\text{Coste}_{\text{Enoxaparina}} - \text{Coste}_{\text{Comparador}}}{\text{Efectividad}_{\text{Enoxaparina}} - \text{Efectividad}_{\text{Comparador}}}$$

### Modelo farmacoeconómico

Se construyó un modelo de análisis de decisiones, con el fin de integrar la información disponible sobre las consecuencias clínicas y económicas de la profilaxis de la ETV en los pacientes sometidos a la sustitución de cadera o rodilla, estimando la razón de coste-efectividad de las opciones evaluadas. La estructura del modelo es muy similar a la de otros previamente publicados (5,7,9,10,13) y ha sido establecida a partir de los datos disponibles de los ensayos clínicos controlados de los fármacos evaluados. En la figura 1 se muestra el árbol de decisiones utilizado en la comparación de enoxaparina con la no profilaxis, tinzaparina y HNF.

Los costes asociados a cada posible curso de la enfermedad que pueden observar los pacientes, se muestran junto a las ramas finales del árbol de la figura 1. Las probabilidades de los distintos eventos se muestran en la tabla I, y han sido tomadas de la literatura (5-16).

### Supuestos del modelo

—Todos los EP son secundarios a una TVP no tratada (con o sin manifestación clínica previa); es decir, las TVP sintomáticas y tratadas no dan lugar, en ningún caso, a EP.

—La muerte por ETV está asociada a EP en todos los casos.

—La confirmación diagnóstica de la sospecha clínica de TVP se realiza en todos los casos mediante eco-Doppler y, de forma adicional en un 25% de los casos, mediante flebografía (venografía).

—La sensibilidad del diagnóstico confirmatorio (arteriografía) del EP ha supuesto el 100%.

—La edad media de los pacientes sometidos a cirugía de sustitución de cadera o rodilla es de 70 años y su esperanza de vida es de 15 años (14).

### Revisión de la literatura sobre eficacia

Se realizó una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis, con el objetivo de conocer la eficacia comparativa de enoxaparina respecto al tratamiento tradicional profiláctico de la ETV (HNF) y a otras HBPM en pacientes sometidos a sustitución total de rodilla o cadera.

### Criterios de inclusión de los ensayos clínicos

—Ensayos clínicos aleatorizados controlados, en los que se incluya la enoxaparina como comparador frente a

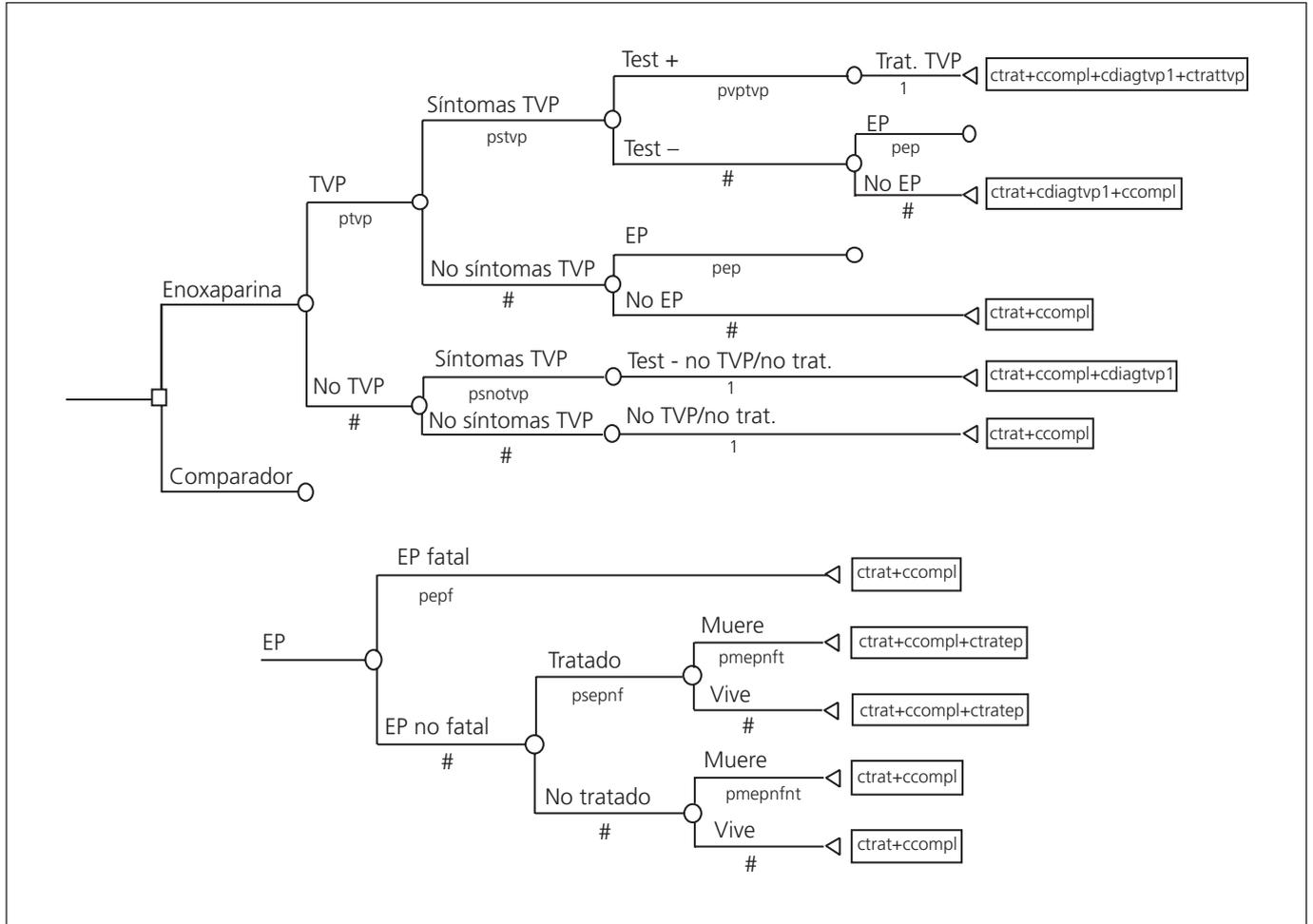


Fig. 1.- Esquema del análisis de decisiones utilizado en el análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la ETV en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica. Ctrat: coste del tratamiento profiláctico; Cdiagtvp1: coste del diagnóstico confirmatorio de la TVP en presencia de síntomas clínicos; Ctrattvp: coste del tratamiento de la TVP en el hospital (GRD 128); Ctratep: coste del tratamiento de EP (GRD 78); Ccompl: coste del tratamiento de una hemorragia grave (GRD 175); EP: embolismo pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda. Las probabilidades de cada rama se indican como p<sub>tvp</sub>, p<sub>stvp</sub>, etc. (Tabla I).

**Tabla I.** Probabilidades utilizadas en el modelo del análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la ETV en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica (5-13,15,16)

| Probabilidad                            | Evento                                   | Valor base | IC 95% |         |
|---|--|------------|--------|---------|
| P <sub>tvp</sub>                        | Pacientes con TVP                        | *          | -      | -       |
| P <sub>stvp</sub>                       | Pacientes con TVP y síntomas             | 0,15       | 0,05   | 0,25    |
| P <sub>vpptvp</sub>                     | Verdaderos positivos entre sintomáticos  | 0,90       | 0,80   | 0,99    |
| P <sub>ep</sub>                         | EP entre TVP no sintomáticos no tratados | 0,20       | 0,16   | 0,29    |
| P <sub>epf</sub>                        | Mortalidad inicial por EP                | 0,11       | -      | -       |
| P <sub>sepnf</sub>                      | EP sintomáticos entre EP supervivientes  | 0,29       | -      | -       |
| P <sub>mepnft</sub>                     | Mortalidad entre EP tratados             | 0,08       | 0,05   | 0,10    |
| P <sub>mepnft</sub>                     | Mortalidad entre EP asintomáticos        | 0,30       | -      | -       |
| Esperanza de vida de los supervivientes |  | 15 años    | 5 años | 10 años |

\* La incidencia de TVP con enoxaparina y el resto de las alternativas se muestra en la tabla IV. TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar.

otras HBPM, a HNF o placebo, al menos con un diseño simple ciego.

—Realizados en pacientes de cualquier sexo o edad, sometidos a una artroplastia total de rodilla o cadera.

—Ensayos en los que se utilizara la flebografía (venografía) como técnica diagnóstica sensible para verificar el efecto de los fármacos en estudio (presencia o no de trombosis venosa profunda).

—Ensayos que utilizaran la pauta europea (40 mg una vez al día con una administración de 40 mg, 12 horas antes de la intervención), o bien la pauta americana (30 mg cada 12 horas empezando al día siguiente de la intervención) de tratamiento con enoxaparina.

### Crterios de exclusión de los ensayos clínicos

—Estudios no comparativos, abiertos, o en los que se usaran dosis inusuales de los fármacos en estudio.

—Artículos con publicación duplicada (se seleccionó solamente uno).

—Estudios en los que hubiera menos del 95% de pacientes en seguimiento.

—Estudios que no informaran de los datos numéricos necesarios para poder realizar los cálculos en la fase del metaanálisis.

### Revisión de la literatura

Se realizó una revisión sistemática en tres bases de datos (*Medline*, 1966-2000; *Cochrane Library*, 1991-1998; y *Health-Star*, 1975-2000) y una posterior búsqueda ascendente a partir de los resultados iniciales. Fueron utilizadas como palabras claves en la búsqueda: *arthroplasty, hip replacement, knee replacement, joint prothesis, low molecular weight heparin, enoxaparin, thrombophlebitis, thrombosis, embolism y clinical trial*. Se hizo una ficha inicial de todos los artículos cuyos resúmenes pasaron satisfactoriamente la primera revisión y una ficha final a los posteriormente seleccionados, que sirvió para su ulterior procesamiento en la fase de metaanálisis.

### Métodos estadísticos del metaanálisis

Se calculó la probabilidad del estadístico Q con k-1 grados de libertad (k es la cantidad de estudios incluidos en el metaanálisis correspondiente), para decidir sobre las posibilidades de combinación de los estudios (17,18). Ésta se hizo empleando modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios (19). En cada estudio la probabilidad obtenida fue ponderada por el tamaño de cada grupo de tratamiento para calcular la probabilidad media. El cálculo del intervalo de confianza para la diferencia de riesgos fue realizado teniendo en cuenta la varianza propuesta por Greenland y Robins (20).

### Utilización de recursos sanitarios

Los costes de las intervenciones sanitarias están condicionados por dos factores: la utilización de recursos asociados a los distintos eventos relacionados con la patología y tratamiento, y los costes unitarios de dichos recursos. Para estimar los costes totales de las alternativas comparadas se consideraron los siguientes recursos directos sanitarios (Fig. 1):

—Tipo y duración de la profilaxis de la ETV (incluyendo los costes de adquisición, administración y monitorización del tratamiento).

—Diagnóstico y tratamiento de los episodios de ETV.

—Tratamiento de las complicaciones (hemorragias graves) relacionadas con la profilaxis de ETV.

En las tablas II y III se presentan los costes unitarios de la profilaxis y del diagnóstico y tratamiento de la ETV, respectivamente (21,22). Todos los costes del año 2002 se expresan en euros (€).

### Análisis de la incertidumbre

En las tablas I, III y IV se muestran, además de los valores basales utilizados para el análisis, el valor mínimo y máximo de cada variable y la fuente de información a partir de la que se obtuvieron. En todos los casos se realizó un análisis de sensibilidad univariante utilizando la

**Tabla II.** Coste medio diario (PVP, €) de las distintas opciones comparadas en el análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la ETV en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica (21,22)

| Opción                     | Dosis* | Unid. | PVP   | DDD *  | PVP/día | Otros/día* |
|----------------------------|--------|-------|-------|--------|---------|------------|
| Enoxaparina (Clexane)      | 40     | 10    | 43,83 | 40     | 4,38    | 1,97       |
| Tinzaparina (Innohep)      | 4.500  | 10    | 52,03 | 4.500  | 5,20    | 1,97       |
| HNF (HC Leo, Rovi y Medim) | 5.000  | 100   | 98,62 | 10.000 | 1,97    | 5,96       |
| No profilaxis (Placebo)    | —      | —     | —     | —      | —       | —          |

+ Coste de administración: 1,96 € para enoxaparina y tinzaparina (aproximadamente 8 minutos de un diplomado universitario en enfermería), el doble para HNF. \* En mg para enoxaparina y en UI para tinzaparina y HNF. ETV: enfermedad tromboembólica; HNF: heparina no fraccionada; PVP: precio de venta al público, IVA 4%. € = euro. DDD: dosis diaria definida.

**Tabla III.** Costes del diagnóstico y tratamiento de la ETV (€) en el análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la ETV en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica (21)

|   | Base     | IC 95%   |          |
|---|----------|----------|----------|
| Diagnóstico TVP*                                | 177,31   | 156,67   | 367,06   |
| Diagnóstico EP                                  | 453,44   | 269,71   | 637,17   |
| Tratamiento hemorragia grave (GRDs 174-5,430-1) | 2.281,62 | 1.796,40 | 2.766,83 |
| Tratamiento TVP (GRD 78)                        | 3.130,83 | 2.421,58 | 3.840,08 |
| Tratamiento EP (GRD 128)                        | 3.542,72 | 3.217,14 | 3.868,31 |

EP: embolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda. \*Se ha supuesto que el 100% de los pacientes con sospecha clínica de TVP son sometidos a eco-doppler y que en el 25% se realiza adicionalmente una flebografía.

variable 'años de vida ganados' (AVG) como indicador de la efectividad de las opciones. Además, se realizó un análisis para comprobar la solidez de los resultados en el caso de la extensión hasta 30 días del tratamiento.

## RESULTADOS

### Búsqueda bibliográfica

Se localizaron 127 artículos, de los cuales 11 cumplían los criterios de inclusión. En la tabla V se muestra, para las diferentes alternativas consideradas, el número de artículos y pacientes totales resultantes (23-33). En el caso de las HBPM, sólo se encontraron 2 estudios (enoxaparina vs reviparina y tinzaparina, respectivamente), de los cuales se excluyó el primero del análisis puesto que es un fármaco no registrado en nuestro país.

### Eficacia y seguridad

A partir de los resultados del metaanálisis, se estimaron las probabilidades de sufrir ETV y hemorragia grave para las distintas opciones analizadas (Tabla IV).

### Resultados básicos del análisis coste-efectividad

Las consecuencias clínicas y económicas de los diferentes tratamientos profilácticos analizados y la no profilaxis se resumen en la tabla VI, que muestra los valores de efectividad en términos de episodios totales de ETV, número de muertes totales y años de vida- y los costes totales asociados a la profilaxis, el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas. En todos los casos la opción de enoxaparina iguala (a tinzaparina) o supera (resto de opciones) en efectividad a las alternativas, con un menor coste, resultando por tanto una opción dominante (Tabla VII).

### Resultados del análisis de sensibilidad

El impacto de las principales variables del modelo de comparación de enoxaparina, tinzaparina, HNF y no profilaxis, en los resultados del análisis de sensibilidad utilizando las razones de coste-efectividad incremental (coste por AVG de enoxaparina frente al comparador), se resume en la tabla VIII.

**Tabla IV.** Eficacia y seguridad de enoxaparina y sus comparadores en el análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la ETV en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica

|     | Tinzaparina             |       |             | Enoxaparina  |       |       |
|-----|-------------------------|-------|-------------|--------------|-------|-------|
|     | %                       | RRA   | IC95%       | %            | IC95% |       |
| TVP | <b>21%</b>              | -     | -           | <b>21%</b>   | -     | -     |
| HG  | <b>0%</b>               | -     | -           | <b>0%</b>    | -     | -     |
|     | HNF                     |       |             | Enoxaparina  |       |       |
|     | %                       | RRA   | IC95%       | %            | IC95% |       |
| TVP | <b>23,7%</b>            | 5,5%  | 2,0% 9,0%   | <b>18,2%</b> | 21,7% | 14,7% |
| HG  | <b>3,9%</b>             | 1,4%  | 0,4% -3,4%  | <b>2,5%</b>  | 7,3%  | 3,5%  |
|     | No profilaxis (placebo) |       |             | Enoxaparina  |       |       |
|     | %                       | RRA   | IC95%       | %            | IC95% |       |
| TVP | <b>44,3%</b>            | 26,5% | 20,9% 32,0% | <b>17,8%</b> | 23,4% | 12,3% |
| HG  | <b>1,7%</b>             | 0,8%  | 2,4% -0,7%  | <b>0,9%</b>  | -0,7% | 2,4%  |

Nota: en negrita se muestran los valores utilizados como probabilidades en el modelo (valores base e intervalos de confianza del 95%). En la comparación con tinzaparina, referida a un solo estudio en que no se encontraron diferencias, se han tomado valores idénticos para ambas opciones. HG: hemorragia grave; HNF: heparina no fraccionada; RRA: reducción del riesgo absoluto; TVP: trombosis venosa profunda.

**Tabla V.** Resultados de la revisión de la literatura en el análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la ETV en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica

| Comparador              | Número de artículos | Pacientes enoxaparina | Pacientes comparador | Fuentes citas bibliográficas |
|-------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------|
| Tinzaparina             | 1                   | 428                   | 428                  | 23                           |
| HNF                     | 5                   | 1.096                 | 898                  | 24-28                        |
| No profilaxis (placebo) | 5                   | 449                   | 447                  | 29-33                        |
| Total                   | 11                  | 1.973                 | 1.773                |                              |

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada

**Tabla VI.** Resultados básicos. Efectividad y costes (€) de las opciones comparadas por 1.000 pacientes tratados

|             | Episodios de ETV | Número de muertes | Años de vida | Coste profilaxis | Coste diagnóstico y tratamiento | Coste total |
|-------------|------------------|-------------------|--------------|------------------|---------------------------------|-------------|
| Enoxaparina | 210              | 12                | 14.820       | 50.798           | 141.457                         | 192.255     |
| Tinzaparina | 210              | 12                | 14.820       | 57.357           | 141.483                         | 198.840     |
| Enoxaparina | 120              | 10                | 14.849       | 50.798           | 182.080                         | 232.878     |
| HNF         | 237              | 13                | 14.803       | 39.379           | 246.476                         | 285.856     |
| Enoxaparina | 178              | 10                | 14.852       | 50.798           | 143.207                         | 194.005     |
| Placebo     | 443              | 25                | 14.633       | 0                | 317.773                         | 317.773     |

ETV: enfermedad tromboembólica; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

**Tabla VII.** Resultados básicos del análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la ETV en 1.000 pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica

| Comparador    | ETV evitadas | Años de vida ganados | Coste (€) Incremental | Coste/ ETV evitada | Coste/ AVG |
|---------------|--------------|----------------------|-----------------------|--------------------|------------|
| Tinzaparina   | 0            | 0                    | 6,6                   | -                  | -          |
| HNF           | 117          | 46                   | Dominada              | Dominada           | Dominada   |
| No profilaxis | 265          | 219                  | Dominada              | Dominada           | Dominada   |

AVG: años de vida ganados ; ETV: enfermedad tromboembólica; HG: hemorragia grave; HNF: heparina no fraccionada; TVP: trombosis venosa profunda.

Enoxaparina dominó (obtuvo unos costes menores y una efectividad mayor) tanto a la no profilaxis como a la HNF en casi todas las circunstancias, con excepción del caso en el que se utiliza el valor alto de la tasa de hemorragias graves de enoxaparina respecto a placebo, en cuyo caso el coste por AVG es de poco más de 1.200 €.

El menor coste respecto a tinzaparina se mantiene también en todos los supuestos del análisis, y no se muestra en la tabla VIII, dado que en esta opción no se pueden asumir diferencias en efectividad y por tanto en ningún caso se calcula la razón de coste-efectividad incremental.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que, en España, enoxaparina es un tratamiento más barato que la no profilaxis, la HNF y la tinzaparina (única HBPM

registrada en España que ha sido comparada directamente en un ensayo clínico controlado con enoxaparina en la prevención de ETV asociada a cirugía mayor ortopédica), con unos ahorros de 124, 53 y 6 € por paciente tratado, respectivamente, considerando el coste total de la profilaxis y el manejo de las complicaciones tromboembólicas. Con enoxaparina se conseguiría, además, una efectividad mayor o igual que la de éstos (menor incidencia de eventos tromboembólicos y mayor supervivencia media) en la prevención de la ETV en pacientes sometidos a cirugía de sustitución total de cadera o rodilla.

El análisis de sensibilidad confirmó estas tendencias en prácticamente todos los casos, manteniéndose los resultados y las conclusiones del estudio muy estables a cambios en las variables de eficacia, seguridad y costes.

Considerando la actual tendencia a extender el tratamiento profiláctico con las HBPM hasta 30 días después de la intervención, se realizó un análisis adicional en el que se mantuvieron todos los valores del análisis básico y se aumentó el coste intrínseco de enoxaparina para reflejar un

**Tabla VIII.** Análisis de sensibilidad del análisis farmacoeconómico de enoxaparina en la profilaxis de la ETV en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica. Coste por AVG de enoxaparina frente a las alternativas, en una cohorte de 1000 pacientes

|   | <i>Resultados básicos</i>                      | <i>Coste por año de vida ganado</i> |                      |
|---|--|-------------------------------------|----------------------|
|   |  | <i>HNF</i>                          | <i>NP</i>            |
|   |  | <i>Dominada</i>                     | <i>Dominada</i>      |
| Reducción del riesgo de TVP (base RRA)              | IC 95% bajo de la RRA<br>IC 95% alto de la RRA | Dominada<br>Dominada                | Dominada<br>Dominada |
| Reducción del riesgo de HG (base RRA)               | IC 95% bajo de la RRA<br>IC 95% alto de la RRA | 1.237<br>Dominada                   | Dominada<br>Dominada |
| Tratamiento de TVP (base 3.131)                     | 2.422<br>3.840                                 | Dominada<br>Dominada                | Dominada<br>Dominada |
| Tratamiento de EP (base 2.543)                      | 3.217,1<br>3.868,3                             | Dominada<br>Dominada                | Dominada<br>Dominada |
| Pacientes sintomáticos (pacientes con TVP)          | 0,5<br>0,25                                    | Dominada<br>Dominada                | Dominada<br>Dominada |
| Pacientes sintomáticos con confirmación diagnóstica | 0,8<br>0,99                                    | Dominada<br>Dominada                | Dominada<br>Dominada |
| EP entre pacientes con TVP no tratadas              | 0,16<br>0,29                                   | Dominada<br>Dominada                | Dominada<br>Dominada |
| Mortalidad entre EP tratados                        | 0,05<br>0,1                                    | Dominada<br>Dominada                | Dominada<br>Dominada |
| Esperanza de vida de los supervivientes             | 5<br>10  | Dominada<br>Dominada                | Dominada<br>Dominada |

AVG: año de vida ganado; EP: embolismo pulmonar; HG: hemorragia grave; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; NP: no profilaxis (placebo); TVP: trombosis venosa profunda.

tratamiento de 1 mes de duración. El resultado de este supuesto (conservador para enoxaparina, puesto que no se modificó la efectividad de esta opción de tratamiento asociada a la mayor duración del mismo), mostró que enoxaparina sigue siendo una opción menos costosa que tinzaparina, y una opción más coste-efectiva que los tratamientos alternativos tradicionales, con valores de coste por año de vida ganado de 73 y 1.895 € respecto a la no profilaxis y las HNF, respectivamente. Cabe mencionar que no se han considerado en el modelo utilizado los costes y los riesgos de las complicaciones asociadas a los medios de diagnósticos invasivos empleados en la confirmación de TVP; sin embargo, un análisis específico de esta variable bajo distintos supuestos mostró que su impacto era irrelevante en los resultados del estudio (variaciones máximas de hasta un 1,3% de la diferencia de costes entre las opciones comparadas).

Aunque es conocida la dificultad de extrapolar los

resultados farmacoeconómicos de un país a otro (34) –en el caso de la prevención de la ETV se ha comprobado esta dificultad hasta el punto de variar las conclusiones del análisis en función del ámbito de referencia (16)– los resultados del presente estudio vienen a confirmar para el entorno español una tendencia clara –la ventaja de enoxaparina respecto a otros tratamientos profilácticos de la ETV– que otros estudios habían constatado para otros países con anterioridad (5-14).

Un reciente estudio español, que analizó el uso de la profilaxis en más de 1.800 pacientes hospitalizados con diversos niveles de riesgo tromboembólico, mostró que hasta un 30% de los pacientes con riesgo alto de sufrir ETV (en la mayor parte de los casos se trataba de pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica), no recibieron ningún tratamiento para prevenir su aparición (35), lo cual no es solamente clínicamente inadecuado, sino que supone un coste adicional para el sistema sanitario de

más de 120 € por paciente intervenido, atendiendo a los resultados del presente estudio.

De acuerdo con nuestro estudio, puede concluirse que la utilización de enoxaparina como tratamiento profiláctico en pacientes con alto riesgo de sufrir una ETV relacionada con la sustitución total de la cadera o la rodilla, es una intervención coste-efectiva, y que su uso alternativo a la no profilaxis podría evitar más de 265 casos de ETV y hasta 7 muertes por cada 1.000 pacientes tratados. Es más, los resultados obtenidos muestran que enoxaparina no es sólo igual o más efectiva que las opciones alternativas en España para esta indicación, sino que además disminuye el coste medio por paciente intervenido con un ahorro de hasta 123 € por paciente intervenido, ahorro asociado principalmente a la reducción de los costes por tratamiento de eventos de ETV.

En el peor escenario posible, extendiendo el tratamiento post-hospitalario durante 30 días, con enoxaparina se produciría un coste adicional por AVG de 1900 €, en comparación con HNF, lo que puede considerarse coste-efectivo y asumible, teniendo en cuenta que el Sistema Nacional de Salud Español financia medicamentos con un coste muy superior por AVG, por ejemplo de hasta 99.000 € en el caso de los fármacos hipolipemiantes (36).

Cabe destacar que en el presente estudio no se han contemplado los costes asociados al tratamiento del síndrome post-trombótico, que se dan –en muchos casos durante toda la vida– en la mayor parte de los pacientes que sufren un primer episodio de ETV. La inclusión de dichos costes en el análisis reduciría en una mayor eficiencia de la opción que evita más eventos de este tipo, la enoxaparina en nuestro estudio.

## Bibliografía

- Kleinbart J, Williams M, Rask K. Prevention of venous thromboembolism. In: Making Health Care Safer. A critical analysis of patient safety practices. Agency for Healthcare Research and Quality, 2001; Evidence report/Technology assessment, N.º 43.
- Shukla VK, Otten N. Low molecular weight heparins for major orthopedic surgery: a case of clinical outcomes. Ottawa: Canadian coordinating office for health technology assessment (CCOHTA); 1998.
- Palmer AJ, Koppenhagen K, Kirchhof B, Weber U, Bergemann R. Haemostasis 1997; 27: 75-84.
- Ficha técnica de Clexane, ampollas de 20 y 40 mg. Aventis Pharma, SA. Enero de 2001.
- Drummond M, Aristides M, Davies L, Forbes C. Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. Br J Surg 1994; 81: 1742-6.
- O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. CMAJ 1994; 150: 1083-90.
- Menzin J, Colditz GA, Regan MM, Richner RE. Cost-effectiveness of Enoxaparin vs Low-Dose Warfarin in the Prevention of Deep-Vein Thrombosis After Total Hip Replacement Surgery. Arch Intern Med 1995; 155: 757-64.
- García-Zozaya I. Warfarin vs enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis after total hip & knee arthroplasty: a cost comparison. J Ky Med Assoc 1998; 96: 143-8.
- Hawkins DW, Langley PC, Krueger KP. A pharmacoeconomic assessment of enoxaparin and warfarin as prophylaxis for deep vein thrombosis in patients undergoing knee replacement surgery. Clin therapeutics 1998; 20: 182-95.
- Hawkins DW, Langley PC, Krueger KP. Pharmacoeconomic model of enoxaparin versus heparin for prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. Am J Health-Syst Pharm 1997; 54: 1185-90.
- Detournay B, Planes A, Vochelle N, Fagnani F. Cost effectiveness of low-molecular-weight heparin in prolonged prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. Pharmacoeconomics 1998; 13: 81-9.
- Nerurkar J, Wade WE, Martin BC. Prophylaxis against deep-vein thrombosis and fatal pulmonary embolism in knee arthroplasties: a cost-effectiveness study. Value in health 2001; 4: 313.
- Friedman RJ, Dunsworth GA. Cost analyses of extended prophylaxis with enoxaparin after hip arthroplasty. Clin Orthop 2000; 370: 171-82.
- Instituto Nacional de Estadística. Disponible en URL: <http://www.ine.es>.
- Harrison J, Warwick DJ, Coast J. Economics of thromboprophylaxis in total hip replacement surgery. Pharmacoeconomics 1997; 12: 30-41.
- Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Feldstein W, Rosenbloom D, Gafni A, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin vs warfarin for prophylaxis of deep vein thrombosis after hip or knee implantation. An economic perspective. Arch Intern Med 1997; 157: 298-303.
- Sahai H, Kurshid A. Statistics in epidemiology: methods, techniques and applications. CRC Press, 1996.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986; 7: 177-88.
- Petitti DB. Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost-effectiveness Analysis. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- Greenland S, Robins JM. Estimation of common effect parameter from sparse follow up data. Biometrics 1985; 41: 55-68.
- Gisbert R, Brosa M. Base de Datos de Costes Sanitarios Españoles (versión 2.0). Soikos, S.L., 2001.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de Datos de Medicamentos. Disponible en URL: <http://www.cof.es/bot>.
- Planes A, Samama MM, Lensing AW, Buller HR, Barre J, Vochelle N, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement-comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. Thrombosis & Haemostasis 1999; 81: 22-5.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Leclerc J, Powers PT, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. Annals of Internal Medicine. 1991; 114: 545-51.
- Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. Enoxaparin Clinical trial Group. Clin Orthop 1995; 321: 19-27.
- Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A comparison between unfractionated and low molecular-weight heparin. J Bone Joint Surg Am 1994; 76: 1814-8.

27. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA. Use of enoxaparin, a low molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 3-14.
28. Davidson BL. Out-of-Hospital Prophylaxis With Low-Molecular-Weight Heparin in Hip Surgery. The Swedish Study. *Chest* 1998; 114: 130s-2s.
29. Kalodiki EP, Hoppensteadt DA, Nicolaidis AN, et al. Deep venous thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement. A randomized controlled trial. *Int Angiol* 1996; 15: 162-8.
30. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major surgery. A randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thrombosis and Haemostasis* 1992; 67: 417-23.
31. Planes A, Vochelle N, Darmon J-Y. Out-of-hospital prophylaxis with low-molecular-weight heparin in hip surgery. the French study-venographic outcome at 35 days. *Chest* 1998; 114: 125s-9s.
32. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers, et al. Randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *NEJM* 1986; 315: 925-9.
33. Warwick A. Perioperative low-molecular weight heparin. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 715-9.
34. Mason J. The generalisability of pharmacoeconomic studies. *PharmacoEconomics* 1997; 11 (6): 503-14.
35. Otero R, Uresandi F, Cayuela A, Blanquer J, Cabezudo MA, de Gregorio M, et al. Use of venous thromboembolism prophylaxis for surgical patients: a multicentre analysis of practice in Spain. *Eur J Surg* 2001; 163-7.
36. Plans Rubió P. Cost-effectiveness of pharmacologic treatments for the reduction of blood lipids. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 327-33.