

Costo-efectividad de la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes sometidos a cirugía de cadera en México

Custo-efetividade da profilaxia e tratamento da doença tromboembólica venosa (DTV) em pacientes submetidos à cirurgia de quadril no México

Cost-effectiveness of prophylaxis and treatment of venous thromboembolic disease (VTE) in patients undergoing hip surgery in Mexico

Hector Arreola-Ornelas¹, Alfonso Rosado-Buzzo², Lourdes García-Mollinedo³, Javier Dorantes-Aguilar⁴, Emilio Muciño-Ortega⁵, Joaquín Federico Mould-Quevedo⁶

RESUMEN

Palabras clave:

dalteparina, costo-efectividad, tromboprofilaxis, enfermedad tromboembólica venosa, cirugía de cadera, México

Objetivo: La cirugía de cadera es factor de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV). El propósito de este estudio fue estimar el costo-efectividad de prevenir y tratar ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera, desde la perspectiva institucional mexicana. **Métodos:** Se realizó un modelo Markov para estimar consecuencias de salud y económicas a un año (ciclos semanales). Las medidas de efectividad (ME) fueron: reducción de eventos incidentes de trombo-sis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), así como admisiones hospitalarias (AH) y muertes evitadas. Las dosis profilácticas de los comparadores fueron: warfarina (5mg/día, referencia); acenocumarol (4mg/día); dalteparina (5,000IU/día); enoxaparina (40mg/día); nadroparina (5,700IU/día); heparina no fraccionada (HNF)+warfarina (10,000IU/día+5mg/día), fondaparinux (2.5mg/día) y no-profilaxis. El uso de recursos y costos fueron obtenidos de bases de datos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se construyeron curvas de aceptabilidad. **Resultados:** Debido a sus pobres resultados en salud, la no-profilaxis es la alternativa que representa mayor carga financiera para la institución. Acenocumarol, enoxaparina, nadroparina y HNF mostraron mayor costo y menores resultados que warfarina en al menos una ME. Aunque dalteparina y fondaparinux presentaron mejores resultados que warfarina en todas las ME, dalteparina mostró menores razones de costo-efectividad incrementales que fondaparinux: US\$33,000 vs US\$47,800, US\$45,900 vs US\$151,200, US\$66,300 vs US\$272,200 y US\$31,400 vs US\$54,400 (por TVP, TEP, muerte y AH adicionales evitados, respectivamente). Las curvas de aceptabilidad mostraron que dalteparina es más costo-efectiva que enoxaparina. **Conclusiones:** Respecto de la reducción de eventos relacionados con ETV, dalteparina representa la alternativa más costo-efectiva entre otras terapias farmacológicas en pacientes mexicanos sometidos a cirugía de cadera.

RESUMO

Palavras-chave:

dalteparina, a relação custo-efetividade, tromboprofilaxia, doença tromboembólica venosa, cirurgia de quadril, México

Objetivo: A cirurgia de quadril é um fator de risco para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV). O objetivo deste estudo foi estimar o custo-efetividade da prevenção e tratamento do TEV em pacientes submetidos à cirurgia de quadril, considerando a perspectiva institucional Mexicana. **Métodos:** Um modelo de Markov foi realizado para estimar a saúde e as consequências econômicas de um ano (ciclos semanais). As medidas de eficácia (ME) foram: redução de eventos de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), bem como internações hospitalares

Recibido en: 26/01/2010 / Aprobado para publicación en: 03/05/2010

1. Programa Competitividad y Salud, Fundación Mexicana para la Salud; 2. Diretor Geral, Links and Links S.A. de C.V.; 3. Diretor Geral Anexado, Links and Links S.A. de C.V.; 4. Gerente de información, Links and Links S.A. de C.V.; 5. Coordinador de farmacoeconomía, Pfizer S.A. de C.V.; 6. Gerente de farmacoeconomía, Pfizer S.A. de C.V.

Autor para correspondência: Mould-Quevedo JF. PhD. Pfizer S.A. de C.V. Paseo de los Tamarindos 40, Col. Bosques de las Lomas. Del. Cuajimalpa. C.P. 05120, México D.F. México. jfmq@alu.ua.es

Fuentes de financiación: Esta investigación se realizó con el apoyo financiero de Pfizer México, sin que esto generara algún tipo de compromiso legal y/o sobre los resultados de la misma. Este manuscrito se refiere a 5 tablas y 2 figuras.

Conflicto de intereses: Al momento de la realización del estudio, Joaquín Mould-Quevedo y Emilio Muciño-Ortega eran empleados de Pfizer S.A. de C.V.

(IH) e muertes evitadas. Doses profiláticas de comparadores foram: warfarina (5mg/dia, referência), acenocumarol (4mg/dia), dalteparina (5.000UI/dia), enoxaparina (40mg/dia), nadroparina (5.700UI/dia); heparina não fracionada (HNF) + warfarina (10.000UI/dia+5mg/dia), fondaparinux (2,5mg/dia) e não-profilaxia. A utilização dos recursos e os custos foram obtidos a partir de bases de dados do Instituto Mexicano de Seguro Social. Curvas de aceitabilidade foram construídas. **Resultados:** Devido a seus pobres resultados na saúde, a não-profilaxia é a alternativa que representa a carga financeira maior para a instituição. Acenocumarol, enoxaparina, nadroparina e heparina não fracionada apresentaram maior custo e resultados inferiores a warfarina em pelo menos uma ME. Embora dalteparina e fondaparinux apresentassem resultados melhores do que warfarina em todos os ME, dalteparina apresentou menor custo-efetividade incremental do que fondaparinux: US\$33.000 vs. US\$47.800, US\$45.900 vs. US\$151.200, US\$66.300 vs. US\$272.200 e US\$31.400 vs. US\$54.400 (para TVP, TEP, morte e IH adicionais evitadas, respectivamente). A curva de aceitabilidade mostrou que dalteparina é mais rentável do que a enoxaparina. **Conclusões:** Em relação à redução dos eventos relacionados com a TEV, dalteparina representa a alternativa mais custo-efetiva entre outras terapias farmacológicas em pacientes mexicanos submetidos à cirurgia de quadril.

Keywords:

dalteparin, cost-effectiveness, thromboprophylaxis, venous thromboembolism, hip surgery, Mexico

ABSTRACT

Objective: Hip surgery is a risk factor to develop venous thromboembolism (VTE). The purpose of this study was to estimate the cost-effectiveness of VTE prevention and treatment in patients having undergone hip surgery from the Mexican institutional perspective. **Methods:** A Markov model was performed to estimate one-year health and economic consequences (one-week cycles). Effectiveness measures (EM) were: number of incident deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PE) events reduction, as well as hospital admissions (HA) and deaths avoided. Prophylactic doses of comparators were: warfarin (5 mg/day, reference alternative); acenocoumarol (4 mg/day); dalteparin (5,000 IU/day); enoxaparin (40 mg/day); nadroparin (5,700 IU/day); unfractionated heparin plus warfarin (10,000 IU/day + 5 mg/day), fondaparinux (2.5 mg/day) and no-prophylaxis. Resource use and costs were obtained from databases from the Social Security Mexican Institute. Acceptability curves were constructed. **Results:** Due to poor health outcomes, no-prophylaxis is the alternative that represents the greatest financial burden to the institution. Acenocoumarol, enoxaparin, nadroparin and unfractionated heparin showed higher cost and lower outcomes than warfarin in at least one EM. Although both, dalteparin and fondaparinux presented better outcomes than warfarin in all EM, dalteparin showed lower incremental cost-effectiveness ratios than fondaparinux: US\$33,000 vs. US\$47,800, US\$45,900 vs. US\$151,200, US\$66,300 vs. US\$272,200 and US\$31,400 vs. US\$54,400 (per additional DVT, PE, death and HA avoided, respectively). Acceptability curves showed that dalteparin is more cost-effective than enoxaparin. **Conclusion:** Regarding the reduction of VTE related events, dalteparin represents the most cost-effective alternative among other current pharmacological therapies in Mexican patients having undergone hip surgery.

Introducción

La enfermedad tromboembólica (ETV) es una condición grave que se caracteriza por la formación de trombos en el interior del sistema venoso, los cuales pueden aumentar de tamaño, fragmentarse y desplazarse en el torrente sanguíneo. La ETV se manifiesta como trombosis venosa profunda (TVP) cuando el trombo se asienta en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores y como tromboembolismo pulmonar (TEP) cuando los fragmentos del trombo ascienden y obstruyen el flujo sanguíneo en los pulmones. Se ha estimado que la incidencia de ETV en los Estados Unidos de América (EUA) es de 100 casos por 100,000 (White, 2003), mientras que en Europa se reportan hasta 148 casos de TEP y 95 casos de TVP por 100,000 (Cohen *et al.*, 2007).

La ETV constituye una importante causa de mortalidad entre los pacientes que la presentan: en EUA, la mortalidad hospitalaria en población ≥ 65 años es de 3% para TVP y 21% para TEP, proporciones que aumentan al año de la presenta-

ción del episodio de ETV hasta alcanzar el 21% y 39%, respectivamente (Kniffin *et al.*, 1994).

La mayoría de los estudios acerca de la ETV en México se han realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), institución pública que brinda servicios de salud a 46 millones de personas en el país (IMSS, 2009). En un estudio realizado en el Hospital de Gineco-obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, se estimó que la incidencia de TEP es de 5 casos por 10,000 atenciones (Angulo-Vázquez *et al.*, 2004). En el Hospital de Cardiología y Neumología Luis Méndez del IMSS se identificó que el 6.5% y el 26% de pacientes hospitalizados con enfermedad pulmonar no sometidos a profilaxis desarrollaron TEP y TVP, respectivamente (Ibarra-Pérez *et al.*, 1988). En el Hospital General del Centro Médico del IMSS se identificó TEP en el 15% de las necropsias realizadas en un periodo de 10 años (Sigler *et al.*, 1996). La mortalidad por ETV en México a finales de los 90's fue de 1.44 por 100,000 habitantes,

de acuerdo a información asentada en certificados de defunción (Sigler-Morales *et al.*, 2002).

La cirugía de cadera representa uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ETV (Rosendaal, 1999; Heit *et al.*, 2002; Anderson & Spencer, 2003). En un análisis de estudios clínicos publicados entre 1980 y 2002, se encontró que las prevalencias de TVP y TEP en pacientes sometidos a cirugía de cadera van del 41% al 85% y del 1.5% al 10%, respectivamente en pacientes no sometidos a profilaxis (Geerts *et al.*, 2004). Este riesgo se ha reconocido y abordado en las guías de práctica clínica para la prevención y manejo de ETV del American College of Chest Physicians (Geerts *et al.*, 2004; Geerts *et al.*, 2008), consenso internacional (Nicolaidis *et al.*, 2006) y expertos mexicanos (Villagómez *et al.*, 2006).

Entre los agentes farmacológicos mencionados en las guías de práctica clínica para la profilaxis y manejo de ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera se encuentran la heparina no fraccionada (HNF), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), el fondaparinux y los antagonistas de la vitamina K, entre otros.

La HNF inhibe indirectamente la función de los factores de coagulación como la trombina y el factor Xa (entre otros). Las HBPM y el fondaparinux presentan una mayor selectividad sobre el factor Xa que sobre la trombina, lo que les confiere una respuesta anticoagulante más predecible que la obtenida con HNF, aunque específica de cada HBPM. Como resultado de una mejor biodisponibilidad y mayor tiempo de permanencia en plasma, las HBPM y el fondaparinux no requieren un tiempo prolongado de infusión (como la HNF), sino sólo de una inyección subcutánea. En cuanto al perfil de seguridad, la tasa de complicaciones hemorrágicas con HBPM y fondaparinux no es mayor que la observada en HNF (Arizamendi *et al.*, 2006). La warfarina y el acenocumarol se encuentran dentro del grupo de antagonista de la vitamina K que inhiben la síntesis de factores de coagulación dependiente de vitamina K. Una limitante para el uso de los antagonistas de la vitamina K es su alto potencial de interacción con medicamentos (e incluso ciertos alimentos) y la necesidad de la realización de pruebas de sangre periódicas para determinar si se está administrando al paciente una dosis segura de anticoagulante oral (Ansell *et al.*, 2004).

Actualmente, no existe evidencia de las consecuencias económicas que tiene la aplicación o no de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes adultos sometidos a cirugía de cadera en el contexto mexicano. Ante este escenario se hace evidente la necesidad de contar con información acerca del beneficio clínico y los costos que esta intervención tendría en el contexto de una institución representativa del sistema de salud en México, como es el IMSS.

El objetivo de éste estudio fue estimar la razón de costo-efectividad de la profilaxis y el tratamiento de TVP y TEP con acenocumarol, dalteparina, enoxaparina, heparina no frac-

cionada (HNF), nadroparina y fondaparinux, considerando a warfarina como agente anticoagulante de referencia, en una población de pacientes adultos sometidos a cirugía de cadera, en un horizonte temporal de un año y desde la perspectiva del IMSS.

Métodos

Descripción del modelo

Se desarrolló un modelo de Markov para evaluar las razones de costo-efectividad de la profilaxis y el manejo de ETV asociado a diversas alternativas farmacológicas antitrombóticas en pacientes de ambos sexos ≥ 18 años sometidos a cirugía de cadera. El modelo considera la perspectiva del IMSS al estimar el costo médico directo (el agregado del costo de adquisición de medicamentos, consultas médicas, hospitalización, pruebas de diagnóstico, estudios de gabinete y manejo de eventos adversos) en el que incurre esta institución durante un periodo de doce meses al implementar tromboprofilaxis y atender eventos de ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera.

Alternativas

Se compararon las alternativas farmacológicas antitrombóticas que cuentan con clave en el Cuadro Básico Interinstitucional de Medicamentos de la Secretaría de Salud de México (Consejo de Salubridad General, 2009): acenocumarol, enoxaparina, fondaparinux, HNF, nadroparina y warfarina (alternativa de referencia). Esta última opción también ha sido empleada como alternativa de referencia en una proporción significativa de evaluaciones económicas de tromboprofilaxis en cirugía ortopédica mayor (Sullivan *et al.*, 2003). Las alternativas consideradas en este estudio también se incluyen en las recomendaciones de la Unión Internacional de Angiología (Nicolaidis *et al.*, 2006), expertos mexicanos (Villagómez *et al.*, 2006) y el Colegio Americano de Tórax (Geerts *et al.*, 2004; Geerts *et al.*, 2008; Kearon *et al.*, 2008) para la prevención y manejo de ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera.

Se incluyeron dos alternativas más en el análisis: dalteparina (una HBPM nueva en el contexto mexicano) y la opción de no aplicar terapia farmacológica para la prevención de eventos de ETV (que constituye la práctica representativa del contexto mexicano), identificada en éste estudio como: *Sin profilaxis* (Pérez-García & Briones-Pérez, 2004).

La tabla 1 muestra las dosis de las alternativas antitrombóticas consideradas en éste estudio, las cuales fueron identificadas en una revisión de las guías de práctica clínica (Nicolaidis *et al.*, 2006; Villagómez *et al.*, 2006; Geerts *et al.*, 2004; Geerts *et al.*, 2008; Kearon *et al.*, 2008) y el Cuadro Básico Interinstitucional de Medicamentos de la Secretaría de Salud de México Consejo de Salubridad General, 2009).

Tabla 1. Posología de las alternativas farmacológicas empleadas en la profilaxis y manejo de ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera.

Alternativa	Dosis en profilaxis	Dosis en tratamiento
Acenocumarol	12 mg día 1, 8 mg día 2, 4 mg a partir del día 3 hasta alcanzar 30 días.	12 mg día 1, 8 mg día 2, 4 mg a partir del día 3 hasta alcanzar 90 días.
Enoxaparina	40 mg por día por 30 días.	1.5 mg/kg/día por 90 días.
Dalteparina	5,000 UI/día por 30 días.	200 UI/kg/día por 90 días.
Fondaparinux	2.5 mg por día por 30 días.	7.5 mg por día por 90 días.
HNF	10,000 UI/día por 10 días, 5 mg/día de warfarina por 20 días al término de la administración de HNF.	TVP: 30,000 UI/día por 6 días, 5 mg/día de warfarina por 84 días al término de la administración de HNF. TEP: 42,000 UI/día por 6 días, 5 mg/día de warfarina por 84 días al término de la administración de HNF.
Nadroparina	5,700 UI/día por 30 días.	7,159 UI/día por 90 días.
Warfarina	10 mg día 1, 5 mg/día por 29 días.	5 mg/día por 90 días.

Estructura del modelo de evaluación

El modelo se desarrolló en Excel® (Microsoft Corp. Redmon, WA, Estados Unidos de América) para reflejar los posibles estados de salud por los que transita una cohorte de 1,000 pacientes adultos con postoperatorio de cadera sometidos a tromboprofilaxis con cada una de las alternativas consideradas en el análisis (Figura 1).

Se consideró que las transiciones entre los seis estados de salud mutuamente excluyentes mostrados en la Figura 1 (no desarrolla ETV, desarrolla TVP asintomática, desarrolla TVP sintomática, desarrolla TEP, sobrevivencia a ETV y muerte) describen adecuada y comprensivamente las rutas que puede seguir un paciente sometido a cirugía de cadera. El estado *no desarrolla ETV* corresponde a los pacientes que no desarrollan ETV, siendo o no sujetos a tromboprofilaxis; en el

estado *desarrolla TVP asintomática* se encuentran pacientes que presentan manifestaciones clínicas de ETV detectables sólo con pruebas de diagnóstico dímero D) o imagenología (ecografía-Doppler, flebografía); el estado *desarrolla TVP sintomática* comprende a los pacientes con sintomatología característica de ETV (dolor, inflamación y enrojecimiento en miembro inferior); al estado *desarrolla TEP* se integran pacientes que evolucionan de TVP a TEP; el estado de salud *sobrevivencia a ETV* corresponde a los pacientes sometidos a tratamiento antitrombótico que desarrollaron ETV pero que no fallecieron como consecuencia de ello; el estado absorbente *muerte* concentra a aquellos pacientes que fallecieron únicamente como consecuencia de TEP (es decir, no consideran otras causas de muerte).

Las transiciones entre estados de salud se dan a lo largo de 52 ciclos semanales (un año), en función de la capacidad específica de cada alternativa antitrombótica para prevenir y tratar eventos relacionados con ETV. Se especificó un año como horizonte de análisis ya que es durante este periodo en el que se presenta el mayor riesgo de recurrencia después de un evento inicial de ETV y por lo tanto representa una ventana temporal adecuada para capturar las consecuencias relevantes asociadas al empleo de una alternativa antitrombótica específica (Heit *et al.*, 2000).

Por otro lado, el diseño del modelo no considera la posibilidad de cambios de agente farmacológico durante el curso de la tromboprofilaxis y el tratamiento antitrombótico. El modelo considera la probabilidad de que los pacientes sometidos a tromboprofilaxis o tratamiento antitrombótico presenten eventos adversos asociados a la terapia anticoagulante, tales como hemorragia mayor y trombocitopenia inducida. Esta probabilidad es específica para cada alternativa antitrombótica.

En la estimación de las salidas del modelo no se consideraron el impacto en salud ni los costos asociados a comor-

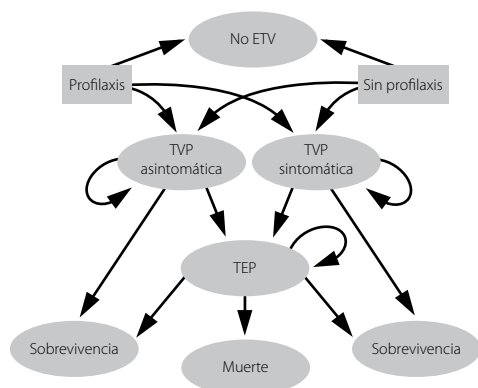


Figura 1. Diagrama de Markov
ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa; TVP: Trombosis Venosa Profunda; TEP: Tromboembolismo Pulmonar.
Estados de salud posibles en pacientes con riesgo de desarrollar ETV debido a cirugía de cadera.

bilidades propias de la cirugía de cadera tales como infección, descontrol metabólico, reacciones adversas al material protésico o de osteosíntesis y complicaciones propias de la cirugía.

Se consideró una tasa de apego del 80% a la tromboprofilaxis y tratamiento tromboembólico para todas las alternativas. Finalmente, se asumió que el perfil de recurrencia de ETV a los 7, 30, 180 y 365 días (acumulado) es el mismo para todas las alternativas (1.6%, 5.2%, 10.1% y 12.9%, respectivamente). (Heit *et al.*, 2000).

Fuentes de efectividad

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura publicada entre 1974 y 2008 en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline, Health Star, Psycinfo, Embase, Cochrane Library Database e Inbiomed. Los términos clave empleados en la búsqueda fueron: cirugía de cadera, riesgo de enfermedad tromboembólica, TVP, TEP, ETV, TEP fatal, eventos adversos, complicaciones, éxito terapéutico, fracaso terapéutico, profilaxis, tratamiento de TVP, tratamiento de TEP, mortalidad, efectos iatrogénicos, trombocitopenia, hemorragia mayor, pérdida sanguínea y pérdida hemática. Los anteriores términos se cruzaron con dalteparina, enoxaparina, nadroparina, heparina no fraccionada, fondaparinux, warfarina, acenocumarol, HBPM, HNF, cumarínicos y antagonistas de la vitamina K. La búsqueda se realizó con los términos anteriores tanto en idioma español como en inglés.

Se seleccionaron para este estudio los documentos publicados que consideran a pacientes ≥ 18 años, con cirugía de cadera, con una duración de profilaxis y tratamiento ≥ 7 días y ≥ 90 días, respectivamente, que especificaran la incidencia de eventos de TVP, eventos adversos y muertes asociadas a las alternativas consideradas en éste estudio y con una calificación ≥ 3 en la escala de Jadad (Jadad *et al.*, 1996). Los documentos seleccionados se muestran en la Tabla 2. Se realizó un meta-análisis completo de las publicaciones seleccionadas, tanto por el método de efectos fijos como por el de efectos aleatorios, para determinar los riesgos relativos, absolutos y diferenciales de la presentación de eventos de ETV asociados a cada alternativa antitrombótica incluida en el presente estudio. Se realizaron análisis de heterogeneidad (Q , I^2) y de sesgo de selección por el método de "funnel plot" (estándar y de precisión). En general, se determinó la presencia de una heterogeneidad moderada y la no existencia de sesgo de publicación relevante.

Costos y uso de recursos

Para determinar el perfil de uso de recursos empleados en la profilaxis y manejo de ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera se analizaron las cohortes de pacientes sometidos a cirugía de cadera y la de pacientes con diagnóstico de ETV (CIE 10 126.0, 126.9, 180.1 – 182.9) en el IMSS durante

2006. Estas cohortes se extrajeron de las bases de datos del Sistema de Información Médico-Operativa (SIMO) y el Sistema Único de Información (SUI), subsistemas 27 y 13 del IMSS (IMSS, 2006a, 2006b).

El modelo considera el costo de adquisición de los anti-trombóticos, procedimientos médicos para el manejo de hemorragia mayor y trombocitopenia, pruebas de laboratorio y estudios de gabinete, hospitalización, consulta externa con médico general/familiar y consulta externa con médico especialista. Los costos de adquisición de los antitrombóticos se extrajeron del portal de transparencia del IMSS (IMSS, 2007) y del sistema electrónico de contrataciones del gobierno de México (Secretaría de la Función Pública, 2007), a excepción del de dalteparina, cuyo precio institucional fue proporcionado por Pfizer S.A. de C.V. El costo unitario de los procedimientos y otros insumos médicos empleados en la profilaxis y manejo de ETV en pacientes adultos sometidos a cirugía de cadera corresponden a los reportados para el tercer nivel de atención en el IMSS, a excepción del de la consulta ambulatoria de medicina general, correspondiente al segundo nivel de atención (IMSS, 2005). El costo unitario de cada concepto considerado en el modelo, así como el perfil de uso de recursos se especifican en la Tabla 3.

Todos los costos fueron actualizados de acuerdo a la inflación acumulada en México del año base correspondiente a septiembre de 2009 (enero de 2005 para procedimientos e insumos médicos y diciembre de 2007 para medicamentos; (Banco de México, 2009) y se encuentran expresados en US\$, considerando una tasa de cambio de MX\$ 13.7/US\$, correspondiente al promedio observado entre el 01 de enero y el 31 de septiembre de 2009 (Secretaría de Hacienda y Crédito Público, 2009).

Medidas de efectividad y costos estimados

El estudio considera como medidas de efectividad la reducción en el número de casos incidentes de TVP y TEP, así como el número de hospitalizaciones y muertes evitadas correspondientes a cada alternativa. La reducción en el número de eventos se determinó respecto de los casos estimados para warfarina y se expresa como el número de eventos evitados por cada 1,000 pacientes.

El costo estimado por el modelo corresponde al monto promedio de la inversión institucional requerida por paciente. Los resultados del análisis se expresan en términos de la razón de costo-efectividad incremental (RCEI), correspondiente a cada medida de efectividad y alternativa antitrombótica. Las RCEI's se calcularon como la diferencia entre el costo promedio estimado por paciente correspondiente a cada alternativa y el costo promedio estimado por paciente tratado con warfarina, dividido por el número de eventos evitados correspondiente a cada alternativa respecto del número de eventos estimado para el tratamiento con war-

Tabla 2. Riesgos absolutos de la presentación de eventos de ETV en pacientes de cirugía de cadera sometidos a tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico.

Eventos incidentes	Acenocumarol		Enoxaparina		Dalteparina		Fondaparinux		HNF		Nadroparina		Warfarina	
	Fuentes		Fuentes		Fuentes		Fuentes		Fuentes		Fuentes		Fuentes	
TVP	0.108		0.100		0.097		0.051		0.290		0.145		0.092	
	Samana <i>et al.</i> , 2002		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Hull <i>et al.</i> , 2000a, 2000b		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Hull <i>et al.</i> , 2000a, 2000b	
	Hamulyak <i>et al.</i> , 1995		Eriksson <i>et al.</i> , 1997		Krottenberg <i>et al.</i> , 2001		Eriksson & Lassen, 2003		Harris <i>et al.</i> , 1974		Hamulyak <i>et al.</i> , 1995		Harris <i>et al.</i> , 1974	
			Krottenberg <i>et al.</i> , 2001		Eriksson <i>et al.</i> , 1991		Turpie <i>et al.</i> , 2002		Eriksson <i>et al.</i> , 1991				Francis <i>et al.</i> , 1997	
			Comp <i>et al.</i> , 2001		Eriksson <i>et al.</i> , 2002		Lassen <i>et al.</i> , 2002						Coldwell <i>et al.</i> , 1999	
			Planes <i>et al.</i> , 1996		Lassen <i>et al.</i> , 1998								Hamulyak <i>et al.</i> , 1995	
			Planes <i>et al.</i> , 1998		Francis <i>et al.</i> , 1997									
			Bergqvist <i>et al.</i> , 1996		Torholm <i>et al.</i> , 1991									
			Turpie <i>et al.</i> , 2002		Dahl <i>et al.</i> , 1997									
			Coldwell <i>et al.</i> , 1999											
			Lassen <i>et al.</i> , 2002											
TEP	0.016		0.010		0.009		0.006		0.086		0.008		0.006	
	Samana <i>et al.</i> , 2002		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Eriksson <i>et al.</i> , 1991		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Harris <i>et al.</i> , 1974	
			Eriksson <i>et al.</i> , 1997		Eriksson <i>et al.</i> , 2002		Eriksson & Lassen, 2003		Harris <i>et al.</i> , 1974				Francis <i>et al.</i> , 1997	
			Comp <i>et al.</i> , 2001		Lassen <i>et al.</i> , 1998		Turpie <i>et al.</i> , 2002		Eriksson <i>et al.</i> , 1991				Coldwell <i>et al.</i> , 1999	
			Bergqvist <i>et al.</i> , 1996		Torholm <i>et al.</i> , 1991		Lassen <i>et al.</i> , 2002							
			Turpie <i>et al.</i> , 2002		Dahl <i>et al.</i> , 1997									
			Coldwell <i>et al.</i> , 1999											
			Lassen <i>et al.</i> , 2002											
Hemorragia mayor	0.041		0.026		0.022		0.019		0.063		0.013		0.020	
	Samana <i>et al.</i> , 2002		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Hull <i>et al.</i> , 2000a		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Hull <i>et al.</i> , 2000a	
	Hamulyak <i>et al.</i> , 1995		Eriksson <i>et al.</i> , 1997		Krottenberg <i>et al.</i> , 2001		Eriksson & Lassen, 2003		Harris <i>et al.</i> , 1974		Hamulyak <i>et al.</i> , 1995		Harris <i>et al.</i> , 1974	
			Krottenberg <i>et al.</i> , 2001		Eriksson <i>et al.</i> , 2002		Turpie <i>et al.</i> , 2002						Francis <i>et al.</i> , 1997	
			Planes <i>et al.</i> , 1996		Lassen <i>et al.</i> , 1998		Lassen <i>et al.</i> , 2002						Coldwell <i>et al.</i> , 1999	
			Planes <i>et al.</i> , 1998		Francis <i>et al.</i> , 1997								Hamulyak <i>et al.</i> , 1995	
			Bergqvist <i>et al.</i> , 1996		Dahl <i>et al.</i> , 1997									
			Turpie <i>et al.</i> , 2002											
			Coldwell <i>et al.</i> , 1999											
			Lassen <i>et al.</i> , 2002											
Trombocitopenia	0.029													
	ND*		ND		ND		ND		ND		ND		ND	

*ND: No disponible.

Tabla 3. Costos unitarios y perfil de consumo de recursos en la profilaxis y manejo de ETV en pacientes con postoperatorio de cadera en el IMSS.

Fármacos	Perfil de uso			Costo unitario (US\$)
	Unidades totales requeridas	Tratamiento		
		Profilaxis	TVP	
Dalteparina (jeringas con 0.2 ml equivalentes a 5,000 UI)	30	268.2		8.43
Enoxaparina (jeringas con 0.4 ml equivalentes a 40 mg)	30	254.3		12.04
Nadroparina (jeringas con 0.3 ml equivalentes a 2,850 UI)	60	226.1		7.21
HNF (frascos ampula con 5 ml equivalentes a 25,000 UI)	4	7.2	2.14	29.3
+ warfarina (tabletas 5 mg)	20	84		0.04
Warfarina (tabletas 5 mg)	31	90		0.04
Fondaparinux (jeringas con 0.5 ml equivalentes a 2.5 mg)	30	270		12.19
Acenocumarina (tabletas 4 mg)	33	93		0.08
Recursos médicos	Unidades requeridas por ocurrencia de evento			Costo unitario (US\$)
Consulta ambulatoria de medicina general	1	1		
Consulta ambulatoria de especialidad	1	1		65.14
Día de hospitalización	6.6	6.6		231.93
Otros costos (aplica para HNF)	10	6		0.03
Estudios de laboratorio	NA*	11		8.09
Estudios de laboratorio para warfarina	1.33	4		8.09
Estudios de laboratorio para acenocumarina	1.33	4		8.09
Estudios de laboratorio para HNF+warfarina	2	6		8.09
Ultrasonografía	NA	3		201.41
Flebografía lateral	NA	0.2		199.66
Gammagrafía pulmonar	NA	2		408.18
Rayos X (tórax)	NA	2		11.23
Eventos adversos				Costo unitario (US\$)
Perdidas sanguíneas mayores	NA	0.03		

*NA: No aplica.

farina. Las RCEI's se encuentran expresadas en US\$/evento evitado adicional x1,000.

Análisis de sensibilidad

Para probar la consistencia de los resultados estimados por el modelo ante variaciones en los parámetros de entrada, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico empleando bootstrapping, con simulaciones de 250 iteraciones y un tamaño de muestra de 50 para cada iteración. En dicho análisis se modificaron los costos promedio por paciente, las tasas de respuesta clínica, el costo de adquisición de dalteparina, el número de estudios de gabinete y la tasa de hospita-

lización. No se consideraron variaciones en el costo de adquisición de las restantes alternativas antitrombóticas debido a que estos se fijan en los contratos de adquisición de bienes terapéuticos establecidos entre las instituciones públicas de salud en México y sus proveedores. Se asume que las tasas de respuesta clínica de las alternativas en comparación y las probabilidades de presentación de eventos de ETV en la opción *Sin profilaxis* siguen una distribución tipo beta, mientras que los costos de los insumos y procedimientos médicos siguen una distribución tipo gamma.

Se generaron curvas de aceptabilidad correspondientes a la reducción de eventos incidentes de TVP y TEP. Este análisis

contempla la comparación de dalteparina 5,000 UI/día y enoxaparina 40 mg/día; dalteparina 2,500 UI/día y enoxaparina 20 mg/día y por último dalteparina 7,500 UI/día y enoxaparina 60 mg/día respecto de warfarina. Adicionalmente, se generaron las curvas de aceptabilidad correspondientes a un incremento y un decremento en el costo de adquisición de dalteparina equivalente al 30% del costo empleado en el análisis basal, manteniendo fijos los costos de enoxaparina y warfarina.

Resultados

En la Tabla 4 se muestran los resultados de la simulación de las 7 cohortes de 1,000 pacientes sometidos a tromboprofilaxis y la de la cohorte no sujeta a esta intervención. Entre las alternativas analizadas, *Sin profilaxis* es la que presenta la mayor frecuencia de presentación de eventos de ETV: incidencia de TVP: 212.0 [IC95% 208.0 – 216.0], incidencia de TEP: 35.0 [IC95% 34.0 – 36.0], muertes: 13.0 [IC95% 12.5 – 13.3], hospitalizaciones totales: 199.0 [IC95% 196.0 – 202.0], así como el mayor costo promedio por paciente para la institución: US\$ 3,401.6 [IC 95%: US\$ 3,341.7 - US\$ 3,461.5], equivalente a prácticamente dos veces el costo estimado para la profilaxis con warfarina (US\$ 1,735.9). Después de la *No profilaxis*, la tromboprofilaxis con, fondaparinux, enoxaparina, HNF, nadroparina, dalteparina y acenocumarol obtuvieron una diferencia de costo sobre la profilaxis con warfarina de US\$ 1,361.0 (+78.4%), US\$ 1,242.1 (+71.6%), US\$ 1,176.4 (+67.7%), US\$ 809.3 (+46.6%), US\$ 596.6 (+34.6%) y US\$ 132.9 (+7.7%), respectivamente.

Cuando se consideran todas las medidas de efectividad, se observa que los pacientes sometidos a tromboprofilaxis con dalteparina o fondaparinux observan mayores beneficios en salud respecto de los pacientes tratados con warfarina, alternativa a la que se asociaron una incidencia de TVP de 61.0 [IC95% 60.0 – 62.0], una incidencia de TEP de 20.0 [IC95% 20.0 – 20.0], así como 11.0 [IC95% 11.0 – 11.0] muertes y 50.0 [IC95% 49.0 – 51.0] hospitalizaciones. Se estimó que la profilaxis con warfarina tuvo mejores respuestas que las restantes alternativas en al menos una de las medidas de efectividad evaluadas.

La tromboprofilaxis con fondaparinux exhibe la mayor reducción en la incidencia de TVP y hospitalizaciones, con 28.5 y 25 menos eventos, respectivamente, equivalentes a una reducción de alrededor del 50% respecto de las estimaciones correspondientes para la profilaxis con warfarina. Se estimó que la prevención de ETV con dalteparina, enoxaparina y nadroparina llevan a la mayor reducción en el número de muertes (9 eventos menos, equivalente a 82% de reducción). Estas mismas alternativas presentan un perfil de reducción de TEP muy similar (70% menos eventos).

Se estimó que enoxaparina y nadroparina presentan un menor desempeño que warfarina en hospitalizaciones

Tabla 4. Estimaciones de efectividad y costos asociados a cada alternativa.

Profilaxis	Acenocumarol	Dalteparina	Enoxaparina	Fondaparinux	HNF	Nadroparina	No profilaxis	Warfarina
TVP	80 (78 - 82)	43 (42 - 44)	57 (56 - 58)	33 (32 - 33)	205 (201 - 208)	66 (65 - 67)	212 (208 - 216)	61 (60 - 62)
TEP	24 (24 - 24)	7 (7 - 7)	5 (5 - 5)	11 (11 - 11)	16 (16 - 17)	6 (6 - 6)	35 (34 - 36)	20 (20 - 20)
Hospitalizaciones	74 (73 - 75)	31 (31 - 31)	55 (54 - 56)	25 (25 - 25)	242 (237 - 247)	64 (63 - 65)	199 (196 - 202)	50 (49 - 51)
Muertes	6 (6 - 6)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	6 (6 - 6)	24 (24 - 24)	2 (2 - 2)	13 (13 - 13)	11 (11 - 11)
Costo (US\$)	1,868.8 (1,853.5 - 1,884.2)	2,336.6 (2,315.2 - 2,357.9)	2,978.0 (2,943.5 - 3,012.5)	3,097.0 (3,070.8 - 3,123.2)	2,911.1 (2,875.3 - 2,946.9)	2,545.3 (2,518.0 - 2,572.6)	3,401.6 (3,341.7 - 3,461.5)	1,735.9 (1,722.8 - 1,749.2)

Nota: Los eventos se expresan como número estimado de eventos en 1,000 pacientes. Los costos se expresan en US\$ por paciente.

(5 eventos más) e incidencia de TEP (14 eventos más), respectivamente, lo que equivale a aproximadamente al 10% y 28% adicional de las estimaciones correspondientes para la profilaxis con warfarina. Adicionalmente, nadroparina también presenta una mayor incidencia de eventos de TVP (5 eventos más, 8.2%) que la profilaxis con warfarina. Asimismo, la tromboprofilaxis con acenocumarol y HNF exhiben una mejor respuesta que la profilaxis con warfarina sólo en una de las 4 medidas de efectividad consideradas: a acenocumarol se asocian 5 muertes menos (-45%) y a HNF 3.6 eventos incidentes menos de TEP (-18%) respecto de los eventos correspondientes a la profilaxis con warfarina.

Análisis Incremental

De manera consistente, al ser una alternativa que representa un mayor costo para la institución y una menor efectividad que la alternativa de referencia, la *No profilaxis* es dominada en las cuatro medidas de efectividad consideradas en el análisis. Por otro lado, la tromboprofilaxis con dalteparina y con fondaparinux, constituyen alternativas que no fueron dominadas por la profilaxis con warfarina en ninguna de las medidas de efectividad. La profilaxis con dalteparina presentó menores RCEI's que las que se estimaron para fondaparinux: US\$ 33,000 vs US\$ 47,800 por caso reducido adicional de TVP; US\$ 45,900 vs US\$ 151,200 por caso reducido adicional de TEP; US\$ 66,300 vs US\$ 272,200 por muerte evitada adicional y US\$ 31,400 vs US\$ 54,400 por hospitalización evitada adicional. La tromboprofilaxis con enoxaparina fue dominada por warfarina en las hospitalizaciones evitadas, la intervención con nadroparina fue dominada en la reducción de hospitalizaciones y casos incidentes de TVP, mientras que la profilaxis con HNF y acenocumarol no fueron dominadas solamente en la reducción de casos de TEP y muertes evitadas, respectivamente (Tabla 5).

Análisis de sensibilidad

Las curvas de aceptabilidad para casos incidentes de TVP muestran que la tromboprofilaxis con dalteparina (5,000 UI/día) presenta una mayor probabilidad de ser costo-efectiva en comparación con la estrategia basada en enoxaparina (40 mg/día), hasta una disponibilidad a pagar (DAP) de alrededor de US\$ 390,000, umbral en el que ambas terapias presentan la máxima probabilidad de ser intervenciones costo-efectivas respecto a la alternativa de referencia (Figura 2, panel A). Respecto de la reducción de eventos de TEP, se mantiene la tendencia observada en la curva de aceptabilidad de la reducción de eventos de TVP (Figura 2, panel B): enoxaparina presenta una menor probabilidad de ser una intervención costo efectiva que la que presenta dalteparina a una DAP de alrededor de US\$ 78,000. Estos resultados fueron robustos a variaciones en las dosis y en el precio de dalteparina (2,500 UI/día a 7,500 UI/día y $\pm$ 30%, respectivamente, datos no mostrados).

Discusión

En este análisis se estimaron los potenciales beneficios clínicos y económicos de la profilaxis y el manejo de eventos de ETV con diversos agentes farmacológicos en pacientes sometidos a cirugía de cadera desde la perspectiva del IMSS. Los resultados del análisis muestran que la *No profilaxis* en pacientes sometidos a cirugía de cadera es la práctica que representaría el mayor costo para la institución, por lo que la implementación de un programa de tromboprofilaxis con los agentes farmacológicos considerados en ésta investigación se constituye como una alternativa que generaría ahorros institucionales al reducir la incidencia de eventos asociados a ETV y por lo tanto el uso de recursos destinado a su manejo.

El hecho de que la tromboprofilaxis se constituya como una alternativa costo-efectiva sobre la no profilaxis e incluso sobre programas de vigilancia, particularmente en grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar ETV (como aquellos sometidos a cirugía de cadera), ya ha sido señalado anteriormente (Mätzsch, 2000). Razón por la cual, en éste punto de análisis la pregunta relevante ya no es si la tromboprofilaxis representa ventajas económicas para el proveedor de servicios de salud y la salud misma de los pacientes sometidos a cirugía de cadera, sino cuál agente antitrombótico es el que presenta el perfil farmacoeconómico más favorable.

De acuerdo a las estimaciones del modelo, dalteparina presenta las menores RCEI's de entre las dos alternativas que no fueron dominadas (dalteparina y fondaparinux) por el tratamiento de referencia en ninguna de las cuatro medidas de efectividad consideradas en el análisis. Resalta el hecho de que los límites superiores de los IC 95% de las RCEI's estimadas para dalteparina en las 4 medidas de efectividad no se superponen con los correspondientes límites inferiores de los IC 95% de las RCEI's estimadas para la alternativa que presentó el segundo mejor perfil farmacoeconómico: fondaparinux.

A excepción de un 10% más de admisiones hospitalarias, se estimó que enoxaparina presenta mejores resultados clínicos respecto de warfarina en la reducción del número de eventos incidentes de TVP, TEP y muertes evitadas. Cabe mencionar que la profilaxis con nadroparina, HNF y acenocumarol presentan un perfil farmacoeconómico cada vez menos favorable al resultar alternativas más costosas y menos efectivas que warfarina para la indicación de cirugía de cadera en al menos dos de las cuatro medidas de efectividad consideradas en el análisis.

Las curvas de aceptabilidad derivadas del análisis de sensibilidad probabilístico mostraron la robustez de los resultados: la probabilidad de que la profilaxis con enoxaparina 40 mg/día sea una intervención costo efectiva es apenas mayor que cero hasta antes de una DAP de US\$ 270,000 por evento de TVP evitado adicional, mientras que dalteparina (5,000

Tabla 5. Análisis de Costo-Efectividad Incremental.

Eventos	Acenocumarol	Dalteparina	Enoxaparina	Fondaparinux	HNF	Nadroparina	No profilaxis
TVP	-19.0 (-19.4 – -18.6)	18.1 (17.8 – 18.4)	4 (3.9 – 4.1)	28.5 (27.9 – 29.0)	-143.6 (-146.3 – -140.9)	-5 (-5.1 – -4.9)	-151 (-153.9 – -148.1)
TEP	-4.0 (-4.1 – -3.9)	13 (12.8 – 13.2)	15 (14.7 – 15.2)	9 (8.8 – 9.2)	3.6 (3.6 – 3.7)	14 (13.7 – 14.3)	-15 (-15.3 – -14.7)
Muertes	5.0 (4.9 – 5.1)	9 (8.8 – 9.2)	9 (8.8 – 9.2)	5 (4.9 – 5.1)	-13 (-13.2 – -12.8)	9 (8.8 – 9.2)	-2 (-2.0 – -2.0)
Hospitalizaciones	-24.0 (-24.5 – -23.5)	19 (18.6 – 19.4)	-5 (-5.1 – -4.9)	25 (24.5 – 25.5)	-192 (-195.7 – -188.3)	9 (8.8 – 9.2)	-149 (-151.8 – -146.2)
Costo (US\$)	132.9 (130.3 – 135.4)	596.6 (585.2 – 607.9)	1,242.1 (1,218.5 – 1,265.7)	1,361.0 (1,335.2 – 1,386.9)	1,176.4 (1,154.1 – 1,198.8)	809.3 (793.9 – 824.7)	1,663.3 (1,634.0 – 1,697.3)
RCEI TVP evitado	Dominada	33.0 (32.3 – 33.6)	310.5 (304.6 – 316.4)	47.8 (46.9 – 48.7)	Dominada	Dominada	Dominada
RCEI TEP evitado	Dominada	45.9 (45.0 – 46.8)	83.1 (81.5 – 84.7)	151.2 (148.4 – 154.1)	324.5 (318.4 – 330.7)	57.8 (56.7 – 58.9)	Dominada
RCEI Muerte evitada	26.6 (26.1 – 27.1)	66.3 (65.0 – 67.5)	138.0 (135.4 – 140.6)	272.2 (267.0 – 277.4)	Dominada	89.9 (88.2 – 91.6)	Dominada
RCEI hospitalización evitada	Dominada	31.4 (30.8 – 32.0)	Dominada	54.4 (53.4 – 55.5)	Dominada	Dominada	Dominada

TVP: Trombosis Venosa Profunda, TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

Nota: Los resultados de efectividad se expresan como reducción de eventos en 1,000 pacientes respecto de warfarina. Los costos incrementales se expresan por paciente. La RCEI se expresa en US\$ / evento reducido adicional x 1,000.

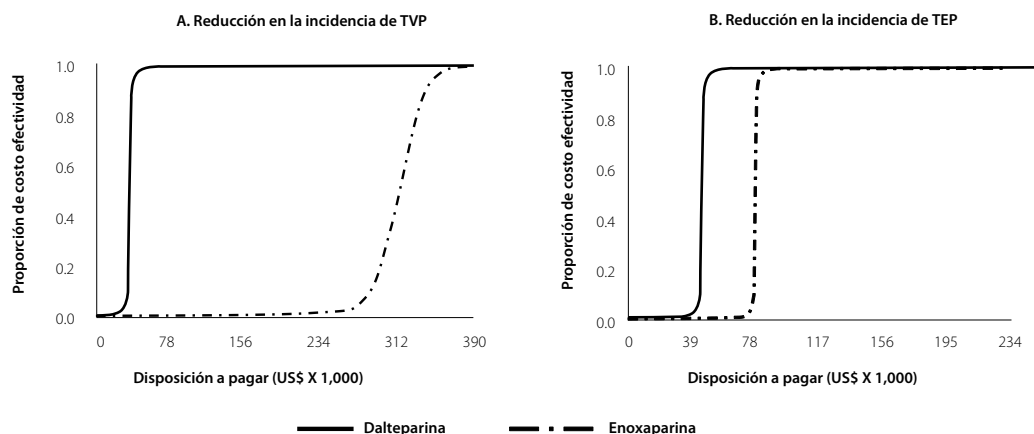


Figura 2. Curvas de aceptabilidad de dalteparina (5000 UI/día) y enoxaparina (40 mg/día) vs warfarina (5 mg/día) en tromboprofilaxis de pacientes sometidos a cirugía de cadera.

TVP: Trombosis venosa profunda; TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

UI/día) alcanza la máxima probabilidad de ser costo efectiva respecto de la profilaxis con warfarina a una DAP menor a US\$ 40,000. En el caso del análisis de casos de TEP evitados la diferencia se mantiene aunque no es tan grande como en el caso anterior: la DAP a la que enoxaparina 40 mg/día deja de tener una probabilidad despreciable de ser un intervención costo efectiva es alrededor de los US\$ 78,000, mientras que la profilaxis con dalteparina 5,000 UI/día alcanza ese mismo nivel de probabilidad de ser costo efectiva aproximadamente a la mitad de esta DAP.

En las evaluaciones económicas par a par de enoxaparina en comparación con warfarina (Botteman *et al.*, 2002; Saunders & Grant, 1998; O'Brien *et al.*, 1994) y de dalteparina respecto de warfarina (Dahl & Pleil, 2003), se estimó que la profilaxis con estas HBPM constituyen intervenciones costo efectivas en pacientes sometidos a cirugía de cadera. Se identificaron en la literatura publicada otras comparaciones par a par entre algunas de las alternativas antitrombóticas incluidas en el presente estudio: enoxaparina vs dalteparina (Krotenberg *et al.*, 2001; Dranitsaris *et al.*, 2009), fondaparinux vs enoxaparina (Dranitsaris *et al.*, 2004; Lundkvist *et al.*, 2007; Gordoís *et al.*, 2003; Szucs *et al.*, 2005) y heparina no fraccionada vs enoxaparina (Hawkins *et al.*, 1997). De la revisión de los resultados de estos estudios se desprende que dalteparina y fondaparinux presentan un mejor perfil farmacoeconómico con respecto a enoxaparina y sólo en la comparación con HNF enoxaparina presenta un perfil farmacoeconómico favorable.

A pesar de que no es posible realizar una comparación directa entre los resultados reportados en la literatura internacional y las estimaciones del presente estudio debido a las diferencias entre los diseños de cada uno de ellos (Mätzsch, 2000), el perfil farmacoeconómico de la profilaxis con dalteparina respecto de la profilaxis con warfarina o enoxaparina

obtenido en este estudio es consistente con el estimado en otros trabajos (Krotenberg *et al.*, 2001; Dranitsaris *et al.*, 2009; Dahl & Pleil, 2003). Esta consistencia constituye un resultado muy importante para los clínicos y tomadores de decisiones mexicanos al brindarles certidumbre ante las diversas alternativas antitrombóticas de las cuales disponen y la ausencia de evidencia del impacto económico y el bienestar que estas alternativas tendrían para las instituciones de salud y pacientes mexicanos, respectivamente.

Una limitación del presente estudio, la cual es inherente al diseño del mismo, la constituye la comparación indirecta entre las alternativas, dada la ausencia de publicaciones en la literatura internacional acerca de la comparación par a par entre varias de ellas. El mayor riesgo de este abordaje es la heterogeneidad existente entre las poblaciones y el diseño particular de cada uno de los estudios clínicos a partir de los cuales se determinó la eficacia clínica de cada alternativa. La meta-análisis realizada permitió identificar y valorar la presencia de esta heterogeneidad en la literatura seleccionada, lo que permite dar certidumbre a la comparación indirecta entre las alternativas consideradas.

Otra limitación la constituyen las diferencias entre las fases de observación activa de los estudios clínicos empleados en el meta-análisis (30 y 90 días para profilaxis y manejo de casos de ETV, respectivamente) y el horizonte temporal del presente estudio (un año), lo que llevó a considerar que las tasas de efectividad en la reducción de eventos de ETV, mortalidad por TEP e incidencia de hemorragias mayores y trombocitopenia inducida estimadas a partir del meta-análisis se mantienen a lo largo del horizonte de análisis del presente estudio.

En conclusión, dado su conocido perfil de efectividad y seguridad, así como un aceptable nivel adicional de inversión, la tromboprofilaxis y el manejo de eventos de ETV con

dalteparina (5,000 UI/día por 30 días y 200 UI/kg/día por 90 días, respectivamente), constituyen alternativas con un perfil farmacoeconómico adecuado en pacientes sometidos a cirugía de cadera en el contexto de una institución representativa del sistema de salud mexicano, como es el IMSS.

Referencias

- Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl):204S–33S.
- Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:19–116.
- Angulo Vázquez J, Ramírez García A, Torres Gómez LG et al. Tromboembolia pulmonar en obstetricia. *Ginecol Obstet Méx* 2004; 72: 400–6.
- Arzamendi D, Freixa X, Puig M et al. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6:2H-10H.
- Banco de México. Índices de precios al consumidor y UDIS. Inflación. Disponible en: <http://www.banxico.org.mx/polmoneinflacion/estadisticas/indicesPrecios/indicesPreciosConsumidor.html> [consultado el 23Oct2009].
- Bergqvist D, Göran P, Björgell O et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335:696–700.
- Botteman MF, Caprini J, Stephens JM et al. Results of an economic model to assess the cost-effectiveness of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, versus warfarin for the prophylaxis of deep vein thrombosis and associated long-term complications in total hip replacement surgery in the United States. *Clin Ther* 2002; 24 (11):1960–86.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4):756–64.
- Coldwell CW, Collis DK, Paulson R et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J. Bone Joint Surg Am* 1999; 81:932–40.
- Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83:336–45.
- Consejo de Salubridad General (México). Cuadro básico de medicamentos, Grupo 10: Hematología. Disponible en: http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/medicamentos/10.-_MED_HEMATOLOGIA.pdf [Consultado el 17ago2009].
- Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery—results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (fragmin). *Thromb Haemost*. 1997; 77(1):26–31.
- Dahl OE, Pleil AM. Investment in prolonged thromboprophylaxis with dalteparin improves clinical outcomes after hip replacement. *J Thromb Haemost*. 2003 May; 1(5):896–906.
- Dranitsaris G, Stumpo C, Smith R et al. Extended dalteparin prophylaxis for venous thromboembolic events: cost-utility analysis in patients undergoing major orthopedic surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9(1):45–58.
- Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kälebo P et al. Comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997; 337:1329–35.
- Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 344:1298–1304.
- Eriksson BI, Kälebo P, Anthymyr BA et al. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:484–93.
- Eriksson BI, Kälebo P, Bergqvist D et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9): 1441–7.
- Eriksson BI, Lassen MR. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. *Arch Intern Med* 2003; 163:1337–42.
- Francis CW, Pellegrini VD, Totterman S et al. Prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79:1365–72.
- Geerts W, Berg Q, Bist D et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6): 381–453.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
- Gordois A, Posnett J, Borris L et al. The cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost* 2003;1(10):2167–74.
- Hamulyak K, Lensing AW, Van Der Meer J et al. Subcutaneous low molecular weight heparin for oral anticoagulants for the prevention of deep vein thrombosis in elective hip and knee replacement? *Thromb Haemost* 1995; 74: 1428–31.
- Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C et al. Comparison of warfarin, low molecular weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1974; 56:1552–62.
- 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(10):1185–90.
- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160(6):761–8.
- Hull RD, Pineo GF, Francis Ch, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs. in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med*. 2000; 160(14): 2208–15.
- Hull RD, Pineo GF, Francis Ch et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients. A double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med* 2000; 160:2199–2207.
- Ibarra-Pérez C, Lau-Cortés E, Colmenero-Zubiate S et al. Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology* 1988; 39(6):505–13.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de planeación y finanzas. Boletín de información oportuna Enero 2005; IX (1).
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Estadísticas Médicas del Sistema Único de Información (SUI). Subsistema de Información 13 (SUI-13), Egresos hospitalarios. Sistema de Información Médico Operativa (SIMO), IMSS, México DF, 2006.

- Instituto Mexicano del Seguro Social. Estadísticas Médicas del Sistema Único de Información (SUI). Subsistema de Información 27 (SUI-27), Consulta Externa. Sistema de Información Medico Operativa (SIMO), IMSS, México DF, 2006.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Portal de transparencia. Compra de bienes terapéuticos. Disponible en: http://transparencia.imss.gob.mx/cns_trnsp/ncompro.aspx?c=1 [consultado el 12dic2007].
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Población derechohabiente de Enero a Agosto de 2009. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/dpm/dis/Tabla.aspx?ID=SCRS04_0020_01&OPC=opc04&SRV=M00-1. [Consultado el 12oct2009].
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Cont Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008; 133:454S-545S.
- Kniffin WD, Baron JA, Barrett J et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154(8):861-6.
- Krotenberg R, Adler U, Pomeranz B et al. Dalteparin vs. enoxaparin as prophylaxis for deep- vein thrombosis after total hip or knee arthroplasty. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80(12):889-95.
- Lassen MR, Bauer K, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux vs. preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomized double blind comparison. *The Lancet* 2002; 359:1715-20.
- Lassen MR, Borris LC, Anderson BS et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty. The Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) study. *Thromb Res* 1998; 89: 281-7.
- Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Br Med J* 1991; 303:543-8.
- Lundkvist J, Bergqvist D, Jönsson B. Cost-effectiveness of extended prophylaxis with fondaparinux compared with low molecular weight heparin against venous thromboembolism in patients undergoing hip fracture surgery. *Eur J Health Econ* 2007; 8(4):131-23.
- Mätzsch T. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin: economic considerations. *Haemostasis* 2000;30(suppl 2):141-5.
- Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism international consensus statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25(2): 101-61.
- O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Can Med Assoc J* 1994;150(7):1083-10.
- Pérez-García A, Briones-Pérez B. Tromboprolifaxis en pacientes postquirúrgicos: revisión de 1,500 casos. *Cir Ciruj* 2004;72:287-91.
- Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. Out of hospital prophylaxis with low molecular weight heparin in hip surgery: the French study-venographic outcome at 35 days. *Chest* 1998;114(2S); 125S-9S.
- Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomized comparison of enoxaparin vs. placebo. *The Lancet* 1996; 348: 224-8.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82:610-9.
- Samama Ch, Muriel M, Barre J, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement. A comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med*. 2002; 162:2191-6.
- Saunders ME, Grant RE. Cost effectiveness of low-molecular weight heparin versus warfarin following hip replacement surgery. *J Natl Med Assoc* 1998;90 (11):677-80.
- Secretaría de Hacienda y Crédito Público (México). Servicio de Administración Tributaria. Tipo de cambio del dólar americano. Disponible en: http://www.sat.gob.mx/sitio_internet/asistencia_contribuyente/informacion_frecuente/tipo_cambio/ [consultado el 30nov2009].
- Secretaría de la Función Pública (México). Fallos de adquisición de bienes a nivel federal y estatal. Disponible en: www.compranet.gob.mx [consultado el 12dic 2007].
- Sigler L, Romero T, Meillon LA et al. Tromboembolia pulmonar en un período de 10 años. *Rev Med IMSS* 1996;34:7-11.
- Sigler-Morales L, Castañeda-Gaxiola R, Vázquez V et al. Mortalidad por enfermedad tromboembólica venosa en México durante 1997. *Rev Mex Angiol* 2002; 30:125-8.
- Sullivan SD, Kahn SR, Davidson BL et al. Measuring the outcomes and pharmacoeconomic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (7): 477-96.
- Szucs TD, Kaiser WE, Mahler F et al. Thromboembolic prophylaxis with fondaparinux in major orthopaedic surgery: outcomes and costs. *Heart Drug* 2005;5:121-30.
- Torholm C, Broeng L, Jorgensen PS et al. Thromboprophylaxis by low molecular weight heparin elective hip surgery. A placebo controlled study. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:434-8.
- Turpie A, Bauer KA, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux vs. postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery : a randomized double blind trial. *The Lancet* 2002; 359:1721-6.
- Villagómez AJ, Carrillo-Esper R, Alcántar-Luna E et al. Guías para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Mex Anest* 2006;29 (supl 2): s303-34.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-18.