

# Análisis económico de dalteparina en la indicación cirugía de rodilla en el Instituto Mexicano del Seguro Social

Héctor Arreola-Ornelas,\* Alfonso Rosado-Buzzo,\*\* Lourdes García-Mollinedo,\*\* Javier Dorantes-Aguilar,\*\* Emilio Muciño-Ortega,\*\*\* Joaquín Federico Mould-Quevedo\*\*\*\*

## Resumen

**Introducción:** la cirugía de rodilla es un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica que disminuye con la profilaxis.

**Material y métodos:** desde la perspectiva institucional (horizonte: un año) se estimaron las consecuencias económicas y de salud de la prescripción de fármacos para prevenir y tratar la enfermedad tromboembólica en pacientes operados de la rodilla. Las medidas de efectividad fueron: reducción de casos (en 1,000 pacientes) de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, admisiones hospitalarias y muertes. Por metaanálisis se estimaron las probabilidades de transición. Las alternativas fueron: warfarina (referencia), dalteparina, enoxaparina, nadroparina, heparina no fraccionada más warfarina y no profilaxis. Las cifras del uso de recursos y los costos corresponden al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se construyeron curvas de aceptabilidad.

**Resultados:** la ausencia de profilaxis representó tres veces el costo (\$18,835.10 versus \$5,967.10) y menor efectividad que la warfarina. Las razones de costo efectividad incremental de enoxaparina fueron \$3, \$13, \$17 y \$3 por caso adicional evitado de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, muerte y hospitalización, respectivamente. Nadroparina y heparina no fraccionada dieron resultados inferiores a la warfarina (59.1% y 72.9% más costosas y menos efectivas en tres medidas de efectividad, respectivamente). La dalteparina se asoció con mayor respuesta y menor costo respecto de la warfarina (-20.6%). La dalteparina tuvo mayor probabilidad de ser costo-efectiva que la enoxaparina.

**Discusión:** la tromboprofilaxis es clínica y económicamente favorable. La identificación del perfil farmacoeconómico de alternativas para efectuarla adquiere relevancia ante la creciente presión en los presupuestos institucionales.

**Conclusiones:** en el IMSS, la dalteparina representaría una alternativa de reducción de costos en la tromboprofilaxis de pacientes operados de rodilla.

**Palabras clave:** dalteparina, costo-efectividad, enfermedad tromboembólica, cirugía de rodilla.

## Abstract

**Background:** knee surgery is a risk factor for thromboembolic disease. Prophylaxis reduces the risk of this condition.

**Methods:** economic and health consequences of drugs preventing and treating thromboembolic disease in patients undergoing knee surgery from the institutional perspective (time horizon: one year) were estimated. The measures of effectiveness were: reduction in the number of cases (per 1,000 patients) of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, hospital admissions and deaths. Transition probabilities were estimated by meta-analysis. The alternatives were: warfarin (reference), dalteparin, enoxaparin, nadroparin, unfractionated heparin + warfarin, and non-prophylaxis. Data on resources use and costs corresponds to the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Acceptability curves were constructed.

**Results:** no prophylaxis implied three times higher cost (\$18,835.1 versus \$5,967.1) and less effectiveness in comparison with warfarin. The incremental cost-effectiveness ratios for enoxaparin were \$3, \$13, \$17 y \$3 per each additional case of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, death and hospital admission avoided. Results of nadroparin and unfractionated heparin were inferior to warfarin (59.1% and 72.9% more costly and less effective in three measures of effectiveness, respectively). Dalteparin showed higher health outcomes and lower cost compared with warfarin (-20.6%). Dalteparin had a higher probability of being cost-effective than enoxaparin.

**Discussion:** thromboprophylaxis is a clinically and economically favorable alternative. The identification of a pharmacoeconomic profile of alternatives to perform it becomes relevant given the increasing pressure on institutional budgets.

**Conclusions:** dalteparin would be a cost-saving alternative in thromboprophylaxis of patients undergoing knee surgery at IMSS.

**Key words:** dalteparin, cost-effectiveness, venous thromboembolism, knee surgery.

\* Programa Competitividad y Salud, Fundación Mexicana para la Salud.

\*\* Links and Links.

\*\*\* Dirección Médica, Laboratorios Pfizer.

\*\*\*\* Health Economics and Outcomes Research, Latin America and Primary Care Emerging Market Business Unit, Pfizer Inc.

### Correspondencia:

Joaquín Federico Mould Quevedo.  
235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America.  
Tel: (212) 7333350, fax: (646) 3839385  
Correo electrónico: joaquin.mould@pfizer.com

Recibido para publicación: 29-09-2011

Aceptado para publicación: 18-05-2012

## Introducción

La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad en México. Angulo et al.,<sup>1</sup> estimaron una incidencia de tromboembolismo pulmonar de casi cinco casos por cada 10,000 atenciones obstétricas en el Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Sigler et al.,<sup>2</sup> identificaron tromboembolismo pulmonar en 15% de las necropsias a lo largo de 10 años en el Hospital General

del Centro Médico Nacional del IMSS. Ibarra et al.,<sup>3</sup> identificaron trombosis venosa profunda en 26% y tromboembolismo pulmonar en 6.5% de los pacientes hospitalizados con enfermedad pulmonar sin profilaxis en el Hospital de Cardiología y Neumología Luis Méndez del Centro Médico Nacional del IMSS. Sigler et al.,<sup>4</sup> estimaron que la tasa de mortalidad por enfermedad tromboembólica venosa en México, a finales del decenio de 1990, fue 1.44 por cada 100,000 habitantes.

Se considera que los pacientes operados de la rodilla tienen alto riesgo de padecer enfermedad tromboembólica venosa. De acuerdo con Stringer et al.,<sup>5</sup> la proporción de pacientes con trombosis venosa profunda después de un reemplazo de rodilla fue de 56.4%, mientras que 1.9% tuvo tromboembolismo pulmonar. En el ámbito internacional se encontró una prevalencia de trombosis venosa profunda de entre 41 y 85% en pacientes intervenidos mediante artroplastia de rodilla, sin profilaxis.<sup>6</sup>

En México se carece de información acerca de las consecuencias económicas de no practicar tromboprofilaxis en pacientes que serán operados de la rodilla. Se necesita identificar el agente antitrombótico con la mayor ventaja clínica al menor costo para las instituciones de salud.

El objetivo de este estudio es estimar las consecuencias económicas y de salud de la profilaxis y el tratamiento de la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar con dalteparina, enoxaparina, heparina no fraccionada (HNF), nadroparina o warfarina, en pacientes intervenidos mediante cirugía de rodilla en un horizonte de un año en el IMSS.

## Material y métodos

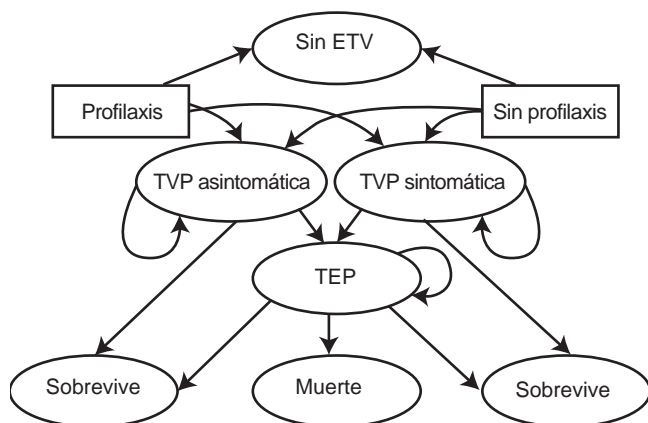
Para evaluar la relación costo-efectividad de la profilaxis y el tratamiento de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar con fármacos antitrombóticos en cohortes hipotéticas de pacientes operados de la rodilla se desarrolló un modelo de Markov. El costo médico directo se evaluó desde una perspectiva institucional: adquisición de medicamentos, consultas médicas, hospitalización, pruebas de diagnóstico, estudios de gabinete y atención de los eventos adversos, en que incurriría el IMSS para prevenir y atender casos de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en estos pacientes durante un año (tiempo con el mayor riesgo de recurrencia después de un evento inicial de enfermedad tromboembólica venosa).<sup>7</sup>

La población de estudio fueron pacientes  $\geq 18$  años de edad atendidos en el IMSS por cirugía de rodilla.

Se analizaron la profilaxis y el tratamiento con alternativas antitrombóticas con clave en el Cuadro Básico Interinstitucional de Medicamentos de la Secretaría de

Salud de México:<sup>8</sup> enoxaparina (profilaxis: 40 mg/día por 14 días; tratamiento: 1.5 mg/kg/día por 90 días), heparina no fraccionada (profilaxis: 10,000 UI/día por 10 días seguidos, posteriormente 5 mg/día de warfarina por 4 días; tratamiento trombosis venosa profunda: 30,000 UI/día por 6 días; tratamiento tromboembolismo pulmonar: 42,000 UI/día durante 6 días; en el tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar se administran 5 mg/día de warfarina por 84 días al término de la administración de heparina no fraccionada), nadroparina (profilaxis: 5,700 UI/día por 14 días; tratamiento: 7,159 UI/día por 90 días) y warfarina (alternativa de referencia, profilaxis: 10 mg en el primer día, seguidos por 5 mg/día por 13 días; tratamiento: 5 mg/día por 90 días). También se incluyeron dalteparina (profilaxis: 5,000 UI/día por 14 días, tratamiento: 200 UI/kg/día por 90 días) y *sin profilaxis*, esta última con el objeto de tener una referencia de la práctica en México.<sup>9</sup>

El modelo buscó recrear los estados de salud por los que transitan seis cohortes hipotéticas de 1,000 pacientes con postoperatorio de rodilla (una cohorte para cada una de las alternativas en comparación). La Figura 1 muestra las posibles rutas que sigue un paciente con postoperatorio de rodilla en cuanto al riesgo de padecer enfermedad tromboembólica venosa. El estado *no desarrolla enfermedad tromboembólica venosa* corresponde a pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa (a quienes se hace o no tromboprofilaxis); *padece trombosis venosa profunda asintomática* corresponde a pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad tromboembólica venosa; *sufre trombosis venosa profunda sintomática* comprende a pacientes con síntomas de enfermedad tromboembólica venosa (dolor, inflamación y enrojecimiento en algún miembro inferior); *tiene tromboembolismo pulmonar* corresponde a pacientes con tromboembolismo pulmonar; *supervivencia a enfermedad tromboembólica venosa*, corresponde a los pacientes que viven más allá de la enfermedad tromboembólica venosa; *muerte* concentra a los pacientes con tromboembolismo pulmonar fatal. La transición entre estos estados de salud se registra cada semana y depende de la respuesta clínica específica a cada antitrombótico. También se contabilizan cada semana el tipo, cantidad y costo de los recursos médicos en los que incurre cada paciente integrante de las cohortes hipotéticas durante la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Los recursos médicos considerados en el modelo (consumidos de manera regular en la profilaxis y de acuerdo con la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en las cohortes) son: consulta ambulatoria general, consulta de especialidad, hospitalización, estudios de laboratorio, ultrasonografía, flebografía unilateral, gammagrafía pulmonar, rayos X y terapia farmacológica.



**Figura 1.** Diagrama de Markov que muestra los estados de salud posibles en pacientes con riesgo de desarrollar ETV debido a cirugía de rodilla (ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolia pulmonar).

El modelo incorpora la probabilidad de que sobrevengan eventos adversos asociados con la terapia antitrombótica (hemorragia mayor y trombocitopenia inducida). Las consecuencias clínicas y la repercusión de cada antitrombótico en la utilización de recursos médicos y los costos de atención se estimaron mediante simulación.

Entre las consideraciones del modelo están: tasa de apego a la trombopprofilaxis y al tratamiento de 80% para todas las alternativas, mismo perfil de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en el tiempo para todas las alternativas,<sup>7</sup> exclusión de la repercusión en salud y costos de comorbilidades propias de la cirugía de rodilla y cambios de antitrombótico durante la trombopprofilaxis y el tratamiento.

Las fuentes de efectividad se identificaron mediante la búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos de profilaxis o de tratamiento de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa publicados de enero de 1990 a julio de 2008, en el grupo objetivo de pacientes tratados con los antitrombóticos mencionados. Dos revisores independientes clasificaron los documentos de acuerdo con la escala de Jadad et al.,<sup>10</sup> incluidos los trabajos que obtuvieran  $\geq 4$  en dicha escala. Las controversias se resolvieron por consenso.

Se seleccionaron las publicaciones que permitieran determinar el riesgo absoluto de eventos incidentes de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, hemorragia mayor y trombocitopenia inducida asociados con cada antitrombótico<sup>11-19</sup> (Cuadro I). Se realizó un metaanálisis de esas publicaciones para determinar el riesgo absoluto de enfermedad tromboembólica venosa de cada antitrombótico.

## Costos y uso de recursos

El perfil de uso de recursos se obtuvo mediante el análisis de procedimientos médicos en una muestra de 7,000 pacientes con postoperatorio de rodilla<sup>20,21</sup> y se complementó con información de estudios clínicos publicados.<sup>11-19</sup> El costo de adquisición de los antitrombóticos se extrajo del portal de transparencia del IMSS,<sup>22</sup> excepto la dalteparina. El costo unitario de los procedimientos y otros insumos médicos corresponde al reportado para el segundo nivel de atención en el IMSS.<sup>23</sup>

El costo unitario de cada concepto y la frecuencia de uso de recursos médicos se especifican en el Cuadro II. Todos los costos se expresan en pesos mexicanos de 2011.

## Medidas de efectividad y costos estimados

Se consideraron medidas de efectividad la reducción en el número de casos incidentes de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar y 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 expresó en número de eventos evitados por cada 1,000 pacientes en riesgo.

El costo estimado por el modelo corresponde al monto de la inversión requerida por cada paciente en riesgo. Los resultados se expresan en términos de la razón de costo-efectividad incremental correspondiente a cada medida de efectividad y alternativa antitrombótica. La razón de costo-efectividad incremental se calculó como la diferencia entre el costo por paciente tratado con cada alternativa y el costo por paciente tratado con warfarina, dividido por la diferencia entre el número de eventos ocurridos con cada alternativa y el número de eventos ocurridos con warfarina. La razón de costo-efectividad incremental se expresa en pesos por evento evitado adicional.

## Análisis de sensibilidad

Se efectuó un análisis de sensibilidad probabilístico en el que 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 hospitalización. Se generaron curvas de aceptabilidad de la reducción de eventos incidentes de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

**Cuadro I.** Riesgos absolutos (estimados por metaanálisis) de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con tromboprolifaxis y tratamiento antitrombótico

Eventos incidentes	Enoxaparina (Fuente)	Dalteparina (Fuente)	HNF (Fuente)	Nadroparina (Fuente)	Warfarina (Fuente)
TVP	0.166 (11, 12, 14, 16, 18, 19)	0.129 (13, 16)	0.342 (18)	0.275 (17)	0.236 (12,14,15)
TEP	0.011 (11, 12, 14, 18, 19)	0.008 (13)	0.022 (18)	0.022 (17)	0.006 (12,14)
Hemorragia mayor	0.025 (11, 12, 14, 16, 18, 19)	0.022 (13, 16)	0.013 (18)	0.011 (17)	0.011 (12,14,15)
Trombocitopenia	ND	ND	0.013 (18)	ND	ND

TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia pulmonar, HNF: heparina no fraccionada, ND: no disponible.

**Cuadro II.** Costos unitarios y perfil de consumo de recursos en la profilaxis y tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar en pacientes con postoperatorio de rodilla en el Instituto Mexicano del Seguro Social

	Perfil de uso			Costo unitario (\$)
	Profilaxis	TVP	TEP	
<i>Fármacos</i>	Unidades totales requeridas			
Dalteparina (jeringas con 0.2 mL equivalentes a 5,000 UI)	14	268.2		78.04
Enoxaparina (jeringas con 0.4 mL equivalentes a 40 mg)	14	254.3		100.33
Nadroparina (jeringas con 0.3 mL equivalentes a 2,850 UI)	28	226.1		50.63
HNF (frascos ampolla con 5 mL equivalentes a 25,000 UI)	4	7.2	10.1	32.00
+Warfarina (tabletas 5 mg)	4	84		0.52
Warfarina (tabletas 5 mg)	15	90		0.52
<i>Recursos médicos</i>	Unidades requeridas por ocurrencia de evento			
Consulta ambulatoria de medicina general	1	1		559.00
Consulta ambulatoria de especialidad	1	1		887.00
Día de hospitalización	6.6	6.6		5,156.00
Estudios de laboratorio	NA	11		88.00
Estudios de laboratorio para warfarina	1.33	4		88.00
Estudios de laboratorio para HNF+warfarina	2	6		88.00
Ultrasonografía	NA	3		290.00
Flebografía lateral	NA	0.2		498.00
Gammagrafía pulmonar	NA	2		589.00
Rayos X (tórax)	NA	2		290.00
<i>Eventos adversos</i>				
Perdidas sanguíneas mayores	NA	0.03		5,156.00

TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia pulmonar, UI: unidades internacionales, HNF: heparina no fraccionada, NA: no aplica.

## Resultados

La *no profilaxis* es la alternativa que se asocia con mayor frecuencia con enfermedad tromboembólica venosa y el mayor costo por paciente, equivalente a \$12,868 adicionales al costo estimado de profilaxis con warfarina. La tromboprofilaxis con nadroparina, enoxaparina, dalteparina y heparina no fraccionada mostró una diferencia de costo respecto de la warfarina de +59, +2, -21 y +73%, respectivamente (Cuadro III).

Cuando se consideran todas las medidas de efectividad, los pacientes con tromboprofilaxis con dalteparina o enoxaparina obtienen mayores beneficios en salud comparados con los pacientes tratados con warfarina. Dalteparina presentó la mayor reducción en la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa respecto de la referencia: 52 y 78% menos casos incidentes de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, respectivamente; 73% menos muertes y 63% menos hospitalizaciones. Se estima que los pacientes con tromboprofilaxis basada en heparina no fraccionada o nadroparina obtienen mejores resultados clínicos que los pacientes tratados con warfarina cuando se considera el número de muertes evitadas como medida de efectividad.

El costo esperado del tratamiento de eventos adversos (eventos hemorrágicos básicamente) es mayor en caso de no haber profilaxis, seguido por el costo de heparina no fraccionada más warfarina, nadroparina, warfarina, enoxaparina y dalteparina.

## Análisis incremental

La *no profilaxis* resulta dominada por la profilaxis con warfarina en todas las medidas de efectividad (al ser la opción

más cara y menos efectiva respecto de la alternativa de referencia). La tromboprofilaxis con dalteparina y enoxaparina no fueron dominadas por warfarina en ninguna de las medidas de efectividad. La profilaxis con dalteparina tuvo el menor costo incremental por evento evitado adicional (con ahorro comparada con la intervención con warfarina). La tromboprofilaxis con heparina no fraccionada y nadroparina fueron dominadas por warfarina en la reducción del número de casos incidentes de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y del número de hospitalizaciones evitadas (Cuadro IV).

## Análisis de sensibilidad

Las curvas de aceptabilidad para casos incidentes de trombosis venosa profunda (Figura 2, Panel A) y tromboembolismo pulmonar (Figura 2, Panel B) muestran que la tromboprofilaxis con dalteparina es una intervención que ahorra costos frente a la de warfarina en 100% de los casos, mientras que la tromboprofilaxis con enoxaparina siempre requerirá la inversión de recursos adicionales. La dalteparina deja de ser una intervención que ahorra costos en la prevención de casos incidentes de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar si su costo de adquisición aumenta 75% o su eficacia disminuye 45%.

## Discusión

Los resultados muestran que la *no profilaxis* en pacientes operados de la rodilla es la alternativa con mayor costo para la institución, por lo que la tromboprofilaxis basada en los antitrombóticos analizados en este estudio generaría ahorro en comparación con la *no profilaxis* al reducir la incidencia de eventos asociados con enfermedad tromboembólica veno-

**Cuadro III.** Estimaciones de efectividad y costos asociados con cada alternativa

Eventos	Dalteparina	Enoxaparina	HNF	Nadroparina	No profilaxis	Warfarina
TVP	49 (48 - 50)	52 (51 - 53)	192 (189 - 195)	125 (123 - 127)	261 (257 - 265)	104 (102 - 106)
TEP	6 (5.9 - 6.1)	17 (16.7 - 17.3)	49 (42.8-49.8)	31 (30.5 - 31.5)	53 (52.1-53.9)	27 (26.5 - 27.5)
Muertes	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	7 (7 - 7)	3 (3 - 3)	13 (13 - 13)	11 (11 - 11)
Hospitalizaciones	34 (33 - 35)	49 (48 - 50)	185 (182 - 188)	122 (120 - 124)	248 (243 - 253)	93 (92 - 94)
Costo (\$)	4,739 (4,681-4,797)	6,101 (6,000-6,202)	10,317 (10,081-10,553)	9,494 (9,301-9,687)	18,835 (18,195-19,475)	5,967 (5,853-6,082)

TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia pulmonar, HNF: heparina no fraccionada.

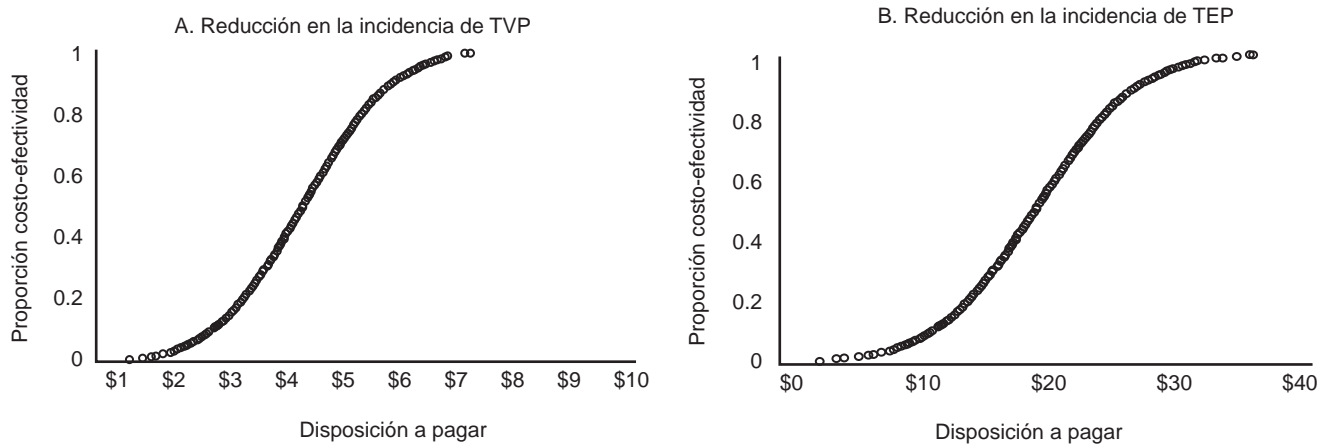
Nota: los resultados en cada medida de efectividad se expresan como eventos por cada 1,000 pacientes. Costo por paciente.

**Cuadro IV.** Análisis de costo-efectividad incremental

Eventos	Dalteparina	Enoxaparina	HNF	Nadroparina	No profilaxis
Incidentes evitados TVP	55.0 (54.1 – 55.9)	52.0 (51.1 – 52.9)	- 88.0 (-89.5 - -86.5)	-21.0 (-21.4 - -20.6)	-157.0 (-159.7 – -154.3)
Incidentes evitados TEP	21.0 (20.6 – 21.4)	10.0 (9.8 – 10.2)	-22.0 (-22.4 – -21.6)	-4.0 (-4.1 - -3.9)	-26.0 (-26.4 - -25.6)
Muertes evitadas	8.0 (7.9 – 8.1)	8.0 (7.9 – 8.1)	4.0 (3.9 – 4.1)	8.0 (7.9 – 8.1)	-2.0 (-2.0 - -2.0)
Hospitalizaciones evitadas	59.0 (58.0 – 60.0)	44.0 (43 – 45)	-92.0 (-93.6 - -90.4)	-29.0 (-29.5 – 28.5)	-155.0 (-157.7 – -152.3)
Costo incremental (MX\$)	-1,228 (-1,249 – -1,207)	134 (132 - 136)	4,350 (4,275 – 4,424)	3,527 (3,467 – 3,588)	12,868 (12,648 – 13,088)
RCEI TVP adicional evitado	Dominante	3 (3 - 3)	Dominada	Dominada	Dominada
RCEI TEP adicional evitado	Dominante	13 (13 - 14)	Dominada	Dominada	Dominada
RCEI muerte adicional evitada	Dominante	17 (16 - 17)	1,087 (1,069 - 1,106)	441 (433 - 448)	Dominada
RCEI hospitalización adicional evitada	Dominante	3 (3 - 3)	Dominada	Dominada	Dominada

TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia pulmonar, HNF: heparina no fraccionada.

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 razón de costo efectividad incremental (RCEI) se expresa en \$/evento adicional evitado.



**Figura 2.** Curvas de aceptabilidad de dalteparina (5,000 UI/día) y enoxaparina (40 mg/día) vs warfarina (5 mg/día) en tromboprofilaxis (UI: unidades internacionales, TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolia pulmonar).

sa y el uso de recursos destinado a su tratamiento. Lo anterior coincide con las estimaciones de Nerurkar et al.,<sup>24</sup> que compararon la profilaxis con enoxaparina o warfarina *versus* la falta de profilaxis en un mismo grupo de pacientes. La cuestión debe centrarse en investigar qué antitrombótico es el que presenta el perfil más favorable en términos de rentabilidad.

De acuerdo con los resultados del análisis, la trombo profilaxis con dalteparina tuvo el menor costo por paciente en riesgo y el mejor perfil de eficacia entre las dos alternativas no dominadas por el tratamiento de referencia (dalteparina, enoxaparina). Por lo tanto, la enoxaparina representa la segunda mejor alternativa en términos de rentabilidad. La profilaxis con heparina no fraccionada o nadroparina resultó una intervención más costosa y menos efectiva que la alternativa de referencia en tres de las cuatro medidas de efectividad estudiadas en el análisis. Estas estimaciones incluyen la repercusión del costo de tratamiento de los eventos hemorrágicos asociados con las terapias antitrombóticas, por lo que reflejan la rentabilidad integral de las mencionadas alternativas.

Las curvas de aceptabilidad para eventos incidentes de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar evitados mostraron la robustez de estos resultados. La probabilidad de que la profilaxis con dalteparina deje de ser una intervención menos costosa y más efectiva que la alternativa de referencia se da en caso de aumento sustancial en su costo de adquisición o de disminución de casi 50% en su eficacia (con respecto de los parámetros usados en el análisis del caso base).

En la bibliografía se encontraron trabajos con resultados que muestran que el costo de la profilaxis con enoxaparina por paciente en Estados Unidos se encuentra entre US \$100 y US \$1,000 por debajo del costo de la profilaxis con warfarina.<sup>24,25</sup> En Canadá, con respecto de la warfarina, la dalteparina tuvo un costo por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado menor a Can \$1,000 (10 días de terapia), Can \$46,500 para profilaxis extendida a 35 días y menor a Can \$35,000 en profilaxis durante 28 días.<sup>26</sup>

Krotenberg et al.,<sup>16</sup> identificaron que el riesgo de eventos de trombosis venosa profunda y hemorragia en un grupo de pacientes con artroplastia total de cadera o rodilla en Estados Unidos fue menor en el grupo tratado con dalteparina. El costo por paciente fue menor en US \$129. Lloyd et al.,<sup>27</sup> estimaron que nadroparina redujo el costo de la profilaxis y el manejo de enfermedad tromboembólica venosa comparado con heparina no fraccionada en alrededor de 40%, resultado similar a la estimación de este estudio.

A pesar de que no es posible realizar una comparación directa, el resultado de la profilaxis con dalteparina comparada con el de la profilaxis con warfarina en este estudio es consistente con el resultado del estudio de Dranitsaris et al.<sup>26</sup> Se estimó que la intervención con dalteparina tiene

un menor costo que la intervención con enoxaparina, tendencia ya estimada por Krotenberg et al.<sup>16</sup> Esta consistencia es significativa para los clínicos y funcionarios mexicanos al brindarles certidumbre frente a las múltiples alternativas antitrombóticas y la carencia de información acerca del potencial impacto económico que tendría la instrumentación de trombo profilaxis con cada una de estas alternativas en las instituciones de salud del país.

Una limitación inherente al diseño de esta investigación es la comparación indirecta de las alternativas consideradas, dada la ausencia de información en la bibliografía acerca de la comparación directa entre ellas. El mayor riesgo de este enfoque es la heterogeneidad entre las poblaciones y el diseño de cada uno de los estudios clínicos para determinar la eficacia de cada alternativa. El metaanálisis permitió identificar y valorar la heterogeneidad de la bibliografía seleccionada. Un área de oportunidad de esta investigación es no haber usado año de vida ajustado por calidad como medida de efectividad de la intervención analizada, básicamente por la ausencia de información de ponderadores de utilidad de enfermedad tromboembólica venosa en la población mexicana. Parte de los criterios de inclusión en la población que Dranitsaris et al.,<sup>26</sup> utilizaron para estimar los ponderadores de utilidad que les permitieron estimar los años de vida ajustados por calidad fueron: tener residencia permanente en Canadá y apoyar indirectamente (vía contribuciones fiscales) el sistema de salud de Canadá, por lo que extrapolar los ponderadores de utilidad estimados por estos autores al caso mexicano podría no ser adecuado.

## Conclusiones

De entre las alternativas consideradas, la dalteparina es la opción con el perfil de rentabilidad más favorable comparada con la warfarina para la trombo profilaxis y el tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes adultos operados en el IMSS de la rodilla.

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

Esta investigación se realizó con el apoyo financiero de Pfizer S.A. de C.V., sin compromiso legal o científico. En el periodo en que llevó a cabo la investigación, Joaquín Federico Mould Quevedo y Emilio Muciño Ortega eran empleados de Pfizer S.A. de C.V.

## Referencias

1. Angulo Vázquez J, Ramírez García A, Torres Gómez LG, Vargas González A, Cortés Sanabria L. Tromboembolia pulmonar en obstetricia. *Ginecol Obstet Méx* 2004;72(8):400-406.

2. Sigler L, Romero T, Meillón LA, Gutiérrez L, Aguirre García J, Esparza C. Tromboembolia pulmonar en autopsias en un periodo de 10 años. *Rev Méd IMSS* 1996;34(1):7-11.
3. Ibarra-Pérez C, Lau-Cortés E, Colmenero-Zubieta S, Arévilas-Ceballos N, Fong JH, Sánchez-Martínez R, et al. Prevalence and Prevention of Deep Venous Thrombosis of the Lower Extremities in High-Risk Pulmonary Patients. *Angiology* 1988;39(6):505-513.
4. Sigler Morales L, Castañeda Gaxiola R, Vázquez V, Morales JJ. Mortalidad por enfermedad tromboembólica venosa en México durante 1997. *Rev Mex Angiol* 2002;30(4):125-128.
5. Stringer MD, Steadman CA, Hedges AR, Thomas EM, Morley TR, Kakkar VV. Deep vein thrombosis after elective knee surgery. An incidence study in 312 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71-B(3):492-497.
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
7. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of Recurrence After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-768.
8. Consejo de Salubridad General. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. Cuadro básico de medicamentos, Grupo 10: Hematología. Disponible en: [http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\\_basico/medicamentos/medicamentos\\_ed2010.pdf](http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/medicamentos/medicamentos_ed2010.pdf)
9. Pérez-García A, Briones-Pérez B. Tromboprofilaxis en pacientes postquirúrgicos: revisión de 1,500 casos. *Cir Ciruj* 2004;72(4):287-291.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
11. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA Jr, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Exoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(3):336-345.
12. Fitzgerald RH, Spiro TE, Trowbridge AA, Gardiner GA Jr, Whitsett TL, O'Connell MB, et al. Prevention of Venous Thromboembolic Disease Following Primary Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Parallel- Group Comparison of Enoxaparin and Warfarin. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(6):900-906.
13. Eriksson BI, Bergqvist D, Kälebo P, Dahl OE, Lindbratt S, Bylock A, 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;360:1441-1447.
14. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme GH, l'Esperance B, Demers C, et al. Prevention of Venous Thromboembolism after Knee Arthroplasty. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Enoxaparin with Warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124(7):619-626.
15. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, et al. A comparison of Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin with Warfarin Sodium for Prophylaxis against Deep-Vein Thrombosis after Hip or Knee Implantation. *N Engl J Med* 1993;329:1370-1376.
16. Krotenberg R, Adler U, Pomeranz B, Miller JD, Russell MW. Dalteparin vs. enoxaparin as prophylaxis for deep-vein thrombosis after total hip or knee arthroplasty: a retrospective analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80(12):889-895.
17. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81-B(4):654-659.
18. Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA, Stephens JW, Gardiner GA Jr, Ritter MA. Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin for Prevention of Deep Venous Thrombosis After Elective Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1995;321:19-27.
19. Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V, Hansen TB, Krøner K, Soimakallio S, et al. 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-A(12):1814-1818.
20. Instituto Mexicano del Seguro Social. Base de datos de 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.
21. Instituto Mexicano del Seguro Social. Base de datos de Estadísticas Médicas del Sistema Único de Información (SUI). Subsistema de Información 27 (SUI-27), Consulta Externa. Sistema de Información Médico Operativa (SIMO), IMSS, México DF, 2006.
22. 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](http://transparencia.imss.gob.mx/cns_trnsp/ncompro.aspx?c=1)
23. Dirección de Finanzas del Instituto Mexicano del Seguro Social. Costos unitarios por el nivel de atención médica para el año 2011. Diario oficial de la Federación, 14 de Junio de 2011, Primera Sección, p. 79-82.
24. Nerurkar J, Wade WE, Martin BC. Cost/Death Averted with Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients Undergoing Total Knee Replacement or Knee Arthroplasty. *Pharmacotherapy* 2002;22(8):990-1000.
25. 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 Ther* 1998;20(1):182-195.
26. Dranitsaris G, Stumpo C, Smith R, Bartle W. 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.
27. Lloyd A, Aitken JA, Hoffmeyer UK, Kelso EJ, Wakerly EC, Barber ND. Economic evaluation of the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in surgical patients in Italy. *Pharmacoeconomics* 1997;12(4):475-485.