

Análisis costo-efectividad de las heparinas de bajo peso molecular en tromboprofilaxis temprana en pacientes médicos y quirúrgicos

Cost effectiveness analysis of low molecular weight heparines in early anti thrombotic prophylaxis in medical and surgical patients

HENRY OLIVEROS, RAFAEL LOBELO, FABIO MARTÍNEZ • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Objetivo: evaluar la costo-efectividad de las heparinas de bajo peso molecular enoxaparina, dalteparina y nadroparina en la tromboprofilaxis temprana de los pacientes médicos y quirúrgicos.

Material y métodos: revisión sistemática de la literatura e identificación de ensayos clínicos desde 1990 a 2005 en MEDLINE, EMBASE y CENTRAL en cuanto a eficacia y seguridad en la tromboprofilaxis temprana de pacientes médicos y quirúrgicos. Se realizó el análisis de costo-efectividad comparando cada una de las heparinas de bajo peso molecular con la información obtenida de los pacientes con patología médica donde se encontró información para las tres heparinas. Se optó por el punto de vista del prestador del servicio para la determinación de los costos.

Resultados: fueron identificados 173 estudios para enoxaparina, 117 para dalteparina y 110 para nadroparina. Cumplieron con los criterios de inclusión 14, 4 y 5 estudios respectivamente. Se obtuvieron medidas de resúmenes para los riesgos de trombosis y de sangrado mayor realizándose estratificaciones de acuerdo con el tipo de patología y con el tipo de control de heparina no fraccionada o placebo.

Conclusiones: en nuestro medio en grupos de bajo y mediano riesgo de trombosis venosa profunda, los costos derivados de la medicación tendrían un gran peso independientemente de la eficacia de la molécula. Cuando el riesgo es elevado aquellas moléculas con mayor eficacia pasarían a ser más costo-efectivas independientemente del costo de la molécula. (*Acta Med Colomb 2006; 31: 71-82*)

Palabras clave: *enfermedad tromboembólica venosa, heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular.*

Abstract

Objective: to evaluate the cost effectiveness of low molecular weight heparin (LMWH) (Enoxaparin, dalteparin, nadroparin) in the early thrombo prophylaxis of medical and surgical patients.

Material and methods: we searched three bibliographic databases from 1990 to 2005 and included studies that were randomized (MEDLINE, EMBASE and CENTRAL) of LMWH which reported the efficacy and safety of each one of the LMWH when the comparison was made during early thromboprophyllaxis of clinical and surgical patients. The summary of the measures to decrease thrombosis and bleeding risks was obtained. The costs derived from the thromboprophyllaxis, bleeding and thrombotic events were estimated according the point of view of the service providing company.

Results: 173 studies for enoxaparin were identified, 117 for dalteparin and 110 for nadroparin, and according to the inclusion criteria, 14 enoxaparin, 4 dalteparin and 5 nadroparin studies were chosen from each group. Resume measurements were obtained for bleeding and thrombosis risks for the purpose of staging, according to the kind of pathology and non fractioned heparin control or placebo. The cost effectiveness analysis was carried out comparing each one of the LMWH with the reports

Dres. Henry Oliveros R. MD, MSc, Rafael Lobelo G., MD, y Fabio Martínez P., MD.: Unidad de Epidemiología e Investigación, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Departamento de Medicina Crítica, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá, D.C.
E-mail: investigación@clinicasanrafael.com.co

Recibido: 27/02/06 Aceptado: 17/05/06

obtained from the patients with medical pathology where information about the three LMWH was found.

Conclusions: in our health environment, the main cost determinant is established by the price of the medicine, regardless the efficacy of the molecule in the prevention of thrombotic events when they are used in low and medium risk deep vein thrombosis (DVT) groups. Only when the risk is high these molecules would be more cost effective regardless the price of the molecule. (*Acta Med Colomb* 2006; 31: 71-82)

Key words: *randomized-controlled-trial; venous thrombosis, heparin, low molecular weight heparin.*

Introducción

En los Estados Unidos la enfermedad tromboembólica produce 200.000 muertes al año, dos millones de personas desarrollan trombosis venosa profunda, siendo comparables los costos a los derivados de la atención del infarto de miocardio (US\$9.643 por admisión) y superando a los costos por atención de accidentes cerebrovasculares. Son varias las razones por las cuales estas cifras se siguen manteniendo sin cambios importantes; en primer lugar se encuentra que se trata de una enfermedad que se desarrolla de manera silenciosa con escasas manifestaciones clínicas, lo cual es evidenciado por un 59% a 83% de diagnóstico por autopsia de embolismo pulmonar fatal; en segundo lugar es importante tener en cuenta que se trata de una enfermedad multifactorial que determina diversos grados de riesgo (1).

La trombopprofilaxis con HBPM (heparinas de bajo peso molecular) ha mostrado una eficacia semejante pero con un mejor perfil de bioseguridad sobre la terapia estándar con heparina no fraccionada, de acuerdo con la actual evidencia, excepto en los pacientes con disfunción renal y en los pacientes obesos. Algunas características son puntualizadas a favor de las HBPM sobre las heparinas no fraccionadas, como son mayor biodisponibilidad y mayor tiempo de vida media, lo cual permite que se administre una sola vez al día; por otra parte poseen una menor interacción con las plaquetas reduciendo el riesgo de sangrado y la trombocitopenia. A pesar de los esfuerzos terapéuticos, hay registros en la literatura de incidencias de hasta el 42% de trombosis venosa profunda en pacientes con trombopprofilaxis (2). Los efectos de las diferentes heparinas en la prevención de eventos tromboticos son muy diversos dependiendo de los criterios utilizados en la selección de los pacientes, la dosificación, y el tiempo de evaluación de los desenlaces. A pesar de la evidencia disponible en la literatura biomédica sobre las diferencias existentes entre HBPM en estructura química, actividad relativa anti Xa/IIa, biodisponibilidad, farmacocinéticas y en calidad, no se encuentran estudios que las comparen en cuanto a los desenlaces clínicos (3).

En general, el riesgo de eventos tromboticos en los pacientes médicos se describe con menor ocurrencia que en los pacientes quirúrgicos; adicionalmente, la estratificación del riesgo en los pacientes médicos se hace más compleja sin que existan escalas que determinen el riesgo a partir de un punto de corte que nos sitúe en qué pacientes se requeriría trombopprofilaxis.

La indicación de la trombopprofilaxis estará sustentada sobre la base de la cuantificación del riesgo (3), sin embargo, la elección de la heparina de bajo peso molecular con la cual se establezca la trombopprofilaxis se deberá basar sobre aspectos de eficacia y seguridad, buscando la molécula más costo-efectiva para el escenario propuesto en nuestro medio. No existe una clara evidencia acerca de cuál de las heparinas de bajo peso molecular entre la enoxaparina, dalteparina y nadroparina resulta ser más costo-efectiva en la trombopprofilaxis temprana de los pacientes medicoquirúrgicos que se encuentran hospitalizados.

Material y métodos

Análisis de costo-efectividad de las heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparin y nadroparina) en la profilaxis de eventos tromboticos tempranos en los pacientes hospitalizados con patología médica o quirúrgica.

Los costos como las consecuencias fueron analizados desde el punto de vista del prestador del servicio para lo cual se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- 1) Identificación de las alternativas de intervención.
- 2) Descripción de las relaciones entre las intervenciones y los desenlaces de las intervenciones y construcción del árbol de decisiones.
- 3) Identificación y medición de los costos de las intervenciones.
- 4) Identificación y medición de los desenlaces de cada intervención.
- 5) Identificación y medición de los costos de los desenlaces.
- 6) Análisis de sensibilidad.

Para determinar la magnitud de los efectos en cuanto a eficacia y seguridad de las heparinas enoxaparina, dalteparina y nadroparina en la profilaxis de eventos tromboticos tempranos en los pacientes médicos y quirúrgicos, cuando se comparan con heparina no fraccionada o placebo se realizó una revisión sistemática de la literatura teniendo en cuenta los siguientes criterios en la selección de los estudios:

Tipos de estudios

Los estudios incluidos fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Tipos de participantes

Pacientes hospitalizados médicos y quirúrgicos mayores de 18 años, que presenten factores de riesgo para eventos tromboembólicos.

Tipos de intervención

En cuanto a la dosificación se ha establecido que dosis por encima de 3.400 anti Xa unidades no producen beneficio adicional y sí pueden incrementar el riesgo de hemorragia (4). Por lo anterior, se han considerado aquellos estudios que tengan en cuenta para cada una de las heparinas de bajo peso molecular dosis equivalente:

Para enoxaparina 40 mg SC día, dalteparina 5.000 unidades diarias, y nadroparina 0.4 ml y para el grupo control heparina 5.000 unidades diarias de heparina no fraccionada o placebo, de acuerdo con las actuales recomendaciones de trombotoprofilaxis (5).

Tipos de medidas de resultado

Como desenlace principal se evaluó la presentación de trombosis venosa profunda mediante doppler o venografía durante los primeros 28 días de hospitalización. Como desenlaces secundarios se evaluó la presentación de sangrado mayor definiéndose como sangrado mayor las disminución absoluta de dos gramos por decilitro de hemoglobina, requerimiento de dos unidades de glóbulos rojos o necesidad de reintervención por sangrado en el caso de los pacientes quirúrgicos.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Se realizó una búsqueda electrónica utilizando las bases de datos MEDLINE, EMBASE y el registro de estudios clínicos controlados CENTRAL teniendo en cuenta la literatura disponible desde 1988 hasta el 2005 para cada una de las heparinas de bajo peso molecular. Se reemplazó específicamente en la estrategia de búsqueda el nombre de la heparina.

- #1 randomized-controlled-trial in pt
- #2 randomized-controlled-trials
- #3 random-allocation
- #4 double-blind-method
- #5 single-blind-method
- #6 clinical-trial in pt
- #7(singl* or doubl* or trebl* or tripl*) near (blind* or mask*)
- #8 ((((((#1)) or (#2)) or (#3)) or (#4)) or (#5) or (#6) or (#7)
- #9 heparin*
- #10 placebo*
- #11((#9) or (#10))
- #12 thrombosis*
- #13venous thrombosis in ab
- #14(deep and (vein and thrombosis))
- #15 (#12) or (#13) or (#14)
- #16 enoxaparin* dalteparin* , nadroparin*
- #17 (((((#8) and (#11) and (#15)) and (#16)) limits: all adult: 18+ years, publication date from 1990/01/01 to 2005/05/22, clinical trial, humans

Métodos de selección de los estudios

Todos los ensayos que parecían potencialmente pertinentes fueron evaluados para determinar su relevancia por dos revisores independientes, a partir del resumen y el título obtenidos en la búsqueda electrónica. La inclusión final también fue determinada en forma independiente por dos revisores, con la revisión del texto completo de todos los artículos potencialmente pertinentes. Los desacuerdos acerca de la inclusión de los estudios fueron resueltos por consenso.

Calidad de los estudios incluidos

La evaluación de la calidad de los estudios se realizó con base en una lista de chequeo la cual contempló: 1) Diferencias sistemáticas en la comparación de grupos. 2) Problemas en la implementación de la intervención. 3) Diferencias sistemáticas en el abandono del ensayo dentro de los grupos. 4) Si hubo enmascaramiento en la evaluación de los resultados

Análisis estadístico

La síntesis de la información se realizó con base en los resultados de eficacia y seguridad los cuales se resumieron en los riesgos relativos de trombosis profunda y sangrado reportados en cada uno de los estudios. Las estratificaciones se realizaron teniendo en cuenta el grupo control cuando se comparó con heparina y cuando el control fue con placebo o no como profilaxis. Se realizó la exploración formal de la heterogeneidad mediante la prueba de heterogeneidad Q, a un nivel de significancia estadística de valor de 0.1.

En la construcción de los modelos de las medidas de resumen se utilizó el modelo de efectos fijos de Mantel y Haenszel en el paquete estadístico STATA 9.0, y en la construcción de los árboles de decisiones se utilizó el programa Treage pro.

El análisis de subgrupos se efectuó en función del grupo de patología al cual pertenecían los pacientes, medicina interna, patología quirúrgica, neurocirugía y ortopedia.

Resultados

Enoxaparina

Para enoxaparina se revisaron 173 resúmenes de artículos, después de aplicar los criterios de selección y realizar el proceso de extracción de la información. Se incluyeron en el análisis final 14 estudios, en la mitad de los estudios el grupo control fue heparina no fraccionada y en los otros siete se comparó con placebo.

De los 14 estudios seleccionados, con un total de 5.219 pacientes, cuatro estudios corresponden a pacientes quirúrgicos con 2.207 pacientes, uno correspondiente a neurocirugía con 259 pacientes, tres corresponden a medicina interna con 1.178 pacientes médicos y seis corresponden a ortopedia con 1.575 pacientes.

En la Tabla 1 se describen las características de cada uno de ellos.

Tabla 1. Descripción de los estudios con enoxaparina.

Año	Autor-Referencia	Grupo médico	N	Diagnóstico	Evaluación (días)	Desenlace	Control
1988	Agnelli,G (8)	Neurocirugía Cirugía electiva	259	Venografía	7 a 14	TVP y Sangrado	Placebo
1988	Planes (9)	Ortopedia Reemplazo cadera	228	Venografía	21	TVP y Sangrado	Heparina
1994	Fauno (10)	Ortopedia Artroplastia rodilla	185	Venografía	6 a 10	TVP y Sangrado	Heparina
1995	Avikainen (11)	Ortopedia Reemplazo cadera	167	Venografía	10	TVP	Heparina
1996	(12)	Ortopedia Reemplazo cadera	233	Venografía	25-31	TVP	Placebo
1996	Planes (13)	Ortopedia Reemplazo cadera	173	Venografía	21	TVP	Placebo
1997	ENOXACAN (14)	Cirugía Cirugía de cáncer	631	Venografía	8 a 10	TVP y Sangrado	Heparina
1999	Ho,Y.H. (15)	Cirugía Colorrectal	308	Ultrasonografía	3 a 5	TVP y Sangrado	Placebo
1999	Samama M(16)	Medicina Interna Patologías médicas agudas	579	Venografía	6 a 14	TVP y Sangrado	Placebo
2001	Comp (17)	Ortopedia Reemplazo cadera y rodilla	589	Venografía	18 a 21	TVP y Sangrado	Placebo
2001	Robin S. (18)	Cirugía Colorrectal	936	Venografía	9	TVP y Sangrado	Heparina
2002	Bergqvist (19)	Cirugía Cáncer Gastrointestinal	332	Venografía	8	TVP y Sangrado	Placebo
2002	Hillbom,M(20).	Medicina Interna Neurología Pacientes con ACV isquémico	148	Venografía	8 a 12	TVP y Sangrado	Heparina
2003	Kleber FX (21).	Medicina Interna Falla cardiaca y respiratoria	451	Venografía	8 a 12	TVP y Sangrado	Heparina

En la Tabla 2 se describe la calidad de los estudios de acuerdo con la lista de chequeo que tuvo en cuenta el ocultamiento en la asignación, el enmascaramiento en el tratamiento y en la evaluación y así como las pérdidas por seguimiento.

Medidas de resumen para enoxaparina. Se realizaron las medidas de resumen de los diferentes estudios teniendo en cuenta en estratificar de acuerdo con el tipo de control y de acuerdo con la patología tanto en la reducción de RR de trombosis profunda como en el riesgo de sangrado. No se encontró heterogeneidad en los estudios seleccionados. Las Figuras 1 a 4 y Tablas 8 y 9 resumen los riesgos con intervalos de confianza en cada uno de los grupos.

Dalteparina

Mediante la estrategia de búsqueda se identificaron 117 estudios, por pares se revisaron los resúmenes de acuerdo con los criterios de selección; nueve estudios se tuvieron en cuenta para la revisión del texto completo, finalmente cumplieron con los criterios cuatro estudios los cuales se describen en la Tabla 3

La calidad de los estudios se describe en la Tabla 4 teniendo en cuenta la lista de chequeo con los aspectos ya mencionados.

Medidas de resumen para dalteparina. De los cuatro estudios tres correspondían a estudios que comparaban la dalteparina con placebo, obteniéndose la medida de resumen del RR de la presentación de trombosis profunda mediante el modelo de efectos fijos como se observa en la Figura 5 y Tablas 8 y 9. Solo uno de los estudios seleccionados informó los eventos de sangrado mayor en pacientes médicos cuando se comparaba con placebo (6)

Nadroparina

Con la estrategia de búsqueda fueron identificados 110 estudios, una vez revisados sus resúmenes por dos evaluadores se llegó al acuerdo de revisar el texto completo de 10 estudios, de los cuales de acuerdo con los criterios de selección se escogieron cinco estudios. En la Tabla 5 se describen sus características

La evaluación de la calidad se realizó con una lista de chequeo que verificó los sesgos de selección, realización,

Tabla 2. Calidad de los estudios de enoxaparina

Año	Autor-Referencia	Ocultamiento en la asignación	Enmascaramiento en el tratamiento	Enmascaramiento evaluación	Tratamiento pérdidas por seguimiento
1988	Agnelli,G	Adecuado	Adecuado	No descrito	No descrito
1988	Planes	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
1994	Fauno	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
1995	Avikainen	Adecuado	Adecuado	No descrito	No descrito
1996	Bergqvist	Adecuado	Adecuado	Adecuado	No descrito
1996	Planes	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
1997	ENOXACAN	No descrito	Adecuado	Adecuado	No descrito
1999	Ho,Y.H.	Non descrito	Adecuado	Adecuado	No descrito
1999	Samama M	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
2001	Comp	Adecuado	Adecuado	Adecuado	No descrito
2001	Robin S.	Adecuado	Adecuado	Adecuado	No descrito
2002	Bergqvist,	No descrito	Adecuado	Inadecuado	Adecuado
2002	Hillbom,M.	Adecuado	Adecuado	Adecuado	No descrito
2003	Kleber,F.X.	Adecuado	No descrito	Adecuado	No descrito

Tabla 3. Descripción de los estudios con dalteparina

Año	Autor-Referencia	Grupo médico	N	Diagnóstico	Evaluación (días)	Desenlace	Control
1997	Dahl,O.E.; (22)	Ortopedia Reemplazo cadera	303	Venografía	7 a 35	TVP	Placebo
1988	Lassen,M. (23)	Ortopedia Reemplazo cadera	215	Venografía	7 a 35	TVP	Placebo
2001	Lohmann,U (24)	Medicina Interna Trauma raquimedular	166	Venografía	6 a 10	TVP	Heparina
2004	PREVENT (25)	Medicina Interna Insuficiencia cardiaca Insuficiencia respiratoria	2991	Ultrasonografía	21	TVP y Sangrado	Placebo

Tabla 4. Evaluación de la calidad de los estudios con dalteparina

Año	Autor-Referencia	Ocultamiento en la asignación	Enmascaramiento en el tratamiento	Enmascaramiento evaluación	Tratamiento pérdidas por seguimiento
1997	Dahl,O.E.;	Adecuado	Adecuado	No descrito	No descrito
1988	Lassen,M.	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
2001	Lohmann,U.	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
2004	PREVENT	No descrito	Adecuado	No descrito	No descrito

pérdidas por seguimiento y la evaluación de los resultados Tabla 6.

Medidas de resumen para nadroparina. La determinación del RR de eventos trombóticos fue obtenida para cada

uno de los desenlaces como se observa en las Figuras 6 y 7, y en las Tablas 8 y 9. No se obtuvo una medida de resumen en el riesgo de sangrado por encontrarse heterogeneidad en los estudios seleccionados como se observa en la Tabla 7.

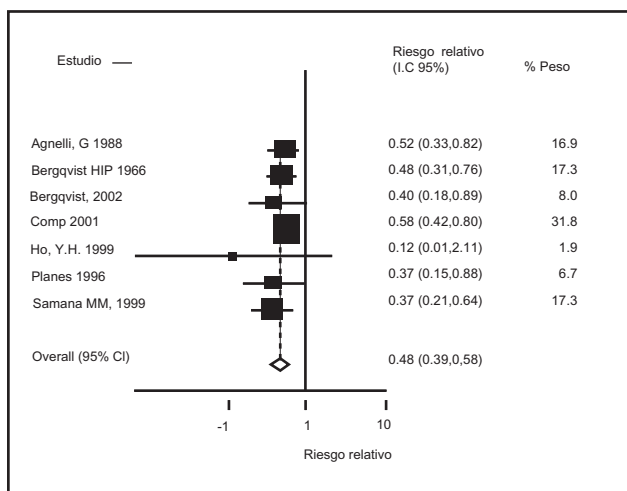


Figura 1. Tromboprolifaxis de pacientes medicoquirúrgicos. Enoxaparina vs placebo (M-H RR 0.48 I.C 95% (0.39- 0.58), heterogeneidad chi-2 p = 0.705).

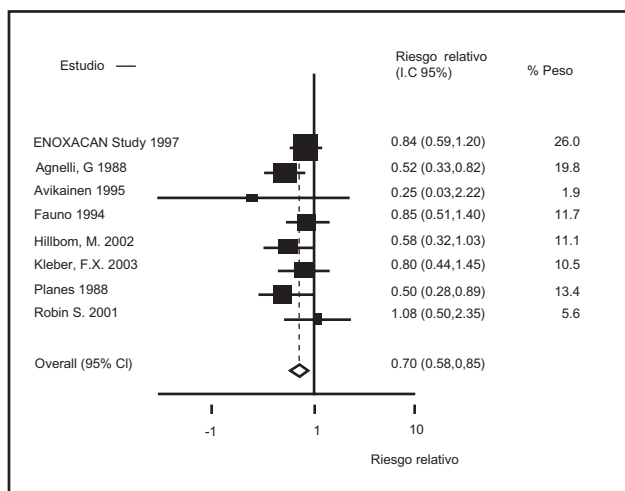


Figura 2. Tromboprolifaxis de pacientes medicoquirúrgicos. Enoxaparina vs heparina (M-H pooled RR 0.70 I.C 95% (0.58- 0.84), heterogeneidad chi-2 p = 0.41).

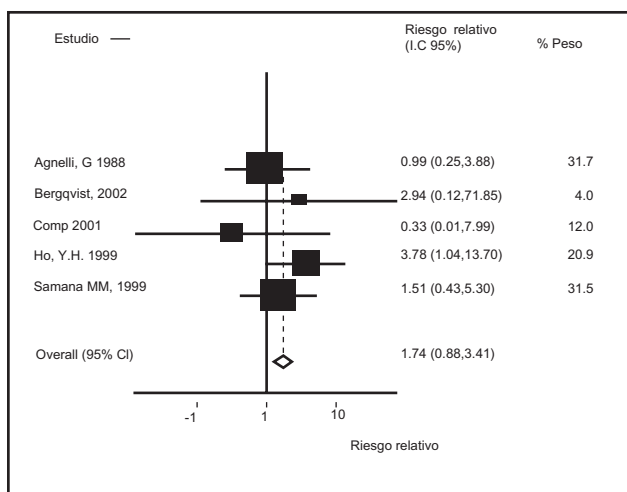


Figura 3. Sangrado mayor en pacientes medicoquirúrgicos. Enoxaparina vs placebo (M-H pooled RR 1.74 I.C 95% (0.88- 3.4), heterogeneidad chi-2 p = 0.52).

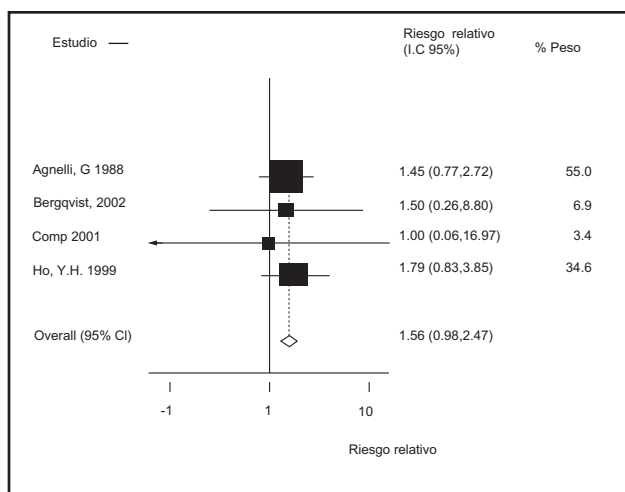


Figura 4. Sangrado mayor en pacientes medicoquirúrgicos. Enoxaparina vs heparina (M-H pooled RR 1.56 I.C 95% (0.98- 2.4), heterogeneidad chi-2 p = 0.97).

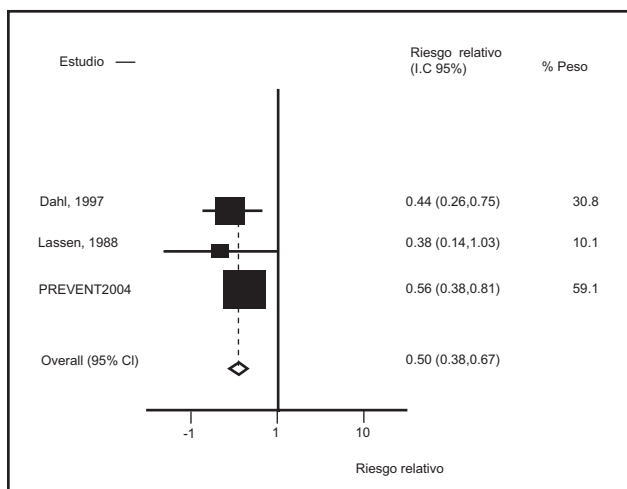


Figura 5. Tromboprolifaxis de pacientes medicoquirúrgicos. Dalteparina vs placebo (M-H pooled RR 0.50 I.C 95% (0.38- 0.67), heterogeneidad chi-2 p = 0.66).

Árbol de decisiones: asignación de probabilidades y costos para cada uno de los desenlaces

En relación con la presentación de eventos trombóticos tempranos, como se puede observar en la Tabla 8, se informan las medidas de resumen de los diferentes estudios en término de riesgos relativos de presentación de eventos trombóticos cuando se compara con placebo y heparina no fraccionada. Debido a la diversidad del tipo de pacientes incluidos en los diferentes estudios, se han agrupado en las categorías de pacientes médicos, de cirugía general, ortopedia y neurocirugía.

Para el desenlace de sangrado mayor, se han extractado las probabilidades de sangrado expresadas en términos de riesgo relativo de aquellos estudios donde se reportó esta complicación durante el periodo de hospitalización. Al igual que con el desenlace de trombosis venosa profunda

Tabla 5. Descripción de los estudios.

Año	Autor-Referencia	Grupo médico	N	Diagnóstico	Evaluación (días) días	Desenlace	Control
1988	Study EFS Group (26)	Cirugía abdominal	1986	Venografía	7	TVP	Heparina
1991	P F Leyvraz 1991(27)	Ortopedia Reemplazo cadera	349	Venografía	9 y 11	TVP	Heparina
2000	Egger.B (28)	Cirugía Urgencia	1190	Venografía		TVP Sangrado	Heparina
2000	Francois (29)	Medicina Interna Ventilados	221	Venografía	21	TVP Sangrado	Placebo
2004	Wang.C.J (30)	Ortopedia Rodilla	100	Venografía	5 a7	TVP	Placebo

Tabla 6. Evaluación de la calidad de los estudios con nadroparina.

Año	Autor-Referencia	Ocultamiento en la asignación	Enmascaramiento en el tratamiento	Enmascaramiento evaluación	Tratamiento pérdidas por seguimiento
1988	Study EFS Group (31)	Adecuado	Adecuado	No descrito	No descrito
1991	P F Leyvraz 1991(32)	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
2000	Egger.B (28)	Adecuado	Adecuado	No descrito	No descrito
2000	Francois (33)	No descrito	Adecuado	Adecuado	No descrito
2004	Wang.C.J (34)	Adecuado	Adecuado	No descrito	No descrito

Tabla 7. Sangrado mayor de pacientes medicoquirúrgicos. Nadroparina vs heparina.

Estudio	RR	I.C. (95%)%	Peso
Egger.B 2000	6.81	(1.54- 30.0)	39.4
P F Leyvraz 1991	0.34	(0.035-3.19)	60.5
Chi-cuadrado p = 0.029			

los resultados se han estratificado de acuerdo con el tipo de paciente.

Para la determinación de los costos, se tuvieron en cuenta los costos directos de la medicación, calculada para 14 días de tratamiento, éstos se determinaron con base en los costos registrados en las diferentes contrataciones de tres instituciones, dos privadas y una oficial (Tabla 10).

Teniendo en cuenta que sólo se encontró información completa con respecto a la presentación de eventos de TVP

Tabla 8. Resumen de los riesgos relativos en la presentación de eventos tromboticos.

Grupo patología	Placebo Riesgo Relativo I.C. (95%)			Heparina Riesgo relativo I.C. (95%)		
	E	D	N	E	D	N
Medicina Interna	0.37 (0.21-0.64)	0.56 (0.38-0.81)	0.55 (0.30-1.0)	0.68 (0.45-1.0)	0.54 (0.21-1.4)	No estudios
Cirugía general	0.37 (0.17-0.80)	No estudios	No estudios	0.88 (0.63-1.2)	No estudios	0.66 (0.41-1.1)
Ortopedia	0.53 (0.41-0.68)	0.43 (0.27-0.68)	0.71 (0.51-0.99)	0.66 (0.45-0.95)	No estudios	0.79 (0.47-1.3)
Neurocirugía	0.51 (0.33-0.82)	No estudios	No estudios	No estudios	No estudios	No estudios

E: enoxaparina; D: dalteparina; N: nadroparina.

Tabla 9. Resumen de los riesgos relativos en la presentación de sangrado mayor.

Grupo patología	Placebo Riesgo relativo I.C. (95%)			Heparina Riesgo relativo I.C. (95%)		
	E	D	N	E	D	N
Medicina Interna	1.51 (0.43-5.3)	2.9 (0.78-10.7)	2.1 (0.54-8.1)	1.5 (0.26-8.8)	No estudios	No estudios
Cirugía general	3.65 (1.1-12.0)	No estudios	No estudios	1.56 (0.97-2.51)	No estudios	6.8 (1.5-30)
Ortopedia	0.32 (0.01-7.9)	No estudios	No estudios	No estudios	No estudios	0.33 (0.03-3.1)
Neurocirugía	0.99 (0.25-3.8)	No estudios	No estudios	No estudios	No estudios	No estudios

E: Enoxaparina; D: Dalteparina; N: Nadroparina.
*: Se encontró heterogeneidad en los estudios

Tabla 10. Costos directos de tratamiento y de los desenlaces TVP y sangrado mayor.

Descripción Costo	Costo promedio local	Total (14 días)	EE.UU.
Dalteparina Amp- 5000 U	\$14.800,00	\$207.200,00	\$16.2 (35)
Enoxaparina Amp 40 mg	\$30.137,00	\$421.918,00	\$15.4 (36)
Nadroparina Amp 0.4 ml	\$17.506,00	\$245.084,0	
Sangrado mayor			
Extensión de hospitalización 12 días	\$110.400,00	\$1.545.600,00	US\$495 (29)
Glóbulos rojos	\$112.340,00	\$449.360,00	US\$130. (*)
Cuadro hemático	\$4.903,00	\$24.515,00	
PT	\$2.100,00	\$4.200,00	
PTT	\$4.777,00	\$9.554,00	
INR	\$10.000,00	\$20.000,00	
Total sangrado mayor	\$2.053.229,00		US\$2.000,00
Evento de TVP			
Extensión de hospitalización 14 días	\$110.400,00	\$1.545.600,00	US\$495 (37)
Doppler venoso	\$100.000,00	\$200.000,00	US\$366 (*)
Gamagrafía de perfusión	\$108.432,00	\$108.432,00	US\$390 (*)
Radiografía de tórax	\$21.181,00	\$21.181,00	US\$ 57
Tratamiento seis meses con warfarina	\$246.888,00	\$246.888,00	US\$233 (38)
PT (5 mediciones)	\$2.100,00	\$10.500,00	
PTT	\$4.777,00	\$23.885,00	
INR	\$10.000,00	\$50.000,00	
Total Costo evento TVP	\$2.206.486,00		US\$3.068,00

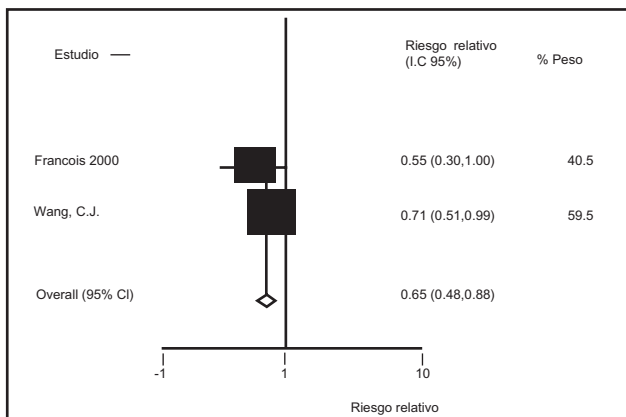


Figura 6. Trombotoprofilaxis de pacientes medicoquirúrgicos. Nadroparina vs placebo (M-H pooled RR 0.65 I.C 95% (0.48- 0.88), heterogeneidad chi-2 p = 0.43).

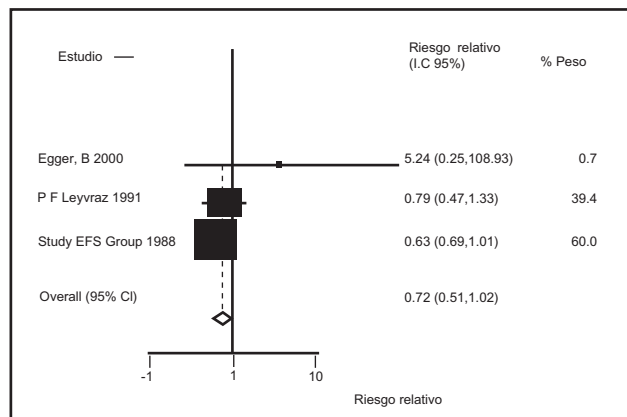


Figura 7. Trombotoprofilaxis de pacientes medicoquirúrgicos. Nadroparina vs heparina (M-H pooled RR 0.72 I.C 95% (0.51- 1.0), heterogeneidad chi-2 p = 0.35)

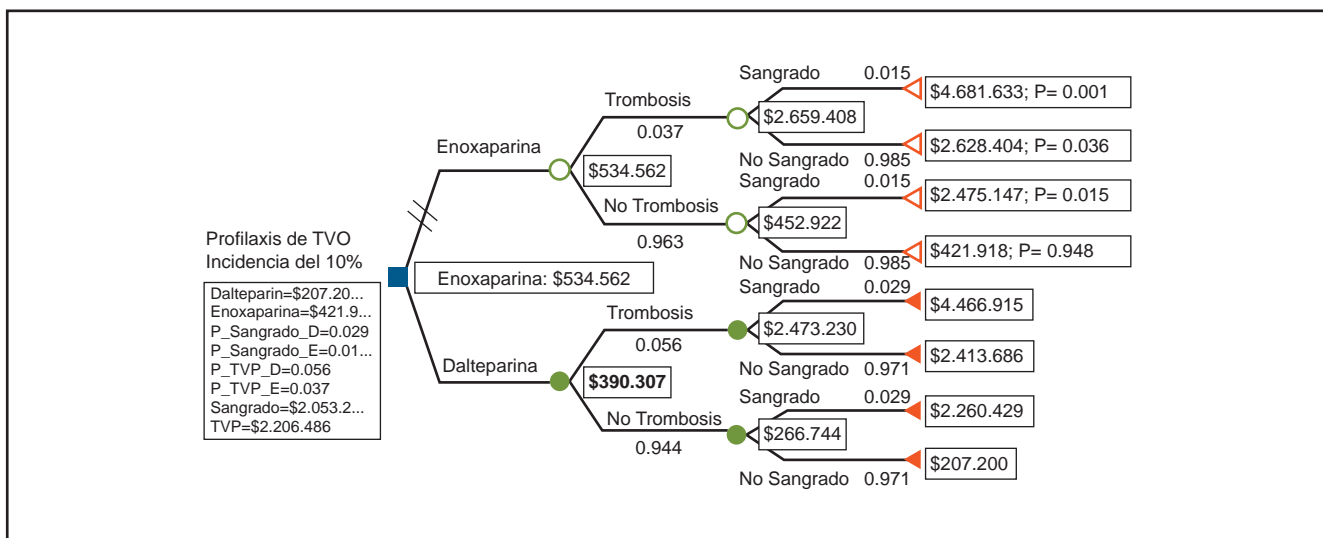


Figura 8. Análisis costo-efectividad enoxaparina vs dalteparina en pacientes médicos. Primeras dos semanas de hospitalización. (P_TVP_D: Probabilidad trombosis venosa profunda con dalteparina, P_TVP_E: probabilidad trombosis venosa profunda con enoxaparina, P_Sangrado_D : probabilidad de sangrado mayor con dalteparina, P_Sangrado_E : probabilidad de sangrado mayor con enoxaparina).

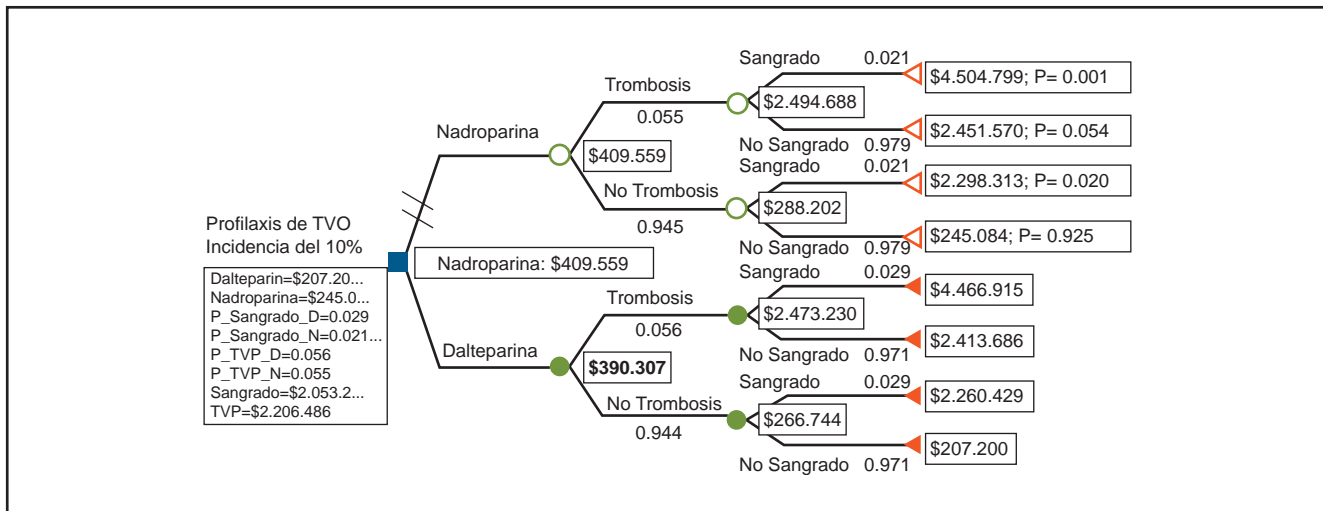


Figura 9. Análisis costo-efectividad nadroparina vs dalteparina en pacientes médicos. Primeras dos semanas de hospitalización. (P_TVP_D: probabilidad trombosis venosa profunda con dalteparina, P_TVP_N: probabilidad trombosis venosa profunda con nadroparina, P_Sangrado_D : probabilidad de sangrado mayor con dalteparina, P_Sangrado_N : probabilidad de sangrado mayor con nadroparina).

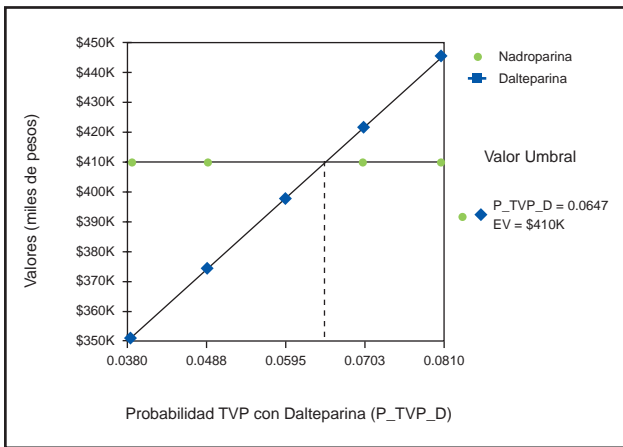


Figura 10. Análisis de sensibilidad dalteparina vs. nadroparina

y sangrado en la utilización de las tres moléculas (enoxaparina, dalteparina y nadroparina) en los pacientes médicos, se procedió a comparar las heparinas de bajo peso molecular en estos pacientes (Figuras 8 y 9).

Una vez asignadas las probabilidades de cada uno de los nodos en cuanto a eventos de TVP y sangrado, así mismo como la asignación de los costos se obtiene que el valor esperado por tratamiento para enoxaparina es de \$534.562 comparado con el costo para la dalteparina que es de \$390.307

Cuando se realizó el análisis de sensibilidad no se encontró un valor umbral, en el cual la enoxaparina pudiese ser costo-efectiva.

Cuando se compara dalteparina vs. nadroparina en el análisis de sensibilidad, se observa que cuando la probabi-

lidad de presentación de TVP con dalteparina supera el 6%, pasaría a ser costo efectiva la utilización de nadroparina (Figura 10).

En la Tabla 11 se reportan los costos por evento de trombosis evitado para cada una de las heparinas de bajo peso molecular de acuerdo con los diferentes niveles de riesgo basal de TVP. Se puede apreciar cómo la dalteparina deja de ser costo-efectiva cuando la prevalencia del riesgo basal está por encima del 40%, pasando a ser costo-efectiva la nadroparina, con riesgos basales por encima del 50%. La enoxaparina pasaría a ser la molécula más costo-efectiva, asumiéndose los valores de disminución de riesgo de TVP y de sangrado para cada una de las moléculas en el tratamiento de pacientes médicos.

Finalmente se realizó el análisis de costo-efectividad teniendo en cuenta los costos reportados por el estudio de Andrew F en el Walter Reed Army Medical Center, de Washington, DC, observándose que los costos en EE.UU. son muy superiores a los nuestros en lo que hace referencia al diagnóstico, tratamiento y seguimiento del evento trombotico, se sitúa en \$2.813 U.S con un rango de \$2.110 a \$3.516 y para el sangrado en \$2.000 con un rango entre \$1.500 a 2.500 U.S. (7).

Cuando el costo de los eventos adversos se hace mayor manteniendo constante el costo de los tratamientos el resultado de costo-efectividad estará determinado por la mayor disminución del riesgo que tenga la heparina de bajo peso molecular.

Conclusiones

En los pacientes con patología médica existe suficiente evidencia para el uso de cualquiera de las heparinas de bajo

Tabla 11. Prevalencia de TVP y costos por evento evitado

Prevalencia TVP basal (%)	Enoxaparina		Nadroparina		Dalteparina	
	TVP (%)	Costo	TVP (%)	Costo	TVP (%)	Costo
10	3.7	\$534.562	5.5	\$409.559	5.6	\$390.307
14	5.2	\$567.012	7.7	\$458.101	7.8	\$439.732
20	7.4	\$616.202	11	\$518.801	11.2	\$513.870
30	11.1	\$697.842	16.5	\$640.158	16.8	\$637.433
40	14.8	\$779.482	22	\$761.515	22.4	\$760.997
50	18.5	\$861.122	27.5	\$882.871	28	\$884.560
60	22.2	\$942.762	33	\$1,004.228	33.6	\$1,008.123
70	25.9	\$1,024.402	38.5	\$1,131.686	39.2	\$1,137.699
80	29.6	\$1,106.042	44	\$1,255.249	44.8	\$1,259.056
Costo efectividad primera opción	segunda opción		segunda opción		segunda opción	

peso molecular, resultando ser más costo-efectivo el uso de la dalteparina y nadroparina comparada con la enoxaparina.

No se encontraron estudios que comparan el uso de la dalteparina con placebo o heparina en la trombotoprofilaxis temprana en los pacientes de cirugía general y neurocirugía. De igual manera no se encontraron estudios que comparan el uso de la nadroparina en la trombotoprofilaxis temprana en los pacientes de cirugía general y neurocirugía.

En general existe una mayor evidencia de la efectividad y seguridad con el uso de la enoxaparina en la trombotoprofilaxis temprana de los pacientes de cirugía general, neurocirugía y ortopedia, en los cuales fueron encontrados 14 estudios de buena calidad.

Para dalteparina se encontraron cuatro estudios (dos pertenecientes a medicina interna y dos pertenecientes a ortopedia), reportándose el sangrado mayor en sólo uno de estos estudios, el cual correspondió a pacientes médicos.

En relación con la nadroparina se encontraron cinco estudios (dos pertenecientes a cirugía, dos de ortopedia y uno de medicina interna) el desenlace de sangrado mayor fue reportado en dos estudios.

Cuando se realizó el análisis de sensibilidad se pudo observar que en la medida que aumente el riesgo basal de presentación de TVP, la heparina de bajo peso molecular que presente una mayor disminución del riesgo será más costo-efectiva; de igual manera ocurre cuando se tiene un mayor costo en los eventos adversos.

En nuestro medio el principal determinante del costo total está dado por el costo del tratamiento. Esto se manifestó sobre todo en el grupo de pacientes que tienen de moderado a bajo riesgo basal de eventos trombotóxicos, luego entonces aquellas heparinas con menor costo resultan ser más costo-efectivas teniendo un menor peso la disminución de la magnitud del riesgo de eventos trombotóxicos.

Limitaciones del presente estudio

El presente estudio presenta las limitaciones propias de los análisis de costos. Al plantearse el punto de vista del prestador del servicio, sólo se tuvieron en cuenta aquellos costos directos derivados de la prestación del servicio sin tenerse en cuenta los costos indirectos derivados de las complicaciones y costos intangibles.

No se tuvieron en cuenta los desenlaces menos prevalentes como embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio y muerte, al plantearse un horizonte de tiempo de sólo 30 días.

Los costos de los medicamentos se han tomado teniendo en cuenta las actuales contrataciones y están sujetos a una gran variación constituyéndose en una limitante de la validez externa.

Exención de responsabilidad

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con los laboratorios y casas representantes que producen y distribuyen las moléculas incluidas en el presente estudio.

Referencias

1. **Hirsh J, Hoak J.** Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996; **93**:2212-45.
2. **Acta Médica Colombiana.** Primer Consenso Colombiano para la prevención del tromboembolismo venoso en el paciente médico. *Acta Med Colomb* 2002; **27**: 81-5.
3. **Leizorovicz A, Mismetti P.** Preventing Venous Thromboembolism in Medical Patients. *Circulation* 2004; **110**: S IV-13 – IV-19.
4. **Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N.** Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; **84**: 750-9.
5. **Geerts WHM.** Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126**: 338S-400S.
6. **Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group.** Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; **110**: 874-9.
7. **Shorr AF, Ramage AS.** Enoxaparin for thromboprophylaxis after major trauma: Potential cost implications. *Crit Care Med* 2001; **29**: 1839-40.
8. **Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, et al.** Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; **339**: 80-5.
9. **Planes A, Vochelle N, Darmon JY.** Out-of-hospital prophylaxis with low-molecular-weight heparin in hip surgery: the French study—venographic outcome at 35 days. *Chest* 1998; **114** (2 Suppl Evidence): 125S-129S.
10. **Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V, Hansen TB, Kroner 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**: 1814-8.
11. **Avikainen V, von Bonsdorff H, Partio E, Kaira P, Hakkinen S, Usenius JP et al.** Low molecular weight heparin (enoxaparin) compared with unfractionated heparin in prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip replacement. *Ann Chir Gynaecol* 1995; **84**(1): 85-90.
12. **Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, et al.** Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; **335**: 696-700.
13. **Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Compan D, et al.** Efficacy and safety of postdischarge administration of enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after total hip replacement. A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drugs* 1996; **52** Suppl 7: 47-54.
14. **ENOXACAN Study Group.** Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; **84**: 1099-103.
15. **Ho YH, Seow-Choen F, Leong A, Eu KW, Nyam D, Teoh MK.** Randomized, controlled trial of low molecular weight heparin vs. no deep vein thrombosis prophylaxis for major colon and rectal surgery in Asian patients. *Dis Colon Rectum* 1999; **42**: 196-202.
16. **Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al.** A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; **341**: 793-800.
17. **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. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 2001; **83-A**: 336-45.
18. **McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, et al.** Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001; **233**: 438-44.
19. **Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Moigne-Amrani A, et al.** Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; **346**: 975-80.
20. **Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, Tatlisumak T, Sarna S, Kaste M.** Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: A randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002; **106**: 84-92.
21. **Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW;**

- THE PRINCE Study Group.** Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; **145**: 614-21.
22. **Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Muller C, Mathiesen P, Nyhus S, et al.** Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery—results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1998; **77**: 26-31.
 23. **Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejo Bro HP, Andersen G, 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.
 24. **Lohmann U, Glaser E, Braun BE, Botel U.** Prevention of thromboembolism in spinal fractures with spinal cord injuries. Standard heparin versus low-molecular-weight heparin in acute paraplegia. *Zentralbl Chir* 2001; **126**: 385-390.
 25. **Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson C-G, Vaitkus PT, Goldhaber SZ.** Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; **110**: 874-9.
 26. **The European Fraxiparin Study (EFS) Group.** Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988; **75**: 1058-63.
 27. **Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, Buller HR, Postel M, Samama M, et al.** Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991; **303**: 543-8.
 28. **Egger B, Schmid SW, Naef M, Wildi S, Buchler MW.** Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1,190 general surgical patients. *Dig Surg* 2000; **17**: 602-9.
 29. **Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, et al.** Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**(4 Pt 1): 1109-14.
 30. **Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Huang CC, Yu PC.** Prevention of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty in Asian patients. Comparison of low-molecular-weight heparin and indomethacin. *J Bone Joint Surg Am* 2004; **86-A**: 136-40.
 31. **Avritscher EB, Cantor SB, Shih YC, Escalante CP, Rivera E, Elting LS.** Cost-minimization analysis of low-molecular-weight heparin (dalteparin) compared to unfractionated heparin for inpatient treatment of cancer patients with deep venous thrombosis. *Support Care Cancer* 2004; **12**: 531-6.
 32. **McGarry LJ, Thompson D, Weinstein MC, Goldhaber SZ.** Cost effectiveness of thromboprophylaxis with a low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in acutely ill medical inpatients. *Am J Manag Care* 2004; **10**: 632-42.