

# Originales

## Metaanálisis en red y análisis de minimización de costes del uso de heparinas de bajo peso molecular en cirugía ortopédica

Rev. OFIL 2017, 27;3:225-234

Fecha de recepción: 05/09/2016 - Fecha de aceptación: 25/10/2016

GIMENO-BALLESTER V<sup>1,2</sup>, LARRODÉ LECIÑENA I<sup>1,3</sup>, IZUEL RAMI M<sup>1</sup>, ABAD SAZATORNIL R<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

2 Universidad de Granada (España)

3 Universidad de Zaragoza (España)

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar mediante la realización de un metaanálisis en red, la equivalencia terapéutica de las heparinas de bajo peso molecular en tromboprolifaxis de pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera y determinar el coste efectividad.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados de las heparinas de bajo peso molecular comercializadas en España para esta indicación. Se realizó un análisis multivariante de efectos aleatorios mediante bayesianos para sintetizar la información y analizar la consistencia. La variable principal seleccionada fue tasa de tromboembolismo venoso durante el

tratamiento. Se realizó un modelo en Excel® para calcular el coste de tratamiento durante el ingreso y ambulatoriamente mediante la realización de 1.000 simulaciones de Montecarlo. En el modelo se tuvo en cuenta el precio de venta del laboratorio en pacientes ingresados y el precio de venta al público para el tratamiento ambulatorio.

**Resultados:** Se incluyeron 22 ensayos clínicos. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las tres variables analizadas. Tampoco se detectó ninguna fuente de inconsistencia en el análisis. La heparina de bajo peso molecular que presentó un coste más bajo fue nadroparina con un coste por paciente de  $130 \pm 20$ €, en cambio fue tinzaparina la que obtuvo un coste más elevado  $177 \pm 9$ €.

**Palabras clave:** Metaanálisis en red, minimización de costes, heparinas de bajo peso molecular, coste-efectividad, revisión sistemática, cirugía ortopédica, profilaxis, tromboembolismo.

### Network meta-analysis and cost-minimization analysis of low molecular weight heparins in orthopaedic surgery

#### SUMMARY

**Subject:** Evaluate by conducting a meta-analysis network, therapeutic equivalence of low molecular weight heparins for thromboprophylaxis in patients undergoing elective hip replacement surgery and determine the cost effectiveness.

**Methodology:** A systematic search of randomized clinical trials was conducted and controlled by the low mole-

cular weight heparins marketed in Spain for this indication. A multivariate random effects analysis was performed using Bayesian to synthesize and analyze information consistency. The primary endpoint was selected rate of venous thromboembolism during treatment. A model was made in Excel® to calculate the cost of treatment during hospitalization and outpatient basis by conducting 1,000

Monte Carlo simulations. The model took into account the sale price of the laboratory in inpatient and retail price for outpatient treatment.

**Results:** 22 clinical trials were included. No significant differences in any of the three variables analyzed were found. no source of inconsistency is detected in either analysis. The low molecular weight heparin presented a lower cost was nadroparin with a cost per patient of  $\text{€}130 \pm 20$  instead tinzaparin which obtained a higher cost  $\text{€}177 \pm 9$ .

**Key Words:** Low molecular weight heparine, cost-minimization analysis, meta-analysis, cost effectiveness, review, orthopedic surgery, venous thromboembolism.

Correspondencia:

Vicente Gimeno-Ballester

Hospital Universitario Miguel Servet (Servicio de Farmacia)

Pº Isabel la Católica, 1-3

50009 Zaragoza

Correo electrónico: vgimenob@salud.aragon.es

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población y las mayores expectativas de vida generan que cada vez más pacientes se vean sometidos a cirugías de reemplazo de cadera y de rodilla. Según las últimas proyecciones realizadas, se calcula que la demanda cirugías se incrementará exponencialmente en los próximos años, hasta tal punto que en el año 2030 se estima un crecimiento 174% y del 673% en el número de artroplastias primarias de cadera (ATC) y de rodilla (ATR) respectivamente, en comparación con el año 2005<sup>1</sup>. Por este motivo, existe una creciente preocupación sobre la carga de enfermedad y el impacto presupuestario que generará el incremento en la esperanza de vida.

En lo referente a las complicaciones de la cirugía, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica presentan un riesgo simultáneo elevado de sangrado y de tromboembolismo. Sin tratamiento profiláctico, la aparición de eventos tromboembólicos puede alcanzar al 85% de los pacientes<sup>2</sup>. La administración de tromboprolifaxis consigue reducir de manera muy notable estas cifras. Aun así, las cifras de trombosis venosa profunda (TVP) sintomática se sitúan entre el 1% y el 10% durante los 3 meses posteriores a la cirugía<sup>3</sup>.

El pronóstico de los pacientes después de un episodio de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se caracteriza por la aparición del síndrome post-trombótico (SPT). En este contexto, se produce una disminución de la calidad de vida, junto con un incremento de la probabilidad de recurrencia y la muerte por embolia pulmonar (EP)<sup>4</sup>. El impacto de la enfermedad tromboembólica en el Sistema Nacional de Salud (SNS) es muy elevado, debido a un incremento de las tasas de hospitalizaciones y un uso extensivo de fármacos con objetivos profilácticos y terapéuticos<sup>5</sup>.

Las guías de referencia recomiendan de forma unánime el uso de algún tipo de profilaxis en los pacientes sometidos a ATC o ATR<sup>6</sup>. Respecto al tipo de profilaxis farmacológica, las guías coinciden en señalar que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) junto con fondaparinux y los nuevos anticoagulantes orales (NACO) son los fármacos adecuados para la profilaxis de ETV<sup>7</sup>. No obstante, ninguna guía clasifica los fármacos en términos de eficiencia.

A día de hoy, no solo hay que tener en cuenta la eficacia y la seguridad, las limitaciones presupuestarias junto con el incremento de las demandas sanitarias hace recomendable incorporar la evaluación farmacoeconómica dentro de la selección de medicamentos.

La mayor parte de las evaluaciones económicas publicadas sobre medicamentos se realizan utilizando un análisis coste-efectividad o coste-utilidad, no obstante, existen otras evaluaciones económicas completas (análisis de minimización de costes y análisis coste-beneficio) que son útiles en ciertas ocasiones. En el caso concreto del análisis de minimización de costes (AMC) es necesario demostrar previamente la equivalencia terapéutica de las distintas alternativas comparadas<sup>8</sup>.

A tal efecto, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis son dos herramientas básicas que permiten sintetizar la información procedente de distintos ensayos clínicos (EC) y evaluar la equivalencia terapéutica. Una de las principales limitaciones de los metaanálisis tradicionales es la imposibilidad de comparar más de dos tratamientos alternativos simultáneamente.

En los últimos años junto con el desarrollo de la informática, se han desarrollado los metaanálisis en red. Estas nuevas técnicas analíticas permiten obtener estimaciones

de los efectos relativos de los distintos tratamientos a partir de comparaciones directas e indirectas, teniendo en cuenta la "red completa" de los estudios disponibles<sup>9</sup>. Como limitaciones, los metaanálisis en red tienen las mismas que los convencionales, requiriendo que los estudios incluidos sean lo suficientemente homogéneos en cuanto a diseño, características basales de los pacientes, variables, etc...

El objetivo de nuestro trabajo es realizar un AMC de las distintas HBPM comercializadas en España. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistematizada y un metaanálisis en red para poder demostrar la equivalencia terapéutica de las HBPM.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica y un metaanálisis en red para comparar la eficacia y la seguridad de las diferentes HBPM comercializadas en España (bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina). A continuación, se realizó un AMC con el fin de estudiar la opción más coste-efectiva para el SNS en profilaxis tromboembólica en pacientes sometidos a ATC.

### Búsqueda bibliográfica y metaanálisis en red

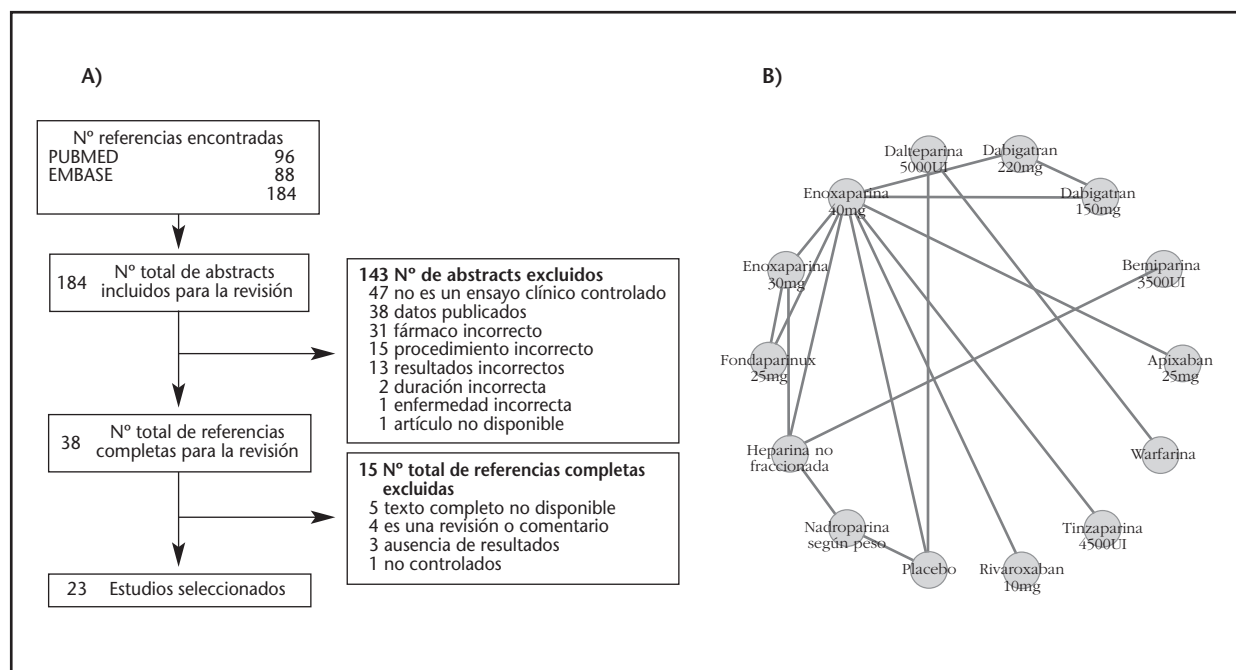
Se efectuó una búsqueda bibliográfica sistematizada en las bases de datos Pubmed y Embase. La búsqueda se realizó combinando palabras clave y texto libre. Los descriptores booleanos utilizados fueron: ("Arthroplasty, Replacement, Knee" OR "Arthroplasty, Replacement, Hip") y ("Enoxaparin" OR "Nadroparin" OR "Bemiparin" OR "Dalteparin" OR "Tinzaparin" OR "Heparin, Low-Molecular-Weight"). Se valoró la calidad de los ensayos clínicos según la escala de JADAD<sup>10</sup>, considerando de baja calidad los estudios con una puntuación inferior a 3.

La selección de los artículos se realizó utilizando la metodología PICO. Se incluyeron todos los EC aleatorizados en los que se evaluaba la utilización de HBPM en profilaxis tromboembólica en pacientes sometidos a ATC. Como comparador se incluyó cualquier otro medicamento indicado en profilaxis y también se incluyeron los estudios que realizaban la comparación frente a placebo. Como variable principal se seleccionó la tasa total de eventos tromboembólicos. Como variables secundarias de seguridad, se incluyeron la tasa total de sangrados, y la tasa total de sangrados graves.

Dos revisores extrajeron los datos por separado. Los abstracts fueron verificados y las discrepancias se resolvieron por consenso. Se incluyeron todos los artículos publicados en inglés, francés y español desde 1980 hasta junio de 2015. Se excluyeron todos aquellos EC aleatorizados repetidos, no disponibles o con información incompleta. Los resultados de la búsqueda se muestran en la figura 1. A partir de los datos obtenidos en la búsqueda se realizó el metaanálisis en red.

Se realizó un metaanálisis en red mediante bayesianos utilizando el paquete GEMTC para R-Statistics y J.A.G.S.<sup>11,12</sup>. En base a la heterogeneidad de los estudios, se puede analizar los resultados mediante un modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios. Para determinar cuál era el modelo que mejor se ajustaba a nuestros datos se calculó el D.I.C (Deviance Information Criterion). Se ejecutaron 100.000 interacciones para cada modelo y la convergencia se analizó por el método de Brooks-Gelman-Rubin<sup>13</sup>. Posteriormente 4 cadenas de 20.000 muestras se analizaron para obtener las distribuciones posteriores.

**Figura 1**  
**A) Diagrama de flujo para la selección de estudios.**  
**B) Fármacos incluidos en el metaanálisis en red**



Para cada comparación de tratamientos se calculó la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95%. Además, la inferencia bayesiana permitió calcular la probabilidad de que cada tratamiento fuera el mejor, el segundo mejor y así sucesivamente.

En base las recomendaciones publicadas por Ortega *et al.*<sup>14</sup> y Catalá-López *et al.*<sup>15</sup>, se realizó un análisis de la inconsistencia en el que se determinó la concordancia entre las comparaciones directas e indirectas según la metodología publicada por Dias<sup>16</sup>. Esta técnica ha sido utilizada previamente en estudios similares<sup>17,18</sup>.

La revisión sistemática y el metaanálisis en red se han realizado siguiendo las recomendaciones publicadas por la declaración PRISMA<sup>19</sup> y de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research<sup>20</sup>.

### Minimización de costes

Se realizó un AMC comparando las diferentes HBPM en profilaxis tromboembólica de pacientes sometidos a ATC. La evidencia científica disponible indicó similar perfil de eficacia y seguridad de las diferentes HBPM en prevención tromboembólica en pacientes sometidos a ATC, pero un consumo diferente en cuanto a recursos económicos. Es por ello que se llevó a cabo un AMC como evaluación económica completa más apropiada para la comparación económica de las diferentes opciones profilácticas.

Para modelizar este análisis se usó el software Excel 2007®, dado que es un programa de uso común, que permitió a los usuarios potenciales modificar los supuestos, o los valores asignados a las variables tanto clínicas como económicas.

Se ejecutaron 1.000 simulaciones de Montecarlo. Las variables demográficas de los pacientes se extrajeron del artículo publicado por Abad *et al.*<sup>21</sup>. En este estudio el

peso medio de los pacientes fue de 76,7 kg (10,9), la mediana de tratamiento intrahospitalario de 8 (7 a 10), tratamiento extrahospitalario de 30 (26 a 36) y de estancia hospitalaria 9 (8 a 12). Se seleccionó este estudio porque los tiempos de las estancias intra y extrahospitalarias fueron similares a los obtenidos en nuestro hospital a través del grupo relacionado de diagnóstico 818 (Sustitución de cadera excepto por complicaciones).

Las alternativas terapéuticas evaluadas en el análisis incluyeron las HBPM comercializados en España a fecha de realización del estudio y utilizadas en la práctica clínica habitual para la profilaxis tromboembólica postcirugía ortopédica de reemplazo de cadera.

El estudio se realizó desde la perspectiva del SNS. En el AMC se consideró únicamente el coste de adquisición, sin incluir los costes indirectos ni directos no sanitarios o "pocket cost", al ser estos costes similares entre todas las alternativas analizadas (Tabla 1).

Se consideró un horizonte temporal suficiente para abarcar el tratamiento intrahospitalario como el extrahospitalario. No se aplicó ninguna tasa de descuento, porque el horizonte temporal fue inferior a un año.

Los cálculos se realizaron según las dosis recogidas en las fichas técnicas (FT) de las HBPM<sup>22-26</sup>. A nivel hospitalario, se tuvieron en cuenta los costes por jeringa precargada de HBPM calculados a partir de los costes de adquisición de los envases clínicos según los precios de venta del laboratorio (PVL), aplicando el IVA y los descuentos correspondientes conforme al Real Decreto-Ley 8/2010 y al Real Decreto-Ley 9/2011. A nivel ambulatorio, se calcularon los costes a partir del precio de venta al público (PVP) y aplicando las mismas deducciones e impuestos. Todos los costes empleados en el modelo se expresaron en euros 2015.

**Tabla 1**  
**Presentaciones seleccionadas para la realización del análisis de minimización de costes**

Costes intrahospitalarios				
Presentación	PVL(€)	Descuento oficial	IVA	PVL+DES+IVA(€)
Clexane® 40 mg (4000 UI) 50 jeringas precargadas 0,4 ml solución inyectable	131,01	15,00%	4%	115,81
Fragmin® 5000 UI 100 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	216,83	15,00%	4%	191,68
Innohep® 4500 UI anti-xa/0,45 ml 10 jeringas precargadas 0,45 ml solución inyectable	32,77	7,50%	4%	31,52
Hibor® 3500 UI 100 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	261,00	7,50%	4%	251,08
Fraxiparina® 2850 UI 50 jeringas precargadas 0,3 ml solución inyectable	60,61	7,50%	4%	58,31
Fraxiparina® 3800 UI 50 jeringas precargadas 0,4 ml solución inyectable	85,89	7,50%	4%	82,63
Fraxiparina 5700 UI 50 jeringas precargadas 0,6 ml solución inyectable	119,10	7,50%	4%	114,57
Costes ambulatorios				
Presentación	PVP_SNS(€)			
Clexane® 40 mg (4000 UI) 2 jeringas precargadas 0,4 ml solución inyectable	11,58			
Clexane® 40 mg (4000 UI) 10 jeringas precargadas 0,4 ml solución inyectable	51,16			
Clexane® 40 mg (4000 UI) 30 jeringas precargadas 0,4 ml solución inyectable	135,24			
Fragmin® 5000 UI 2 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	11,58			
Fragmin® 5000 UI 10 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	46,58			
Fragmin® 5000 UI 25 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	112,79			
Fragmin® 5000 UI 2 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	11,58			
Fragmin® 5000 UI 10 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	46,58			
Fragmin® 5000 UI 25 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	112,79			
Innohep® 4500 UI anti-xa/0,45 ml 2 jeringas precargadas 0,45 ml solución inyectable	10,24			
Innohep® 4500 UI anti-xa/0,45 ml 10 jeringas precargadas 0,45 ml solución inyectable	51,16			
Hibor® 3500 UI 2 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	12,18			
Hibor® 3500 UI 10 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	54,58			
Hibor® 3500 UI 30 jeringas precargadas 0,2 ml solución inyectable	141,36			
Fraxiparina® 3800 UI 2 jeringas precargadas 0,4 ml solución inyectable	6,35			
Fraxiparina® 3800 UI 10 jeringas precargadas 0,4 ml solución inyectable	28,12			
Fraxiparina® 5700 UI 2 jeringas precargadas 0,6 ml solución inyectable	9,26			
Fraxiparina® 5700 UI 10 jeringas precargadas 0,6 ml solución inyectable	40,88			

## Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad (AS) se utilizan para valorar el grado de influencia de las variables con más incertidumbre así como para validar la solidez de los resultados.

En el estudio, se realizó AS univariante aplicando un descuento comercial del 100% en los costes de adquisición intrahospitalarios de cada una de las HBPM. Este análisis se realizó de manera independiente para todos los fármacos del estudio. También se analizó el impacto que podría tener la variación de un  $\pm 15\%$  en el peso de los pacientes y en los días de tratamiento intra y extrahospitalario.

## RESULTADOS

### Revisión sistemática y metaanálisis en red

Después de la revisión por pares realizada por los autores, se identificaron 184 estudios potencialmente relevantes. Se seleccionaron 22 estudios; 20 estudios de 2 brazos y 2 estudios con 3 brazos. La calidad media de los estudios según la escala de Jadad fue de 3,2. En total, 15 estudios obtuvieron una puntuación de 3 puntos o superior (Tabla 2).

La HBPM presente en más estudios fue enoxaparina, seleccionada en 14 estudios. Los estudios no incluidos se debió a dos motivos principalmente; no ser de EC controlados y por la duplicación de resultados entre PUBMED y EMBASE.

Para la realización del metaanálisis en red se seleccionó un modelo de efectos aleatorios porque presentó un menor D.I.C. en comparación con el modelo de efectos fijos (92,61 vs. 96,01). El diagrama de red de estudios y la estrategia de búsqueda se exponen en la figura 1.

La figura 2 representa la OR de la variable tasa total de eventos tromboembólicos de enoxaparina frente a las demás alternativas terapéuticas. Como se puede observar, solo rivaroxaban demostró ser superior a enoxaparina. En base a los resultados obtenidos se realizó un ranking clasificando todos los anticoagulantes. Apixaban fue el fármaco mejor clasificado con una menor tasa de eventos tromboembólicos y en cambio, warfarina fue el fármaco peor clasificado (Figura 3). Se analizó la inconsistencia de la red sin observarse diferencias significativas entre la evidencia procedente de comparaciones directas e indirectas (Figura 2).

Tampoco se encontraron diferencias significativas en las variables tasa total de sangrados y la tasa total de sangrados graves. Si bien es cierto que, dalteparina en este último caso presentó una incertidumbre elevada.

### Minimización de costes

Los resultados del AMC ponen de manifiesto que la mayoría de los costes se producen a nivel ambulatorio y que la nadroparina fue la HBPM más coste efectiva globalmente con un coste de  $130\pm 20\text{€}$  por paciente. En cambio, tinzaparina fue la que presentó un mayor coste  $177\pm 9\text{€}$ , siendo la diferencia entre ambas del 36%. En el medio hospitalario, dalteparina fue la que presentó un coste menor  $14\pm 2\text{€}$  (Tabla 3). Si se tratara a 1.000 pacientes con nadroparina en lugar de enoxaparina, el ahorro alcanzaría los 29.000 euros aproximadamente.

## Análisis de sensibilidad

Aplicar un descuento del 100% en los costes hospitalarios de cada una de las HBPM no modifica los resultados. Tampoco se modificaron los resultados al variar en un 15% los días de tratamiento intra y extrahospitalarios. Nadroparina es la única HBPM que se prescribe según el peso, un descenso del

peso en un 15% produjo una disminución en el coste de nadroparina del 15,4% ( $112\pm 21\text{€}$ ), en cambio un aumento del 15% incrementó solamente un 6,1% ( $139\pm 11\text{€}$ ) el coste de nadroparina (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio fue comparar la eficacia de las distintas HBPM comercializadas en España para posteriormente realizar un AMC. La similitud de la población incluida en los estudios facilitó la realización de las comparaciones al presentar unas características basales suficientemente homogéneas.

Al analizar los resultados obtenidos no se encontraron diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad entre ellas, aunque sí que se pudo observar la superioridad de todas las HBPM frente a placebo. Al comparar las HBPM frente a los NACO, solo se encontraron diferencias significativas a favor de rivaroxaban frente a enoxaparina. Además de las dosis autorizadas en España, en el metaanálisis en red se incluyó enoxaparina 30 mg para aumentar la consistencia de la red.

En el trabajo realizado por Cohen *et al.*<sup>17</sup> se realizó un metaanálisis en red en el que se incluyeron todas las HBPM comercializadas en España excepto nadroparina. Los resultados obtenidos fueron similares a los que se presentan, excepto para apixaban, que obtuvo diferencias significativas frente a todas las HBPM. Hay que tener en cuenta que nuestra revisión no estuvo diseñada para buscar EC realizados con NACO, por lo que los resultados que se obtienen frente a estos hay que tomarlos con precaución.

Los metaanálisis en red incorporan la evidencia procedente de comparaciones directas e indirectas entre las distintas alternativas terapéuticas.

En el caso concreto de las HBPM, los metaanálisis en red son de gran ayuda porque la realización de estudios comparativos se ve limitada por la pequeña magnitud de las diferencias que existen entre las distintas HBPM lo que requeriría la inclusión de un número muy elevado de pacientes. Además una de las principales ventajas de la estimación bayesiana es la posibilidad de clasificar todas las alternativas terapéuticas según el ranking de probabilidades de ser el mejor fármaco, característica que facilita la toma de decisiones<sup>50</sup>.

La diferencia de costes entre las HBPM puede alcanzar el 34%, eso supone que en un área sanitaria donde se puedan llevar a cabo 1.000 intervenciones, el impacto presupuestario podría alcanzar los 46.644€, produciendo la mayor parte del coste a nivel ambulatorio.

En el AS se ha tenido en cuenta una práctica habitual que consiste en aplicar un descuento del 100% a nivel intrahospitalario en medicamentos con fuerte impacto a nivel ambulatorio, nuestro estudio pone de manifiesto la necesidad de incluir ambos niveles asistenciales en la realización de los estudios coste-efectividad. En este sentido, la utilización de los medicamentos en base a criterios coste-efectividad y el desarrollo de planes conjuntos entre atención especializada y atención primaria son esenciales para incrementar la sostenibilidad del sistema, como apunta la monografía referenciada<sup>51</sup>.

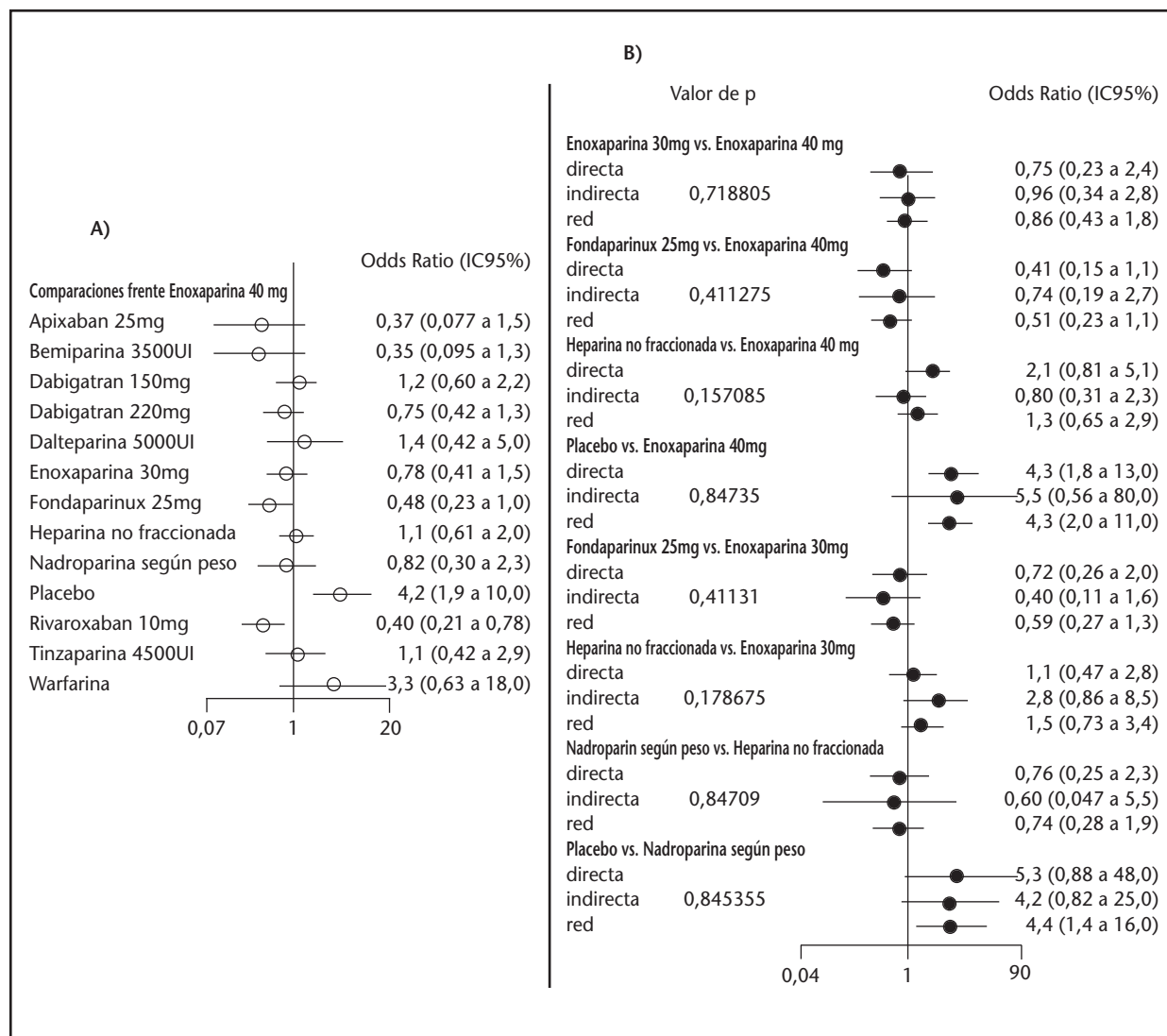
Nadroparina es la única HBPM que en profilaxis se dosifica según el peso<sup>25</sup>. En el caso base de partida, el peso es bastante elevado por lo que no se espera en la práctica clínica se produzcan modificaciones importantes del peso que puedan modificar los resultados como se demuestra en el AS.



**Tabla 2**  
**Estudios incluidos en el metaanálisis en red**

Autor	Título	Puntuación JADAD	Referencia
Bergqvist, 1996	Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement	2	27
Colwell, 1994	Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group	0	28
Eriksson, 2007	Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939) - an oral, direct Factor Xa inhibitor - for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement	0	29
Eriksson, 2008	Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty	5	30
Eriksson, 2006	Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement	3	31
Eriksson, 2005	A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial	5	32
Eriksson, 2011	Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial	5	33
Eriksson, 2007	Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial (RE-NOVATE)	5	34
Eriksson, 1997	A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement	5	35
Hull, 2000	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	5	36
Kakkar, 2000	A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group	2	37
Lassen, 2002	Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison	5	38
Lassen, 2010	Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement	5	39
Levine, 1991	Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin	0	40
Leyvarz, 1991	Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin	2	41
Planes, 1999	Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement-comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin	5	42
Planes, 1996	Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo	5	43
Planes, 1988	Enoxaparin versus standard heparin in the prophylaxis of deep vein thrombosis after total hip replacement: A double-blind randomized trial	3	44
Senaran, 2006	Enoxaparin and heparin comparison of deep vein thrombosis prophylaxis in total hip replacement patients	0	45
Spiro, 1994	Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. Enoxaparin Clinical Trial Group	3	46
Tørholm, 1991	Thromboprophylaxis by low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. A placebo controlled study	3	47
Turpie, 2002	Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: A randomised double-blind trial	5	48
Yoo, 1997	A prospective randomized study on the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of thromboembolism in Korean patients undergoing elective total hip replacement	1	49

**Figura 2**  
**A) Resultados de las comparaciones frente a enoxaparina.**  
**B) Análisis de la inconsistencia**



Consideramos que los hallazgos de nuestro trabajo pueden ser relevantes en la práctica clínica. En un entorno sanitario como el SNS, donde la asignación de recursos a una alternativa terapéutica implica frecuentemente no poderlos utilizar en otra, se hacen necesarias medidas que ayuden a aumentar la eficiencia de los tratamientos. Estudios como el nuestro permiten disminuir las bolsas de ineficiencia del sistema sin necesidad de realizar un gran esfuerzo en la implantación de los programas.

Una limitación general para la selección de cualquier análisis económico es la falta de estudios de comparación directa que midan la eficacia entre todas HBPM comercializadas, lo que hace aumentar la prudencia en los resultados. En nuestro estudio se analizó la consistencia de nuestra red sin encontrar ninguna fuente de inconsistencia relevante que pudiera alterar los resultados globales, otorgando una mayor robustez a los resultados obtenidos.

En nuestro artículo, como en todos los metaanálisis, podrían existir dos posibles sesgos de publicación, el primero

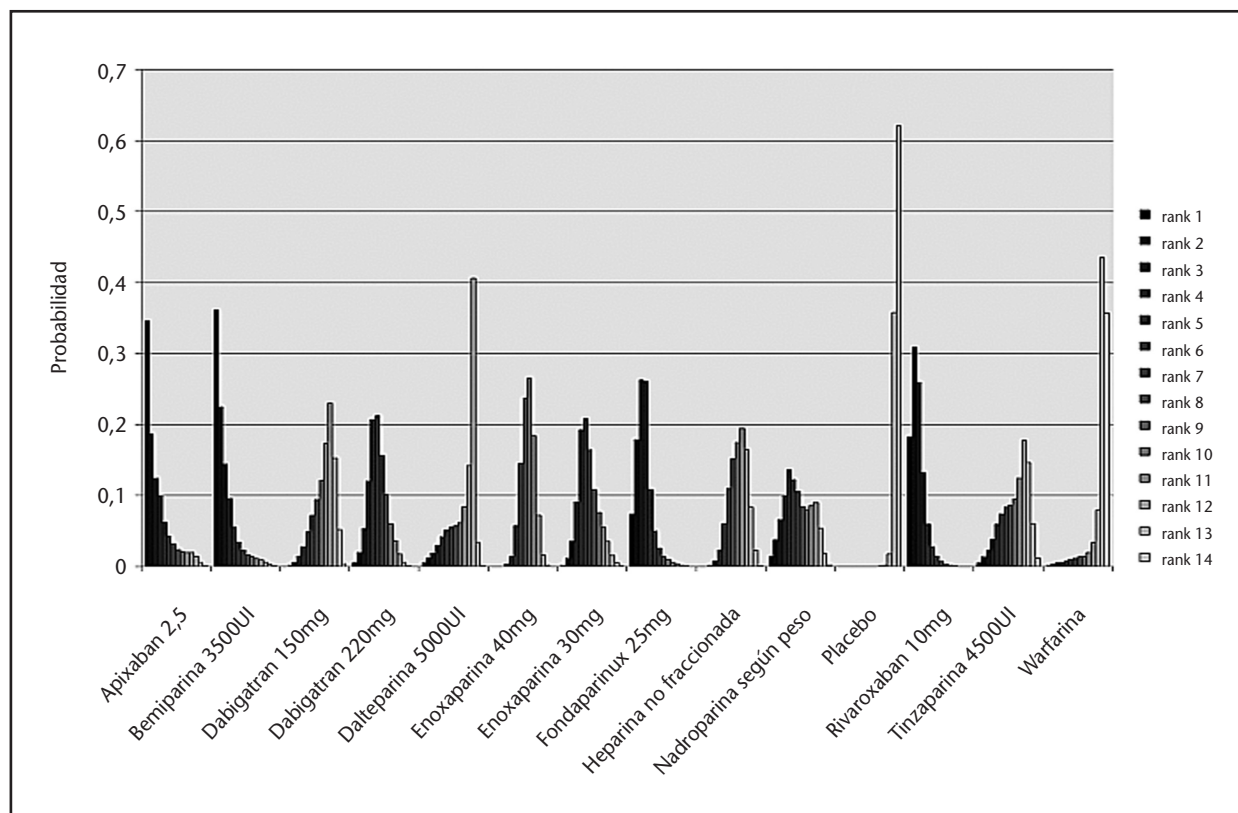
debido al elevado intervalo de tiempo entre la publicación de los distintos artículos incluidos en el metaanálisis y el segundo debido a la mayor tendencia en la publicación de resultados positivos.

Otra limitación de los metaanálisis es la inclusión de ensayos clínicos de calidad subóptima, sin embargo los resultados de nuestro estudio se basan en un 68% de estudios de calidad elevada o media (puntuación de Jadad >3).

En cuanto a la variable principal de eficacia analizada, en nuestro estudio nos hemos centrado en la variable tasa total de eventos tromboembólicos por ser una de las variables más representativas. La falta de homogeneidad entre los estudios ha dificultado la inclusión de más estudios y el análisis de más variables.

Entre las limitaciones de este análisis de minimización de costes se encuentra el carácter teórico inherente a cualquier modelo de evaluación económica que, al suponer una simulación, puede no reproducir las diferentes actuaciones llevadas a cabo en la práctica clínica real.

**Figura 3**  
**Ranking de probabilidades de ser el mejor fármaco o el peor para la variable tasa de eventos tromboembólicos (rank 1= mejor, rank 12= peor)**



**Tabla 3**  
**Minimización de costes**

	Enoxaparina	Dalteparina	Bemiparina	Nadroparina	Tinzaprina
Coste ambulatorio	142,08 ± 6,01	141,64 ± 9,76	149,22 ± 7,86	114,45 ± 17,86	153,42 ± 8,70
Coste intrahospitalario	17,41 ± 2,05	14,41 ± 1,69	18,88 ± 2,22	16,02 ± 2,77	23,70 ± 2,79
Coste total	159,49 ± 7,26	156,04 ± 9,97	168,10 ± 8,22	130,47 ± 19,89	177,12 ± 9,17
<b>Aplicando un 100% de descuento a los costes intrahospitalarios</b>					
Coste total	141,65 ± 6,70	141,95 ± 9,98	148,73 ± 7,61	114,27 ± 17,73	153,44 ± 8,64
<b>Aumentando un 15% los días de tratamiento ambulatorio</b>					
Coste total	161,82 ± 8,00	159,36 ± 10,93	170,42 ± 8,68	132,37 ± 20,46	180,26 ± 10,73
<b>Disminuyendo un 15% los días de tratamiento ambulatorio</b>					
Coste total	158,81 ± 6,73	152,53 ± 8,92	167,65 ± 7,95	127,60 ± 20,08	174,10 ± 8,32
<b>Aumentando un 15% los días de tratamiento hospitalario</b>					
Coste total	160,11 ± 7,16	156,54 ± 10,13	168,77 ± 8,09	131,27 ± 19,81	177,91 ± 9,41
<b>Disminuyendo un 15% los días de tratamiento hospitalario</b>					
Coste total	158,63 ± 7,01	154,00 ± 9,94	167,21 ± 7,96	127,67 ± 20,12	175,63 ± 9,17
<b>Aumentando un 15% el peso de los pacientes</b>					
Coste total	159,27 ± 7,01	155,63 ± 9,96	167,91 ± 8,01	138,56 ± 11,46	176,53 ± 8,96
<b>Disminuyendo un 15% el peso de los pacientes</b>					
Coste total	4	156,08 ± 10,42	168,07 ± 8,04	111,98 ± 21,27	176,89 ± 9,47



Por último, este estudio es un análisis parcial, ya que no considera otros posibles costes asociados, ni parámetros de calidad de vida o aspectos relacionados con las preferencias del paciente en cuanto a la administración de los medicamentos.

En cualquier caso, y a pesar de las limitaciones comentadas, los resultados obtenidos derivan de la adopción de asunciones conservadoras y el análisis de sensibilidad confirma la robustez del modelo.

## CONCLUSIÓN

Ninguna heparina demostró ser superior a otra. Los metaanálisis en red proporcionan información valiosa para la determinación de los equivalentes terapéuticos. El coste de tratamiento con las distintas HBPM comercializadas puede variar hasta en un 30% dependiendo de la heparina seleccionada.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *The Journal of bone and joint surgery American*. volume 2007;89:780-5.
- Januel J-M, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA*. 2012;307:294-303.
- Baser O. Prevalence and economic burden of venous thromboembolism after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty. *The American journal of managed care*. 2011;17:S6-8.
- Gabriel Botella F. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. *Anales de Medicina Interna*; 2003: SciELO España; 2003. p. 05-10.
- Igualdad MdsSse. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>.
- Castellet E, Peidro L, Otero R. Consenso SECOT sobre tromboembolismo en la cirugía protesica de rodilla y cadera. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2013;57(2):150-9.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl): e278S-e325S.
- Lopez Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, Garcia-Altes A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154-70.
- Catalá-López F, Tobías A, Roqué M. Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Atención Primaria*. 2014; 46(10):573-81.
- 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? *Controlled clinical trials*. 1996;17:1-12.
- Van Valkenhoef G, Kuiper J. GeMTC network meta-analysis. R package version 01-3; 2013.
- Plummer M. JAGS: A program for analysis of Bayesian graphical models using Gibbs sampling: Technische Universität Wien, 2003.

- Brooks SP, Gelman A. General methods for monitoring convergence of iterative simulations. *Journal of computational and graphical statistics*. 1998;7:434-55.
- Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre Del Rey EJ, Ventayol Bosch P. [Indirect comparisons]. *Farm Hosp*. 2012;36(4):173-5.
- Catalá-López F, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y metaanálisis en red con comparaciones indirectas. *Medicina Clínica*. 2013;140:182-87.
- Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2010;29:932-44.
- Cohen A, Drost P, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Rublee D, et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18:611-27.
- Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A, Health R. Prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery : indirect comparison of three new oral anticoagulants. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2011;9:1868-70.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.
- Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014;17(2):157-73.
- Abad JL, Gomez-Outes A, Martinez-Gonzalez J, Rocha E. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemiparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2007;127(8):665-70.
- Ministerio de Sanidad Servicio Sociales e Igualdad. Ficha técnica Innohep. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015.
- Ministerio de Sanidad Servicio Sociales e Igualdad. Ficha técnica Hibor. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014:1-5.
- Ministerio de Sanidad Servicio Sociales e Igualdad. Ficha técnica Fragmin. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014: 1-5.
- Ministerio de Sanidad Servicio Sociales e Igualdad. Ficha técnica Fraxiparina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014:1-5.
- Ministerio de Sanidad Servicio Sociales e Igualdad. Ficha técnica Clexane. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015.
- 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(10):696-700.
- Colwell CW. Use of Enoxaparin, and Unfractionated Deep a Low-Molecular-Weight Heparin after Hip for the Prevention Elective. 1994;76.
- Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939) - an oral, direct Factor Xa inhibitor - for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thrombosis Research*. 2007;120(5):685-93.

30. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765-75.
31. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2006;4:121-8.
32. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosensch N, Bravo M-L, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2005;3:103-11.
33. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II\*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost*. 2011;105(4): 721-9.
34. Eriksson BI, Dahl OE, Rosensch N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9591):949-56.
35. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, Mouret P, Rosensch N, Bosch P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1329-35.
36. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, 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. *Archives of internal medicine*. 2000;160(14):2208-15.
37. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of postoperative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost*. 2000; 83(4):523-9.
38. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9319):1715-20.
39. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2487-98.
40. Levine MN. Prevention of Deep Vein Thrombosis after Elective Hip Surgery. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114:545.
41. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, Büller 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 (Clinical research ed)*. 1991;303: 543-8.
42. Planes A, Samama MM, Lensing AW, Buller HR, Barre J, Vochelle N, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement--comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost*. 1999;81(1):22-5.
43. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9022):224-8.
44. Planes A, Vochelle N, Mazas F, Mansat C, Zucman G, Landais A, et al. Enoxaparin versus standard heparin in the prophylaxis of deep vein thrombosis after total hip replacement: A double-blind randomized trial. *Revue de Medecine Interne*. 1988;9(3):327-33.
45. Senaran H, Acaroglu E, Ozdemir HM, Atila B. Enoxaparin and heparin comparison of deep vein thrombosis prophylaxis in total hip replacement patients. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2006;126(1):1-5.
46. Spiro TE, Johnson GJ, Christie MJ, Lyons RM, MacFarlane DE, Blasier RB, et al. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. Enoxaparin Clinical Trial Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(2):81-9.
47. Tørholm C, Broeng L, Jørgensen PS, Bjerregaard P, Josephsen L, Jørgensen PK, et al. Thromboprophylaxis by low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. A placebo controlled study. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1991;73:434-8.
48. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9319):1721-6.
49. Yoo MC, Kang CS, Kim YH, Kim SK. A prospective randomized study on the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of thromboembolism in Korean patients undergoing elective total hip replacement. *International orthopaedics*. 1997;21(6):399-402.
50. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011;14(4):417-28.
51. Bermejo DT, María D, Cañadas L, Llano-señarís JE, March JC, Llano-señarís DEL, et al. Temas candentes de la farmacia hospitalaria. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* 2015.