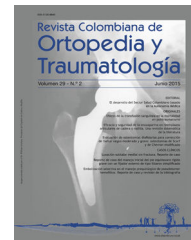




Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología

www.elsevier.es/rccot



ORIGINAL

Análisis costo-efectividad de Apixaban versus Enoxaparina en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla en Colombia



Jaime E. Ordóñez^{a,*} y Arlex U. Palacios^b

^a Profesor Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia

^b Centro para la Evaluación de Tecnologías de la Salud (CETES)

Recibido el 5 de diciembre de 2013; aceptado el 9 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 13 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Tromboembolia venosa;
Apixabán;
Artroplastia;
Reemplazo de cadera;
Reemplazo de rodilla;
Análisis de rentabilidad económica

Resumen

Introducción: El artículo trata de estimar la rentabilidad del apixabán frente a la enoxaparina para prevenir la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes intervenidos de reemplazo total de cadera (THR) o reemplazo total de rodilla (TKR) en Colombia.

Materiales y métodos: Nuestro modelo incluyó un árbol de decisiones para los resultados a corto plazo y un modelo de Markov para los resultados a largo plazo. Los parámetros y costos epidemiológicos se tomaron de una compañía de seguros de salud colombiana. La dosis de la medicina fue de 2,5 mg de apixabán por vía oral dos veces al día o 40 mg de enoxaparina por vía subcutánea una vez al día. La eficacia clínica y la seguridad de los medicamentos se obtuvieron de los ensayos ADVANCE-1, ADVANCE-2 y ADVANCE-3. Los resultados de la evaluación económica y años de vida ganados (LYG, *life years gained*) se midieron en años de vida ajustados por calidad (QALY, *quality-adjusted life years*). El horizonte temporal era el tiempo de vida; la tasa de descuento para los costos y los resultados de salud fue del 3,5%. Se realizó un análisis de sensibilidad univariante y probabilístico para los parámetros epidemiológicos, la eficacia de las intervenciones y los costos.

Resultados: Con el apixabán hubo 79 episodios de TEV, 69 episodios hemorrágicos y 3,5 muertes. Los costos totales descontados fueron 282,50 \$ norteamericanos; los LYG descontados, 4,56, y los QALY descontados, 3,67. Con enoxaparina se producirían 134 episodios de TEV, 81 episodios hemorrágicos y 6,0 muertes. Los costos totales descontados fueron 394,89 \$ norteamericanos; los LYG descontados, 4,55, y los QALY descontados, 3,66. El impacto en la relación de rentabilidad incremental (ICER) muestra que el apixabán es una estrategia dominante sobre la enoxaparina. Las curvas de aceptabilidad muestran que, ante cualquier voluntad de pago, el apixabán tiene el 100% de posibilidades de ser elegido.

* Autor para correspondencia. Dirección: Carrera 25A N° 1A sur – 45, piso 5, Torre Médica El Tesoro, Medellín, Colombia.
Correo electrónico: jordonez@une.net.co (J.E. Ordóñez).

KEYWORDS

Venous thromboembolism;
Apixaban;
Hip replacement arthroplasty;
Knee replacement arthroplasty;
Cost-benefit analysis

Conclusión: El apixabán es una estrategia tromboprolifáctica ahorradora en pacientes sometidos a THR o TKR en Colombia ya que evita más episodios de TEV, sangrado y muerte por todas las causas y genera más LYG y QALY, y sus costes descontados son menores.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología.

Cost-effectiveness analysis of Apixaban versus Enoxaparin in patients undergoing total hip or knee replacement in Colombia

Abstract

Aim: To estimate the cost-effectiveness of apixaban versus enoxaparin to prevent venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing total hip replacement (THR) or total knee replacement (TKR) in Colombia.

Materials & methods: Our model included a decision tree for short-term outcomes and a Markov model for long-term outcomes. Epidemiological parameters and costs were taken from a Colombian health insurance company. Medicine dose were 2.5 mg of apixaban orally twice daily or 40 mg of enoxaparin subcutaneously once daily. Clinical efficacy and safety of medicines were taken from ADVANCE-1, ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. Results of economic evaluation and Life Years Gained (LYG) were measured in QALYs. Time horizon was lifetime; discount rate for costs and health outcomes was 3.5%. A univariate and probabilistic sensitivity analysis was performed for the epidemiological parameters, effectiveness of interventions and costs

Results: With apixaban, there would be 79 VTE events, 69 bleeding episodes, and 3.5 deaths. Total costs discounted were USD \$ 282.50, LYG discounted were 4.56, and QALYs discounted were 3.67. With enoxaparin, there would be 134 TEV events, 81 bleeding episodes, and 6.0 deaths; total costs discounted were USD \$ 394.89, LYG discounted were 4.55, and QALYs discounted were 3.66. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) shows that apixaban is a dominant strategy over enoxaparin. Acceptability curves show that on any willingness to pay, apixaban has a 100% chance of being chosen.

Discussion: Apixaban is a cost-saving thromboprophylaxis strategy in patients undergoing THR or TKR in Colombia, as it prevents more VTE events, bleeding, and all-cause death, generating more LYG and QALYs, and its discounted costs are lower.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología.

Introducción

La tromboembolia venosa (TEV), incluyendo la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), tiene una tasa de mortalidad hospitalaria del 14,8% en Colombia¹. La incidencia de TEV postoperatoria en pacientes intervenidos de reemplazo total de cadera (THR) puede ser de hasta el 57% y la EP mortal oscila entre el 2,5 y el 7,5%; De la misma manera, en los pacientes intervenidos de reemplazo total de rodilla (TKR), la incidencia de TEV oscila entre el 41 y el 85%, y la incidencia de EP oscila entre el 0,1 y el 1,7%². La terapia anticoagulante puede reducir sustancialmente estas complicaciones³⁻⁵.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), la enoxaparina en particular, son tratamientos de elección tromboprolifáctica en pacientes con THR o TKR, pero tienen algunas desventajas. Las HBPM tienen que ser administradas por vía subcutánea; por tanto, a veces tienen que detenerse después del alta. Además, su eficiencia solo se ha observado si los pacientes o sus cuidadores aprenden a inyectarse en

forma ambulatoria⁶⁻⁸. Además, no es posible observar sus efectos en la cabecera del paciente y existe el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina⁹.

Apixabán es un medicamento recientemente aprobado para la administración oral que inhibe directamente el sitio activo en el factor Xa sin cofactor de antitrombina, lo que diferencia su mecanismo de acción y la administración de inhibidores indirectos de Xa, como la enoxaparina¹⁰. Se han realizado varios ensayos controlados aleatorios (ECA) que comparan la seguridad y la eficacia del apixabán con las de la enoxaparina¹¹⁻¹⁴ y sus resultados muestran que el apixabán ha sido una estrategia eficaz y segura para la tromboprolifaxis en pacientes con THR o TKR. Sobre la base de estos resultados clínicos positivos, el siguiente paso es identificar los resultados económicos del apixabán en pacientes con THR o TKR.

Nuestro objetivo es estimar la eficiencia del apixabán (2,5 mg dos veces al día) frente a la de la enoxaparina (40 mg una vez al día) en pacientes con THR o TKR en Colombia.

Materiales y métodos

Población

Este modelo incluyó a pacientes con THR o TKR unilateral o bilateral (tabla 1) si ambas artroplastias se realizaban el mismo día. Los criterios de exclusión de ECA fueron hemorragia activa, contraindicación a la profilaxis anticoagulante y necesidad de continuar el tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

Los pacientes eran aptos para ECA si planeaban una TKR unilateral electiva unilateral o una TKR bilateral, si ambas cirugías se realizaban el mismo día. Se excluyó a los pacientes que tenían una hemorragia activa o una contraindicación para la profilaxis anticoagulante, o si eran necesarias la anticoagulación o las terapias antiplaquetarias.

Modelo

Adaptamos a Colombia un modelo económico desarrollado por United BioSource Corporation para la alianza Pfizer/Bristol Myers-Squibb. El modelo incluye un árbol de decisión y un modelo de Markov. Estas técnicas se usan con frecuencia para evaluar la rentabilidad de la tromboprofilaxis anticoagulante en pacientes con THR o TKR.

El árbol de decisiones consideró episodios discretos (p. ej., tratamientos A frente a B, distribución de episodios de TEV, etc.) a corto plazo, facilitó el modelado de las fases profiláctica y posprofiláctica durante los primeros 90 días después de la cirugía (fig. 1), que es el tiempo empleado en los ECA para evaluar la profilaxis en pacientes sometidos a THR o TKR programados. Aunque se necesitan 90 días para determinar cuándo ocurrieron episodios de TEV durante la hospitalización y después del alta, fue posible identificarlos fuera de la estructura del árbol de decisión.

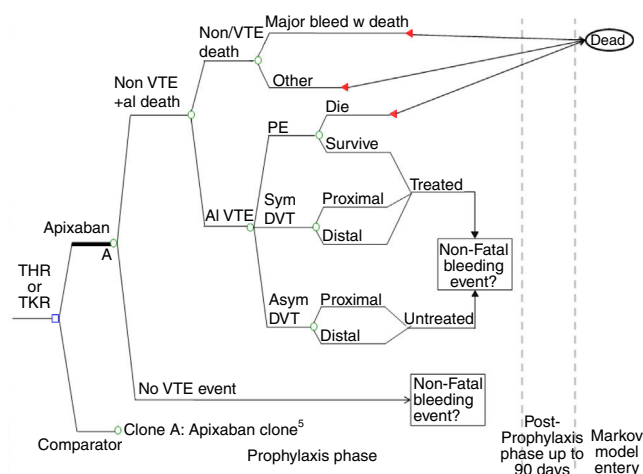


Figura 1 Árbol de decisión del apixabán en pacientes sometidos a THR y TKR: fase de corta duración (90 días) para evaluar la eficacia de la medicación y sus resultados (TEV y muerte).

El árbol de decisiones no considera los episodios que ocurren a largo plazo. Por tanto, los episodios ocurridos durante la vida fueron modelados por un modelo de Markov (fig. 2). Este tipo de modelo ofrece la capacidad de simular episodios como TEV recurrente y síndrome posttrombótico (PTS) que suelen suceder a largo plazo en pacientes con TEV. Todos los episodios a largo plazo, incluso la mortalidad, se basan en el perfil de los resultados a corto plazo porque son probabilidades dependientes.

La estructura del modelo se dividió en tres fases: profilaxis, posprofilaxis y largo plazo. Las fases de profilaxis y posprofilaxis (fases de corto plazo), en las cuales se producen episodios agudos hasta 90 días después de la cirugía, incluyen TEV, mortalidad por todas las causas y episodios

Tabla 1 Parámetros epidemiológicos: pacientes con THR o TKR en Colombia. Apixabán frente a enoxaparina para proporcionar profilaxis para TEV y muerte: análisis de eficiencia

Variable	Valor	Referencias
Edad (promedio) (años)	THR hombres = 62 THR mujeres = 62 TKR hombres = 65 TKR mujeres = 67	Empresa promotora de salud colombiana
Hombres (%)	THR = 41% TKR = 24%	Empresa promotora de salud colombiana
Supervivencia general	Tablas de vida para Colombia; edad 40+ años	[15]
Tratamiento días (THR)	Hospitalario = 5 días Ambulatorio = 30 días	[12-14]
Tratamiento días (TKR)	Hospitalario = 5 días Ambulatorio = 7 días	[12-14]
Tiempo de episodios mortales en la fase de profilaxis (días)	Muerte por otras causas (THR): 35 Muerte por otras causas (TKR): 12 EP mortal (THR): 35 EP mortal (TKR): 12	[12-14]
Tiempo de episodios mortales en la fase de posprofilaxis (días)	PE Fatal (TKR): 63 PE Fatal (TKR): 52 Sangrado intenso (THR): 52 Sangrado intenso (THR): 14	[12-14]

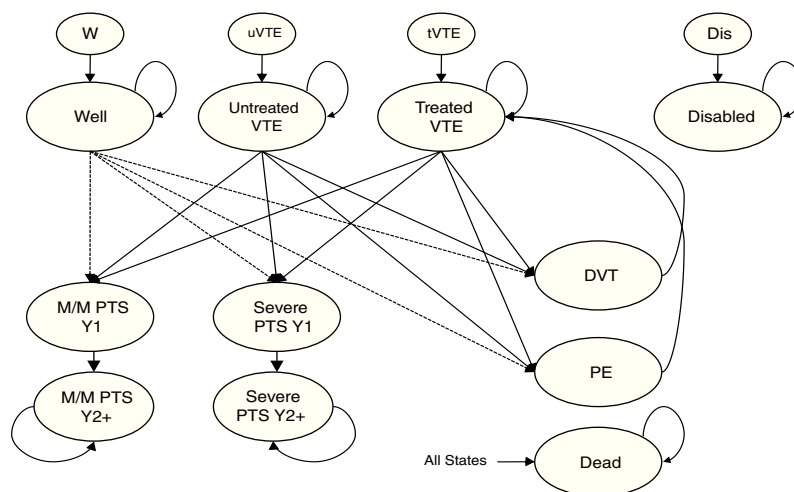


Figura 2 Modelo de Markov del apixabán en pacientes con THR y TKR: fase de largo plazo para evaluar los resultados de medicación (TEV, PTS, TVP, EP y muerte).

hemorrágicos. Los episodios no mortales de TEV identificados en el modelo fueron EP sintomática y TVP asintomática. Esta última representa una enfermedad subyacente no diagnosticada en la práctica clínica. Los episodios mortales de TEV fueron identificados como mortalidad por todas las causas. Los episodios hemorrágicos a corto plazo se excluyeron mutuamente: hemorragia intracraneal (HIC), hemorragia mayor, sangrado clínico de menor importancia (NMCR) y sangrado menor solo se consideraron una vez.

La fase a largo plazo incluyó los siguientes estados: bueno: no hay episodios en la fase de corto plazo; TEV no tratada: los pacientes identificados como TVP asintomática no se convirtieron en TVP sintomática en la fase de corto plazo; TEV tratada: pacientes que sufrieron una EP no mortal o TVP sintomática durante corto plazo; discapacitados: pacientes que sufrieron una incapacidad de HIC a corto plazo; PTS leve-moderada: pacientes que ingresaron a una fase de largo plazo con TEV tratada o no tratada que posteriormente sufrían una PTS de leve a moderada. Este estado se divide en dos (años 1 y 2+) para contabilizar correctamente los costes más altos en el año 1. PTS grave: pacientes que ingresaron a una fase de largo plazo con TEV tratada o no tratada que posteriormente sufren de PTS grave. Este estado se divide en dos (años 1 y 2+) para contabilizar correctamente los costes más altos en el año 1; TEV: pacientes que sufren una TEV durante la fase de largo plazo. Este episodio puede repetirse en pacientes que comienzan esta fase con TEV tratada o puede ser un nuevo episodio en pacientes que provienen de estados de TEV bien o no tratados; EP: pacientes que sufren EP durante la fase de largo plazo. Este episodio puede repetirse en pacientes que comienzan esta fase con TEV tratada o puede ser un nuevo episodio en pacientes que provienen de estados de TEV bien o no tratados; muerto: todos los pacientes que mueren por cualquier causa durante las fases de corto y largo plazo. Este estado se puede alcanzar desde cualquiera de los estados anteriores.

Los criterios de valoración, como la TEV, la mortalidad por todas las causas y el sangrado de toda causa no son mutuamente excluyentes. Esto significa que los pacientes tienen riesgos simultáneos ante cualquier tipo de episodio

durante la tromboprolifaxis. En los pacientes que tienen un episodio de TEV, es necesario evaluar el riesgo de episodios de sangrado posterior al ajuste de la estructura del árbol de decisión.

Parámetros epidemiológicos

El modelo fue adaptado con datos nacionales de mortalidad de la población general de Colombia¹⁵, así como características demográficas como la edad y el sexo de la población con THR o TKR, tomadas de una compañía de seguros de salud colombiana con presencia nacional y con más de 1,8 millones de miembros (v. [tabla 1](#)). El modelo considera una población hipotética de 1.000 pacientes.

Eficacia clínica y seguridad

Durante 90 días después de la cirugía, los episodios agudos, como TEV, sangrado y muerte, se atribuyen a tratamiento de anticoagulación. Por tanto, en el modelo se determinan las tasas de incidencia de los criterios de valoración primaria de la eficacia clínica (todos los episodios de TEV y la mortalidad por todas las causas) y los criterios de valoración primarios de seguridad (hemorragia de todas las causas) en los resultados de los ensayos ADVANCE-1, ADVANCE-2 Y ADVANCE-3 ([tablas 2 y 3](#)).

Años de vida ajustados por calidad (QALY)

Los QALY se calcularon en modelos de corto y largo plazo con una utilidad para episodios específicos, los cuales se aplicaron a servicios básicos en población. Cada episodio se asoció con una disminución de la utilidad, aplicada durante un período específico. Las utilidades generales de la población fueron obtenidas por Kind *et al.*¹⁶ y se establecen 0,78 (alfa = 0,56; beta = 0,158) en pacientes después de la cirugía, de acuerdo con el concepto de escala para la utilidad de 0 a 1, donde 1 es la salud completa y 0 es la muerte.

Tabla 2 Resultados de eficacia clínica en ECA sobre el apixabán frente a la enoxaparina en pacientes con THR o TKR programado

THR	Tamaño de la muestra en pacientes con apixabán	Tamaño de la muestra en pacientes con enoxaparina	Resultados en pacientes con apixabán	Resultados en pacientes con enoxaparina
ADVANCE-2 ¹³	976	997	145 casos con variable principal	243 casos con variable principal
ADVANCE-3 ¹⁴	1.949	1.917	27 casos con variable principal	74 casos con variable principal

*Criterio de valoración primario: TEV (TVP sintomática o asintomática), EP y muerte.

Tabla 3 Resultados de la hemorragia en ECA sobre el apixabán frente a la enoxaparina en pacientes con THR y TKR programados

TKR	Tamaño de la muestra en pacientes con apixabán	Tamaño de la muestra en pacientes con enoxaparina	Resultados en pacientes con apixabán	Resultados en pacientes con enoxaparina
ADVANCE-2 ¹³	1.501	1.508	104 pacientes con todas las causas de sangrado	126 pacientes con todas las causas de sangrado
ADVANCE-3 ¹⁴	2.673	2.659	313 pacientes con todas las causas de sangrado	334 pacientes con todas las causas de sangrado

*Sangrado: inhabilitación de HIC, otras hemorragias importantes, discapacidad por hemorragia intracranial, otros sangrados mayores, sangrados sin mayor relevancia clínica y sangrados menores.

Años de vida ganados (LYG)

Los LYG se calcularon en ambos modelos (fases de corto y largo plazo) y se ajustaron por edad y sexo del paciente. El cálculo se basó en tablas nacionales de mortalidad.

Parámetros económicos

Se incluyeron los costes directos asociados con el tratamiento y su administración. Se asumió un tipo de cambio de 1.800 COP por 1 \$ norteamericano, ya que era el tipo de cambio promedio durante el primer semestre de 2012. Los costes médicos asociados con el tratamiento se asumieron como el valor pagado por cada caso evitado. Los costes unitarios de cada recurso consumido en las distintas condiciones analizadas se tomaron de las tasas nacionales¹⁷. Estas son la referencia oficial en los contratos entre compañías de seguros y hospitales en Colombia. Estos aranceles se actualizan anualmente por el salario mínimo legal establecido al inicio de cada año y son un buen reflejo de los costes reales de la atención médica en Colombia. La tasa de descuento para los resultados de salud y los costos fue del 3,5% por año.

El horizonte temporal era la vida útil de los costes y el impacto a largo plazo de los episodios de TEV. Se supone que la profilaxis está contenida en el período de profilaxis (12 días en TKR y 35 días en THR), y todos los episodios relacionados con la profilaxis durante el período quirúrgico se evaluaron en el modelo a corto plazo. Esto se hizo porque los resultados durante este período pueden tener un impacto sobre los riesgos y costes a largo plazo. Por ejemplo, los pacientes con TVP a corto plazo corren mayor riesgo de desarrollar una TEV recurrente y una PTS a largo plazo. No se asumieron diferencias de posibles episodios futuros

entre los tratamientos más allá del período de corto plazo (90 días).

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico y univariante para los parámetros epidemiológicos, la eficacia del tratamiento y los costes del modelo. Los parámetros fueron identificados de acuerdo con variables con el mayor nivel de incertidumbre. Se realizó una simulación de Montecarlo con 1.000 repeticiones para el análisis de sensibilidad probabilística con el fin de evaluar cada valor tanto de lo esperado en la distribución de los costes como de las probabilidades de ocurrencia de enfermedades para cada estrategia.

Los resultados de simulación de Montecarlo permitieron observar la robustez del modelo y construir curvas de aceptabilidad para ambas tecnologías. Además del análisis de sensibilidad probabilística, se realizó un análisis de sensibilidad univariante con valores mínimos y máximos por ensayar, con el fin de observar el ICER de cada tratamiento.

Resultados

Eficacia y seguridad

El apixabán mostró mayor eficacia que la enoxaparina en prevenir episodios de TEV, hemorragias y muertes en este análisis (tabla 4).

Costes

Los costes en la terapia oral de apixabán son inferiores a los de la enoxaparina subcutánea, ya que hay menos episodios tromboembólicos y complicaciones en los pacientes que

Tabla 4 Frecuencia de episodios a corto y largo plazo: una cohorte hipotética de 1.000 pacientes colombianos con THR o TKR programado

Episodios (por 1.000 pacientes)		
	Apixabán	Enoxaparina
Corto plazo		
TEV total	79	134
TEV sintomática	3,9	6,6
TVP asintomática	72,8	123,2
Embolia pulmonar	2,2	3,8
Sangrados totales		
HIC	0,0	0,0
Mayor	5,2	6,1
NMCR	23,5	27,6
Menor	40,1	47,2
Muerte (TEV o sangrado)	3,5	6,0
Markov a largo plazo (bibliografía)		
TEV repetido	24,2	41,0
PTS	22,1	37,3

Tabla 5 Costes incrementales por paciente a corto y largo plazo de los resultados clínicos en pacientes con THR o TKR y que han recibido tromboprolifaxis, Colombia, 2012

Costes (por paciente)		
	Apixabán (US\$)	Enoxaparina (US\$)
Corto plazo		
Episodio	27,39	46,39
Sangrado	137,82	161,84
Medicinas	74,06	113,50
Largo plazo		
Episodio de TEV	18,59	31,46
PTS	27,54	46,60
Costes consolidados (no descontados)	285,40	399,80
Costes consolidados (descontados)	282,50	394,89

toman apixabán. Los costes de medicamentos por paciente son de 74,06 \$ norteamericanos para apixabán y de 113,50 \$ norteamericanos para enoxaparina (tabla 5).

Rentabilidad del apixabán frente a la enoxaparina para la tromboprolifaxis

El apixabán es una estrategia de ahorro de costes frente a la enoxaparina para TEV sintomática, TVP asintomática, EP y episodios hemorrágicos. De la misma manera, con el apixabán hubo 6,0 muertes frente a 3,5 muertes con enoxaparina, lo que provocó un mayor número de LYG con apixabán. El apixabán es una estrategia dominante en la enoxaparina para la tromboprolifaxis en pacientes con THR o TKR en Colombia, ya que tiene mayor efectividad en términos de LYG y QALY (tabla 6) y menores costes deducidos (tabla 5).

Tabla 6 Resultados de la salud a corto y largo plazo expresados por LYG y QALY en pacientes con THR o TKR, y que han recibido tromboprolifaxis, Colombia, 2012

Resultados en salud (por paciente)		
	Apixabán	Enoxaparina
Corto plazo		
QALY	0,19787	0,19735
Años de vida	0,24548	0,24485
Largo plazo		
QALY		
No descontados	3,84385	3,83206
Descontados	3,47492	3,46428
Años de vida		
No descontados	4,77745	4,76584
Descontados	4,31879	4,30829
Total		
QALY		
No descontados	4,04172	4,02941
Descontados	3,67279	3,66162
Años de vida		
No descontados	5,02293	5,01070
Descontados	4,56427	4,55315

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad probabilística mostró la robustez del modelo y todas las simulaciones se localizaron en el cuadrante SE en relación con la enoxaparina, lo que indica la dominancia del apixabán porque es más efectivo en términos de QALY y tiene costes más bajos que la estrategia de la enoxaparina.

Curvas de aceptabilidad

Las curvas de aceptabilidad muestran que el apixabán es la estrategia elegida con cualquier disposición por pagar y esto se explica por su dominio sobre la enoxaparina como una estrategia de prevención de episodios tromboembólicos en pacientes con THR o TKR en Colombia (fig. 3).

Discusión

Este análisis de rentabilidad ha identificado resultados clínicos, económicos y de calidad de vida del apixabán y de la enoxaparina en pacientes con THR o TKR en Colombia. No se consideró medicación de tromboprolifaxis porque ningún ensayo clínico la consideró como una estrategia.

El apixabán mostró más ventajas que la enoxaparina tanto en términos de eficacia (TEV, EP y muertes evitadas) como de seguridad (episodios hemorrágicos) de los medicamentos. El apixabán es una estrategia dominante sobre la enoxaparina porque evita más casos de TEV, PTS, sangrado y muerte, y se consumen menos recursos.

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia ha aprobado recientemente el apixabán en Colombia para prevenir episodios de TEV en pacientes con THR o TKR programados. La TEV ha sido identificada

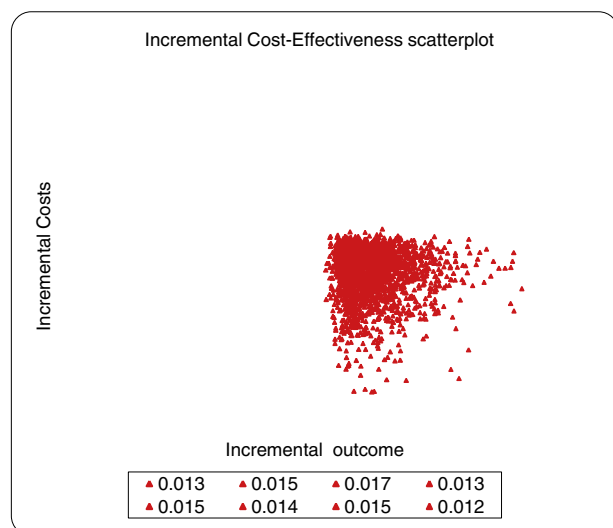


Figura 3 Diagrama de dispersión de QALY frente a los costes incrementales del apixabán frente a la enoxaparina con pacientes con THR o TKR, Colombia, 2012.

como una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con fractura de cadera^{18,19}, y se han realizado varios ensayos clínicos para evaluar algunas estrategias para prevenirla, como la aspirina, antiplaquetarios, warfarina, HBPM, heparina no fraccionada, dextrano y dispositivos neumáticos de compresión en patas. El apixabán es un nuevo tratamiento efectivo y seguro. Además, genera menos costes, tanto por el valor diario de dosis de medicación como por el menor número de episodios de TEV y sangrado frente a la enoxaparina.

Se observa una mayor eficacia de apixabán frente a la enoxaparina no solo en los ECA utilizados en este análisis de rentabilidad, sino en un metaanálisis reciente de ECA que mostró un $RR = 0,63$ (IC del 95%: 0,41-0,95). Esto significa que la eficacia clínica del apixabán es el 59,6% más alta que la de la enoxaparina para prevenir episodios de TEV. De la misma manera, evaluamos la seguridad de ambos medicamentos para prevenir el sangrado y encontramos un $RR = 0,87$ (IC del 95%: 0,77-0,99), por lo que el apixabán es el 15,5% más seguro que la enoxaparina. Los resultados de ese metaanálisis son claros para demostrar la superioridad del apixabán frente a la enoxaparina en términos de eficacia y seguridad²⁰.

Los resultados de este estudio son coherentes con otros análisis de rentabilidad publicados recientemente²¹, así como con un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) en Reino Unido, donde se recomienda apixabán como una opción para prevenir la TEV en pacientes con THR o TKR²².

Los resultados de ADVANCE-2 y ADVANCE-3 mostraron mayor eficacia del apixabán sobre la enoxaparina, y ADVANCE-1 demostró que el apixabán era más seguro que la enoxaparina (30 mg subcutáneos cada 12 horas) en pacientes sometidos a TKR. Ninguno de estos ECA de fase III, así como la fase II RCT APROPOS hubo inferioridad en las variables clínicas de apixabán frente a enoxaparina. Además, aún no se han publicado estudios económicos que indiquen diferentes resultados informados en este análisis de rentabilidad.

La administración oral es una ventaja adicional del apixabán porque se evita el uso de jeringas y su procedimiento de aplicación. Aunque esta característica no se evaluó en los ECA en los cuales se basó este estudio, los fármacos orales generalmente tienen mayor aceptación que la administración parenteral tanto por parte del público en general como por la de los trabajadores de la salud.

Basado en la eficacia, la seguridad y los costes descontados de apixabán frente a enoxaparina, podemos afirmar que el apixabán es una estrategia dominante sobre la enoxaparina para la tromboprofilaxis en pacientes adultos sometidos a THR o TKR programados.

La principal fuerza de esta evaluación económica es su adaptación con información local para establecer sus parámetros epidemiológicos. Del mismo modo, el análisis de costes de atención para episodios de TEV fue desarrollado específicamente para nuestro país y validado con información local para un seguro de salud colombiano.

La debilidad principal de este estudio es que cada hospital tiene sus propias pautas clínicas y puede afectar a una estimación exacta del coste de la atención de episodios adversos (p. ej., TEV y sangrado) porque las propiedades utilizadas en la atención al paciente pueden variar entre los hospitales. Para manejar esta situación, validamos el cálculo de costes con un grupo de especialistas médicos. De la misma manera, este estudio no consideró los costes indirectos de la discapacidad en pacientes con HIC y, aunque asumimos que estos costes son los mismos para ambas estrategias tromboprolácticas, se presume que una mayor tasa de TEV en pacientes que reciben enoxaparina puede afectar a sus costes indirectos.

Apixabán es una estrategia tromboproláctica de bajo coste frente a la enoxaparina en pacientes con THR o TKR en Colombia ya que el apixabán evita más episodios de TEV, sangrado y muerte por todas las causas, genera más LYG y QALY, y los costes descontados son más bajos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Contribución de los autores

JEO desarrolló una revisión sistemática y buscó información epidemiológica y costes locales. AUP validó el modelo con eficiencias clínicas. Ambos autores son responsables del manuscrito y están de acuerdo con él.

Conflicto de intereses

Esta investigación fue realizada por CETES y fue financiada por una alianza entre Pfizer y Bristol Myers-Squibb. Los investigadores declaran nuestra independencia de los patrocinadores y somos totalmente responsables de los métodos, conceptos y resultados presentados en esta investigación.

Agradecimientos

A Sura EPS, compañía de seguros de salud colombiana, que proporcionaron datos epidemiológicos locales y los costes de los pacientes que recibieron THR o TKR electivos.

Bibliografía

1. Dennis RJ, Rojas MX, Molina A, Roa J, Granados M, Londoño A, et al. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar: resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPCO). *Acta Med Colomb.* 2008;33:111–6.
2. Motte S, Samama CM, Guay J, Barré J, Borg JY, Rosencher N. Prevention of postoperative venous thromboembolism. Risk assessment and methods of prophylaxis. *Can J Anaesth.* 2006;53:S68–79.
3. Mohr DN, Silverstein MD, Murtaugh PA, Harrison JM. Prophylactic agents for venous thrombosis in elective hip surgery. Meta-analysis of studies using venographic assessment. *Arch Intern Med.* 1993;153:2221–8.
4. Friedman RJ. Extended thromboprophylaxis after hip or knee replacement. *Orthopedics.* 2003;26:S225–30.
5. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2001;119:S132–75.
6. Davies LM, Richardson GA, Cohen AT. Economic evaluation of enoxaparin as postdischarge prophylaxis for deep vein thrombosis (DVT) in elective hip surgery. *Value Health.* 2000;3:397–406.
7. Dahl OE, Pleil AM. Investment in prolonged thromboprophylaxis with dalteparin improves clinical outcomes after hip replacement. *J Thromb Haemost.* 2003;1:896–906.
8. Friedman RJ, Gallus AS, Cushner FD, Fitzgerald G, Anderson FA Jr. Global Orthopaedic Registry Investigators. Physician compliance with guidelines for deep-vein thrombosis prevention in total hip and knee arthroplasty. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:87–97.
9. Rao SV, Ohman EM. Anticoagulant therapy for percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:80–8.
10. Wong PC, Crain EJ, Xin B, Wexler RR, Lam PY, Pinto DJ, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost.* 2008;6:820–9.
11. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2368–75.
12. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;361:594–604.
13. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet.* 2010;375:807–15.
14. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. ADVANCE-3 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363:2487–98.
15. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Proyecciones nacionales y departamentales de población 2005-2020: Estudios postcensales. Bogotá D.C.: DANE, Centro Andino de Altos Estudios CANDANE; 2010.
16. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ.* 1998;316:736–41.
17. Ministerio de Hacienda y Crédito Público y Ministerio de Salud de Colombia. Decreto 2423 de 1996 por el cual se determina la nomenclatura y clasificación de los procedimientos médicos, quirúrgicos y hospitalarios del Manual Tarifario y se dictan otras disposiciones. Bogotá D.C.: Presidencia de la República de Colombia; 2012.
18. Salzman EW, Harris WH. Prevention of venous thromboembolism in orthopaedic patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58:903–13.
19. Haake DA, Berman SA. Venous thromboembolic diseases after hip surgery. Risk factors, prophylaxis and diagnosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;212–31.
20. Li XM, Sun SG, Zhang WD. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl).* 2012;125:2339–45.
21. Migliaccio-Walle K, Rublee D, Simon TA. Anticoagulation prophylaxis in orthopedic surgery: an efficiency frontier approach. *Postgrad Med.* 2012;124:41–9.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence-NHS Evidence. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults. Publicado: enero de 2012. [Internet] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13648/57895/57895.pdf> Consultado en enero de 2013.