

## ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ÚLCERAS VENOSAS DEBIDAS A LA INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA CON FRACCIÓN FLAVONOICA PURIFICADA Y MICRONIZADA Y TERAPIA COMPRESIVA O CON TERAPIA COMPRESIVA SOLAMENTE

Rubio-Terrés C<sup>1</sup>, Domínguez-Gil Hurlé A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> HERO Consulting. Health Economics and Research of Outcomes. Madrid;

<sup>2</sup> Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca.



### Resumen

**Objetivo:** se comparó la eficiencia del tratamiento de las úlceras venosas asociadas a la insuficiencia venosa crónica (IVC) con Daflon<sup>®</sup> 500 (fracción flavonoica purificada y micronizada, MPFF) y la terapia compresiva con medias de compresión elástica (D+C), en comparación con la terapia compresiva solamente (C).

**Métodos:** se hizo un modelo de coste-efectividad (Markov), con las siguientes características: pacientes ambulatorios, edad media de 55 años, diagnóstico de IVC, duración de la enfermedad  $\geq 3$  meses y con úlceras venosas (diámetro  $\geq 2$  cm y  $\leq 10$  cm) en una o ambas piernas, simulación de 12 meses. Efectividad: tasa de cicatrización de las úlceras (metaanálisis). Los costes directos (perspectiva del Sistema Nacional de Salud) y el consumo de recursos sanitarios, se estimaron a partir de guías de práctica clínica y de fuentes españolas. Los costes unitarios (€) de 2003 se obtuvieron de una base de datos de costes sanitarios españoles. Se hicieron análisis de sensibilidad simples univariantes.

**Resultados:** el tratamiento con D+C es más eficaz en la cicatrización de las úlceras venosas que con compresión solamente (48,5% y 28,0%, respectivamente). Esta mayor eficacia, se produciría con menores costes anuales de la enfermedad, como consecuencia del mayor coste por fracasos de los pacientes tratados solamente con compresión elástica, con un ahorro de aproximadamente 26 € por paciente. Este resultado se confirmó en los escenarios más probables del análisis de sensibilidad. Conclusión: Daflon<sup>®</sup> 500, junto a las medias elásticas, es más coste-efectivo que el tratamiento con compresión solo en la cicatrización de las úlceras venosas.

**Palabras clave:** insuficiencia venosa crónica, úlceras venosas, MPFF, medias de compresión.

*Rev Esp Econ Salud 2005;4(2):87-94*

## COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VENOUS LEG ULCERS DUE TO CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY WITH MICRONIZED PURIFIED FLAVONOID FRACTION AND COMPRESSION THERAPY OR COMPRESSION THERAPY ONLY

### Abstract

**Objective:** efficiency comparison of the treatment of venous leg ulcers due to chronic venous insufficiency (CVI) with Daflon<sup>®</sup> 500 (micronized purified flavonoid fraction, MPFF) and compression stockings therapy (D+C) versus compression therapy only (C).

**Methods:** a Markov's cost-effectiveness model was performed as follows: primary care patients, 55 years old, with CVI diagnosis, treatment duration  $\geq 3$  months and venous ulcers (diameter  $\geq 2$  cm and  $\leq 10$  cm) in one or both legs, 12 months simulation. Effectiveness: ulcers healing rate (meta-analysis). Direct costs (National Health System perspective) and health resources use were estimated from Spanish clinical guidelines and other Spanish sources. Unit costs (2003 €) were obtained from a Spanish health costs database. One-way sensitivity analyses were performed.

**Results:** D+C was more effective treatment for venous ulcers healing than compression therapy only (48.5% and 28.0%, respectively). This higher efficacy was obtained with lower annual disease costs, as a consequence of higher cost due to failures in patients treated with compression only, with a saving of around 26 € per patient. This result was confirmed in most probable scenarios of sensitivity analyses. Conclusion: Daflon<sup>®</sup> 500, together with compression stockings, is a more cost-effective treatment than compression only in the healing of venous ulcers.

**Key words:** Chronic Venous Insufficiency (CVI), venous ulcers, MPFF, compression stockings.

### INTRODUCCIÓN

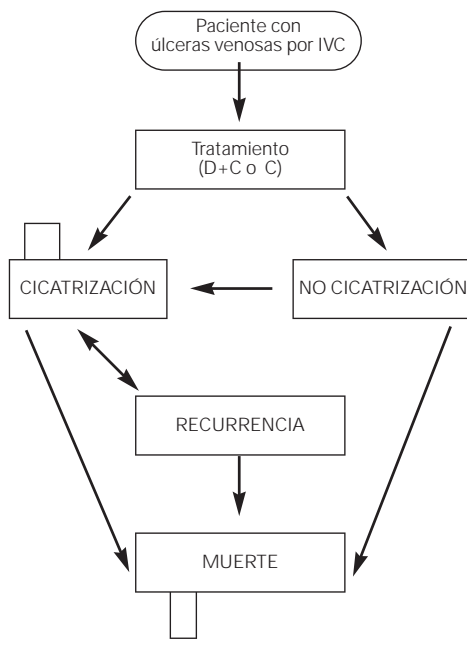
La insuficiencia venosa crónica (IVC) es un estado en el que el retorno venoso se halla dificultado, especialmente en la bipedestación, y en el que la sangre venosa fluye en el sentido opuesto a la normalidad (desde el sistema venoso profundo al superficial)<sup>1</sup>. Es la enfermedad vascular más frecuente, con una prevalencia que podría oscilar entre el 9,9% en hombres y el 21,6% en mujeres, según dos estudios transversales españoles<sup>2,3</sup>. Según otro estudio español, hasta el 68,6% de los pacientes que acuden a las consultas de atención primaria (AP) tuvieron manifestaciones clínicas típicas de la IVC<sup>4</sup>. La edad es el más importante factor de riesgo de padecer la enfermedad, con odds ratios (OR) de 3,5; 9,1 y 14,1 en los intervalos de 25-40, >40-65 y >65 años de edad, respectivamente<sup>4</sup>. Las complicaciones que con más frecuencia se pueden observar en la IVC son de dos tipos<sup>1</sup>: (i) vasculares: hemorragia, tromboflebitis superficial, trombosis venosa profunda, linfangitis y (ii) cutáneas: pigmentación (dermatitis ocre), eccema várico, hipodermatitis, celulitis y úlcera flebostática venosa.

Respecto a las úlceras venosas, en el estudio DETECT-IVC se identificaron en el 2,5% de los 21.566 pacientes españoles reclutados en consultas de AP<sup>4</sup>. Además, según un estudio español de 1.995, las úlceras vasculares en las piernas constituyen un proceso patológico crónico, que genera una importante demanda en los servicios de AP y hospitalaria<sup>5</sup>. De acuerdo con este estudio, que incluyó 1.117 úlceras, la duración media del proceso fue de 30 semanas, siendo tratadas en centros de salud el 50,4% (con una media de 3,5 consultas semanales) y el resto mediante visitas domiciliarias. La mayoría de los pacientes con patología varicosa fueron tratados con ligadura y extirpación de las varices, con una estancia hospitalaria media de 3 días<sup>5</sup>.

Algunas guías de tratamiento de la IVC se limitan a recomendar medidas higiénicas (por ej. la

**Figura 1. MODELO DE MARKOV DEL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS VENOSAS CON MPFF Y COMPRESIÓN (D+C) FRENTE A COMPRESIÓN SOLAMENTE (C).**

A. Modelo general, representado como un diagrama de influencias.



reducción de peso en la obesidad), la compresión mediante medias elásticas, la escleroterapia o la fleboextracción e ignoran el posible tratamiento con fármacos venotónicos como la diosmina, la escina, el dobesilato cálcico o la pentoxifilina<sup>6,7</sup>. Otras guías, sin embargo, recomiendan los fármacos venotónicos como un tratamiento válido de la IVC<sup>1,8,9</sup>. Esta discrepancia se debe a la supuesta insuficiencia de los datos de eficacia disponibles. Sin embargo, en un metaanálisis realizado por investigadores españoles y publicado en 1999, se

**Tabla 1 .** PROBABILIDADES DEL ANÁLISIS DE DECISIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS VENOSAS CON MPFF Y COMPRESIÓN (D+C) FRENTE A COMPRESIÓN SOLAMENTE (C).

Ítem	Caso básico		Análisis de sensibilidad		Referencias
	D+C	C	D+C	C	
Cicatrización a los 6 meses (tratamiento ambulatorio)	48,5%	28,0%	26,4-64,6%	11,5-47,7%	14-16, 19
Tasa anual de recurrencia de las úlceras venosas	25%		6-70%		12,20-22
Hospitalización por recurrencias	12%		0-24%		5,13,23,24
Tasa anual de mortalidad por cualquier causa (edad: 55 años)	0,0053		0,0047-0,0058		29-32

puso de manifiesto que los venotónicos pueden mejorar la sintomatología de la IVC de manera significativa, reduciendo la pesadez de piernas, con un OR de 0,26 (IC95%: 0,17; 0,39) y, posiblemente, reducir el perímetro de la extremidad, disminuir la capacidad venosa e incrementar el flujo venoso<sup>10</sup>.

Daflon<sup>®</sup> 500 (fracción flavonoica purificada y micronizada, MPFF) es un venotónico y vasoprotector (que produce vasoconstricción, aumento de la resistencia de los vasos y disminución de su permeabilidad) indicado en el alivio a corto plazo (durante dos a tres meses) del edema y de los síntomas relacionados con la IVC<sup>11</sup>. Se comercializa en comprimidos de 500 mg, que contienen 450 mg de diosmina y 50 mg de flavonoides, expresados en hesperidina. La dosis recomendada es de 1.000 mg diarios, por la vía oral (PO)<sup>11</sup>.

Como se dijo anteriormente, la terapia compresiva mediante medias elásticas o vendajes de compresión es el principal tratamiento de las úlceras venosas<sup>1,12</sup>. En un estudio realizado en los EE.UU. en 2002, las medias elásticas fueron un tratamiento coste-efectivo en comparación con la opción de no tratar la estasis venosa, estimándose que su aplicación de por vida generaría unos 17.000 dólares de ahorro por paciente<sup>13</sup>.

Se eligió el venotónico MPFF en el presente estudio por ser el único para el que se encontraron

ensayos clínicos aleatorizados, con demostración de eficacia en la cicatrización de las úlceras venosas. En tres ensayos, la cicatrización de las úlceras venosas fue mayor, al cabo de 2 a 6 meses, con el tratamiento combinado con MPFF y compresión que solamente con la compresión mediante medias elásticas<sup>14-16</sup>. Para conocer el impacto económico de esa mayor eficacia, se hizo un análisis del coste-efectividad del tratamiento de las úlceras venosas en España con MPFF y compresión (D+C) o con medias elásticas solamente (C).

## MÉTODO

### Modelo farmacoeconómico

El estudio consistió en un modelo farmacoeconómico, entendido como un esquema teórico que permite hacer simulaciones de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos y que es construido, siguiendo un protocolo previamente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas comparadas. Para ello, se utilizó un proceso de Markov<sup>17</sup>, basado parcialmente en otros dos modelos previamente publicados<sup>13,18</sup> (Figura 1).

La evolución clínica de las úlceras venosas en la IVC, se modelizó mediante una cohorte hipotéti-

**Tabla 2 . PREMISAS CONSIDERADAS EN LA ESTIMACIÓN DE LOS COSTES EN EL MODELO FARMACOECONÓMICO DEL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS VENOSAS DE PACIENTES CON IVC, TRATADOS CON MPFF Y MEDIAS DE COMPRESIÓN ELÁSTICA (D+C) O CON COMPRESIÓN SOLAMENTE (C).**

ÍTEM	Premisas <sup>1</sup>	Referencia o estimación
1. Duración del tratamiento con MPFF	75 días (60-90)	11
2. Dosis diaria de MPFF	1.000 mg	11
3. Coste de MPFF (Daflon 500, 30 comprimidos)	6,83 €	38
4. Coste de MPFF (Daflon 500, 60 comprimidos)	13,74 €	38
5. Coste de Varitex (medias 30-40 mm Hg)*	7,31 €	39
6. Coste de Farmalastic (medias 30-40 mm Hg)*	17,64 €	39
7. Durabilidad de las medias elásticas	6 meses	42
8. Medias prescritas en úlceras venosas	*De compresión fuerte	42
9. Coste de Sorbsan (apósito, 5x5)	23,45 €	40
10. Coste de Sorbsan (apósito, 20x10)	46,90 €	40
11. Apósitos por paciente y frecuencia de cambio	1 cada 7 días	43,44
12. Tiempo medio de cicatrización de la úlcera	160 días	44
13. Tratamiento de las úlceras en Centros de salud	54%	5
14. Tratamiento domiciliario de las úlceras	46%	5
15. Nº de visitas semanales de enfermería	1	43,44
16. Coste de una consulta ambulatoria de enfermería	14,69 € (9,45-20,45)	41
17. Coste de una visita domiciliaria de enfermería	18,52 € (9,45-32,75)	41
18. Pacientes con IVC con extirpación de varices	78%	5
19. Coste de la ligadura y extirpación de varices	766,10 € (539,18-982,03)	41
20. Coste de 1 día de estancia hospitalaria (Cirugía)	351,03 € (148,74-493,03)	41

Los valores entre paréntesis son los mínimos y máximos que se utilizaron en el análisis de sensibilidad.

**Tabla 3 . COSTES DE LOS RECURSOS SANITARIOS UTILIZADOS EN EL MODELO A LO LARGO DE 12 MESES ( DE 2.003).**

Recurso	Caso básico		Análisis de sensibilidad	
	D+C	C	D+C	C
MPFF	34,15		27,32 - 41,22	
Medias de compresión elástica	24,95		14,62 - 35,28	
Apósitos	134,00		53,60 - 214,40	
Tratamiento ambulatorio	376,04		216,00 - 596,75	
Hospitalización (con/sin cirugía)	1.650,65		866,78 - 2.245,07	

ca de pacientes con características iguales o similares a las de los que fueron incluidos en los ensayos clínicos que compararon D+C y C<sup>14-16</sup>: (i) pacientes ambulatorios españoles, con una edad media de 55 años, al igual que en el modelo de Korn et al<sup>13</sup>; (ii) con diagnóstico de IVC (confirmado mediante la técnica Doppler); (iii) con úlceras venosas en una o en ambas piernas y con un diámetro >2 cm y <10 cm; (iv) con una duración mínima de la enfermedad de 3 meses; y finalmente, (v) tratados con D+C o con C, durante un periodo de 2 a 6 meses (con D) y de 12 meses (con C).

Se consideraron cuatro estados de salud (cicatrización, no cicatrización, recurrencia de la úlcera y muerte). Después de iniciarse el tratamiento, todos los pacientes estarían inicialmente en los estados de “cicatrización” o “no cicatrización”, según la respuesta obtenida y, con el paso del tiempo, irían transitando (debido a la evolución de la enfermedad) a otros estados. Las transiciones entre estados se harían en unos periodos discretos de tiempo denominados “ciclos”, que en nuestro estudio tuvieron una duración de 3 meses. Las transiciones permitidas para cualquier paciente (que se producirían cada ciclo de 3 meses) serían las siguientes (Figura 1A): el que está en “cicatrización” sigue así o transita a “recurrencia” o a “muerte” (por causas no relacionadas con las úlceras); el que está en “no cicatrización” transita a “cicatrización”, o “muerte”; el paciente que está en fase de “recurrencia” puede regresar al estado de “cicatrización” o bien transitar a “muerte”. En los casos de

“no cicatrización” o de “recurrencia” de la úlcera, el paciente puede ser tratado de manera ambulatoria o bien ser ingresado en un hospital, según su gravedad (Figura 1B).

Cada estado de salud tiene asociadas unas probabilidades de transición a los otros estados y unos costes. Las probabilidades de transición consideradas en el modelo se obtuvieron a partir de varios estudios previos sobre el tratamiento y la evolución de las úlceras de las piernas<sup>5,12-16,19-32</sup>. La tasa anual de recurrencia de las úlceras venosas, de hospitalización y la tasa anual de mortalidad por cualquier causa (obtenida del Centro Nacional de Epidemiología)<sup>29</sup> se resumen en la Tabla 1 como valores medios, utilizados en el caso básico del análisis, y valores extremos, empleados en el análisis de sensibilidad.

Respecto al horizonte temporal del estudio, se simuló un periodo de 12 meses. No se consideró aconsejable hacer una simulación más prolongada debido a la corta duración de los ensayos clínicos (2-6 meses). En consecuencia, se simuló la evolución de una cohorte durante 4 ciclos de 3 meses. Los costes se contabilizaron en la mitad de cada ciclo.

**Estimación de la efectividad**

El parámetro principal de valoración de la efectividad fue la tasa de cicatrización de las úlceras venosas. Las probabilidades de cicatrización con D+C y C (Tabla 1) se estimaron a partir de los resultados individuales de tres ensayos clínicos que compararon ambos tratamientos<sup>14-16</sup> (identificados mediante una revisión bibliográfica, sin

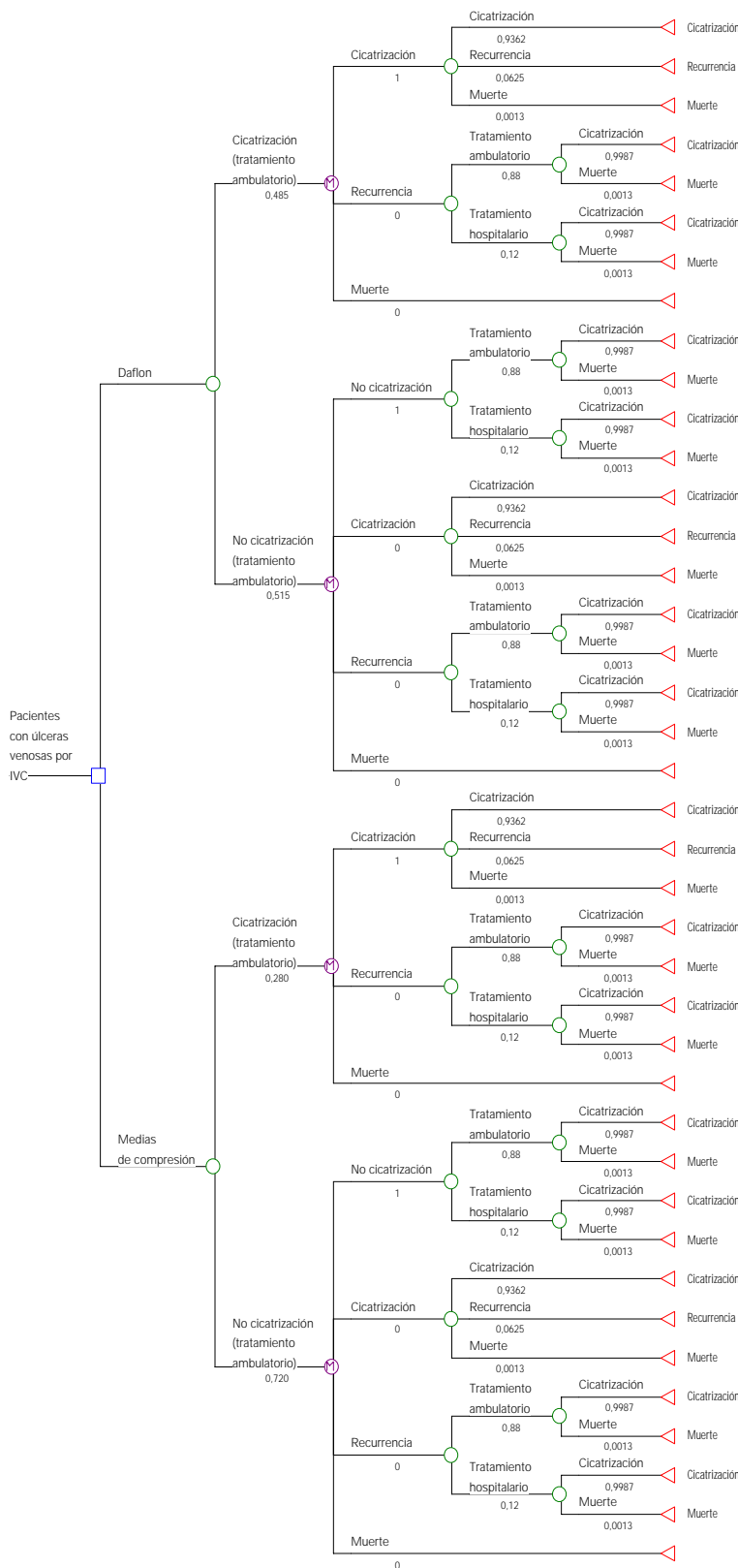
**Tabla 4 .COSTES ( DE 2.003) DE LOS ESTADOS DE SALUD DE LOS PACIENTES CON ÚLCERAS VASCULARES DEBIDAS A INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA, TRATADOS DURANTE 12 MESES CON MPFF Y COMPRESIÓN (D+C) FRENTE A COMPRESIÓN SOLAMENTE (C).**

Ítem	Caso básico		Análisis de sensibilidad	
	D+C	C	D+C	C
Cicatrización de la úlcera*	59,10	24,95	41,94-76,50	14,62-35,28
Recurrencia/no cicatrización de la úlceras	2.160,69		1.163,38-3.056,23	
Muerte	0		0	

\*Solo el coste de adquisición de los medicamentos

**Figura 1.**

**B.** Modelo completo representado como un árbol de decisiones (caso básico).



restricciones, en MEDLINE, realizada en abril de 2004, en la que se obtuvieron 193 referencias con la palabra clave “Daflon®” y 23 con el acrónimo “MPFF” -micronized purified flavonoid fraction-) y que fueron coincidentes con los descritos en dos revisiones publicadas en 2003<sup>33,34</sup>. También se incluyeron en el modelo los resultados de eficacia de los tres ensayos clínicos, combinados mediante un metaanálisis, así como los resultados de un segundo metaanálisis (publicado como resumen) que incluyó 5 ensayos clínicos (dos de los cuales no fueron identificados en MEDLINE, por lo que es posible que no estén publicados aún)<sup>19</sup>. En el metaanálisis de 3 ensayos se obtuvo un riesgo relativo (RR) de que no se produzca cicatrización con D+C en comparación con C, de 0,448 (IC95%: 0,353; 0,569). Por tanto, con D+C el riesgo de fracaso se redujo un 55,2% (Figura 2). En el segundo metaanálisis, el OR de cicatrización de las úlceras venosas con D+C en comparación con C, fue (a los 2 y 6 meses de tratamiento) de 1,62 (IC95%: 1,13; 2,33) y 2,02 (IC95%: 1,05; 3,89) respectivamente<sup>19</sup>. Por tanto, con D+C la probabilidad de curación, en comparación con C sola, fue un 62% y un 100% mayor a los 2 y 6 meses de tratamiento, respectivamente.

*Tipo de análisis, directrices seguidas y perspectiva del estudio*

Debido a la diferencia observada de eficacia en la cicatrización de las úlceras, se hizo un análisis de coste-efectividad. Se estimó el coste de conseguir un caso de cicatrización adicional de las úlceras venosas con el tratamiento más eficaz (D+C), en comparación con la alternativa del tratamiento compresivo solo (C). El análisis incremental de coste-efectividad (CEI) se hizo aplicando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Costes con la opción más eficaz} - \text{Costes con la opción menos eficaz}}{\text{Efectividad de la opción más eficaz} - \text{Efectividad de la opción menos eficaz}}$$

$$\frac{\text{Costes con la opción más eficaz} - \text{Costes con la opción menos eficaz}}{\text{Efectividad de la opción más eficaz} - \text{Efectividad de la opción menos eficaz}}$$

Se siguieron las directrices generales para la realización de análisis farmacoeconómicos en España<sup>35</sup>, así como las directrices publicadas por la Oficina Canadiense de Coordinación de la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias<sup>36</sup> y los Principios de buenas prácticas de modelización de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)<sup>37</sup>.

El análisis se hizo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, por tanto considerando los costes directos sanitarios.

**Estimación de los costes**

La estimación de los costes de una enfermedad tratada con un determinado fármaco se hace mediante la identificación y cuantificación de los

**Tabla 5 . RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO DURANTE 12 MESES DE PACIENTES CON ÚLCERAS VASCULARES DEBIDAS A INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA (IVC), CON MPFF MÁS MEDIAS DE COMPRESIÓN (D+C), EN COMPARACIÓN CON LAS MEDIAS DE COMPRESIÓN SOLO (C).**

Escenario	Costes(€)		Diferencia de costes(€)	Efectividad (tasa de cicatrización) <sup>1</sup>		Diferencia de efectividad	Coste-efectividad incremental <sup>2</sup> (€)	NNT <sup>3</sup>
	D+C	C		D+C	C			
<b>Caso básico</b>	242,65	268,58	-25,93	48,5%	28,0%	20,5%	D+C domina <sup>4</sup>	4,8
<b>Análisis de sensibilidad</b>								
Valores mínimos <sup>5</sup>	139,30	141,81	-2,51	26,4%	11,5%	14,9%	D+C domina <sup>4</sup>	6,7
Valores máximos <sup>5</sup>	443,29	462,40	-19,11	64,6%	47,7%	16,9%	D+C domina <sup>4</sup>	5,9
Efectividad mínima D+C y máxima de C <sup>6</sup>	293,87	222,18	71,69	26,4%	47,7%	-21,3%	C dominaría <sup>6</sup>	4,7*
Efectividad máxima de D+C y mínima de C	205,33	307,45	-102,12	64,6%	11,5%	53,1%	D+C dominaría <sup>6</sup>	1,8
Costes máximos de D+C y mínimos de C	443,29	172,85	270,85	48,5%	28,0%	20,5%	1.319,22	4,8
Costes mínimos de D+C y máximos de C	139,30	378,79	-239,49	48,5%	28,0%	20,5%	D+C dominaría	4,8

<sup>1</sup> Efectividad obtenida al cabo de 2-6 y 12 meses de tratamiento con D y C, respectivamente. <sup>2</sup> Coste de conseguir una cicatrización adicional de úlcera venosa con el tratamiento más efectivo. <sup>3</sup> NNT: número de pacientes con úlceras vasculares debidas a IVC que será necesario tratar con D+C para conseguir, al cabo de 12 meses, 1 cicatrización adicional en comparación con C sola; NNT=1/RRA (reducción del riesgo relativo absoluto), por ejemplo, en el caso básico: 1/(48,5-28,0)=1/20,5=0,048 pacientes (será necesario tratar a 4,8 pacientes con D+C); \* véase la llamada número 6: pacientes que deberán ser tratados con C para obtener una cicatrización adicional. <sup>4</sup> D+C es un tratamiento más efectivo y con menos costes que C solo. <sup>5</sup> De todos los valores considerados en el modelo: probabilidades de transición, costes y efectividad. <sup>6</sup> Supuesto teórico que no se ha observado en los ensayos clínicos comparativos, en los que D+C siempre ha sido más eficaz que C.

recursos sanitarios que conlleva y asignando a los recursos unos determinados costes unitarios. De este modo, se estimaron los costes medios para un paciente tipo con úlceras venosas debidas a IVC que recibiera un tratamiento con D+C o con C. Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el modelo se presentan en euros del año 2003.

**Recursos sanitarios**

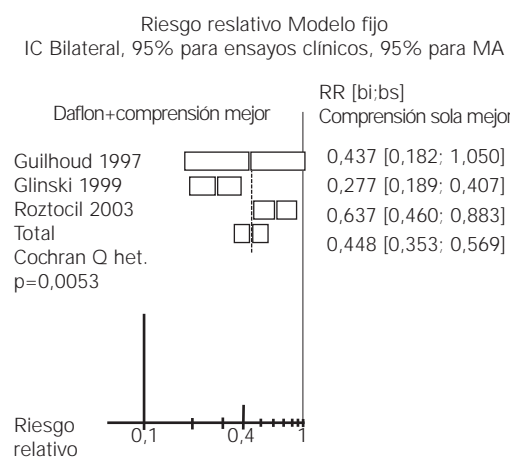
Se estimaron los siguientes costes directos sanitarios: (i) por la adquisición de MPFF y de las medias de compresión elástica; (ii) otros costes incurridos después de iniciarse el tratamiento con D+C o C: por la adquisición de apósitos, por consultas ambulatorias o domiciliarias y, finalmente, por hospitalizaciones debidas a las complicaciones de las úlceras. No se consideraron los costes de las reacciones adversas a MPFF (por ser sintomáticas y de coste irrelevante: principalmente trastornos gastrointestinales) ni los costes indirectos (por bajas laborales) porque se producirían en un pequeño porcentaje de pacientes (2,1% según el estudio DETECT-IVC), teniendo en cuenta además que la mayor prevalencia de la IVC se da en ancianos, sin actividad laboral <sup>4</sup>.

**Supuestos del caso básico sobre la estimación de los costes**

En el caso básico se incluyeron las estimaciones consideradas más probables y los valores promedio obtenidos de la revisión de la literatura médica. Los principales supuestos se resumen en la

Tabla 2. Los costes de adquisición de los tratamientos se obtuvieron de la base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos <sup>38</sup> y de catálogos de precios de farmacias virtuales en internet <sup>39,40</sup>. Los demás costes sanitarios se estimaron a partir de la base de

**Figura 2. METAANÁLISIS DEL RIESGO DE QUE NO SE PRODUZCA CICATRIZACIÓN DE LAS ÚLCERAS VENOSAS TRATADAS CON MPFF Y COMPRESIÓN, FRENTE A LA COMPRESIÓN SOLAMENTE.**



datos de costes sanitarios de Soikos <sup>41</sup>, de las recomendaciones sobre compresión de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculare <sup>42</sup>, y de otras guías españolas de tratamiento de las úlceras venosas <sup>5,43,44</sup>.

#### *Análisis de sensibilidad*

Para comprobar la estabilidad de los resultados y la consistencia de las estimaciones efectuadas en el caso básico, se hizo un análisis de sensibilidad simple univariante en el que se consideraron los siguientes escenarios hipotéticos: (i) valores mínimos o máximos de todos los parámetros del modelo (probabilidades de transición, costes y efectividad); (ii) efectividad mínima o máxima de D+C y a la inversa de C; (iii) costes mínimos o máximos de D+C y a la inversa de C.

## RESULTADOS

### Costes de los recursos

Los costes estimados de los recursos sanitarios y de los estados de salud se indican en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

### Diferencia de costes

Caso básico: El coste medio por paciente (euros de 2.003) después de 12 meses, sería de 242,65 euros y 268,58 euros con D+C y C, respectivamente. Por tanto, el ahorro con D+C sería de 25,93 euros (Tabla 5).

### Análisis de sensibilidad

Los resultados confirmaron la estabilidad del caso básico (un menor coste con D+C) en la mayoría de los supuestos, con la excepción de los escenarios más desfavorables (e improbables) para el tratamiento combinado: (i) cuando se consideró la efectividad mínima de D+C y la máxima de C, en cuyo caso con éste tratamiento habría un ahorro de 71,69 euros, y (ii) cuando se estimaron los costes máximos de D+C y mínimos de C, con lo que el ahorro con C ascendería a los 270,44 euros (Tabla 5).

### Coste-efectividad incremental

En el caso básico, el tratamiento con D+C dominaría (sería más eficaz con costes inferiores) a la monoterapia con C, excepto en el caso hipotético e improbable (análisis de sensibilidad) de que se invirtieran los resultados de eficacia observados en los ensayos clínicos o se dieran los máximos costes previstos para la combinación y los mínimos estimados para C. En éste último caso, el coste para obtener una cicatrización adicional con D+C sería de 1.319,22 euros (Tabla 5).

### NNT (Number Needed to Treat)

El número de pacientes con úlceras venosas que sería necesario tratar con D+C para conseguir, al cabo de 12 meses, una cicatrización adicional (en

comparación con C) oscilaría, según el escenario, entre 4,8 y 6,7 pacientes (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

El presente estudio se centró en los efectos de MPFF sobre la cicatrización de las úlceras venosas, debido a que se dispone de varios ensayos clínicos que demuestran su eficacia en esas complicaciones de la IVC, que pueden ser medidas mediante variables objetivas. De acuerdo con el modelo, el tratamiento con D+C (MPFF y medias de compresión) dominaría (sería más eficaz con costes inferiores) al tratamiento con compresión solamente (C) en los escenarios considerados como más probables, conforme a los datos clínicos disponibles.

En la valoración de estos resultados debemos tener en cuenta una serie de limitaciones y fortalezas del estudio. En primer lugar, se trata de un modelo teórico (que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad). En segundo lugar, las tasas de cicatrización se obtuvieron de ensayos clínicos no pragmáticos, por lo que sus resultados deben considerarse como estimaciones para un paciente tipo, que pueden ser útiles como una herramienta para la toma de decisiones clínicas <sup>45</sup>. En tercer lugar, debe tenerse en cuenta que la corta duración (2-6 meses) de los ensayos clínicos con los datos precisos para el modelo, aconsejó una simulación de los resultados a corto plazo (12 meses). Sin embargo, gracias al proceso de Markov fue posible estimar de una manera más "realista" que con un modelo determinístico la evolución de los costes de la enfermedad a lo largo de un año. Finalmente, fue necesario hacer varias asunciones sobre las probabilidades de transición, que fueron tomadas de la literatura.

Para intentar minimizar las mencionadas limitaciones del modelo, se tomaron supuestos conservadores o valores promedio y se hizo un análisis de sensibilidad considerando varios escenarios con valores extremos, que confirmó en términos generales los resultados del caso básico.

Como fortalezas del modelo, además de las inherentes a los modelos de Markov para simular la historia natural de la enfermedad, debe remarcarse que la estimación de la utilización de recursos se hizo a partir de guías de práctica clínica y de consensos españoles. Los costes unitarios de los recursos sanitarios se obtuvieron de una base de datos y otras fuentes españolas. Además, como se dijo anteriormente, las principales asunciones del modelo fueron sometidas a análisis de sensibilidad, que confirmaron la estabilidad del caso básico.

Los resultados de este análisis farmacoeconómico deberían confirmarse en un ensayo clínico

pragmático y aleatorizado, en el que se comparasen la eficacia, la tolerancia y la utilización de recursos sanitarios con las alternativas terapéuticas estudiadas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rodrigo JA, Villa R. Insuficiencia venosa crónica. Guías Clínicas 2002; 2 (21). Disponible en URL: <http://www.fisterra.com/guias2/venas.htm> (consulta: abril, 2004).
- Izquierdo JM. Estudio epidemiológico transversal de la insuficiencia venosa periférica y sus factores de riesgo en la Comunidad Autónoma del País Vasco (1988). Base de datos de Tesis Doctorales (TESEO). Disponible en URL: <http://www.mcu.es/cgi-bin/TESEO/BRSCG?CMD=VER-DOC&BASE=TSEO&DOCN=000021921> (consulta: abril, 2004).
- Urquidí I. Prevalencia de la insuficiencia venosa superficial y profunda en las mujeres de Vizcaya (1993). Base de datos de Tesis Doctorales (TESEO). Disponible en URL: <http://www.mcu.es/cgi-bin/TESEO/BRSCG?CMD=VER-DOC&BASE=TSEO&DOCN=000045931> (consulta: abril, 2004).
- Gesto-Castromil R, Grupo DETECT-IVC, García JJ. Encuesta epidemiológica realizada en España sobre la prevalencia asistencial de la insuficiencia venosa crónica en atención primaria. Estudio DETECT-IVC. *Angiología* 2001; 53: 249-60.
- Manejo de las úlceras vasculares en la extremidad inferior. Informes de Evaluación. Osteba. Departamento de Sanidad del País Vasco. Disponible en URL: <http://www.euskadi.net/sanidad/osteba/abstracts/95-02c.htm> (consulta: abril, 2004).
- London NJM, Nash R. Varicose veins. *BMJ* 2000; 320: 1391-1394.
- Bradbury AW. Modern management of chronic venous insufficiency. *Asian J Surgery* 2003; 26: 129-132.
- Kurz X, Kahn S R, Abenhaim L, Clement D, Norgren L, Baccaglioni U, et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force *Int Angiology* 1999; 18: 83-102.
- Lars Norgren L. The management of chronic venous disorders of the leg. An evidence based report of an International Task Force (1999). Disponible en URL: [http://www.eavst.org/items\\_03\\_1/the\\_management\\_of\\_chronic\\_ven.doc](http://www.eavst.org/items_03_1/the_management_of_chronic_ven.doc) (consulta: abril, 2004).
- Boada JN, Nazco GI. Therapeutic Effect of Venotonics in Chronic Venous Insufficiency. *Clin Drug Invest* 1999; 18:413-432.
- Daflon® 500. Ficha técnica. Laboratorios Servier, SA. Disponible en URL: <http://sinaem.agedmed.es/83/presentacion/principal.asp> (consulta: abril, 2004).
- Agus GB, Allegra C, Arpaia G, Botta G, Cataldi A, Gasbarro V, Mancini S. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiology* 2001; 20 (Suppl. 2): 3-37.
- Korn P, Patel ST, Heller JA, Deitch JS, Krishnasastri KV, Bush HL, et al. Why insurers should reimburse for compression stockings in patients with chronic venous stasis. *J Vasc Surg* 2002; 35: 950-7.
- Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, Ouvre P, Zuccarelli F, Debure C, et al. Efficacy of Daflon® 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology* 1997; 48: 77-85.
- Gliniski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, Bogdanowski T, Lecewicz-Torun B, Kaszuba A, et al. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology* 1999; 14: 151-7.
- Roztocil K, Stvrtinova V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003; 22: 24-31.
- Rubio Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp* 2000; 24: 241-247.
- Bjellerup M, Ghatnekar O, Hjelmegrem J, Ödegaard K. Stochastic cost-effectiveness analysis of chronic venous leg ulcers - the case of Promogram in a Swedish health care setting. ISPOR Fifth Annual European Congress. Rotterdam, 3-5 november 2002. Disponible en URL: <http://www.ispor.org/congresse/ne1102/podium0D3.pdf> (consulta: abril, 2004).
- Gloviczki P, Coleridge PD, Ramelet AA. A meta-analysis of venous leg ulcer healing in prospective randomized studies using micronized purified flavonoid fraction (Abs 17). 2003 UIP World Congress Chapter Meeting. San Diego, California. August 27-31, 2003. Disponible en URL: <http://www.phlebology.org/17abstracts.htm> (consulta: abril, 2004).
- Allegra C. Chronic venous insufficiency: the effects of health-care reforms on the cost of treatment and hospitalisation - an Italian perspective. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 761-9.
- Coleridge-Smith P. The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration. En: Gloviczki P, Yao JST, eds. *Handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum*, 2nd ed. Londres: Arnold, 2001: 309-21.
- Nicolaidis AN. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation* 2000; 102: e126-63.
- Olin JW, Beusterien KM, Childs MB, Seavey C, McHugh L, Griffiths RI. Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. *Vasc Med* 1999; 4: 1-7.
- Marston WA, Carlin RE, Passman MA, Farber MA, Keagy BA. Healing rates of outpatient compression treatment for leg ulcers associated with venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1999; 30: 491-8.
- Erickson CA, Lanza DJ, Karp DL, Edwards JW, Seabrook GR, Cambria RA, et al. Healing of venous ulcers in an ambulatory care program: the roles of chronic venous insufficiency and patient compliance. *J Vasc Surg* 1995; 22: 629-36.
- Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LMJ, Porter JM. Fifteen-year results of ambulatory compression therapy for chronic venous ulcers. *Surgery* 1991; 109: 575-81.
- Kikta MJ, Schuler JJ, Meyer JP, Durham JR, Eldrup-Jorgensen J, Schwarcz TH, et al. A prospective, randomized trial of Unna's boots versus hydroactive dressing in the treatment of venous stasis ulcers. *J Vasc Surg* 1998; 7: 478-83.
- Dawson I, Keller BP, Brand R, Pesh-Batenburg J, Hajo vB. Late outcomes of limb loss after failed infrainguinal bypass. *J Vasc Surg* 1995; 21: 613-22.
- Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por causa, sexo y grupo de edad. España, 2000. Disponible en URL: <http://193.146.50.130> (consulta: abril de 2004).
- Manasanch J, Callejas JM por el Grupo ETIC. Epidemiología de la insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores en atención primaria. Semergen XXIV Congreso Nacional. Semergen 2002; 28 (Supl): 71-96.
- Rodríguez-Piñero M. Epidemiología, repercusión socio-sanitaria y etiopatogenia de las úlceras vasculares. *Angiología* 2003; 55: 260-67.
- Vanhoutte PM, Corcaud S, de Montrion C. Venous disease: from pathophysiology to quality of life. *Angiology* 1997; 48: 559-67.
- Coleridge PD. From skin disorders to venous leg ulcer: pathophysiology and efficacy of Daflon 500 mg in ulcer healing. *Angiology* 2003; 54 (Suppl 1): S45-S50.
- Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Fracción flavonoica purificada micronizada. Revisión de su uso en la insuficiencia venosa crónica, las úlceras venosas y las hemorroides. *Drugs* 2003; 63: 71-100.
- Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* 1995; 8: 245-52.
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guideline for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 1997.
- Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on good research practices - modeling studies. *Value in Health* 2003; 6: 9-17.
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: abril, 2004).
- Precios de medias elásticas largas de compresión fuerte: Varitex y Farmalastic. Disponible en URL: <http://www.mifarmacia.es/producto.asp?Producto=.../VMPTWeb/0705> (consulta: abril, 2004).
- Precios de apósitos estériles: Sorbsan. Disponible en URL: <http://www.mifarmacia.es/producto.asp?Producto=.../VMPTWeb/070604> (consulta: abril, 2004).
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 1.5. Barcelona: Soikos, 2004.
- Grupo de trabajo sobre terapéutica de compresión del Capítulo de Flebología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía vascular. Guías de calidad asistencial en la terapéutica de compresión en la patología venosa y linfática. Recomendaciones basadas en la evidencia clínica. *Angiología* 2003; 55: 123-180.
- Lázaro P, Longo I. Tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas. *Piel* 2001; 16: 213-219.
- Martínez F, Franco T, López MT, Menéndez S, Rodríguez B. Tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas en el anciano. *Revista ROL de Enfermería* 1998; (244).
- Rubio Terrés C. Pharmacoeconomic analysis in new drug development: a pragmatic approach to efficiency studies. *Clin Research & Reg Affairs* 1998; 15: 209-223.