



Ahorro de costes con el empleo de bemiparina en el tratamiento de pacientes con tromboembolismo venoso en España

CARME PINYOL¹, BEATRIZ NAVARRO², JOSÉ MARÍA FERNÁNDEZ-LOMANA², CRISTINA GUTIÉRREZ²

¹INNOVA Strategic Consulting, Terrassa (Barcelona), España. ²Laboratorios Farmacéuticos Rovi S.A., Madrid, España.

Resumen

Objetivos: El tromboembolismo venoso (TEV) es la tercera causa más frecuente de muerte por enfermedad cardiovascular después del infarto de miocardio (IM) y el ictus. El tratamiento inicial del TEV con el empleo de heparina o heparinas de bajo peso molecular (HBPM) ha sido recomendado por diferentes guías internacionales. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto económico que podría representar el empleo de bemiparina en comparación con el tratamiento convencional utilizado en España.

Métodos: Se desarrolló un modelo de impacto presupuestario interactivo en Excel para 3 años, con el empleo de los datos obtenidos a través de una revisión de la literatura, incluidos los costes del tratamiento y los costes de las complicaciones, para el Sistema Nacional de Salud de España. Se utilizaron los precios de venta al público (PVP) + IVA de bemiparina y de enoxaparina. Consideramos un copago estimado de un 40% para todos los pacientes. Los pacientes fueron tratados con HBPM durante 7 días. Los porcentajes de complicaciones y sus costes se obtuvieron de la literatura. Se diseñaron tres escenarios: en el primero de ellos, los pacientes eran tratados con bemiparina o con enoxaparina según la cuota de mercado actual; en el segundo el 100% de los pacientes eran tratados con bemiparina, y en el tercero el 100% de los pacientes eran tratados con enoxaparina.

Resultados: El impacto presupuestario (por año, durante 3 años) del uso de tan solo bemiparina fue de un 9% de ahorro de costes respecto a los del escenario actual, y de un 11% de ahorro de costes en comparación con el uso exclusivo de enoxaparina. En comparación con el escenario actual, el uso de enoxaparina comportaba un aumento de los costes del 2%. Bemiparina representa un ahorro de alrededor de 500.000 euros anuales en comparación con el tratamiento actual y de alrededor de 600.000 euros al año cuando se usa en el 100% de los pacientes en lugar de enoxaparina.

Conclusiones: El análisis del impacto presupuestario puede ser importante para la toma de decisiones respecto a la HBPM a utilizar para el tratamiento del TEV. Este análisis aporta una evidencia que refuerza el uso de bemiparina como HBPM de elección, dado que su uso comportaba una reducción del impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de España.

Palabras clave: Impacto presupuestario, tromboembolismo venoso, heparinas de bajo peso molecular, bemiparina.

Abstract

Objectives: Venous thromboembolism (VTE) is the third most common cause of death from cardiovascular disease after acute myocardial infarction (MI) and stroke. Initial treatment of VTE using heparin or low molecular weight heparin (LMWH) has been recommended by different international guidelines. The aim of this study was to analyze the economic impact that could represent the use of bemiparin compared with the conventional treatment in Spain.

Methods: An interactive Excel budget impact model for 3 years was developed using data obtained through a published literature review, including treatment costs and complications costs, for the Spanish National Health System. Public prices + VAT of bemiparin and enoxaparin were used. We consider a co-payment of 40% for all patients. Patients were treated with LMWH for 7 days. Percentages and costs of complications were obtain from the literature. Three scenarios were designed: In the first scenario, patients were treated with bemiparin or enoxaparin using the current marked share, in the second 100% of patients were treated with bemiparin and, in the third scenario, 100% of patients were treated with enoxaparin.

Results: The budget impact (per year, for 3 years) of the use of only bemiparin resulted in a 9% of cost savings related to the current scenario and in an 11% of cost savings compared with only enoxaparin. Enoxaparin compared with the current scenario resulted in a 2% of incremental costs. Bemiparin represents savings of around € 500,000 per year compared with current treatment and around € 600,000 per year when it is used in a 100% of patients instead of enoxaparin.

Conclusions: The budget impact analysis may be important when deciding which LMWH to use for the treatment of VTE. This analysis provides evidence reinforcing the use of bemiparin as the LMWH of choice, because its use resulted in a budget impact reduction for the Spanish National Health System.

Key words: Budget impact, venous thromboembolism, low molecular weight heparins, bemiparin.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV), que comprende la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, es la tercera causa más frecuente de muerte por enfermedad cardiovascular después del infarto de miocardio (IM) y el ictus¹. El TEV es un problema sanitario que origina una elevada morbilidad, mortalidad y un considerable consumo de recursos económicos^{2,3}.

Una cuarta parte de los trombos que se producen afectan a las venas profundas proximales de las extremidades inferiores, pudiendo ocasionar una embolia pulmonar, responsable del 10 por ciento de las muertes hospitalarias².

De los pacientes con TEV, el 30 por ciento muere durante los primeros 30 días. Alrededor del 30 por ciento de los casos que sobreviven desarrollan TEV recurrente en los siguientes diez años. Alrededor del 28 por ciento de los casos desarrollan un síndrome postflebítico o posttrombótico en los siguientes 20 años⁴. Otras complicaciones graves son la aparición de úlceras venosas y la hipertensión pulmonar crónica de causa tromboembólica.

A pesar de los avances en el desarrollo de anti-coagulantes orales, las heparinas parenterales continúan siendo un componente esencial del tratamiento del TEV⁵. El tratamiento inicial del TEV con el empleo de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) ha sido recomendado por diferentes guías internacionales^{5,6}.

Enoxaparina fue comercializada en España en 1989. Entre sus indicaciones está el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar⁷. Enoxaparina es la HBPM que más se utiliza en España.

Bemiparina se comercializa en España desde 1998. Bemiparina es la heparina con menor peso

Autor para correspondencia

Carme Pinyol i Villena
INNOVA Strategic Consulting
C/Francesc Oller, 81 - 2ª-2ª
08225 Terrassa, Barcelona - España
E-mail: cpinyol@innovaheor.com



molecular (3.600 Daltons), mayor vida media (5,3 horas) y mayor ratio anti-Xa-anti-IIa de todas las HBPM⁸. El estudio de Gómez-Outes et al resume la experiencia clínica con bemiparina en la prevención y el tratamiento del TEV⁹. Básicamente 3 estudios probaron el efecto de bemiparina en el tratamiento del TEV demostrando su eficacia y efectividad administrada una vez al día⁹⁻¹¹.

El objetivo de este estudio fue analizar el impacto económico que podría representar el empleo de bemiparina en comparación con el tratamiento convencional del TEV utilizado en España.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló un modelo de impacto presupuestario (IP) interactivo en Excel para proyectar los costes asociados al uso de bemiparina y enoxaparina utilizadas para el tratamiento del TEV en España.

El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) (solo se consideraron costes sanitarios directos). El horizonte temporal contemplado en el impacto correspondió a un período de 3 años.

Para el cálculo de la población, se partió de una población española de 46.438.422 (datos del INE, enero de 2016),¹² y de una estimación para los dos años siguientes considerando un descenso del 0,05 por ciento anual (descenso población en 2014 respecto año anterior 0,13 por ciento y en 2015 del 0,02 por ciento)¹². A esta población se le aplicó la incidencia de TEV del 0,20 por ciento, obtenida de la aproximación realizada por Guijarro et al¹³.

Para el estudio se compararon dos HBPM empleadas en el tratamiento de pacientes

con TEV: bemiparina y enoxaparina. Se diseñaron tres posibles escenarios: en el primero de ellos, los pacientes eran tratados con bemiparina o con enoxaparina según la cuota de mercado actual (cuota de mercado en diciembre 2015 según datos de IMS); en el segundo escenario el 100 por ciento de los pacientes eran tratados con bemiparina, y en el tercer escenario el 100 por ciento de los pacientes eran tratados con enoxaparina (Tablas 1, 2 y 3).

TABLA 1

PRESENTACIONES, PRECIOS Y CUOTAS DE MERCADO DEL ESCENARIO ACTUAL

BEMIPARINA	PACIENTES	JERINGAS	JERINGAS	MERCADO	PRECIO	PRECIO
PRESENTACIÓN	PESO	POR ENVASE	POR DÍA	CUOTA %	POR ENVASE	POR DÍA
5000 IU	<50 kg	10	1	1,63%	143,28	14,33 €
		30	1	5,17%	300,34	10,01 €
7500 IU	50 < 70 kg	10	1	1,99%	166,05	16,61 €
		30	1	7,00%	359,30	11,98 €
10000 IU	70 < 100 kg	10	1	1,11%	197,33	19,73 €
		30	1	3,93%	440,28	14,68 €
12500 IU	<120 kg	10	1	0,30%	234,74	23,47 €

TOTAL BEMIPARINA 21,13%

ENOXAPARINA	PACIENTES	JERINGAS	JERINGAS	MERCADO	PRECIO	PRECIO
PRESENTACIÓN	PESO	POR ENVASE	POR DÍA	CUOTA %	POR ENVASE	POR DÍA
60 mg	<60 kg	10	2	16,04%	78,90	15,78 €
		30	2	26,34%	186,59	12,44 €
80 mg	60 < 80 kg	10	2	6,59%	96,46	19,29 €
		30	2	11,97%	217,47	14,50 €
100 mg	80 < 100 kg	10	2	2,25%	110,43	22,09 €
		30	2	7,47%	242,12	16,14 €
120 mg	60 < 80kg	10	1	1,57%	134,10	13,41 €
		30	1	4,89%	289,13	9,64 €
150 mg	80 < 100 kg	10	1	0,44%	149,49	14,95 €
		30	1	1,31%	321,89	10,73 €

TOTAL ENOXAPARINA 78,87%

TOTAL 100,00%

TABLA 2

PRESENTACIONES, PRECIOS Y CUOTAS DE MERCADO DEL ESCENARIO CON BEMIPARINA 100% DEL MERCADO

BEMIPARINA	PACIENTES	JERINGAS	JERINGAS	MERCADO	PRECIO	PRECIO
PRESENTACIÓN	PESO	POR ENVASE	POR DÍA	CUOTA %	POR ENVASE	POR DÍA
5000 IU	<50 kg	10	1	7,73%	143,28	14,33 €
		30	1	24,44%	300,34	10,01 €
7500 IU	50 < 70 kg	10	1	9,42%	166,05	16,61 €
		30	1	33,15%	359,3	11,98 €
10000 IU	70 < 100 kg	10	1	5,23%	197,33	19,73 €
		30	1	18,59%	440,28	14,68 €
12500 IU	<120 kg	10	1	1,43%	234,74	23,47 €

TOTAL 100%

TABLA 3

PRESENTACIONES, PRECIOS Y CUOTAS DE MERCADO DEL ESCENARIO CON ENOXAPARINA 100% DEL MERCADO

ENOXAPARINA	PACIENTES	JERINGAS	JERINGAS	MERCADO	PRECIO	PRECIO
PRESENTACIÓN	PESO	POR ENVASE	POR DÍA	CUOTA %	POR ENVASE	POR DÍA
60 mg	<60 kg	10	2	20,34%	78,9	15,78 €
		30	2	33,40%	186,59	12,44 €
80 mg	60 < 80 kg	10	2	8,36%	96,46	19,29 €
		30	2	15,18%	217,47	14,50 €
100 mg	80 < 100 kg	10	2	2,85%	110,43	22,09 €
		30	2	9,47%	242,12	16,14 €
120 mg	60 < 80kg	10	1	1,99%	134,1	13,41 €
		30	1	6,20%	289,13	9,64 €
150 mg	80 < 100 kg	10	1	0,56%	149,49	14,95 €
		30	1	1,66%	321,89	10,73 €

TOTAL 100,00%



Los costes de los tratamientos se obtuvieron de la página web oficial del Ministerio de Sanidad¹⁴. Se utilizaron los precios de venta al público + IVA de bemiparina y de enoxaparina. Se consideró un copago, estimado de forma conservadora, del 40 por ciento para todos los pacientes¹⁵. Todos los pacientes fueron tratados con HBPM durante 7 días.

Se incluyeron también los costes de las complicaciones. Los porcentajes de las complicaciones relacionadas con el uso de bemiparina y enoxaparina se obtuvieron a partir de una revisión de la literatura^{9,16} y los costes de las complicaciones se obtuvieron de la base de datos de eSalud¹⁷ (Tabla 4).

RESULTADOS

Según el análisis realizado con la metodología descrita anteriormente, el impacto presupuestario (por año, durante los 3 años) del uso de bemiparina en el 100 por ciento de la población susceptible de ser tratada con una HBPM para el TEV, supuso un ahorro para el SNS español del 9 por ciento respecto al escenario actual y del 11 por ciento en comparación con el uso exclusivo de enoxaparina (Tablas 5 y 6; Figuras 1 y 2).

En comparación con el escenario actual, el uso de enoxaparina en el 100 por ciento de la

población candidata a tratamiento comportó un aumento de los costes del 2 por ciento (Tabla 7; Figura 3).

Bemiparina representó un ahorro de alrededor de 500.000 euros anuales en comparación con el tratamiento actual y de alrededor de 600.000 euros al año cuando se utilizó en el 100 por ciento de los pacientes en lugar de enoxaparina (Tablas 5 y 6; Figuras 1 y 2).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio muestran como el uso de bemiparina para el tratamiento de los pacientes con TEV en lugar del tratamiento con enoxaparina puede suponer un ahorro de costes para el SNS de 500.000 a 600.000 euros, lo que supone entre el 9 y el 11 por ciento de disminución del coste respecto al escenario actual y el escenario de solo enoxaparina, respectivamente.

Un estudio económico del impacto de dos HBPM: enoxaparina y bemiparina, para la Comunidad Valenciana, donde el cálculo se realizó a través de la Dosis Diaria Definida (DDD) de cada fármaco, facilitada por la Organización Mundial de la Salud y el cálculo del coste por 1.000 UI de cada heparina se combinó con sus respectivos consumos y su precios

TABLA 4

COSTES DE LAS COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON BEMIPARINA Y ENOXAPARINA

	Bemiparina		Enoxaparina		Coste/complicación
	%	Coste	%	Coste	
Embolismo pulmonar	0,95%	39,52 €	0,64%	26,62 €	4.160,00 €
Trombosis venosa profunda)	0,00%	0 €	2,20%	39,86 €	1.812,00 €
Sangrado mayor	0,00%	0 €	1,30%	49,84 €	3.834,00 €
Sangrado menor	1,90%	1,18 €	16,00%	9,92 €	62,00 €
Trombocitopenia	1,90%	1,18 €	2,20%	1,36 €	62,00 €
Muerte por cualquier causa	1,82%	81,66 €	2,20%	98,71 €	4.487,00 €
COSTE TOTAL		123,54 €		226,33 €	
COSTE TOTAL POR PACIENTE		1,24 €		2,26 €	

Fuente: 9, 16.

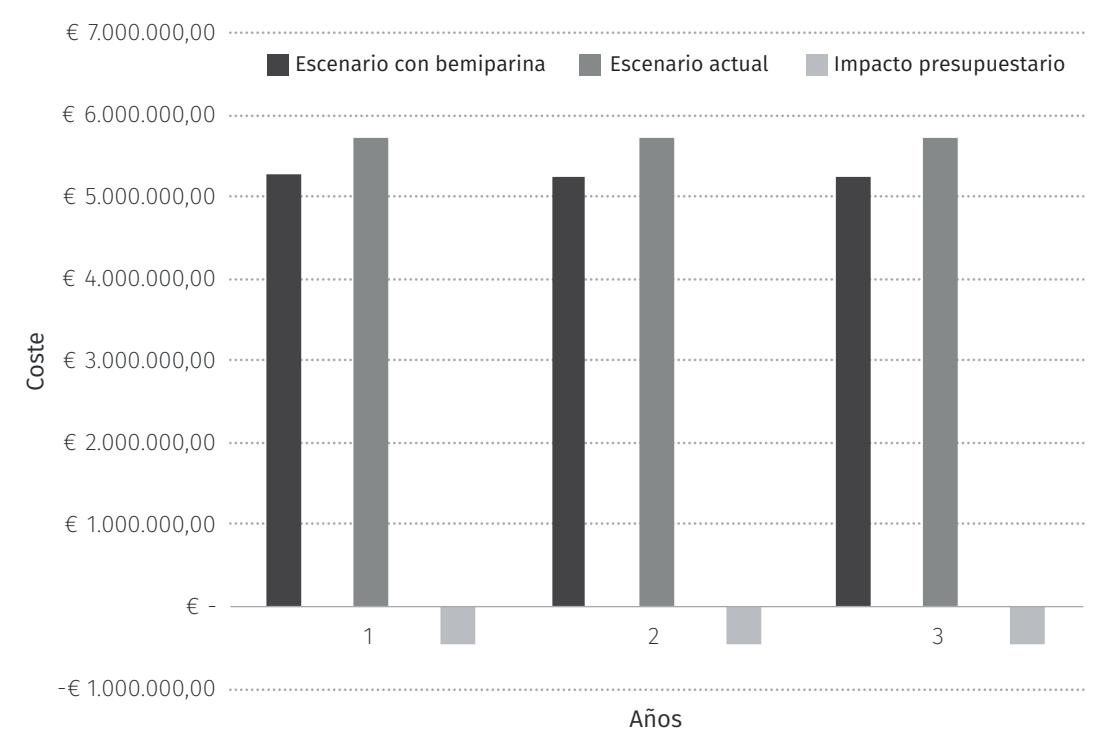
TABLA 5

RESULTADOS IMPACTO PRESUPUESTARIO BEMIPARINA VERSUS ESCENARIO ACTUAL

BEMIPARINA VS ESCENARIO ACTUAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3
ESCENARIO CON BEMIPARINA	5.258.459,87 €	5.255.830,64 €	5.253.202,73 €
ESCENARIO ACTUAL	5.725.857,82 €	5.722.994,90 €	5.720.133,40 €
IMPACTO PRESUPUESTARIO	-467.397,95 €	-467.164,26 €	-466.930,67 €
% DIFERENCIA	-9%	-9%	-9%

FIGURA 1

RESULTADOS IMPACTO PRESUPUESTARIO BEMIPARINA VERSUS ESCENARIO ACTUAL



(PVP+IVA), para obtener un coste por 1.000 UI de cada fármaco, ponderado según el precio de las presentaciones más utilizadas, mostró que el tratamiento de pacientes en atención primaria con enoxaparina era una opción menos costosa que el uso de bemiparina, con un ahorro por DDD del 63,82 por ciento y menores costes por 1.000 UI. Según este estudio, si

todos los pacientes fuesen tratados con enoxaparina el sistema de salud Valenciano podría ahorrarse 7,4 millones de euros¹⁸.

Otro estudio comparó el beneficio potencial sobre el impacto sanitario para el SNS del uso de enoxaparina frente a otras heparinas en la profilaxis del TEV y el tratamiento de la trombosis venosa profunda, con y sin embolismo

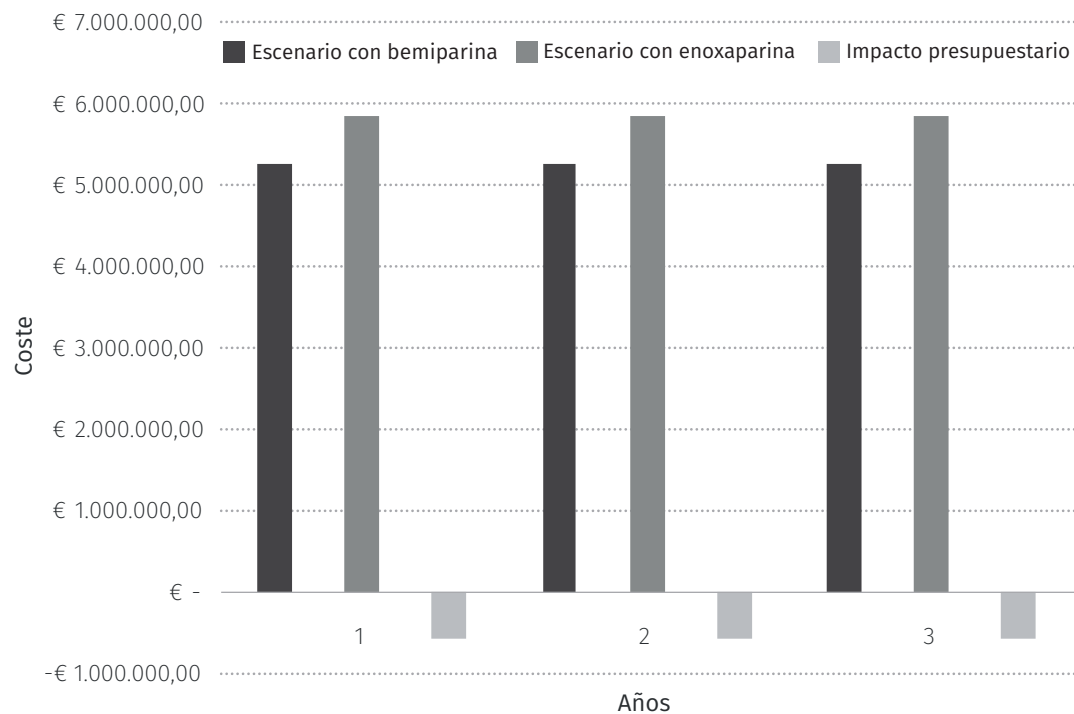
**TABLA 6**

RESULTADO IMPACTO PRESUPUESTARIO BEMIPARINA VESUS ENOXAPARINA

BEMIPARINA VS ENOXAPARINA	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3
ESCENARIO CON BEMIPARINA	5.258.459,87 €	5.255.830,64 €	5.253.202,73 €
ESCENARIO CON ENOXAPARINA	5.851.085,16 €	5.848.159,62 €	5.845.235,54 €
IMPACTO PRESUPUESTARIO	-592.625,29 €	-592.328,98 €	-592.032,81 €
% DIFERENCIA	-11%	-11%	-11%

FIGURA2

RESULTADO IMPACTO PRESUPUESTARIO BEMIPARINA VESUS ENOXAPARINA



pulmonar, en España. Las cuotas de mercado de las diferentes heparinas disponibles en España (bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina) se estimaron en base a ventas reales en unidades por producto y paquete por año (Marzo 2014 a Febrero 2015) obtenidas de la base de datos de IMS Health. El estudio concluyó que el uso de eno-

xaparina en lugar de las demás heparinas en el tratamiento de la trombosis venosa profunda suponía ahorros de unos 8 millones de euros para el SNS¹⁹.

Los dos estudios precedentes muestran como el uso de diferente metodología para calcular la población susceptible de ser tratada, a partir de datos de incidencia o a partir de

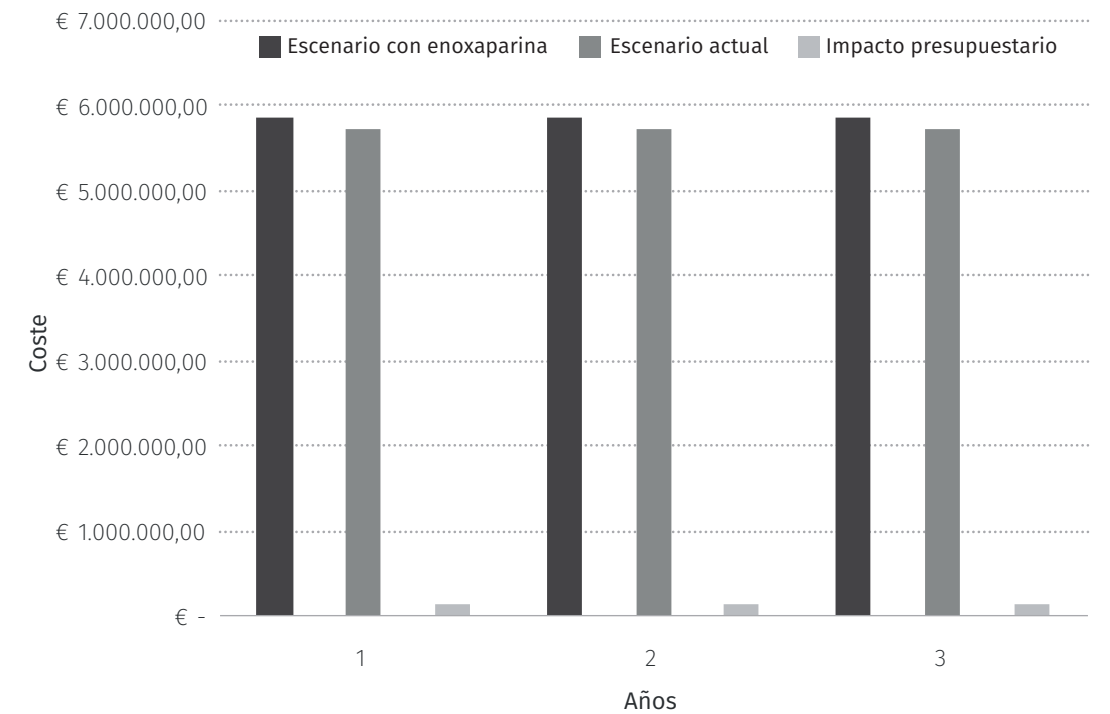
TABLA 7

RESULTADOS IMPACTO PRESUPUESTARIO ENOXAPARINA VERSUS ESCENARIO ACTUAL

ENOXAPARINA VS ESCENARIO ACTUAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3
ESCENARIO CON ENOXAPARINA	5.851.085,16 €	5.848.159,62 €	5.845.235,54 €
ESCENARIO ACTUAL	5.725.857,82 €	5.722.994,90 €	5.720.133,40 €
IMPACTO PRESUPUESTARIO	125.227,34 €	125.164,72 €	125.102,14 €
% DIFERENCIA	2%	2%	2%

FIGURA3

RESULTADOS IMPACTO PRESUPUESTARIO ENOXAPARINA VERSUS ESCENARIO ACTUAL



extrapolaciones de ventas puede producir enormes cambios en el cálculo del número de pacientes susceptibles de ser tratados con estas terapias. Al mismo tiempo, también cabe destacar la diferencia, no solo en la magnitud de los resultados sino también en el lado de la balanza donde se producen los ahorros, dependiendo del método usado para calcular

la dosis diaria adecuada para tratar a los pacientes. Lamentablemente, dado que los dos estudios comentados solamente han sido publicados como póster no disponemos de toda la información necesaria para poder hacer una correcta comparación entre ellos. No habiendo más estudios publicados comparando enoxaparina versus bemiparina.



El presente estudio tiene algunas limitaciones inherentes a la propia metodología utilizada. Para simplificar el modelo se ha considerado que todos los pacientes serían susceptibles de tener un co-pago del 40 por ciento, pero en realidad sabemos que este co-pago dependería de si el paciente es o no pensionista, teniendo en cuenta la incidencia de la TEV aumenta con la edad^{4,20,21}, una gran mayoría de los pacientes lo serían y su co-pago sería sensiblemente más bajo. Además entre los pacientes activos también existirían variaciones de co-pago entre el 40 y 60 por ciento dependiendo de su renta¹⁵. Pero consideramos que los cambios en el impacto final no justifican la complejidad del modelo y los supuestos necesarios para calcular el co-pago real.

Para calcular la población del estudio, se utilizó la incidencia obtenida por Guijarro et al¹³, una incidencia superior supondría un incremento en la magnitud del impacto pero no en su tendencia.

Otra limitación del modelo es el establecimiento del tratamiento con HBPM en estos pacientes durante 7 días, algunas recomendaciones avalan su uso durante 10 días y otros recomiendan el tratamiento entre 5 y 10 días¹⁶. En este modelo, para ser conservadores, se utilizó el término medio de 7 días, dado que el incremento en el número de días a nivel general podría incrementar ligeramente el resultado pero no la tendencia del mismo.

Finalmente, se utilizaron los porcentajes de complicaciones en pacientes tratados con dos dosis diarias de enoxaparina, a pesar de que alrededor del 11 por ciento de los pacientes con esta HBPM están tratados, según cuota de mercado, con una única dosis, dado que los porcentajes de complicaciones son bajos y el efecto que este pequeño grupo tiene sobre el resultado final es poco significativo.

En conclusión, el análisis del impacto presupuestario puede ser importante para la toma de decisiones respecto a que HBPM utilizar para el tratamiento del TEV. Este análisis aporta una evidencia que refuerza el uso de bemparina como HBPM de elección, dado que su uso comporta una reducción del impacto presupuestario para el SNS de España.

REFERENCIAS

1. Palla A, Giuntine G. Highlihts and final remarks. *Chest*. 1995; 107(suppl 1): 56S-57S.
2. Páramo JA, Feliu J, Iglesias R, et al. Profilaxis del tromboembolismo venoso: recomendaciones en pacientes médicos y sistema de alarma electrónica en pacientes hospitalizados. *Rev Med Univ Navarra*. 2006; 50(1): 17-23.
3. Gómez-Outes A, Berto P, Prandoni P. Cost-effectiveness of Bemiparin in the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2006; 6(3):249-59.
4. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 21:23-9.
5. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):165-86.
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2):315-52.
7. Ficha técnica Clexane. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62472/FT_62472.pdf
8. Planès A. Review of bemiparin sodium--a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Sep;4(9):1551-61.
9. Kakkar VV, Gebbska M, Kadziola Z, et al. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2003; 89:674-80.
10. Santamaría A, Juárez S, Roche A, et al. Low-molecular-weight heparin, bemiparin, in the outpatient treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in Standard clinical practice: the SFERA study. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(5):518-25.
11. Rocha Hernando E, Soler Marín G, Rosario Díaz E, et al. Efectividad y Seguridad de bemparina en la prevención secundaria de la tromboembolia venosa: Un estudio prospectivo observacional. *Haematología (ed. Esp.)*. 2005;90(suppl 2):135.
12. INE, junio de 2016. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np980.pdf>
13. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(Supl 2):2-9.
14. Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS (dispensables a través de oficinas de farmacia). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do?metodo=buscarProductos>
15. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-Ley 16/2012 de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y Seguridad de sus prestaciones. BOE núm 98 de 4/4/2012.
16. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous Enoxaparin Once or Twice Daily Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *Ann Intern Med*. 2001; 134:191-202.
17. eSalud - Información económica del sector sanitario, 2016. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
18. Betegón L, Cardo E, Echevarría A. Estudio económico de las repercusiones de la prescripción inducida hacia primaria: el caso de las HBPM. *Gac Sanit*. 2008; 22(Supl 2):60.
19. Delgado M, Restovic G, Planellas L, et al. An Assesment of Enoxaparine Benefit on Healthcare Budget in Spain. *Value in Health*. 2015; 18:A384.
20. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg HJ, et al. A population-based perspective of hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonay embolism: the Worcester study. *Arch Intern Med*. 1991; 151:933-8.
21. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsry-verified venous thromboembolism within a defined urban population-the city of Mälmo, Sweden. *APMIS*. 1998; 106-84.