



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

DESCRIPCION DE COSTOS Y PRACTICAS SEGURAS DE PACIENTES CON
FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR CON TERAPIA ANTICOAGULANTE
ORAL CONVENCIONAL Y NUEVOS (NACO) EN EL SISTEMA DE SALUD.
REVISION DOCUMENTAL (2010-2017)

JEIMY KATHARINEE QUITO JIMENEZ
WILSON ALONSO CARDENAS CONTRERAS

ESPECIALIZACIÓN EN ADMINISTRACIÓN EN SALUD PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE SALUD PUBLICA
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA,

JUNIO DE 2018

DESCRIPCION DE COSTOS Y PRACTICAS SEGURAS DE PACIENTES CON
FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR CON TERAPIA ANTICOAGULANTE
ORAL CONVENCIONAL Y NUEVOS (NACO) EN EL SISTEMA DE SALUD.
REVISION DOCUMENTAL (2010-2017)

Estudiantes

JEIMY KATHARINEE QUITO JIMENEZ
WILSON ALONSO CARDENAS CONTRERAS

Profesor Tutor

NORMAN GIOVANNI APRAEZ IPPOLITO

ESPECIALIZACIÓN EN ADMINISTRACIÓN EN SALUD PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE SALUD PUBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
JUNIO DE 2018

Agradecimientos

Agradecemos a Dios y a nuestros familiares por guiarnos apoyarnos en el proceso de aprendizaje en la elaboración de nuestro trabajo. Resaltamos la participación y colaboración en el desarrollo del trabajo a los profesores; Jorge Augusto Díaz Rojas, Marie-José Ireton y Norman Giovanni Apraez Ippolito.

Tabla de contenido	
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
LISTA DE ACRÓNIMOS	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO GENERAL	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
JUSTIFICACIÓN	7
MARCO CONCEPTUAL	8
Normatividad	10
Situación en Colombia	10
Tabla 1 Normatividad en Colombia Sobre Medicamentos Anticoagulantes	10
METODOLOGÍA	12
Tabla 2. Método de Búsqueda de Artículos	18
Intervención	19
Tabla 3. Farmacocinética de Anticoagulantes Orales	20
Modelo Márkov y Red bayesiana	20
Flujograma 1. Fibrilación Auricular No Valvular	21
Interpretaciones	22
Costos de Anticoagulantes Orales	23
Tabla 4. Costo unitario mensual de anticoagulantes orales en fibrilación auricular	24
Tabla 5. Costo unitario anual de anticoagulantes orales en fibrilación auricular	24
GLOSARIO	19
BIBLIOGRAFÍA	22

RESUMEN

El propósito del presente estudio de alcance es identificar si en los análisis de costos de anticoagulantes orales se incluyen las prácticas seguras en el uso de estos medicamentos por parte del personal de salud, y la información del buen uso que los pacientes y familiares reciben al respecto o si se plantean programas de manejo de pacientes que utilizan anticoagulantes orales. Además de evidenciar el costo efectividad de los Nuevos Anticoagulantes Orales (NACO) disponibles en América y su ventaja teórica al equiparlos con el costo efectividad de un anticoagulante clásico, un antagonista de la vitamina K (warfarina), relacionando su efecto como anticoagulante en los pacientes diagnosticados con fibrilación auricular no valvular. Se realizará una búsqueda sistemática en los últimos siete años (2010-2017), de artículos de investigación encontrados en bases de datos como; PUBMED, EMBASE, LILACS, SciELO, Cochrane, Biblioteca Virtual en Salud, documentos de instituciones estatales como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y documentos de las asociaciones de pacientes. Se aplicarán criterios de exclusión e inclusión, se tendrá en cuenta como evento central la reducción de la mortalidad, además de otros desenlaces como; accidente cerebro vascular (ACV), tromboembolismo pulmonar (TEP) y hemorragias entre ellas hemorragia gastrointestinal (HGI). A partir de la información encontrada se podrá identificar cuál es la intervención con los anticoagulantes más costo-efectiva en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular en algunos países de América.

Un análisis costo efectividad en atención sanitaria, es una forma de evaluar económicamente los impactos reales de por lo menos dos intervenciones en salud; para realizarlo se determinan los resultados, metas o efectos reales a obtener y se interroga sobre los menores costos y mayor o igual efectividad para lograr estos objetivos. La revisión de alcance es una forma de mapear los conceptos claves que sustentan un área de investigación, como se ha enfocado la investigación en un tema específico e identificar los vacíos o temas que las investigaciones no han tenido en cuenta.

Palabras claves: Nuevos anticoagulantes orales, warfarina, costo efectividad, fibrilación auricular, revisión de alcance.

ABSTRACT

The purpose of the present scoping study is to identify if the cost analyzes of oral anticoagulants include safe practices in the use of these medications by health personnel, and information on the good use that patients and their families receive in this regard. or if there are patient management programs that use oral anticoagulants. Besides evidencing the cost effectiveness of the New Oral Anticoagulants (NACO) available in America and its theoretical advantage when compared with the cost effectiveness of a classic anticoagulant, a vitamin K antagonist (warfarin), relating its effect as an anticoagulant in patients diagnosed with non-valvular atrial fibrillation. There will be a systematic search in the last seven years, of research articles found in databases such as; PUBMED, EMBASE, LILACS, SciELO, Cochrane, Virtual Health Library, documents from state institutions such as the Institute for Technological Evaluation in Health - IETS and documents from patient associations. Inclusion and exclusion criteria will be applied; the reduction of mortality will be taken into account as a central event, in addition to other outcomes such as; cerebrovascular accident (CVA), pulmonary thromboembolism (PTE) and hemorrhage including gastrointestinal hemorrhage (GIH). From the information found, it will be possible to identify the most cost-effective intervention with anticoagulants in the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation in some countries of the Americas. A cost-effectiveness analysis in health care is a way to economically evaluate the real impacts of at least two health interventions; in order to do so, the results, goals or actual effects to be obtained are determined and questions are asked about the lower costs and greater or equal effectiveness to achieve these objectives. The scope review is a way to map the key concepts that underlie an area of research, how research has focused on a specific topic and identifies gaps or problems that research has not taken into account.

Key words: New oral anticoagulants, warfarin, cost effectiveness, atrial fibrillation, scope review.

LISTA DE ACRÓNIMOS

ACE: Análisis de costo-efectividad.

ACV: Accidente cerebro vascular. AIT: Accidentes isquémico transitorio.

AHA: American Heart Association – Asociación Americana del Corazón.

AVK: Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K.

CNPMDM: Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

DE: Desviación estándar. ES: Embolismo sistémico.

ESC: European Society of Cardiology - Sociedad Europea de Cardiología.

FA: Fibrilación auricular.

FANV: FA no valvular. 15 OR: Odds Ratio.

HGI: Hemorragia gastrointestinal.

IC: Intervalo de confianza.

INR: International Normalized Ratio.

MSPS: Ministerio de Salud y de la Protección Social.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PIB: Producto Interno Bruto.

POS: Plan Obligatorio de Servicios de Salud.

RCEI: Razón de Costo Efectividad Incremental.

RR: Riesgo relativo.

SCC: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

TAO: Tratamiento anticoagulante oral

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la taquiarritmia supra ventricular cardiaca más frecuente en la población mayor, que se caracteriza por un aumento en la velocidad del ritmo auricular e irregularidad en la conducción eléctrica del corazón. Dentro de las manifestaciones clínicas la FA puede producir dolor torácico, disconfort, diaforesis y palpitaciones llegando a producir en algunos casos, infarto agudo de miocardio (IAM) o falla cardiaca (FC), también puede conducir a un riesgo mayor de ataque cerebral (ACV). *“La FA se presenta en un 5% de los adultos, es responsable de más del 15% de los ataques cerebro vasculares isquémicos (ACVi) en general, y en mayores de 80 años hasta en un 35%”* ^{1,2,3}.

En el anhelo de brindar a toda la población un servicio sanitario de calidad, las evaluaciones económicas son cada vez más utilizadas para tomar decisiones en las entidades de salud locales, regionales y estatales, razón por la cual, a nivel gubernamental se han creado instituciones que investigan y aconsejan acerca del uso de nuevos medicamentos sobre el medicamento convencional, por lo cual diferentes estudios a lo largo de América y Europa han evaluado que tan costo efectivo pueden ser esta nueva línea comparado con el convencional. Algunos estudios que evalúan el análisis de costo efectividad (ACE) determinan generalmente una alternativa en los beneficios de las estrategias de intervención evaluadas; se pueden equiparar estrategias que no son equivalentes o medicamentos con diferentes mecanismos de acción y efecto. Sus beneficios son medidos en unidades naturales, morbilidad, mortalidad (muertes generadas o evitadas), cantidad o calidad de vida con salud (años de vida ganados), modificación en unidades de presión arterial, colesterol, glicemia y escalas de dolor. Básicamente al analizar el perfil de seguridad, eficiencia, eficacia y efectividad se determina de forma cuantitativa la relación entre los costos de una intervención dada y las consecuencias de la intervención, con la singularidad de que dicha terapéutica se evalúa en las unidades naturales que pueden utilizarse en la práctica clínica habitual.

Una revisión de alcance tiene un enfoque amplio, generalmente con el objetivo de mapear la literatura al abordar una pregunta de investigación con el objetivo de identificar lagunas del conocimiento establecer nuevas agendas de investigación, se realizan con una metodología de revisión sistemática para incluir y excluir literatura sobre la pregunta planteada⁴.

Los fármacos anticoagulantes, previenen la formación de coágulos sanguíneos evitan además que los coágulos ya existentes se hagan más grandes, estos fármacos inhiben la acción de los factores de coagulación (como los inhibidores directos de la trombina como las heparinas, los inhibidores del factor X activado - Xa -) o los que interfieren en la síntesis de los factores de coagulación (Antagonistas de Vitamina K -AVK-, warfarina). Un tratamiento agudo con anticoagulación

parenteral dura como máximo siete días, los sangrados que pueden llegar a ser fatales son de los efectos adversos más comunes de los anticoagulantes, el paciente inicialmente medicado debe posteriormente seguir un tratamiento a largo plazo con una duración entre tres a seis meses. Una particularidad de estos medicamentos es que requieren la monitorización del tiempo de protrombina, habitualmente expresado como cociente internacional normalizado (INR por sus siglas en inglés, International Normalized Ratio) con valores entre 2.0 y 3.0, lo que asegura que el nivel de anticoagulación se encuentra dentro del rango de seguridad del paciente. Además de permitir al profesional de salud modificar la dosis de anticoagulante en los casos que este fuera de este rango.

En los últimos años se han comercializado otros anticoagulantes denominados Nuevos Anticoagulantes Orales (NACO) con distintos mecanismos de acción. La ventaja teórica de estos medicamentos es que se consigue una anticoagulación similar a la obtenida con los antagonistas de la vitamina K (warfarina), entre tanto que no requieren monitorización del nivel de anticoagulación (INR). Existen dos familias de Nuevos Anticoagulantes Orales (NACO); inhibidores directos de la trombina (Dabigatrán, PRADAXA®) y los inhibidores del factor X activado (Rivaroxabán, XARELTO®; Apixabán, ELIQUIS®), que tiene como ventajas un perfil de seguridad más favorable, al manejo tradicional con HBPM (heparinas de bajo peso molecular) y warfarina, con menos riesgo de sangrados e interacción medicamentosa. Sin embargo, estas nuevas opciones terapéuticas son más costosas que la warfarina, por tal motivo es necesario la realización de evaluaciones económicas para comprobar cuál de estas dos opciones tiene mayor efectividad a un costo razonable. Los análisis de costo efectividad de los NACO frente a Warfarina con su monitorización del INR, permitirán a los sistemas de salud de los países de América decidir, por un manejo de los pacientes con fibrilación auricular no valvular, menos costosa y más segura ahorrando recursos al sistema de salud.

OBJETIVO GENERAL

Realizar la revisión de alcance en análisis de costo efectividad de los nuevos anticoagulantes orales comparados con warfarina, en pacientes con fibrilación auricular no valvular en algunos países de América, e identificar si se incluyen o no practicas seguras en el uso de anticoagulantes orales o programas donde participen pacientes y familiares.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer una revisión de alcance en artículos de análisis de costo efectividad de NACO comparado con Warfarina en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular en América (identificar la intervención con anticoagulantes más costo efectiva).

Documentar la eficacia y efectividad en el tratamiento de fibrilación auricular no valvular, que presentan los nuevos anticoagulantes orales (NACO) comparados con un anticoagulante antagonista de la vitamina K (warfarina) en algunos países de América.

Analizar e identificar si se incluyen o no, practicas seguras (medición del INR, existe y es accesible el antídoto, adherencia al tratamiento) en el uso de anticoagulantes orales en la población de algunos países de América.

Examinar en los artículos la información donde se resalte la participación de los pacientes y sus familiares en el tratamiento con anticoagulantes orales, la educación en el uso seguro y el seguimiento en pacientes con FA persistente y permanente (tratamiento y programa en salud pública).

JUSTIFICACIÓN

En la toma de decisiones en salud pública el análisis de costo efectividad es una herramienta de apoyo que permite escoger la alternativa más eficiente y a menor costo, este ACE respalda la toma de decisión acerca de la distribución del presupuesto en un sistema de salud. Las complicaciones que se pueden presentar en pacientes con fibrilación auricular no valvular por un mal manejo en la terapia anticoagulante (pueden causar cardioembolia o/y ataque cerebrovascular) ocasionan una mayor complicación del cuadro patológico y generan un alto riesgo de invalidez e incluso de muerte, lo que aumenta el costo a futuro para el sistema de salud al tener que tratar las patologías asociadas a este mal manejo en los pacientes con FA. Por esta razón, escoger la mejor opción terapéutica en el uso de anticoagulación oral, sea con el cumarínico convencional (warfarina) o con los NACO en los pacientes con fibrilación auricular no valvular, es decir, escoger la terapia más costo efectiva producirá una menor destinación de recursos del sistema de salud y disminuirá en los pacientes el riesgo de ACV, AIT y efectos adversos. En Colombia el uso de NACOs es restringido, entre otras razones, por no encontrarse en el plan obligatorio de salud (POS). Los estudios de costo-efectividad que se han realizado en varias entidades arrojan que solo si se controla de forma más estricta el precio de los NACO podrán ser equiparables en costo a la warfarina. En cuanto a la efectividad son similares y algunos estudios revelan unos menores efectos adversos en el riesgo de sangrado intrauterino y gastrointestinal, además de una mayor adherencia al tratamiento⁵. Los programas de anticoagulación donde se da información a los pacientes y familiares (cuidadores) sobre el uso adecuado de estos medicamentos, sus interacciones con otros medicamentos o con alimentos y la forma de monitorizar su efecto (niveles de protrombina, INR) permite generar una mayor adherencia al tratamiento y menores riesgos de desenlaces no deseados en el paciente anticoagulado.

MARCO CONCEPTUAL

Los anticoagulantes orales son utilizados para prevenir la formación de tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular, tratamiento que hoy en día sigue siendo un pilar en la prevención de ACV. Esta terapia puede comenzar con la administración diaria por vía subcutánea de Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) concomitantemente con el inicio de administración de un anticoagulante cumarínico tradicional (Warfarina), que tiene características particulares, entre las que se encuentran; ser una mezcla racémica, alta solubilidad en agua, rápida absorción en el tracto gastrointestinal, alta biodisponibilidad, dentro de sus limitaciones podemos destacar su estrecho margen terapéutico, siendo el causante de sangrados profusos eventualmente mortales y la necesidad de un monitoreo constante del nivel de anticoagulación (INR); estas características y sobre todo sus limitantes han generado la promoción de nuevos anticoagulantes orales (NACO) con distintos mecanismos de acción, perfiles de seguridad y monitorización que puedan remplazar a la warfarina. Existen dos familias de Nuevos Anticoagulantes Orales (NACO): inhibidores directos de la trombina (Dabigatrán, PRADAXA®) y los inhibidores del factor X activado (Xa, Rixaroxabán, XARELTO®; Apixabán, ELIQUIS®). Varios estudios han evaluado los NACO demostrando eficiencia en la prevención de la embolia, con perfiles de seguridad similares e incluso mejores que la terapia con warfarina. En Colombia los NACO no están incluidos en el Plan Obligatorio de Salud (POS) lo que hace que su costo fijo directo sea mucho mayor que la warfarina^{6, 7}. El costo de bolsillo para los pacientes particulares se incrementa aún más ya que en el mercado estos productos son de marca y no existen genéricos.

La fibrilación auricular no valvular (FA) es una patología frecuente, encontrándose hasta en un 5 % de los adultos y es responsable de más del 15 % de los ataques cerebrovasculares isquémicos (ACVi), Tradicionalmente se han usado los antagonistas orales de la vitamina K (AVK, warfarina) ajustados por INR, pero estos requieren ajustes frecuentes y tienen un intervalo terapéutico estrecho que dificulta su uso, en la última década ingresaron a la práctica médica nuevos anticoagulantes orales (NACO) al menos tan eficaces como los AVK, pero con un precio superior, debe evaluarse la posibilidad de que el sistema de seguridad social pueda pagarlos, proceso liderado en Colombia por el IETS (el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud)⁹.

Teniendo en cuenta el alto costo en salud de las diferentes terapias farmacológicas y no farmacológicas de intervención, se deben priorizar aquellas que ofrecen un mejor costo y un mayor o igual beneficio, lo que surge de la necesidad de generar una provisión de servicios sanitarios de mejor calidad, teniendo en cuenta que la demanda en salud es ilimitada con recursos limitados para cubrir todas las necesidades de la población¹⁰. El ACE tienen la limitante de ser unidimensional, ya

que puede evaluar sólo una dimensión de los beneficios lo que dificulta el proceso de elección del desenlace a evaluar, se debe buscar la alternativa del más representativo en la intervención, reduciendo las opciones a comparar entre las diferentes intervenciones¹¹. A diferencia de las revisiones sistemáticas, las revisiones de alcance son una forma de mapear los conceptos clave que sustentan un área de investigación, tendrá un enfoque más amplio, pueden ser particularmente útiles para reunir literatura en disciplinas con evidencia emergente, ya que son adecuadas para responder preguntas más allá de una relación con la efectividad o efecto de una intervención⁴.

Un abordaje completo para los pacientes con FA debe incluir una evaluación y una estratificación de los riesgos de ACV y AIT, como principales complicaciones de esta enfermedad. Lo que permite estimar los riesgos de sufrir ACV y AIT en los siguientes años, por lo cual se debe establecer una terapia de anticoagulación como modelo de tratamiento para la mayor parte de los pacientes, que sea segura y eficaz basada en la evidencia científica. En la actualidad este manejo farmacológico recae en la terapia anticoagulante convencional (warfarina) y los nuevos medicamentos anticoagulantes (NACO) que parecen tener un perfil de seguridad más favorable, farmacocinética más previsible y menor número de interacciones farmacológicas en comparación con la warfarina. Sin embargo las principales limitaciones son la ausencia de antídoto aprobados en el país, paciente con enfermedad renal crónica avanzada y el principal limitante el alto costo comparados con los antagonistas de vitamina K (warfarina), por lo cual al definir los costos y razones de costo-efectividad incremental (RCEI), en el uso de estos medicamentos anticoagulantes en el sistema de salud colombiano, se debe partir de información real suministrada por las entidades gubernamentales y reguladoras, además de evaluar las conclusiones encontradas en los artículos científicos que tratan del empleo de los NACOs (ejemplo; Dabigatrán y Rivaroxaban). Para el análisis de los resultados de los artículos consultados se pueden seguir las “guías metodológicas para este tipo de estudios propuestas por ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) e INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)”¹². Donde se incluyen variables de costos y estados de salud, y se pueden ajustar al valor del peso colombiano para el año de interés, fijando además la perspectiva y el horizonte temporal en años, incluso teniendo en cuenta la vida restante del paciente y las tasas de descuento que apliquen ¹².

NORMATIVIDAD

Situación en Colombia

En la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud, se tuvo en cuenta la evaluación de tecnologías en salud realizada por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). A pesar de esto en Colombia es limitado el uso de anticoagulantes debido a las leyes relacionadas a la atención en salud ver tabla 1. Además de estas leyes, se debe tener en cuenta que se incluyó únicamente

warfarina en el POS (hoy PB) dado el alto costo de los nuevos anticoagulantes orales como el dabigatrán, rivaroxaban y apixaban, lo que podría ser una barrera de acceso, que permite observar un menor porcentaje efectividad en aquellos pacientes que usan los nuevos anticoagulantes orales vs cumarínicos (warfarina).

Tabla 1 Normatividad en Colombia Sobre Medicamentos Anticoagulantes

Ley Artículo	Lo Establecido
Ley 81 de 1988 Artículo 60	Ley por la cual se reestructura el Ministerio de Desarrollo Económico, capítulo V Política de precios, se establece los regímenes de control de precios (Régimen de control directo, Régimen de libertad regulada, Régimen de libertad vigilada)
Ley 9 de 1979	Código Sanitario Nacional, Título VI: Drogas, Medicamentos, Cosméticos y Similares, Artículo 428 Elaboración, envase o empaque, almacenamiento, transporte y expendio de drogas y medicamentos, estupefacientes, sicofármacos sujetos a restricción. Título VII: Vigilancia Control y Epidemiológico, Título XI: Vigilancia y Control.
Ley 100 de 1993 Artículo 245	Por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones, Artículo 245 Créase el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima, como un establecimiento público del orden nacional, adscrito al Ministerio de Salud. reglamentará el régimen de registros y licencias, así como el régimen de vigilancia sanitaria y control de calidad de los productos de qué trata el objeto del Invima
Ley 1438 de 2011 Artículo 87	Por la cual se reforma el sistema general de seguridad social en salud y se dictan otras disposiciones. Capítulo IV (Medicamentos, Insumos y Dispositivos Médicos), Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos que tendrá a su cargo la formulación y la regulación de la política de precios de medicamentos y dispositivos médicos.
Ley 1438 de 2011 Artículo 90	Por la cual se reforma el sistema general de seguridad social en salud y se dictan otras disposiciones. Capítulo IV (Medicamentos, Insumos y Dispositivos Médicos) donde queda estableció que el Gobierno Nacional en aras de garantizar la competencia efectiva para la producción, venta, comercialización y distribución de anticoagulación oral en general.

En Colombia el uso de los nuevos anticoagulantes orales no está incluido en el POS (hoy PB) y son pocos los estudios existentes de costo–efectividad comparando los NACOs específicamente dabigatrán con warfarina. Por esta razón es pertinente ampliar estos estudios de costo–efectividad con otros NACO vs warfarina, para identificar la verdadera efectividad de estos en la prevención de fenómeno trombo embólico en pacientes con fibrilación auricular no valvular dado a la alta inversión que requiere el sistema de salud en atención a los desenlaces asociados a la enfermedad, al igual que su posterior rehabilitación. Dado esto es pertinente indagar más sobre la efectividad de estas nuevas intervenciones anticoagulantes que, aunque presentan un precio mayor a la warfarina (actual método de prevención) pueden mostrar una mayor efectividad la cual reduciría los eventos adversos y ayudaría a ahorrar recursos al sistema de salud colombiano compensando sus altos precios.

Se busca en la página del INVIMA la base de datos el listado del Código Único de Medicamentos (CUM) correspondiente para cada principio activo de los medicamentos anticoagulantes buscando por la descripción ATC, para encontrar el estado actual del registro, número de expediente y laboratorio titular avalado en el registro para su correcta distribución, en este caso los principios activos involucrados son los anticoagulantes orales (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatrán y Warfarina).

En Colombia estos productos, cuentan actualmente con registro sanitario INVIMA vigente con indicaciones terapéuticas aprobadas para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

METODOLOGÍA

Se realizará una búsqueda sistemática de artículos de investigación en los últimos siete años, encontrados en bases de datos disponibles en internet como; PubMed, EMBASE, LILACS, SciELO, Cochrane, Biblioteca Virtual en Salud, y documentos de instituciones estatales como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y documentos de las asociaciones de pacientes. Para la búsqueda en PubMed se han utilizado descriptores Mesh como; Geográficos (América), evaluación económica (cost-effectiveness), para búsqueda en EMBASE los términos utilizados son: nuevos anticoagulantes orales, warfarina, costo efectividad, fibrilación auricular, y se restringen por medio de filtros como área geográfica América, año de publicación (de 2010 al presente) ^{4,9}.

Tipo de Estudio: Revisión de alcance de estudios de costo – efectividad.

Lugar de realización. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, Colombia.

Población: El análisis de alcance aplican a pacientes adultos mayores de 19 años con fibrilación auricular no valvular, con indicación de manejo anticoagulante.

Elección de Tecnología; Anticoagulación con NACO vs warfarina. Intervención y comparadores (Dabigatran, rivaroxaban y apixaban, comparado con warfarina).

Comparador; Anticoagulante antagonista oral de la vitamina K (AVK) Warfarina.

Perspectiva; Social (el sistema general de seguridad social en salud).

Costos: costos incluidos, Costos directos del tratamiento de acuerdo con las alternativas evaluadas y seguimiento a los pacientes de cada uno de los artículos.

Parámetros de clasificación: los artículos de evaluación económica se revisaron en función de: año de publicación, revista de publicación; tema: análisis de costo-efectividad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular.

Criterios de inclusión; teniendo en cuenta el objetivo de estudio, los artículos deben cumplir con; a) haber realizado una evaluación económica de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular; b) evaluado uno o más anticoagulantes orales (NACO) y compararlos con warfarina; c) evaluar

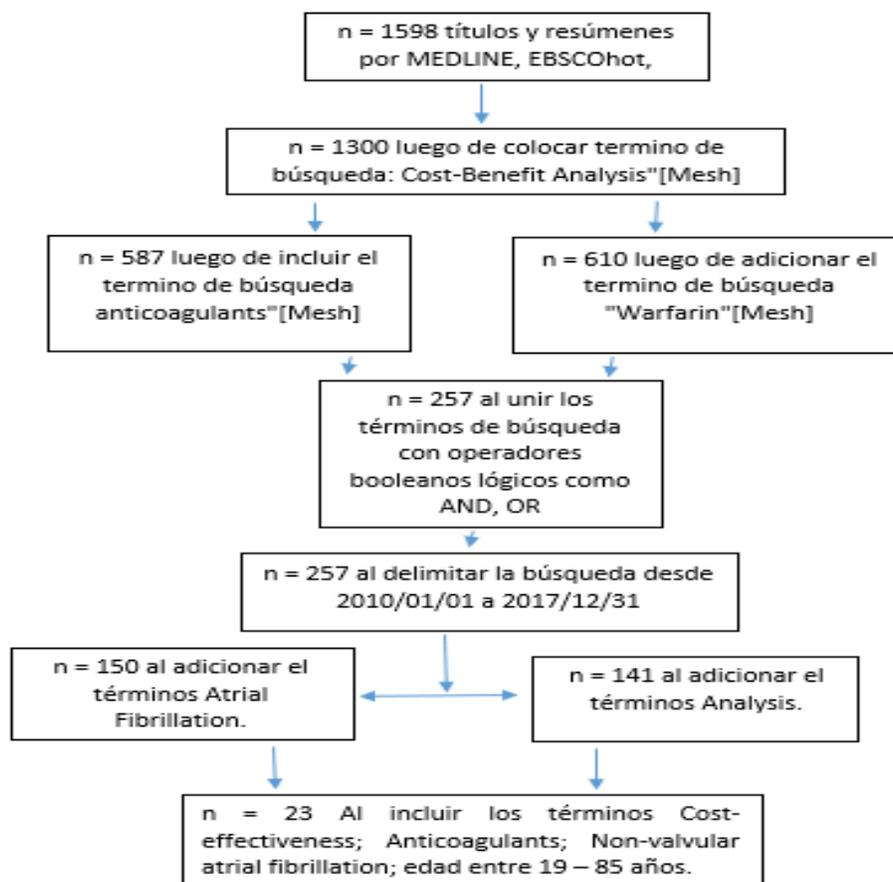
económicamente las alternativas de anticoagulación por costo-efectividad; d) la intervención de anticoagulación debe haber sido aplicada en América (continente americano).

Términos Mesh de búsqueda: Cost-effectiveness, Anticoagulants, Non-valvular atrial fibrillation.

Tabla 2. Método de Búsqueda de Artículos

Base de Datos	PubMed.gov		
Términos de Búsqueda	Operadores booleanos lógicos	Filtros Usados	Numero de Artículos Encontrados
"Cost-Benefit Analysis"[Mesh]; "anticoagulants"[Mesh]; "Warfarin"[Mesh]	AND, OR	Ninguno	257
		De 2011/01/01 a 2018/05/02	154
Atrial Fibrillation	AND		150
Analysis	AND		141
Base de Datos	EBSCOhot; MEDLINE Complete		
Términos de Búsqueda	Operadores booleanos lógicos	Filtros Usados	Numero de Artículos Encontrados
Cost-effectiveness; Anticoagulants; Non-valvular atrial fibrillation	AND	De 2011/01/01 a 2018/05/02	23

Diagrama de Flujo de Búsqueda



De los artículos seleccionados se hará la categorización y valoración por su contenido de información y resultados finales.

Se aplicarán los criterios de inclusión, además de las variables utilizadas teniendo en cuenta la reducción de la mortalidad y presentación de accidente cerebro vascular (ACV). A partir de la información encontrada se identificará cuál es la

intervención con los anticoagulantes más costo-efectiva en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular en algunos países de América.

Se hará una revisión sistemática acerca del costo-efectividad de los anticoagulantes orales POS y no POS disponibles en Colombia comparados con los anticoagulantes orales que la FDA aprueba en EE UU, con el objetivo de determinar la relación de costo y efectividad de los nuevos anticoagulantes de administración oral comparados con warfarina, en la prevención de ataque cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar, hemorragia gastro intestinal, en pacientes con fibrilación auricular no valvular, basados en la literatura descrita en los siete últimos años en los países de referencia. Con la perspectiva de que el sistema sanitario de salud colombiano adopta por anticoagulación convencional con cumarínicos dado un bajo costo y una efectividad favorable en la prevención de ACV isquémico.

Se buscará en la página del INVIMA, la base de datos el listado del Código Único de Medicamentos (CUM) correspondiente para cada principio activo de los medicamentos anticoagulantes buscando por la descripción ATC, para encontrar el estado actual del registro, número de expediente y laboratorio titular avalado en el registro para su correcta distribución, en este caso los principios activos involucrados son los anticoagulantes orales (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatrán y Warfarina).

En Colombia estos productos, cuentan actualmente con registro sanitario INVIMA vigente con indicaciones terapéuticas aprobadas para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Los códigos CUM obtenidos en el paso anterior se buscarán en la base de datos del Sistema de información de precios de medicamentos SISMED, estableciendo como periodo de extracción enero de 2017 hasta diciembre de 2017.

Adicionalmente se revisarán las circulares de precio tomado para el caso base de warfarina, dabigatrán, rivaroxaban y apixaban, se establecerá el promedio ponderado por el número de unidades reportadas.

INTERVENCIÓN

Los anticoagulantes orales están recomendados en pacientes con FANV que presenten riesgo embólico medido por la escala CHA₂DS₂VASc igual o mayor a 1

o con antecedente de evento cerebrovascular (ECV) o accidente isquémico transitorio (AIT) previo (ACCF/AHA/HRS 2014).

Tabla 3. Farmacocinética de Anticoagulantes Orales

FUENTE: Los datos consignados en esta tabla son tomados de varias fuentes, como *Vademécums* y *Guías Farmacológicas de Anticoagulantes orales* googleadas en mayo de 2018.

<ul style="list-style-type: none">• Dabigatran: es un inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina, la cual permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación. Su inhibición impide la formación de trombos. Adicionalmente interfiere con los múltiples efectos de la trombina como: activación de otros factores de la coagulación (V, VIII, XI y XII,) activación plaquetaria e inhibición de la fibrinólisis (10). Dependiendo de la edad se recetan dosis de 110 mg cada 12 horas para pacientes mayores a 80 años y/o con compromiso severo de la función renal TGF < 30 cc/min y de 150 mg cada 12 horas a pacientes menores a 80 años.
<ul style="list-style-type: none">• Rivaroxaban: es un inhibidor directo del factor Xa, selectivo, de uso oral. El factor Xa representa la convergencia de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. Una molécula de factor activado Xa, eventualmente lleva a la conversión de hasta 1000 moléculas de protrombina en trombina. Los inhibidores del factor Xa, bloquean tanto el factor Xa libre como también el factor Xa combinado con el complejo protrombinasa (11). Se receta en dosis de 20 mg cada 24 horas para pacientes TFG > 50 cc/min, y 15 mg cada 24 horas para pacientes con TFG > 15 cc/min.
<ul style="list-style-type: none">• Warfarina: es un anticoagulante, derivado del dicumarol. Inhibe la síntesis de compuestos biológicos activos de calcio dependientes de vitamina k (factores de coagulación II, VII, IX y X), además de los factores reguladores de las proteínas C, S y Z. Puede afectar adicionalmente a la osteocalcina o proteínas C matriciales (17,18). Está indicado en la profilaxis y/o tratamiento de trombosis venosas, y en el embolismo pulmonar. La profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular y/o sustitución de válvulas cardíacas. Se emplea posterior a un infarto de miocardio, reduciendo el riesgo de muerte por episodios tromboembólicos como ictus o embolización sistémica. La dosificación está basada en los hallazgos del INR que se realiza de forma rutinaria a los pacientes para monitorear los tiempos de coagulación. Su prescripción está entre 2 a 10 mg una vez al día dependiendo del INR.

Modelo Márkov y Red bayesiana

Para ingresar al modelo los pacientes deben cumplir los siguientes criterios teniendo en cuenta la red bayesiana que toma como referencias variables aleatorias de fibrilación auricular no valvular, ataque cerebrovascular isquémico leve, moderado,

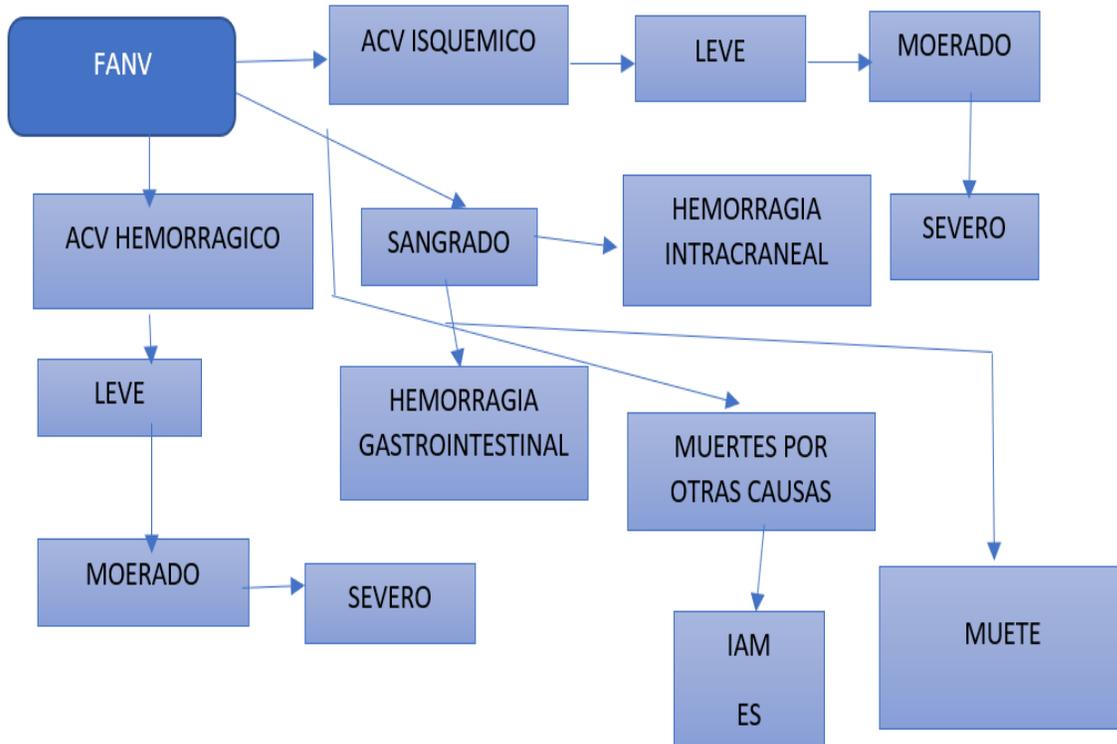
severo, hemorrágico leve, hemorrágico moderado, hemorrágico severo, infarto agudo de miocardio, embolia sistémica, sangrado mayor, sangrado no mayor, muerte por otras causas y muerte. La probabilidad fue valorada a partir de la revisión de la literatura y de la información contenida en las guías y protocolos de práctica clínica a nivel nacional e internacionales. Las unidades que fueron escogidas son las siguientes: muerte, ataque cerebrovascular e infarto agudo de miocardio evitados, expresados de la siguiente forma según su RCEI (Razón de costo-efectividad incremental). Adicionalmente, se estimaron los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Costos, insumos y probabilidades El valor monetario de los medicamentos fue consultado en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED), los precios reportados el 11 de 12 de 2017, Todos los costos están expresados en pesos colombianos. Todos los criterios y costos de tratamiento que se tuvieron en cuenta fueron en base a las Guías de Práctica Clínica establecidas por Ministerio de salud y protección social.¹⁷

Criterios de inclusión: metaanálisis, revisión sistemática, inclusión de warfarina como comparador, terapia anticoagulante en fibrilación auricular.

Criterios de exclusión: ablación sinusal, válvula mecánica, trombosis venosa profunda, otras trombosis.

A continuación, se muestra el modelo Márkov teniendo en cuenta complicaciones posibles desenlaces y las diferentes interpretaciones.

Flujograma 1. Fibrilación Auricular No Valvular



FUENTE: flujograma adaptado del modelo de Márkov obtenido del instituto de evaluación de tecnologías en salud IETS2015.

Interpretaciones del modelo de Márkov

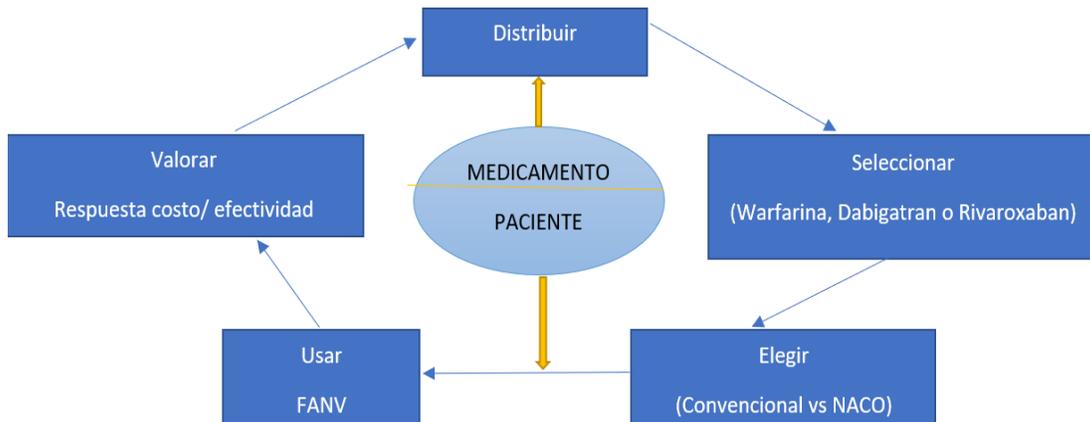
- Los pacientes con FANV que permanecen con terapia anticoagulante durante toda la vida aumentan el riesgo de interacción medicamentosa y efectos adversos si no hay control periódico
- Los pacientes que sufren hemorragia mayor intracraneal o digestiva suspenden los anticoagulantes y continúan con aspirina aumentan el riesgo de ACV a pesar del control.
- Los pacientes que suspenden la medicación sin indicación tienen un riesgo elevado de IAM, ACV, ES y/o muerte.

Evaluación del uso de los medicamentos.

El uso diario de los medicamentos y su reformulación se debe realizar de forma periódica y consecutiva para detectar los principales problemas a corregir, además de realizar las diferentes recomendaciones al tener en cuenta el uso oportuno y por horarios a continuación se mencionarán algunas pautas que se deben tener en cuenta en su evaluación.

- Valoración y seguimiento de la dosis diaria ajustada mensualmente a necesidad de favorecer la adherencia y seguimiento en el tratamiento.
- Seguimiento de los efectos adversos prevenibles y los errores en la prescripción de la formulación del medicamento.
- Evaluación del uso del medicamento, valorando la utilidad y pertinencia de su uso en la enfermedad a tratar.
- Difusión de la información del tratamiento a el paciente y cuidadores por parte del profesional encargado de forma clara entendible que permite el uso racional y eficiente del medicamento anticoagulante.

Ciclo de Gestión del Medicamento al Paciente.



La figura anterior ilustra la necesidad y correcto funcionamiento del medicamento desde la distribución hasta el uso por parte del paciente y su respuesta al tratamiento, teniendo en cuenta los costos de las diferentes alternativas terapéuticas anticoagulantes frente al sistema de salud, además se puede valorar la participación de diferentes actores dentro del sistema teniendo en cuenta el equipo médico, la industria farmacéutica, el paciente y los cuidadores.

Se debe elaborar y mantener actualizada una lista o un manual de formulario, basados en los tratamientos recomendados de las directrices terapéuticas normalizadas, utilizando criterios explícitos de selección de fármacos, que hayan sido desarrollados previamente por la industria farmacéutica y abalados por el comité técnico científico de salud. Las directrices terapéuticas normalizadas pueden ser adoptadas o adaptadas de varias fuentes, lo que representa menos trabajo, o elaboradas desde cero, lo que genera más trabajo, pero que puede que sean más aceptadas y usadas debido a la identificación de estas por parte de los usuarios. Es fundamental para un uso futuro por los profesionales de la salud, que éstos participen en su elaboración y actualización, y que se interesen por que el contenido sea de buena calidad, tenga un formato de uso sencillo, una distribución adecuada de la lista y del medicamento, brindando la mejor opción y más favorable para el paciente. La supervisión y control posterior al inicio de una terapia anticoagulante es muy importante, sea esta convencional o nueva.

Costos de Anticoagulantes Orales.

Teniendo en cuenta los costos y valor monetario de los medicamentos para el año 2017 (SISMED) para la estimación de los costos de cada medicamento, y ante la ausencia de competidores o genéricos de estas moléculas en el mercado nacional, se tomaron los precios reportados en las circulares emitidas por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) como los valores máximos, expresados en pesos colombianos. Para efectos del modelo, el uso de recursos corresponde al 100% debido a que cada medicamento se evalúa por separado. Esta información se presenta en las tablas 1. Para probabilidades derivadas de la efectividad y seguridad de los medicamentos.

Tabla 4. Costo Unitario Mensual de Anticoagulantes Orales en Fibrilación Auricular

MEDICAMENTO	UNIDAD	DOSIS DIARIA	PRECIO PROMEDIO
WARFARINA	Mg	5mg	\$23.000
DABIGATRAN	Mg	300mg (150mg cada 12 horas)	\$207.500
RIVAROXABAN	Mg	20mg	\$183.750

Tabla 5. Costo Unitario Anual de Anticoagulantes Orales en Fibrilación Auricular

MEDICAMENTO	NOMBRE COMERCIAL	PRECIO ANUAL
WARFARINA	COUMADIN	\$276.000
DABIGATRAN	PRADAXA	\$2.490.000
RIVAROXABAN	XARELTO	\$2.205.000

INTERPRETACIÓN

Análisis costo efectividad.

Teniendo en cuenta los costos tan desiguales que se observan entre los NACO vs AVK el proceso para la evaluación del consumo de recursos y el costo de los eventos en fase aguda y crónica (mantenimiento–rehabilitación) se realizó mediante la evaluación de información distrital, datos obtenidos de guías nacionales e internacionales de las cuales se evaluó bajo un modelo farmacoeconomico que evalúa el ACE. También, se analizó a través de la evaluación y variación de los costos, según la inflación proyectada, encontrándose variación en los resultados del análisis. Los valores relacionados en los diferentes documentos son relativamente similares. Sin embargo, para disminuir la incertidumbre derivada de eventos infrecuentes o cuya presentación clínica es variable, con grandes diferencias en el consumo de recursos para el manejo de la fase aguda y crónica, se procedió a modelar estos costos, con distribuciones específicas para cada variable.

Los NACO han probado tener una eficacia mayor a los AVK para el tratamiento de la FA, pero una vez introducidos a la práctica clínica, debe evaluarse la posibilidad de que el sistema de seguridad social pueda pagarlos. Este proceso ha sido liderado en Colombia por el IETS, un instituto gubernamental cuya función es evaluar las tecnologías en salud, que ha desarrollado un programa de evaluación de estas metodologías. Las evaluaciones económicas, evalúan cada medicamento de manera individual en la mayoría de los casos, pero nuestra percepción es que cuando hay varios fármacos novedosos con una eficacia similar que debería

establecerse si su uso como grupo es costo efectivo para el sistema. Finalmente, se encontró que al establecer si en pacientes colombianos con fibrilación no valvular el uso de los nuevos anticoagulantes orales es costo efectivo cuando se comparan con los antagonistas de la vitamina K, para disminuir los años de vida ajustados por calidad (AVAC) perdidos por ataque cerebrovascular.¹⁸

Es importante tener en cuenta que con cambios en el precio de los nuevos anticoagulantes y la reducción de la probabilidad de ACV isquémico y sangrado. A partir de los resultados del análisis se concluye que para que los nuevos anticoagulantes orales sean costo – efectivos, es necesaria una reducción significativa del precio de los nuevos anticoagulantes orales en el país.

Análisis costo utilidad

Basados en los datos obtenidos del sistema de información de medicamentos (SISMED) adaptados y resumidos en la tabla 1 y 2 se ha propuesto una reducción del 5% en el precio de los NACO valor ajustable y que permite disminuir significativamente la mortalidad del FANV aumentando la sobrevida.

Se destaca el estudio de costo utilidad publicado en el 2016 por ANC que muestra una cohorte con inicio del tratamiento a los 60 años y una sobrevida de 24 años y una tasa del 5% encontrando que la ganancia total de AVAC para los AVK de 8,28 años con un costo de \$12.593.145 pesos, mientras que para los NACO la ganancia total de AVAC es de 8,56 años con un costo de \$23.152.512 pesos, lo cual da un incremento de AVAC de 0,28 años con un costo incremental de \$10.559.367 pesos; esto da un RCEI de \$38.394.817 pesos por AVAC ganado, parte de la ganancia de los NACO se da por la disminución en el costo que trae consigo la dependencia, pero también en la disminución de la muerte principalmente por ACV independiente de su origen.¹⁷

CONCLUSIONES

Durante la revisión de literatura se encontró que los NACO comparados con la Warfarina son una terapia costo efectiva en algunos países de América, con mayor utilidad en la población, dado que su uso tiene mayor adaptabilidad en pacientes jóvenes aumentando la sobrevida en un porcentaje incremental de AVAC de 0.28 dato estadístico obtenido (*ACTA DE NEUROLOGIA COLOMBIANA 2016; 32(4):297-304*).

La disposición de datos estadísticos evaluados en los diferentes artículos y guías nacionales no son tan contundentes en cuanto a costo efectividad en favor de los NACO frente a warfarina, se requiere de más información a nivel nacional, ya que los autores han tenido que adaptar sus estudios a diferentes contextos poblacionales, estos estudios están basados en fuentes externas lo que puede generar un sesgo desde la fuente de información y generar problemas al querer adaptarlo y adoptarlos en el contexto colombiano.

Las evaluaciones o análisis de costo efectividad de los NACO generan unas interrogantes, como; la monitorización de la terapia anticoagulante, el antídoto no está definido en todos los casos (anticuerpos monoclonales) y el costo es elevado. Un costo efectividad similar o más favorable de los NACO frente a warfarina no significa mayor adherencia al tratamiento y mayor seguridad de este.

Las asociaciones de pacientes anticoagulados, las clínicas y hospitales especializados (IPS) pueden garantizar una mayor adherencia al tratamiento, ya que pueden brindar mejor información al paciente, a su cuidador. Además de generarle mayor experiencia a todo el personal de salud al tratar la enfermedad y cuál es el medicamento más apropiado para cada caso.

RECOMENDACIONES

1. Incluir al paciente y familiar en programas dirigidos a prácticas seguras sobre anticoagulación oral.
2. Definir la población con FANV que amerita NACO sobre warfarina
3. Continuar con anticoagulación oral convencional en pacientes con insuficiencia renal crónica con una TFG menor a 30mg/dl
4. Asegurar la medición de INR en pacientes anti coagulados con warfarina en población rural o en áreas de difícil acceso.
5. Reevaluar el costo de los anticoagulantes orales nuevos y valorar la necesidad de ajustar el precio al sistema de salud con estudios de costo utilidad actuales que evalúen una disminución en 5% de la terapia anticoagulante.

GLOSARIO

ANTICOAGULANTES: son fármacos que impiden la coagulación de la sangre, evitando por tanto la formación de coágulos o impidiendo su crecimiento y favoreciendo su disolución (desaparición) en caso de que ya se hayan formado (Fundación Española del Corazón Dra. Ginna Chacon, agosto de 2012).

ACCIDENTE ISQUEMICO TRANSITORIO (AIT): ataque isquémico transitorio es una isquemia cerebral focal que producen déficits neurológicos transitorios súbitos y no se acompaña de un infarto cerebral permanente, duran < 1 hora; la mayoría de los AIT, duran < 5 minutos, los déficits que se resuelven espontáneamente dentro de 1 a 24 horas. (manual MSD)

ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR ISQUEMICO: El accidente cerebrovascular isquémico es el resultado de una isquemia cerebral focal asociada a un infarto encefálico permanente. Sus causas más frecuentes son (en orden decreciente) la oclusión aterotrombótica de arterias grandes; la embolia cerebral (infarto embólico); la oclusión no trombótica de las arterias cerebrales pequeñas y profundas (infarto lacunar) (Manual MSD).

TROMBOSIS: La oclusión aterotrombótica de grandes arterias (trombo superpuesto en una arteria aterosclerótica) es la causa más frecuente de accidente cerebrovascular isquémico. (Manual MSD)

EMBOLIA: Es una masa sólida, líquida o gaseosa que se libera dentro de los vasos y es transportada por la sangre a un lugar del organismo distinto del punto de origen, pudiendo provocar una embolia (oclusión o bloqueo parcial o total de un vaso sanguíneo por un émbolo). (Hellemans, Alexander; Bryan Bunch (1988). *The Timetables of Science*. Nueva York: Simon and Schuster)

HEMORRAGIA INTRACRANEAL: ocurre cuando de forma espontánea y súbita hay ruptura de un vaso sanguíneo dentro del cerebro. Ello resulta en sangrado que se acumula en el parénquima cerebral causando una repentina hipertensión intracraneal y un probable accidente cerebrovascular hemorrágico. (por MedlinePlus (julio de 2006). «Hemorragia intracerebral». *Enciclopedia médica en español*. Archivado desde [el original](#) el 2 de octubre de 2008. Consultado el 2 de septiembre de 2008.)

COSTOS: se define como el valor sacrificado para adquirir bienes o servicios mediante la reducción de activos o al incurrir en pasivos en el momento en que se obtienen los beneficios. (Gestopolis, definición y análisis de costos).

EFICACIA: Mide la capacidad de que un individuo en una población definida se beneficie de una intervención médica en particular o de un medicamento en particular a la resolución de un problema de salud determinado bajo condiciones

ideales de actuación. Se establece habitualmente de forma experimental y tiene validez universal. (Sociedad Cubana de Administración de Salud Cuba).

EFFECTIVIDAD: pretende medir lo mismo que la eficacia, pero bajo condiciones reales de actuación que difieren de las condiciones óptimas o experimentales. No tiene por tanto aplicación universal. (Sociedad Cubana de Administración de Salud Cuba).

EFICIENCIA: La eficiencia se evalúa a partir de comparaciones. Los estudios de eficacia y efectividad no incluyen recursos, los de eficiencia sí. Para que haya eficiencia el proceso tiene que ser efectivo; el más eficiente es el que mejor relación recursos/ resultados presenta. (Sociedad Cubana de Administración de Salud Cuba).

PRODUCTO INTERNO BRUTO (PIB): es el valor monetario de los bienes y servicios finales producidos por una economía en un período determinado. EL PIB es un indicador representativo que ayuda a medir el crecimiento o decrecimiento de la producción de bienes y servicios de las empresas de cada país, únicamente dentro de su territorio.

PLAN OBLIGATORIO DE SALUD (POS): es el conjunto de servicios de atención en salud a que tiene derecho un usuario en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, SGSSS, cuya finalidad es la protección de la salud, la prevención y curación de enfermedades, el suministro de medicamentos para el afiliado y su grupo familiar y está complementado con el reconocimiento de prestaciones económicas en caso de licencia de maternidad e incapacidad por enfermedad general. (Ley 1438 de 2011 en el portal de la Presidencia de la República de Colombia)

AÑOS GANADOS AJUSTADOS POR CALIDAD DE VIDA (QALY o AVAC): es una unidad de medida de las preferencias de los ciudadanos respecto a la calidad de vida que se ha producido o evitado combinada con los años ganados o perdidos de vida respecto de un determinado estado de salud. (<https://www.uv.es/~atortosa/trascte-utilidad>).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez M. Guillermo (M. D., MSc), Farmacoeconomía: Lo esencial del análisis económico en el cuidado de la salud, Salud UIS, 2004; 36: 162-165.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013. 15;112(8):1142–7.
3. Rosselli D, Rodríguez AJ, García ÁA, Rueda JD. Prevalencia de fibrilación auricular en un hospital universitario colombiano. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2013;20(6):383–5.
4. Peters M., Godfrey C. M., Khalil H., McInerney P., Parker D. and Soares C. B., Guidance for conducting systematic scoping reviews, *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, University of Adelaide, Joanna Briggs Institute, 2015.
5. Abdulaali R. Almutairi, PharmD; Lili Zhou, MS; Walid F. Gellad, MD, MPH; Jeannie K. Lee, PharmD; Marion K. Slack, PhD; Jennifer R. Martin, MA; and Wei-Hsuan Lo-Ciganic, PhD. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. Published by Elsevier HS Journals, Inc. *Clinical Therapeutics*/Volume 39, Number 7, 2017.
6. Prieto Luis, Sacristán A. José, Antoñanzas Fernando, Rubio T. Carlos, Pinto L. José y Rovira Joan (grupo ECOMED), Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias, *Med Clin (Barc)* 2004;122(13):505-10
7. Shah Anuj (BPharm), Shewale Anand (MS), Hayes J. Corey (PharmD, MPH); Martin C. Bradley (PharmD, PhD), Cost Effectiveness of Oral Anticoagulants for Ischemic Stroke Prophylaxis Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients, consultado en la página (<http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.115.012325/-/DC1>).
8. Caro C. Diego A., Análisis de costo - efectividad de los nuevos anticoagulantes comparados con warfarina en trombosis venosa profunda. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia Bogotá DC, Colombia 2016, paginas 1 – 57.
9. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, Análisis de costo - efectividad de dabigatran, rivaroxaban y apixaban comparado con warfarina para prevención de fenómenos trombo embolicos e isquémicos en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia. Noviembre de 2015, paginas 1 – 63.
10. Zarate V., Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación, *Rev. Med Chile* 2010; 138 (Supl. 2): 93-97.
11. Vargas J.; Colina M.; Fajardo J. Costo utilidad en Colombia del uso de los nuevos anticoagulantes orales comparados con los antagonistas de la

- vitamina K para la prevención de discapacidad por ataque cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Acta Neurológica Colombiana*. 2016; 32(4): 297-304.
12. García A., Evaluación de costo-efectividad de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017;24(2):87-95.
 13. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the Prevention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16: 6-14.[Medline](#)
 14. Kulo A, Kusturica J, Kapić E, Becić F, Rakanović-Todić M, Burnazović-Ristić M, et al. Better stability of acenocoumarol compared to warfarin treatment in one-year observational, clinical study in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Med Glas (Zenica)*. 2011;8: 9-14.[Medline](#)
 15. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. ESC Committee for Practice Guidelines-CPG;Document Reviewers 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14: 1385-413.[Medline](#)
 16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*.2011; 365: 981-92.
 17. Juan-Camilo Vargas-González (1,2), Maryam Natali Colina Murillo (3), Jonathan Alexis Fajardo Torres (3), Costo utilidad en Colombia del uso de los nuevos anticoagulantes orales comparados con los antagonistas de la vitamina K para la prevención de discapacidad por ataque cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Acta Neurol Colomb*. 2016; 32(4): 297-304
 18. Patel MR, Mahaffey KW, Gard JD, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 8;365(10):883–91
 19. Kim AS, Nguyen-Huynh M, Johnston SC. A cost-utility analysis of mechanical thrombectomy as an adjunct to intravenous tissue-type plasminogen activator for acute large-vessel ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2011;42(7):2013–8.
 20. Triana JJ, Castañeda C, Parada L, Otálora-Esteban M, Rosselli D. Costo-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):82–6.