

Revisión de la evidencia económica en Colombia de anticoagulantes directos orales versus warfarina como tratamiento de la fibrilación auricular en la prevención de accidentes cerebrovasculares isquémicos

Zoar Marrugo¹, Alejandra León², Federman Nuñez* y Lisseth López**

¹ Afiliación 1; zmarrugo@unbosque.edu.co

² Afiliación 2; maleonm@unbosque.edu.co

* Tutor de trabajo de grado

** Cotutora de trabajo de grado

Abstract: En Colombia, la fibrilación auricular (FA) afecta al 1,8% de adultos de 60 a 69 años, aumentando el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) por alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral. Para prevenir el ACV, se administra warfarina y/o anticoagulantes directos orales (ACOD). Ante esta situación, el propósito es realizar una revisión bibliográfica sobre la evidencia económica a nivel Colombia de los ACOD vs warfarina en FA, con el fin de discutir las implicaciones de eficiencia y asequibilidad para el sistema de salud. Para llevar a cabo esta revisión la metodología de búsqueda combina revisión narrativa y sistemática, empleando términos MeSH y DeCS en algoritmos de búsqueda en bases de datos como PubMed, Scielo, Elsevier, ISPOR, IETS y el Ministerio de Salud utilizando también criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, los resultados indican que la asequibilidad y eficiencia de los anticoagulantes orales (warfarina y ACOD) dependen de factores como la educación en la patología y el tipo de paciente, la adherencia al tratamiento y el seguimiento clínico. Los eventos adversos son los principales generadores de costos. Es crucial garantizar la fiabilidad de la información mediante la evaluación rigurosa de la calidad de los artículos utilizados para respaldar decisiones informadas.

Keywords: Fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, Colombia, anticoagulantes directos orales, Warfarina, evidencia económica.

1. Introducción

En el contexto del funcionamiento del sistema de salud y asignación de recursos, en Colombia la mayor parte de los servicios de salud son prestados y reconocidos a través del Plan de Beneficios en Salud (PBS), el cuál es financiado a partir de recursos fiscales y parafiscales que son administrados por la entidad denominada Administradora de Recursos del Sistema general de Seguridad Social en Salud (ADRES) [1]. De modo que, la prima de aseguramiento denominada Unidad de Pago por Capitación (UPC) es reconocida por el Estado a las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB), quienes asumen el riesgo de salud dentro del sistema como aseguradoras. Los recursos también pueden girarse directamente a

Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) e incluso a algunos proveedores de tecnologías de salud por medio del mecanismo del giro directo. Por otra parte, la afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) la hacen las Entidades Prestadoras de Servicio (EPS) y éstas entregan los fondos reunidos de las cotizaciones al ADRES, el cual se encarga de devolverle a las EPS el monto equivalente a la unidad de pago por capitación (UPC) ajustado por riesgo, de acuerdo con el número de afiliados que tengan [1].

En este contexto, según el marco de la Audiencia Pública de Rendición de Cuentas vigencia 2021 – 2022, Colombia logró alcanzar una cobertura del aseguramiento universal del 99,6%, obteniendo así para el régimen contributivo una distribución de 24.399.839 personas y para el régimen subsidiado una distribución de 24.745.934 [2]. Además, se han realizado grandes esfuerzos para garantizar el PBS, que ahora incluye nuevos servicios y tecnologías financiadas con cargo a la UPC [2]. En cuanto a los medicamentos, el porcentaje de financiamiento ha aumentado significativamente del 44,7% en 2020 al 89,9% en 2021, y al 93,6% si se incluyen los medicamentos con financiación condicionada. Es importante destacar que el gasto en salud (GTS) como porcentaje del Producto Interno Bruto (PIB) ha mostrado una tendencia creciente desde el año 2000, cuando se ubicó en un 5,31%, hasta alcanzar casi un 8% en 2021 [2].

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común que afecta a 33 millones de pacientes en todo el mundo [3], afectando cerca de 50,000 personas nuevas cada año en América Latina y a 1 de cada 4 personas mayores de 40 años [4]. En un estudio publicado por la Revista Colombiana de Cardiología, se estimó que en la población Colombiana la prevalencia de esta enfermedad es de 1,8% en adultos que se encuentran entre los 60 y 69 años, del 4.6% en los de 70 a 79 años, del 8.2% en los de 80 a 89 años y del 11% en los mayores de 90 años; con una prevalencia ajustada de 3.6% en pacientes de 60 años [5]. Adicionalmente, la presencia de todos los factores de riesgo y enfermedades que ocasionan predisposición para el desarrollo de FA como lo es la diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, hacen que se aumente el riesgo de incidencia de FA en la población, dónde la fibrilación auricular si no se controla puede desencadenar accidentes cerebrovasculares isquémicos [6].

Se realizó un estudio en Colombia en las clínicas de anticoagulación de dos hospitales entre 2015 y 2016, en la que evaluaron 502 pacientes de 61-64 años con fibrilación auricular, y se encontró que, en el Hospital Universitario San Vicente Fundación Medellín, el 100% de los pacientes recibieron warfarina como terapia anticoagulante. En cambio, en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, solo el 23% recibió warfarina, mientras que el 64.84% recibió anticoagulantes orales directos (ACOD), siendo el rivaroxabán el más utilizado (31.87%), seguido por el apixabán (25.27%) y el dabigatrán (7.69%) [7]. En este contexto, el costo anual del tratamiento con warfarina para el año 2016, fue de \$ 48.542 para el medicamento y adicionalmente este medicamento requiere monitorización, en donde se realizan pruebas de sangre que tienen un costo de \$ 263.640, mientras que los costos anuales para los tratamientos nuevos con los medicamentos ACOD corresponden a: dabigatrán 110 mg: \$2.367.390, dabigatrán 150 mg: \$3.228.260, rivaroxabán: \$1.953.480 y apixabán: \$3.714.845 [8]. Por lo tanto, el costo promedio anual de un paciente con fibrilación auricular en Colombia es de \$7.083.583, cifra que se desagrega para los pacientes asintomáticos (\$6.218.179), sintomáticos (\$23.665.300) y aquellos cuya manifestación inicial fue un infarto agudo de miocardio (\$37.493.968)[5]. En cuanto a la enfermedad, la presentación de un evento o complicación tromboembólico nuevo genera un incremento del costo anual de

tratamiento de los pacientes, siendo de \$2.747.648 COP en asintomáticos y de \$7.373.973 COP en los sintomáticos [5].

En Colombia el accidente cerebrovascular se reportó dentro de las primeras cinco causas de mortalidad en el país, ocasionando 32 muertes por cada 100.000 habitantes en el año 2019 [9], existen estudios económicos que estiman un costo general para el año del 2008 de \$450.000 millones de pesos [10], otro estudio encontró que los costos hospitalarios eran un 25% más altos en los pacientes que tenían ACV secundario a FA, comparado con aquellos que no la tenían, con una diferencia superior a dos millones de pesos[10]. Los ACV debido a FA suelen ser catastróficos, del 70% al 80% de quienes los padecen mueren o quedan severamente discapacitados, para los pacientes que son hospitalizados, la mortalidad es cercana al 1%, pero puede ser 9,4% en pacientes con ataque cerebrovascular hemorrágico [10].

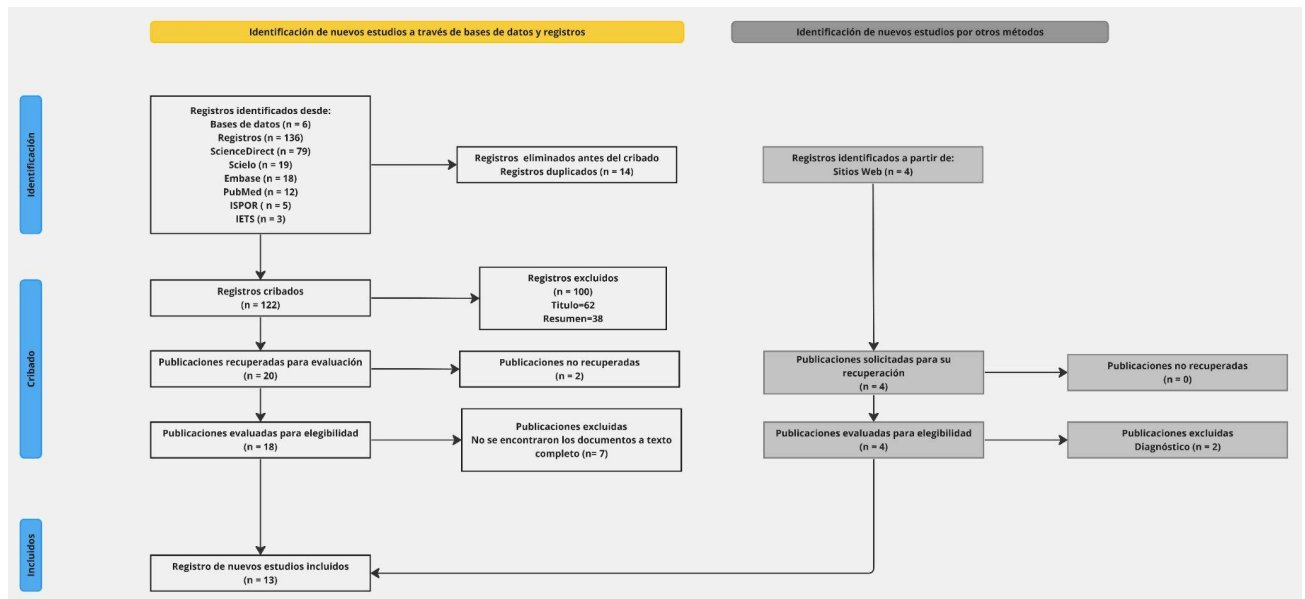
Finalmente, es importante decir que actualmente el rol del químico farmacéutico en el área de la farmacoeconomía es fundamental, ya que, teniendo en cuenta un artículo publicado por la revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas, en el ámbito de la farmacia, los químicos farmacéuticos deben conocer de principios farmacoeconómicos para así poder tomar de manera responsable, decisiones informadas sobre la selección de medicamentos, el manejo de inventarios, la gestión de formularios y la implementación de políticas de uso racional de fármacos, lo cual puede contribuir a mejorar la calidad de la atención farmacéutica, optimizar los recursos disponibles y brindar un mejor servicio a los pacientes, logrando así incrementar la eficiencia de los tratamientos farmacológicos [11].

2. Resultados

2.1. Resultados del diagrama PRISMA

A continuación, se presenta el diagrama PRISMA obtenido a partir de la búsqueda exhaustiva y rigurosa de los artículos incluidos como parte de la revisión bibliográfica narrativa, objeto del presente trabajo de grado; en dónde como se muestra en la figura No 1, se obtuvo finalmente un total de 13 artículos como resultado de la búsqueda, para la respectiva caracterización de la información, revisión y discusión.

Figura No 1. Diagrama PRISMA de los artículos encontrados



2.2. Resultados de los artículos encontrados

A continuación, la Tabla 1, sintetiza los artículos seleccionados para la discusión de resultados. La clasificación incluye título, autores, tipo de evaluación económica, país, resumen y año de publicación, siendo el producto de la búsqueda bibliográfica.

Tabla 1. Clasificación de los artículos seleccionados

Título del artículo	Autores	Tipo de evaluación económica	País	Año	Ref*
Cost-Utility analysis for the use of new oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists for stroke disability prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in Colombia	Juan-Camilo Vargas-González, Maryam Natali Colina Murillo, Jonathan Alexis Fajardo Torres	Costo-Utilidad	Colombia	2016	[12]
Budget impact of dabigatran compared to apixaban, rivaroxaban and warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation in Colombia	Pieralessandro Lasalvia, Fabián Hernández, Camilo Castañeda-Cardona	Impacto presupuestal	Colombia	2018	[13]
Economic evaluation of the new oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events: a cost-minimization analysis	Milena Soriano Marcolino, Carisi Anne Polanczyk, Ana Carolina Caixeta, Bovendorp, Naiara Silveira Marques, Lilian Azevedo da Silva, Cintia Proveti, Barbosa	Impacto presupuestal	Brasil	2016	[14]

	Turquia, António Luiz Ribeiro				
Patrones de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales y sus costos económicos en Colombia	Jorge E. Machado-Albaa, Santiago García-Betancura, Federico Villegas-Cardona y Diego Alejandro Medina-Morales	Impacto presupuestal	Colombia	2015	[15]
Modelo de costos asociados al ataque cerebrovascular y los eventos adversos en pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con warfarina	José A. Mendoza-Sánchez, Federico A. Silva, Lady M. Rangel-Celis, Jaime E. Arias, Eduardo A. Zuñiga-Sierra	Impacto presupuestal	Colombia	2019	[16]
Budget Impact Analysis of Anticoagulation Clinics in Patients with Atrial Fibrillation under Chronic Therapy with Oral Anticoagulants	William Uribe-Arango, Juan Manuel Reyes Sánchez, Natalia Castaño Gamboa	Impacto presupuestal	Colombia	2021	[17]
Cost-effectiveness of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation from adverse events perspective	José A. Mendoza, Federico A. Silva, Lady M. Rangel	Costo- efectividad	Colombia	2019	[18]
Costo-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular	Juan J. Triana, Camilo Castaneda, Ludy Parada, Margarita Otálora-Esteba y Diego Rosselli	Costo- efectividad	Colombia	2015	[19]
Análisis de impacto presupuestal de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán comparado con warfarina para prevención de fenómeno tromboembólico e isquémico en pacientes con fibrilación	Arce Correa Juan Felipe, Peña Esperanza, Edison Ernesto Rodríguez Pinzón	Impacto presupuestal	Colombia	2016	[8]

auricular no valvular en Colombia						
Análisis de costo-efectividad de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán comparado con warfarina para prevención de fenómenos tromboembólicos e isquémicos en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia	Arce Correa Juan Felipe, Ceballos Mateo, Peña Esperanza, Mejía Mejía Aurelio, García Ángel, Payares Álvarez Kelly	Costo- efectividad	Colombia	2016	[20]	
Benefit, risk and cost of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation; A multicriteria decision analysis	Jose Mendoza- Sanchez, Federico Silva, Lady Rangel, Linda Jaramillo, Leidy Mendoza, Jenny Garzon, Andrea Quiroga	Costo- beneficio	Colombia	2018	[21]	
Costos asociados a la fibrilación auricular	Juan Carlos Díaz-Martínez, Mauricio Duque-Ramírez, Jorge Eduardo Marín-Velásquez, Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal, Jorge Enrique Velásquez-Vélez, William Uribe-Arango	Carga económica de la enfermedad	Colombia	2016	[22]	
Costo-efectividad del dabigatrán en la prevención de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular en la Argentina	Ferrante, D.	Costo- efectividad	Argentina	2013	[23]	

* Hace alusión a la abreviatura de la palabra referencia, la cuál permite localizar el recurso que hemos consultado para el desarrollo del trabajo de grado.

3. Discusión

3.1. Impacto real de las intervenciones terapéuticas

Teniendo en cuenta que la FA es una enfermedad común que afecta alrededor del 5% de los adultos, siendo así, la responsable de más del 15 % de los ACV isquémicos, es de gran importancia considerar el impacto real que tienen las terapias anticoagulantes como la warfarina y los ACOD en el tratamiento de la FA en la prevención de los ACV isquémicos [12].

Según datos extraídos del estudio de Vargas-González et al, los infartos cerebrales originados en la FA tienden a ser más graves, con una tasa de mortalidad

del 25% en los 30 días siguientes. En comparación, los accidentes cerebrovasculares en general, independientemente de su causa, resultan en la muerte de aproximadamente el 14% de los pacientes en el mismo período [12]. Teniendo en cuenta esto, se ha demostrado que la anticoagulación en FA reduce el riesgo de ACV isquémicos en un 64 % [12].

Adicionalmente, es esencial considerar cuidadosamente la administración y selección de intervenciones terapéuticas para garantizar que se logren los resultados de salud esperados, pues, según un estudio de la Universidad de Harvard [18], se informó que asignar recursos a las intervenciones terapéuticas más rentables podría resultar en un ahorro significativo, duplicando potencialmente la cantidad de años de vida salvados para los pacientes [18].

En este orden de ideas, teniendo en cuenta los datos revelados en el estudio del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el impacto de las terapias también puede ser medido teniendo en cuenta los costos directos e indirectos asociados a los desenlaces en salud de las intervenciones terapéuticas ya sea con warfarina o con los ACOD, pues si hablamos en términos de costos directos un buen uso de la terapia anticoagulante más efectiva para el paciente va a impactar en los costos directos asociados a procedimientos como por ejemplo: Angiografías de venas cavas (\$95.800 - \$124.540), hospitalización general de alta complejidad (\$ 87.760 - \$114.088), consulta rehabilitación (\$117.195 - \$152.354), creatinina (\$5.170 - \$ 6.721), hemograma tipo IV (\$11.015 - \$14.320), entre otros [20].

No obstante, según el estudio de Mendoza et al, menciona que la disponibilidad de información sobre los costos directos de los ACV en Colombia es limitada [16]. A pesar de ello, se realizó una estimación basada en datos de costos extraídos de estudios económicos publicados, sugiriendo que los costos totales (incluyendo costos médicos directos e indirectos) para el año 2008 podrían ascender a 450 mil millones de pesos colombianos (COP) [16]. Sin embargo, no se cuenta con información sobre el costo que representan para el sistema de salud los eventos clínicos asociados al uso de warfarina en casos de fibrilación auricular [16]. Aunque se destaca que el costo médico anual aumenta en un 64% para las hemorragias intracraneales y en un 49% para las hemorragias gastrointestinales [16].

Teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente, según la información encontrada, se han determinado una serie de parámetros que relacionan el impacto real de las terapias anticoagulantes de warfarina y ACOD con respecto a los pacientes que presentan fibrilación auricular:

3.1.1. Costo- Utilidad

Teniendo en cuenta la costo-utilidad como una de las variables determinantes del impacto real de los anticoagulantes en términos de calidad de vida y años ganados con calidad, el estudio de Vargas-González et al, plantea un modelo que predice la costo-utilidad de los ACOD solo si los pacientes son tratados durante al menos 19 años [12]. Esto se fundamenta en el hecho de que este es el tiempo de mayor sobrevida predicho para los pacientes diagnosticados con FA [12]. El estudio sugiere que la implementación de los ACOD para la FA parece ser una intervención con costo-utilidad, y debería darse preferentemente a pacientes más jóvenes con esta patología [12].

3.1.2 Seguridad

En cuanto a la seguridad de los anticoagulantes orales directos (ACOD) vs la warfarina, Machado et al, sugiere que los nuevos anticoagulantes orales aparentemente presentan un mayor perfil de seguridad, teniendo como referencia que la seguridad, según la definición otorgada por el Ministerio de Salud y protección social de Colombia, se entiende como: "Característica de un medicamento según la cual puede usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos no deseables" [24].

Basado en esto, según Capodanno et al, se ha demostrado que la warfarina en comparación con los ACOD presenta ciertas dificultades en cuanto a su dosificación, pues, ésta depende del Índice Normalizado Internacional (INR), el cual debe estar entre los 2,0 -3,0 en pacientes con FA que presentan riesgo de sufrir eventos tromboembólicos [25]. En dónde mantener el rango de INR es fundamental para mantener la seguridad y vida del paciente, ya que rangos muy bajos pueden ocasionar alto riesgo de eventos trombóticos, mientras que rangos muy altos pueden ocasionar sangrados peligrosos [26]; por ello, el uso de warfarina se ve limitado debido a la necesidad de monitoreo frecuente, al ajuste de dosis y el riesgo potencial de interacciones con otros medicamentos [15].

En contraste, los ACOD no requieren un monitoreo específico del paciente mediante pruebas adicionales, y muestran una menor variabilidad en los niveles del medicamento en función de la dieta y la interacción con otros fármacos [19]. Según un metaanálisis publicado por el Acta Internacional de Cardiología, los anticoagulantes orales directos ACOD, en comparación con la warfarina, muestran una disminución del 0,6% frente al 1,3% en la tasa de eventos adversos relacionados con hemorragia intracraneal. Sin embargo, en cuanto a los eventos vinculados a hemorragias gastrointestinales, se observaron tasas más elevadas con los ACOD, registrando un 2,3% en comparación con el 1,3% asociado a la warfarina [25].

Adicionalmente, Machado et al, destaca que dentro del grupo de los ACOD también existen variaciones en su nivel de seguridad, pues, se menciona en dos estudios diferentes que, el apixabán puede ser el más seguro de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV), sin embargo, se destaca la necesidad de realizar más estudios que evalúen la seguridad de estos medicamentos [15].

3.1.3 Costo- efectividad: Ahorro y efectividad clínica

La evaluación de costo- efectividad es entendida como un tipo de evaluación económica encargada de comparar dos o más alternativas teniendo en cuenta la perspectiva de sus costos y los beneficios en salud que estas ofrecen [27]. En el estudio publicado por Triana et al, la evaluación de la relación costo-efectividad entre warfarina y dabigatrán (110 mg y 150 mg) reveló que, en comparación con la warfarina, ambos regímenes de dosificación de dabigatrán resultaron en un aumento del AVAC [19]. Los autores del estudio señalan que este incremento en el AVAC con el uso de dabigatrán se atribuye a la reducción de la incidencia de eventos adversos, tanto discapacitantes como fatales. Esto, a su vez, traduce un incremento de la sobrevida y calidad de vida de los pacientes que presentan FA [19].

Adicionalmente, cabe mencionar que la razón de costo- efectividad incremental (RCEI) bajo un umbral de (\$45.026.379) para dabigatrán en sus dos regímenes de dosificación (110 mg y 150 mg) [19], obtuvo como resultado un RCEI de \$23.078.506

por AVAC ganado para dabigatrán 150 mg, mientras que para dabigatrán 110 mg el RCEI fue de \$34.186.731 por AVAC ganado [19], por lo cual se interpreta que, teniendo en cuenta el umbral de costos, dabigatrán 150 mg fue la alternativa con mayor costo-efectividad al presentar un RCEI menor.

Por otro lado, en cuestiones de efectividad clínica la warfarina ha demostrado reducir la tasa de eventos isquémicos cerebrales en pacientes con la FA hasta en un 68% siempre y cuando los rangos del INR se mantengan entre 2,0 - 3,0 en pacientes con FA [15]. En contraste, otro estudio publicado por Capodanno et al, asegura que los ACOD fueron relacionados con una reducción del 18% de los casos de incidencia de accidentes cerebrovasculares o embolias sistémicas en comparación con la warfarina [25]. Además, en lo que respecta al dabigatrán, se ha evidenciado efectividad a largo plazo en la prevención de tromboembolia sistémica, por lo tanto, el uso de ACOD podría ofrecer ventajas frente a la warfarina, al ampliar la ventana terapéutica y evitar necesidad de ajustes frecuentes en la dosificación [19].

Existen otros factores que afectan directamente la costo-efectividad de las terapias en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral (TAO) ya sea con warfarina o ACOD, pues el estudio publicado por Uribe et al, destaca que las clínicas de anticoagulación (AC) a comparación de la atención habitual (UC) tienen gran participación en la reducción de eventos adversos y efectividad en los tratamientos, ya que, las AC influyen en diversos aspectos, como la educación del paciente en la patología, el apoyo familiar o del cuidador, la adherencia del paciente al tratamiento, el monitoreo de la función renal, la reducción de consultas innecesarias con especialistas, la disminución de visitas a servicios de urgencias, la reducción de hospitalizaciones, la superación de obstáculos en la obtención de medicamentos, la prevención de sangrados que conllevan a interrupciones y evitan prescripciones que se apartan de los regímenes de dosificación aprobados [17].

Teniendo en cuenta lo anterior, según el diseño del estudio de análisis de impacto presupuestal (AIP) utilizando el árbol de decisión planteado por Uribe et al., se obtuvo como resultado que en una cohorte de 228 pacientes con TAO seguidos por CA y UC es posible evitar durante un año alrededor de 35 eventos hemorrágicos y 6 ictus al utilizar las CA frente a las UC sin hacer diferencia en el tipo de anticoagulante usado [17]. Además, se reportó que el 80% de los costos totales asociados a hemorragias y eventos tromboembólicos corresponde a las UC, mientras que el costo del seguimiento clínico de los pacientes con TAO crónico en las AC representó un 59% de los costos totales, en dónde en cuestiones numéricas, las CA representaron costos de seguimiento clínico de \$274.892.859 frente a costos de \$192.351.435 por parte de las UC y costos de eventos de \$192.351.435 con AC respecto a costos de eventos de \$408.994.775 con UC [17].

Estudios previos demostraron que el manejo anticoagulante con warfarina en los AC permitió a los pacientes tener una mayor probabilidad de alcanzar los resultados deseados en el control del INR [17]. En relación con los pacientes tratados con ACOD, a pesar de que estos medicamentos presentan mayor facilidad de uso, no se debe tener exceso de confianza en ello, pues la respuesta de los ACOD se puede ver alterada por la adherencia al tratamiento, la interrupción por hemorragia o una dosificación inadecuada, por esta razón según Uribe et al, se sugiere que los pacientes tratados con ACOD realicen sus seguimientos en CA resaltando la importancia de la educación del paciente y/o cuidador con respecto al manejo farmacológico [17].

Finalmente teniendo en cuenta los resultados del estudio de Uribe et al., las AC generan una mejor atención en pacientes bajo TAO crónica, lo que implica un aumento en los costos de seguimiento, sin embargo, este aumento se ve compensado por la reducción de costos asociados a eventos hemorrágicos en un 42% y tromboembólicos en un 49% [17].

3.1.4 Impacto presupuestal:

Cuando se habla de impacto presupuestal (AIP), es importante tener en cuenta que esta principalmente es una herramienta capaz de aportar información relevante a los tomadores de decisiones sobre el financiamiento de tecnologías en salud [8]. Dicho esto, en cuanto al AIP que involucra aspectos de asequibilidad para el sistema de salud, según un estudio publicado por el IETS en el 2016 sobre el impacto presupuestal que conlleva financiar a los ACOD, se estimaron 3 escenarios hipotéticos basados en la participación de mercado para el año 1, 2 y 3 posterior a la incorporación de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán al PBS, en donde, los resultados obtenidos indican que en el caso base y con los precios a ese momento (año 2014), la inclusión de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán como terapia de prevención de ACV isquémicos en pacientes adultos con FA implicaría una inversión de \$479.616.207.902 en el año 1, de \$ 112.930.049.925 en el año 2 y de \$ 145.201.625.581 en el año 3, en donde esta disminución de la inversión en los años 2 y 3 se debe a que la participación de mercado de estas nuevas tecnologías sería mayor en esos periodos [8].

Por otro lado, según un estudio más reciente, publicado por Lasalvia et al, en el AIP realizado se consideraron 2 escenarios. El primero de ellos asume que la frecuencia de uso de warfarina se mantiene estable mientras que la de dabigatrán disminuye [13]. En el segundo escenario ahora se considera que el uso de dabigatrán aumenta respecto rivaroxabán y apixabán pero no frente a warfarina [13]. Teniendo en cuenta los resultados del estudio de Lasalvia et al, en el primer escenario se evidenció un aumento global de costos de \$1.925.441.674 para el segundo año y \$3.670.041.761 para el tercer año, esto debido a la reducción relativa de uso del dabigatrán. Por otra parte, en el segundo escenario los resultados corresponden a una reducción global de costos de -\$1.498.527.642 en el segundo año y -\$2.119.252.605 en el tercero, esto debido al aumento relativo de uso de dabigatrán [13].

Con respecto a la evaluación del AIP mencionado anteriormente, este revela que en el escenario 1, donde hay una disminución relativa de dabigatrán con respecto al apixabán y rivaroxabán, se evidencia un ligero incremento en los costos totales, que alcanza un poco más del 1% en el tercer año [13]. En contraste, en el escenario 2, con el aumento relativo del uso de dabigatrán, ocurre todo lo contrario, esto debido a que dabigatrán representa la terapia menos costosa entre los ACOD, lo que conlleva a un aumento gradual de uso que resulta en un ahorro al final del período temporal analizado en el estudio [13].

En complemento a lo anterior, un análisis de costos publicado por Machado et al, mostró que los ACOD evaluados en el estudio (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán), el rivaroxabán corresponde al medicamento que más costos por año genera, del mismo modo, representa el mayor costo por 1.000 habitantes/día, mientras que el uso de otros medicamentos, como la warfarina, generan menor carga económica [15].

Por último, es importante considerar en las evaluaciones de impacto presupuestal que, en Colombia, el gasto farmacéutico representa el 21 % del gasto

total en salud de los hogares (2019), que equivale al 1,5 % del PIB [28]. En comparación con otros países, el gasto público en tecnologías en salud se encuentra por debajo del promedio, que es del 36 % [28].

3.2. *Eventos adversos y costos asociados a ellos*

Los ACOD (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) representan el más reciente avance en el tratamiento de la FA, pues, algunos de estos anticoagulantes demuestran eficacia comparable a la warfarina al reducir el riesgo de ACV, embolia sistémica o HIC [12]. Por otra parte, a pesar de que se asume que el riesgo de ACV, infarto agudo de miocardio (IAM) o hemorragia es constante, resulta difícil mantener este supuesto, ya que, se reconoce que el riesgo de estos desenlaces varía con el tiempo [12].

No obstante, teniendo en cuenta el estudio publicado por Mendoza et al., los resultados de estas terapias anticoagulantes pueden diferir en aspectos relacionados con eventos adversos como GIH, mortalidad, así como hemorragias menores y mayores [18]. Además, se observan disparidades en las tasas de ictus y HIC entre estos ACOD, así como un aumento en la GIH en comparación con la warfarina [18]. En cuanto a porcentajes según el estudio publicado por Mendoza et al., destaca que los anticoagulantes orales como warfarina y ACOD presentan riesgos de producir eventos adversos como hemorragia mayor (2% - 5% anual), hemorragia mortal (0,5% - 1%) y HIC (0,2% - 0,4% anual); otras fuentes de GIH, se han descrito con el uso de warfarina [21]. Adicionalmente, la evaluación de la localización de la hemorragia es importante debido al costo del tratamiento [18].

De esta manera, según los datos otorgados por un estudio publicado por Mendoza et al., los costos por persona asociados a los eventos adversos mencionados anteriormente relacionados con los pacientes que presentan FA y son tratados con warfarina o ACOD son los siguientes: ACV medio \$3.921.000 COP, ACV moderado \$11.249.349 COP, ACV severo \$13.629.396 COP, GIH media \$3.921.000 COP, GIH moderada \$6.975.459 COP, GIH severa \$15.193.875 COP, HIC media \$ 3.921.000 COP, HIC severa \$26.141.307 COP, Otros sangrados \$196.050 COP y muerte \$11.763.000 COP [18]. Cabe aclarar que estos costos fueron transformados de dólares americanos (USD) a pesos Colombianos (COP) a la fecha del 10/03/2024 utilizando una tasa representativa del mercado (TRM) de 1 USD = 3,905.45 COP.

En cuanto a lo que respecta con el uso de warfarina, según Mendoza et al, se realizó un estudio con una población diana de 84.623 pacientes tratados con warfarina en 1 año [16]. Los resultados en cuestiones de eventos fueron de 6.583 casos con costo total en un año de \$36.852.236.476 millones COP, costo promedio por paciente de \$5.598.091 COP y probabilidad para cualquier evento de 0,78% [16]. En dónde el total de casos y costos asociados a los eventos fueron: 1060 casos de ACV (\$5.004.588.241 COP); 367 casos de HIC (\$11.875.730.234 COP); 126 casos de sangrado retroperitoneal (\$ 101.538.799 COP); 453 casos de epistaxis (\$ 543.695.946 COP); 90 casos de sangrado del tracto genitourinario (\$90.659.642 COP); finalmente se reportaron un número estimado de 4.485 casos de GIH (\$19.246.023.214 COP) [16]. Según la localización de la GIH los costos variaron de la siguiente manera: \$11.534.185.688 COP para GIH alta y \$7.711.837.926 COP para GIH baja [16].

Teniendo en cuenta que el modelo farmacoeconómico publicado por Mendoza et al., evaluó el gasto asociado a eventos adversos y accidentes cerebrovasculares en la población colombiana que utiliza warfarina para tratar la FA, la mayor proporción de

los costos se atribuye a la gestión de las GIH y HIC, representando el 52% y el 32% de los costos, respectivamente, mientras que los costos relacionados con los ACV y otras hemorragias son menos significativos [16]. El mayor costo asociado a las hemorragias se debe a su mayor frecuencia en comparación con los ACV, además, el manejo de hemorragias no leves puede superar en costo al tratamiento de un ACV, principalmente debido a intervenciones médicas diagnósticas, como endoscopias y colonoscopias para GIH, o procedimientos quirúrgicos para HIC [16].

3.3. Reducción de los eventos adversos

Diferentes estudios en pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) y FA han comparado el uso de alguno de los medicamentos del grupo ACOD con la warfarina, mostrando que los ACOD no son menos efectivos que la warfarina en la prevención de eventos cerebrovasculares (ECV), embolismo sistémico o en el tratamiento del TEV [15]. En algunos casos, incluso, estos estudios muestran tasas menores de HIC, aunque ha surgido preocupación debido a informes recientes que sugieren un aumento en el riesgo de GIH [15].

Es importante tener en cuenta que la mayor parte de los costos asociados a la terapia con warfarina, son principalmente al manejo de eventos adversos como hemorragias gastrointestinales (52%) e intracraneales (32%) y en menor medida al costo del ACV y de las otras hemorragias [16].

De esta manera, según el estudio realizado por Mendoza et al, con respecto al uso de warfarina, se estima un ahorro anual de \$4,211,957,037 COP al ajustar en un 10% el tiempo en rango terapéutico (TTR) de la población que no se encuentra dentro del rango terapéutico (INR 2-3) [16]. Esta información se considera crucial para los responsables de tomar decisiones en Colombia, ya que el costo médico y económico derivado de los eventos adversos asociados al uso de warfarina es elevado, principalmente debido a las HIC y GIH, de modo que, mejorar las tasas de TTR de warfarina podría contribuir a la reducción de estos eventos adversos [16].

En cuanto a la reducción de eventos adversos por parte de los ACOD y warfarina, el estudio publicado por Mendoza et al., encontró que apixabán es la alternativa con mayor costo- efectividad para la prevención del ictus en la FA desde la perspectiva de los eventos adversos, seguido de dabigatrán 150 mg, warfarina y por último rivaroxabán, esto debido a un menor costo para apixabán y una menor diferencia de eficacia en comparación con el dabigatrán, al igual que debido a los resultados del RCEI, correspondiente a valores negativos de este RCEI para warfarina y rivaroxabán, lo que significa que estas son alternativas menos eficaces y más costosas [18].

Adicionalmente, apixabán demostró un costo global menor debido a la disminución del número de eventos adversos que dabigatrán, warfarina y rivaroxabán, a pesar del mayor costo del medicamento [18]. Así mismo, el apixabán y dabigatrán son consideradas alternativas costo-efectivas, pero entre las dos, apixabán se considera la más costo - efectiva desde los eventos adversos [18].

A partir de este análisis, se evidenció que la warfarina terminó siendo más costo- efectiva que el rivaroxabán, esta superioridad se atribuye a un costo general menor, que incluye eventos, medicamentos y controles, así como al mejor rendimiento en términos AVAC [18]. La explicación de este hecho se encuentra en la

menor incidencia de eventos de GIH con warfarina, a pesar de un mayor número de HIC [18]. Es relevante destacar que las tasas de eventos tienen un impacto significativo tanto en los costos como en los AVAC [18].

En el estudio de Mendoza et al, los ensayos clínicos con rivaroxabán demostraron un aumento inesperado de GIH, específicamente en paciente de 75 años o más; dónde un metanálisis de 71.674 pacientes resaltó un aumento del 25% de la GIH en comparación con la warfarina [18]. Esto ocasionó que el RCEI de la warfarina fuera mejor que el del rivaroxabán [18].

Por último, los ACOD siguen mostrando resultados heterogéneos, pues se reportó que apixabán reduce el riesgo de ACV sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor o HIC; dabigatrán 150 mg reduce el riesgo de ACV con un riesgo de hemorragia similar al de los otros anticoagulantes orales, pero aumenta ligeramente el riesgo de GIH y de infarto de miocardio y finalmente, rivaroxabán puede ser tan eficaz como la warfarina para prevenir el ACV o la embolia sistémica [21].

3.4. Adherencia

Los pacientes que son monitoreados mediante AC han demostrado una mayor adherencia, lo cual se relaciona con una disminución del riesgo de TVE y con la minimización del riesgo de hemorragia [17]. Un aspecto significativo, constantemente destacado al comparar el seguimiento de pacientes con AC respecto a los pacientes con CU, es la diferencia en la educación proporcionada al paciente con respecto a su patología [17].

Según la evaluación de tecnologías llevada a cabo por INAHTA (Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías en Salud), en el estudio publicado por Uribe et al, se evidencia que a medida que aumenta el nivel educativo del paciente en su patología, se mejora tanto la adherencia al tratamiento como su empoderamiento frente a la enfermedad [17].

Es importante tener en cuenta que las hemorragias pueden disminuir la adherencia, lo que impacta en la tasa de uso de medicamentos en la población, y este aspecto debe considerarse al modelar la anticoagulación oral [18]. Además, los ACOD no requieren monitorización del (INR) lo cual les otorga el potencial de ser más convenientes para el paciente en el uso crónico [25].

3.5. Evaluación del beneficio

La warfarina ha sido el anticoagulante más importante en pacientes con riesgo alto y moderado de eventos cerebrovasculares (ECV), demostrando reducir significativamente la tasa de eventos isquémicos cerebrales en pacientes con la FA [15]. No obstante, se sabe que dicho medicamento limita su uso debido a la cantidad de advertencias y precauciones que se deben tener en cuenta durante su administración, como son el monitoreo frecuente, ajuste de dosis y riesgo potencial de interacciones con otros medicamentos; lo cual ha dado lugar a que solo la mitad de los pacientes que se benefician de esta terapia la reciban [15]. Ante estas aparentes desventajas de la warfarina, se desarrollaron los ACOD, los cuales demuestran gran capacidad para disminuir el número de eventos isquémicos tanto cerebrales como sistémicos con un aumento no significativo de sangrados mayores, en dónde gracias a su eficacia terapéutica, en pacientes con FA, el uso de ACOD se presenta como una

medida preventiva para reducir el riesgo de ECV, contribuyendo así a disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes [15].

Según Mendoza et al, los médicos toman decisiones sobre la elección de medicamentos no sólo en función de sus beneficios y perfiles de seguridad, sino también considerando sus costos, especialmente cuando los pacientes deben asumir estos costos, ya que esto influye en los resultados del tratamiento [21]. El factor económico parece ser el criterio de decisión más relevante al momento de recetar dabigatrán, donde el costo representa el 25%, la función renal el 21% y la puntuación CHADS2 el 18% [21]. En el caso de pacientes tratados con warfarina, el INR inestable se considera el factor más frecuentemente (37%), seguido por el costo (19%) [21]. Por lo tanto, las evaluaciones de medicamentos que tienen en cuenta una perspectiva integral (beneficio-riesgo-costo) resultan útiles para la selección de un medicamento [21].

Tomando como referencia el estudio de Mendoza et al., se desarrolló un análisis de decisión multicriterio en donde se construyó una escala de valores adecuada para cada criterio a evaluar (riesgo, beneficio y costo), definiendo, así dos puntos de referencia (0-100) y la asignación de valores numéricos a dichos puntos [21]. La porción superior de la escala se identificó como la opción más preferida y factible en situaciones realistas, mientras que la parte inferior de la escala se definió como la alternativa menos preferida y factible en contextos realistas [21].

La evaluación de decisión multicriterio arrojó puntuaciones específicas para cada anticoagulante, siendo apixabán el más alto con 33 puntos, seguido por dabigatrán con 25 puntos, warfarina con 18 puntos y rivaroxabán con 14 puntos [21]. Con la puntuación más elevada asignada a apixabán y la más baja a warfarina, se determinó que apixabán es la opción anticoagulante de preferencia principal para el tratamiento de la FA [21]. A partir del análisis del estudio de Mendoza et al, se resalta que apixabán debe ser considerado como la opción preferida, ya que presenta un equilibrio más favorable entre beneficios y riesgos, con una influencia de costos menor en comparación con las demás alternativas, siguiendo en preferencia dabigatrán, warfarina y rivaroxabán [21].

Aunque la warfarina sigue siendo una opción viable en la anticoagulación oral, es crucial maximizar sus beneficios mediante diversas estrategias que garanticen tasas efectivas de tiempo en rango terapéutico (TRT) en la población [16]. Varios autores han identificado las bajas tasas de tiempo en rango terapéutico (TRT) como el principal factor en la terapia con warfarina, influenciadas por múltiples factores intrínsecos y extrínsecos de los pacientes, además de los sistemas de salud [16].

3.6. Años de vida ajustados por calidad (AVAC)

Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) constituyen un indicador integral que fusiona los impactos de las tecnologías evaluadas en la calidad y la expectativa de vida de la población bajo análisis [8]. Al examinar diversos estudios sobre el análisis de AVAC, se observa un incremento de 0,28 años en los AVAC al optar por nuevos ACOD en comparación con los anticoagulantes convencionales Antagonistas de la Vitamina K (AVK), este aumento conlleva un costo incremental de \$10.559.367 [12].

En este contexto, se reitera que los anticoagulantes orales demuestran su eficacia y seguridad en la prevención de la trombosis para diversas condiciones, como la fibrilación auricular valvular y no valvular (FANV) y la trombosis venosa profunda (TVP), contribuyendo así a mejorar la calidad de vida de los pacientes [17]. La creciente

adopción de ACOD entre pacientes con FANV es evidente, como lo muestra el año 2014, con al menos 1.310 pacientes bajo tratamiento con ACOD, según datos de una base que incluía a 6,5 millones de afiliados al sistema general de seguridad social/salud colombiano SGSSS [17].

En el estudio realizado por Triana et al., se resalta que los pacientes sometidos a tratamiento con dabigatrán en comparación con warfarina, en dosis de 150 mg o 110 mg de dabigatrán, experimentaron un aumento promedio de 0,37 y 0,23 años de vida, respectivamente, o 0,55 y 0,43 AVAC [19]. Esta ganancia en AVAC, es atribuible a la disminución de la incidencia de desenlaces clínicos adversos tanto mortales como discapacitantes y, por ende, a un aumento de la sobrevida y calidad de vida de los pacientes con fibrilación auricular [19].

En otro estudio publicado en la Revista Colombiana de Cardiología, donde se implementó el modelo de Harrington en la cual se modificó hemorragia intracraneal (HIC) y hemorragia gastrointestinal (GIH) para clasificar los eventos por localización [16]. Se evaluaron cuatro estrategias de tratamiento para la FA: warfarina (INR 2-3), dabigatrán (150 mg dos veces al día), apixabán (5 mg dos veces al día) y rivaroxabán (20 mg una vez al día) [18]. Para seleccionar las terapias más adecuadas, se emplearon criterios de rentabilidad, considerando un umbral de disposición a pagar (DAP) de 9000 dólares por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado y una tasa de descuento del 3% [18]. Además, realizaron cálculos del modelo y análisis de sensibilidad utilizando el software TreeAge pro [18].

En el estudio reportaron resultados que mostraban una esperanza de vida ajustada por calidad de 1,48 años y un costo total de atención médica de \$ 70.166.043,24 COP para apixabán, 1,49 AVAC y un costo de \$ 70.972.8199,58 COP para dabigatrán, 1,32 AVAC y un costo de \$ 86.027.422,74 COP para warfarina, y 1,24 AVAC con un costo total de \$ 96.135.625,33 COP por rivaroxabán [18]. Donde estos costos fueron transformados de dólares americanos (USD) a pesos Colombianos (COP) a la fecha del 21/01/2024 utilizando una tasa representativa del mercado (TRM) de 1 USD = \$3,916.39 COP.

En este análisis, la warfarina fue más costo- efectiva que el rivaroxabán, impulsada por un menor costo general (costos de eventos, medicamentos y controles) y el mejor desempeño de AVAC [18]. Esta conclusión se sustenta en una menor incidencia de eventos de hemorragia gastrointestinal con warfarina a pesar de una mayor frecuencia de hemorragia intracraneal (HIC) [18]. Las tasas de eventos afectan ambos aspectos (costo y AVAC) [18]. Los ensayos clínicos que se llevaron a cabo sobre revelaron un aumento inesperado de la hemorragia gastrointestinal, especialmente en pacientes mayores de 75 años; un metanálisis de 71,674 pacientes destacó un incremento del 25% en la hemorragia gastrointestinal en comparación con la warfarina. Estos hallazgos llevaron a que la warfarina presentará una RCEI más favorable que el rivaroxabán, estableciendo así la dominancia de la warfarina sobre el rivaroxabán [18].

3.7. Reportes de fallos terapéuticos

En el año 2014, se llevó a cabo un estudio de Machado et al., acerca de los nuevos anticoagulantes orales en una población de aproximadamente 6.5 millones de personas afiliadas al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano [15]. Este grupo representó alrededor del 30.0% de la población adscrita a dicho régimen y el 13.5% de la población colombiana en general [15]. En el marco de este estudio, se incluyeron 1,153 pacientes, de los cuales el 88.0% recibió un

nuevo anticoagulante oral como monoterapia, mientras que el 10.5% optó por una combinación de un nuevo anticoagulante junto con terapia antiagregante [15].

Dentro de este conjunto, se identificaron 12 pacientes quienes fueron tratados con terapia antiagregante dual, y uno de ellos también recibió otro anticoagulante (enoxaparina). Finalmente, 21 sujetos (1,6%) fueron prescritos con dos anticoagulantes (un nuevo anticoagulante más una heparina). Observaron una clara relación entre monoterapia/politerapia para los tres anticoagulantes evaluados, siendo más probable que se utilicen como monoterapia que en combinación [15]. Las combinaciones más frecuentemente empleadas incluyeron rivaroxabán junto con ácido acetilsalicílico en 68 casos (43,3% de los pacientes), dabigatrán con ácido acetilsalicílico en 51 casos (32,5%) y rivaroxabán junto con enoxaparina en 11 sujetos (7%) [15]. Asimismo, el análisis multivariado reveló que las variables asociadas con un mayor riesgo de recibir terapia combinada anticoagulante fueron la concomitancia con analgésicos, tiazidas o estatinas, mientras que no se encontraron asociaciones significativas con la edad, el sexo o la ubicación geográfica del paciente [15].

En un estudio por Marcolino et al., se ha evidenciado que el envejecimiento de la población y el aumento progresivo de enfermedades crónicas, tales como la hipertensión y la diabetes, las cuales incrementan el riesgo de accidente cerebrovascular entre los pacientes con fibrilación auricular, además de la mayor prevalencia de fibrilación auricular en la población, apuntan hacia un crecimiento del número de pacientes con indicaciones de anticoagulación [14].

En la práctica clínica en Brasil, solo una parte de pacientes recibe tratamiento anticoagulante mientras que otros no reciben la terapia recomendada para prevenir accidentes cerebrovasculares, a pesar de las directrices internacionales que aconsejan la detección de fibrilación auricular en pacientes mayores de 65 años [14]. Esta situación conduce a la llegada de pacientes a los servicios de urgencias con secuelas devastadoras y mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en comparación con los ocurridos en pacientes sin fibrilación auricular [14].

3.8. Posición de Colombia vs otros países

3.8.1. Países Latinoamericanos

Un metanálisis realizado por Liu et al., abordó un análisis de cuatropost-hoc que engloba ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre los ACOD frente a warfarina en pacientes latinoamericanos con FA, incluyendo países como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú y Venezuela [29]. Los resultados principales indican que el uso de ACOD en estos pacientes se correlacionó con tasas bajas de eventos sistémicos embólico (ESS), accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular hemorrágico, muerte por todas las causas y se asoció con perfiles más seguros, reflejados en un sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante (NMCR), sangrado mayor, hemorragia intracraneal (HIC) y cualquier tipo de sangrado, en comparación en el uso de warfarina [29].

Es importante resaltar que, en contraste con los pacientes no latinoamericanos con fibrilación (FA), el uso de ACOD aumentó el riesgo de infarto de miocardio en comparación con la warfarina. De tal forma que hay diferencias importantes en las características clínicas, la respuesta al tratamiento y los resultados de los pacientes con FA [29]. Estos resultados resaltan una marcada heterogeneidad en la esperanza de vida y las causas de muerte en los países de América Latina. Además, la heterogeneidad de los

factores de riesgos y las condiciones socioeconómicas, junto con la conciencia pública y la disponibilidad de servicios de salud, influyen de manera significativa en los resultados de las enfermedades y difieren notablemente entre los países [29].

3.8.1.1 Ecuador

En un estudio realizado por Peña-Herrera et al., el análisis de costo-efectividad de warfarina frente a dabigatrán en Ecuador, se empleó una metodología de Markov diseñada para simular un período de 20 años, reflejando la esperanza de vida nacional promedio al inicio de la FA [30]. Evidenciando un aumento de 0.35 años y 0.39 en AVAC con la dosis de dabigatrán 150 mg respecto a la warfarina con un ICER/Años de vida ganados (por sus siglas en inglés Lys) de 22,470.20 USD y 19,922.60 USD por AVAC; con la dosis de dabigatrán 110 mg vs warfarina obtuvo un incremento en años de vida ganados Lys 0.23 años y 0,30 AVAC con un ICER/Lys de \$37,930.04 USD y 29,173.02 USD por AVAC [30]. De esta manera el dabigatrán etexilato demostró ser más costo-efectivo en Ecuador en comparación con la warfarina en la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolia sistémica en pacientes con Fibrilación Auricular [30].

3.8.1.3 Brasil

En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) ha autorizado el uso de apixabán, dabigatrán y rivaroxabán en pacientes con fibrilación auricular para prevenir eventos cardioembólicos [14]. Sin embargo, solo dabigatrán y rivaroxabán cuentan con autorización para tratar pacientes con trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar [14].

Este estudio revela que, el uso de Warfarina para controlar la anticoagulación en pacientes con FA resulta más costoso en comparación con la adquisición de nuevos anticoagulantes orales por parte de instituciones públicas [14]. Estos resultados son significativos para mejorar la prevención de accidentes cerebrovasculares tanto primarios como secundarios en Brasil [14]. No se consideraron los costos de consultas relacionadas con los nuevos anticoagulantes orales, ya que estos fármacos no requieren consultas adicionales más allá de los controles regulares establecidos [14].

3.8.2. Estados Unidos (EE.UU)

En la década comprendida entre 2000 y 2010, se registró un aumento del 14 al 23% en el número de hospitalizaciones asociadas a la fibrilación auricular en los Estados Unidos, con aproximadamente 3 millones de pacientes hospitalizados [21]. Este incremento generó un alza significativa en los costos de la atención hospitalaria [21]. De manera notable, el grupo de pacientes entre 35 y 49 años experimentó el mayor aumento relativo, con un incremento del 16,6% [21].

Paralelamente, en Colombia, durante el mismo período, se observó un aumento del 10,4% en el número de nuevos casos de FA, resultando en un total de 1.995 muertes atribuibles. En conjunto, durante esa década, la fibrilación auricular ocasionó en Colombia la pérdida de 137.732 años de vida saludable y un aumento significativo en los años de vida con discapacidad [21].

De acuerdo con la revisión sistemática realizada por Wolowacz et al, el costo directo anual de un paciente con FA en los Estados Unidos oscila entre 10.100 y 14.200 dólares, mientras que en Europa se estima entre 450 y 3.000 euros [19-31]. El impacto económico del accidente cerebrovascular es significativo, con estimaciones

que indican un costo anual de 64 billones de euros en Europa y 53.9 billones de dólares en los Estados Unidos [31]. Por esta razón, la prevención del ACV asociado a la FA se considera una prioridad de alto nivel para los responsables de la toma de decisiones en el ámbito de la salud [16]. En este contexto, se estima que en Estados Unidos el costo diario del dabigatrán es de 13,71 USD y los AVAC ganados con dabigatrán es de 0,56 [31].

3.9. Principales limitaciones y fortalezas de esta revisión

De acuerdo con la literatura sobre modelos de costo-efectividad, se identifica una carencia de enfoques que contengan de manera más integral los efectos adversos. La falta de modelos que aborden exhaustivamente los impactos negativos de los efectos adversos constituye una limitación relevante, ya que la evaluación completa de los costos y beneficios debe contemplar tanto los resultados positivos como los posibles efectos adversos.

En el contexto específico de Colombia, se evidencia la ausencia de una Razón de Costo-Efectividad Incremental (RCEI) que establezca tratamientos con base en criterios de eficiencia [18]. Esta carencia se atribuye a una política centrada en el acceso a tratamientos más que en la maximización eficiente de recursos [18]. Sin embargo, es importante destacar que se toman en cuenta las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre umbrales de costo-efectividad para países de ingresos medios. Estas recomendaciones sugieren que los tratamientos sean considerados altamente efectivos cuando el costo por año de vida ajustado por calidad es inferior al producto interno bruto (PIB) per cápita, y costo-efectivos cuando este rango se sitúa entre 1 y 3 veces el PIB per cápita [18].

La reciente legislación denominada "ley estatutaria de salud" instó al Ministerio de Salud a adoptar un enfoque técnico-científico para determinar qué servicios no se podrían prestar, lo que podría abrir la puerta para la utilización de Análisis de Costo-Efectividad (CEA) como criterio de selección [18]. Sin embargo, se plantea la incertidumbre respecto al ICER que se emplearía en este caso, dada la falta de consenso y la necesidad de considerar técnicas alternativas de fijación de umbrales, como aquellas basadas en el dinero invertido, lo cual sugiere que, en lugar de depender únicamente de indicadores como el PIB per cápita, se deberían explorar enfoques que evalúen el valor de las intervenciones en función del dinero que se invertirá en ellas [18].

Entre las debilidades significativas, se encuentra la dependencia de datos e información que no se ajustan al contexto colombiano. La escasa disponibilidad de datos locales obliga a asumir e imputar información de otros países como Estados Unidos, lo cual podría no reflejar con precisión la realidad del país. Este hecho limita la aplicabilidad y generalización de los resultados obtenidos [12].

No obstante, una fortaleza considerable que aborda esta revisión es el enfoque innovador que contribuye al conocimiento en cuestiones farmacoeconómicas de los ACOD y warfarina en el contexto colombiano, brindando información valiosa para la toma de decisiones en el ámbito de la salud.

4. Metodología

4.1. Algoritmo de búsqueda

Para llevar a cabo el desarrollo metodológico del presente trabajo de grado, se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos científicos y estudios previos con respecto a la comparación costo - efectiva entre los anticoagulantes directos orales versus la warfarina como tratamiento en la prevención de accidentes cerebrovasculares isquémicos en pacientes con fibrilación auricular en Colombia desde una perspectiva farmacoeconómica, de este modo, se determinaron los términos MeSH y DeCS (tesauros) necesarios para la búsqueda de artículos, teniendo en cuenta las palabras clave y términos relevantes presentes en el título y en el contenido del presente documento, como se muestra en la Tabla N°1. De este modo, dichos términos fueron empleados para el desarrollo de los algoritmos de búsqueda en distintas bases de datos, tales como: PubMed, Scielo, Elsevier, ISPOR, IETS, Ministerio de salud.

Table 2. Términos MeSH y DeCS empleados en el algoritmo de búsqueda (tesauros)

Términos MeSH	Términos DeCS
"anticoagulants"[tiab] OR anticoagulants[MeSH Terms]	"anticoagulante" [Título] o "Agentes Anticoagulantes"[DeSC]
"ACOD "[MeSH Terms]	"DOAC" [DeCS]
"warfarin"[MeSH Terms] OR warfarin[tiab]	"Warfarina" [DeCS]
"Atrial Fibrillation" [tiab] OR "Brain Ischemia"[Mesh] OR hemorrhages [MeSH Terms]	"Fibrilación auricular"[Título]
"cerebrovascular accident"[MeSH Terms] OR "cerebrovascular accidents"[tiab] OR CVA [MeSH Terms] OR CVAs[MeSH Terms] OR "brain vascular accident"[MeSH Terms] OR "brain vascular accidents"[MeSH Terms]	"Accidente Cerebrovascular"[Título] o "AVC"[DeCS] o "Accidente Vascular del Cerebro"[DeCS] o "Ictus"[DeCS]
"economics"[tiab] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR cost [tiab] AND evidence[All Fields] AND "Cost-benefit"[MeSH] AND "Cost-effective"[MeSH] AND "Cost-utility"[MeSH] AND "budget impact"[MeSH]	"Economía Farmacéutica"[DeCS] y "Evidencia"[DeCS] y "Costo-Beneficio"[DeCS] y "Costo-Efectividad" [DeCS] y "Costo-Utilidad"[DeSC] y "Impacto presupuestal"[DeSC]

"Colombia"[Subheading]	"Colombia"[DeSC]
"economics, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR pharmacoeconomics[MeSH Terms]	"Economía Farmacéutica"[DeSC] o "Farmacoeconomía" [DeSC] o "Economía de la Farmacia"[DeSC]

De esta manera, a partir de los tesauros elegidos para desarrollar la búsqueda de información sobre la evidencia económica en Colombia de la Warfarina vs los ACOD s, se llevó a cabo la elección de criterios de inclusión y exclusión por medio del uso de truncadores como año, país, idioma, tipo de estudio y tratamiento medicamentoso del paciente, en donde dichos filtros fueron aplicados directamente en la base de datos o en los títulos y resúmenes de los artículos encontrados (ver figura N°1). Así pues, a continuación, se menciona con mayor claridad y especificidad el contenido y razón de cada uno de los criterios de inclusión y exclusión utilizados:

4. 2. Criterios de inclusión

4.2.1. *País:* Es crucial incorporar en la revisión los artículos que incluyan la palabra "Colombia" en su título, ya que, se enfocará en evaluar la costo-efectividad de la warfarina versus los anticoagulantes directos orales en la población colombiana. Dado que la revisión se basa en el impacto presupuestal, es necesario centrarse en un lugar específico para lograr una evaluación más precisa. Asimismo, en relación con la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, resulta fundamental contar con un análisis de impacto presupuestal que permita tomar decisiones informadas sobre la financiación de tecnologías de salud, tales como la warfarina y los anticoagulantes directos orales (ACOD s).

4.2.2. *Idiomas:* Uno de los criterios de inclusión en la revisión que se empleo son los artículos en español, ya que la evidencia de impacto presupuestal está basado en Colombia, además que el español es el idioma principal en esta región. Sin embargo, se permitió la inclusión de artículos en inglés, ya que, es un idioma universal y esto permitió comparar estudios de Colombia con otros de Latinoamérica y obtener una mayor cantidad de información.

4.2.3. *Año:* Para el año se tomó un intervalo de 2000 - Actualidad, dado que, en los últimos 30 años, se han publicado diversos estudios regionales en Colombia que han evaluado la prevalencia del accidente cerebrovascular, además, se han realizado estudios actualizados de costo-efectividad de warfarina versus anticoagulantes directos orales.

4.2.4. *Farmacoeconomía:* Uno de los truncadores es la "farmacoeconomía", en la que los artículos seleccionados deben describir la evaluación económica de los medicamentos (warfarina y DOACs), además, de comparar los costos y consecuencias asociados con el uso o la falta de uso de productos y servicios farmacéuticos, igualmente, explicar la relación económica que combina la investigación de fármacos.

4.2.5. *Tipos de análisis farmacoeconómicos:* Dentro de los artículos seleccionados fue de gran relevancia la presencia de análisis de costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio, a fin de evaluar la tecnología en salud y/o economía en Colombia en la implementación de los medicamentos (warfarina y DOACs) y la efectividad que va a tener a futuro.

4.2.6. *Tratamiento*: Se seleccionaron los artículos que abordaron el tratamiento de cada paciente con anticoagulantes incluyendo la warfarina y anticoagulantes directos orales. Sin embargo, no se tomó en cuenta los artículos que centraban en el diagnóstico de cada paciente, ya que, la intención es poder realizar un estudio del impacto presupuestal con una población colombiana y que se oriente a la costo-efectividad que se debe tener para el tratamiento para los pacientes.

4.2.7. *Palabras claves*: Es de gran importancia que los artículos seleccionados tengan las siguientes palabras: fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, costo-efectividad, impacto presupuestal, Warfarina, DOAC y farmacoeconomía; ya que, dichas palabras aumentan la probabilidad de obtener información precisa de la evidencia económica en Colombia para el uso de DOAC y warfarina en pacientes con FA y con ACV.

4.3. Criterios de exclusión

4.3.1. *Países que no estuviera en Latinoamérica*: Si bien la monografía se enfoca en Colombia es posible que para la discusión de resultados sea necesario hacer una breve comparación del escenario Colombiano con respecto a Latinoamericano para así poder evaluar la situación actual de Colombia con respecto a otros países de Latinoamérica, es por ello que solo se descartaron completamente aquellos artículos que fueran de países diferentes a los de América Latina.

4.3.2. *Idiomas diferentes al Inglés o Español*: La monografía se enfoca en Colombia, por ende, las fuentes de información deben estar en español como idioma oficial de Colombia y en inglés como idioma universal, de esta manera, todo documento bibliográfico encontrado que presente un idioma diferente a los mencionados no se tendrá en cuenta para el desarrollo de la monografía.

4.3.3. *Artículos publicados antes del año 2000*: La información reportada antes del 2000 presenta desactualización e irrelevancia para la temática abordada en la presente revisión teniendo en cuenta que para llevar a cabo un análisis farmacoeconómico los datos a utilizar deben ser lo más cercano a la actualidad, razón por la cual se descartaron todos los artículos con años de publicaciones menores al especificado.

4.3.4. *Artículos sin relación farmacoeconómica*: Estos tipos de artículos fueron excluidos teniendo en cuenta que el eje fundamental de esta monografía es farmacoeconómico.

4.3.5. *Artículos sin tipos de análisis farmacoeconómicos*: Dichos artículos fueron descartados puesto que la monografía se basa en la recopilación bibliográfica de documentos que relacionen análisis farmacoeconómicos y evaluación de tecnologías en salud de costo- efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio farmacéutico de la Warfarina vs DOACs.

4.3.6. *Artículos enfocados netamente al diagnóstico*: Este tipo de artículos fueron descartados porque no tienen relación con el enfoque farmacoeconómico de esta monografía, ya que solo se centran en el aspecto médico y farmacológico de la fibrilación auricular y los accidentes cerebrovasculares.

4.3.7. *Artículos con ausencia de las palabras clave especificadas*: Aquellos artículos con ausencia de las palabras claves establecidas en este documento fueron

excluidos al no presentar la información mínima necesaria para poder ser considerados útiles en el desarrollo de esta monografía.

4. 4. Tipo de estudio

4.4.1. *Revisión narrativa con elementos de revisión sistemática:* Es importante destacar que una revisión narrativa es un estudio bibliográfico que se enfoca en recopilar, analizar, sintetizar y discutir información publicada sobre un tema, y que puede incluir un análisis crítico del estado del conocimiento en la literatura [33]. El objetivo de una revisión narrativa es condensar y sintetizar información dispersa, actualizar y reportar sobre el estado actual del tema, transmitir nuevos conocimientos, evaluar la literatura publicada, comparar la información de diversas fuentes y conocer las tendencias de investigación, entre otros objetivos [33]. En comparación con una revisión sistemática, una revisión narrativa no requiere estrategias de búsqueda exhaustivas en bases de datos, criterios específicos de inclusión y exclusión, o el uso del acrónimo PICO (población, intervención/exposición, comparación y resultado) para la selección de artículos que cumplan con los objetivos de la revisión. Al describir que el presente estudio es una revisión narrativa con elementos de una revisión sistemática, se indica que se han utilizado ciertas estrategias de búsqueda y selección de estudios de una revisión sistemática, pero no se ha completado el proceso total de una revisión sistemática. Se espera que esta explicación proporcione una mayor comprensión sobre el tipo de estudio realizado.

4. 5. Métodos y técnicas para la recolección de información

Con el fin de llevar a cabo una recolección de información eficiente y eficaz, se utilizaron varias herramientas y métodos, en donde, en primer lugar se hizo uso de las bases de datos especializadas mencionadas en el apartado 7.1 de este documento, sin embargo con el fin de verificar la calidad y confiabilidad de la información obtenida en las respectivas bases de datos, se hizo uso de los recursos otorgados por el JBI (Joanna Briggs Institute), haciendo uso de los check list desarrollados por la organización JBI para la verificación de la calidad de la información de los documentos correspondientes a evaluaciones económicas en salud.

Cabe aclarar que la JBI es una organización global que promueve y apoya decisiones basadas en evidencia que mejoran la salud y la prestación de servicios de salud, del mismo modo, ofrece una gama única de soluciones para acceder, evaluar y aplicar la mejor evidencia disponible.

5. Conclusiones

En Colombia las terapias anticoagulantes como la warfarina y ACOD han demostrado ser eficaces para el tratamiento de los pacientes con FA que tienen riesgo de presentar ACV isquémicos. Sin embargo, la eficiencia de los anticoagulantes orales (warfarina y ACOD) se ve determinada por diferentes factores como la educación en la patología y tipo de paciente, la adherencia al tratamiento, el seguimiento clínico del paciente, ya sea a través de AC o atención habitual (UC) y desde la perspectiva de los eventos adversos, pues, son estos últimos los que más costos generan del tratamiento. De esta manera, teniendo en cuenta los estudios discutidos en esta revisión, el apixabán es el anticoagulante que menos efectos adversos genera y por ende es considerado como la alternativa de los ACOD que más costo-efectividad genera seguido del dabigatrán en sus dos regímenes (110 mg y 150 mg). Las AC permiten que tanto la warfarina como los ACOD sean costo-efectivos al reducir costos asociados a eventos no deseados. La

warfarina es el anticoagulante que representa la menor carga económica y puede llegar a ser costo-efectivo si se mantiene los rangos de INR entre los 2-3, ya que esto ocasiona reducción de los eventos adversos y los costos asociados a ellos. Por último los ACOD son consideradas las alternativas con mayor adherencia al ser fáciles de usar y no presentar necesidad de monitoreos constantes.

Por otra parte, en términos económicos relacionados con la asequibilidad para el sistema de salud, según la información recolectada por los AIP, algunos autores plantean que, dabigatrán podría ser la opción más asequible entre los ACOD. Su costo comparativamente más bajo conduce a un aumento gradual en su uso, lo que a su vez resultó en ahorros según lo reportado. La incorporación de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en la prevención de ACV isquémicos en adultos con FA implica una inversión considerable en los primeros años, con una tendencia a la disminución en los años subsiguientes debido a la mayor adopción de estas terapias. Sin embargo, rivaroxabán es el medicamento más costoso anualmente y genera la mayor carga económica por cada 1.000 habitantes/día. De esta manera, teniendo en cuenta los resultados favorables de los AIP otorgados por los autores consultados y teniendo en cuenta que la anticoagulación en FA reduce el riesgo de ACV isquémicos en un 64%, tanto los ACOD como la warfarina podrían representar terapias con asequibilidad para el sistema de salud, sin embargo es evidente la necesidad de más estudios para poder dar certeza de esa información.

Los resultados obtenidos de los diversos estudios analizados proporcionan valiosa información sobre la efectividad y el costo de diversas opciones de tratamiento en contextos específicos mediante la evidencia de los años de vida ajustados por calidad. En el caso de Colombia, el análisis de años de vida ajustados por calidad (AVAC) revela un aumento significativo de 0,28 al optar por nuevos ACOD en comparación con los anticoagulantes convencionales (warfarina). Estudios específicos sobre el tratamiento con dabigatrán indican aumentos promedio de 0,37 y 0,23 años de vida, respectivamente, al emplear dosis de 150 mg o 110 mg, equivalente a 0,55 y 0,43 AVAC.

Es relevante señalar la importancia de considerar otras regiones de Latinoamérica para comparar y tener nuevos conocimientos respecto a otros países en la implementación de nuevos tratamientos. De acuerdo con lo anterior, en Ecuador se reporta un aumento de 0,35 y 0,39 AVAC al utilizar dosis de dabigatrán 150 mg en comparación con la warfarina. En Brasil, los estudios indican que la estrategia de control de la anticoagulación con warfarina resulta más costosa que la adquisición de nuevos anticoagulantes orales por parte de las instituciones públicas. En este contexto, al equiparar países de Latinoamérica es importante contrastar con países desarrollados, como Estados Unidos donde el impacto económico para pacientes con FA se sitúa 10.000 y 14.000 USD, identificando que el costo diario del dabigatrán es 13,71 USD, con un beneficio de 0,56 años de vida ajustados por calidad.

Estos hallazgos subrayan la importancia de contextualizar los resultados y considerar factores económicos y de salud específicos al tomar decisiones sobre tratamientos anticoagulantes. Asimismo, se resalta la importancia de asegurar la fiabilidad de la información utilizada, considerando la existencia de fuentes de información confiables, y llevando a cabo una evaluación rigurosa de la calidad de cada uno de los artículos empleados en el desarrollo del trabajo. La robustez y credibilidad de los datos son fundamentales para respaldar decisiones informadas.

Contribuciones de los autores: Todos los autores de este trabajo de grado contribuyeron de manera conjunta en el desarrollo del mismo.

Financiamiento: Esta revisión no recibió financiamiento externo.

Agradecimientos: Agradecemos en primer lugar a Dios quien es el que nos guía y ayuda en todo momento. También queremos agradecer a nuestras familias por el continuo apoyo y respaldo que nos han brindado a lo largo de nuestra carrera. Extendemos nuestro agradecimiento al Doctor Federman Nuñez, nuestro tutor, así como a nuestra co-tutora, la Doctora Lisseth López, por su dedicación y compromiso en la dirección de este trabajo de grado. Valoramos profundamente el tiempo y esfuerzo que han dedicado, reconociendo que sin su invaluable orientación, este trabajo no habría sido posible. Asimismo, queremos expresar nuestro agradecimiento a todas las personas que contribuyeron en el desarrollo de este proyecto, incluyendo a nuestros profesores, personal administrativo y compañeros de estudio. Agradecemos también a nuestros jurados, el Doctor David Castillo y la Doctora Sara Arias, por su disposición y tiempo dedicado a la revisión de este trabajo de grado. Finalmente, deseamos extender un agradecimiento especial a nuestra amada universidad El Bosque, por proporcionarnos las herramientas, enseñanzas y valores necesarios para nuestro crecimiento personal y profesional.

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

Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud). (2018). Estructura del gasto en salud pública en Colombia. Papeles en Salud, edición No 17. Bogotá, Colombia. [Internet]. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PES/estructura-gasto-salud-publica-colombia.pdf>.
2. Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud). (2022). Colombia llegó al aseguramiento universal en salud al alcanzar el 99,6 %. Boletín de Prensa No 373 de 2022. Bogotá, Colombia. [Internet]. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-llego-al-aseguramiento-universal-en-salud-al-alcanzar-el-99.6.aspx>.
3. Kallistratos, M. S., Poulimenos, L. E., & Manolis, A. J. (2018). Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 128, 322–326. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.10.007>
4. Johnson & Johnson Medtech. (2020, septiembre 28). Día mundial del corazón. Buenos Aires, Argentina. Recuperado de: <https://www.jnjmedtech.com/es-419/news-events/dia-mundial-del-corazon>
5. Mendoza, F., Romero, M., Lancheros, J., Alfonso, P. A., Huérfano, L. (2020). Carga económica de la fibrilación auricular en Colombia. *Revista colombiana de cardiología*, 27(6), 538–544. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.09.012>
6. Goldhaber SZ (2022). Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Loscalzo J, & Fauci A, & Kasper D, & Hauser S, & Longo D, & Jameson J (Eds.), *Principios de Medicina Interna de Harrison*, 21e. Colina McGraw. <https://accessmedicine-mhmedicalcom.ezproxy.unbosque.edu.co/content.aspx?bookid=3095&ionid=265454487>.
7. Montenegro, A., Plaza, M., Álvarez, R., Pinto, A., Gómez, L., Castaño, J., & Buitrago, A. (2021). Characteristics of patients in two anticoagulation clinics in Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología*, 28(4), 353-359
8. Arce Correa, J. F., Peña, E., & Rodríguez Pinzón, E. E. (2016). Análisis de impacto presupuestal de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán comparado con warfarina para prevención de fenómeno tromboembólico e isquémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular en Colombia. Análisis de impacto presupuestal de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán comparado con warfarina para prevención de fenómeno tromboembólico e isquémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular en Colombia.
9. Bautista, N. (2021). Enfermedad cerebrovascular, otra comorbilidad priorizada contra el covid-19. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Enfermedad-cerebrovascular,-otra-comorbilidad-priorizada-contra-el-covid-19.aspx>
10. Moreno Vargas, E. A., Sánchez Acosta, K., Parada, L. A., Zuluaga, J., & Bayona Ortiz, H. (2022). Análisis de costos de la atención hospitalaria en un paciente con fibrilación auricular no valvular y accidente cerebrovascular a repetición. *Acta neurológica colombiana*, 38(3), 139–147. <https://doi.org/10.22379/24224022419>
11. Collazo Herrera, Manuel, & Sosa Lorenzo, Irma. (2011). La farmacoeconomía: Debe ser de interés para evaluar la eficiencia en la toma de decisiones?. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 40(1), 54-66. Retrieved May 24, 2023, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182011000100004&lng=en&tlng=es.
12. Vargas-Gonzalez, J. C., Colina Murillo, M. N., & Fajardo Torres, J. A. (2016). Cost-Utility analysis for the use of new oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists for stroke disability prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*
13. Lasalvia, P., Hernández, F., & Castañeda Cardona, C. (2018). Impacto presupuestal de dabigatrán en comparación con apixabán, rivaroxabán y warfarina para el tratamiento de fibrilación auricular no valvular en Colombia. *Acta neurológica colombiana*, 34(3), 169–174. <https://doi.org/10.22379/24224022208>
14. Marcolino, M. S., Polanczyk, C. A., Bovendorp, A. C. C., Marques, N. S., Silva, L. A. D., Turquia, C. P. B., & Ribeiro, A. L. (2016). Economic evaluation of the new oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events: a cost-minimization analysis. *Sao Paulo Medical Journal*.

15. Machado-Alba, J. E., García-Betancur, S., Villegas-Cardona, F., & Medina-Morales, D. A. (2016). Patrones de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales y sus costos económicos en Colombia. *Revista colombiana de cardiología*, 23(4), 277–285. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.08.005>
16. Mendoza-Sánchez, J. A., Silva, F. A., Rangel-Celis, L. M., Arias, J. E., & Zuñiga-Sierra, E. A. (2019). Modelo de costos asociados al ataque cerebrovascular y los eventos adversos en pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con warfarina. *Revista Colombiana de Cardiología*.
17. Uribe-Arango, W., Reyes Sánchez, J. M., & Castaño Gamboa, N. (2021). Budget impact analysis of anticoagulation clinics in patients with atrial fibrillation under chronic therapy with oral anticoagulants. *Journal of Primary Care & Community Health*, 12, 215013272110002. <https://doi.org/10.1177/21501327211000213>
18. Mendoza, J. A., Silva, F. A., & Rangel, L. M. (2019). Cost-effectiveness of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation from adverse events perspective. *Revista Colombiana de Cardiología*, 26(2), 70–77.
19. Triana, J. J., Castaneda, C., Parada, L., Otálora-Esteban, M., & Rosselli, D. (2016). Costo-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Revista colombiana de cardiología*, 23(2), 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.06.010>
20. Arce Correa, J. F., Ceballos, M., Peña, E., Mejía Mejía, A., García, Á., & Payares Álvarez, K. (2016). Análisis de costo-efectividad de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán comparado con warfarina para prevención de fenómenos tromboembólicos e isquémicos en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia. En Análisis de costo-efectividad de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán comparado con warfarina para prevención de fenómenos tromboembólicos e isquémicos en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia.
21. Mendoza-Sanchez, J., Silva, F., Rangel, L., Jaramillo, L., Mendoza, L., Garzon, J., & Quiroga, A. (2018). Benefit, risk and cost of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation; A multicriteria decision analysis. *PLoS One*.
22. Díaz-Martínez, J. C., Duque-Ramírez, M., Marín-Velásquez, J. E., Aristizábal-Aristizábal, J. M., Velásquez-Vélez, J. E., & Uribe-Arango, W. (2016). Costos asociados a la fibrilación auricular. *Revista colombiana de cardiología*, 23, 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.029>
23. Ferrante, D. (2013). Costo-efectividad del dabigatrán en la prevención de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular en la Argentina. *HEMATOLOGÍA*. Vol 17 N° 2: 115-121, 2013.
24. Ministerio de Salud de Colombia. (2017). Mejorar la seguridad en la utilización de medicamentos. Paquetes instruccionales, guía técnica, buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud. MinSalud, 1–133. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/seguridad-en-la-utilizacion-de-medicamentos.pdf>
25. Capodanno, D., Capranzano, P., Giacchi, G., Calvi, V., & Tamburino, C. (2013). Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of 50,578 patients. *International Journal of Cardiology*, 167(4), 1237–1241.
26. Michaels, K., & Regan, E. N. (2014). Educar al paciente para el autocontrol del INR. *Nursing*, 31(2), 61–63. <https://doi.org/10.1016/j.nursi.2014.04.019>
27. Iragorri Amaya, N., & Triana Romero, P. A. Metodología del análisis de costo-efectividad (ACE) en la práctica clínica.
28. Radiografía del mercado farmacéutico colombiano. (Junio 14 de 2022). ANDI - Noticias. <https://www.andi.com.co/Home/Noticia/17274-radiografia-del-mercado-farmaceutico-co>
29. Fortich Mesa, N. (2013). Revisión sistemática o revisión narrativa? *Ciencia y Salud Virtual*, 5(1), 1. <https://doi.org/10.22519/21455333.372>
30. Peña Herrera, E., Tettamanti, D., Aguirre, F., Puyol, L. F., Cárdenas, E., Torres, G., & Herran, S. (2015). Análisis de costo-efectividad de la warfarina vs. dabigatrán etexilato en fibrilación auricular en Ecuador. *Value in Health*, 18(7), A830.
31. Romero, M., Paez, M. L., Acero, G., & Marrugo, R. (2015). Evaluación De Costo De Efectividad Y Costo Utilidad Del Uso De rivaroxabán En Pacientes Sometidos Quirúrgicamente Por Reemplazo De Cadera Y Rodilla, Frente A Enoxaparina En El Contexto Ecuatoriano. *Value in Health*, 18(7), A830-A831.
32. Bottaro, F. (2013). Costo-efectividad del dabigatrán en fibrilación auricular en Argentina. *Rev Argent Salud Pública*.
33. Fortich Mesa, N. (2013). Revisión sistemática o revisión narrativa? *Ciencia y Salud Virtual*, 5(1), 1. <https://doi.org/10.22519/21455333.372>

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.