



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad de
dabigatran, rivaroxaban y apixaban
comparado con warfarina para
prevención de fenómenos
tromboembólicos e isquémicos en
pacientes adultos con fibrilación auricular
no valvular en Colombia.**

Reporte No. 181

Diciembre de 2015

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Arce Correa, Juan Felipe, Economista, Especialista en economía del riesgo y la información. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Ceballos, Mateo. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Peña, Esperanza. Enfermera, MSc en Administración en Salud, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Mejía Mejía, Aurelio. Economista, MSc en Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

García, Ángel. Médico y Cirujano, Especialista en auditoria en salud, Especialista en Medicina Interna, Falla Cardíaca y Trasplante Cardíaco, MSc en Epidemiología Clínica. Profesor Asociado, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio.

Payares Álvarez, Kelly. Médica, Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Profesora Titular, Universidad de Antioquia. SIU-Grupo Rehabilitación en Salud.

Agradecimientos

Los autores, agradecen a:

- Villar, Juan Carlos. Médico, Especialista en Medicina Interna, MSc en Ciencias Clínicas de Salud, Doctor en Metodología de la Investigación en Salud. Investigador Fundación Cardioinfantil.
- Dennis Rodolfo. Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Neumología, MSc en Ciencias, Doctor en Epidemiología y Bioestadística. Jefe de Servicio Fundación Cardioinfantil.

- Espinosa, José Gabriel. Médico, Especialista en Cardiología. Cardiólogo Hospital Simón Bolívar.
- Quintero Baiz, Adalberto. Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Subespecialista en Cardiología. Secretario de la Junta de la Sociedad Colombiana de Cardiología.
- Vacca, Miguel. Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Cardiología, Especialista en Electrofisiología, Arritmias y Marcapasos, MSc en Epidemiología Clínica e Investigación. Vocal Principal de la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.
- Riveros, Mauricio. Médico, Especialista en Neurocirugía y Subespecialista en Cirugía de Columna, Base de Cráneo y Vascular. Jefe de Neurocirugía del Hospital La Samaritana.
- Lugo, Luz Helena. Médico. Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. MSc en Epidemiología Clínica. Grupo de Rehabilitación en Salud, Universidad de Antioquia.
- Reyes, Carlos. Fisiatra. Clínica las Américas. Medellín.
- Hincapié Henao, Liliana. Fonoaudióloga, MSc Lingüística. Clínica las Américas. Medellín.
- Ávila Reina, Adriana. Economista, Especialista en Estadística, Especialista en Actuaría. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.
- Moreno Viscaya, Mabel. Economista, Especialista en Estadística, MSc (c) en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.
- Vanegas Escamilla, Egdda Patricia. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, PhD. en Ingeniería - Industria y Organizaciones. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Por sus valiosos aportes en las diferentes etapas de desarrollo de esta evaluación económica.

Revisión por pares

Sánchez, Laura. Economista, Candidata MSc Economía, Grupo de la Salud. Universidad de Antioquia.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación económica se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Convenio de Asociación 312 de 2015.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación económica.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de esta evaluación, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Arce Correa Juan, Peña Esperanza, Ceballos Mateo, Mejía Aurelio, García Ángel, Payares Kelly. Análisis de costo-efectividad de dabigatran, rivaroxaban y apixaban comparado con warfarina para prevención de fenómeno tromboembólico e isquémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Contenido

1. Introducción.....	9
2. Metodología	12
2.1. Problema de decisión.....	12
2.2. Horizonte temporal.....	14
2.3. Perspectiva.....	14
2.4. Tasa de descuento	15
2.5. Modelo de decisión.....	15
2.5.1 Diseño.....	15
2.5.2 Probabilidades de transición	19
2.5.3 Desenlaces y valoración.....	22
2.6 Identificación, medición y valoración de costos.....	23
2.6.1 Medicamentos.....	24
2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos.....	29
2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	35
3. Resultados	37
3.1 Resultados del caso base.....	37
3.2 Análisis de sensibilidad	40
4. Discusión.....	48
5. Conclusiones.....	49
Referencias bibliográficas	50
Anexos	53

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
CUM	Código Único de Medicamentos
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
EE	Evaluación económica
FANV	Fibrilación Auricular No Valvular
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
SGSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de información de Precios de Medicamentos
SISPRO	Sistema integral de la información de la protección social
ASA	Acido Acetal salicílico
FA	Fibrilación Auricular

Resumen

Problema de investigación	Calcular los costos y la efectividad esperada de dabigatran, rivaroxaban y apixaban, comparado con warfarina, para prevención de fenómenos tromboembólicos e isquémicos en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia.
Tipo de evaluación económica	Evaluación de costo-efectividad
Población objetivo	Pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia, análisis del subgrupo de pacientes en falla renal
Intervención y comparadores	Dabigatran 110 mg y 150 mg, rivaroxaban y apixaban, comparado con warfarina
Horizonte temporal	Tiempo transcurrido entre diagnóstico y expectativa de vida
Perspectiva	Sistema general de Seguridad Social en salud de Colombia
Tasa de descuento	En el caso base se empleó una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5% anual. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.
Estructura del modelo	Modelo de Markov
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Revisiones sistemáticas de literatura, de acuerdo a la población y tecnologías de la pregunta de investigación.
Desenlaces y valoración	Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC)
Costos incluidos	Costos directos del tratamiento de acuerdo a las alternativas evaluadas y seguimiento a los pacientes
Fuentes de datos de costos	Los medicamentos fueron costeados con la información del SISMED, el costo de los procedimientos fue estimado a partir de los valores contenidos en el Manual Tarifario ISS2001 + 30%
Resultados del caso base	Los nuevos anticoagulantes orales son más costosos pero más efectivos que el tratamiento con warfarina. La relación de costo-efectividad incremental oscila entre \$ 74.462.000 para dabigatran 150 mg y \$ 97.501.541 para apixaban y para dabigatran 110 mg es de 72.107.742. Es decir, a los precios actuales, estas no

	serían alternativas costo-efectivas para un umbral equivalente a 3 veces el PIB per cápita.
Análisis de sensibilidad	Los resultados del caso base son sensibles a cambios en el precio de los nuevos anticoagulantes y las probabilidades de ACV isquémico y sangrado. A partir de los resultados del análisis de sensibilidad se concluye que para que los nuevos anticoagulantes orales sean costo – efectivos, es necesaria una reducción del precio de los nuevos anticoagulantes orales.
Conclusiones y discusión	Los resultados de esta evaluación muestran que desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social de Colombia, los nuevos anticoagulantes orales dabigatran, apixaban y rivaroxaban, son más efectivos que warfarina, en el esquema de prescripción habitual, para la prevención de eventos tromboembólicos e isquémicos en pacientes adultos iguales o mayores a 60 años con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular sin falla renal y con falla renal, pero no son estrategias costo-efectivas, a los precios actuales.

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de dabigatran, rivaroxaban y apixaban comparados contra warfarina para la prevención de fenómenos tromboembólicos e isquémicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

En este contexto, tanto las evaluaciones de costo-efectividad como el análisis de impacto presupuestal, proporcionarán la mejor información disponible bien para la actualización del plan de beneficios, o bien para las decisiones de financiación de tecnologías en salud con recursos públicos.

Con respecto a la condición de interés, la fibrilación auricular no valvular es aquella que no está relacionada con la presencia de una patología valvular reumática, como tampoco la ocasionada por válvulas cardíacas que han sido intervenidas o implantadas quirúrgicamente. Su principal manifestación, es la arritmia cardíaca causada por múltiples formas de onda entrantes dentro de las aurículas del corazón, lo que perjudica la contracción auricular efectiva. La estasis de la sangre en la aurícula izquierda resultante, promueve la formación de trombos y los eventos embólicos subsecuentes, incluyendo ictus y embolia sistémica (1,2).

Un episodio de fibrilación auricular puede ser asintomático con un tiempo de duración indeterminado, o puede manifestarse con palpitaciones, inestabilidad hemodinámica, descompensación de falla cardíaca o fenómenos trombo embólicos dependiendo de la edad y la historia clínica previa del paciente (3). En pacientes ancianos en quienes se instaura la fibrilación auricular, los síntomas disminuyen e incluso llega a ser asintomática, mientras que pacientes más jóvenes, se presentan síntomas como cansancio, pérdida de energía, insomnio, respiración entrecortada, aleteo nasal, palpitaciones, mareos, sudoración, cefalea, dificultad para concentrarse, disminución del apetito, dolor en el pecho, opresión o sensación de plenitud, náuseas (3).

Las complicaciones más severas son: tromboembolismo arterial, accidente cerebrovascular (ACV), falla cardíaca y muerte. El riesgo de ACV es 5 veces más alto en este grupo de pacientes, tres veces más alto para falla cardíaca y dos veces para mortalidad (4).

La FA se clasifica de acuerdo a la duración y presentación clínica de la siguiente manera (5):

- FA paroxística: aquella que termina espontáneamente o con intervención dentro de los primeros 7 días de inicio, con episodios que pueden recurrir con frecuencia variable.
- FA persistente: FA continua que se sostiene por más de 7 días.
- FA permanente: cuando ha habido una decisión conjunta entre médico y paciente para detener futuros intentos de restaurar o mantener el ritmo sinusal.
- FA no valvular (FANV): se presenta en ausencia de estenosis mitral reumática, una válvula mecánica o biológica o reparación mitral.

A nivel mundial la fibrilación auricular no valvular, presenta una prevalencia de 7,2% en pacientes de 65 años, y de 10,3% en mayores de 75 años, con una incidencia anual de 1,6% según datos de estudio SAFE (Screening for Atrial Fibrillation in the Elderly) (6).

En Colombia la situación es similar; según lo reportado en la base de datos de SISPRO, los resultados por casos nuevos diagnosticados por año y diagnóstico principal, la incidencia de esta enfermedad ha sido de 0,017% en 2009, 0,015% en 2010, 0,018% en 2011, 0,021% en 2012 y 0,011% en 2013. Estos datos, no son consistentes con la información presentada en el informe de efectividad y seguridad que antecedió a esta evaluación económica, allí se presenta una prevalencia global de 1,59%, con un gradiente incremental según la edad, y prevalencias de 0,4%, 0,72%, 2,26%, 4,94% y 8,17% para los grupos etarios de 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79 años y mayores o igual a 80 años, respectivamente; el 57.3% de los pacientes son hombres y el 86% corresponde a FA no valvular (7).

Mecanismo para la prevención de fenómeno trombo embólico para pacientes con fibrilación auricular no valvular

La terapia anticoagulante está recomendada para 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 (8) (ACCF/AHA/HRS 2014). A pesar de que la warfarina es el anticoagulante más utilizado, su empleo implica limitaciones debido a su estrecho rango terapéutico y a la exigencia de un monitoreo constante con pruebas de laboratorio, entre ellos el International Normalized Ratio (INR), lo que ha promovido el advenimiento de nuevos anticoagulantes orales con distintos mecanismos de acción, y diferentes perfiles de seguridad y monitorización, entre ellos, dabigatran, rivaroxaban, apixaban (9).

El uso de los nuevos anticoagulantes orales como dabigatran, ribaroxaban y apixaban en pacientes con FANV ha sido evaluado en los estudios RELY (10), ROCKET-AF (11) y ARISTOTELE (12), respectivamente. En ellos se demuestra su eficacia en la prevención de embolia, con un perfil de seguridad similar o incluso mejor que la terapia estándar con warfarina (9).

En Colombia, los nuevos anticoagulantes orales no están cubiertos por el Plan Obligatorio de Salud (POS) para la indicación objeto de esta evaluación y se identificó un estudio de costo – efectividad que comparó dabigatran con warfarina en Colombia (13). La comparación de cada uno de los nuevos anticoagulantes contra warfarina justificó la pregunta de esta evaluación dado que no se conoció al momento de redactar este documento, la existencia de comparaciones directas realizadas entre los nuevos anticoagulantes. Adicionalmente, el grupo desarrollador de la evaluación reafirmó la pertinencia de la comparación propuesta en este documento por las diferencias basales de las poblaciones que fueron objeto de estudio en los ensayos clínicos RELY (10), ROCKET-AF (11) y ARISTOTELE (12). Adicionalmente fue del interés y alcance de este proyecto, identificar si el mayor costo de las nuevas moléculas frente al costo de su comparador warfarina, se ve compensado con el perfil de mayor efectividad y seguridad para la prevención de los eventos ya mencionados.

Este documento describe la metodología desarrollada para realizar el análisis de costo-efectividad de dabigatran, rivaroxaban y apixaban, comparado (cada uno) contra warfarina. Este informe, sigue los lineamientos propuestos por el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud y en Manual de Participación y Deliberación publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (14, 15). A continuación, se muestran los detalles del ejercicio de costeo y de la modelación. Posteriormente, se presentan los resultados y los análisis de incertidumbre sobre los mismos. En la parte final, se presentan las conclusiones y discusión acerca de los hallazgos y limitaciones de esta evaluación.

2. Metodología

2.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica elaborada a través del acrónimo PICO (P: población; I: intervención; C: comparadores; O: desenlaces, del inglés *outcome*). Los componentes de la pregunta PICO fueron presentados, discutidos y refinados con actores clave invitados a participar de este proceso. Para mayor información al respecto consultar el informe de participación, en donde se detallan las reuniones realizadas y los aportes realizados para la elaboración de esta evaluación económica (16).

Población objetivo

Adultos con fibrilación auricular no valvular con indicación médica de anticoagulación para tratamiento de prevención en edad igual o superior a 60 años con análisis de subgrupos para pacientes con fibrilación auricular no valvular y falla renal.

Luego de socializar y discutir con los actores clave que participaron en este estudio, se estableció que solo se desarrollaría análisis de subgrupos para la población de pacientes con FANV y falla renal con el fin de evaluar la costo – efectividad de estos medicamentos sobre esta población, y que, dado a que no existe prevalencia significativa en edades menores a 60 años según el reporte de efectividad y seguridad (9) y a la prevalencia internacional encontrada (7), se decidió evaluar el desempeño y costos relacionados con el uso de la tecnología en personas a partir 60 años. Adicionalmente, la edad de la población objeto de estudio de los ensayos clínicos RELY (10), ROCKET AF (11) y ARISTOTELE (12), en promedio es superior a 60 años.

Intervención

Las tecnologías intervención seleccionadas para el análisis fueron dabigatran, rivaroxaban y apixaban. A continuación se presenta la información de las tres intervenciones incluyendo su modo de uso y dosificación (Ver anexo 3):

- 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, CI 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.

- 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 Xa activado, 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.

- Apixaban: Apixaban es un inhibidor reversible, directo del factor de coagulación Xa con una acción similar al rivaroxaban; bloquea el factor Xa, que disminuye los niveles de trombina.

Se administran dosis de 5 mg dos veces al día. Actualmente, no se conoce de pruebas requeridas para evaluar los niveles plasmáticos del medicamento.

De igual forma, en pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad \geq : edad \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 micro moles/l), se debe administrar 2,5 mg dos veces al día.

Comparadores

La warfarina, es el anticoagulante más usado para la prevención fenómeno tromboembólico de pacientes con las características antes descritas. Descubierta a partir de trastornos hemorrágicos en vacunos por la ingestión de trébol cloroso descompuesto en 1924, sólo hasta 1948 se produjo un fármaco sintético potente en la Wisconsin Alumni Research Foundation de donde deriva su nombre (9). A continuación se presenta su información incluyendo su modo de uso y dosificación:

- 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 (17,18).

Se emplea posterior a un infarto de miocardio, reduciendo el riesgo de muerte por episodios tromboembólicos como ictus o embolización sistémica (17, 18).

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. Debe hacerse seguimiento especial a pacientes mayores y dar educación especial con relación a los signos y síntomas que se pueden presentar posiblemente por el uso de este medicamento, con prueba INR diariamente hasta estabilizar los niveles de sangre de este medicamento, posteriormente se sugiere tomar una vez a la semana durante el primer mes y luego hacer controles mensuales durante la duración del tratamiento (17,18).

Desenlaces

Años de vida ajustados por calidad (AVAC). Este desenlace permite combinar, el impacto de las tecnologías incluidas en la evaluación económica sobre la calidad y expectativa de vida de la población objeto de análisis.

Pregunta de evaluación económica

¿Cuál es la costo-efectividad de dabigatran, rivaroxaban y apixaban, comparados con warfarina, para la prevención de fenómeno trombo embólico e isquémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia?

2.2. Horizonte temporal

El horizonte temporal de la presente evaluación económica, comprende el tiempo desde el diagnóstico de la fibrilación auricular no valvular hasta el cumplimiento de la expectativa de vida, según datos del DANE, la expectativa de vida en Colombia es de 73,95 años; para la OMS es de 81 años (19,20). Por lo anterior, el horizonte temporal fue de 20 años.

2.3. Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación corresponde al SGSSS de Colombia. Lo anterior requirió incluir el valor de todos los recursos directos asociados al uso de la tecnología objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

2.4. Tasa de descuento

En el caso base se empleó una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.

2.5. Modelo de decisión

2.5.1 Diseño

Para estimar los costos y resultados esperados de las alternativas de comparación, se diseñó un modelo analítico que reflejara la historia natural de la enfermedad y permitiera incorporar evidencia relevante.

Para ello, se llevó a cabo una primera revisión de modelos analíticos que hubiera sido utilizado en evaluaciones económicas de medicamentos para la prevención de desenlaces fatales en pacientes con FANV. Esta búsqueda inicial se realizó en la base de datos del CRD de la Universidad de York, empleando términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías de interés.

De las veinte evaluaciones económicas encontradas y seleccionadas para ser leídas en texto completo (Ver Anexo 2), se seleccionaron seis, las cuales tenían modelos y supuestos similares: por lo general empleaban a modelos de Markov con algunas variaciones en desenlaces, horizonte temporal y comparadores. En la primera evaluación seleccionada, se realizó un estudio para comparar apixaban con warfarina, aspirina y otros anticoagulantes en pacientes con FANV en edad promedio de 70 años en Francia. Se empleó un modelo de Markov previamente publicado con 11 estados de salud, entre los cuales se encontraban accidente cerebro vascular isquémico y hemorrágico, hemorragia intracraneal, sangrado menor, sangrado mayor, infarto al miocardio y embolia sistémica, teniendo en cuenta la severidad en los desenlaces fatales y con el supuesto de que si el paciente sufre un desenlace fatal este entra en un estado permanente con una utilidad diferente y costo de mantenimiento hasta la muerte (21).

En la segunda evaluación revisada, se realizó un estudio para evaluar apixaban comparado con warfarina y aspirina, en pacientes con edad promedio de 70 años con FANV adecuados e inadecuados para tratamiento con VKA desde la perspectiva del sistema de salud de Reino Unido. En este estudio se empleó un modelo de Markov con 11 estados de salud, con desenlaces previamente vistos como accidente cerebro vascular isquémico y hemorrágico, embolia sistémica, y considerando al igual que el modelo anterior severidad en los desenlaces fatales. Este modelo tenía el mismo supuesto del modelo de la primera evaluación, en la cual los pacientes que sufren desenlaces fatales entran a un estado de salud en el cual se quedan permanentemente con unos costos y una utilidad diferente pero con la diferencia de que el cambio de medicamento después de haber sufrido el desenlace fatal puede variar entre aspirina o warfarina (22).

En la tercera evaluación revisada, se realizó un estudio para evaluar apixaban comparado con aspirina, teniendo en cuenta una población objetivo de pacientes en una edad promedio de 70 años con fibrilación auricular no valvular, adecuados e inadecuados para tratamiento con warfarina desde la perspectiva del sistema de salud en Suecia. En esta se utilizó un modelo de Markov ya creado con 11 estados de salud en los cuales se encuentran embolia sistémica, accidente cerebro vascular isquémico y hemorrágico, infarto al miocardio y discontinuación del tratamiento con ASA. El modelo tenía el supuesto de que en el momento de un sangrado a el 56% de los pacientes se les cambiaba el tratamiento a ASA y al 44% se les cancelaba el tratamiento por 6 semanas para luego reactivarlo nuevamente con una dosis diferente de warfarina (23).

En el cuarto se realizó la revisión de la cuarta evaluación económica, en la cual se realizó un estudio para evaluar apixaban comparado con dabigatran y rivaroxaban con una población objetivo de pacientes en edad promedio de 70 años con FANV, desde la perspectiva del sistema de salud en UK. En esta se creó un modelo de Markov con 11 estados de salud en los cuales se encuentra embolia sistémica, accidente cerebro vascular isquémico y hemorrágico e infarto al miocardio considerando niveles de severidad de cada uno de los desenlaces. El modelo tenía el supuesto de que si el paciente llegaba a presentar algún sangrado se le discontinuaba el tratamiento y de inmediato pasaba a tratamiento con aspirina el cual era nombrado como discontinuación a tratamiento con ASA (24).

En el quinto estudio seleccionado, evaluó dabigatran para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España con una población objetivo de pacientes con una media de 69,1 años, sin ninguna discapacidad y los cuales permanecen en el modelo hasta transitar al estado muerte. En esta se adoptó un modelo de Markov previamente publicado por Sorensen en 2009 por el National Institute for health and Clinical Excellence en Reino Unido, el cual consta de 23 estados de salud los cuales se dividen en 15 permanentes y 8 temporales entre los cuales se encuentran ictus isquémico, ictus hemorrágico, embolia sistémica, infarto al miocardio hemorragia intracraneal y hemorragias extra craneales basados en el nivel de discapacidad del paciente, la existencia de ictus previo y la línea de tratamiento con los siguientes estados de salud (25,26). La información de probabilidades y desenlaces fue extraídas del ensayo clínico que compara la efectividad de dabigatran con warfarina, y tiene dos escenarios en los cuales se compara dabigatran y warfarina en el primero, en el segundo se compara dabigatran con el patrón de prescripción para la práctica clínica en España el cual se asume acorde a la evidencia que el 60% de la población recibe tratamiento con antagonistas de la vitamina K, el 30% con ASA y el 10% no recibe tratamiento alguno. El modelo supone que los pacientes permanecen en tratamiento con la medicación inicial por el resto de su vida, excepto en los casos de interrupciones de tratamientos permitidas, esto se da cuando el paciente sufre algún evento, la eficacia de los medicamentos se asume constante en el tiempo y cuando los pacientes sufren una hemorragia intracraneal o ictus hemorrágico abandonan el tratamiento de manera permanente por el resto de su vida (27).

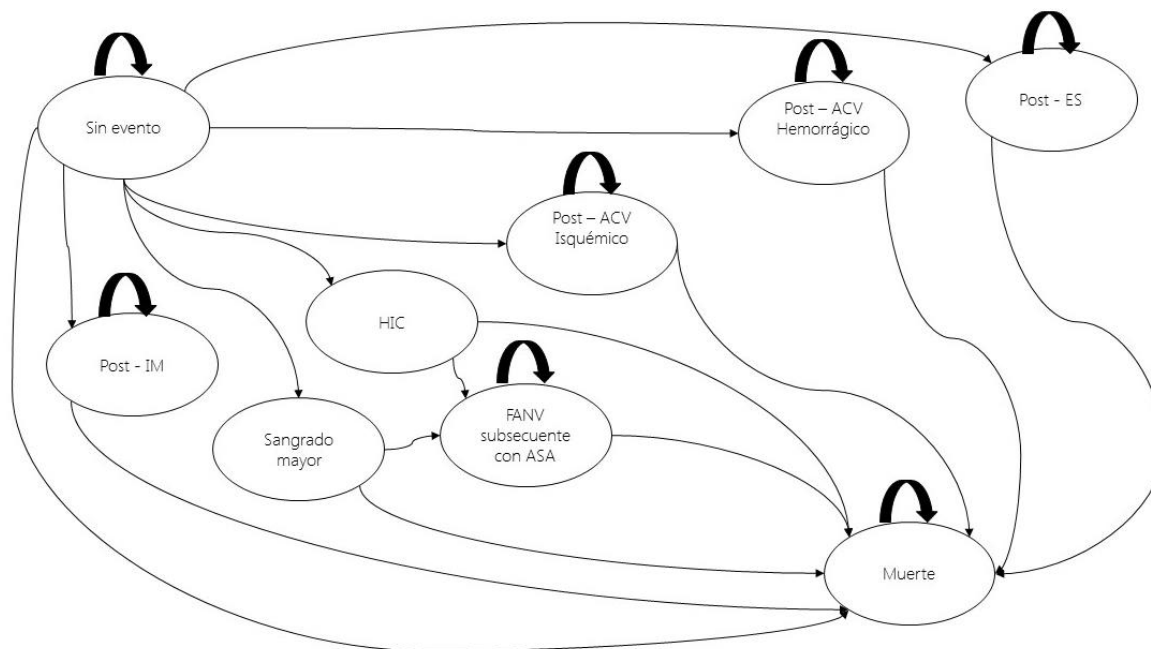
Por último, se revisó un estudio que compara rivaroxaban y warfarina para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular con una población de pacientes con una edad promedio de 73 años según la perspectiva del sistema de salud en Bélgica. En esta evaluación se empleó un modelo de Markov con múltiples estados de salud entre los cuales se encuentran sangrado mayor, accidente cerebro vascular, infarto al miocardio y embolia sistémica evaluando niveles de severidad en cada uno de sus desenlaces. El modelo supone que los pacientes que sufren un infarto al miocardio, embolia sistémica o accidente cerebrovascular pasan a un estado en el cual pueden permanecer hasta morir o en el caso del accidente cerebrovascular moderado sufrir un segundo evento el cual lo haga ir directamente a muerte o pasar a un estado de mayor severidad en el cual permanece hasta morir debido a que no puede pasar de un estado de mayor severidad a uno de más baja severidad, y cuando los pacientes sufren un sangrado mayor o una hemorragia intracraneal se les discontinúa inmediatamente en tratamiento cambiando a ASA (28).

Con base en los estudios anteriormente presentados, se seleccionó la estructura de un modelo de Markov, que incluyera todos los desenlaces en común con los modelos revisados y los desenlaces primarios en el reporte de efectividad y seguridad (9), al igual que la facilidad de modificarlo para evaluar la costo – efectividad desde un enfoque de prevención primaria para después realizar las transformaciones pertinentes y analizar los niveles de severidad enfocados en los costos de tratamiento por discapacidad. Estos supuestos se pusieron en consideración de expertos clínicos, en particular la población del modelo, la importancia de realizar comparaciones entre los nuevos anticoagulantes y el nivel de severidad en los modelos antes descritos. Según el contexto colombiano y la prevalencia de esta enfermedad en el país, se consideró población mayor de 60 años y se decidió no realizar comparaciones directas entre los nuevos anticoagulantes. Por último, para tener en cuenta los niveles de severidad de los desenlaces incluidos en el modelo, los costos de los desenlaces posteriores a ACV hemorrágico, ACV isquémico y embolia se ponderaron por el grado de discapacidad. Es decir, si bien el modelo no incluye estados de salud discriminados por discapacidad, el impacto de la severidad se ve reflejado en los costos.

En el modelo, la cohorte hipotética de pacientes inicia con fibrilación auricular no valvular y transita por los diferentes estados de salud en ciclos de Markov de un año, durante el cual puede experimentar un accidente cerebro vascular isquémico (ACV –IS), accidente cerebrovascular hemorrágico (ACV – HE), infarto al miocardio (IM), embolia sistémica (ES), hemorragia intracraneal la cual se describe como un hematoma subdural (HIC), un sangrado mayor o morir. Teniendo en cuenta los eventos anteriormente descritos, cuando los pacientes sufren un sangrado mayor o una hemorragia intracraneal, pueden discontinuar su tratamiento con anticoagulantes y pasar directamente a tratamiento con ASA o morir, y en el caso de accidente cerebro vascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico, embolia sistémica e infarto al miocardio, el paciente, después de su recuperación, puede pasar a un estado post permanente, con una calidad de vida relacionada con salud diferente, una probabilidad de morir ajustada y con unos costos de rehabilitación de seguimiento. En el Diagrama 1, estos estados son llamados Post, y

hace referencia al estado posterior de cada uno de los eventos descritos previamente. Las aproximaciones para la elaboración del modelo fueron concertadas en reunión presencial con expertos clínicos.

Diagrama 1. Modelo de Markov



* ACV -IS: accidente cerebro vascular isquémico, ACV - HE: accidente cerebro vascular hemorrágico, ES: embolia sistémica, HIC: hemorragia intracraneal, IM: infarto al miocardio. FANV subsecuente con ASA: Cambio de tratamiento.

Supuestos del modelo:

- Los pacientes no reciben ninguna medicación anticoagulante concomitante a la medicación incluida en el modelo (21).
- Los pacientes permanecen en tratamiento con la medicación de inicio por el resto de su vida, excepto en los casos de discontinuación del tratamiento o desenlace fatal (21).
- Los pacientes que sufren una hemorragia intracraneal o sangrado mayor suspenden el tratamiento con el anticoagulante prescrito y continúan en tratamiento con aspirina, y con una utilidad igual a los pacientes que no han presentado evento y la estimación de costo subsecuente.
- Los estados post son estados en los cuales los pacientes ingresan después de sufrir alguno de los desenlaces, excepto sangrado mayor y hemorragia intracraneal. En estos estados los pacientes tienen una utilidad diferente, unos costos basados en el segundo año de rehabilitación del paciente y una probabilidad de morir afectada por el riesgo de haber

sufrido alguno de los eventos anteriores. Una vez los pacientes entran en este estado, no se considera la probabilidad de sufrir otro evento.

2.5.2 Probabilidades de transición

Al realizar la revisión de literatura se encontró que las evaluaciones económicas revisadas toman la información relacionada a las probabilidades que tiene un paciente de transitar entre estados de los ensayos clínicos aleatorizados, diseñados para comparar dabigatran con warfarina RELY (10), rivaroxaban con warfarina ROCKET AF (11) y apixaban con warfarina ARISTOTLE (12). Por esta razón y de forma consistente con la información presentada en el documento de evaluación de efectividad y seguridad desarrollado previamente, se toman estos estudios como fuente de información probabilística del modelo, junto con los riesgos relativos de muerte por accidente cerebro vascular isquémico e infarto al miocardio tomados de la GPC de síndrome coronario agudo (29), y el riesgo relativo de muerte tomado de un estudio de la American Heart Association (30). De igual forma, las dosis que fueron evaluadas en cada uno de los estudios fueron en el caso de dabigatran la de 110 mg por análisis de subgrupos debido a que esta dosis es prescrita a pacientes con falla renal, dabigatran 150 mg, rivaroxaban 20 mg y apixaban 5 mg.

Tabla 1. Parámetros del modelo

Parámetros del modelo: probabilidades de transición para dabigatran 110 mg	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Distribución	Fuente
		Mín.	Máx.		
ACV - IS	0,01331	0,01327	0,01335	Beta	(10)
ES	0,00091	0,00090	0,00092	Beta	(10)
IAM	0,00717	0,00715	0,00720	Beta	(10)
SANGRADO MAYOR	0,02674	0,02668	0,02679	Beta	(10)
ACV - HE	0,00120	0,00119	0,00121	Beta	(10)
HIC	0,00230	0,00228	0,00231	Beta	(10)
MUERTE VASCULAR	0,02401	0,02396	0,02406	Beta	(10)
Parámetros del modelo: probabilidades de transición para warfarina	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Distribución	Fuente
		Mín.	Máx.		
ACV - IS	0,01193	0,01189	0,01196	Beta	(10)
ES	0,00099	0,00098	0,00100	Beta	(10)
IAM	0,00529	0,00526	0,00531	Beta	(10)
SANGRADO MAYOR	0,03304	0,03298	0,03310	Beta	(10)

ACV - HE	0,00379	0,00377	0,00381	Beta	(10)
HIC	0,00737	0,00734	0,00740	Beta	(10)
MUERTE VASCULAR	0,02654	0,02649	0,02659	Beta	(10)

* ACV -IS: accidente cerebro vascular isquémico, ACV - HE: accidente cerebro vascular hemorrágico, ES: embolia sistémica, HIC: hematoma subdural, IM: infarto al miocardio.

Parámetros del modelo: probabilidades de transición para dabigatran 150 mg	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Distribución	Fuente
		Mín.	Máx.		
ACV - IS	0,00916	0,00913	0,00919	Beta	(10)
ES	0,00099	0,00098	0,00100	Beta	(10)
IAM	0,00737	0,00735	0,00740	Beta	(10)
SANGRADO MAYOR	0,03062	0,03057	0,03068	Beta	(10)
ACV - HE	0,00100	0,00099	0,00101	Beta	(10)
HIC	0,00300	0,00298	0,00301	Beta	(10)
MUERTE VASCULAR	0,02254	0,02249	0,02259	Beta	(10)

Parámetros del modelo: probabilidades de transición para warfarina	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Distribución	Fuente
		Mín.	Máx.		
ACV - IS	0,01193	0,01189	0,01196	Beta	(10)
ES	0,00099	0,00098	0,00100	Beta	(10)
IAM	0,00529	0,00526	0,00531	Beta	(10)
SANGRADO MAYOR	0,03304	0,03298	0,03310	Beta	(10)
ACV - HE	0,00379	0,00377	0,00381	Beta	(10)
HIC	0,00737	0,00734	0,00740	Beta	(10)
MUERTE VASCULAR	0,02654	0,02649	0,02659	Beta	(10)

* ACV -IS: accidente cerebro vascular isquémico, ACV - HE: accidente cerebro vascular hemorrágico, ES: embolia sistémica, HIC: hematoma subdural, IM: infarto al miocardio.

Parámetros del modelo: probabilidades de transición para rivaroxaban	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Distribución	Fuente
		Mín.	Máx.		
ACV - IS	0,01331	0,01328	0,01334	Beta	(11)
ES	0,00040	0,00039	0,00041	Beta	(11)
IM	0,00906	0,00903	0,00909	Beta	(11)

SANGRADO MAYOR	0,03536	0,03531	0,03541	Beta	(11)
ACV - HE	0,00260	0,00258	0,00261	Beta	(11)
HIC	0,00499	0,00497	0,00501	Beta	(11)
MUERTE VASCULAR	0,01518	0,01515	0,01522	Beta	(11)
Parámetros del modelo: probabilidades de transición para warfarina	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Distribución	Fuente
		Mín.	Máx.		
ACV - IS	0,01410	0,01407	0,01413	Beta	(11)
ES	0,00190	0,00189	0,00191	Beta	(11)
IM	0,01114	0,01111	0,01117	Beta	(11)
SANGRADO MAYOR	0,03343	0,03338	0,03348	Beta	(11)
ACV - HE	0,00439	0,00437	0,00441	Beta	(11)
HIC	0,00698	0,00695	0,00700	Beta	(11)
MUERTE VASCULAR	0,01695	0,01692	0,01699	Beta	(11)

* ACV -IS: accidente cerebro vascular isquémico, ACV - HE: accidente cerebro vascular hemorrágico, ES: embolia sistémica, HIC: hematoma subdural, IM: infarto al miocardio.

Parámetros del modelo: probabilidades de transición para apixaban	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Distribución	Fuente
		Mín.	Máx.		
ACV - IS	0,00965	0,00963	0,00967	Beta	(12)
ES	0,00090	0,00089	0,00091	Beta	(12)
IM	0,00529	0,00527	0,00530	Beta	(12)
SANGRADO MAYOR	0,02107	0,02104	0,02111	Beta	(12)
ACV - HE	0,00240	0,00239	0,00241	Beta	(12)
HIC	0,00329	0,00328	0,00331	Beta	(12)
MUERTE VASCULAR	0,01784	0,01781	0,01787	Beta	(12)
MUERTE SANGRADO	0,01134	0,01131	0,01136	Beta	(12)
Parámetros del modelo: probabilidades de transición para warfarina	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Distribución	Fuente
		Mín.	Máx.		
ACV - IS	0,010445	0,010423	0,01047	Beta	(12)
ES	0,00100	0,000993	0,00101	Beta	(12)
IM	0,00608	0,006065	0,00610	Beta	(12)

SANGRADO MAYOR	0,03043	0,030390	0,03046	Beta	(12)
ACV - HE	0,00469	0,004674	0,00470	Beta	(12)
HIC	0,00797	0,007949	0,00799	Beta	(12)
MUERTE VASCULAR	0,02000	0,019967	0,02003	Beta	(12)
MUERTE SANGRADO	0,01213	0,012102	0,01215	Beta	(12)

* ACV -IS: accidente cerebro vascular isquémico, ACV - HE: accidente cerebro vascular hemorrágico, ES: embolia sistémica, HIC: hematoma subdural, IM: infarto al miocardio.

Riesgo relativo de muerte	Valor	Fuente
ACV - IS	2,07	(29)
IM	2,21	(29)
ACV - HE	2,31	(30)
ES	Se tomó la probabilidad de muerte como muerte por todas las causas en el contexto Colombiano	DANE

* ACV -IS: accidente cerebro vascular isquémico, ACV - HE: accidente cerebro vascular hemorrágico, ES: embolia sistémica.

2.5.3 Desenlaces y valoración

La recomendación del manual metodológico (15) es utilizar AVAC como desenlace en salud en los catálogos de utilidades del EQ - 5D de Estados Unidos (31), por esta razón, se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos de MEDLINE con un protocolo de búsqueda (Ver anexo 4). Adicionalmente, se realizó una búsqueda libre a través de Google Académico y el CEA *Registry* de la Universidad de Tufes, en esta búsqueda se encontró información de calidad de vida usada en evaluaciones económicas que evaluaban la costo-efectividad de nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

De las veinte referencias encontradas y seleccionadas en MEDLINE, se realizó revisión de los documentos en texto completo, en ninguna de ellas fueron identificadas, ponderaciones de utilidad para la población objetivo de esta evaluación. Dada la imposibilidad de encontrar ponderaciones de utilidad extraídas directamente de los estudios encontrados en MEDLINE se tomaron las utilidades en los estudios encontrados en el CEA *registry* de la Universidad de Tufts después de haber realizado la revisión de literatura pertinente en la cual se decidió tomar las utilidades de un evaluación de costo-efectividad desarrollada por Kleintjens (28). Se eligieron las utilidades presentadas en esta evaluación en razón a que incluyen los eventos del modelo planteado en esta evaluación, incluyendo los eventos posteriores a los accidentes cerebrovasculares isquémicos, hemorrágicos e infarto al miocardio.

En la presente evaluación, la utilidad asociada al evento “accidente cerebrovascular isquémico” se encuentra ponderada por el grado de severidad, empleando la proporción de eventos menores y mayores de un estudio Colombiano, el cual señala que el 60% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos son menores y el 40% son mayores (32). Por último, para el estado posterior a embolia sistémica, se empleó la utilidad del primer evento.

Tabla 2. Utilidades

Estado de salud	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Fuente	Distribución
		Mín.	Máx.		
Sin evento (FANV)	0,799	0,635	1,000	(28)	Beta
ACV - IS (Menor)	0,641	0,550	0,660	(28)	Beta
ACV - IS (Mayor)	0,189	0,142	0,236	(28)	Beta
Post - ACV - IS (Menor)	0,727	0,538	0,772	(28)	Beta
Post - ACV - IS (Mayor)	0,487	0,078	0,710	(28)	Beta
ES	0,679	0,660	0,692	(28)	Beta
Sangrado mayor	0,618	0,590	0,645	(28)	Beta
ACV - HE	0,600	0,020	0,635	(28)	Beta
Post - ACV - HE	0,740	0,078	0,772	(28)	Beta
IM	0,667	0,501	0,799	(28)	Beta
Post - IM	0,703	0,528	0,799	(28)	Beta

* ACV –IS: accidente cerebro vascular isquémico, ACV – HE: accidente cerebro vascular hemorrágico, ES: embolia sistémica, HIC: hematoma subdural, IM: infarto al miocardio.

2.6 Identificación, medición y valoración de costos

Con el fin de determinar el costo de la alternativa de comparación y cada curso de acción del modelo, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos. Para identificar y medir los recursos se llevó a cabo una revisión de guías de práctica clínica (29,33,34), la estimación de costos de la EE publicada y dos consultas a expertos clínicos de las cuales, la primera para los desenlaces primarios y la segunda para los desenlaces secundarios centrados en la rehabilitación, con el fin de organizar un caso base para cada escenario analizado. Se consideraron los costos que representan un impacto significativo en los resultados y que son diferenciales entre cada una de las alternativas de comparación. A continuación se presenta el proceso de valoración de los recursos para el caso de medicamentos y procedimientos.

2.6.1 Medicamentos

Se realizó la búsqueda del correspondiente Código Único de Medicamentos (CUM) para cada uno de los principios activos involucrados en el análisis, en las bases de datos de registros vigentes del listado CUM del INVIMA (34).

Los códigos CUM obtenidos en el paso anterior se buscaron en la base de datos del Sistema de información de precios de medicamentos SISMED (36), estableciendo como periodo de extracción enero de 2014 hasta diciembre de 2014. Adicionalmente fueron revisadas, las circulares de regulación de precios del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), con el fin de identificar si a la fecha existe un precio máximo regulado de alguna de las alternativas de comparación. El procedimiento para calcular los precios de los medicamentos siguió las recomendaciones del manual metodológico (15).

Se aplicaron los siguientes filtros para los registros: a) Tipo de precio; ventas (VEN); b) Tipo Entidad; laboratorio (LAB); c) Canal: institucional (INS).

Luego de aplicar dichos filtros se estimó el promedio ponderado por el número de unidades reportadas, para las columnas “Valor mínimo”, “Valor promedio”, y “valor máximo”.

El precio tomado para el caso base de warfarina, dabigatran y apixaban fue el promedio ponderado por el número de unidades reportadas mientras que el precio tomado de rivaroxaban en presentación farmacéutica de 10 mg por 10 comprimidos fue tomado de la circular 7 de 2013 traída a precios de 2015 con un IPC de 3,66% tomado del Departamento Nacional de Estadística (DANE). La estimación de costos de la dosis de warfarina está basada en el supuesto de que los pacientes tienen un INR con un valor de 2-3. Para su inclusión en el modelo, en consideración a que se tuvieron en cuenta las dos presentaciones de dabigatran 110 y 150 mg, se dejó en el caso base la dosis de 150 mg la cual es comparable con las demás dosis que no contemplan falla renal y se realizó un análisis por subgrupos para la dosis de 110 mg que se utiliza para pacientes con falla renal.

Tabla 3. Precio de los medicamentos de las alternativas de comparación

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Dabigatran 110 mg																
PRADAXA NO POS(CAPSULAS DURAS 110 Y 150 MG) (DABIGATRAN)	Cd* 110 mg - 30 capsulas	19993897 - 2	47,07%	220 mg	80300	3300	8,87	8,96	9,96	N.A.	1.950,51	1.970,44	2.132,39	711.934,52	719.210,30	778.320,88
	Cd* 110 mg - 60 capsulas	19993897 - 3	0,43%			6600	0,08	0,08	0,08	N.A.	18,23	18,23	18,23	6.652,15	6.652,15	6.652,15
	Cd* 150 mg - 30 capsulas	20015718 - 2	52,18%			4500	9,72	9,85	10,43	N.A.	2.138,88	2.167,74	2.293,66	780.692,86	791.224,48	837.185,20
	Cd* 150 mg - 60 capsulas	20015718 - 3	0,32%			9000	0,06	0,06	0,06	N.A.	13,39	13,39	13,39	4.888,00	4.888,00	4.888,00
Total							18,73	18,95	20,26		4.121,01	4.169,79	4.457,66	1.504.167,54	1.521.974,93	1.627.046,23
Dabigatran 150 mg																
PRADAXA NO POS(CAPSULAS DURAS 110 Y 150 MG) (DABIGATRAN)	Cd* 110 mg - 30 capsulas	19993897 - 2	47,07%	300 mg	109500	3300	8,87	8,96	9,96	N.A.	2.659,78	2.686,96	2.907,80	970.819,80	980.741,31	1.061.346,66
	Cd* 110 mg - 60 capsulas	19993897 - 3	0,43%			6600	0,08	0,08	0,08	N.A.	24,85	24,85	24,85	9.071,12	9.071,12	9.071,12
	Cd* 150 mg - 30 capsulas	20015718 - 2	52,18%			4500	9,72	9,85	10,43	N.A.	2.916,66	2.956,01	3.127,72	1.064.581,18	1.078.942,48	1.141.616,18
	Cd* 150 mg - 60 capsulas	20015718 - 3	0,32%			9000	0,06	0,06	0,06	N.A.	18,26	18,26	18,26	6.665,45	6.665,45	6.665,45
Total							18,73	18,95	20,26		5.619,55	5.686,08	6.078,63	2.051.137,55	2.075.420,4	2.218.699,40

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Rivaroxaban 20 mg																
XARELTO NO POS(COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15 Y 20 MG) (RIVAROXABAN)	Cr*20 mg - 14 Comprimidos	20029235 - 1	52,88%	20 mg	7300	280	125,6	125,8	135,6	Circular 7 de 2013	2.511	2.515	2.713	916.572	917.979	990.145
	Cr*20 mg - 28 Comprimidos	20029235 - 2	8,20%			560	19,5	19,5	21,0		390	390	421	142.279	142.522	153.512
	Cr*15 mg - 14 Comprimidos	20029236 - 1	35,31%			210	110,8	111,0	119,7		2.216	2.219	2.393	808.838	809.981	873.592
	Cr*15 mg - 28 Comprimidos	20029236 - 2	3,61%			420	11,3	11,4	12,2		227	227	245	82.792	82.997	89.312
Total							267,2	268	289		5.344	5.352	5.771	1.950.481	1.953.480	2.106.561

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Apixaban 10 mg																
ELIQUIS NO POS(TABLETAS RECUBIERTAS 2.5 Y 5 MG) (APIXABAN)	Tb * 2.5 mg - 20 Tabletas	20040898 - 2	45,16%	10 mg	1825	50	500	557	558	N/A	4.998	5.568	5.579	1.824.186	2.032.252	2.036.485
	Tb * 2.5 mg - 60 Tabletas	20040898 - 3	19,86%			150	223	245	245		2.232	2.451	2.454	814.574	894.639	895.698
	Tb * 5 mg - 60 Tabletas	20056956 - 1	34,98%			300	192	216	216		1.917	2.159	2.161	699.810	787.954	788.878
Total							915	1.018	1.019		9.147	10.178	10.195	3.338.571	3.714.845	3.721.062

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad anual mg											
Warfarina 5 mg																
CUMARIN POS(TABLETA S 5 MG)	Tb*5 mg - 50 Tabletas	20006999 - 3	0,07%	5 mg***	1825	250	0,0097	0,0097	0,0097	N.A.	0,05	0,05	0,05	17,64	17,64	17,77
	Tb*5 mg - 50 Tabletas	20011901 - 3	3,43%			250	0,751	0,772	0,784	N.A.	3,75	3,86	3,92	1.369,73	1.409,36	1.431,70
WARFARINA POS(TABLETA S 5 MG)	Tb*5 mg - 250 Tabletas	20009441 - 6	94,28 %			1250	25,18	25,19	25,21	N.A.	125,88	125,94	126,06	45.945,58	45.969,40	46.012,56
	Tb*5 mg – 50 Tabletas	20009441 - 3	0,0004 %			250	0,00074	0,00074	0,00074	N.A.	0,00	0,00	0,00	1,34	1,34	1,34
	Tb*5 mg - 30 Tabletas	20032093 - 6	0,04%			150	0,0092	0,0150	0,0253	N.A.	0,05	0,08	0,13	16,74	27,43	46,14
WARFAR POS (TABLETAS 5 MG)	Tb*5 mg - 50 Tabletas	20014730 - 4	0,05%			250	0,007	0,008	0,018	N.A.	0,04	0,04	0,09	13,37	13,87	32,27
	Tb*5 mg - 250 Tabletas	20014730 - 6	0,69%			1250	0,070	0,086	0,121	N.A.	0,35	0,43	0,60	127,22	156,71	220,75
COUMADIN POS(TABLETA S 2.5 MG)	Tb*2.5 mg - 30 Tabletas	45384 - 2	0,001 %			75	0,0002	0,0002	0,0002	N.A.	0,00	0,00	0,00	0,30	0,30	0,30
	Tb* 5 mg - 30 Tabletas	41629-2	0,03%			150	0,0034	0,0035	0,0038	N.A.	0,02	0,02	0,02	6,24	6,38	6,95
WARFALIFE POS(TABLETA S 5MG)	Tb*5 mg - 30 Tabletas	20020320 - 2	0,01%			150	0,0018	0,0018	0,0018	N.A.	0,01	0,01	0,01	3,27	3,27	3,27
	Tb*5 mg - 50 Tabletas	20020320 - 3	0,02%			250	0,0028	0,0057	0,0090	N.A.	0,01	0,03	0,05	5,05	10,35	16,48
WARCOK POS(TABLETA S 5MG)	Tb*5 mg -30 Tabletas	20031103 - 1	1,39%			150	0,377	0,508	1,220	N.A.	1,89	2,54	6,10	688,14	926,40	2.225,93
Total						26,41	26,60	27,41		132,04	132,99	137,03	48.194,6	48.542,5	50.015,5	

***Con el supuesto de que los pacientes tienen un INR de 2 - 3

Tabla 4. Precios de las alternativas y comparador

Medicamento	Dosis (mg/día)	Precio mínimo por mg	Precio promedio por mg	Precio máximo por mg	Precio mínimo tratamiento	Precio promedio tratamiento	Precio máximo tratamiento
Dabigatran*	220	18,6	18,9	20,3	4.121	4.170	4.458
Dabigatran	300	18,6	18,9	20,3	5.620	5.686	6.079
Rivaroxaban	20	267,2	267,6	288,6	5.344	5.352	5.771
Apixaban	10	914,7	1.017	1.019	9.147	10.178	10.195
Warfarina**	5	26,41	26,60	27,41	132,04	132,99	137,03

* Solo se utiliza esta dosis en pacientes con insuficiencia renal con depuración de creatinina moderada (CrCl 30 - 49 ml/min) o grave (CrCl 15 - 29 ml/min), y en mayores de 80 años.

** Con el supuesto de que los pacientes tienen un INR de 2 - 3.

2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos

La identificación de los recursos inicio con la búsqueda de eventos generadores de costos en protocolos y guías correspondientes para la atención a los diferentes desenlaces del modelo.

Los precios de procedimientos e insumos fueron estimados con base en el Manual Tarifario ISS 2001, cuyos precios fueron ajustados en un 30% en promedio, 25% en mínimo y 48% en máximo, atendiendo la recomendación al manual de evaluaciones económicas (15).

Tabla 5. Costo de los procedimientos asociados a los desenlaces

MedicamentoS	Valor minimo	Valor promedio	Valor maximo	Distribución
Angiografía de venas cavas	\$ 95.800	\$ 119.750	\$ 124.540	Triangular
Angioplastia coronaria trasluminal percutánea, uno o dos vasos	\$ 437.365	\$ 546.706	\$ 568.575	Triangular
Angioplastia coronaria trasluminal percutánea simple con infusión de agente trombolítico, uno o dos vasos	\$ 499.365	\$ 624.206	\$ 649.175	Triangular
Anticuerpos irregulares, detección [rastreo o RAI] en tubo	\$ 33.130	\$ 41.413	\$ 43.069	Triangular
Aplicación de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos	\$ 18.800	\$ 23.500	\$ 24.440	Triangular
Arteriografía coronaria NCOC	\$ 327.310	\$ 409.138	\$ 425.503	Triangular
Colesterol de alta densidad	\$ 5.515	\$ 6.894	\$ 7.170	Triangular
Colesterol de baja densidad	\$ 5.515	\$ 6.894	\$ 7.170	Triangular
Colesterol total	\$ 4.415	\$ 5.519	\$ 5.740	Triangular
Colonoscopia	\$ 94.475	\$ 118.094	\$ 122.818	Triangular
Consulta medicina especializada	\$ 12.510	\$ 15.638	\$ 16.263	Triangular
Consulta de urgencias medicina especializada	\$ 18.190	\$ 22.738	\$ 23.647	Triangular
Manejo Intrahospitalario en sala de observación de urgencias	\$ 26.580	\$ 33.225	\$ 34.554	Triangular
Consulta psicología	\$ 5.515	\$ 6.894	\$ 7.170	Triangular
Consulta rehabilitación	\$ 117.195	\$ 146.494	\$ 152.354	Triangular
Creatina Quinasa (Fracción MB) por método inmunológico	\$ 7.460	\$ 9.325	\$ 9.698	Triangular
Creatinina	\$ 5.170	\$ 6.463	\$ 6.721	Triangular
Dimero D	\$ 29.625	\$ 37.031	\$ 38.513	Triangular
Doppler arterial	\$ 94.475	\$ 118.094	\$ 122.818	Triangular
Doppler craneano	\$ 69.805	\$ 87.256	\$ 90.747	Triangular

Ecocardiografía Modo M	\$ 82.175	\$ 102.719	\$ 106.828	Triangular
Ecocardiograma Modo M y Bidimensional con doppler	\$ 129.320	\$ 161.650	\$ 168.116	Triangular
Electrocardiograma de 12 derivaciones de ritmo o de superficie	\$ 13.635	\$ 17.044	\$ 17.726	Triangular
Electrocardiograma Holter	\$ 124.040	\$ 155.050	\$ 161.252	Triangular
Endoscopia digestiva	\$ 123.600	\$ 154.500	\$ 160.680	Triangular
Glucosa en suero, LCR u otro fluido diferente a orina	\$ 3.095	\$ 3.869	\$ 4.024	Triangular
Hemograma tipo IV	\$ 11.015	\$ 13.769	\$ 14.320	Triangular
Hospitalización general alta complejidad	\$ 87.760	\$ 109.700	\$ 114.088	Triangular
Hospitalización general básica	\$ 67.245	\$ 84.056	\$ 87.419	Triangular
Hospitalización UCI cardiovascular	\$ 542.960	\$ 678.700	\$ 705.848	Triangular
Magnesio	\$ 7.460	\$ 9.325	\$ 9.698	Triangular
MRI Cerebral	\$ 366.035	\$ 457.544	\$ 475.846	Triangular
Nitrógeno ureico	\$ 3.665	\$ 4.581	\$ 4.765	Triangular
Panangeografía	\$ 411.385	\$ 514.231	\$ 534.801	Triangular
Plaquetas	\$ 2.870	\$ 3.588	\$ 3.731	Triangular
Potasio	\$ 8.370	\$ 10.463	\$ 10.881	Triangular
Procesamiento de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos deleucocitados	\$ 127.780	\$ 159.725	\$ 166.114	Triangular
Procesamiento de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos irradiados	\$ 211.705	\$ 264.631	\$ 275.217	Triangular
Programa de rehabilitación 24 sesiones	\$ 615.195	\$ 768.994	\$ 799.754	Triangular
Prueba de compatibilidad, cruzada mayor en tubo	\$ 13.205	\$ 16.506	\$ 17.167	Triangular
Prueba de esfuerzo	\$ 76.870	\$ 96.088	\$ 99.931	Triangular
Rx. de tórax	\$ 20.660	\$ 25.825	\$ 26.858	Triangular
	\$ 39.795	\$ 49.744	\$ 51.734	Triangular
Sodio	\$ 5.960	\$ 7.450	\$ 7.748	Triangular

Sonda Nasogástrica	\$ 8.690	\$ 10.863	\$ 11.297	Triangular
Suministro De Oxígeno De 1 A 7 Días	\$ 31.500	\$ 39.375	\$ 40.950	Triangular
Tomografía cerebral simple	\$ 97.045	\$ 121.306	\$ 126.159	Triangular
Terapia de deglución	\$ 21.000	\$ 26.250	\$ 27.300	Triangular
Terapia física	\$ 7.785	\$ 9.731	\$ 10.121	Triangular
Terapia fonoaudiología y del lenguaje	\$ 5.950	\$ 7.438	\$ 7.735	Triangular
Terapia por neuropsicología	\$ 55.044	\$ 68.805	\$ 71.557	Triangular
	\$ 14.830	\$ 18.538	\$ 19.279	Triangular
Terapia ocupacional	\$ 5.950	\$ 7.438	\$ 7.735	Triangular
Terapia respiratoria	\$ 8.090	\$ 10.113	\$ 10.517	Triangular
Tiempo de activado de coagulación	\$ 12.155	\$ 15.194	\$ 15.802	Triangular
Pruebas de coagulación sanguínea (PT y PTT)	\$ 7.515	\$ 9.394	\$ 9.770	Triangular
	\$ 9.385	\$ 11.731	\$ 12.201	Triangular
Ecocardiograma transesofagico	\$ 210.360	\$ 262.950	\$ 273.468	Triangular
Triglicéridos	\$ 5.170	\$ 6.463	\$ 6.721	Triangular
Trombolisis de arterias de miembros inferiores	\$ 291.145	\$ 363.931	\$ 378.489	Triangular
Troponina	\$ 27.865	\$ 34.831	\$ 36.225	Triangular

Tabla 6. Medicamentos utilizados en la atención a los desenlaces

MedicamentoS	Valor mínimo mg, mg/ml, U	Valor promedio mg, mg/ml, U	Valor máximo mg, mg/ml, U	Circular	Observaciones	Distribución
Dinitrato de isosorbide sublingual	\$ 554	\$ 575	\$ 611	N/A	N/A	Triangular
Nitroglicerina IV	\$ 24	\$ 30	\$ 38	N/A	N/A	Triangular
Morfina	\$ 54	\$ 66	\$ 509	N/A	N/A	Triangular
Metoprolol	\$ 0,33	\$ 0,39	\$ 0,63	N/A	N/A	Triangular
Omeprazol	\$ 9,71	\$ 10,49	\$ 17	N/A	N/A	Triangular
Atorvastatina	\$ 6,55	\$ 7,28	\$ 14,65	N/A	N/A	Triangular
Enoxaparina	\$ 144,13	\$ 220,25	\$ 906,15	N/A	N/A	Triangular
Enalapril	\$ 2,31	\$ 2,40	\$ 3,35	N/A	N/A	Triangular
Agrastat (Tirofiban)	\$ 352,28	\$ 352,56	\$ 372,55	07 de 2013	N/A	Triangular
Espironolactona	\$ 2,20	\$ 2,57	\$ 3,92	N/A	N/A	Triangular
Alprazolam	\$ 8,36	\$ 9,29	\$ 19,52	N/A	N/A	Triangular
Alteplasa	\$ 20.624	\$ 20.657	\$ 23.267	07 de 2013	N/A	Triangular
Tenecteplasa TNK	\$ 3.795.023	\$ 4.119.399	\$ 4.247.069	N/A	Solo una ampolla	Triangular
Estreptoquinasa o Estreptokinasa	\$ 252.329	\$ 284.384	\$ 383.000	N/A	Solo una ampolla	Triangular
Vitamina K	\$ 345,8	\$ 447,7	\$ 530,5	N/A	N/A	Triangular
Toxina botulinica	\$ 3.906	\$ 4.232	\$ 4.646	07 de 2013	N/A	Triangular
Pregabalina	\$ 10,3	\$ 13,8	\$ 18,1	01 de 2014	N/A	Triangular
Gabapentina	\$ 0,76	\$ 1,04	\$ 1,60	N/A	N/A	Triangular
Fenitoina	\$ 2,27	\$ 2,28	\$ 2,32	N/A	N/A	Triangular
Cefazolina intravenosa	\$ 484	\$ 509	\$ 601	N/A	Solo una dosis	Triangular
Nimodipino	\$ 2,85	\$ 3,40	\$ 3,82	N/A	N/A	Triangular
Nifedipino	\$ 7,1	\$ 8,3	\$ 16,3	N/A	N/A	Triangular
Aspirina	\$ 0,10	\$ 0,12	\$ 0,18	N/A	N/A	Triangular

Adicional al precio de las alternativas de comparación, fueron tenidos en cuenta los costos asociados a cada curso de acción propuesto en el modelo y a los eventos adversos considerados.. El tratamiento de los eventos adversos se hizo atendiendo las recomendaciones de guías de práctica clínica desarrolladas en el país, literatura asociada al tratamiento y su pertinencia se validó con expertos clínicos (29,33,34,37,38). Los medicamentos incluidos se costearon utilizando la base de datos del SISMED con la misma metodología descrita anteriormente. En la tabla 6 se presentan los medicamentos utilizados en los cursos de acción del modelo, incluyendo los eventos post. Para estos costos se asumió una distribución triangular con parámetros mínimo, promedio y máximo presentados en la tabla 5 y 6 establecidos con los rangos de precios del SISMED y del ISS 2001. A continuación se presentan los costos asociados a los eventos descritos en el modelo en la tabla 7:

Tabla 7. Costo total de los estados del modelo

Estado de salud	Costo total
Sin evento	Medicamento del tratamiento (Si es warfarina, esta se acompaña de pruebas de PT y PTT mensuales)
ACV – IS	\$ 10.367.505,13
ACV – HE	\$ 12.033.319,69
IAM	\$ 3.954.776
ES	\$ 6.955.627,41
Sangrado mayor	\$ 2.429.343,25
Otros HIC	\$ 8.283.191,27
Cambio de tratamiento	\$ 4.268
Post – ACV – IS primer año	\$ 2.390.481,88
Post – ACV – IS segundo año	\$ 405.845,22
Post – ACV – HE primer año	\$ 2.950.517,93
Post – ACV – HE Segundo año	\$ 613.641,76

Post – ES primer año	\$ 1.084.890,66
Post – ES segundo año	\$ 585.174,26
Post – IAM primer año	\$ 2.591.731
Post – IAM segundo año	\$ 555.249

2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios:

1) La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología es “dominada”; 2) La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos, se calculará la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$\text{Relación incremental de costo – efectividad: } \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

El numerador, representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental, que en este caso corresponde a AVAC. Esta razón indicaría el costo adicional por cada AVAC ganado.

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo, la relación incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (39).

En Colombia, a la fecha, no se ha estimado el umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo: se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas; sin embargo, esta posición supone que el valor del

umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de políticas (15).

Sin embargo, algunos autores sugieren que es poco probable que en realidad se pueda establecer un umbral de forma precisa, por consideraciones prácticas y también teóricas, y señalan que las decisiones deben considerar otros factores en adición a la evidencia que proporciona el estudio económico, como las implicaciones de equidad (qué grupos reciben los beneficios y cuáles soportan los costos), así como el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (15, 39).

Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (40). Para el año 2014 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$15.864.953, según los datos del banco de la república disponibles en su página web, lo que implica que 3 veces el PIB per cápita ascendió a \$47.594.858. Adicional a los resultados del case base, se realizaron diversos análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. También se llevó a cabo un análisis de extremos en las probabilidades de lograr ausencia de crisis de pánico y sobre el costo de los medicamentos, con el fin de identificar valores umbral a partir de los cuales se modifica la decisión de costo efectividad. Finalmente, para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante 10.000 simulaciones de Monte Carlo. Las distribuciones empleadas para representar los parámetros se presentó en las secciones 2.5 y 2.6.

Dado que el umbral de costo efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentarán como curvas de aceptabilidad, la cual indica la probabilidad de que una intervención sea costo efectiva para distintos valores del umbral. Además de considerar la incertidumbre en la decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividad.

Todas las estimaciones se realizaron en el programa Data TreeAge Pro 2013®.

3. Resultados

3.1 Resultados del caso base

Los resultados del caso base se presentan en la Tabla 8 y Figuras 2, 3 y 4. Como se mencionó previamente, no se fueron desarrolladas comparaciones adicionales entre los nuevos anticoagulantes orales y por tanto, la interpretación se realiza de manera independiente con respecto a la warfarina, en el caso de dabigatran para el caso base se tomó la dosis de 150 mg. Por otra parte, las diferencias que se observan en las estimaciones de warfarina obedecen a que la información para cada una de las comparaciones se tomó del ensayo clínico respectivo (10, 11,12).

En general, los nuevos anticoagulantes orales son más costosos y más efectivos que el tratamiento con warfarina. La relación de costo-efectividad incremental oscila entre \$ 74.462.000 para dabigatran 150 mg y \$ 97.501.541 para apixaban. Es decir, a los precios actuales, estas no serían alternativas costo-efectivas para un umbral equivalente a 3 veces el PIB per cápita.

Tabla 8. Resultados del caso base

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	Efectividad incremental	Razón de costo-efectividad incremental
Warfarina	5.020.669		8,0932		
Rivaroxaban	19.002.396	13.981.727	8,2452	0,1520	91.981.682
Warfarina	4.902.297		8,3211		
Dabigatran 150 mg	20.764.297	15.862.326	8,5342	0,213	74.462.000
Warfarina	4.968.650		8,3638		
Apixaban	37.904.960	32.936.310	8,7016	0,3378	97.501.541

Figura 2. Análisis de costo-efectividad

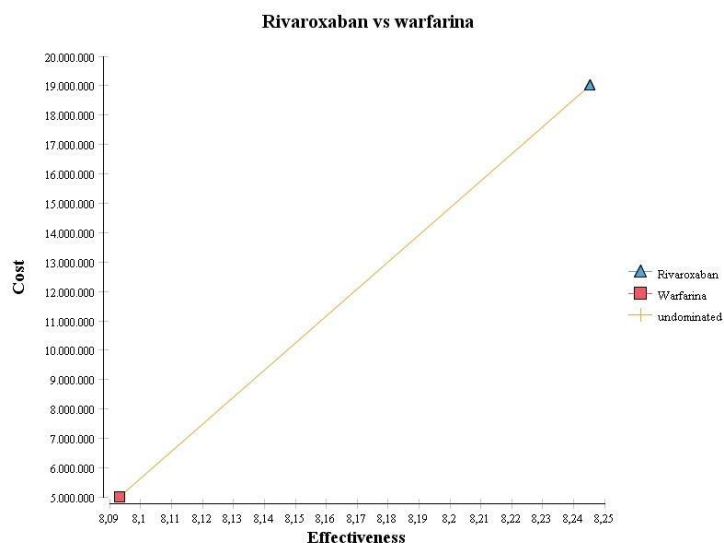


Figura 3. Análisis de costo-efectividad

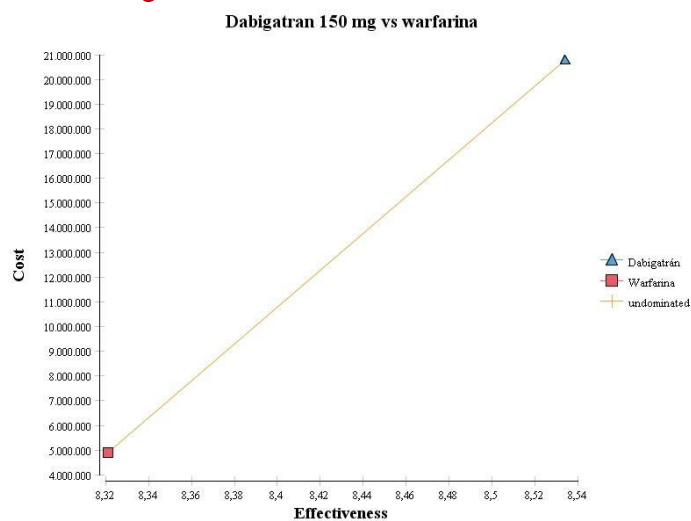
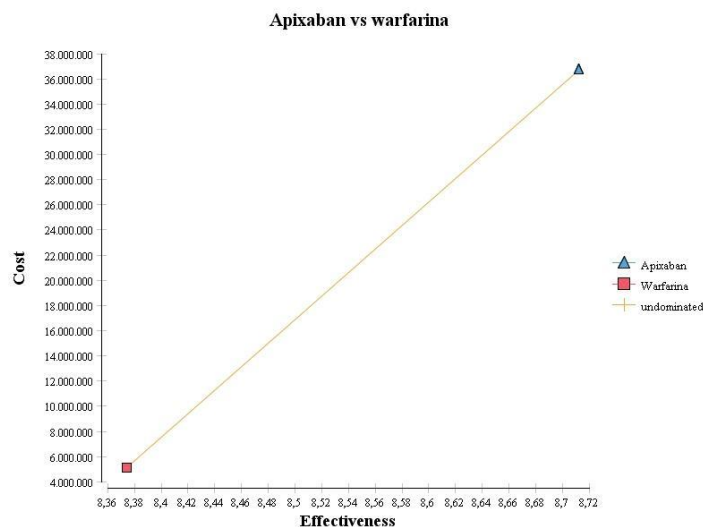


Figura 4. Análisis de costo-efectividad



Después de haber realizado el caso base con las intervenciones comparables debido a que se utilizan para la misma indicación la cual fue para pacientes con FANV sin ninguna otra patología que afecte la dosificación, se decidió realizar un análisis por subgrupos debido a la necesidad de evaluar la costo – efectividad de este medicamento para pacientes con FANV que presenten falla renal. Dado lo anterior, se buscaron las dosificaciones ajustadas para el tratamiento de estos pacientes y se encontró que en el caso de dabigatran se administra en dosis de 110 mg y en el ensayo clínico se evalúa la efectividad de esta comparándola con warfarina, en el caso de rivaroxaban la dosis es de 15 mg pero no se encontraron ensayos clínicos que permitan medir la efectividad de esta dosis comparada con warfarina y para apixaban no varía su dosificación en este subgrupo de pacientes (41,42,43).

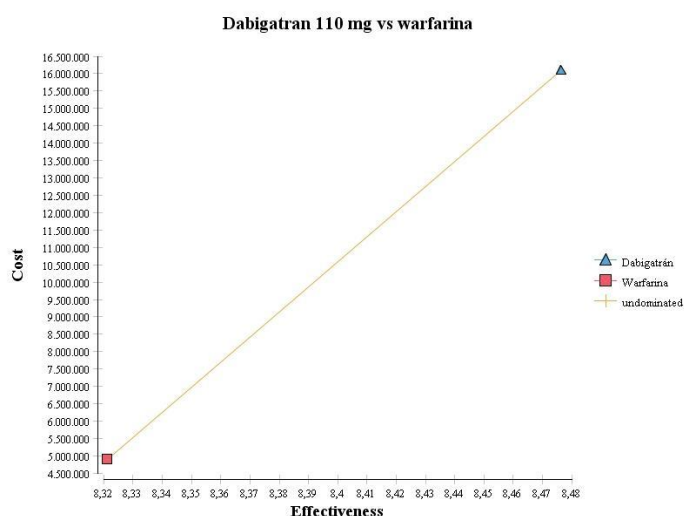
Por las razones anteriormente mencionadas, fue desarrollado un análisis del subgrupo de pacientes en falla renal, el cual compara la dosis de dabigatran 110 mg con warfarina en pacientes con FANV y falla renal. Los resultados del caso base se presentan en la Tabla 9 y la Figura 5.

En general, esta presentación es más costosa y más efectiva que el tratamiento con warfarina. La relación de costo – efectividad se encuentra en \$ 72.107.142 y esto muestra que a los precios actuales, esta no es una alternativa costo-efectiva para un umbral equivalente a 3 veces el PIB per cápita.

Tabla 9. Resultados del caso base subgrupo con falla renal

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	Efectividad incremental	Razón de costo-efectividad incremental
Warfarina	4.902.297		8.3211		
Dabigatran 110 mg	16.089.780	11.187.484	8.4763	0,1552	72.107.142

Figura 5. Análisis de costo-efectividad



3.2 Análisis de sensibilidad

Al realizar los análisis de sensibilidad univariados sobre la tasa de descuento empleando los valores sugeridos de 0%, 3,5%, 7% y 12% (Tabla 9), el impacto sobre los valores esperados de efectividad y costo de los nuevos anticoagulantes orales no es significativo ni modifica las conclusiones del caso base.

Tabla 10. Resultados de los análisis de sensibilidad sobre la tasa de descuento

Tasa de descuento	Alternativas	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de costo-efectividad incremental
0%	Warfarina	5.741.395		9,4405		
	Rivaroxaban	21.841.508	16.100.113	9,6418	0,2013	79.979.095
3,5%	Warfarina	4.918.800		7,9051		
	Rivaroxaban	18.601.125	13.682.324	8,0505	0,1454	94.073.870
7%	Warfarina	4.315.524		6,8038		
	Rivaroxaban	16.224.806	11.909.282	6,9127	0,1089	109.384.422
12%	Warfarina	3.694.342		5,6948		
	Rivaroxaban	13.778.013	10.083.672	5,7706	0,0758	133.047.003
Tasa de descuento	Alternativas	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de costo-efectividad incremental
0%	Warfarina	5.628.234		9,7451		
	Dabigatran 150 mg	24.052.761	18.424.546	10,0262	0,2811	65.548.563
3,5%	Warfarina	4.799.954		8,1228		
	Dabigatran 150 mg	20.302.604	15.502.650	8,3268	0,2039	76.014.484
7%	Warfarina	4.195.395		6,9651		
	Dabigatran 150 mg	17.582.018	13.386.659	7,1183	0,1532	87.369.259
12%	Warfarina	3.575.789		5,8055		
	Dabigatran 150 mg	14.811.513	11.235.724	5,9126	0,1071	104.914.955
Tasa de descuento	Alternativas	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de costo-efectividad incremental
0%	Warfarina	5.711.206		9,7998		
	Apixaban	44.190.085	38.478.879	10,2476	0,4478	85.934.520
3,5%	Warfarina	4.864.056		8,1639		
	Apixaban	37.025.769	32.161.713	8,4870	0,3231	99.529.978
7%	Warfarina	4.246.698		6,9970		

	Apixaban	31.871.136	27.624.439	7,2383	0,2413	114.492.265
12%	Warfarina	3.615.116		5,8288		
	Apixaban	26.666.671	23.051.555	5,9958	0,1670	138.061.187

Tabla 11. Resultados de los análisis de sensibilidad sobre la tasa de descuento subgrupo con falla renal.

Tasa de descuento	Alternativas	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de costo-efectividad incremental
0%	Warfarina	5.628.234		9,7451		
	Dabigatran 110 mg	18.652.764	13.024.529	9,9474	0,2022	64.404.022
3,5%	Warfarina	4.799.954		8,1228		
	Dabigatran 110 mg	15.729.951	10.929.998	8,2716	0,1488	73.457.230
7%	Warfarina	4.195.359		6,9651		
	Dabigatran 110 mg	13.612.838	9.417.479	7,078	0,1129	83.422.899
12%	Warfarina	3.575.789		5,8055		
	Dabigatran 110 mg	11.460.423	7.884.634	5,885	0,0795	99.198.911

Fueron realizados diagramas de tornado para cada una de las intervenciones, los cuales se presentan en el Anexo 5. Teniendo en cuenta los resultados de dichos análisis, se seleccionaron las variables de probabilidad de accidente cerebrovascular isquémico, probabilidad de sangrado mayor y el precio de los nuevos anticoagulantes orales para desarrollar análisis de sensibilidad univariados (Tabla 10).

Tabla 12. Análisis de sensibilidad univariado.

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Probabilidad de ACV isquémico de 0,00633					
Warfarina	5.020.668,68		8,093		
Rivaroxaban	18.993.798,12	13.973.129,44	8,447	0,3540	39.470.383,90
Probabilidad de sangrado de 0,02122					

Warfarina	5.020.668,68		8,0932		
Rivaroxaban	20.424.109,36	15.403.440,68	8,4467	0,3534	43.581.617,78
Costo de Rivaroxaban de \$ 1.150.000					
Warfarina	5.020.668,68		8,0932		
Rivaroxaban	12.100.244,76	7.079.576,08	8,2452	0,150	46.574.455,41

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Probabilidad de ACV isquémico de 0,00447					
Warfarina	4.902.297		8,3212		
Dabigatran 150 mg	20.791.713	15.889.416	8,6831	0,3619	43.902.422
Probabilidad de sangrado de 0,02038					
Warfarina	4.902.297		8,3212		
Dabigatran 150 mg	21.939.286	17.036.989	8,7022	0,381	44.713.027
Costo de Dabigatran de \$ 1.440.000					
Warfarina	4.902.297		8,3212		
Dabigatran 150 mg	14.934.203	10.031.907	8,5342	0,213	47.092.453

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Probabilidad de ACV isquémico de 0,00178					
Warfarina	4.968.649,93		8,3638		
Apixaban	38.467.628,82	33.498.978,89	8,9713	0,608	55.142.691,58
Probabilidad de sangrado de 0,00211					
Warfarina	4.968.649,93		8,3638		
Apixaban	42.425.135,37	37.456.485,44	9,0480	0,684	54.748.679,45
Costo de Apixaban de \$ 1.960.000					
Warfarina	4.968.649,93		8,364		
Apixaban	20.851.151,17	15.882.501,24	8,702	0,338	47.017.056,04

Tabla 13. Análisis de sensibilidad univariado subgrupo con falla renal.

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Probabilidad de ACV isquémico de 0,01005					
Warfarina	4.902.297		8,3212		
Dabigatran 110 mg	16.050.457	11.148.160	8,5787	0,2576	43.282.733
Probabilidad de sangrado de 0,02038					
Warfarina	4.902.297		8,3212		
Dabigatran 110 mg	16.620.490	11.718.194	8,5778	0,2566	45.660.100
Costo de Dabigatran de \$ 1.080.000					
Warfarina	4.902.297		8,3212		
Dabigatran 110 mg	11.987.095	7.084.798	8,4763	0,1551	45.663.936

Adicional a los anteriores análisis, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos, los cuales se presentan en las figuras 6, 7, 8,9.

Figura 6. Curva de aceptabilidad

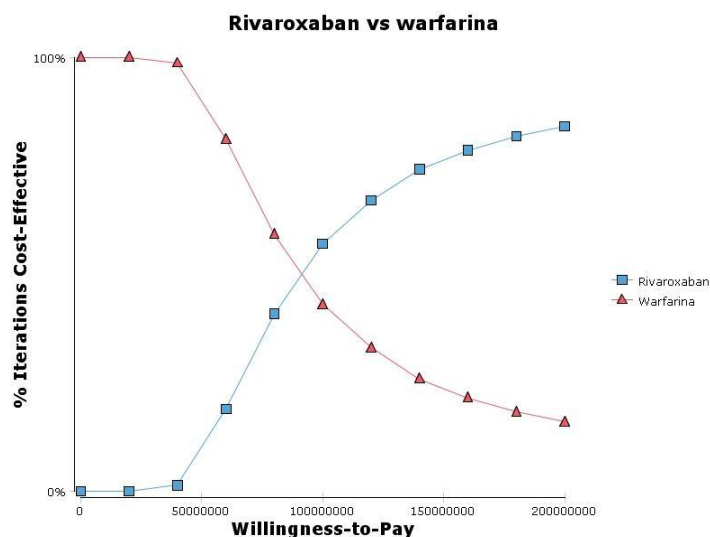


Figura 7. Curva de aceptabilidad

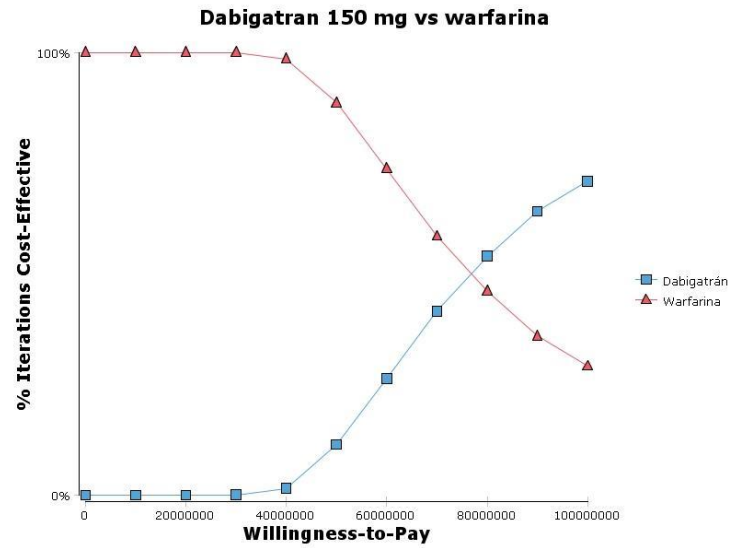


Figura 8. Curva de aceptabilidad

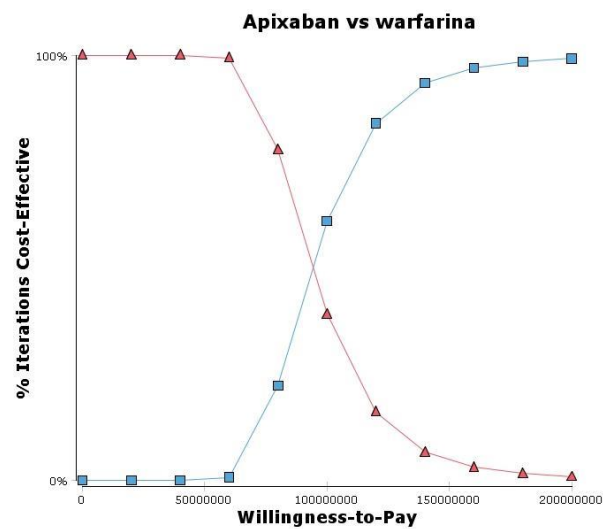
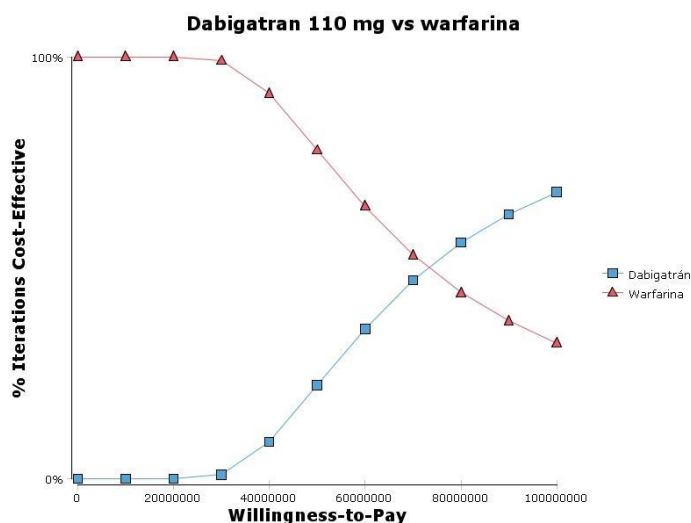


Figura 9. Curva de aceptabilidad subgrupo con falla renal



En general, los resultados presentados en las curvas de aceptabilidad sugieren que para un umbral de disponibilidad a pagar en Colombia de 3 veces el PIB per cápita, ninguna de las tecnologías evaluadas es costo – efectiva a los precios actuales y sería necesaria una reducción de sus precios.

En el caso de dabigatran 150 mg, se requiere una reducción aproximada del 31% en el precio, dabigatran 110 mg 29%, 40% para rivaroxaban y 46% para apixaban para que estos medicamentos sean costo efectivos a un umbral de 3 veces el PIB per cápita.

Finalmente, para incorporar la incertidumbre asociada al costo unitario de los procedimientos, se realizó un análisis de sensibilidad empleando los costos mínimos y máximos que resultan de las simulaciones de Monte Carlo para las distribuciones de costos. Los resultados se presentan en las Tablas 14 y 15, las conclusiones son consistentes con los resultados del caso base.

Tabla 14. Resultados costos mínimos y máximos por evento.

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Costo mínimo eventos					
Warfarina	4.901.883		8,0932		
Rivaroxaban	18.900.998	13.999.115	8,2452	0,152	92.096.072
Costo máximo eventos					
Warfarina	5.467.467		8,0932		

Rivaroxaban	19.385.466	13.917.999	8,2452	0,152	91.562.435
-------------	------------	------------	--------	-------	------------

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Costo mínimo eventos					
Warfarina	4.807.084		8,3211		
Dabigatran 150 mg	20.688.340	15.881.256	8,5342	0,213	74.550.865
Costo máximo eventos					
Warfarina	5.268.339		8,3211		
Dabigatran 150 mg	21.066.901	15.798.563	8,5342	0,213	74.162.679

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Costo minimo eventos					
Warfarina	4.893.172		8,364		
Apixaban	37.836.615	32.943.443	8,702	0,338	97.522.656
Costo maximo eventos					
Warfarina	5.264.810		8,364		
Apixaban	38.181.651	32.916.841	8,702	0,338	97.443.907

Tabla 15. Resultados costos mínimos y máximos por evento subgrupo con falla renal.

Alternativas	Costo	Costo incremental	No. Unidades efectividad	No. Incremental unidades efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Costo mínimo eventos					
Warfarina	4.807.084		8,3211		
Dabigatran 110 mg	16.001.917	11.194.833	8,4763	0,1552	72.154.508
Costo máximo eventos					
Warfarina	5.268.539		8,3211		
Dabigatran 110 mg	16.435.689	11.167.350	8,4763	0,1552	71.977.373

4. Discusión

La FANV es la arritmia cardíaca más frecuente. Es una enfermedad silente la cual no causa la muerte en las personas con esta patología que aumenta la probabilidad de muerte por ciertos eventos, en su mayoría embólicos e isquémicos. La incidencia de esta enfermedad crece con la edad, presentándose en personas alrededor de 60 años en un 0,7% e incrementándose hasta el 18% para personas de 85 años (44). Esto implica que la FANV es una enfermedad que cobra importancia en países que como Colombia, atraviesan la etapa de transición epidemiológica. En ese sentido, y dado a que el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular aumenta un 60% comparado con la población general, los sistemas de salud deben hacer un esfuerzo por prevenirlo, en consideración a los altos costos que genera la atención de los eventos y la rehabilitación de los pacientes con secuelas (44) y al impacto sobre la calidad de vida de las personas y la carga de enfermedad para el sistema social.

Los resultados de este estudio son el producto de un modelo adoptado de evaluaciones previamente publicadas (21, 22, 23, 24, 27, 28) y sugieren que los nuevos anticoagulantes orales tienen un mejor perfil de efectividad y seguridad, de manera similar a lo reportado en la literatura internacional, las nuevas tecnologías ofrecen un valor terapéutico mayor a un mayor precio, aunque en Colombia no resultan estrategias costo efectivas a los precios actuales. Esto se explica fundamentalmente por las diferencias en el precio de adquisición de los medicamentos, pues la información sobre probabilidades de transición se obtiene en general de los mismos ensayos clínicos. Adicionalmente a las consideraciones del precio, variables como la probabilidad de ACV isquémico y probabilidad de sangrado mayor afectan significativamente los resultados, por lo cual es recomendable realizar estudios que permitan reducir la incertidumbre con respecto al valor de estas variables en el país. Los resultados de los análisis de sensibilidad probabilísticos presentan conclusiones consistentes con las estimaciones del caso base.

Una de las principales limitaciones de esta evaluación, es la ausencia de un tarifario social del cual extraer las ponderaciones de calidad de vida para la población colombiana y la falta de estudios que realicen comparaciones directas entre los nuevos anticoagulantes orales en las cuales permitan conocer con datos de efectividad comparativa cuál de ellos es más efectivo. De igual forma, en el caso del análisis por subgrupos para pacientes con FANV y falla renal se presenta la limitación de que no existen ensayos clínicos comparables entre los nuevos anticoagulantes orales prescritos para esta condición, solo uno de estos posee un ensayo clínico que permite evaluar la efectividad de este comparado con warfarina.

A pesar de contar con evidentes limitaciones en la disponibilidad de información proveniente de estudios de investigación clínica. Los expertos clínicos consultados durante el desarrollo de esta evaluación fueron enfáticos en señalar la pertinencia de disponer de estas tecnologías por su efectividad demostrada frente a su comparador warfarina y su facilidad de uso. Pese a esta consideración clínicamente relevante, la limitación señalada en varios apartes de este documento

se da en torno al precio de adquisición de los medicamentos, lo cual hace atribuible la diferencia encontrada en esta evaluación con las publicadas a nivel internacional.

De otro lado, hay limitaciones relacionadas con el costo unitario de procedimientos, para los cuales se dispone de fuentes disímiles en la categorización y precios. La anterior incertidumbre fue abordada mediante un análisis de sensibilidad específico para los costos, en el cual no fueron encontradas diferencias significativas con respecto a las conclusiones del caso base.

5. Conclusiones

En conclusión, los resultados de esta evaluación muestran que desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social de Colombia, los nuevos anticoagulantes orales dabigatran 150 mg, apixaban y rivaroxaban, son más efectivos que warfarina, en el esquema de prescripción habitual, para la prevención de eventos tromboembólicos e isquémicos en pacientes adultos iguales o mayores a 60 años con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular y en el esquema al cual se prescribe para pacientes con falla renal el cual toma la dosis de dabigatran 110 mg comparado con warfarina también se presenta más efectivo, pero ninguno de estos esquemas son estrategias costo-efectivas, a los precios actuales.

Para lograr que estos nuevos medicamentos sean costo-efectivos, es necesario una reducción de los precios unitarios de los mismos. Así mismo, se recomienda realizar estudios que permitan conocer el impacto de estos medicamentos en condiciones reales de uso en la población colombiana, lo cual permitiría al gobierno contar con mayor evidencia para gestionar esquemas de acceso compartido que faciliten el acceso de estas tecnologías a los pacientes con FANV y al mismo tiempo se promueva la sostenibilidad del sistema.

Referencias bibliográficas

1. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(5):679-83.
2. Ferro J. Atrial fibrillation and cardioembolic stroke. *Minerva cardioangiologica*. 2004;52(2):111-24.
3. Baena J, Benitez W, Bermúdez JJ, Betancourt R. JF, Cabrales N. M, Cardona R. H, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Sociedad Colombiana de Cardiología. 2007.
4. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *European heart journal*. 2004;25(19):1734-40.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071-104. PubMed PMID: 24682348. Epub 2014/04/01. eng.
6. Hobbs FR, Fitzmaurice D, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technology Assessment*. 2005;9(40):93pp.
7. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in latin america. *International journal of general medicine*. 2014;7:441.
8. Dzeshka MS, Lip GY. Antithrombotic and anticoagulant therapy for atrial fibrillation. *Cardiology clinics*. 2014;32(4):585-99.
9. Villar JC, Cortés OL, Pérez JG, Pérez OM, Dennis R, Gómez C, et al. Evaluación de eficacia y seguridad de Dabigatran y Rivaroxaban, comparados con Warfarina y otros anticoagulantes orales, en pacientes con fibrilación auricular. Bogotá DC: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS, 2014.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-91.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-92.
13. 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. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2015.
14. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS. Manual de Procesos Participativos 2014.

15. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.
16. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS. Informe de proceso de participación para el análisis de costo-efectividad de dabigatran, rivaroxaban y apixaban para prevención de fenómeno tromboembólico e isquémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia. 2015.
17. Micromedex Solutions | Evidence-Based Clinical Decision Support. Warfarin. Consultado [consultado 03 de diciembre]. Disponible en: <http://micromedex.com/>
18. Mcvan B. Referencias Farmacéuticas. Blake G, Schweisguth J, Merrileee E, Foley M, editors. México: Editorial El Manual Moderno; 2003.
19. Organización Mundial de la Salud: Datos estadísticos en Colombia. Consultado [consultado 01 de diciembre]. Disponible en: <http://www.who.int/countries/col/es/>.
20. Departamento Administrativo de Estadística Nacional: Población y demografía. Consultado [consultado 01 de diciembre]. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-demografia/series-de-poblacion>
21. . Lanitis T, Cotte F, Gaudin A, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. Journal of medical economics. 2014;17(8):587-98.
22. Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, Rublee DA, Kuznik A, Lanitis T, et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014 Jul 2; 35(28):1897-906.
23. Lanitis T, Kongnakorn T, Jacobson L, De Geer A. Cost-effectiveness of apixaban versus warfarin and aspirin in Sweden for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Thrombosis research. 2014;134(2):278-87.
24. Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, Kuznik A, Lanitis T, Liu LZ, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. Clinical therapeutics. 2014;36(2):192-210. e20.
25. Sorensen SV, Kansal A, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. Thromb Haemost. 2011;105:908-19.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final Appraisal Determination. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/10/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>
27. José R. González-Juanatey, Jose Alvarez-Sabin, Jose M. Lobos, Antoni Martinez-Rubio, Joan C. Reverter, Itziar Oyaguere, et al. Analisis de costo-efectividad de dabigatran para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. Rev Esp Cardiol. 2012; 65(10): 901-910.
28. Kleintjens J, Li X, Simoons S, Thijs V, Goethals M, Rietzschel ER, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. Pharmacoeconomics. 2013;31(10):909-18.

29. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social C, Universidad, de Antioquia. Guía de práctica clínica para el Síndrome Coronario Agudo. GPC-SCA. Bogotá, 2013. Bogotá DC.
30. Brønnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke*. 2001;32(9):2131-6.
31. Zarate V, Kind P, Chuang LH. Hispanic Valuation of the EQ-5D Health States: A Social Value Set for Latin Americans. *Value in Health*. 2008;11(7):1170-7.
32. Muñoz Collazos Mario. Enfermedades cerebrovasculares (ECV). *Acta Neurol Colomb*. [serial on the Internet]. 2010 June [cited 2015 Dec 03] ; 26(2): 205-237. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482010000200002&lng=en.
33. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2015;STR. 0000000000000069.
34. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Universidad de Antioquia, Alianza CINETS. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y la rehabilitación integral. Bogotá DC. Colombia 2015.
35. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Consultas de registro sanitario. Disponible en: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
36. Ministerio de Salud y Protección Social. SISMED. Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Listado de precios en la cadena de comercialización de medicamentos. Enero 01 de 2014 a enero 01 de 2015. Available from: <http://web.sispro.gov.co/WebPublico/SISMED/LibroVirtual/index2.html>
37. Zarco LA, González F, Casas JC. Tratamiento actual del ataque cerebrovascular isquémico (ACV) agudo. *Univ Med Bogota (Colômbia)*. 2008; 49(4):467-98.
38. Lawrence ES, Coshall C, Dundas R, Stewart J, Rudd AG, Howard R, Wolfe CD: Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. *Stroke* 2001, 32(6):1279–1284.
39. Drummond MF. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford university press; 2005.
40. Banco de la República de Colombia. PIB total y por habitante. 2014.
41. European Medicines Agency: Resumen para el público - Pradaxa. Consultado [consultado 24 de enero. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.
42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Ficha técnica – Xarelto. Consultado [consultado 24 de enero: Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>.
43. Agencia Española de Medicamentos: Ficha técnica – Eliquis. Consultado [consultado y Productos Sanitarios 24 de enero: Disponible en <http://www.vademecum.es/>.

44. Mitchell SA, Simon TA, Raza S, Jakouloff D, Orme ME, Lockhart I, et al. The Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Warfarin-Suitable Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Appl Thromb. 2013 Nov 1;19(6):619–31.

Anexos

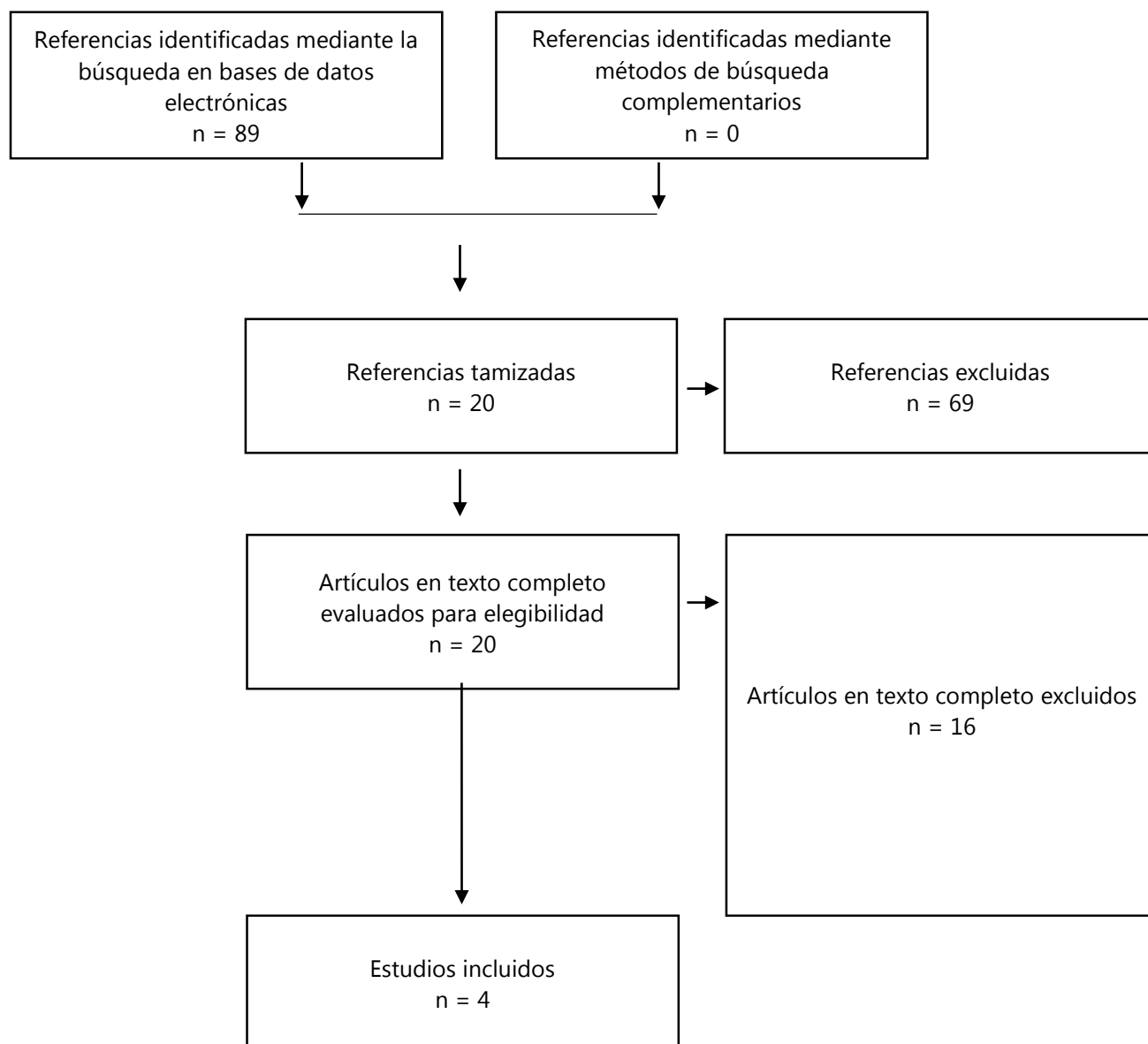
Anexo 1. Búsqueda de literatura económica

Base de datos consultada: CRD

Search	Hits	
1	((MeSH DESCRIPTOR atrial fibrillation EXPLODE ALL TREES)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015	200
2	((atrial NEAR3 fibrillation)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015	232
3	((MeSH DESCRIPTOR heart valve diseases EXPLODE ALL TREES)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015	98
4	((heart NEAR3 valve* NEAR3 disease*)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015	13
5	((dabigatran)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015	50
6	((apixaban)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015	26
7	((rivaroxaban)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015	39
8	((edoxaban)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015	3
9	((MeSH DESCRIPTOR warfarin EXPLODE ALL TREES)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015	87

10	((warfarin)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) FROM 2005 TO 2015	125
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4	330
12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	180
13	#11 AND #12	90

Resultados de la búsqueda



Anexo 2. Resumen de los estudios seleccionado.

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
José R. Gonzales-Juanatey, José Álvares-Sabin, José M. Lobos, Antoni Martínez-Rubio, Joan C. Reverter, Itziar Oyaguez, Nuria Gonzáles-Rojas y Virginia Becerra.2012	Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España.	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg y 110 mg) es costo – efectivo comparado con warfarina y antagonistas de la vitamina K.
James V. Freeman, Ruo P. Zhu, Douglas K. Owens, Alan M. Garber, David W. Hutton, Alan S. Go, Paul J. Wang and Mintu P. Turakhia.2011.	Cost-Effectiveness of Dabigatran compared with warfarin in stroke prevention in atrial fibrillation	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg y 110 mg) es costo – efectivo comparado con warfarina con un INR de 2 – 3.
Mark Pleyscher, Rafael Plessow, Klaus Eichler, Simon Wieser.2013	Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg Y 110 mg) es costo – efectivo comparado con antagonistas de la vitamina K.
Thomas Davidson, Magnus Husberg, Magnus Janson, Jonas Oldgren and Lars-Ake Levin.2013	Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in sweden.	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg y 110 mg) es costo – efectivo comparado con warfarina y tratamiento con aspirina (ASA).
Hooman Kamel, Claiborne Johnston, J. Donald Easton, Anthony S. Kim.2012.	Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation no prior stroke or transient ischemic attack.	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg y 110 mg) es costo – efectivo comparado con warfarina con un INR de 2 -3.
Joyce H. S. You, Kia K. N. Tsui, Raymond S. M. Wong, Gergory Cheng.2012.	Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided managements of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation.	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg y 110 mg) es costo – efectivo comparado con wafarina con INR de 2 -3 y warfarina a dosis ajustadas de genotipo guiadas
Doug Coyle, Kathryn Coyle, Chris Cameron, Karen Lee, Shannon Kelly, Sabine Steiner, George A. Wells.2013.	Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular event in patients with atrial fibrillation.	Modelo de Markov	Apixaban es costo – efectivo comparado con dabigatran (150 mg y 110 mg), warfarina con un INR de 2 – 3 y rivaroxaban.
Amanda R. Harrington, Edward P. Armstrong, Paul E. Nolan Jr, Daniel C. Malone.2013.	Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation.	Modelo de Markov	Apixaban es costo – efectivo comparado con dabigatran (150 mg y 110 mg), warfarina con un INR de 2 – 3 y rivaroxaban.
T. Lanitis, F. E. Cotté, A. F. Gaudin, I. Kachaner, T. Kongnakom, I. Durand-Zaleski.2014.	Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants	Modelo de Markov	Apixaban y warfarina con un INR de 2 -3 son costo – efectivos comparados con dabigatran (150 mg y 110 mg) y rivaroxaban.

	(apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin.		
Andreas Clemens, Siyang Peng, Sarah Brand, Martina Brueckmann, Anuraag Kansal, Jonathan Lim, Herbert Noack, Stephen Sander, and Sonja Sorensen.2014.	Efficacy and cost-effectiveness of dabigatran etexilate versus warfarin in atrial fibrillation in different age subgroups.	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg y 110 mg) es costo – efectivo comparado con warfarina con un INR de 2 – 3 y aspirina.
Anuraag R. Kansal, Sonja V. Sorensen, Ray Gani, Paul Robinson, Feng Pan, Jonathan M Plumb, Martin R Cowie.2011.	Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation.	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg y 110 mg) es costo – efectivo comparado con warfarina con un INR de 2 – 3 y aspirina (ASA).
George K. Andrikopoulos, Vasilis Fragoulakis, Nikos Maniadakis.2013.	Economic evaluation of dabigatran etexilate in the management of atrial fibrillation in Greece.	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg y 110 mg) es costo – efectivo comparado con warfarina con un INR de 2 – 3, aspirina y acenocoumarol.
Andy M. Chang, Jason C. S. Ho, Bryan P. Yan, Cheuk Man Yu, Yat Yin Lam, Vivian W. Y. Lee.2013.	Cost – effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation – a real patient data analysis in a Hong Kong teaching hospital.	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg y 110 mg) es costo – efectivo comparado con warfarina con INR de 2 – 3, aunque la muestra fue muy pequeña y la información solo se tomó de un hospital de Hong Kong.
Sheldon M. Singh, Andrew Miceli, Harinda C. Wijeyesundera.2013.	Economic evaluation of percutaneous left atrial appendage occlusion, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation.	Modelo de Markov	Oclusión percutánea es costo – efectiva comparada con dabigatran (150 mg y 110 mg) y warfarina con un INR de 2 – 3.
Gregory Y. H. Lip, Thitima Kongnakorn, Hermant Phatak, Andreas Kuznik, Tereza Lanitis, Larry Z. Liu, Uchenna Iloeje, Luis Hernandez and Paul Dorian.2014.	Cost – effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation.	Modelo de Markov	Apixaban es costo – efectivo comparado con dabigatran (150 mg y 110 mg) y rivaroxaban teniendo en cuenta que las comparaciones indirectas no son las más robustas.
Joao Morais, Carlos Aguiar, Euan McLeod, Ismini Chatzitheofilou, Isabel Fonseca Santos, Sónia Pereira.2014.	Cost – effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in the portuguese setting.	Modelo de Markov	Rivaroxaban es costo – efectivo comparado con warfarina con un INR de 2 – 3.
Joris Kleintjens, Xiao Li, Steven Simoens, Vincent Thijs, Marnix Goethals, Ernst R. Rietzschel, Yumi Asukai, Omer Saka, Thomas Evers, Petra Faes, Stefaan Vansieleghem, Mimi De Ruyck.2013	Cost – effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the belgian healthcare setting.	Modelo de Markov	Rivaroxaban es costo – efectivo comparado con warfarina con un INR de 2 – 3.

Léon Nshimyumukiza, Julie Duplantie, Mathieu Gagnon, Xavier Douville, Diane Fournier, Carmen Lindsay, Marc Parent, Alain Milot, Yves Giguere, Christian Gagné, Francois Rousseau and Daniel Reinhartz.2013.	Dabigatran versus warfarin under standard of pharmacogenetic – guided management for the prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a cost/utility analysis using an analytic decision model.	Modelo de Markov	Dabigatran (150 mg y 110 mg) y warfarina guiada con SD – W son costo – efectivos comparados con warfarina con INR de 2 – 3 y warfarina guiada con GT – W.
Paul Dorian, Thitima Kongnakorn, Hermant Phatak, Dale A. Rublee, Andreas Kuznik, Tereza Lanitis, Larry Z. Liu, Uchenna Iloeje, Luis Hernandez and Gregory Y.H. Lip.2014.	Cost – effectiveness of apixaban vs. Current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation.	Modelo de Markov	Apixaban es costo – efectiva comparado con warfarina con un INR de 2 – 3 y aspirina.
Tereza Lanitis, Thitima Kongnakorn, Lena Jacobson and Anna De Geer.2014.	Cost – effectiveness of apixaban versus warfarin and aspirin in Sweden for stroke prevention in patients with atrial fibrillation.	Modelo de Markov	Apixaban es costo – efectivo comparado con warfarina con un INR de 2 – 3 y aspirina.

Anexo 3. Resumen descripción de tecnologías.

Nombre	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimiento de uso	Posibles eventos adversos	Presentación
Warfarina en rangos terapéuticos óptimos la mayor parte del tiempo de uso	Si, tableta que no modifique liberación del fármaco incluye todas las concentraciones	Si	No	Administrar 2 a 5mg una vez al día, se debe ajustar de acuerdo al INR. La dosis de mantenimiento promedio está entre 2 y 10mg por vía oral.	<p>Debe hacerse seguimiento especial a pacientes mayores y dar educación especial con relación a los signos y síntomas que se pueden presentar posiblemente por el uso de este medicamento.</p> <p>Debe realizarse la prueba INR diariamente hasta estabilizar los niveles de sangre de este medicamento, posteriormente a un rango entre una y cuatro semanas. Adicionalmente, debe realizarse cada vez que se cambie de marca de</p>	<p>Comunes</p> <p>Dermatológicos: alopecia</p> <p>Serios:</p> <p>Cardiovasculares: embolismo de colesterol, desorden gangrenosos menos 0,1%</p> <p>Dermatológico: necrosis del tejido menos de 0,1%</p> <p>Hematológico: sangrado, hemorragia</p> <p>Inmunológico: reacción de hipersensibilidad</p>	

Nombre	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimiento de uso	Posibles eventos adversos	Presentación
					medicamento o se inicien o finalicen tratamientos con medicamentos que alteran las concentraciones plasmáticas de este fármaco; igualmente antes de realizar procedimientos dentales o quirúrgicos.	Musculo-esquelético: síndrome compartimental Neurológico: hemorragia intracraneana Oftálmico: hemorragia oftálmica	
Dabigatran	No	Si	Si	50 mg vía oral cada 12 horas para pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) > de 30 cc/min. En pacientes con compromiso severo de la función renal (TFG < 30 cc/min) la dosis recomendada es	No se requiere en general hacer seguimiento a los tiempos de coagulación, sin embargo el tiempo de coagulación con ecarina (ECT) o el tiempo de protrombina (PPT) pueden ser empleados para hacer seguimiento.	Comunes Gastrointestinales: esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico: (fibrilación atrial) 5.5%, hemorragia gastrointestinal (DVT y embolismo pulmonar: 0.7%-3.1%). (Fibrilación atrial no valvular: 6.1%), ulcera gastrointestinal,	75mg caja por 30 cápsulas

Nombre	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimiento de uso	Posibles eventos adversos	Presentación
				de 75 mg cada 12 horas, pero no está validada en estudios prospectivos; algunos países usan la dosis de 110 mg cada 12 horas, bajo la misma consideración. No se recomienda el uso de Dabigatran en pacientes con TFG < 15 cc/min a ninguna dosis	Hacer seguimiento periódico para revisar posibles pérdidas de sangre.	indigestión; embolismo pulmonar 7.5%. Comunes Hematológicos: sangrado (profilaxis de trombo embolismo pulmonar: 10.5%), (fibrilación atrial no valvular: 16.6%). Serios Cardiovasculares: infarto agudo al miocardio (embolismo pulmonar: 0.32%-0.66%), (fibrilación atrial no valvular: 0.7%). Serios Gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal severa: (trombo embolismo pulmonar: 0.3%-0.6%), (fibrilación atrial no valvular: 1.6	

Nombre	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimiento de uso	Posibles eventos adversos	Presentación
						<p>%). Serios</p> <p>Hematológicos:</p> <p>Sangrado, sangrado severo: (trombo embolismo pulmonar: 0.3%-1.4%), (fibrilación atrial no valvular: 3.3%), trombosis. Severos</p> <p>Inmunológicos:</p> <p>Anafilaxia. Severos</p> <p>Neurológicos:</p> <p>Hematoma epidural, hemorragia intracraneal: (fibrilación atrial no valvular: 0.3%), (trombo embolismo pulmonar: 0.1%), hematoma subdural espinal traumático. Severos respiratorios: Sangrado alveolar.</p>	

Nombre	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimiento de uso	Posibles eventos adversos	Presentación
Rivaroxaban	No	Si	Si	20 mg cada 24 horas para pacientes TFG > 50 cc/min, y 15 mg cada 24 horas para pacientes con TFG > 15 cc/min. No está recomendado su uso para compromiso severo de la función renal < 15 cc/min.	Evaluar la función renal periódicamente en pacientes con insuficiencia renal pre-existente, y con mayor frecuencia en situaciones donde la función renal puede disminuir	SERIOS: Cardiovascular: Síncope: 1,2% Gastrointestinales: Hemorragia gastrointestinal: 3,1% Hematológicos: Sangrado: 5,6%; hematoma epidural Inmunológicas: anafilaxia, reacción de hipersensibilidad Otros: Efecto rebote por retirada del tratamiento	comprimidos 10mg caja por 5
Apixaban	No	Si	No	5mg dos veces al día. Micromedex.	No se han establecido pruebas para su monitoreo, las pruebas estándares no sirven	Comunes Dermatológicos: contusión 1,4 a 2,2%	Tabletas recubiertas 5mg y 2,5mg

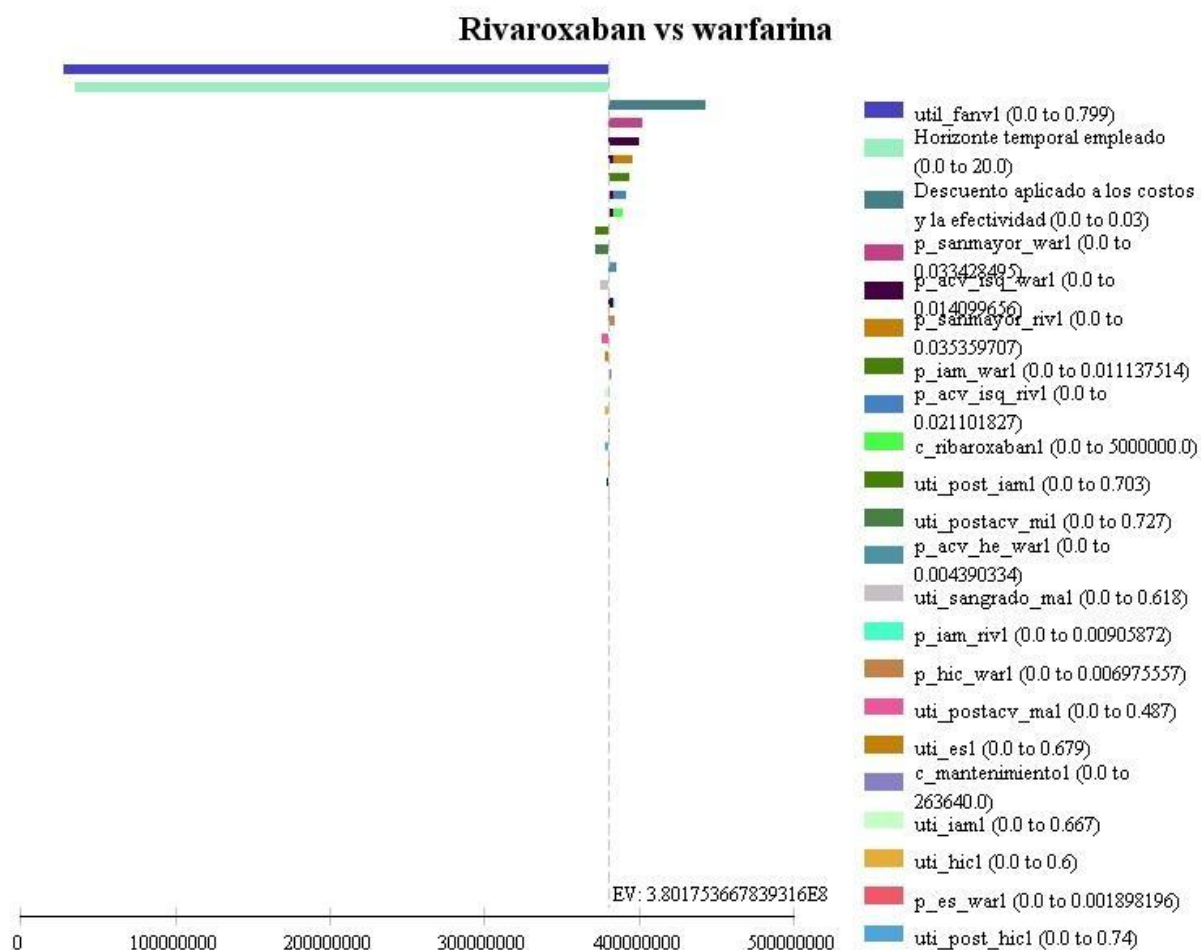
Nombre	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimiento de uso	Posibles eventos adversos	Presentación
					<p>para realizar monitoreo.</p> <p>Hacer seguimiento a posibles pérdidas de sangre</p>	<p>Gastrointestinales: sangrado de encías 0,1 a 1,4%</p> <p>Hematológicos: hematoma 1,3 a 1,5%</p> <p>Reproductivos: menorragia 1,4%</p> <p>Respiratorio: epistaxis, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar 1,5 a 3,6%, hemoptisis 0,1% a 2%,.</p> <p>Serios:</p> <p>Gastrointestinal: 0,83% al año, hematoquecia 0,1%, hemorragia rectal menos 0,1%.</p> <p>Hematológicos: sangrado 2.08%/año,</p>	

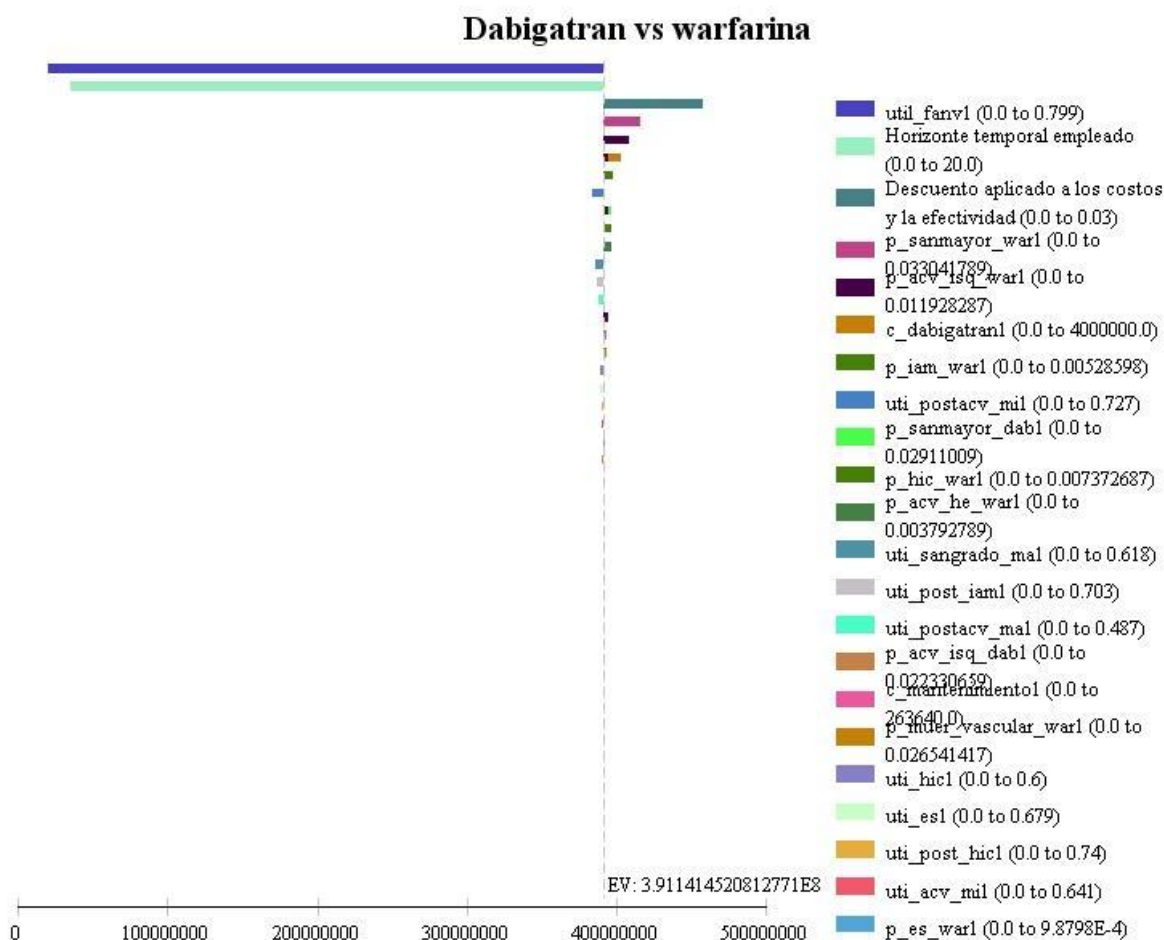
Nombre	Inclusión en el POS	Indicación en registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimiento de uso	Posibles eventos adversos	Presentación
						<p>sangrado mayor 0,1 a 2,13%, hemorragia 0,1 a 1,4%</p> <p>Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad : menor al 0,1%</p> <p>Neurológicos: hematoma epidural, hemorragia intracraneal 0,33 a 0,34% año, hematoma espinal subdural no traumático.</p> <p>Oftálmicos: Hemorragia de las conjuntivas 0,1%, hemorragia intraocular entre 1% y 0,1%, hemorragia de la retina entre 1% y 0,1%.</p>	

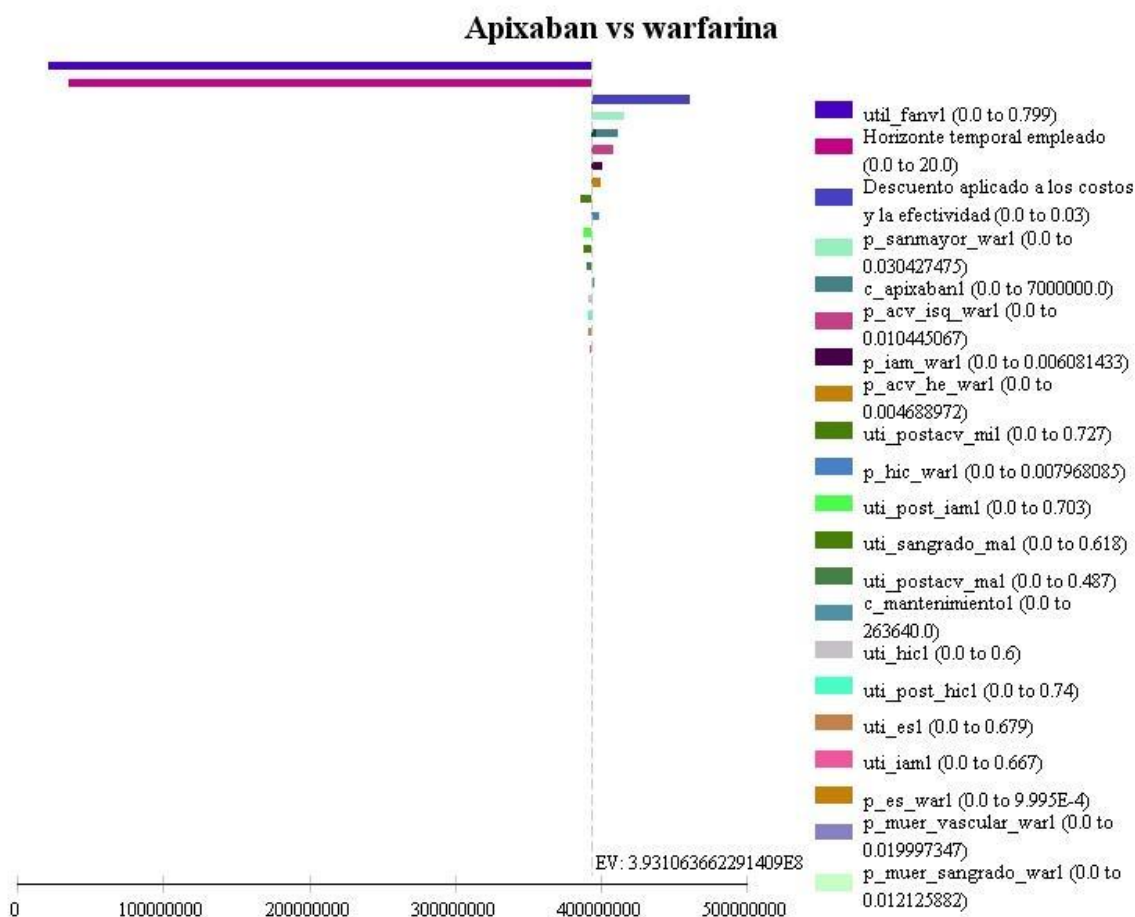
Anexo 4. Protocolo de búsqueda de utilidades.

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE, incluyendo los repositorios MEDLINE(R), MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily Update y OLDMEDLINE(R)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13/08/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Atrial Fibrillations/ (38063) 2 (atrial adj5 fibrillation\$.tw. (44396) 3 or/1-2 (53647) 4 EuroQol-5D.tw. (661) 5 eq 5d.tw. (3677) 6 eq-5d.tw. (3677) 7 eq5d.tw. (241) 8 or/4-7 (4244) 7 3 and 8 (20)
Referencias identificadas	20

Anexo 5. Diagramas de tornado









Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)