

# Costo utilidad en Colombia del uso de los nuevos anticoagulantes orales comparados con los antagonistas de la vitamina K para la prevención de discapacidad por ataque cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Cost-Utility analysis for the use of new oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists for stroke disability prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in Colombia

Juan-Camilo Vargas-Gonzalez (1,2), Maryam Natali Colina Murillo (3), Jonathan Alexis Fajardo Torres (3)

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** establecer si en Colombia en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FA) el uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) son costo útiles cuando se comparan con los antagonistas de la vitamina K (AVK), para el desenlace de ataque cerebrovascular (ACV)

**MÉTODOS:** estudio de costo utilidad, mediante un proceso de Markov, cuyo desenlace se estimó en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC), comparando NACO como grupo contra AVK. Se realizó revisión sistemática para obtener estudios de la literatura. Se evaluaron 4 estados que fueron: ACV, independiente, dependiente y muerte; adicionalmente se evaluaron complicaciones no cerebrales. Se simuló una cohorte, iniciando a los 60 años con un horizonte temporal de 24 años. Se realizaron análisis de sensibilidad.

**RESULTADOS:** se hallaron 3 estudios que cumplían criterios de inclusión. En el análisis de costo utilidad encontramos un incremento de AVAC de 0,28 años con un costo incremental de \$10.559.367 de los NACO respecto a AVK con una razón de costo efectividad incremental (RCEI) de \$38.394.817, lo cual está dentro del umbral de disponibilidad a pagar. Los análisis de sensibilidad mostraron que los NACO solo se hacen costo efectiva con tasas de descuento bajas o con horizontes temporales de 19 años o más. La principal fuente de variabilidad fue el costo de los NACO

**CONCLUSIONES:** los NACO son una alternativa costo útil a los AVK para pacientes con FA bajo los supuestos de nuestro modelo.

**PALABRAS CLAVE:** anticoagulantes; años de vida ajustados por calidad de vida; costos y análisis de costo; infarto cerebral; fibrilación atrial; trastornos cerebrovasculares (DeCS).

## SUMMARY

**OBJECTIVES:** Our objective was to develop a cost utility analysis in Colombian patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) contrasting the new oral anticoagulants (NOAC) with vitamin K antagonists (VKA) for the stroke outcome.

**METHODS:** We executed a cost utility analysis, through a Markov process, its outcome was estimated in Quality-adjusted life year (QALY), comparing NOAC as a group with VKA. We performed a systematic revision in search for relevant publications. We evaluated 4 outcome stroke states (no stroke, independent, dependent and dead); also, we included non-brain complications. We simulated a cohort starting at 60 years old with a temporal horizon of 24 years. At the end, we performed sensibility analysis.

**RESULTS:** We found 3 studies that fulfilled inclusion criteria. Cost utility analysis showed a QALY increase of 0.28 years and an incremental cost of \$10'559.367 of NOAC compared with VKA, with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of \$38.394.817, which was within cost-per-QALY threshold. Sensitivity analysis

(1) Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

(2) Servicios Neurológicos, Clínica Marly, Bogotá, Colombia

(3) Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

displayed that NOAC were cost effective only with low discount rates and with temporal horizons beyond 19 years. The main variability factor was NOAC costs.

**CONCLUSIONS:** NOAC become a cost useful alternative compared to VKA in the treatment of AF patients under our model assumptions.

**KEY WORDS:** Anticoagulants; atrial fibrillation; cerebral infarction; cerebrovascular disorders; costs and cost analysis; quality-adjusted life years (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular no valvular (FA) es una patología frecuente, encontrándose hasta en un 5 % de los adultos<sup>1,2</sup> y es responsable de más del 15 % de los ataques cerebrovasculares isquémicos (ACVi), en general y hasta un 35 % en mayores de 80 años<sup>3</sup>. Además, los infartos cerebrales de origen en FA son más severos con una mortalidad a 30 días del 25 % comparada con el 14 % de los ACVi en general<sup>4</sup>. Se ha demostrado que la anticoagulación en FA reduce el riesgo de ACVi en un 64 % (IC: 49-74 %) <sup>5</sup>. Tradicionalmente se han usado los antagonistas orales de la vitamina K ajustados por INR (AVK) para este propósito, pero estos requieren ajustes frecuentes y tienen un intervalo terapéutico estrecho que dificulta su uso<sup>6</sup>. Se han buscado sustitutos a los AVK y en la última década ingresaron a la práctica médica nuevos anticoagulantes orales (NACO) al menos tan eficaces como los AVK, pero con un precio superior.

Los NACO han probado tener una eficacia no inferiores a los AVK para el tratamiento de la FA<sup>7</sup>, pero una vez introducidos a la práctica clínica, debe evaluarse la posibilidad de que el sistema de seguridad social pueda pagarlos. Este proceso ha sido liderado en Colombia por el IETS, un instituto gubernamental cuya función es evaluar las tecnologías en salud, y ha desarrollado un robusto programa de evaluación y metodología de las mismas<sup>8</sup>. Las evaluaciones económicas evalúan cada medicamento de manera individual en la mayoría de los casos, como el del estudio de costo efectividad de dabigatran para FA en Colombia<sup>9</sup>, pero nuestra percepción es que cuando hay varios fármacos novedosos con una eficacia similar debería establecerse si su uso como grupo es costo efectivo para el sistema.

Finalmente nuestro objetivo fue establecer si en pacientes colombianos con fibrilación no valvular el uso de los nuevos anticoagulantes orales son costo útiles cuando se comparan con los antagonistas de la vitamina K, para disminuir los años de vida ajustados por calidad (AVAC) perdidos por ataque cerebrovascular. El presente trabajo se realizó desde la perspectiva del tercer pagador.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de costo utilidad, mediante un proceso de Markov, cuyo desenlace se estimó en términos de

AVAC de acuerdo con las recomendaciones para Colombia<sup>8</sup>.

Las alternativas a comparar fueron la terapia estándar para FA que son los AVK (warfarina para el caso de Colombia), contrastados con dabigatran, rivaroxaban y apixaban (NACO disponibles en nuestro país), se excluyó de la búsqueda el edoxaban. Se decidió desde un comienzo comparar únicamente contra dabigatran 150 mg, dado que la evidencia empírica sugiere que es más frecuente su uso<sup>10</sup>. Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo en Medline, bajo la interfaz de Pubmed y con la metodología estandarizada de *Clinical queries*.

**Modelo:** se construyó un modelo de procesos de Markov para analizar los desenlaces y los costos asociados, el cual contempló las 2 alternativas a evaluar, los NACO y los AVK, en cada uno se contemplaron 4 estados: Sin ataque cerebro vascular (ACV), independiente posterior a ACV (mRS 0-2), dependiente posterior a ACV (mRS 3-5) y muerte; el estado absorbente fue muerte. Los pacientes con ACV fueron categorizados en infarto cerebral (IC), hemorragia intracerebral (ICH) y hemorragia subdural / epidural (HSD) Las complicaciones no cerebrales consideradas fueron Infarto agudo de miocardio (IAM), tromboembolismo pulmonar (TEP), hemorragia gastrointestinal (HGI) y otras hemorragias sistémicas; fueron consideradas como causa de muerte, pero no inducían otra modificación en el estadio para el siguiente ciclo. Otros embolismos sistémicos fueron considerados en conjunto con TEP. El modelo fue desarrollado por los autores y se presenta en la figura 1.

El análisis se realizó iniciando con una cohorte de pacientes sin ACV a los 60 años, y el horizonte temporal fue de 24 años (expectativa de vida a esta edad en Colombia)<sup>11</sup>. Se utilizó una tasa de descuento para costos y beneficios de 0.05, y de acuerdo con la recomendación para Colombia<sup>8</sup> se procedió a realizar análisis de sensibilidad con tasas de descuento de 0, 0.035, 0.07 y 0.12. Adicionalmente se realizó un análisis de sensibilidad con tasa de descuento de 0.05 pero con horizonte temporal de 9, 14, 19 y 29 años; esto debido al aumento sostenido de la sobrevida y a la posibilidad de tener en un futuro cercano pacientes con largos periodos de tratamiento anticoagulante por FA.

**Parámetros:** los parámetros del modelo fueron obtenidos de la literatura, se consideró una utilización igual de

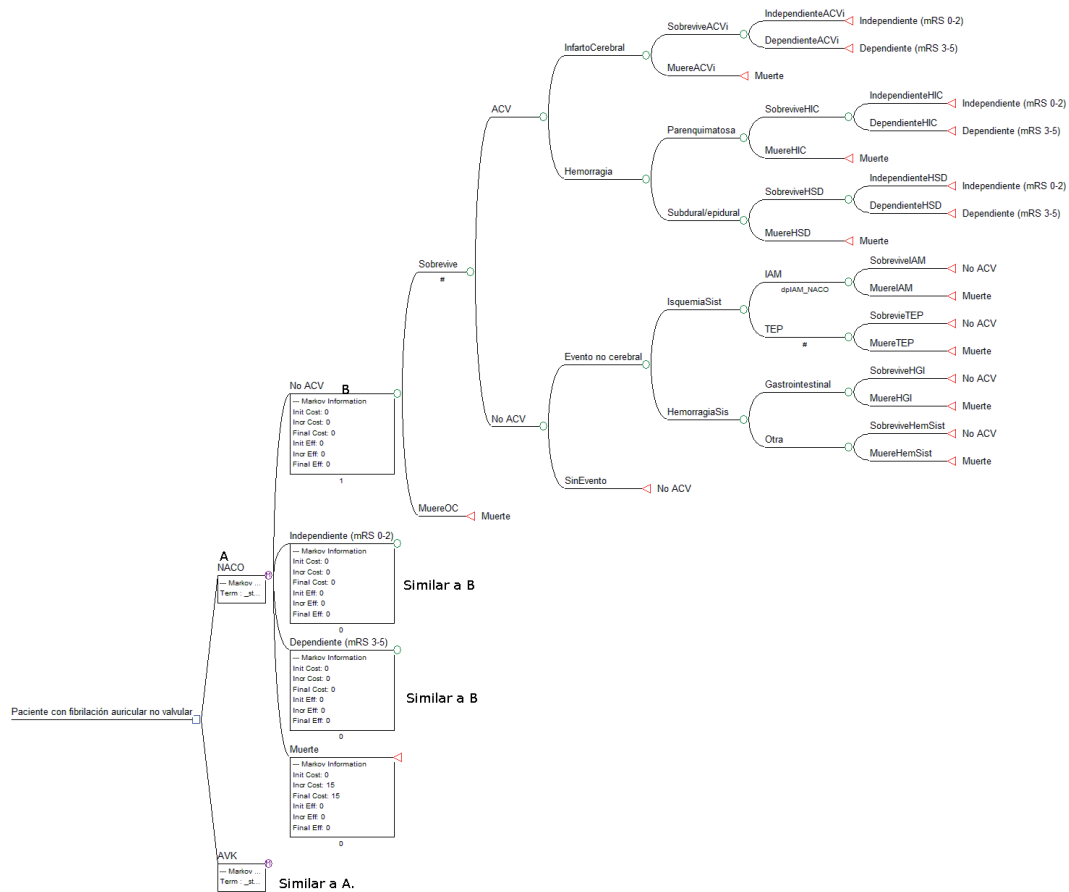


Figura 1. Modelo de Markov propuesto para el estudio

cada uno de los tres fármacos, por lo cual cada una de las proporciones y costos de cada fármaco fue asumido una tercera parte. Las probabilidades de transición ante los estados fueron obtenidos de los estudios seleccionados de la revisión sistemática. Para las probabilidades que no estaban presentes en los estudios aleatorios, fueron recuperados de la literatura mediante búsquedas en *Clinical queries* y de preferencia revisiones sistemáticas, los parámetros extraídos con sus IC, y en caso de no estar presentes fueron calculados mediante el método de Wilson.

Los costos fueron obtenidos para los medicamentos de la base SISMED canal institucional, mediante consulta en mayo 2016. Se usó la última base completa que corresponde al último trimestre de 2015. En el caso de la warfarina (único AVK comercializado en Colombia) se incluyó el coumadin (marca innovadora); se tomó el precio promedio reportado, el precio mínimo fue el mínimo reportado y el máximo fue el máximo reportado de coumadin. Para el cálculo costo de intervenciones y procedimientos, se estimaron casos

base y el costeo se realizó a partir del manual tarifario SOAT, ajustado al salario mínimo vigente 2016; en el caso de procedimientos no homologables a SOAT se usó una actualización de precios del procedimiento usado para la Guía de Atención al Ataque Cerebrovascular Isquémico<sup>12</sup>. Para los límites inferiores y superiores se decidió realizar el costo obtenido +/- 0.15. En los costos del tratamiento base se incluyó el costo del fármaco y de los procedimientos basales. Se costearon los siguientes eventos de desenlace: infarto cerebral, hemorragia intraparenquimatosa, hemorragia subdural/epidural, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, hemorragia gastrointestinal, otra hemorragia sistémica y el costo anual de atención de paciente con discapacidad (asumiendo que todos necesitan terapias y atención por plan de manejo domiciliario).

Las unidades de utilidad fueron estimadas a partir de la cohorte entrevistada por Samsa et al<sup>13</sup>, para la obtención de la utilidad promedio de independencia y dependencia se promedió las unidades de utilidad para cada estado. Para

establecer los límites inferiores y superiores para el modelo se usó el método propuesto por Earnshaw et al<sup>14</sup>; para las unidades de utilidad de los pacientes sin ACV asumimos 0.9 (que se encuentra 0.05 unidades por encima de ACV mRS 0). La mortalidad fue obtenida de las tasas actuariales calculadas para Colombia<sup>11</sup> ajustadas para cada año en el caso de los pacientes sin ACV, y para el caso de los pacientes dependientes e independientes fueron tomadas de la Guía Nacional de Ataque Cerebrovascular Isquémico<sup>12</sup>.

Para los análisis de sensibilidad se usaron distribuciones beta para probabilidades, lognormal para costos<sup>15</sup>, beta para probabilidades<sup>16</sup> y triangular para utilidades<sup>17</sup>. Los resultados fueron expresados mediante la razón de costo efectividad incremental (RCEI), y se realizó un análisis de sensibilidad determinístico mediante análisis de tornado, y además un análisis probabilístico mediante el método de Monte Carlo con 100.000 simulaciones. El umbral de costo efectividad fue establecido en 3 veces el producto

interno bruto anual por persona que para mayo de 2016 es de \$48.234.441,8. El modelamiento se realizó usando el software Treeage 2009.

## RESULTADOS

La búsqueda realizada arrojó 70 posibles referencias que fueron revisadas por 2 de los autores, se descartaron 66 por no corresponder a ensayos clínicos aleatorios controlados, y 1 por corresponder a edoxaban. Los ensayos que cumplían los criterios de inclusión corresponden a: 1 de dabigatran<sup>18</sup>, 1 de rivaroxaban<sup>19</sup> y 1 de apixaban<sup>20</sup>. El flujograma de la selección de artículos con su estrategia de búsqueda se presenta en la figura 1 del material suplementario. Las probabilidades, costos y utilidades usadas se presentan en la tabla 1 del material suplementario.

El caso base se desarrolló a partir de una cohorte que inició el tratamiento a los 60 años con una expectativa de vida de 24 años y una tasa de descuento de 0,05 para

**Tabla 1. RCEI con variación de descuento y horizonte.**

Estrategia	Descuento	Horizonte	Costo	C. Incre	Efectividad	Ef. Incre	C/E	RCEI
AVK NACO	5 %	24	\$13M \$23M	\$11M	8,282 8,557	0,275	\$1.520.544 \$2.705.681	\$38.394.817
AVK NACO	0 %	24	\$19M \$35M	\$16M	12,866 13,417	0,552	\$1.483.497 \$2.626.385	\$29.271.077
AVK NACO	3,50 %	24	\$14M \$26M	\$12M	9,345 9,68	0,335	\$1.508.813 \$2.680.361	\$35.342.644
AVK NACO	7 %	24	\$11M \$20M	\$9M	7,145 7,359	0,214	\$1.536.858 \$2.741.125	\$42.898.448
AVK NACO	12 %	24	\$8,3M \$15,2M	\$6,9M	5,223 5,346	0,123	\$1.580.220 \$2.836.172	\$56.328.121
AVK NACO	5 %	9	\$7,8M \$14,2M	\$6,4M	4,9057 4,9647	0,0591	\$1.589.826 \$2.861.902	\$108.530.433
AVK NACO	5 %	14	\$10M \$19M	\$8M	6,638 6,772	0,134	\$1.549.035 \$2.765.703	\$63.087.999
AVK NACO	5 %	19	\$12M \$22M	\$10M	7,69 7,903	0,213	\$1.529.444 \$2.724.567	\$45.920.500
AVK NACO	5 %	29	\$13M \$24M	\$11M	8,579 8,894	0,315	\$1.516.611 \$2.697.104	\$34.834.823

costo y utilidades futuras, encontramos que la ganancia total de AVAC para los AVK de 8,28 años con un costo de \$12.593.145 pesos, mientras que para los NACO la ganancia total de AVAC es de 8,56 años con un costo de \$23.152.512 pesos, lo cual da un incremento de AVAC de 0,28 años con un costo incremental de \$10.559.367 pesos; esto da un RCEI de \$38.394.817 pesos por AVAC ganado, parte de la ganancia de los NACO se da por la disminución en el costo que trae consigo la dependencia, pero también en la disminución de la muerte principalmente por ACV independiente de su origen. En la tabla 1 se evidencian los análisis de sensibilidad con las tasas de descuento de 0, 0.035, 0.07 y 0.12, al mismo tiempo que se muestra lo ocurrido con el modelo cuando se toma en cuenta 9, 14, 19 y 29 años. En estos resultados se observa que con tasa de descuento del 12 % la intervención no es costo efectiva, y solo es costo efectiva para el modelo si el paciente está en tratamiento 19 o más años.

Respecto a los análisis de probabilidad, observamos en el diagrama de tornado (figura 2; tabla 2 suplementaria) muestra que el mayor responsable de la variabilidad del modelo es el costo de los NACO con un 88,7 % del peso, seguido de la probabilidad de dependencia con 5,2%, y después continúan en su orden las probabilidades de morir por hemorragia gastrointestinal, IAM, infarto cerebral y otras hemorragias sistémicas. Es interesante que, pese a que introdujimos en la variabilidad del sistema el precio del coumadin, este no parece representar mayor variabilidad en el modelo. Finalmente, el análisis de sensibilidad probabilístico mostró en 100.000

simulaciones que los NACO están bajo el umbral de disposición a pagar en un total del 64,98 % de las veces según se muestra en la figura 2 suplementaria y tabla 3 suplementaria. Además, la curva de aceptabilidad que se puede consultar en la figura 3 suplementaria, muestra que pese que la disposición a pagar es mayor al punto de cruce de las curvas, estas después no ascienden rápidamente, lo cual sugiere que el modelo aun no es robusto y las nuevas incertidumbres pueden inducir cambios importantes en el mismo.

## DISCUSIÓN

El presente modelo de análisis de costo utilidad muestra un incremento en los AVAC ganados con la intervención con NACO derivado fundamentalmente de la disminución en la discapacidad y la mortalidad. Aunque la RCEI se mantiene bajo el umbral de disposición a paga, el incremento en costos sigue siendo importante para el sistema de salud y debería evaluarse la equidad en la asignación de los recursos alrededor de esta intervención. Los análisis de sensibilidad muestran que el precio de los NACO es la principal variable que introduce variabilidad en el modelo y estimamos que la disminución de los mismos sería la mejor forma de optimizar la RCEI. Por otra parte, al explorar diversas tasas de descuento y el horizonte temporal de tratamiento, la importante variabilidad nos hace prever que cambios futuros en las variables aún pueden modificar de manera significativa el modelo.

El modelo predice costo-utilidad solo si los pacientes son tratados por al menos 19 años, lo cual consideramos se debe

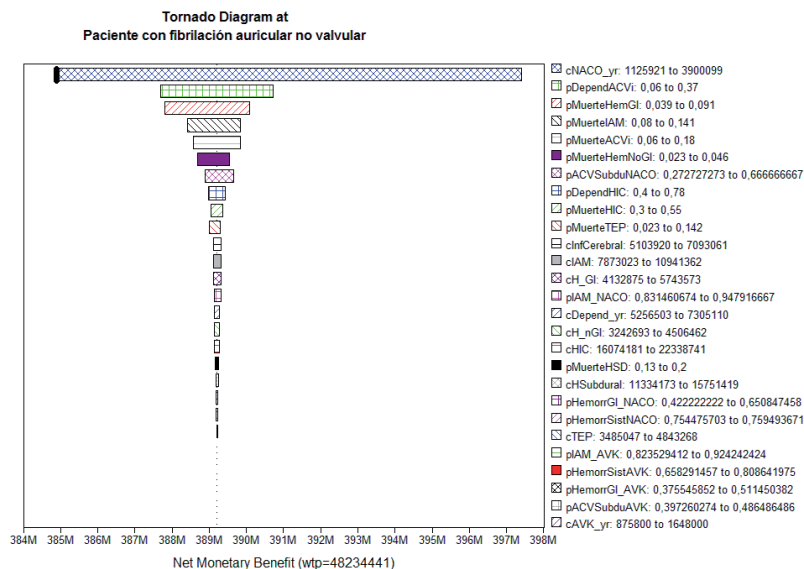


Figura 2. Diagrama de Tornado.

Tabla 2. Suplementaria: Variables diagram de Tornado.

Variable	Low EV	High EV	Low Input	High Input	Risk Pct	Cum Pct
cNACO_yr	385M	397M	1125921	3900099	88,73389	88,73389
pDependACVi	388M	391M	0,06	0,37	5,14952335	93,8834134
pMuerteHemGI	388M	390M	0,039	0,091	2,95148415	96,8348975
pMuerteIAM	388M	390M	0,08	0,141	1,14673096	97,9816285
pMuerteACVi	389M	390M	0,06	0,18	0,92779946	98,909428
pMuerteHemNoGI	389M	390M	0,023	0,046	0,39806645	99,3074944
pACVSubduNACO	389M	390M	0,27272727	0,66666667	0,33532881	99,6428232
pDependHIC	389M	389M	0,4	0,78	0,12004362	99,7628668
pMuerteHIC	389M	389M	0,3	0,55	0,05469763	99,8175645
pMuerteTEP	389M	389M	0,023	0,142	0,04624363	99,8638081
cInfCerebral	389M	389M	5103920	7093061	0,02470725	99,8885153
cIAM	389M	389M	7873023	10941362	0,02464312	99,9131585
cH_GI	389M	389M	4132875	5743573	0,02408289	99,9372414
pIAM_NACO	389M	389M	0,83146067	0,94791667	0,0204833	99,9577246
cDepend_yr	389M	389M	5256503	7305110	0,01045829	99,9681829
cH_nGI	389M	389M	3242693	4506462	0,01020828	99,9783912
cHIC	389M	389M	16074181	22338741	0,00890519	99,9872964
pMuerteHSD	389M	389M	0,13	0,2	0,00707985	99,9943763
cHSubdural	389M	389M	11334173	15751419	0,00264933	99,9970256
pHemorrGI_NACO	389M	389M	0,42222222	0,65084746	0,00216032	99,9991859
pHemorrSistNACO	389M	389M	0,7544757	0,75949367	0,00076294	99,9999488
cTEP	389M	389M	3485047	4843268	5,1157E-05	100
pIAM_AVK	389M	389M	0,82352941	0,92424242	0	100
pHemorrSistAVK	389M	389M	0,65829146	0,80864198	0	100
pHemorrGI_AVK	389M	389M	0,37554585	0,51145038	0	100
pACVSubduAVK	389M	389M	0,39726027	0,48648649	0	100
cAVK_yr	389M	389M	875800	1648000	0	100

Tabla 3. suplementaria. Disposición a pagar Probabilístico 10000 simulaciones.

Componente	Cuadrante	Incr. Eff.	Incr. Cost	ICER	# Puntos	Porcentaje
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	4638	4,64%
C2	I	IE>0	IC>0	<48234441,75	60317	60,32%
C3	III	IE<0	IC<0	>48234441,75	15	0,01%
C4	I	IE>0	IC>0	>48234441,75	34353	34,35%
C5	III	IE<0	IC<0	<48234441,75	18	0,02%
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	659	0,66%
Bajo Disposición a pagar	64,98%					

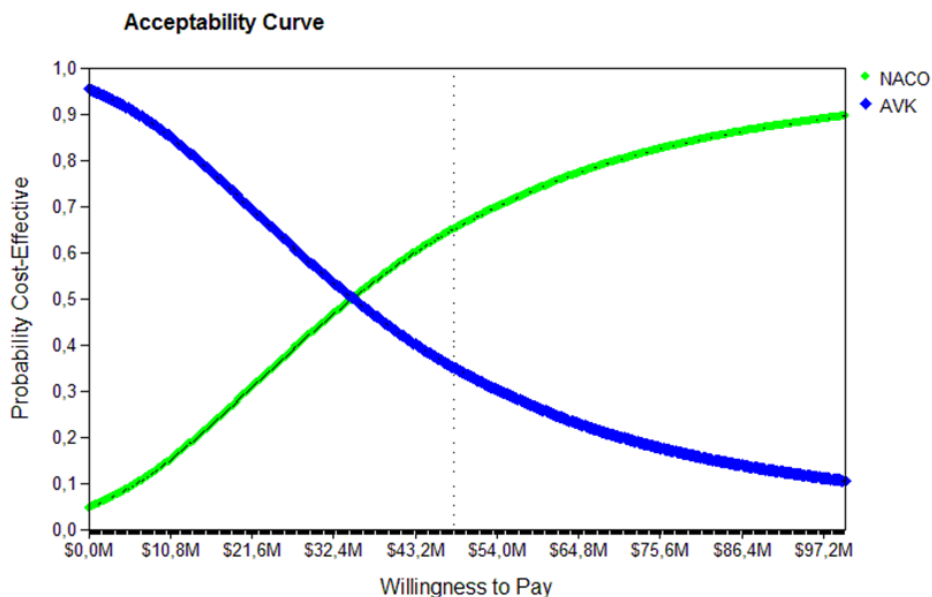


Figura 3. Curva de aceptabilidad.

a la mayor sobrevida predicha en los pacientes con NACO y la cual se hace evidente en los ciclos tardíos del modelo; esto puede sugerir que la implementación de los NACO para FA parece ser una intervención con costo utilidad que debería darse preferentemente a pacientes más jóvenes con la patología. Finalmente, las simulaciones muestran que, pese a que en más del 64 % de los casos la intervención es costo útil, aún hay una probabilidad grande que los cambios en las variables hagan la intervención poco atractiva. Esto nos lleva a plantear que la implementación de esta intervención debería realizarse en un entorno regulado.

Entre las debilidades del presente estudio se cuentan que el modelo se hizo en gran medida con datos e información que no corresponden al contexto colombiano. Esto se debe a la escasa información local que tenemos y nos lleva a tener que asumir e imputar de otras fuentes externas que pueden no reflejar nuestra realidad. Sería importante que se desarrollaran cohortes de seguimiento en nuestro medio, que permitieran tener un modelo más preciso; algunas ya están en curso, no disponemos de información publicada al respecto. Por otra parte, se asume que el riesgo de ACV, IAM o hemorragia es constante, pero esta es un supuesto difícil de sostener ya que se sabe que el riesgo de estos desenlaces varía con el tiempo. Finalmente, los costos se calcularon de los tarifarios SOAT que tienen la ventaja de ser más actuales, pero en Colombia aún está extendido el uso del tarifario ISS 2001 que esta desactualizado 15 años, en el cual hay procedimientos que han caído en desuso y

otros recientes no están codificados. Esto en general refleja que los costos de los procedimientos no son uniformes para nuestro país y es un punto que agrega más incertidumbre al modelo.

Por otro lado, entre las fortalezas encontramos que la intervención es costo útil en el presente modelo y en una proporción importante la incertidumbre del modelo depende de pocos factores que pueden priorizarse para intervención. Además, pese a que aún el modelo tiene gran variación en los análisis de sensibilidad, estos en general mostraron que en los escenarios más probables la intervención con NACO permanece bajo el umbral a pagar, lo cual sugiere que en condiciones usuales son una alternativa viable para el sistema de salud, comparados con el tratamiento convencional con AVK.

## CONCLUSIÓN

Encontramos que los NACO son una alternativa costo útil a los AVK para pacientes con FA, tomando en cuenta los supuestos que hemos realizado en el presente modelo.

## Agradecimientos

El presente trabajo surgió como un proyecto académico para la materia de Farmacoconomía y queremos agradecer al docente Jorge Augusto Díaz por el apoyo en el mismo.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

Juan-Camilo Vargas-González se encuentra vinculado al proyecto RESPECT – ESUS como subinvestigador en

el sitio Marly, Bogotá. Además, ha participado en reuniones del proyecto ANGELS de *Boehringer Ingelheim* en el último año. Maryam Natali Colina Murillo y Jonathan Alexis Fajardo Torres no tienen conflictos e interés que declarar.

## REFERENCIAS

1. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013; 15;112(8):1142–7.
2. Rosselli D, Rodríguez AJ, García AA, Rueda JD. Prevalencia de fibrilación auricular en un hospital universitario colombiano. *Rev Colomb Cardiol*. 2013;20(6):383–5.
3. Reiffel JA. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med*. 2014;127(4):e15-16.
4. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation The Framingham Study. *Stroke*. 1996;10;27(10):1760–4.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–67.
6. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):509–11.
7. Jia B, Lynn HS, Rong F, Zhang W. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64(4):368–74.
8. Instituto de Evaluación, Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
9. Triana JJ, Castañeda C, Parada L, Otálora-Esteban M, Rosselli D. Costo-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):82–6.
10. Korenstra J, Wijtvliet EPJ, Veeger NJGM, Geluk CA, Bartels GL, Pasma JL, et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in “real-world” patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;3:euv397.
11. Superintendencia Financiera de Colombia. Resolución Número 0110 de 2014. Por la cual se adoptan las Tablas de Mortalidad para la población del Servicio Social Complementario de Beneficios Económicos Periódicos - BEPS [Internet]. 2014. Available from: <https://www.superfinanciera.gov.co/jsp/loader.jsf?lServicio=Buscador&lTipo=busqueda&lFuncion=BuscadorArchivos&idRecurso=1005948>
12. Ministerio de Salud y Protección Social - COLCIENCIAS. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del episodio agudo del Ataque Cerebrovascular Isquémico en población mayor de 18 años. 2015. (Guía 54 - 2015).
13. Samsa GP, Reutter RA, Parmigiani G, Ancukiewicz M, Abrahamse P, Lipscomb J, et al. Performing cost-effectiveness analysis by integrating randomized trial data with a comprehensive decision model: application to treatment of acute ischemic stroke. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(3):259–71.
14. Earnshaw SR, Joshi AV, Wilson MR, Rosand J. Cost-effectiveness of recombinant activated factor VII in the treatment of intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2006;37(11):2751–8.
15. Hauser JR, Wernerfelt B. An Evaluation Cost Model of Consideration Sets. *J Consum Res*. 1990;16(4):393–408.
16. Briggs DAH. Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics*. 2012;17(5):479–500.
17. Kim AS, Nguyen-Huynh M, Johnston SC. A cost-utility analysis of mechanical thrombectomy as an adjunct to intravenous tissue-type plasminogen activator for acute large-vessel ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2011;42(7):2013–8.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 17;361(12):1139–51.
19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 15;365(11):981–92.