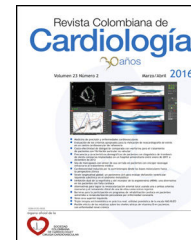




SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

# Patrones de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales y sus costos económicos en Colombia



Jorge E. Machado-Alba<sup>a,\*</sup>, Santiago García-Betancur<sup>a</sup>, Federico Villegas-Cardona<sup>b</sup>  
y Diego Alejandro Medina-Morales<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira–Audifarma, S.A., Pereira, Colombia

<sup>b</sup> Asociación Colombiana Médica Estudiantil (ACOME)

Recibido el 11 de mayo de 2015; aceptado el 23 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 9 de octubre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes;  
Dabigatrán;  
Rivaroxabán;  
Apixabán;  
Farmacoepidemiología;  
Atención primaria;  
Colombia

### Resumen

**Introducción:** Durante décadas los antagonistas de la vitamina K fueron los medicamentos disponibles para el manejo del paciente que requería anticoagulación. Los llamados nuevos anticoagulantes orales, con aparente mejor perfil de seguridad han sido recientemente aprobados para algunas indicaciones, sin embargo, en Colombia es escasa la información acerca del patrón de uso de estos medicamentos.

**Objetivo:** Determinar los patrones de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales y variables asociadas a su uso en una población de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia durante el año 2014.

**Métodos:** Un estudio observacional de corte transversal. Se seleccionaron pacientes con dispensación del dabigatran, del rivaroxaban y del apixaban durante el trimestre febrero-abril de 2014, de una base de datos de 6,5 millones de afiliados al SGSSS. Se midieron variables socio-demográficas, farmacológicas, de comedicación (comorbilidades) y económicas. Se utilizaron pruebas t de Student, Chi cuadrado y modelos de regresión logística.

**Resultados:** Un total de 1.310 pacientes consumieron nuevos anticoagulantes orales, con predominio masculino (57,2%), en monoterapia (88,0%) y la asociación con antiagregantes se presentó en el 10,5%. El agente más prescrito fue el rivaroxaban (52,9%). El costo por 1.000 habitantes/día del dabigatran COP \$ 334,6, del rivaroxaban COP \$ 930,7 y del apixaban COP \$ 32,6. El 49,1% de pacientes tenía diagnóstico de fibrilación auricular.

**Conclusiones:** El rivaroxaban fue el medicamento con mayor costo. A partir de estos patrones se puede determinar que los nuevos anticoagulantes orales se están empleando principalmente

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [machado@utp.edu.co](mailto:machado@utp.edu.co) (J.E. Machado-Alba).

**KEYWORDS**

Blood-thinning drugs;  
Dabigatran;  
Rivaroxaban;  
Apixaban;  
Pharmacoepidemiology;  
Primary care;  
Colombia

en monoterapia. Se requieren nuevos estudios que evalúen la efectividad y la seguridad en la población colombiana.

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/s/by-nc-nd/4.0/>).

## Prescription patterns of new oral blood thinning drugs and their economic impact in Colombia

**Abstract**

**Introduction:** For decades, vitamin K antagonists were the drugs available for management of patients requiring anticoagulation therapy. The so-called new oral blood thinners, with an apparently better safety profile, have been approved for some cases; however, Colombia still lacks the information on prescription patterns for these drugs.

**Objective:** To determine prescription patterns of new oral blood-thinning drugs and the variables associated to their intake in a group of patients affiliated to the Colombian General Health and Social Security System (SGSSS) during 2014.

**Methods:** Cross-sectional observational study. Patients taking dabigatran, rivaroxaban and apixaban during the February-April 2014 quarter were selected from the database of 6.5 SGSSS affiliated members. Sociodemographic, pharmacological, co-medication (comorbidities) and economic variables were assessed. Student's t test, chi-square test and logistic regression models were used.

**Results:** A total of 1,310 patients were administered new oral blood thinners, with a male predominance (57.2%), in single-drug therapy (88%), and an association with antiplatelet drugs was present in 10.5% of the cases. The most commonly prescribed medication was rivaroxaban (52.9%). The cost per 1,000 people/day of dabigatran COL \$ 334.6, of rivaroxaban COL \$ 930.7 and apixaban COL \$ 32.6. 49.1% of the patients had a diagnosis of atrial fibrillation.

**Conclusions:** Rivaroxaban was the medication with the greater cost. Based on these patterns it can be determined that the new oral blood-thinning drugs are being used mainly as a single-drug therapy. More studies assessing the efficacy and safety profile in Colombian population need to be conducted.

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

Durante muchas décadas, los antagonistas de la vitamina K fueron los únicos medicamentos disponibles para el uso en prevención primaria y secundaria de eventos tromboembólicos venosos y arteriales, mostrando ser altamente efectivos en muchos escenarios clínicos que requieren anticoagulación por 3 o más meses, como la fibrilación auricular (FA), la tromboembolia venosa (TEV), en pacientes de alto riesgo con infarto de miocardio y aquellos con enfermedad valvular o prótesis valvular cardiaca<sup>1,2</sup>. La warfarina ha sido el anticoagulante más importante en pacientes con riesgo alto y moderado para eventos cerebrovasculares (ECV), demostrando reducir la tasa de eventos isquémicos cerebrales en pacientes con la FA hasta en un 68% cuando se mantiene un *International Normalized Ratio* (INR) entre 2 y 3<sup>3</sup>. No obstante, su uso es limitado debido a la necesidad de monitoreo frecuente, al ajuste de dosis y el riesgo potencial de interacciones con otros medicamentos, lo cual ha dado lugar a que solo la mitad de los pacientes que se beneficiarían de ésta, la reciban<sup>4</sup>. Ante las desventajas teóricas de la warfarina, se desarrollaron nuevos medicamentos anticoagulantes con un aparente mejor perfil de seguridad<sup>4-8</sup>.

Recientemente la *US Food and Drug Administration* (FDA), aprobó el uso de inhibidores directos de la trombina (el dabigatran) y del factor Xa (el rivaroxaban y el apixaban), para la prevención del ECV y el embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular, demostrando una disminución en la mortalidad y en el número de eventos isquémicos tanto cerebrales como sistémicos, con un aumento no significativo de sangrados mayores<sup>9,10</sup>.

Adicionalmente, también han sido aprobados para el tratamiento y la profilaxis de la tromboembolia venosa y han demostrado un buen balance entre eficacia y seguridad en pacientes con cirugía ortopédica, principalmente tras cirugías de reemplazo de la cadera o de la rodilla<sup>1-13</sup>. A pesar de su reciente inclusión y disponibilidad para los pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), en el país aún es poca la información disponible acerca de su uso. El presente estudio buscó determinar cuál es el patrón de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes colombianos y su costo para el sistema de salud, pretendiendo además identificar aquellos pacientes con interacciones medicamentosas potencialmente riesgosas con el fin de ofrecer medidas para la reevaluación y ajuste de la conducta terapéutica.

## Métodos

### Selección y descripción de los participantes

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, entre el 1° de febrero y el 30 de abril de 2014 sobre la utilización de nuevos anticoagulantes orales en una población aproximada de 6,5 millones de personas afiliadas al régimen contributivo del SGSSS a través de cinco Entidades Promotoras de Salud (EPS), correspondiente aproximadamente al 30,0% de la población afiliada a este régimen y al 13,5% de la población colombiana. Se incluyeron en el estudio la totalidad de los pacientes con prescripción de nuevos anticoagulantes orales en monoterapia o en combinación con otros medicamentos durante tres meses consecutivos, residentes en alguna de las 30 ciudades más importantes del país, entre ellas: Bogotá, Barranquilla, Cali y Pereira.

El criterio de prescripción durante 3 meses consecutivos, se estableció para garantizar adherencia al tratamiento de manera más o menos estable, reflejando tolerabilidad a la medicación; mientras que se excluyeron a las personas que incumplieron las citas médicas al final del período de observación, ya que se consideró que estos individuos introducían sesgos en un estudio dirigido a describir patrones de empleo de medicamentos utilizados de manera crónica y continua.

A partir de la información sobre los consumos de medicamentos del operador logístico Audifarma, S.A, empresa que dispensa fármacos a la población objetivo, se diseñó una base de datos y se analizaron las siguientes variables:

- Sociodemográficas: sexo, edad, ciudad de residencia.
- Número de pacientes que reciben el dabigatran, el rivaroxaban y el apixaban, con sus dosis y se utilizó como unidad técnica de medida la dosis diaria definida y la dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día.
- Comedicación: 1) Antihipertensivos y diuréticos. 2) Insulinas y antidiabéticos. 3) Nitratos. 4) Analgésicos. 5) Antiarrítmicos. 6) Inotrópicos. 7) Antiulcerosos. 8) Hipolipemiantes. 9) Antidepresivos. 10) Otros antiagregantes. 11) Hormona tiroidea y antitiroideos.

Se identificaron los diagnósticos principales asociados a cada prescripción. Pero además, se utilizó la comedición como un indicador sustituto de enfermedad crónica asociada, así: antihipertensivos y diuréticos/hipertensión arterial, antidiabéticos/diabetes mellitus, nitratos/enfermedad coronaria, analgésicos/dolor, amiodarona o propafenona/arritmias, digitálicos/insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular, antiulcerosos/enfermedad ácido péptica, hipolipemiantes/dislipidemia, antidepresivos/depresión, hormona tiroidea/hipotiroidismo.

Por último, se revisaron las combinaciones de medicamentos que pudieran ocasionar interacciones potencialmente riesgosas con el propósito de hacer recomendaciones al ente responsable de la atención del paciente, para la corrección del posible riesgo asociado.

### Información técnica

Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics, versión 22.0 (IBM, EE.UU.) para

Windows. Se emplearon las pruebas t de Student o ANOVA para la comparación de variables cuantitativas y la de ji al cuadrado para las categóricas. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria usando como variables dependientes la terapia única con nuevos anticoagulantes vs. terapia combinada y la comedición (sí/no), y como covariables las que se asociaron significativamente con las variables dependientes en los análisis bivariados. Se determinó como nivel de significación estadística una  $p < 0,05$ .

### Consideraciones bioéticas

El trabajo contó con el aval del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira y se clasificó en la categoría de investigación sin riesgo según la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, respetando los principios de confidencialidad según la Declaración de Helsinki.

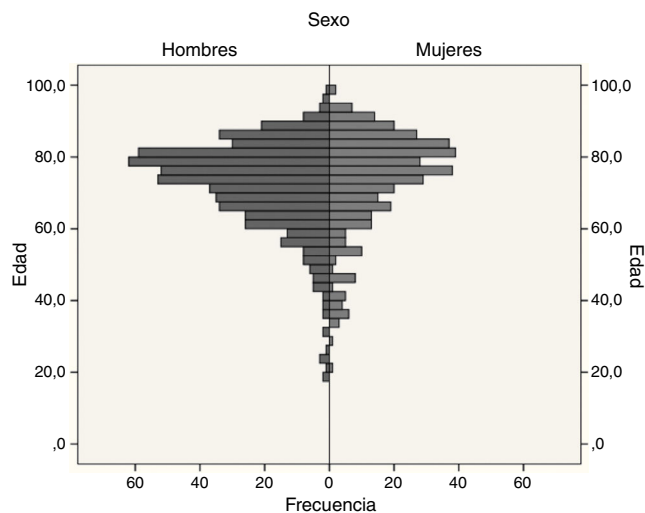
### Resultados

Se encontró un total de 1.310 pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales por un período mínimo de tres meses, 561 (42,8%) eran mujeres y 749 (57,2%) hombres, la edad media fue de  $72,7 \pm 13,1$  años (rango: 18-98 años). En la [fig. 1](#) se muestra la distribución por la edad y el sexo de este grupo de pacientes.

El agente más prescrito fue el rivaroxaban (52,9% de los pacientes), seguido por el dabigatran y el apixaban. Los patrones de prescripción de los tres nuevos anticoagulantes orales utilizados son resumidos en la [tabla 1](#). Mientras que los diagnósticos más comúnmente identificados se hallan en la [tabla 2](#).

### Monoterapia vs. asociaciones

Del total de pacientes del estudio, a 1.153 (88,0%) se les prescribió un nuevo anticoagulante oral como monoterapia,



**Figura 1** Distribución por edad y sexo de 1310 pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes en Colombia, 2014. Fuente: autores

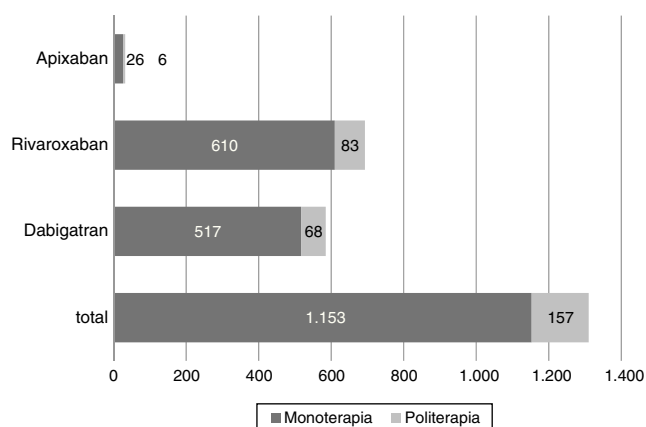
**Tabla 1** Patrones de prescripción de nuevos anticoagulantes en Colombia, 2014

Medicamento	Frecuencia de prescripción		Dosis prescrita (mg/día)		Relación sexo (M:F)	Edad Media $\pm$ DE
	(n = 1310)	(%)	Media	Moda		
Rivaroxaban 20 mg	405	30,9	18,8	20	1,7:1	73,1 $\pm$ 19,9
Dabigatran 110 mg	390	29,8	214,1	220	1:1	80,6 $\pm$ 15,5
Rivaroxaban 15 mg	238	18,2	14,4	15	1,5:1	81,4 $\pm$ 16,6
Dabigatran 150 mg	180	13,7	295	300	1,8:1	71,8 $\pm$ 16,4
Rivaroxaban 10 mg	52	4,0	14,4	10	1,1:1	82,3 $\pm$ 17,3
Apixaban 5 mg	16	1,2	10,6	10	1:1	66,3 $\pm$ 13,4
Apixaban 2,5 mg	15	1,1	5	5	0,4:1	81,4 $\pm$ 6,4
Dabigatran 75 mg	14	1,1	144,6	150	0,4:1	78,4 $\pm$ 17,3

**Tabla 2** Principales diagnósticos identificados en pacientes que reciben nuevos anticoagulantes orales en Colombia, 2014

Diagnóstico	Frecuencia	(%)
Fibrilación y aleteo auricular	370	49,1
Enfermedad cardiaca isquémica/hipertensiva	152	20,2
Trastornos tromboembólicos	90	12,0
Otro trastornos del ritmo	54	7,2
Enfermedad o secuelas de evento cerebrovascular	38	5,0
Enfermedad valvular o válvula protésica	12	1,6

en tanto que 138 pacientes (10,5%) recibieron la asociación de un nuevo anticoagulante más terapia antiagregante, encontrando que 12 de estos pacientes tenían formulación con antiagregación dual y de estos, uno recibía además otro anticoagulante (la enoxaparina). Finalmente, 21 (1,6%) sujetos tenían prescripción con dos anticoagulantes (un nuevo anticoagulante más una heparina). En la [fig. 2](#) se muestra la relación monoterapia/politerapia para los tres anticoagulantes evaluados; destacando que para todos fue más probable emplearlos como monoterapia que en asociación. Las combinaciones más frecuentemente utilizadas fueron:

**Figura 2** Frecuencia de prescripción de nuevos anticoagulantes en monoterapia o politerapia; Colombia, 2014. Fuente: autores

el rivaroxaban más ácido acetil salicílico en 68 casos (43,3% de los pacientes), el dabigatran más ácido acetil salicílico con 51 casos (32,5%) y el rivaroxaban más la enoxaparina en 11 sujetos (7%).

El análisis multivariado mostró que las variables que se asociaron con un mayor riesgo de recibir terapia combinada anticoagulante fueron la comedición con los analgésicos, las tiazidas o las estatinas ([tabla 3](#)). No hubo asociaciones con la edad, el sexo o la ciudad donde fuere atendido el paciente.

### Comedición

Entre los pacientes incluidos en este estudio, 1.018 (77,7%) recibían concomitantemente uno o varios medicamentos para otras enfermedades, los cuales pueden presentar posibles interacciones con algunos de los nuevos anticoagulantes. Entre las comediciones más frecuentes se encontró el uso de: antiarrítmicos (746 pacientes, 56,9%), antihipertensivos (732 pacientes, 55,9%), hipolipemiantes (627 pacientes, 47,9%), antiulcerosos (515 pacientes, 39,3%), analgésicos (297 pacientes, 32,7%), antidiabéticos (197 pacientes, 15,0%) y psicofármacos (178 pacientes, 13,6%). Se halló un total de 100 pacientes (7,6%) distribuidos uniformemente en todas la ciudades, que recibían conjuntamente antiarrítmicos, antihipertensivos, hipolipemiantes y antidiabéticos, constituyéndose así un grupo poblacional de alto riesgo cardiovascular.

Al analizar mediante regresión logística binaria la relación con el empleo de comedición para alguna comorbilidad se encontró que las covariables ser tratados en las ciudades de Pereira y Cartagena tuvieron una asociación estadísticamente significativamente con un mayor riesgo de recibirla, mientras que ser menor de 65 años y ser tratado en las ciudades de Cali y Armenia disminuyen este riesgo ([tabla 4](#)).

### Comparación entre ciudades

Se compararon las variables demográficas y algunos indicadores de prescripción entre las 30 ciudades colombianas incluidas en este estudio, no obstante, por razones relacionadas con el bajo número de pacientes en algunas de ellas, en la [tabla 5](#) solo se incluyeron las ocho principales, donde reside el 79,4% de los pacientes y se hizo el mismo análisis

**Tabla 3** Análisis multivariado de las variables asociadas al tratamiento con nuevos anticoagulantes combinados con otros anticoagulantes o antiagregantes en Colombia, 2014

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR	IC 95%	
							Inferior	Superior
Inhibidores enzima convertidora angiotensina	0,23	0,31	0,53	1	0,466	1,25	0,681	2,310
Antagonistas Receptor Angiotensina II	0,11	0,24	0,22	1	0,637	1,12	0,697	1,804
Calcioantagonistas	-0,03	0,23	0,01	1	0,910	0,97	0,619	1,532
B-Bloqueantes	0,43	0,25	3,07	1	0,080	1,54	0,951	2,484
<b>Analgésicos</b>	<b>2,51</b>	<b>0,25</b>	<b>99,30</b>	<b>1</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>12,26</b>	<b>7,487</b>	<b>20,066</b>
<b>Tiazidas</b>	<b>0,58</b>	<b>0,26</b>	<b>4,99</b>	<b>1</b>	<b>0,026</b>	<b>1,79</b>	<b>1,074</b>	<b>2,974</b>
Antiarrítmicos	0,48	0,27	3,16	1	0,075	1,61	0,953	2,718
Antiulcerosos anti H2	0,35	0,36	0,92	1	0,338	1,42	0,695	2,892
<b>Estatinas</b>	<b>0,67</b>	<b>0,23</b>	<b>8,77</b>	<b>1</b>	<b>0,003</b>	<b>1,95</b>	<b>1,254</b>	<b>3,043</b>
Ezetimibe	1,14	0,75	2,30	1	0,130	3,13	0,715	13,736
Inhibidores selectivos recaptación serotonina	0,27	0,33	0,69	1	0,407	1,31	0,690	2,492
Recibe alguna comedición	-0,25	0,62	0,16	1	0,690	0,78	0,232	2,635
Edad < 65 años	-0,29	0,31	0,84	1	0,360	0,75	0,408	1,385
<i>Ciudad donde es tratado</i>								
Cali	-0,57	0,32	3,14	1	0,077	0,56	0,300	1,063
Pereira	0,06	0,26	0,06	1	0,809	1,06	0,641	1,767
Manizales	-19,74	4929,75	0,00	1	0,997	0,00	0,000	
Constante	-4,00	0,52	59,95	1	0,000	0,02		

Sig: nivel de significación. OR: *odds ratio*. IC 95%: intervalo de confianza de 95%.

Las cifras en negrita corresponden a las cifras que resultaron estadísticamente significativas.

para la sumatoria global. Se observan algunas diferencias entre las ciudades respecto al porcentaje de mujeres que reciben los nuevos anticoagulantes orales, encontrándose una mayor proporción de ellas en las ciudades de Bogotá, Cali, Palmira y menor en las ciudades restantes.

### Análisis económico

El consumo de los nuevos anticoagulantes se presenta en forma de porcentaje de dosis diaria definida (DDD), para que puedan ser útiles en posteriores comparaciones. Las dosis a que están siendo empleados cada uno de los medicamentos evaluados puede verse en la [tabla 1](#). Se encontró

que, la media de consumo es de 0,16 DDD del dabigatran, 0,31 DDD del rivaroxaban y 0,01 DDD del apixaban por 1.000 habitantes/día.

El coste total de la dispensación de los nuevos anticoagulantes a la población afiliada objeto de estudio por mes fue de COP \$ 148.263.960 pesos (US \$ 74.243; € 53.914) y por año COP \$ 1.779.167.520 (US \$ 890.920; € 646.970). El costo del dabigatran por año se estimó en \$ 458.686.800 (US \$ 229.688; € 166.795), mientras del rivaroxaban en COP \$ 1.275.840.720 (US \$ 638.879; € 463.942) y del apixaban en COP \$ 44.640.000 (US \$ 22.354; € 16.233). El costo por 1.000 habitantes y día para el dabigatran COP \$ 334,6 (US \$ 0,16; 0,12 €); para el rivaroxaban COP \$ 930,7 (US \$ 0,46; 0,34 €) y para el apixaban COP \$ 32,6 (US \$ 0,016; 0,01 €).

**Tabla 4** Análisis multivariado de las variables asociadas al tratamiento con nuevos anticoagulantes y comedición en Colombia, 2014

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR	IC 95%	
							Inferior	Superior
<i>Edad &lt; 65 años</i>	-0,56	0,18	9,44	1	<b>0,002</b>	0,569	0,397	0,815
<i>Ciudad donde es tratado</i>								
Bogotá	0,29	0,20	2,17	1	0,141	1,333	0,909	1,953
Cali	-1,15	0,17	43,24	1	<b>&lt;0,001</b>	0,317	0,225	0,447
Pereira	2,05	0,47	18,88	1	<b>&lt;0,001</b>	7,746	3,077	19,501
Barranquilla	0,70	0,40	3,12	1	0,077	2,020	0,926	4,403
Cartagena	1,86	0,73	6,46	1	<b>0,011</b>	6,449	1,532	27,155
Armenia	-0,96	0,31	9,41	1	<b>0,002</b>	0,382	0,207	0,707
Constante	1,43	0,13	126,27	1	0,000	4,196		

Sig: nivel de significación. OR: *odds ratio*. IC 95%: intervalo de confianza de 95%.

Las cifras en negrita corresponden a las cifras que resultaron estadísticamente significativas.

**Tabla 5** Comparación de algunas variables demográficas e indicadores de prescripción de nuevos anticoagulantes y relación entre la dosis media administrada y la dosis diaria definida entre ocho ciudades colombianas, 2014

Variables	Bogotá n = 313	Cali n = 266	Pereira n = 157	Palmira n = 84	Barranquilla n = 67	Manizales n = 54	Armenia n = 51	Cartagena n = 49	Global n = 1310
<i>Edad promedio</i>	73,1	75,6	74,5	76,3	71,0	67,3	74,9	68,7	72,7
<i>Mujeres (%)</i>	55,9	52,2	38,2	54,7	25,3	24,0	23,5	20,4	42,8
<i>Monoterapia (%)</i>	88,1	94,3	80,9	88,0	83,5	100,0	86,2	85,7	88,0
<i>Comedicación (%)</i>									
Cardiovascular	74,1	50,0	84,7	70,2	85,0	75,9	58,8	89,7	69,9
Diabetes Mellitus	14,3	10,9	22,2	19,0	11,9	11,1	15,6	18,3	15,0
Dislipidemia	54,3	28,9	66,2	46,4	44,7	59,2	39,2	65,3	47,9
<i>Tasa de prescripción (%)</i>									
Apixaban 2,5 mg	6,0	46,6	6,0	26,6	0	0	6,0	0	1,1
Apixaban 5 mg	37,5	37,5	0	0	12,5	0	0	0	1,2
Dabigatran 75 mg	57,1	7,1	0	7,1	0	0	0	7,1	1,1
Dabigatran 110 mg	35,6	17,7	8,4	8,2	2,3	2,1	2,1	4,1	29,8
Dabigatran 150 mg	21,7	31,1	7,2	2,8	3,9	2,8	4,4	5,0	13,7
Rivaroxaban 10 mg	25,0	7,7	34,6	3,8	5,8		7,7	1,9	4,0
Rivaroxaban 15 mg	17,6	16,4	18,1	2,9	6,3	9,7	5,9	2,5	18,2
Rivaroxaban 20 mg	16,0	20,7	12,1	8,1	7,6	4,4	3,4	4,0	30,9
<i>Relación entre la dosis media y la DDD</i>									
Apixaban 2,5 mg	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Apixaban 5 mg	2,00	2,30	0	0	2,00	0	0	0	2,10
Dabigatran 75 mg	0,63	0,68	0	0,68	0	0	0	0,68	0,67
Dabigatran 110 mg	0,98	1,00	0,98	0,95	1,00	0,94	0,93	1,00	0,97
Dabigatran 150 mg	1,34	1,36	1,36	1,22	1,36	1,10	1,36	1,28	1,30
Rivaroxaban 10 mg	1,58	1,50	1,38	2,00	1,00		1,25	2,00	1,53
Rivaroxaban 15 mg	1,50	1,40	1,43	1,40	1,40	1,46	1,40	1,50	1,44
Rivaroxaban 20 mg	1,86	1,86	1,86	1,92	1,86	1,86	2,00	1,86	1,88

DDD: Dabigatran: 220 mg. Rivaroxaban: 10 mg. Apixaban: 5 mg

## Discusión

El presente estudio determinó el patrón de prescripción y los costos de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes afiliados al SGSSS de Colombia, encontrando que estos son más frecuentemente formulados en monoterapia y que el de mayor prescripción es el rivaroxaban, siendo a su vez el más costoso de dichos medicamentos. Este estudio brinda información válida a los administradores del sistema de salud para establecer medidas efectivas en la atención de los pacientes que requieren anticoagulación.

La relación por sexo mostró un ligero predominio masculino, similar a lo registrado en grandes estudios que han evaluado el uso de nuevos anticoagulantes orales en pacientes con FA<sup>14-17</sup> y que puede guardar relación con un riesgo ligeramente mayor de desarrollar dicha condición en hombres que en mujeres<sup>18,19</sup>, pero que no ha sido establecido para el TEV. En este estudio la edad media fue de 72,7 años, dato que puede asociarse a que tanto la fibrilación auricular, principal indicación de la terapia anticoagulante, como el TEV son condiciones que aumentan su frecuencia con la edad<sup>19-21</sup>.

Diferentes estudios realizados en pacientes con TEV y FA han comparado el rivaroxaban, el dabigatran o el apixaban con la warfarina, mostrando que los nuevos anticoagulantes orales no son inferiores a la warfarina en términos de

prevención de ECV, embolismo sistémico o en el tratamiento del TEV, y en algunos casos pueden tener menores tasas de sangrado intracraneal<sup>15-17,22</sup>, aunque ha surgido una preocupación debido a reportes recientes de aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal<sup>23-25</sup>. Datos de dos diferentes estudios sugieren que el apixaban puede ser el más seguro de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de TEV, sin embargo, son necesarios más estudios que evalúen la seguridad de estos medicamentos<sup>26,27</sup>. En nuestro estudio, el agente más prescrito fue el rivaroxaban (52,9%), seguido del dabigatran (44,7%) y el apixaban (2,4%).

Al realizar el análisis de costos se evidencia que el consumo del rivaroxaban por paciente por año tiene un costo de COP \$ 1.841.040 para el SGSSS, mientras los datos arrojados por el National Health System (NHS) en el año 2012 mostraron un costo estimado por paciente por año de COP \$ 267.904 del tratamiento con la warfarina, incluidos los exámenes de monitoreo<sup>28</sup>.

Del total de pacientes del estudio, el 12,1% presentaron asociación de un nuevo anticoagulante y algún antiagregante u otro anticoagulante. En el caso de la terapia combinada con dos anticoagulantes, encontrada en 21 de estos pacientes, es posible que se deba a la transición entre un tipo de medicamento y otro durante el período de observación y no a una doble terapia contemporánea. Por otro lado, la terapia combinada con antiagregantes en 138 pacientes, es

aconsejada cuando el riesgo tromboembólico es elevado y el de sangrado es bajo<sup>25,29</sup>. Una revisión sistemática reciente demostró que aunque la combinación de ácido acetil salicílico más clopidogrel es más efectivo que la primera en monoterapia para prevención de *ictus* en pacientes con ECV o ataque isquémico transitorio previo, también acarrear un mayor riesgo de sangrado (RR: 1,75; IC: 95%: 1,48-2,05)<sup>30</sup>. En el mismo sentido, un metaanálisis y varios estudios han revelado que en comparación con la monoterapia con el clopidogrel, la terapia dual tiene un mayor riesgo de hemorragia intracraneal (RR: 1,46; IC: 95%: 1,17-1,82)<sup>31-33</sup>.

De acuerdo a las guías de manejo de la fibrilación auricular y algunos estudios conducidos para tratamiento del TEV, las dosis medias de los tres nuevos anticoagulantes mostradas en este estudio, se encuentran en el rango de dosis recomendadas, considerando que para el apixaban y el rivaroxaban las dosis empleadas en algunos de los estudios para tratamiento del TEV son superiores respecto a la recomendada para la FA<sup>19,26</sup>.

La evaluación a partir de la DDD, mostró que el dabigatran 110 mg y el apixaban 2,5 mg, fueron los únicos agentes para los que la dosis empleada es la misma establecida por la OMS para su indicación principal, mientras que las dosis suministradas de los otros nuevos anticoagulantes y otras presentaciones fueron superiores a las recomendadas, con una proporción de DDD calculada en un rango de 1,3-2,1. Por su parte, la DDD del dabigatran 75 mg, fue inferior a lo establecido (0,67). No se encontraron estudios que establecieran relaciones porcentuales de las DDD de los nuevos anticoagulantes orales por mil habitantes y día.

La hipertensión arterial es la comorbilidad más frecuente en esta cohorte de pacientes (55,9%) y es ampliamente reconocida como factor de riesgo para el desarrollo de trastornos del ritmo<sup>18,19,33-35</sup> y de eventos tromboembólicos en el paciente con la FA<sup>19,22,33,36-38</sup>.

La dislipidemia y la diabetes mellitus fueron condiciones frecuentes en este grupo de pacientes (47,9% y 15,0%, respectivamente)<sup>35,36</sup>. Dado que un importante número de pacientes padece simultáneamente las cuatro patologías mencionadas (FA, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia), suponen un grupo de muy alto riesgo cardiovascular, sobre el cual deben realizarse intervenciones de prevención que disminuyan la probabilidad de eventos coronarios, cerebrovasculares, falla cardíaca y otras complicaciones<sup>39</sup>. Por otra parte, es importante tener precaución con las posibles interacciones medicamentosas debido a que se ha demostrado un aumento en el riesgo de sangrado en pacientes que consumen el rivaroxaban o el dabigatran junto con inhibidores de la glicoproteína P como el verapamilo y la amiodarona<sup>40</sup>.

Las diferencias encontradas en cuanto a la frecuencia de prescripción de los diferentes anticoagulantes orales entre las diferentes ciudades colombianas incluidas en el estudio, evidencian un resultado frecuente en los estudios de farmacoepidemiología, explicado por la variabilidad en la atención médica, en especial en los hábitos de prescripción subyacentes a las diferentes maneras de ejercer la práctica clínica<sup>41</sup>. Estas variaciones, de importancia por sus implicaciones médicas, sociales y económicas, se relacionan con características de los pacientes (edad, sexo, comorbilidad) y con estilos de práctica profesional que también resultan

de factores personales y de la formación y capacitación que tuvieron los médicos<sup>41</sup>.

Algunas limitaciones en la interpretación de ciertos resultados son reconocidas, sin embargo, estas pueden solucionarse con el desarrollo de estudios afines a la utilización de nuevos anticoagulantes orales donde se evalué, entre otros, los intervalos de dosis empleados, la incidencia de reacciones adversas asociadas al medicamento, la adherencia y efectividad del tratamiento y la pertinencia de la medicación. Debido a que se trata de una población con características comunes de aseguramiento y atención, las conclusiones solo pueden ser extrapolables a poblaciones con condiciones similares.

## Conclusiones

A partir de los patrones de prescripción encontrados puede afirmarse que, la formulación de nuevos anticoagulantes orales se realiza principalmente en monoterapia. Dado que un importante porcentaje de pacientes presenta comedicación de un anticoagulante con un antiagregante, debe balancearse el beneficio brindado con esta terapia contra el riesgo de hemorragia, especialmente en adultos mayores.

El análisis de costos mostró que de los tres nuevos anticoagulantes orales evaluados en este estudio, el rivaroxaban corresponde al fármaco que más costos por año genera, de la misma manera representa el mayor costo por 1.000 habitantes y día, mientras que el uso de otros medicamentos, como la warfarina, generan menor carga económica.

Por otro lado, dado que la combinación de anticoagulantes y antiagregantes implican un mayor riesgo de sangrado, debe balancearse el riesgo-beneficio en cada caso particular y acoger las pautas de dosificación validadas en ensayos clínicos que permitan su adecuada utilización y disminución de costos para el SGSSS. Es necesario establecer acciones educativas dirigidas al personal médico buscando su actualización y aprendizaje permanente en terapéutica, así como promover el adecuado uso de medicamentos y sus asociaciones.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Fuentes de financiación

El trabajo recibió financiación de la Universidad Tecnológica de Pereira y de Audifarma S.A.

## Conflicto de intereses

Los autores expresan que no existe ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Viviana Andrea Orozco, Soffy Claritza López y Andrea Orozco por su participación en la elaboración de la base de datos.

## Bibliografía

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e44S–88S.
2. Wigle P, Hein B, Bloomfield HE, Tubb M, Doherty M. Updated guidelines on outpatient anticoagulation. *Am Fam Physician*. 2013;87(8):556–66.
3. Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2011;83:61–8.
4. Xu B, Whitbourn R. Novel anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation. *Heart Lung Circ*. 2012;21(8):463–7.
5. Potpara TS, Lip GY. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(2):115–29.
6. Kansal AR, Zheng Y, Pokora T, Sorensen SV. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(2):225–37.
7. Riva N, Donadini MP, Bozzato S, Ageno W. Novel oral anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Thromb Res*. 2013;131 Suppl 1:S67–70.
8. Little JW. New oral anticoagulants: will they replace warfarin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(5):575–80.
9. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1237–41.
10. O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. *Clin Ther*. 2012;34:894–901.
11. McManus R, Fitzmaurice D, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. *Am Fam Physician*. 2012;85(2):188–90.
12. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ*. 2012;344:e3675.
13. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al., American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e278S–325S.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al., AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17.
18. Marcus GM, Alonso A, Peralta CA, Lettre G, Vittinghoff E, Lubitz SA, et al., Candidate-Gene Association Resource (CARE) Study. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. *Circulation*. 2010;122(20):2009–15.
19. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al., ACC/AHA Task Force Members. 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;130(23):2071–104.
20. Rao MP, Pokorney SD, Granger CB. Atrial fibrillation: a review of recent studies with a focus on those from the duke clinical research institute. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:901586.
21. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al., Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–69, 3069–3069k.
22. Albert NM. Use of novel oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation: systematic review and clinical implications. *Heart Lung*. 2014;43(1):48–59.
23. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*. 2013;2013:640723.
24. Levy JH, Levi M. New oral anticoagulant-induced bleeding: clinical presentation and management. *Clin Lab Med*. 2014;34(3):575–86.
25. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145(1), 105–112.e15.
26. Agnelli G, Becattini C, Franco L. New oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;(2):151–61.
27. Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2014;133(6):1145–51.
28. Kerr M. Cost and benefits of Antithrombotic therapy in atrial fibrillation in England: an economic analysis based on GRASP-AF. National Health System (NHS). 2014. fecha de consulta: abril 24 del 2015. Disponible en: [http://www.nhs.uk/media/2566750/af\\_economic\\_analysis\\_final.pdf](http://www.nhs.uk/media/2566750/af_economic_analysis_final.pdf)
29. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2013;368(3):254–65.
30. Huang Y, Li M, Li JY, Li M, Xia YP, Mao L, et al. The efficacy and adverse reaction of bleeding of clopidogrel plus aspirin as compared to aspirin alone after stroke or TIA: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(6):e65754.
31. Hong KS. Dual antiplatelet therapy after noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: pros and cons. *J Clin Neurol*. 2014;10(3):189–96.
32. Dewilde WJ, Janssen PW, Verheugt FW, Storey RF, Adriaenssens T, Hansen ML, et al. Triple therapy for atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention: a contemporary review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1270–80.



33. Dzeshka MS, Antithrombotic Lip GY. Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation. *Cardiol Clin*. 2014;32(4):585–99.
34. Guérin A, Lin J, Jhaveri M, Wu EQ, Yu AP, Cloutier M, et al. Outcomes in atrial fibrillation patients on combined warfarin & antiarrhythmic therapy. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):564–9.
35. Gorczyca-Michta I, Woźakowska-Kapton B, Tomasik E. Prevalence and predisposing conditions for atrial fibrillation in hospitalised patients with hypertension. *Kardiol Pol*. 2013;71(4):352–8.
36. Vyssoulis G, Karpanou E, Adamopoulos D, Kyvelou SM, Tzamou V, Michaelidis A, et al. Metabolic syndrome and atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(2):109–14.
37. Jiří Widimský. Arterial hypertension and atrial fibrillation: Selecting antihypertensive therapy. *Cor et Vasa*. 2012;54(4):e248–52.
38. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860–5.
39. Koju R, Humagain S, Khanal K. Association of cardiovascular risk factors and coronary artery lesion among coronary artery disease patients. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2014;12(46):137–40.
40. Aristizábal J, Restrepo A, Uribe W, Medina E, Marín JE, Velásquez JE, et al. Consideraciones prácticas para el uso de los nuevos anticoagulantes orales. *Rev Colomb Cardiol*. 2012;19(3):135–41.
41. Machado-Alba JE, Moncada JC, Mesa G. Prescription patterns for antilipidemic drugs in a group of Colombian patients. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23(3):179–87.