

DABIGATRÁN PARA LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y RIESGO DE PADECER ICTUS

Las compañías farmacéuticas han invertido enormes recursos en el programa de investigación de los nuevos anticoagulantes orales por medio de un gran número de ensayos clínicos, en los que han participado miles de pacientes.¹

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, por European Medicines Agency) autorizó en 2008 la comercialización del dabigatrán etexilato (Pradaxa®), un inhibidor directo de la trombina, para la prevención de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía electiva de prótesis de cadera o de rodilla. Este medicamento se comercializa en España desde ese momento.²

El dabigatrán ha sido también aprobado en Estados Unidos por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por Food and Drug Administration) en octubre de 2010³ y en Canadá en noviembre de 2010⁴ para la prevención del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular, y se espera que en Europa la EMA evalúe esta indicación en los primeros meses de 2011.

La aparición del nuevo anticoagulante ha creado grandes expectativas. Tanto en los foros profesionales como en los medios de comunicación se difunden mensajes como "un nuevo anticoagulante oral más eficaz y que no necesita monitorización" o "un nuevo fármaco que deja obsoletos los anticoagulantes utilizados desde hace cincuenta años".

Pacientes con FA en las Islas Baleares

La FA no valvular es la arritmia cardíaca más común, con un prevalencia global del 1% de la población, y aumenta con la edad,⁵ por lo que afecta al 8,5% de la población de más de sesenta años. Se estima que reciben anticoagulación oral por FA 6,2 pacientes por cada 1.000 habitantes,⁶ aunque esta proporción ha aumentado en los últimos años ya que se han seguido las recomendaciones de las guías clínicas.^{6,7} Actualmente, la FA es la indicación principal de los anticoagulantes antivitamina K (AVK).

En las Islas Baleares, durante el año 2009 10.112 pacientes recibieron tratamiento con acenocumarol y 1.632 pacientes con warfarina,⁸ 7.000 de los cuales se estima que son pacientes con FA.

Tratamiento antitrombótico actual de la FA

Para predecir el riesgo cardioembólico de los pacientes con FA se utiliza el **índice CHADS₂**, que se basa en asignar dos puntos si hay historia de ictus o accidente isquémico transitorio y un punto por cada uno de los factores de riesgo siguientes: presencia de insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 años o diabetes. Recientemente se ha publicado la guía europea de la ESC,⁹ en la que se propone utilizar la escala CHA₂DS₂-VASc y la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED para definir las indicaciones de los antitrombóticos.

Se sabe que la aspirina reduce el riesgo de padecer ictus en el 22-36% de los pacientes con FA, mientras que los AVK lo reducen en el 65-68% comparado con un placebo y en el 32-47% comparado con la aspirina, aunque a expensas de un incremento de las hemorragias.¹⁰

La aspirina es el tratamiento de elección para los pacientes con riesgo bajo de padecer ictus, es decir, los de menos de 75 años sin antecedentes de tromboembolismo ni factores de riesgo como hipertensión, diabetes o insuficiencia cardiaca. Por su parte, se recomienda administrar AVK a los pacientes con riesgo alto o moderado de padecer ictus, es decir, con estenosis mitral o prótesis valvular cardiaca, antecedentes de ictus o de embolismo sistémico y dos o más factores de riesgo tromboembólico. Para los pacientes con riesgo intermedio de padecer ictus, tanto la aspirina como los AVK son alternativas igualmente válidas, por lo que se deben elegirse según las características de cada paciente.¹¹

¿Acenocumarol o warfarina?

El AVK más empleado en nuestro medio es el acenocumarol. La farmacocinética del acenocumarol y la de la warfarina son bastante similares, aunque se diferencian en la semivida de eliminación, que es mayor en la warfarina. En ambos, el efecto anticoagulante máximo se alcanza al cabo de 1,5-3 días, pero su duración después de suspender el tratamiento es de dos días para el acenocumarol y de entre dos y cinco días para la warfarina. Para minimizar el riesgo de sangrado en una intervención quirúrgica, el tiempo de suspensión previo a la operación que se recomienda es de cuatro y de cinco días, respectivamente.¹²

Apenas hay estudios comparativos entre la warfarina y el acenocumarol;¹³ tanto en la prevención primaria como en la secundaria, la mayoría de los ensayos clínicos se han hecho con la warfarina, y luego se han extrapolado los resultados al acenocumarol.^{14,15}

Control del INR con los AVK y adherencia al tratamiento

El tratamiento con AVK obliga a monitorizar el INR del paciente y a obtener —en el caso de pacientes con FA— un rango entre 2 y 3. Según diferentes estudios, solo aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con AVK presenta un INR con valores dentro del rango establecido, el 25-30% muestra valores inferiores y el 10-15%, superiores.¹⁶ Otros estudios ofrecen resultados similares y encuentran un nivel óptimo en el 63-67% de los pacientes. En el sistema sanitario público andaluz se han obtenido resultados dentro del rango de INR aproximadamente en el 70% de los pacientes.¹⁷ Y, en Barcelona, una comunicación muestra un nivel del 65% de pacientes con el INR dentro de los valores establecidos.¹⁸

En el ensayo RE-LY¹⁹ se utiliza el concepto “time in therapeutic range” (TTR), es decir, el porcentaje de tiempo en que el paciente presenta valores de INR dentro del rango terapéutico, con una media del 64,4%.²¹

La gran proporción de pacientes con INR fuera de los márgenes es atribuible tanto a la propia variabilidad del efecto de los AVK como a la falta de adherencia al tratamiento. Además, muchos pacientes no son tratados con anticoagulantes aunque cumplan los requisitos para ello, porque se considera que es imposible que se dé un cumplimiento terapéutico adecuado; un estudio realizado en España estima que esto ocurre en el 10% de los casos.²⁰

¿Qué aporta el dabigatrán a los pacientes con FA no valvular?: el ensayo RE-LY¹⁷

El ensayo RE-LY se llevó a cabo en 951 centros de 44 estados y participaron 18.113 pacientes con FA y riesgo de padecer ictus. Se compararon dos grupos de pacientes tratados con dabigatrán en dosis fijas de 110 mg cada 12 horas y con 150 mg cada 12 horas y un grupo de control tratado con warfarina en una dosis ajustada según el INR. Las dos dosis de dabigatrán se adjudicaron de manera ciega y la warfarina de manera abierta. La duración media del seguimiento fue de dos años. Para la variable principal (ictus o embolias sistémicas por año), el dabigatrán en dosis de 110 mg cada 12 horas no presentó diferencias significativas de eficacia con la warfarina, mientras que el dabigatrán en dosis de 150 mg cada 12 horas mostró

más eficacia que la warfarina, ya que originó la disminución absoluta del número de ictus o de embolias sistémicas de un 1,1% al cabo de dos años (NNT= 92).

En el metanálisis de la warfarina respecto a un placebo mencionado más arriba,¹⁰ la diferencia absoluta a favor de la primera fue de un 2,7% anual de disminución del número de ictus en la prevención primaria y de un 8,4% anual en la prevención secundaria. Por tanto, el dabigatrán en dosis de 150 mg cada 12 horas añadiría teóricamente un 0,55% anual adicional de eficacia respecto a la warfarina (la mitad del resultado a dos años).

La variable principal de seguridad del RE-LY es el sangrado grave, definido como la reducción de la hemoglobina en al menos 2 g/dl, transfusión de al menos dos unidades de concentrados de hematíes o sangrado sintomático en un órgano o en un área crítica. El dabigatrán en dosis de 110 mg cada 12 horas causó menos sangrados graves que la warfarina, en un valor absoluto de aproximadamente un 1,2% al cabo de dos años, mientras que en dosis de 150 mg cada 12 horas no presentó diferencias con la warfarina. Sin embargo, el sangrado gastrointestinal fue más frecuente en el grupo del dabigatrán en dosis de 150 mg cada 12 horas — aproximadamente un 1% más en valor absoluto— que en el grupo de la warfarina. Por otro lado, el sangrado intracraneal y el ictus hemorrágico fueron menos frecuentes en los pacientes a quienes se administró dabigatrán que en los tratados con warfarina, aproximadamente un 1% y un 0,5% menos en valores absolutos al cabo de dos años para la dosis alta y para la baja, respectivamente.

Así mismo, el dabigatrán provocó con más frecuencia que la warfarina dispepsia y dolor abdominal (aproximadamente un 5% más en valores absolutos) y más incidencia de abandonos del tratamiento en ambas dosis ensayadas (19-20%) respecto al grupo de la warfarina (15%). También en el grupo del dabigatrán se produjeron infartos de miocardio con más frecuencia que en el grupo de la warfarina, aproximadamente un 0,2% más por año. Recientemente se ha publicado una rectificación de los resultados del RE-LY, aunque no modifican sustancialmente los datos sobre el riesgo de padecer infarto.²¹

Hay que destacar que el dabigatrán no ha provocado los efectos adversos de tipo hepático que sí se observaron en los estudios con ximelagatrán, el primer fármaco del grupo.

Teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas del ensayo, entre las que destaca que se trata de un estudio abierto, se puede concluir que el dabigatrán y la warfarina presentan riesgos y beneficios similares, siempre que se asegure una buena adherencia con el dabigatrán a lo largo de los años y un buen control del INR en los pacientes con warfarina, que debe confirmarse por medio de estudios a más

largo plazo sobre su perfil de seguridad (ej.: infarto de miocardio) y de efectividad. La relación entre el beneficio y el riesgo puede ser diferente en subgrupos de pacientes con determinadas características particulares, lo que limita de forma muy importante el lugar en la terapéutica de dabigatran.

Eficacia y seguridad del dabigatrán dependiendo del INR alcanzado con la warfarina

El tiempo medio que los pacientes en tratamiento con warfarina presentaban un INR dentro del TTR en el RE-LY fue del 64%, pero fue muy diverso según los centros y los estados: por ejemplo, en el Reino Unido y en Suecia, los centros participantes alcanzaron un TTR del 72% y del 77%, respectivamente, mientras que los centros de Taiwán, Perú, México, Rumania y la India lograron un TTR de menos del 50%.

El análisis de subgrupos²² y el informe de la FDA²³ señalan que el beneficio del dabigatrán sólo es significativo en la dosis de 150 mg cada 12 horas y en los centros donde los pacientes tratados con warfarina tienen un control del TTR por debajo de la media. Los resultados en los centros que estaban por encima de la media no reflejan superioridad del dabigatrán sobre la warfarina, ya que en estos centros la dosis de 150 mg cada 12 horas no demuestra superioridad de eficacia y la dosis de 110 mg cada 12 horas no reduce el riesgo de padecer hemorragias.

Eficacia y seguridad del dabigatrán en relación a la edad de los pacientes y en la prevención secundaria

Los pacientes de más edad tratados con anticoagulantes son lo que presentan un riesgo hemorrágico mayor. Por ello se ha propuesto utilizar la dosis de 110 mg cada 12 horas en esta franja de edad, que según el RELY presenta una eficacia similar a la warfarina, pero con menos riesgo hemorrágico. Sin embargo, la evaluación realizada por los expertos de la FDA indica que el balance neto entre el beneficio y el riesgo (compuestos por accidente cerebrovascular y eventos de sangrado) en los **pacientes de más de 75 años** no es superior en la dosis de 110 mg cada 12 horas en comparación con la dosis de 150 mg cada 12 horas. De hecho, en Estados Unidos no se ha autorizado la comercialización de la dosis de 110 mg cada 12 horas.

Por su parte, la guía clínica de la ESC⁹ avanza la recomendación de la dosis de 110 mg cada 12 horas para los pacientes con riesgo bajo de padecer ictus o con riesgo

alto de sangrado. Habrá que esperar a ver cómo la EMA redacta este punto en la ficha técnica cuando evalúe el fármaco en 2011.

En la prevención secundaria de pacientes con un ictus o embolismo previo no se dan diferencias significativas respecto a los resultados globales, excepto en alguna de las variables estudiadas (muerte de origen vascular), que es un poco inferior en el grupo del dabigatrán en dosis de 110 mg cada 12 horas,²⁴ por lo que una editorial reciente recomienda esta dosis en la prevención secundaria.²⁵

Conveniencia: la ventaja del dabigatrán

Es indudable que la gran ventaja del dabigatrán es que no necesita que se monitorice el INR. Además, presenta menos interacciones que los cumarínicos y su ventana de suspensión antes de una intervención quirúrgica tiene una duración menor en la programada (de 1 a 2 días para $\text{ClCr} > 50$)³ y de 12 horas en la cirugía de urgencia.⁴

En cuanto a las desventajas, el dabigatrán requiere dos administraciones diarias y presenta menos tolerancia digestiva, lo que posiblemente ha incidido en una tasa mayor de abandonos en los grupos de pacientes tratados con este fármaco en el ensayo RE-LY. Además, olvidar una dosis puede afectar en poco tiempo al efecto anticoagulante, en comparación con la warfarina o el acenocumarol, que tienen una semivida de eliminación más larga.

De momento no se dispone de un método para monitorizar la actividad del dabigatrán en la práctica clínica. La adherencia a la warfarina o al acenocumarol está sometida a un control constante por medio de la determinación del INR. Pero la adherencia al dabigatrán podría ser similar, en la práctica, a la de otros fármacos utilizados en la prevención cardiovascular (estatinas, antiagregantes, antihipertensivos, etc.), y en esos casos se ha determinado que —por ejemplo, en tratamientos antihipertensivos— la adherencia es del 94% en el primer año, del 65% en el segundo, y tan solo del 34% durante el tercer año.²⁶ Una adherencia inadecuada podría anular completamente la mayor eficacia clínica del dabigatrán en dosis altas respecto a la warfarina. Por tanto, para que el dabigatrán sea al menos tan eficaz como la warfarina debería asegurarse la adherencia mantenida durante los años en que se siga el tratamiento incluyendo a los pacientes en algún programa especial de seguimiento.

Otro de los inconvenientes del dabigatrán es que no hay un antídoto específico, lo que puede dificultar la resolución de las urgencias en que esté implicado este fármaco.

Por otro lado, las interacciones son menores que con los AVK; sin embargo, en la ficha técnica⁴ se indica que el verapamilo, la amiodarona, el itraconazol, el tacrolimús, la ciclosporina, el prasugrel, el ritonavir, el tipranavir, el nelfinavir y el saquinavir pueden aumentar el efecto del dabigatrán. Además, el ketoconazol, la ticlopidina y los cumarínicos están contraindicados; la rifampicina, la carbamazepina y el tenofovir disminuyen su efecto, y el pantoprazol y otros medicamentos que suben el pH gástrico pueden disminuir también el efecto del dabigatrán. Aun más: el dabigatrán debe administrarse al menos dos horas antes de tomar antiácidos.

¿Cuánto va a costar cambiar al dabigatrán?

En la mayoría de los editoriales y artículos publicados se incide en la necesidad de hacer una **evaluación económica adecuada**, dado el potencial gran impacto económico y el gran número de pacientes con FA. De momento no se ha publicado ningún estudio de coste-utilidad en el que se valoren adecuadamente los costes y los beneficios para la salud del uso del dabigatrán en España.²⁷

La comercialización en España con la nueva indicación se producirá probablemente a lo largo de 2011 y es posible que se comercialice la dosis de 150 mg cada 12 horas, que por ahora no está disponible en el mercado. El coste anual actual del tratamiento con acenocumarol se estima en 21 € y en 33 € con warfarina. El coste de monitorización del INR depende del procedimiento utilizado, pero se estima entre 350 y 700 € por año.²⁸ El coste anual del dabigatrán, con los precios de las presentaciones disponibles actualmente en España, se situaría entre 1.924 y 3.849 €, según se utilice la dosis de 110 mg cada 12 horas o la de 150 mg cada 12 horas. Si consideramos el coste de los medicamentos más el de la monitorización del INR en el caso de los cumarínicos, **el coste incremental anual del dabigatrán respecto al acenocumarol sería de 1.153-1.583 € o de 3.078-3.508 €, dependiendo de la dosis de dabigatrán y el método usado para determinar el INR.**

En el ensayo RE-LY, la mayor eficacia del dabigatrán sólo se evidencia en los centros con control bajo del INR y únicamente la dosis de 150 mg cada 12 horas presenta diferencias significativas de mayor eficacia en la variable principal. **La relación coste-eficacia incremental estimada es de aproximadamente 275.000 €/año por cada paciente adicional sin ictus o embolismo evaluado al cabo de dos años.** Asumiendo que el tratamiento finalmente se comercializase a la mitad del precio actual, la relación coste-eficacia incremental estimada se situaría aproximadamente entre 100.000 y 150.000 € al año por cada paciente adicional sin ictus o embolismo, igualmente evaluado al cabo de dos años.

En las Islas Baleares se estima en 7.000 el número de pacientes en tratamiento con AVK por FA. Si en el 10% de los casos (700 pacientes) se sustituyese el AVK por el dabigatrán en dosis de 150 mg cada 12 horas, el coste adicional sería de aproximadamente 2.300.000 €/año y los beneficios para la salud esperables serían de 7,6 pacientes menos con ictus o embolismo al cabo de dos años de tratamiento. (Para los cálculos se ha utilizado el precio actual del producto comercializado, aunque es posible que se modifique.)

Conclusiones

Con los datos actuales sobre el balance entre el beneficio y el riesgo y sobre la eficiencia, el posicionamiento terapéutico del dabigatrán debe hacerse de acuerdo con las pautas siguientes:

1. No debe cambiarse el fármaco anticoagulante a los pacientes que actualmente están bien controlados con acenocumarol o warfarina y que presentan niveles adecuados del INR por encima del 65% del tiempo de tratamiento.
2. En los casos de pacientes mal controlados en tratamiento con acenocumarol o warfarina:
 - Hay que identificar la causa del control inadecuado y mejorar su seguimiento asistencial: si la causa es la falta de adherencia terapéutica, no se puede esperar que el cambio al dabigatrán mejore el tratamiento. (Se recomienda no hacer el cambio al dabigatrán en los casos de pacientes con control inadecuado del INR a causa de la falta de adherencia terapéutica.)
 - Es necesario considerar el dabigatrán como una alternativa terapéutica solo en los casos de pacientes para los que estén **contraindicados** el acenocumarol o la warfarina que no pueden seguir la monitorización requerida del INR, o en los que el control es pobre a pesar de todos los esfuerzos realizados.
3. Hay que considerar las precauciones en los pacientes con la función renal disminuida o con riesgo coronario, de hemorragia gastrointestinal o de interacciones específicas.
4. Dependiendo del precio al que se comercialice el dabigatrán en España y de los estudios farmacoeconómicos que se lleven a cabo, se puede valorar la elección del dabigatrán y los recursos que hay que usar para mejorar la adherencia al tratamiento anticoagulante.

5. El control del tratamiento y la prevención de las complicaciones en los pacientes con FA requieren una buena coordinación entre los diversos servicios hospitalarios implicados (cardiología, hematología, neurología, medicina interna) y la atención primaria a fin de lograr un seguimiento adecuado de los pacientes.

El dabigatrán todavía no ha sido evaluado ni aprobado por la EMA en esta indicación. La publicación constante de nuevas informaciones, su limitada aportación terapéutica, la falta de datos sobre su seguridad a largo plazo y el hecho de que no se sepa el coste del tratamiento ni se disponga de estudios farmacoeconómicos en España plantean la necesidad de hacer una nueva evaluación en el futuro a fin de definir con precisión su posicionamiento terapéutico basándose en datos más consistentes.

Francesc Puigventós Latorre, farmacéutico. Hospital Universitario Son Dureta

Iciar Martínez López, farmacéutica. Hospital Universitario Son Dureta

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la información contenida en este artículo.

Bibliografía

¹ Puigventós F, Martínez-López I., Periañez L. Nuevos anticoagulantes orales: expectativas y realidades. *Aten Farm (European J Clin Pharmacy)* 2009; 11: 3-5.

² Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica de Pradaxa® [en línea]. Londres, 2008. <www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf> [Consulta: 1 dic 2010].

³ *Pradaxa capsules* [en línea]. Ridgefield (Connecticut, EE. UU.): Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2010. <www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022512s000lbl.pdf> [Consulta: 1 dic 2010].

⁴ *Praxada: product monograph* [en línea]. Burlington (Ontario, Canadá): Boehringer Ingelheim, 2010.

<www.boehringer-ingelheim.ca/en/Home/Human_Health/Our_Products/Product_Monographs/Pradax-pm.pdf> [Consulta: 1 dic 2010].

⁵ Menke J, Lüthje L, Kastrupa et al. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 105: 502-10.

⁶ Navarro JL, César JM, Fernández MA et al. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1226-32.

⁷ De Abajo, Francisco Javier; García del Pozo, Javier. Utilización de antiagregantes y anticoagulantes en España (1992-2006) [en línea]. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2006. <www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/antiagregantes.pdf> [Consulta: 1 dic 2010].

⁸ Fuente: base de datos de facturación de recetas del Servicio de Salud de las Islas Baleares, gestor de la prestación farmacéutica GAIA-IB.

- ⁹ Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
- ¹⁰ 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: 857-67.
- ¹¹ Lafuente-Lafuente C, Mahé I, Extremanía F. Management of atrial fibrillation. *BMJ* 2010; 340: 40-5.
- ¹² Comisión de Antiagregación Plaquetaria y Terapia Antitrombótica del Hospital Universitario Son Dureta. *Guía de la medicación antitrombótica en el periodo perioperatorio* [en línea]. Palma: Hospital Universitario Son Dureta, 2009. <www.elcomprimido.com/FARHSD/ComisionCATAHUSD/ProtGuiaManejoPerioperatorioMedAntitrombotica2009.doc> [Consulta: 1 dic 2010].
- ¹³ Oliva E, Galán P, Pacheco AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. *Medicina Clínica*. 2008; 131: 96-7.
- ¹⁴ Roncales, FJ. Anticoagulantes orales: ¿warfarina o acenocumarol? *Medicina Clínica* 2008; 131: 98-100.
- ¹⁵ Cofiño, Joaquín Bernardo; Caminal, Luis. *¿Warfarina o acenocumarol?* [en línea]. Neurobsesion.com. <<http://neurobsesion.com/2010/02/24/C2Fwarfarina-o-acenocumarolpor-joaquin-bernardo-cofino-y-luis-caminal-montero>> [Consulta: 1 dic 2010].
- ¹⁶ Menke J, Lutje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 105: 502-10.
- ¹⁷ Torres Ruiz, J.M. Datos presentados en "Impacto de los nuevos fármacos en la organización de la ACO". Congreso de la SAFH, Ronda, marzo de 2010.
- ¹⁸ Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1-10.
- ¹⁹ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- ²⁰ Ruiz-Ortiz M, Romo E, Mesa D et al. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS2 en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 29-35.
- ²¹ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. New identified events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-6.
- ²² Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010; 376: 975-83.
- ²³ Beasley N, Thompson. A Clinical Review Application type: Priority, NDA 22-512 Pradaxa (dabigatran). FDA. Cardio-Renal Advisory Committee Meeting September 20, 2010 [en línea]. <www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226011.pdf&reason=0> [Consulta: 1 dic 2010].
- ²⁴ Diener HC, Connolly S, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157-63.
- ²⁵ Lane DA, Lip GYP. Dabigatran in atrial fibrillation: balancing secondary stroke prevention against bleeding risk. *Lancet Neurol* 2010, nov 8 DOI 10.1016/S1474-4422(10)70275-1.
- ²⁶ Levy RA. Improving compliance with prescription medications: an important strategy for containing health-care costs. *Medical Interface* 1989; 3: 34-7.
- ²⁷ Freeman JV, Zhu RP, Owens DK et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2010 Nov 3. [Epub ahead of print] PMID: 21041570 [en línea]. <www.annals.org/content/early/2010/11/01/0003-4819-154-1-201101040-00289.full> [Consulta: 1 dic 2010].

²⁸ Solà-Morales O, Elorza JM. Coagulómetros portátiles. Revisión de la evidencia científica y evaluación económica de su uso en el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral. IN06/2003. AATRM Generalitat de Catalunya. Julio de 2003 [en línea]. <www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/in0306es.pdf> [Consulta: 1 dic 2010].