

EL COMPRIMID

ÍNDICE

01. Editorial.
02. Antiinflamatorios no esteroideos: ¿tenemos claro su riesgo cardiovascular?
07. Dabigatrán en la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de ictus.

COMITÉ EDITORIAL

Laura Álvarez Arroyo	María Martín Rabadán
Fernando Becerril	Gemma Melero
Mª de Lluch Bennisar	Carmen Pata
Ignacio Blasco	Margarita Prats
Beatriz Calderón	Francesc Puigventós
Cecilia Calvo Pita	Marta Rovira
Txema Coll Benejam	Caterina Vicens
Blas López Chamorro	Montserrat Vilanova

LA IMAGEN



Es sorprendente con qué pocas lecturas puede un médico practicar la medicina, pero no es sorprendente lo mal que lo hará.

William Osler, médico canadiense (1849-1919)

EDITORIAL

DISEASE MONGERING

¿Medicalización de la vida? ¿Exageración o invención de enfermedades? El pasado mes de septiembre, los asistentes al curso impartido por Ray Moynihan en la XXI Escuela de Salud Pública de Menorca se afanaban en buscar una traducción adecuada para este término inglés, que el ilustre periodista y profesor universitario define como el “ensanchamiento” de los límites de la enfermedad orientado a la expansión del mercado de las pruebas diagnósticas o los tratamientos.

En muchas ocasiones, las técnicas de márketing desdibujan las fronteras entre lo sano y lo patológico, influyendo sobre determinados líderes profesionales y organismos científicos. De esta manera se acaba confundiendo el factor de riesgo con el evento relevante -como sucede con la osteoporosis, en que se acaba tratando la cifra densitométrica en vez de hacer una evaluación global del riesgo de fractura-, se alumbra nuevas categorías para definir el riesgo de un futuro riesgo -prehipertensión- o se exigen objetivos de control inalcanzables en ciertas poblaciones si no es por medio de la combinación encarnizada de múltiples fármacos.

Sin embargo, el márketing recurre también a otras influencias, como la contratación de actrices famosas anunciando tratamientos para los huesos o las campañas de concienciación del público sobre males infradiagnosticados, que, combinadas adecuadamente con la formación continuada de los profesionales, permiten reciclar fármacos para aplicarlos a enfermedades *nuevas*: piernas inquietas, fobia social, trastorno disfórico premenstrual, síndrome de la clase turista...

¿Ciencia ficción? ¿Teorías *conspiranoicas*? A juzgar por la creciente inversión que la industria farmacéutica dedica a la publicidad directa y por los incrementos exponenciales de la venta de moléculas en las que se han aplicado estas técnicas, el fenómeno debe tomarse muy en serio y combatirse de manera global. En este sentido, son imprescindibles la intervención de las autoridades sanitarias, la exigencia de la declaración de conflictos de intereses por parte de profesionales y de instituciones y el desarrollo de un saludable espíritu crítico entre los profesionales sanitarios, los docentes, los periodistas y el público general. Solo este empeño permitirá que la industria farmacéutica dedique lo mejor de sí misma a conseguir avances relevantes para la salud de la ciudadanía.

El Comité Editorial

Agradecemos a Eugenia Carandell Jäger la redacción del editorial.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS: ¿TENEMOS CLARO SU RIESGO CARDIOVASCULAR?

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen desde hace tiempo un grupo farmacológico usado ampliamente entre la población y cuyo consumo está originado tanto por la prescripción médica como por la automedicación. Además, durante los últimos años el consumo se ha incrementado aun más, de modo que el ibuprofeno llegó a ser en 2008 el tercer principio activo más prescrito del Sistema Nacional de Salud español.¹

Según la base de datos de facturación de recetas del Servicio de Salud de las Islas Baleares, entre enero y agosto de 2010 se prescribieron 30,06 DHD (dosis por habitante y día) de ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco, y 5,31 DHD de Coxibs.

La utilización de AINE en terapéutica no está exenta de riesgos: las reacciones adversas más importantes son las de tipo gastrointestinal (perforación, úlcera, hemorragia) y las complicaciones cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus). Las primeras suelen ser tenidas en cuenta tanto por los clínicos como por los pacientes -prescribiendo o demandando el consabido *protector gástrico*-, pero los riesgos cardiovasculares nos parecen algo lejano e improbable. Por este motivo revisamos a continuación la evidencia científica disponible sobre el riesgo cardiovascular asociado a los AINE.

1. MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS CARDIOVASCULARES²

Los AINE ejercen la acción antiinflamatoria inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX), que transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas. Los AINE tradicionales (AINE-t) -como el ibuprofeno, el naproxeno o el diclofenaco- inhiben las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Por el contrario, los inhibidores selectivos de la COX-2 (más conocidos como Coxibs) ejercen la acción antiinflamatoria sin afectar a la COX-1, relacionada con las funciones de mantenimiento del epitelio gástrico, lo que teóricamente supondría una ventaja en cuanto a la seguridad gastrointestinal.

Los AINE también pueden ocasionar efectos trombóticos; uno de los mecanismos que se han postulado es la inhibición selectiva de la COX-2, que podría originar un desequilibrio entre los prostanoides: disminuiría la producción de prostaciclina -de acción vasodilatadora e inhibidora de la agregación plaquetaria- pero no disminuiría la producción del tromboxano A2 -con propiedades protrombóticas-, circunstancia que sí ocurre cuando se inhibe a la COX-1.

1.1. Riesgo cardiovascular de los Coxibs

Desde que entraron en el mercado, algunos Coxibs han sido retirados por motivos de seguridad, por lo que actualmente los únicos fármacos orales de este grupo disponibles en España son el celecoxib y el etoricoxib.

El primer indicio de los problemas cardiovasculares que podía ocasionar el tratamiento con Coxibs se detectó en el año 2000 con la publicación del ensayo VIGOR,³ realizado en pacientes con artritis reumatoide, que comparaba el rofecoxib con naproxeno. Se observó un aumento de los acontecimientos adversos cardiovasculares en el grupo tratado con rofecoxib (1,67 por cada 100 pacientes y año) comparado con el grupo tratado con naproxeno (0,70 por cada 100 pacientes y año). La publicación de este estudio suscitó una polémica acerca de si los resultados eran debidos a un efecto cardioprotector del naproxeno o, por el contrario, a un aumento del riesgo cardiovascular originado por el rofecoxib.

En el año 2004 se publicaron los resultados del estudio APPROVe,⁴ que comparaba rofecoxib con placebo en la prevención de la recurrencia de los pólipos neoplásicos colorrectales. Después de demostrarse que

el rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares graves (infarto agudo de miocardio e ictus), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicó la suspensión de la comercialización del rofecoxib a petición del laboratorio fabricante.⁵

A raíz de la retirada del rofecoxib, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por European Medicines Agency) inició un arbitraje para evaluar la seguridad cardiovascular de todos los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2. Las medidas urgentes⁶ consistieron en contraindicar el uso de Coxibs en pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o insuficiencia cardíaca de grado II-IV. Debido a que los datos indicaban que el riesgo cardiovascular asociado a estos medicamentos se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento, se recomendó utilizar la dosis más baja posible y durante el menor periodo de tiempo posible. En la nota se indicó también que la necesidad del tratamiento debe ser evaluada periódicamente, especialmente en los pacientes con artrosis. Adicionalmente, debido a que el etoricoxib se asoció a un mayor riesgo de hipertensión grave en comparación a otros Coxibs y AINE-t, se contraindicó su uso para la hipertensión no controlada y se recomendó monitorizar la presión arterial durante el tratamiento.⁶

Las conclusiones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por Committee for Medicinal Products for Human Use) de la EMA⁷ publicadas posteriormente incluyeron además la contraindicación para la enfermedad arterial periférica y la precaución en caso de que los pacientes presenten factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, diabetes o tabaquismo).

En el año 2005 se suspendió también la comercialización del valdecoxib, dado que su balance beneficio-riesgo se consideró desfavorable a causa de reacciones cutáneas graves y potencialmente fatales.⁷

En el año 2006, Kerney et al⁸ llevaron a cabo un metanálisis que incluyó 138 ensayos clínicos con el fin de evaluar el riesgo de eventos vasculares comparando los Coxibs con los AINE-t y con placebo. No se encontraron diferencias entre los Coxibs y los AINE-t en los eventos vasculares graves (infarto de miocardio, ictus o muerte vascular). Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del naproxeno comparado con los Coxibs, tanto en los eventos vasculares graves como en el infarto de miocardio.

En el año 2008 se publicó un metanálisis⁹ que incluyó datos de 7.950 pacientes que habían participado en seis ensayos clínicos con celecoxib comparado con placebo en indicaciones diferentes a la artritis y con un seguimiento de tres años, como mínimo. El objetivo era evaluar el riesgo cardiovascular asociado a tres dosis diferentes de celecoxib y la posible relación entre el riesgo cardiovascular basal de los pacientes y los efectos cardiovasculares del celecoxib. Los resultados mostraron un aumento del riesgo cardiovascular con el celecoxib en la variable principal combinada (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, fallo cardíaco o eventos tromboembólicos) con un cociente de riesgos (*hazard ratio*) de 1,6 (1,1-2,3). Además, este riesgo se incrementaba con la dosis y en los pacientes con riesgo cardiovascular basal elevado.

Los datos actualizados de los Coxibs continúan indicando un mayor riesgo aterotrombótico en comparación con pacientes no tratados. En pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, el riesgo es mayor en términos absolutos.¹¹

1.2. Riesgo cardiovascular de los AINE-t

La información sobre la seguridad cardiovascular de los AINE-t proviene mayormente de los ensayos clínicos realizados con los Coxibs, en los cuales han sido utilizados como comparadores. Por esta razón los datos disponibles son limitados, excepto en los casos del diclofenaco, del ibuprofeno y del naproxeno.

En octubre de 2006, la EMA publicó las conclusiones del informe del CHMP,¹⁰ que la AEMPS recogió en una nota informativa en la que actualizó los riesgos de tipo aterotrombótico de los Coxibs y de los AINE-t, resumidos a continuación:¹¹

- Diclofenaco: la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado a un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos Coxibs -concretamente el etoricoxib-, según los resultados del programa de ensayos clínicos MEDAL.¹²
- Ibuprofeno: la administración de dosis de 2.400 mg/día puede asociarse a un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Sin embargo, para las dosis analgésicas recomendadas (\leq 1.200 mg diarios) no se ha demostrado un incremento de riesgo.
- Naproxeno: los datos actuales sugieren que la administración de 1.000 mg/día implica menor riesgo aterotrombótico en comparación con los Coxibs, pero de esta circunstancia no puede deducirse un efecto protector.

Los datos sugieren que los AINE-t, en diversa medida, podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente el infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan con dosis altas y de manera continuada.

García Rodríguez et al¹³ evaluaron en un estudio de cohortes retrospectivo la asociación entre la frecuencia, la dosis y la duración del tratamiento de diferentes AINE y el riesgo de infarto de miocardio en la población general: el riesgo de infarto aumentaba con el uso crónico de AINE y se correlacionaba con la dosis y la duración del tratamiento. Además, se consideró que el grado de inhibición de la COX-2 podría ser un predictor bioquímico subrogado del riesgo de infarto de miocardio asociado al uso de AINE.

Sobre el resto de los AINE-t comercializados en España, los datos son muy limitados o inexistentes; ello es debido al menor grado de uso en el ámbito mundial y al hecho de que no han sido elegidos como grupo de comparación en los ensayos clínicos realizados con los Coxibs, por lo que no puede excluirse en ningún caso un incremento del riesgo aterotrombótico.¹¹

2.PRESENTE Y FUTURO

A pesar de lo expuesto, sigue habiendo controversia acerca de la seguridad cardiovascular de los AINE, dado que la evidencia científica disponible proviene de ensayos clínicos que no han sido diseñados específicamente con este objetivo. Es posible que en un futuro próximo tengamos más información proveniente del estudio PRECISION (por Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety *versus* Ibuprofen or Naproxen). Este ensayo prospectivo, multicéntrico, doble ciego, ha sido diseñado para evaluar la seguridad cardiovascular del celecoxib, del ibuprofeno y del naproxeno en pacientes con artritis y riesgo cardiovascular alto durante al menos 18 meses de seguimiento.¹⁴

3.RECOMENDACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN

El balance global entre el beneficio y el riesgo de los AINE continúa siendo favorable, siempre que se utilicen en las condiciones autorizadas. En la tabla siguiente¹⁵ se recogen las indicaciones, las pautas posológicas y las contraindicaciones cardiovasculares de los principales AINE-t y de los Coxibs orales comercializados.

Los datos disponibles actualmente sugieren que los AINE-t podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo aterotrombótico, por lo que sería recomendable que en el tratamiento del dolor crónico se valorasen otras alternativas, como el paracetamol, los AINE tópicos¹⁶ o los opiáceos. En el caso que sea necesario utilizar AINE-t, se recomienda prescribirlos con la menor dosis eficaz y durante el menor periodo de tiempo posible, y valorando asociar otros analgésicos si el paciente lo necesita. El AINE-t que presenta menor riesgo cardiovascular es el naproxeno, por lo que sería el de elección para los pacientes con riesgo cardiovascular alto, incluidos los pacientes antiagregados con AAS.¹⁷

En cuanto a los Coxibs, dado que presentan un riesgo cardiovascular superior a los AINE-t se recomienda prescribirlos solo en casos seleccionados y teniendo presente que el celecoxib ofrece un perfil de seguridad cardiovascular mejor que el etoricoxib.

Indicaciones, pauta posológica y contraindicaciones cardiovasculares de los AINE- t y de los Coxibs.¹⁴

Principio activo	Indicaciones	Pauta posológica	Contraindicaciones cardiovasculares
Ibuprofeno	<ul style="list-style-type: none"> - Artrosis, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante - Torceduras y esguinces - Dolor de intensidad leve-moderada - Dismenorrea - Cuadros febriles 	<p>400 mg cada 8 horas por vía oral</p> <p>Dosis máxima: 2.400 mg cada 24 horas</p>	Insuficiencia cardiaca grave
Diclofenaco	<ul style="list-style-type: none"> -Artrosis, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante -Episodios agudos de gota -Dismenorrea -Inflamaciones y tumefacciones postraumáticas 	<p>50 mg cada 12 horas por vía oral</p> <p>Dosis máxima: 150 mg</p>	Insuficiencia cardiaca grave
Naproxeno	<ul style="list-style-type: none"> -Artrosis, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante -Episodios agudos de gota -Alteraciones musculoesqueléticas -Dismenorrea 	<p>250-500 mg cada 12 horas por vía oral</p> <p>Dosis máxima: 1.500 mg durante un período inferior a las dos semanas</p>	Ninguna
Celecoxib	<ul style="list-style-type: none"> -Artrosis -Artritis reumatoide -Espondiloartritis anquilosante 	<p>200 mg cada 24 horas o 100 mg cada 12 horas por vía oral</p> <p>Dosis máxima: 400 mg cada 24 horas por vía oral</p>	<p>Insuficiencia cardiaca congestiva (escala NYHA II-IV)</p> <p>Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular</p>
Etoricoxib	<ul style="list-style-type: none"> -Artrosis -Artritis reumatoide -Espondiloartritis anquilosante -Artritis gotosa aguda 	<p>30-60 mg cada 24 horas por vía oral</p> <p>90 mg cada 24 horas por vía oral</p> <p>90 mg cada 24 horas por vía oral</p> <p>120 mg cada 24 horas por vía oral</p>	<p>Insuficiencia cardiaca congestiva (escala NYHA II-IV)</p> <p>Hipertensión arterial con TA > 140/90</p> <p>Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular</p>

Laura Álvarez Arroyo. Farmacéutica. Área Sanitaria de Mallorca
 José Francisco Palmer Simó. Médico de familia. Área Sanitaria de Mallorca

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses relacionado con la información que contiene este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2008. Inf Ter del Sistema Nacional de Salud. Volumen 33, n.º 3/2009.
2. Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: cautionary tale. *Cardiol Rev* 2010; 18: 204-12.
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
4. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
5. Suspensión de comercialización de Rofecoxib (VIOXX® y CEOXX®). Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2004/10. Disponible en www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/rofeCoxibs-04-10.pdf [Consulta: 23 nov 2010].
6. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2005/05. Disponible en www.aemps.es/actividad/alertas/docs/NI_2005-5.pdf [Consulta: 23 nov 2010].
7. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: riesgo cardiovascular. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2005/12. Disponible en www.aemps.es/actividad/alertas/docs/NI_2005-12.pdf [Consulta: 23 nov 2010].
8. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
9. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM et al. Cardiovascular risk of celecoxibs in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety Analysis. *Circulation* 2008; 117: 2104-13.
10. Public CHMP Assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) Disponible en www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf [Consulta: 23 nov 2010].
11. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los Coxibs y AINE tradicionales. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2006/10. Disponible en www.aemps.es/actividad/alertas/docs/NI_2006-10.pdf [Consulta: 23 nov 2010].
12. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771-81.
13. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1628-36.
14. Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Lüscher TF et al. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J* 2009; 157: 606-12.
15. Fichas técnicas de Neobrufen®, Voltaren®, Naprosyn®, Celebrex® y Arcoxia®. Disponibles en www.aemps.es [Consulta: 23 nov 2010].
16. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008. National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG059FullGuideline.pdf [Consulta: 23 nov 2010].
17. Scheiman JM. Which NSAID for your patient with osteoarthritis? *Journal of Family Practice online* 2010; 59: E1-6. Disponible en www.jfponline.com/pages.asp?id=9075 [Consulta: 23 nov 2010].

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 cardíaca, 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 cardíaca. 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 cardíaca, 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 dabigatrán.

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 RE-LY 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 CICr >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 tacrolímus, 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.

BIBLIOGRAFIA

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 GAIJA-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/C2-Warfarina-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].

El Comprimido es una publicación dirigida a los profesionales sanitarios del ib-salut con la finalidad de ofrecer información objetiva sobre medicamentos y farmacoterapia.

Edita: Servei de Salut de les Illes Balears. C/Reina Escalaramunda 9, 07003 Palma de Mallorca. Telf: 971 17 56 16.

Los diferentes números del boletín pueden consultarse en: <http://www.elcomprimido.com>