

EL COMPRIMID

ÍNDEX

01. Editorial.
02. Antiinflamatoris no esteroïdals: en tenim clar el risc cardiovascular?
07. Dabigatran per a la prevenció de complicacions tromboembòliques en pacients amb fibril·lació auricular i risc d'ictus.

COMITÈ EDITORIAL

Laura Álvarez Arroyo	María Martín Rabadán
Fernando Becerril	Gemma Melero
M ^a 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 IMATGE



És sorprenent com amb poques lectures un metge pot practicar la medicina, però no és sorprenent com de malament ho pot fer.

William Osler, metge canadenc (1849-1919)

EDITORIAL

DISEASE MONGERING

Medicalització de la vida? Exageració o invenció de malalties? El passat mes de setembre, els assistents al curs impartit per Ray Moynihan a la XXI Escola de Salut Pública de Menorca s'afanyaven a cercar una traducció adequada per a aquest terme anglès, que l'il·lustre periodista i professor universitari defineix com l'«eixamplament» dels límits de la malaltia orientat a l'expansió del mercat de les proves diagnòstiques o els tractaments.

En moltes ocasions, les tècniques de màrqueting desdibuixen les fronteres entre allò que és sa i allò que és patològic, i influeixen sobre determinats líders professionals i organismes científics. D'aquesta manera s'acaba confonent el factor de risc amb l'esdeveniment rellevant -com succeeix amb l'osteoporosi, en què s'acaba tractant la xifra densitomètrica en lloc de fer una avaluació global del risc de fractura-, s'il·luminen noves categories per definir el risc d'un futur risc -prehipertensió- o s'exigeixen objectius de control inabastables en certes poblacions si no és per mitjà de la combinació aferrissada de múltiples fàrmacs.

Tanmateix, el màrqueting recorre també a altres influències, com ara la contractació d'actrius famoses anunciant tractaments per als ossos o les campanyes de conscienciació del públic sobre mals infradiagnosticats, que, combinades adequadament amb la formació continuada dels professionals, permeten reciclar fàrmacs per aplicarlos a malalties *noves*: cames inquietes, fòbia social, trastorn disfòric premenstrual, síndrome de la classe turista...

Ciència-ficció? Teories *conspiranoiques*? Si ho jutjam per la creixent inversió que la indústria farmacèutica dedica a la publicitat directa i pels increments exponencials de la venda de molècules a les quals s'han aplicat aquestes tècniques, el fenomen s'ha de prendre molt seriosament i s'ha de combatre de manera global. En aquest sentit, són imprescindibles la intervenció de les autoritats sanitàries, l'exigència de la declaració de conflictes d'interessos per part de professionals i d'institucions i el desenvolupament d'un saludable esperit crític entre els professionals sanitaris, els docents, els periodistes i el públic general. Només aquesta tenacitat permetrà que la indústria farmacèutica dediqui el millor de si mateixa a aconseguir avenços rellevants per a la salut de la ciutadania.

El Comitè Editorial

Agraïm a Eugenia Carandell Jäger la redacció de l'editorial.

ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROÏDALS: EN TENIM CLAR EL RISC CARDIOVASCULAR?

Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) constitueixen des de fa temps un grup farmacològic emprat àmpliament entre la població i el consum dels quals està originat tant per la prescripció mèdica com per l'automedicació. A més, durant els darrers anys el consum s'ha incrementat encara més, de manera que l'ibuprofèn va arribar a ser l'any 2008 el tercer principi actiu més prescrit del Sistema Nacional de Salut espanyol.¹

Segons la base de dades de facturació de receptes del Servei de Salut de les Illes Balears, entre el gener i l'agost de 2010 es varen prescriure 30,06 DHD (dosis per habitant i dia) d'ibuprofèn, de naproxèn i diclofenac, i 5,31 DHD de Coxibs.

La utilització d'AINE en terapèutica no està exempta de riscos: les reaccions adverses més importants són les de tipus gastrointestinal (perforació, úlcera, hemorràgia) i les complicacions cardiovasculars (infart agut de miocardi, ictus). Les primeres solen ser tengudes en compte tant pels clínics com pels pacients -prescrivint o demandant l'habitual *protector* gàstric-, però els riscos cardiovasculars ens semblen una cosa llunyana i improbable. Per aquest motiu revisam a continuació l'evidència científica disponible sobre el risc cardiovascular associat als AINE.

1. MECANISME D'ACCIÓ I EFECTES CARDIOVASCULARS²

Els AINE exerceixen l'acció antiinflamatòria inhibint l'enzim ciclooxigenasa (COX), que transforma l'àcid araquidònic en prostaglandines. Els AINE tradicionals (AINE-t) -com ara l'ibuprofèn, el naproxèn o el diclofenac- inhibeixen les dues isoformes de la ciclooxigenasa (COX-1 i COX-2). Al contrari, els inhibidors selectius de la COX-2 (més coneguts com Coxibs) exerceixen l'acció antiinflamatòria sense afectar la COX-1, relacionada amb les funcions de manteniment de l'epiteli gàstric, que teòricament suposaria un avantatge pel que fa a la seguretat gastrointestinal.

Els AINE també poden ocasionar efectes trombòtics; un dels mecanismes que s'han postulat és la inhibició selectiva de la COX-2, que podria originar un desequilibri entre els prostanoides: disminuiria la producció de prostaciclina -d'acció vasodilatadora i inhibidora de l'agregació plaquetària- però no disminuiria la producció del tromboxà A₂ -amb propietats protrombòtiques-, circumstància que sí que ocorre quan s'inhibeix la COX-1.

1.1. Risc cardiovascular dels Coxibs

Des que varen entrar en el mercat, alguns Coxibs n'han estat retirats per motius de seguretat, per la qual cosa actualment els únics fàrmacs orals d'aquest grup disponibles a Espanya són el celecoxib i l'etoricoxib.

El primer indicatiu dels problemes cardiovasculars que podia ocasionar el tractament amb Coxibs es va detectar l'any 2000 amb la publicació de l'assaig VIGOR,³ realitzat en pacients amb artritis reumatoide, que comparava el rofecoxib amb el naproxèn. S'hi va observar un augment dels esdeveniments adversos cardiovasculars en el grup tractat amb rofecoxib (1,67 per cada 100 pacients i any) comparat amb el grup tractat amb naproxèn (0,70 per cada 100 pacients i any). La publicació d'aquest estudi va suscitar una polèmica sobre si els resultats eren deguts a un efecte cardioprotector del naproxèn o, al contrari, a un augment del risc cardiovascular originat pel rofecoxib.

L'any 2004 es varen publicar els resultats de l'estudi APPROVe,⁴ que comparava el rofecoxib amb un placebo en la prevenció de la recurrència dels pòlips neoplàsics colorectals. Després de demostrar-se que el rofecoxib en tractaments prolongats incrementa el risc de patir accidents cardiovasculars greus (infart

agut de miocardi i ictus), l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va comunicar la suspensió de la comercialització del rofecoxib a petició del laboratori fabricant.⁵

Arran de la retirada del rofecoxib, l'Agència Europea de Medicaments (EMA, per European Medicines Agency) va iniciar un arbitratge per avaluar la seguretat cardiovascular de tots els antiinflamatoris inhibidors selectius de la COX-2. Les mesures urgents⁶ varen consistir en la contraindicació de l'ús de Coxibs en pacients amb cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular o insuficiència cardíaca de grau II-IV. A causa que les dades indicaven que el risc cardiovascular associat a aquests medicaments s'incrementa amb la dosi i la durada del tractament, es va recomanar utilitzar la dosi més baixa possible i durant el menor període de temps possible. En la nota es va indicar també que la necessitat del tractament ha de ser avaluada periòdicament, especialment en els pacients amb artrosi. Addicionalment, a causa que l'etoricoxib es va associar a un major risc d'hipertensió greu en comparació amb altres Coxibs i AINE-t, se'n va contraindicar l'ús per a la hipertensió no controlada i es va recomanar monitorar la pressió arterial durant el tractament.⁶

Les conclusions del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP, per Committee for Medicinal Products for Human Use) de l'EMA⁷ publicades posteriorment varen incloure, a més, la contraindicació per a la malaltia arterial perifèrica i la precaució en cas que els pacients presentin factors de risc cardiovascular (hipertensió, dislipèmia, diabetis o tabaquisme).

L'any 2005 es va suspendre també la comercialització del valdecoxib, perquè se'n es va considerar desfavorable el balanç entre benefici i risc a causa de reaccions cutànies greus i potencialment fatals.⁷

El 2006, Kerney et al⁸ varen dur a terme una metanàlisi que va incloure 138 assaigs clínics a fi d'avaluar el risc d'esdeveniments vasculars comparant els Coxibs amb els AINE-t i amb placebo. No s'hi varen trobar diferències entre els Coxibs i els AINE-t en els esdeveniments vasculars greus (infart de miocardi, ictus o mort vascular). Tanmateix, s'hi varen observar diferències estadísticament significatives a favor del naproxèn comparat amb els Coxibs, tant en els esdeveniments vasculars greus com en l'infart de miocardi.

El 2008 es va publicar una metanàlisi⁹ que va incloure dades de 7.950 pacients que havien participat en sis assaigs clínics amb celecoxib comparat amb un placebo en indicacions diferents de l'artritis i amb un seguiment de tres anys, com a mínim. L'objectiu era avaluar el risc cardiovascular associat a tres dosis diferents de celecoxib i la possible relació entre el risc cardiovascular basal dels pacients i els efectes cardiovasculars del celecoxib. Els resultats varen mostrar un augment del risc cardiovascular amb el celecoxib en la variable principal combinada (mort cardiovascular, infart de miocardi, ictus, fallada cardíaca o esdeveniments tromboembòlics) amb un quocient de riscos (*hazard ratio*) d'1,6 (1,1-2,3). A més, aquest risc s'incrementava amb la dosi i en els pacients amb risc cardiovascular basal elevat.

Les dades actualitzades dels Coxibs continuen indicant un major risc aterotrombòtic en comparació amb pacients no tractats. En pacients amb antecedents de malaltia cardiovascular, el risc és major en termes absoluts.¹¹

1.2. Risc cardiovascular dels AINE-t

La informació sobre la seguretat cardiovascular dels AINE-t prové majorment dels assaigs clínics realitzats amb els Coxibs, en els quals han estat utilitzats com a comparadors. Per aquesta raó les dades disponibles són limitades, excepte en els casos del diclofenac, de l'ibuprofèn i del naproxèn.

L'octubre de 2006, l'EMA va publicar les conclusions de l'informe del CHMP,¹⁰ que l'AEMPS va recollir en una nota informativa en la qual va actualitzar els riscos de tipus aterotrombòtic dels Coxibs i dels AINE-t, resumits a continuació:¹¹

- Diclofenac: l'administració de dosis de 150 mg/dia s'ha associat a un augment del risc d'episodis aterotrombòtics equiparable al d'alguns Coxibs -concretament l'etoricoxib-, segons els resultats del programa d'assaigs clínics MEDAL.¹²

- Ibuprofèn: l'administració de dosis de 2.400 mg/dia pot associar-se a un augment del risc d'episodis aterotrombòtics. Tanmateix, per a les dosis analgèsiques recomanades (\leq 1.200 mg diaris) no s'ha demostrat que s'incrementi el risc.
- Naproxèn: les dades actuals suggereixen que l'administració de 1.000 mg/dia implica menor risc aterotrombòtic en comparació amb els Coxibs, però d'aquesta circumstància no es pot deduir un efecte protector.

Les dades suggereixen que els AINE-t, en diversa mesura, podrien associar-se a un increment moderat del risc de problemes aterotrombòtics (principalment l'infart de miocardi), en especial quan s'utilitzen amb dosis altes i de manera continuada.

García Rodríguez et al¹³ varen avaluar en un estudi de cohorts retrospectiu l'associació entre la freqüència, la dosi i la durada del tractament de diferents AINE i el risc d'infart de miocardi en la població general: el risc d'infart augmentava amb l'ús crònic d'AINE i es correlacionava amb la dosi i la durada del tractament. A més, es va considerar que el grau d'inhibició de la COX-2 podria ser un predictor bioquímic subrogat del risc d'infart de miocardi associat a l'ús d'AINE.

Sobre la resta dels AINE-t comercialitzats a Espanya, les dades són molt limitades o inexistents; això és degut al menor grau d'ús en l'àmbit mundial i al fet que no han estat elegits com a grup de comparació en els assaigs clínics fets amb els Coxibs, per la qual cosa no es pot excloure en cap cas un increment del risc aterotrombòtic.¹¹

2. PRESENT I FUTUR

Malgrat el que hem exposat, continua havent-hi controvèrsia sobre la seguretat cardiovascular dels AINE, perquè l'evidència científica disponible prové d'assaigs clínics que no han estat dissenyats específicament amb aquest objectiu. És possible que en un futur pròxim tenguem més informació provinent de l'estudi PRECISION (per Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety *versus* Ibuprofen or Naproxen). Aquest assaig prospectiu, multicèntric, amb cegament doble, ha estat dissenyat per avaluar la seguretat cardiovascular del celecoxib, de l'ibuprofèn i del naproxèn en pacients amb artritis i risc cardiovascular alt durant almenys 18 mesos de seguiment.¹⁴

3. RECOMANACIONS PER A LA PRESCRIPCIÓ

El balanç global entre el benefici i el risc dels AINE continua essent favorable, sempre que s'utilitzin en les condicions autoritzades. En la taula següent¹⁵ es recullen les indicacions, les pautes posològiques i les contraindicacions cardiovasculars dels principals AINE-t i dels Coxibs orals comercialitzats.

Les dades disponibles actualment suggereixen que els AINE-t podrien associar-se a un increment moderat del risc aterotrombòtic, per la qual cosa seria recomanable que en el tractament del dolor crònic es valorassin altres alternatives, com ara el paracetamol, els AINE tòpics¹⁶ o els opiacis. En el cas que calgui utilitzar AINE-t, es recomana prescriure'n amb la menor dosi eficaç i durant el menor període de temps possible, i valorant associar altres analgèsics si el pacient ho necessita. L'AINE-t que presenta menor risc cardiovascular és el naproxèn, per la qual cosa seria el d'elecció per als pacients amb risc cardiovascular alt, inclosos els pacients antiagregats amb AAS.¹⁷

Pel que fa als Coxibs, atès que presenten un risc cardiovascular superior als AINE-t es recomana prescriure'n només en casos seleccionats i tenint present que el celecoxib ofereix un perfil de seguretat cardiovascular millor que l'etoricoxib.

Indicacions, pauta posològica i contraindicacions cardiovasculars dels AINE- t i dels Coxibs.¹⁴

Principi actiu	Indicacions	Pauta posològica	Contraindicacions cardiovasculars
Ibuprofèn	<ul style="list-style-type: none"> - Artrosi, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosant - Torçades i esquinços - Dolor d'intensitat lleu-moderada - Dismenorrea - Quadres febrils 	<p>400 mg cada 8 hores per la via oral</p> <p>Dosi màxima: 2.400 mg cada 24 hores</p>	Insuficiència cardíaca greu
Diclofenac	<ul style="list-style-type: none"> - Artrosi, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosant - Episodis aguts de gota - Dismenorrea - Inflamacions i tumefaccions posttraumàtiques 	<p>50 mg cada 12 hores per la via oral</p> <p>Dosi màxima: 150 mg</p>	Insuficiència cardíaca greu
Naproxèn	<ul style="list-style-type: none"> - Artrosi, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosant - Episodis aguts de gota - Alteracions musculoesquelètiques - Dismenorrea 	<p>250-500 mg cada 12 hores per la via oral</p> <p>Dosi màxima: 1.500 mg, menys de dues setmanes</p>	Cap
Celecoxib	<ul style="list-style-type: none"> - Artrosi - Artritis reumatoide - Espondiloartritis anquilosant 	<p>200 mg cada 24 hores o 100 mg cada 12 hores per la via oral</p> <p>Dosi màxima: 400 mg cada 24 hores per la via oral</p>	<p>Insuficiència cardíaca congestiva (escala NYHA II-IV)</p> <p>Cardiopatia isquèmica, malaltia arterial perifèrica i/o malaltia cerebrovascular</p>
Etoricoxib	<ul style="list-style-type: none"> - Artrosi - Artritis reumatoide - Espondiloartritis anquilosant - Artritis gotosa aguda 	<p>30-60 mg cada 24 hores per la via oral</p> <p>90 mg cada 24 hores per la via oral</p> <p>90 mg cada 24 hores per la via oral</p> <p>120 mg cada 24 hores per la via oral</p>	<p>Insuficiència cardíaca congestiva (escala NYHA II-IV)</p> <p>Hipertensió arterial amb TA > 140/90</p> <p>Cardiopatia isquèmica, malaltia arterial perifèrica i/o malaltia cerebrovascular</p>

Francesc Puigventós Latorre, farmacèutic. Hospital Universitari Son Dureta
Iciar Martínez López, farmacèutica. Hospital Universitari Son Dureta

Els autors declaren que non tenen cap conflicte d'interessos relacionat amb la informació que l'article conté.

BIBLIOGRAFIA

1. Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2008. Inf Ter del Sistema Nacional de Salud. Volum 33, núm. 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 l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris 2004/10. Disponible en www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/rofecoxib-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 l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris 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 l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris 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 celecoxib 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 l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris 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. Fitxes tècniques 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].

DABIGATRAN PER A LA PREVENCIÓ DE COMPLICACIONS TROMBOEMBÒLIQUES EN PACIENTS AMB FIBRIL·LACIÓ AURICULAR I RISC DE PATIR ICTUS

Les companyies farmacèutiques han invertit enormes recursos en el programa de recerca dels nous anticoagulants orals per mitjà d'un gran nombre d'assaigs clínics, en els quals han participat milers de pacients.¹

L'Agència Europea del Medicament (EMA, per European Medicines Agency) va autoritzar l'any 2008 la comercialització del dabigatran etexilat (Pradaxa®), un inhibidor directe de la trombina, per a la prevenció d'episodis tromboembòlics venosos en pacients sotmesos a cirurgia electiva de pròtesi de maluc o de genoll. Aquest medicament es comercialitza a Espanya d'aleshores ençà.²

El dabigatran ha estat també aprovat als Estats Units per l'Agència d'Aliments i Medicaments (FDA, per Food and Drug Administration) l'octubre de 2010³ i al Canadà el novembre de 2010⁴ per a la prevenció del tromboembolisme en pacients amb fibril·lació auricular (FA) no valvular, i s'espera que a Europa l'EMA avaluï aquesta indicació en els primers mesos de 2011.

L'aparició del nou anticoagulant ha creat grans expectatives. Tant en els fòrums professionals com en els mitjans de comunicació es difonen missatges com ara "un nou anticoagulant oral més eficaç i que no necessita monitoratge" o "un nou fàrmac que deixa obsolets els anticoagulants utilitzats des de fa cinquanta anys".

Pacients amb FA a les Illes Balears

L'FA no valvular és l'arítmia cardíaca més comuna, amb un prevalença global de l'1% de la població, i augmenta amb l'edat,⁵ per la qual cosa afecta el 8,5% de la població de més de seixanta anys. S'estima que reben anticoagulació oral per FA 6,2 pacients per cada 1.000 habitants,⁶ tot i que aquesta proporció ha augmentat en els darrers anys atès que s'han seguit les recomanacions de les guies clíniques.^{6,7} Actualment, l'FA és la indicació principal dels anticoagulants antivitamina K (AVK).

A les Illes Balears, durant l'any 2009 10.112 pacients varen rebre tractament amb acenocumarol i 1.632 pacients amb warfarina,⁸ 7.000 dels quals s'estima que són pacients amb FA.

Tractament antitrombòtic actual de l'FA

Per predir el risc cardioembòlic dels pacients amb FA s'utilitza l'**índex CHADS₂**, que es basa en l'assignació de dos punts si hi ha història d'ictus o accident isquèmic transitori i un punt per cada un dels factors de risc següents: presència d'insuficiència cardíaca, hipertensió, edat ≥ 75 anys o diabetis. Recentment s'ha publicat la guia europea de l'ESC,⁹ en la qual es proposa utilitzar l'escala CHA₂DS₂-VASc i l'escala de risc hemorràgic HAS-BLED per definir les indicacions dels antitrombòtics.

Se sap que l'aspirina redueix el risc de patir ictus en el 22-36% dels pacients amb FA, mentre que els AVK el redueixen en el 65-68% comparat amb un placebo i en el 32-47% comparat amb l'aspirina, tot i que a compte d'un increment de les hemorràgies.¹⁰

L'aspirina és el tractament d'elecció per als pacients amb risc baix de patir ictus, és a dir, els de menys de 75 anys sense antecedents de tromboembolisme ni factors de risc com ara hipertensió, diabetis o insuficiència cardíaca. D'altra part, es recomana administrar AVK als pacients amb risc alt o moderat de patir ictus, és a dir, amb estenosi mitral o pròtesi valvular cardíaca, antecedents d'ictus o d'embolisme sistèmic i dos o més factors de risc tromboembòlic. Per als pacients amb risc intermedi de patir ictus, tant l'aspirina com els AVK són alternatives igualment vàlides, per la qual cosa s'han d'eleger segons les característiques de cada pacient.¹¹

Acenocumarol o warfarina?

L'AVK més emprat en el nostre medi és l'acenocumarol. La farmacocinètica de l'acenocumarol i la de la warfarina són bastant similars, però es diferencien en la semivida d'eliminació, que és major en la warfarina. En ambdós, l'efecte anticoagulant màxim s'assoleix al cap d' 1,5-3 dies, però la durada després de suspendre el tractament és de dos dies per a l'acenocumarol i entre dos i cinc dies per a la warfarina. Per minimitzar el risc de sagnar en una intervenció quirúrgica, el temps de suspensió previ a l'operació que es recomana és de quatre i de cinc dies, respectivament.¹²

Gairebé no hi ha estudis comparatius entre la warfarina i l'acenocumarol;¹³ tant en la prevenció primària com en la secundària, la majoria dels assaigs clínics s'han fet amb la warfarina, i després se n'han extrapolat els resultats a l'acenocumarol.^{14,15}

Control de l'INR amb els AVK i adherència al tractament

El tractament amb AVK obliga a monitorar l'INR del pacient i a obtenir -en el cas de pacients amb FA- un rang entre 2 i 3. Segons diferents estudis, només aproximadament el 60% dels pacients tractats amb AVK presenta un INR amb valors dins del rang establert, el 25-30% mostra valors inferiors i el 10-15%, superiors.¹⁶ Altres estudis ofereixen resultats similars i troben un nivell òptim en el 63-67% dels pacients. En el sistema sanitari públic andalús s'han obtingut resultats dins del rang d'INR aproximadament en el 70% dels pacients.¹⁷ I, a Barcelona, una comunicació mostra un nivell del 65% de pacients amb l'INR dins dels valors establerts.¹⁸

En l'assaig RE-LY¹⁹ s'utilitza el concepte "time in therapeutic range" (TTR), és a dir, el percentatge de temps en què el pacient presenta valors d'INR dins del rang terapèutic, amb una mitjana de 64,4%.²¹

La gran proporció de pacients amb INR fora dels marges és atribuïble tant a la pròpia variabilitat de l'efecte dels AVK com a la falta d'adherència al tractament. A més, molts de pacients no són tractats amb anticoagulants encara que compleixin els requisits, perquè es considera que és impossible que es doni un compliment terapèutic adequat; un estudi realitzat a Espanya estima que això ocorre en el 10% dels casos.²⁰

Què aporta el dabigatran als pacients amb FA no valvular?: l'assaig RE-LY¹⁷

L'assaig RE-LY es va dur a terme a 951 centres de 44 estats i hi varen participar 18.113 pacients amb FA i risc de patir ictus. Es varen comparar dos grups de pacients tractats amb dabigatran en dosis fixes de 110 mg cada 12 hores i amb 150 mg cada 12 hores i un grup de control tractat amb warfarina en una dosi ajustada segons l'INR. Les dues dosis de dabigatran es varen adjudicar amb cegament i la warfarina de manera oberta. La durada mitjana del seguiment va ser de dos anys. Per a la variable principal (ictus o embòlies sistèmiques per any), el dabigatran en dosi de 110 mg cada 12 hores no va presentar diferències significatives d'eficàcia amb la warfarina, mentre que el dabigatran en dosi de 150 mg cada 12 hores va mostrar més eficàcia que la warfarina, ja que va originar la disminució absoluta del nombre d'ictus o d'embòlies sistèmiques d'un 1,1% al cap de dos anys (NNT= 92).

En la metanàlisi de la warfarina respecte a un placebo esmentada damunt,¹⁰ la diferència absoluta a favor de la primera va ser d'un 2,7% anual de disminució del nombre d'ictus en la prevenció primària i d'un 8,4% anual en la prevenció secundària. Per tant, el dabigatran en dosi de 150 mg cada 12 hores afegiria teòricament un 0,55% anual addicional d'eficàcia respecte a la warfarina (la meitat del resultat a dos anys).

La variable principal de seguretat del RE-LY és la sagnia greu, definit com la reducció de l'hemoglobina en almenys 2 g/dl, transfusió d'almenys dues unitats de concentrats d'eritròcits o sagnia simptomàtica en un òrgan o en una àrea crítica. El dabigatran en dosi de 110 mg cada 12 hores va causar menys sagnies greus que la warfarina, en un valor absolut d'aproximadament un 1,2% al cap de dos anys, mentre que en dosi de 150 mg cada 12 hores no va presentar diferències amb la warfarina. Tanmateix, la sagnia gastrointestinal va ser més freqüent en el grup del dabigatran en dosi de 150 mg cada 12 hores -aproximadament un 1% més en valor absolut- que en el grup de la warfarina. D'altra banda, la sagnia intracranial i l'ictus hemorràgic varen ser menys freqüents en els pacients als quals es va administrar dabigatran que en els tractats amb warfarina, aproximadament un 1% i un 0,5% menys en valors absoluts al cap de dos anys per a la dosi alta i per a la baixa, respectivament.

Així mateix, el dabigatran va provocar amb més freqüència que la warfarina dispèpsia i dolor abdominal (aproximadament un 5% més en valors absoluts) i més incidència d'abandonaments del tractament en ambdues dosis assajades (19-20%) respecte al grup de la warfarina (15%). També en el grup del dabigatran es varen produir infarts de miocardi amb més freqüència que en el grup de la warfarina, aproximadament un 0,2% més per any. Recentment s'ha publicat una rectificació dels resultats del RE-LY, tot i que no modifiquen substancialment les dades sobre el risc de patir infarts.²¹

Cal destacar que el dabigatran no ha provocat els efectes adversos de tipus hepàtic que sí que es varen observar en els estudis amb ximelagatran, el primer fàrmac del grup.

Tenint en compte les limitacions metodològiques de l'assaig, entre les quals destaca que es tracta d'un estudi obert, es pot concloure que el dabigatran i la warfarina presenten riscos i beneficis similars, sempre que s'asseguri una bona adherència amb el dabigatran al llarg dels anys i un bon control de l'INR en els pacients amb warfarina, que s'ha de confirmar per mitjà d'estudis a més llarg termini sobre el seu perfil de seguretat (ex.: infart de miocardi) i d'efectivitat. La relació entre el benefici i el risc pot ser diferent en subgrups de pacients amb determinades característiques particulars, el que limita de forma molt important el lloc a la terapèutica de dabigatran.

Eficàcia i seguretat del dabigatran dependent de l'INR assolit amb la warfarina

El temps mitjà que els pacients en tractament amb warfarina presentaven un INR dins del TTR en el RE-LY va ser del 64%, però va ser molt divers segons els centres i els estats: per exemple, al Regne Unit i a Suècia, els centres participants varen assolir un TTR del 72% i del 77%, respectivament, mentre que els centres de Taiwan, del Perú, de Mèxic, de Romania i de l'Índia varen aconseguir un TTR de menys del 50%.

L'anàlisi de subgrups²² i l'informe de l'FDA²³ assenyalen que el benefici del dabigatran només és significatiu en la dosi de 150 mg cada 12 hores i en els centres on els pacients tractats amb warfarina tenen un control del TTR per davall de la mitjana. Els resultats als centres que estaven per damunt de la mitjana no reflecteixen superioritat del dabigatran sobre la warfarina, ja que en aquests centres la dosi de 150 mg cada 12 hores no demostra superioritat d'eficàcia i la dosi de 110 mg cada 12 hores no redueix el risc de patir hemorràgies.

Eficàcia i seguretat del dabigatran amb relació a l'edat dels pacients i en la prevenció secundària

Els pacients de més edat tractats amb anticoagulants són el que presenten un risc hemorràgic major. Per això s'ha proposat utilitzar la dosi de 110 mg cada 12 hores en aquesta franja d'edat, que segons el RE-LY presenta una eficàcia similar a la warfarina, però amb menys risc hemorràgic. Tanmateix, l'avaluació realitzada pels experts de l'FDA indica que el balanç net entre el benefici i el risc (composats per accident cerebrovascular i esdeveniments de sagnia) en els **pacients de més de 75 anys** no és superior en la dosi de 110 mg cada 12 hores en comparació amb la dosi de 150 mg cada 12 hores. De fet, als Estats Units no s'ha autoritzat la comercialització de la dosi de 110 mg cada 12 hores.

Per la seva part, la guia clínica de l'ESC⁹ avança la recomanació de la dosi de 110 mg cada 12 hores per als pacients amb risc baix de patir ictus o amb risc alt de sagnia. Caldrà esperar a veure com redacta l'EMA aquest punt a la fitxa tècnica quan avaluï el fàrmac l'any 2011.

En la prevenció secundària de pacients amb un ictus o embolisme previ no es donen diferències significatives respecte als resultats globals, excepte en alguna de les variables estudiades (mort d'origen vascular), que és una mica inferior en el grup del dabigatran en dosi de 110 mg cada 12 hores,²⁴ fet pel qual una editorial recent recomana aquesta dosi en la prevenció secundària.²⁵

Conveniència: l'avantatge del dabigatran

És indubtable que el gran avantatge del dabigatran és que no necessita que es monitori l'INR. A més, presenta menys interaccions que els cumarínics i la seva finestra de suspensió abans d'una intervenció quirúrgica té una durada menor en la programada (d'1 a 2 dies per a ClCr >50)³ i de 12 hores en la cirurgia d'urgència.⁴

Pel que fa als desavantatges, el dabigatran requereix dues administracions diàries i presenta menys tolerància digestiva, la qual cosa possiblement ha incidit en una taxa major d'abandonaments en els grups de pacients tractats amb aquest fàrmac en l'assaig RE-LY. A més, oblidar una dosi pot afectar en poc temps l'efecte anticoagulant, en comparació amb la warfarina o l'acenocumarol, que tenen una semivida d'eliminació més llarga.

De moment no es disposa d'un mètode per monitorar l'activitat del dabigatran en la pràctica clínica. L'adherència a la warfarina o a l'acenocumarol està sotmesa a un control constant per mitjà de la determinació de l'INR. Però l'adherència al dabigatran podria ser similar, en la pràctica, a la d'altres fàrmacs utilitzats en la prevenció cardiovascular (estatines, antiagregants, antihipertensius, etc.), i en aquests casos s'ha determinat que -per exemple, en tractaments antihipertensius- l'adherència és del 94% en el primer any, del 65% en el segon, i tan sols del 34% durant el tercer any.²⁶ Una adherència inadequada podria anul·lar completament la major eficàcia clínica del dabigatran en dosis altes respecte a la warfarina. Per tant, perquè el dabigatran sigui almenys tan eficaç com la warfarina s'hauria d'assegurar l'adherència mantinguda durant els anys en què se segueixi el tractament incloent els pacients en algun programa especial de seguiment.

Un altre dels inconvenients del dabigatran és que no hi ha un antídote específic, fet que pot dificultar la resolució de les urgències en què estigui implicat aquest fàrmac.

D'altra banda, les interaccions són menors que amb els AVK; tanmateix, en la fitxa tècnica⁴ s'indica que el verapamil, l'amiodarona, l'itraconazole, el tacrolímús, la ciclosporina, el prasugrel, el ritonavir, el tipranavir, el nelfinavir i el saquinavir poden augmentar l'efecte del dabigatran. A més, el ketoconazole, la ticlopidina i els cumarínics hi estan contraindicats; la rifampicina, la carbamazepina i el tenofovir en disminueixen l'efecte, i el pantoprazole i altres medicaments que apugen el pH gàstric poden disminuir també l'efecte del dabigatran. El dabigatran s'ha d'administrar almenys dues hores abans de prendre antiàcids.

Quant costarà canviar al dabigatran?

En la majoria dels editorials i articles publicats s'incideix en la necessitat de fer una **avaluació econòmica adequada**, atès el potencial gran impacte econòmic i el gran nombre de pacients amb FA. De moment no s'ha publicat cap estudi de cost-utilitat en el qual es valorin adequadament els costos i els beneficis per a la salut de l'ús del dabigatran a Espanya.²⁷

La comercialització a Espanya amb la nova indicació es produirà probablement al llarg de 2011 i és possible que es comercialitzi la dosi de 150 mg cada 12 hores, que de moment no està disponible en el mercat. El cost anual actual del tractament amb acenocumarol s'estima en 21 € i en 33 € amb warfarina. El cost de monitoratge de l'INR depèn del procediment utilitzat, però s'estima entre 350 i 700 € per any.²⁸ El cost anual del dabigatran, amb els preus de les presentacions disponibles actualment a Espanya, se situaria entre 1.924 i 3.849 €, segons que s'utilitzi la dosi de 110 mg cada 12 hores o la de 150 mg cada 12 hores. Si considerem el cost dels medicaments més el del monitoratge de l'INR en el cas dels cumarínics, **el cost incremental anual del dabigatran respecte a l'acenocumarol seria de 1.153-1.583 € o de 3.078-3.508 €**, depenent de la dosi de dabigatran i el mètode emprat per determinar l'INR.

En l'assaig RE-LY, la major eficàcia del dabigatran només s'evidencia als centres amb control baix de l'INR i únicament la dosi de 150 mg cada 12 hores presenta diferències significatives de major eficàcia en la variable principal. **La relació cost-eficàcia incremental estimada és d'aproximadament 275.000 €/any per cada pacient addicional sense ictus o embolisme avaluat al cap de dos anys.** Assumint que el tractament finalment es comercialitzàs a la meitat del preu actual, la relació cost-eficàcia incremental estimada se situaria aproximadament entre 100.000 i 150.000 €/l'any per cada pacient addicional sense ictus o embolisme, igualment avaluat al cap de dos anys.

A les Illes Balears s'estima en 7.000 el nombre de pacients en tractament amb AVK per FA. Si en el 10% dels casos (700 pacients) se substituís l'AVK pel dabigatran en dosi de 150 mg cada 12 hores, el cost addicional seria d'aproximadament 2.300.000 €/any i els beneficis que es podrien esperar per a la salut serien de 7,6 pacients menys amb ictus o embolisme al cap de dos anys de tractament. (Per als càlculs s'ha utilitzat el preu actual del producte comercialitzat, tot i que és possible que es modifiqui).

Conclusions

Amb les dades actuals sobre el balanç entre el benefici i el risc i sobre l'eficiència, el posicionament terapèutic del dabigatran s'ha de fer d'acord amb les pautes següents:

- 1.No s'ha de canviar el fàrmac anticoagulant als pacients que actualment estan bé controlats amb acenocumarol o warfarina i que presenten un nivell adequat de l'INR per damunt del 65% del temps de tractament.
- 2.En els casos de pacients mal controlats en tractament amb acenocumarol o warfarina:
 - Cal identificar la causa del control inadequat i millorar el seguiment assistencial: si la causa és la falta d'adherència terapèutica, no es pot esperar que el canvi al dabigatran millori el tractament. (Es recomana no fer el canvi al dabigatran en els casos de pacients amb control inadequat de l'INR a causa de la falta d'adherència terapèutica.)
 - És necessari considerar el dabigatran com una alternativa terapèutica només en els casos de pacients per als quals estiguin **contraïndicats** l'acenocumarol o la warfarina que no poden seguir el monitoratge requerit de l'INR, o en els quals el control és pobre malgrat tots els esforços fets.
- 3.Cal considerar les precaucions en els pacients amb la funció renal disminuïda o amb risc coronari, d'hemorràgia gastrointestinal o d'interaccions específiques.
- 4.Dependent del preu a què es comercialitzi el dabigatran a Espanya i dels estudis farmacoeconòmics que es facin, es pot valorar l'elecció del dabigatran i els recursos que cal emprar per millorar l'adherència al tractament anticoagulant.
- 5.El control del tractament i la prevenció de les complicacions en els pacients amb FA requereixen una bona coordinació entre els diversos serveis hospitalaris implicats (cardiologia, hematologia, neurologia, medicina interna) i l'atenció primària a fi d'assolir un seguiment adequat dels pacients.

El dabigatran encara no ha estat avaluat ni aprovat per l'EMA en aquesta indicació. La publicació constant de noves informacions, la limitada aportació terapèutica d'aquestes, la falta de dades sobre la seguretat del fàrmac a llarg termini i el fet que no se sàpiga el cost del tractament ni es disposi d'estudis farmacoeconòmics a Espanya plantegen la necessitat de fer una nova avaluació en el futur per definir amb precisió el posicionament terapèutic d'aquest fàrmac basant-se en dades més consistents.

Francesc Puigventós Latorre, farmacèutic. Hospital Universitari Son Dureta

Iciar Martínez López, farmacèutica. Hospital Universitari Son Dureta

Els autors declaren que non tenen cap conflicte d'interessos relacionat amb la informació que l'article conté.

BIBLIOGRAFIA

1. Puigventós F, Martínez-López L, Periañez L. Nuevos anticoagulantes orales: expectativas y realidades. *Aten Farm (European J Clin Pharmacy)* 2009; 11: 3-5.
2. Agència Europea del Medicament. Fitxa tècnica de Pradaxa® [en línia]. Londres, 2008. <www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf> [Consulta: 1 des 2010].
3. Pradaxa capsules [en línia]. Ridgefield (Connecticut, EE. UU.): Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2010. <www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022512s000lbl.pdf> [Consulta: 1 des 2010].
4. Praxada: product monograph [en línia]. Burlington (Ontario, Canadà): Boehringer Ingelheim, 2010. <www.boehringer-ingelheim.ca/en/Home/Human_Health/Our_Products/Product_Monographs/Pradax-pm.pdf> [Consulta: 1 des 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 línia]. Madrid: Ministerio de Sanitat, 2006. <www.aemps.es/profhumana/observatorio/docs/antiagregantes.pdf> [Consulta: 1 des 2010].
8. Font: base de dades de facturació de receptes del Servei de Salut de les Illes Balears, gestor de la prestació farmacèutica 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. Comissió d'Antiagregació Plaquetària i Teràpia Antitrombòtica de l'Hospital Universitari Son Dureta. Guia de la medicació antitrombòtica en el període perioperatori [en línia]. Palma: Hospital Universitari Son Dureta, 2009. <www.elcomprimido.com/FARHSD/ComisionCATAHUSD/ProtGuiaManejoPerioperatorioMedAntitrombotica2009.doc> [Consulta: 1 des 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. Cofino, Joaquín Bernardo; Caminal, Luis. ¿Warfarina o acenocumarol? [en línia]. Neurobesion.com. <<http://neurobesion.com/2010/02/24/C2Fwarfarina-o-acenocumarolpor-joaquin-bernardo-cofino-y-luis-caminal-montero>> [Consulta: 1 des 2010].
16. Menke J, Lüthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 105: 502-10.
17. Torres Ruiz, J.M. Dades presentades en "Impacto de los nuevos fármacos en la organización de la ACO". Congrés de la SAFH, Ronda, març 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 normalized 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 línia]. <www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226011.pdf&reason=0> [Consulta: 1 des 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 línia]. <www.annals.org/content/early/2010/11/01/0003-4819-154-1-201101040-00289.full> [Consulta: 1 des 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 línia]. <www.gencat.cat/salut/depans/units/aatrm/pdf/in0306es.pdf> [Consulta: 1 des 2010].

El Comprimido és una publicació dirigida als professionals sanitaris del ib-salut amb la finalitat d'oferir informació objectiva sobre medicaments i farmacoteràpia.

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

Els diferents números del butlletí poden consultar-se a: <http://www.elcomprimido.com>