

Nuevos anticoagulantes en un escenario de Atención Primaria: Aplicación de criterios de coste - efectividad probabilísticos y criterios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Cad Aten Primaria
Año 2014
Volume 20
Páx. 82-87

Pérez-Vázquez, Alberto; Gómez-Fernández, Olga; Pinín-García, Cristina; Pintos-Martínez, M^a Pilar.

Centro de Salud de Salceda de Caselas.

RESUMEN

OBJETIVO:

La fibrilación auricular es responsable de un elevado porcentaje de ictus incapacitantes y los anticoagulantes disminuyen este riesgo. Los nuevos anticoagulantes han demostrado eficacia clínica y varios estudios avalan su coste - efectividad frente a warfarina. El objetivo es evaluar en un escenario de Atención Primaria el porcentaje de pacientes que cumplen las recientes recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y en qué porcentaje sería coste - efectivo el uso de los nuevos fármacos con la aplicación de unos criterios específicos.

DISEÑO:

Estudio descriptivo transversal

PARTICIPANTES:

Se revisaron las historias de los pacientes cuyo control de anticoagulación era realizado en el centro de salud, en busca de datos demográficos y de los factores de riesgo de ictus y sangrado para calcular las escalas de CHADS₂ Y CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED y HEMORR₂HAGES, y se calculó el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios establecidos.

RESULTADOS:

Con 134 pacientes anticoagulados por fibrilación auricular (prevalencia 2,1 %; 125 de los cuales cumplían los criterios de inclusión), se encontraron 72 (57,6 %) pacientes que se ajustaban a los criterios de la AEMPS para los nuevos anticoagulantes y en un 51,2 % (64 pacientes) el uso de dabigatrán resultaría coste - efectivo.

CONCLUSIONES:

Un elevado porcentaje de pacientes con fibrilación auricular que están anticoagulados con acenocumarol cumplen los criterios de uso de la AEMPS para los nuevos anticoagulantes y atendiendo a los estudios de coste - efectividad resultarían una estrategia eficiente en un elevado número de casos.

Palabras clave: *anticoagulantes, fibrilación auricular, análisis coste-efectividad, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, warfarina*

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica (1,5-2 % de la población general, aumentando su frecuencia con la edad). Los efectos perjudiciales para la salud básicamente dependen de la progresión o asociación con insuficiencia cardíaca y la aparición de fenómenos trombóticos (riesgo unas cinco veces superior en estos pacientes respecto a los que no la padecen, siendo un 80 % de localización cerebral) (1, 2). Sólo el tratamiento antitrombótico se ha mostrado eficaz en la disminución de la mortalidad de estos pacientes (3).

Hasta la fecha los únicos tratamientos antitrombóticos disponibles eran los antiagregantes (disminuyen un 22 % el riesgo) y los antagonistas de la vitamina K (que reducen el riesgo en un 64 %) (2, 4). Estos

últimos tienen algunos inconvenientes tales como la necesidad de un control periódico para el ajuste de la dosis, un margen terapéutico relativamente estrecho, las interacciones con otros fármacos y alimentos, y el riesgo de hemorragias.

En los últimos años se han comenzado a desarrollar nuevos fármacos antitrombóticos que no precisan controles periódicos y que han demostrado ser eficaces en la prevención de fenómenos trombóticos

Correspondencia

Alberto Pérez Vázquez

Centro de Salud de Salceda de Caselas

Rúa Compostela s/n, 36470 Salceda de Caselas (Pontevedra)

alberto.perez.vazquez@sergas.es

en los pacientes con fibrilación auricular no valvular. En nuestro país están comercializados el dabigatrán (Pradaxa®) y el rivaroxabán (Xarelto®).

Desde su aprobación, tanto en Europa como en Estados Unidos, se han publicado varios estudios de coste - efectividad basados en modelos probabilísticos. Además, recientemente la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha emitido unas recomendaciones para el uso de estos nuevos anticoagulantes.

En el presente trabajo se plantea como objetivos: a) evaluar en condiciones reales en un centro de salud, cuántos pacientes cumplirían los criterios de uso recomendados por la Agencia Española del Medicamento (5) y b) en cuántos la relación coste - efectividad sería favorable según los criterios propuestos por Shah SV y col (6).

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio descriptivo transversal se llevó a cabo en el Centro de Salud de Salceda de Caselas (Pontevedra – Galicia): se trata de un centro de salud en un medio semi-urbano que atiende una población de unos 6.538 habitantes mayores de 15 años y dotado con 4 médicos de familia, que son los responsables de la dosificación del acenocumarol.

En la revisión de historias se incluyeron todos los pacientes mayores de 15 años anticoagulados con acenocumarol (Sintrom®) entre el 1 de junio de 2011 y el 31 de mayo de 2012, y se excluyeron los que estaban anticoagulados por motivos diferentes a la fibrilación auricular no valvular, los pacientes con CHADS₂ =0, aquellos que realizaban el control en el Servicio de Hematología del Hospital y aquellos en los que se suspendió el anticoagulante oral por algún motivo o fue sustituido por alguno de los nuevos anticoagulantes durante el periodo de estudio.

Cada profesional hizo la revisión de los datos clínicos de sus propios pacientes, recabando información demográfica (edad, sexo) y sus antecedentes personales (los factores de riesgo para el cálculo del CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc; los antecedentes necesarios para calcular el riesgo hemorrágico con las escalas HAS-BLED: utilizada para evaluar los criterios de la AEMPS y HEMORR₂HAGES: empleada para evaluar los criterios de coste - efectividad) y los datos sobre el porcentaje de mediciones de INR dentro del rango terapéutico. Los criterios para definir los factores de riesgo que permiten calcular el CHADS₂ y las escalas de riesgo hemorrágico se aplicaron según lo descrito en los artículos originales donde fueron descritos (7, 8, 9, 10).

Los criterios para definir el INR como lábil difieren ligeramente en los

	CHADS ₂ ^a					
	1		2		3	
	HEMORR ₂ HAGES ^b					
	<3	≥3	<3	≥3	<3	≥3
CONTROL INR ^c (<57,1% tiempo)	Dabigatrán	Dabigatrán	Dabigatrán	Dabigatrán	Dabigatrán	Dabigatrán
CONTROL INR ^c (Entre 57,1 y 72,5 % tiempo)	Warfarina	Warfarina	Warfarina	Dabigatrán	Warfarina	Dabigatrán
CONTROL INR ^c (> 72,6% tiempo)	Warfarina	Warfarina	Warfarina	Dabigatrán	Warfarina	Dabigatrán

TABLA 1: Criterios de coste - efectividad para dabigatrán propuestos por Shah SV y col (6)

^aCHADS₂ (Escala de riesgo de ictus en fibrilación auricular), ^bHEMORR₂HAGES (escala de riesgo hemorrágico), ^cINR (International Normalized Ratio)

	CHADS ₂ ^a					
	1		2		3	
	HEMORR ₂ HAGES ^b					
	<3	≥3	<3	≥3	<3	≥3
CONTROL INR ^c (<57,1% tiempo)	9	0	14	1	29	5
CONTROL INR ^c (Entre 57,1 y 72,5 % tiempo)	11	0	19	0	10	5
CONTROL INR ^c (> 72,6% tiempo)	7	0	8	0	6	1

TABLA 4: Número de pacientes asignados a cada grupo según lo descrito en la tabla 1

^aCHADS₂ (Escala de riesgo de ictus en fibrilación auricular), ^bHEMORR₂HAGES (escala de riesgo hemorrágico), ^cINR (International Normalized Ratio)

criterios propuestos por la AEMPS (< 60 %) (5) y los empleados por Shah SV y col (6) (que consideran mal control < 57,1 % de las mediciones y control óptimo >72,6 % de las mismas). Los pacientes fueron clasificados para la evaluación de cada uno de los objetivos en

Puntos	CHADS ₂ ^a	CHA ₂ DS ₂ -VASC ^a	HAS-BLED ^b	HEMORR ₂ HAGES ^b
0	9 (6,7; 3,3 – 12,7)	0 (0; 0,0 – 3,5)	3 (2,2; 0,6 – 6,9)	12 (9,0; 4,9 – 15,5)
1	27 (20,1; 13,9 – 28,1)	4 (3,0; 1,0 – 7,9)	30 (22,4; 15,8 – 30,6)	43 (32,1; 24,4 – 40,8)
2	42 (31,3; 23,8 – 40,0)	16 (11,9; 7,2 – 19,0)	37 (27,6; 20,4 – 36,1)	35 (26,1; 19,1 – 34,5)
3	36 (26,9; 19,8 – 35,3)	34 (25,4; 18,4 – 33,8)	37 (27,6; 20,4 – 36,1)	32 (23,9; 17,1 – 32,2)
4	16 (11,9; 7,2 – 19,0)	31 (23,1; 16,5 – 31,4)	18 (13,4; 8,4 – 20,7)	6 (4,5; 1,8 – 9,9)
5	3 (2,2; 0,6 – 6,9)	30 (22,4; 15,8 – 30,6)	5 (3,7; 1,4 – 8,9)	4 (3,0; 1,0 – 7,9)
6	1 (0,7; 0,0 – 4,7)	11 (8,2; 4,4 – 14,6)	4 (3,0; 1,0 – 7,9)	2 (1,5; 0,3 – 5,8)
7		7 (5,2; 2,3 – 10,9)		
8		0 (0; 0,0 – 3,5)		
9		0 (0; 0,0 – 3,5)		

TABLA 3: Escalas de riesgo de ictus y sangrado

^a CHADS₂ y CHA₂DS₂: Escalas de riesgo de ictus en fibrilación auricular
^b HAS-BLED y HEMORR₂HAGES: Escalas de riesgo hemorrágico

función de los dos diferentes criterios dependiendo del porcentaje de mediciones de INR dentro del rango terapéutico.

Atendiendo a los criterios descritos por Shah SV y col (6) se clasificaron los pacientes en función de su CHADS₂, del riesgo hemorrágico calculado con la escala HEMORR₂HAGES y según el porcentaje de

mediciones del INR dentro del rango terapéutico (INR entre 2 y 3), considerando < 57,1 % de las veces como mal control y >72,6 % de las veces como muy buen control (tabla 1). De este modo se clasificaron como coste - efectivos para dabigatrán todos los pacientes con un control deficiente del INR (< 57,1 % de las mediciones) y también con un CHADS₂ ≥ 2 que además tenían un riesgo de sangrado alto HEMORR₂HAGES ≥ 3. El resto de los pacientes fueron clasificados como coste - efectivos para dicumarínicos (en nuestro caso acenocumarol).

Los datos se grabaron en una hoja de cálculo (Excel 2010) y se exportaron para el análisis estadístico a SPSS 9.0. Los intervalos de confianza de las proporciones se calcularon con la aplicación EPI 6.0.4. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, calculando las relaciones entre variables con las pruebas habituales, considerando la diferencia significativa para p< 0,05.

RESULTADOS

Se recogieron datos de 144 pacientes anticoagulados en el periodo de estudio, de los cuales 134 (93,1 %; intervalo de confianza al 95 %: IC 95: 87,3 – 96,4%) correspondía a pacientes con fibrilación auricular, lo que supone una prevalencia de 2,1 % de la población adulta (un 8,3 % - 130 pacientes - de los mayores de 60 años); el resto estaban anticoagulados por otros motivos (prótesis valvular: 5 (3,5 %); enfermedad trombotica venosa: 2 (1,4 %) y 3 (2,1%) pacientes por otros motivos).

De los 134 pacientes anticoagulados por fibrilación auricular no valvular en 9 casos la escala de CHADS₂ era 0, por lo que se evaluaron los objetivos del estudio sobre 125 pacientes.

Los datos del estudio se refieren únicamente a los 125 pacientes con fibrilación auricular con CHADS₂ ≥ 1. De estos pacientes 59 son varones (47%; IC 95: 38 – 56) y 66 (53 %; IC95: 44 - 62) son mujeres. La edad del conjunto de la muestra no sigue una distribución normal, y tienen una mediana de edad de 78 años; en el caso de los varones la mediana era de 77 años y en las mujeres 79,5 años (la diferencia resultó ser estadísticamente significativa).

En la tabla 2 se recogen los datos de prevalencia de los factores de riesgo tanto de embolismo como de sangrado asociado a la anticoagulación.

Utilizando esta información se calcularon los riesgos de ictus mediante las escalas de CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC y las escalas de riesgo de sangrado (HAS-BLED y HEMORR₂HAGES), cuyos datos se recogen en la tabla 3. En este caso se describen los datos correspondientes a los 134 pacientes con fibrilación auricular, para incluir los que tenían CHADS₂= 0.

Se calculó el porcentaje de pacientes que cumplen los criterios

Factor de riesgo	Nº (%; IC 95)
Diabetes	32 (25,6; 18,4 – 34,3)
Hipertensión arterial	105 (84,0; 76,1 – 89,7)
Insuficiencia cardíaca o disfunción Ventrículo Izquierdo (Fracción de Eyección < 40 %)	34 (27,2; 19,8 – 36,0)
Ictus previo	23 (18,4; 12,3 – 26,5)
Neoplasia	7 (5,6; 2,5 – 11,6)
Hepatopatía crónica	5 (4,0; 1,5 – 9,6)
Consumo de alcohol	10 (8,0; 4,1 – 14,6)
Insuficiencia renal	11 (8,8; 4,7 – 15,6)
Trombopenia	6 (4,8; 2,0 – 10,6)
Consumo de ácido acetilsalicílico (AAS)	3 (2,4; 0,6 – 7,4)
Anemia	9 (7,2; 3,6 – 13,6)
Riesgo de caídas aumentado	30 (24,0; 17,0 – 32,6)
Antecedentes de enfermedad vascular previa	25 (20,0; 13,6 – 28,3)
Consumo de antiinflamatorios (AINES)	19 (15,2; 9,6 – 23,0)
Antecedentes de sangrado	11 (8,8; 4,7 – 15,6)

TABLA 2: Factores de riesgo de ictus y sangrado

necesarios para la indicación de dabigatrán según ficha técnica, que fueron 115 (92,0 %; IC 95: 85,4 – 95,9) y de rivaroxabán que fueron 125 (100 %; IC95: 96,3 – 100).

Se calculó el número de pacientes con INR lábil (considerado como dentro del rango en menos de un 60 % de las ocasiones en los últimos 12 meses), resultando clasificados 66 pacientes (52,8 %; IC 95: 43,7 – 61,7) en el grupo de INR lábil y 59 pacientes con INR estable (47,2 %; IC 95: 38,3 – 56,3)

Para analizar el primer objetivo se utilizaron los criterios propuestos por la Agencia Española del Medicamento 5 para valorar qué pacientes serían candidatos a los nuevos anticoagulantes resultando indicado en 72 (57,6 %; IC 95: 48,4 – 66,3) frente a 53 (42,4 %; IC 95: 33,7

– 51,6) en los que la elección sería el acenocumarol. En este caso, de los 72 pacientes subsidiarios de los nuevos anticoagulantes, en 66 (91,7 %; IC 95: 82,1 – 96,6) la indicación sería achacable a presentar un INR lábil (definido como dentro del rango en menos de un 60 % de las ocasiones en los últimos 12 meses).

En lo referente al segundo objetivo en la tabla 4 se recoge el número de pacientes que serían coste - efectivos para dabigatrán o para dicumarínicos en función de su CHADS₂, del riesgo hemorrágico calculado con la escala HEMORR₂HAGES y según el porcentaje de mediciones de INR dentro de rango. De este modo 64 pacientes (51,2 %; IC 95: 42,1 – 60,2) serían coste - efectivos para dabigatrán frente a los otros 61 (48,8 %; IC 95: 39,8 – 57,9) en los que el acenocumarol sería la elección coste - efectiva.

DISCUSIÓN

Desde la publicación de los ensayos clínicos del dabigatrán y el rivaroxabán en fibrilación auricular (RE-LY y ROCKET, respectivamente) (13, 14) se han publicado varios estudios de coste - efectividad comparándolos con warfarina utilizando modelos probabilísticos de Markov en diferentes países, incluido el nuestro (6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21), e incluso recientemente se ha publicado un trabajo que establece una comparación entre ambos 22. En líneas generales estos estudios consideran ambos fármacos coste - efectivos sobre todo en pacientes de alto riesgo trombótico y en aquellos con mal control del INR con warfarina, aunque algunos de estos autores consideran coste - efectivo el dabigatrán en todos los pacientes.

En el presente estudio se ha encontrado que el porcentaje de pacientes en los que, atendiendo a criterios probabilísticos 6, sería coste - efectivo el uso de dabigatrán es de un 51,2 % en un escenario de Atención Primaria. Del mismo modo un elevado porcentaje (57,6 %) cumplirían los criterios propuestos por la Agencia Española del Medicamento para la indicación de los nuevos anticoagulantes (5), siendo en la mayor parte de los casos debido a presentar un INR lábil.

La aplicabilidad de estos resultados a situaciones similares en nuestro ámbito parece razonable, en cuanto a que la prevalencia de fibrilación auricular en este trabajo se corresponde con la descrita en estudios previos y el porcentaje de pacientes con INR lábil se ajusta a los escenarios reales descritos en estudios retrospectivos donde un 53 % (con un intervalo entre 34 y 68 %) de los casos están dentro de rango (11), así como las estimaciones de la prevalencia de los factores de riesgo y de las estimaciones de las escalas de CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc (12).

Las principales limitaciones de este trabajo son las derivadas del fármaco y de los propios estudios de coste - efectividad para el dabigatrán donde se consideran únicamente los datos del estudio RE-LY: un seguimiento medio de dos años; en el contexto de un ensayo clínico

y no un escenario real, donde el cumplimiento terapéutico puede ser inferior (sobre todo por su dosificación cada 12 horas) disminuyendo así la eficacia del dabigatrán por su menor vida media; la falta de un antídoto eficaz en caso de emergencias tanto hemorrágicas como en caso de precisar una cirugía urgente; su incierto perfil de seguridad a largo plazo dada la limitada experiencia de uso (por lo que resulta de especial relevancia la vigilancia farmacológica post - comercialización de estos nuevos fármacos).

El debate sobre a quién ofrecer los nuevos anticoagulantes no ha hecho más que empezar, pero a la hora de tomar decisiones se deberían de tener en cuenta las recomendaciones de uso, los datos disponibles y evaluar el impacto de las mismas no sólo a corto plazo, dado que el número de pacientes expuestos a riesgo es alto e igualmente son muchos los potenciales destinatarios de los nuevos anticoagulantes orales, sustancialmente más caros que los clásicos antagonistas de la vitamina K.

Agradecimientos: A Ana Clavería Fontán y a M. Mercedes Guerra García por sus aportaciones y comentarios.

PUNTOS CLAVE

Hechos conocidos:

- Los anticoagulantes orales disminuyen el riesgo de embolismo en los pacientes con fibrilación auricular no valvular
- Los nuevos anticoagulantes orales han demostrado eficacia clínica. La AEMPS ha emitido unas recomendaciones de uso.
- Estudios probabilísticos apoyan una valoración coste-efectiva de los nuevos anticoagulantes orales.

Aportaciones de este estudio:

- Un elevado porcentaje de pacientes con fibrilación auricular no valvular cumplen los criterios de uso de los nuevos anticoagulantes orales emitidos por la AEMPS
- Atendiendo a criterios probabilísticos de estudios de coste-efectividad los nuevos anticoagulantes orales resultarían una estrategia eficiente en un elevado número de casos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(1):e1-e24
- 2 Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med.* 2003; 349 (11): 1015-6
- 3 Hylek E M, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003; 349 (11): 1019-26
- 4 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146:

857-67

- 5 Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V2/18122012. [Consultado el 7 de enero de 2013]. Disponible en : <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
- 6 Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation.* 2011; 123: 2562-70
- 7 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001; 285: 2864-70.
- 8 Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137 (2): 263-72
- 9 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138 (5): 1093-100
- 10 Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006; 151: 713-19
- 11 Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation. A systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008; 1: 84-91
- 12 Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa T-P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011; 106: 968-77
- 13 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361 (12): 1139-51
- 14 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365 (10): 883-91
- 15 Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 1-11
- 16 Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ.* 2011; 343<.d6333 doi: 10.136/bmj.d6333
- 17 Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost.* 2011; 105: 908-19
- 18 Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2012; 98: 573- 78
- 19 Kamel H, Johnston C, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2012; 43: 881-83
- 20 González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I et al. Análisis coste - efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65 (10): 901-10

- 21 Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012; 110: 845-51
- 22 Kansal AR, Sharma M, Bradley-Kennedy C, Clemens A, Monz BU, Peng S et al. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thromb Haemost.* 2012; 108: 672-82