

## NUEVOS ANTICOAGULANTES EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR: RIVAROXABÁN, APIXABÁN

### Sumario

- **INTRODUCCIÓN - MECANISMO DE ACCIÓN:**  
¿qué son y cómo funcionan?
- **EFICACIA:**  
¿Qué dicen los estudios?
- **¿SON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES COMPARABLES ENTRE SÍ?**
- **CONSIDERACIONES FINALES**
- **RECOMENDACIONES DE USO**

### INTRODUCCIÓN - MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1-3</sup>

#### ¿Qué son y cómo funcionan?

Rivaroxabán y apixabán son dos nuevos anticoagulantes que actúan inhibiendo directamente el factor Xa de la cascada de la coagulación.

Estos dos fármacos, junto con **dabigatrán** (inhibidor de la trombina), se presentan como una alternativa a acenocumarol en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, si bien apixabán no tiene por el momento esta indicación aprobada. Al contrario de los antagonistas de la vitamina K, no precisan la realización de controles periódicos del INR y además presentan menor riesgo de interacciones con medicamentos y alimentos.

Figura 1. **Cascada de la coagulación y lugar de acción de los anticoagulantes<sup>1</sup>**

ETAPA	CASCADA DE COAGULACIÓN	FÁRMACOS Y NIVEL DE ACTUACIÓN
<b>Iniciación</b>		Warfarina, acenocumarol: II, VII, IX, X Dotrecogina alfa Proteína C
<b>Propagación</b>		<b>Rivaroxabán:</b> Xa <b>Apixabán:</b> Xa  Fondaparinux: Xa+ATIII Heparina no fraccionada: ATIII+Xa+IIa  Heparina de bajo peso molecular: ATIII+Xa>>IIa
<b>Activación de trombina</b>		<b>Dabigatrán:</b> IIa Ximelagatrán*: IIa

FT: Factor tisular. (I-XII): factores de coagulación. (Ia-XIIa): factores de coagulación activados.

\*Suspensión de comercialización por toxicidad hepática

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

## EFICACIA: ¿Qué dicen los estudios? <sup>4-7</sup>

En el estudio **ROCKET AF**, rivaroxabán 20 mg/día demostró ser no inferior a warfarina (objetivo de INR 2-3) en la variable combinada de prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes de alto riesgo con fibrilación auricular no valvular (valor medio de CHADS<sub>2</sub> de 3,5). Rivaroxabán no consiguió demostrar superioridad frente a warfarina.

No se observaron diferencias en el riesgo de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante, variable principal de seguridad. El riesgo de sangrado fatal y la hemorragia intracraneal fue menor con rivaroxabán, no así la hemorragia digestiva, más frecuente en el grupo de rivaroxabán.

En el estudio **ARISTOTLE**, apixabán 5 mg dos veces al día demostró ser no inferior a warfarina en la variable combinada de prevención de ictus isquémico o hemorrágico o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular y con un valor medio de CHADS<sub>2</sub> de 2,1. En un análisis preespecificado, apixabán demostró además ser superior a warfarina. Este resultado es a expensas de una importante reducción de la tasa de ictus hemorrágicos, que fue un 49% inferior en el grupo de apixabán, mientras que la tasa de ictus isquémico o de causa no definida disminuyó un 8%.

El riesgo de sangrado mayor, variable principal de seguridad, y el riesgo de muerte por cualquier causa fueron menores en el grupo de apixabán. La tasa de hemorragias intracraneales fue inferior en el grupo de apixabán. Respecto a las hemorragias gastrointestinales, no se observaron diferencias entre ambos grupos.

## ¿SON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES COMPARABLES ENTRE SÍ?

No se dispone de ensayos comparativos directos entre los tres nuevos anticoagulantes. En la tabla 1 se realiza una comparación indirecta de los tres ensayos pivotaes de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. Debe tenerse en cuenta que ni el riesgo de las poblaciones incluidas, ni el diseño de los estudios, ni el porcentaje medio de tiempo dentro de rango terapéutico (INR 2-3) con warfarina son similares en los ensayos, lo que limita las comparaciones.

Los estudios RE-LY, ROCKET-AF y ARISTOTLE se incluyeron en un metanálisis que compara los nuevos anticoagulantes frente a warfarina, si bien la heterogeneidad en el diseño de los ensayos y en las poblaciones incluidas limitan la validez de sus conclusiones<sup>8</sup>.

En la tabla 2 se recoge información práctica sobre estos medicamentos.

Tabla 1. **Ensayos pivotaes de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán**<sup>4,5,9-14</sup>

	Dabigatrán (▲ PRADAXA)	Rivaroxabán (▲ XARELTO)	Apixabán (▲ ELIQUIS)
Estudio	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
<b>Población del estudio</b>	18.113 con FA no valvular y al menos 1 FR	14.264 con FA no valvular y riesgo moderado-alto	18.201 con FA no valvular y al menos 1 FR
<b>Criterios de inclusión</b>	Ictus o AIT previo; FEVI <40%; síntomas de IC de clase ≥ 2 de la NYHA; edad ≥ 75 años o 65-74 años en caso de DM, HTA o enfermedad arterial coronaria.	Ictus, AIT o embolismo sistémico previo; o al menos 2 FR: > 75 años, IC o FEVI ≤ 35%, HTA, DM; (CHADS <sub>2</sub> ≥ 2).	Al menos uno de los siguientes FR: ictus previo, AIT o embolismo sistémico; ≥ 75 años; síntomas de IC en 3 meses previos o FEVI < 40%; DM; HTA tratada con fármacos.
<b>Criterios de exclusión</b>	Valvulopatía grave, ictus grave o reciente, riesgo aumentado de hemorragia, CICr < 30 ml/min, elevación de enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de normalidad	Valvulopatía, ictus grave en 3 meses previos, o ictus en 14 días previos, CICr < 30ml/min, elevación de enzimas hepáticas >3 veces el límite superior de normalidad	Estenosis mitral moderada a grave, otras situaciones que requieren anticoagulación, ictus en 7 días previos, necesidad de AAS > 165 mg/día o AAS+Clopidogrel, CICr < 25 ml/min

	Dabigatrán (▲ PRADAXA)	Rivaroxabán (▲ XARELTO)	Apixabán (▲ ELIQUIS)
Estudio	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
<b>Características de los pacientes al inicio del estudio</b>			
Puntuación media CHADS <sub>2</sub> :	2,1	3,5	2,1
Tratamiento previo con:			
- AK:	50%	62,4%	57%
- Aspirina:	40%	35%	31%
Ictus, AIT o embolismo previos:	20% (solo ictus o AIT previo)	55%	19%
IM previo:	17%	16%	14%
<b>% medio de tiempo en rango*</b>	64%	55%	62%
<b>Intervención</b>	DA 150 mg/12 h o DA 110 mg/12 h vs WA ajustada a INR 2,0-3,0	RI 20 mg/24 h (15 mg si ClCr 30-49 ml/min) vs WA ajustada a INR 2,0-3,0	API 5 mg/12 h (2,5 mg/12h si 2 o más de los siguientes. FR: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl) vs WA ajustada a INR 2,0-3,0
<b>Diseño del estudio</b>	No inferioridad y superioridad, abierto para el brazo de WA y doble ciego para los dos brazos de DA Duración: 2 años	No inferioridad y superioridad, doble ciego Duración: 1,9 años	No inferioridad y superioridad, doble ciego Duración: 1,8 años
<b>Combinación de ictus (hemorrágico o isquémico) y embolismo sistémico</b>			
<b>Variable primaria de eficacia</b>	Las dos dosis de DA demuestran no inferioridad. Con DA 150 mg se observa superioridad: DA 110 mg vs WA RR 0,90; (0,74-1,10) DA 150 mg vs WA RR 0,65; (0,52-0,81); NNT=66	RI demuestra no inferioridad HR 0,79; (0,66-0,96). Tasa de incidencia anual (1,7% vs 2,2%) No demuestra superioridad	API demuestra no inferioridad y superioridad. HR 0,79; (0,66-0,95) para superioridad, NNT=168
<b>Variables de seguridad</b>			
<b>Hemorragia mayor</b>	DA 150 mg vs WA: No diferencias RR 0,93; (0,81-1,07) Menor incidencia con DA 110 mg vs WA: RR 0,80; (0,70-0,93); NNT = 76	Incidencia similar: HR 1,04; (0,90-1,20) Tasa de incidencia anual (3,6% vs 3,4%) No hay diferencias en el riesgo de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante (variable primaria de seguridad) HR 1,03; (0,96-1,11) Tasa de incidencia anual (14,9% vs 14,5%)	Menos frecuente con API: HR 0,69; (0,6-0,80); NNT=66
<b>Hemorragia intracraneal</b>	Menor con DA 150 mg y DA 110 mg vs WA DA 150 mg vs WA RR 0,40; (0,27-0,60); NNT = 117 DA 110 mg vs WA RR 0,31; (0,20-0,47); NNT = 101	Menos frecuente con RI: HR 0,67; (0,47-0,93); NNT=247 Tasa de incidencia anual (0,5% vs 0,7%)	Menos frecuente en el grupo de API: HR 0,42; (0,30-0,58); NNT=129 Tasa de incidencia anual (0,33% vs 0,80%)

	Dabigatrán (▲ PRADAXA)	Rivaroxabán (▲ XARELTO)	Apixabán (▲ ELIQUIS)
Estudio	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Hemorragia gastrointestinal	Mayor con DA 150 mg vs WA DA 150 mg vs WA RR 1,50; (1,19-1,89); NNH = 99  No diferencias entre DA 110 mg y WA DA 110 mg vs WA RR 1,10; (0,86-1,41)	Más frecuente con RI: HR 1,46; (1,19-1,78); NNH=101  Tasa de incidencia anual (3,2% vs 2,2%)	No diferencias significativas HR 0,89; (0,70-1,15)  Tasa de incidencia anual (0,76% vs 0,86%)
Variables secundarias	Mortalidad total: no diferencias significativas  IM: Mayor incidencia con DA 150 mg, 110 mg vs WA DA 150 mg vs WA RR 1,27; (0,94-1,71); DA 110 mg vs WA RR 1,29; (0,96-1,75);	Mortalidad total: no diferencias significativas  IM: no diferencias significativas	Mortalidad total: menos frecuente con API: HR 0,89; (0,80-0,99); NNT=132  Tasa de incidencia anual (3,52% vs 3,94%)  IM: no diferencias significativas

AIT: accidente isquémico transitorio, API: apixabán, AK: antagonistas de la vitamina K, DA: dabigatrán, DM: diabetes mellitus, FA: fibrilación auricular, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, FR: factores de riesgo, HTA: hipertensión arterial, IC: insuficiencia cardiaca, IM: infarto de miocardio, RI: rivaroxabán, WA: warfarina.

\* Porcentaje medio de tiempo dentro de rango terapéutico en grupo warfarina.

Tabla 2. **Otras características de los nuevos anticoagulantes en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular**<sup>2,5,15,16</sup>

	Dabigatrán (▲ PRADAXA)	Rivaroxabán (▲ XARELTO)	Apixabán (▲ ELIQUIS)*
Pauta	150 mg/12 h	20 mg/día (con alimentos)	5 mg/12 h
Ajuste de dosis en las siguientes situaciones	110 mg/12 h en ≥ 80 años, gastritis, esofagitis, o reflujo gastroesofágico	15 mg/día en insuficiencia renal moderada-grave (ClCr: 15-49 ml/min)	2,5 mg/12 h si existen dos o más de los siguientes criterios: edad ≥80 años, peso ≤60 kg o creatinina sérica ≥1,5 mg/dl)
Contraindicaciones	IR grave (ClCr < 30 ml/min) Hemorragia activa clínicamente significativa, lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia, alteración de la hemostasia, enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia	Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo relevante de hemorragia, incluidos pacientes cirróticos con Child Pugh B y C	Sangrado activo clínicamente significativo. Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo relevante de sangrado
Efectos adversos más relevantes	Dispepsia, sangrado gastrointestinal Precaución en pacientes con insuficiencia renal (Nota AEMPS)	Hemorragia, anemia	Hemorragia
Interacciones	Contraindicados: ketoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus, dronedarona  Evitar inductores de la gp-P**  Estrecha monitorización con amiodarona, quinidina, claritromicina  Precaución con antiagregantes, AINE, claritromicina  Con verapamilo ajustar la dosis a 110 mg /12 h	Evitar dronedarona por falta de información  Evitar inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P***  Precaución con los inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P****  Precaución con AINE, antiagregantes, otros antitrombóticos.	Evitar inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P***  Precaución con los inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P****  Precaución con AINE y aspirina. Evitar otros antiagregantes

	Dabigatrán (▲ PRADAXA)	Rivaroxabán (▲ XARELTO)	Apixabán (▲ ELIQUIS)*
Antídoto	No se dispone de antídoto		
Actitud ante cirugía	Cirugía urgente: interrumpir al menos 12 horas antes Cirugía programada: según riesgo hemorrágico de la intervención y función renal del paciente (Ver ref 12)	Interrumpir por lo menos 24 horas antes de la intervención	Información no disponible
Cambio de cumarínico al nuevo anticoagulante	Iniciar cuando el INR sea < 2,0	Iniciar cuando el INR sea < 3,0	Información no disponible
Cambio del nuevo anticoagulante a cumarínico	- ClCr ≥ 50 ml/ min: iniciar cumarínico 3 días antes de suspender dabigatrán. - ClCr 30-50 ml/ min: iniciar cumarínico 2 días antes de suspender dabigatrán	Administrar simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0	Información no disponible
Cambio de anticoagulante parenteral al nuevo anticoagulante	Iniciar dabigatrán de 0 a 2 horas antes de la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral	Iniciar rivaroxabán de 0 a 2 horas antes de la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral	Información no disponible
Cambio del nuevo anticoagulante al anticoagulante parenteral	Esperar 12 horas	Administrar el anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivaroxabán	Información no disponible

\*Indicación no autorizada por el momento. Se aportan los datos del estudio ARISTOTLE

\*\* Inductores de la glicoproteína-P: rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína.

\*\*\* Inhibidores potentes del CYP3A4: antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa de VIH (ritonavir)

\*\*\*\* Inductores potentes del CYP3A4 y de la glicoproteína-P: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan, etc.

## CONSIDERACIONES FINALES

Como se deduce de los datos expuestos, resulta complejo comparar y determinar el lugar en terapéutica de los tres nuevos anticoagulantes.

- En primer lugar, no se dispone de estudios comparativos entre estos medicamentos, ni de datos suficientes sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.
- Además, el diseño de los estudios, las diferencias en las poblaciones incluidas y el tiempo de permanencia en rango de INR en los grupos con warfarina hacen difícil establecer conclusiones sobre las posibles ventajas de un medicamento frente a otro y frente a acenocumarol.  
Concretamente, el riesgo basal de las poblaciones es distinto. En el estudio ROCKET (rivaroxabán) se incluyen pacientes de elevado riesgo (3,5 de media en el CHADS<sub>2</sub>, 55% presentaron ictus, AIT o embolismo sistémico previo) mientras que los pacientes de los estudios ARISTOTLE (apixabán) y RE-LY (dabigatrán) tienen un riesgo moderado (2,1 de media en el CHADS<sub>2</sub> y 20% con ictus, AIT o embolismo sistémico previo en ambos casos)<sup>4,5</sup>.
- Por otra parte, el hecho de que estos medicamentos no precisen monitorización presenta ventajas pero también ciertos inconvenientes, como la imposibilidad de medir el nivel de anticoagulación, determinar la adherencia al tratamiento o detectar posibles interacciones<sup>9</sup>. Esta falta de monitorización podría además repercutir sobre la adherencia, reproduciéndose la escasa adherencia que se observa en los tratamientos crónicos y que puede llegar a ser menor del 50%<sup>17</sup>.
- Los nuevos anticoagulantes deben utilizarse con precaución o pueden estar contraindicados en un grupo importante de pacientes, como los de edad avanzada o con patología hepática o renal significativa, ya que la información disponible en estas situaciones es más escasa que en el caso de los cumarínicos<sup>1</sup>.

- Hasta la fecha no se dispone de un antídoto que revierta los efectos de estos fármacos, lo cual es un gran inconveniente ante complicaciones hemorrágicas con riesgo vital o una intervención quirúrgica urgente<sup>1,9</sup>.

Teniendo en cuenta todas estas limitaciones, con la información de la que se dispone en estos momentos, parece que apixabán podría presentar ciertas ventajas en los pacientes de riesgo moderado, ya que en el estudio ARISTOTLE demuestra disminuir los ictus y embolias sistémicas, así como la hemorragia mayor, más que warfarina, observándose además resultados ligeramente mejores respecto a la mortalidad global.

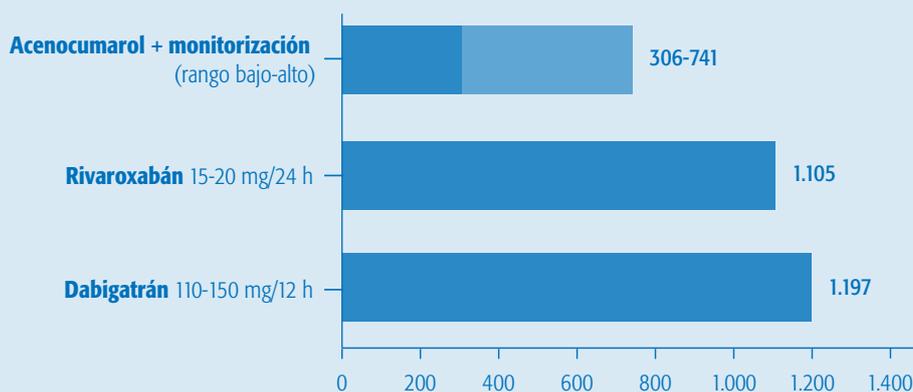
En resumen, hasta que no se aclaren las incertidumbres y a pesar de que los nuevos anticoagulantes son alternativas atractivas, acenocumarol debería continuar siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular no valvular con un razonable buen control.

## RECOMENDACIONES DE USO

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado recientemente un informe de utilidad terapéutica de los nuevos anticoagulantes orales en el que, basándose en la evidencia científica y en el consenso de un grupo multidisciplinar, se establecen los **critérios y recomendaciones generales para el uso de los nuevos anticoagulantes en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular**<sup>18</sup>. Según estas recomendaciones, los nuevos anticoagulantes orales pueden presentar un mayor beneficio que los antagonistas de la vitamina K (AK) en las siguientes situaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o de warfarina.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC (combinación de HAS-BLED>3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples).
- Pacientes en tratamiento con AK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.
- Pacientes en tratamiento con AK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR (excepto en el caso de hemorragia gastrointestinal).
- Pacientes que han iniciado tratamiento con AK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico (en los últimos 6 meses, porcentaje de tiempo en rango terapéutico inferior al 65% si se utiliza el método de Rosendaal o menos del 60% de valores de INR dentro de rango si no se dispone de este método).
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

### Coste tratamiento (euros)/año



La monitorización anual del INR oscila entre 285-720 euros/paciente/año en la CAPV. Para este cálculo se han tenido en cuenta los costes de extracción, de gestión de pedidos y de reactivos<sup>19</sup>.

En la tabla no se incluye apixabán porque de momento no está automatizado para esta indicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Cuál puede ser el papel de los nuevos anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular? Bit. 2011;19(3):29-43. Disponible en: [http://www.navarra.es/home\\_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+19/BIT+Vol+19+n+3.htm](http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+19/BIT+Vol+19+n+3.htm)
2. Ficha técnica de Xarelto® (Rivaroxabán). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
3. Ficha técnica de Eliquis® (Apixabán). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1009638>
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1107039>
6. Apixaban versus warfarin in atrial fibrillation: the ARISTOTLE study in context. NPC Rapid Review. November 2011. Disponible en: <http://www.npc.nhs.uk/rapidreview>
7. Rivaroxaban non - inferior to warfarin for the prevention of stroke or systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. October 2011. Disponible en: <http://www.npc.nhs.uk/rapidreview>
8. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2012;110(3):453-60. Disponible en: <http://www.ajconline.org/article/S0002-9149%2812%2901715-8/fulltext>
9. A briefing paper on Dabigatran and Rivaroxaban. What we know so far... UkMi London new drugs group. January 2012. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/A-briefing-paper-on-dabigatran-and-rivaroxaban/>
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0905561>
11. Connolly J, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. New identified events in the Re-LY trial. N Engl J Med. 2010;363:1875-6. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1007378>
12. Scottish Medicines Consortium. Rivaroxaban 15 and 20 mg film-coated tablets (Xarelto® SMC (756/12)). NHS Scotland 2012. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/rivaroxaban\\_Xarelto\\_for\\_AF\\_FINAL\\_Jan\\_2012\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/rivaroxaban_Xarelto_for_AF_FINAL_Jan_2012_for_website.pdf)
13. Dabigatran (Pradaxa®) en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular. Infac. 2012;20(1):1-7. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/Infac\\_Vol\\_20\\_n\\_1.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/Infac_Vol_20_n_1.pdf)
14. Rivaroxaban in atrial fibrillation. New Drug evaluation. RDTC. NHS. January 2012 nº113. Disponible en: [http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE\\_113\\_Rivaroxaban.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_113_Rivaroxaban.pdf)
15. Ficha técnica de Pradaxa (Dabigatran etexilato). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC50041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC50041059.pdf)
16. Dabigatran (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. Nota Informativa MUH (FV), 21/2011. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_21-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_21-2011.htm)
17. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. Infac. 2011(19);1:1-6. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/infac\\_v19\\_n1.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v19_n1.pdf)
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Utilidad Terapéutica UT/V1/26062012. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-aco-rev\\_05-09-12.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-aco-rev_05-09-12.pdf)
19. Resumen ejecutivo del análisis de impacto presupuestario de dabigatran etexilato. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm07/es/contenidos/informacion/farmacoeconomia/es\\_farma\\_adjuntos/Ficha\\_Resumen\\_Ejecutivo\\_Dabigatran\\_Etexilato.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm07/es/contenidos/informacion/farmacoeconomia/es_farma_adjuntos/Ficha_Resumen_Ejecutivo_Dabigatran_Etexilato.pdf)

Fecha de la revisión bibliográfica: septiembre de 2012

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia  
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barondo, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Itxasne Gabilondo, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloluegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Osakidetza



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X