



ANTICOAGULACIÓN Y FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Indicaciones de rivaroxabán en diferentes situaciones clínicas

V. Barrios Alonso^{a,*} y C. Escobar^b

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Rivaroxabán;
Fibrilación auricular;
Insuficiencia renal;
Cardiopatía
isquémica;
Ictus;
Una vez al día;
Adherencia al
tratamiento;
Ancianos

KEYWORDS

Rivaroxaban;
Atrial fibrillation;
Renal insufficiency;
Ischemic heart disease;
Stroke;
Once-daily;
Medication adherence;
Elderly

Resumen

Rivaroxabán es un inhibidor oral directo y altamente selectivo del factor Xa de la coagulación. Los principales resultados del ROCKET-AF mostraron que en pacientes de alto riesgo con fibrilación auricular no valvular, rivaroxabán fue no inferior a la warfarina en la prevención del ictus o embolia sistémica, pero con un menor riesgo de intracraneales, fatales y en órgano crítico. Rivaroxabán ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes ancianos, así como en aquellos con cardiopatía isquémica o ictus previo.

Rivaroxabán se toma una sola vez al día. En comparación con los otros nuevos anticoagulantes orales (ACO), rivaroxabán puede proporcionar un mejor cumplimiento y adherencia al tratamiento y, en consecuencia, reducir el riesgo de ictus durante el seguimiento. Además, las interacciones con otros fármacos son escasas. Esto, junto con que es de una sola toma diaria, hace que rivaroxabán suponga una excelente alternativa para la prevención de los episodios tromboembólicos en los pacientes polimedicados con fibrilación auricular.

En este manuscrito se revisa la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de rivaroxabán en los pacientes con fibrilación auricular en diferentes escenarios clínicos.

© 2013 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

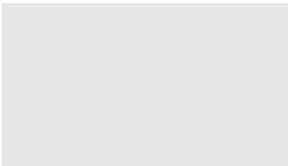
Indications of rivaroxabán in distinct clinical situations

Abstract

Rivaroxaban is an oral highly selective direct factor Xa inhibitor. The main results of ROCKET-AF showed that in high risk patients with nonvalvular atrial fibrillation, rivaroxaban was noninferior to warfarin for the prevention of stroke or systemic embolism, but with lesser risk of intracranial and fatal bleeding. Remarkably, rivaroxaban has been proven to be effective and safe in patients with renal dysfunction, elderly patients as well as in those with ischemic heart disease or previous stroke.

Rivaroxaban is taken only once daily. Compared with other new oral anticoagulants, this may provide better compliance and medication adherence and, consequently, a reduction in the risk of stroke during the follow-up. Moreover, the interactions with other drugs are low. This together with the once daily dose makes rivaroxabán an excellent

Correo electrónico: vbarrios.hrc@salud.madrid.org (V. Barrios).



alternative for the prevention of thromboembolic events in polymedicated patients with atrial fibrillation.

This manuscript reviews the available evidence about the efficacy and safety of rivaroxabán in patients with atrial fibrillation in different clinical settings.
© 2013 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Tradicionalmente se han empleado los antagonistas de la vitamina K (AVK) en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en el paciente con fibrilación auricular (FA) no valvular (FANV). Sin embargo, aunque eficaces, estos fármacos tienen numerosas limitaciones que han conducido a la búsqueda de nuevos ACO que, siendo al menos tan eficaces y seguros como los AVK, superasen estas limitaciones¹⁻³. Como consecuencia de estas limitaciones, así como del miedo al sangrado, todavía hay muchos pacientes con indicación de anticoagulación que no la están recibiendo. Así, en un estudio en el que se incluyeron a pacientes con FA atendidos en las consultas de atención primaria en España, aproximadamente un tercio de los pacientes con un CHADS₂ ≥ 2 no estaban tomando anticoagulantes⁴. Es muy posible que los nuevos ACO ayuden a mejorar esta situación.

El factor Xa es clave en la cascada de la coagulación y su inhibición interrumpe tanto la vía extrínseca como la intrínseca de la coagulación, impidiendo en último término la generación de trombina y el desarrollo de trombo^{5,6}. Rivaroxabán es un inhibidor directo y altamente selectivo del factor Xa⁶. Rivaroxabán tiene una amplia ventana terapéutica y un efecto anticoagulante predecible, por lo que no se necesita una monitorización rutinaria de su efecto anticoagulante y se puede administrar a dosis fijas. Además, no tiene interacciones con los alimentos y posee escasas interacciones con otros fármacos, lo que aumenta su seguridad. Asimismo, al tener un rápido comienzo y final de acción no necesita el uso de terapia puente cara a la cirugía (tabla 1)⁷.

Sin embargo, las ventajas de rivaroxabán no se limitan a estos efectos.

Características farmacocinéticas de rivaroxabán

Tras la ingesta oral, la concentración máxima de rivaroxabán se alcanza a las 2-4 h. La biodisponibilidad oral de rivaroxabán 10 mg es elevada (80-100%) y es independiente de la ingesta. Sin embargo, esta disminuye al 66% con la dosis de 20 mg, si bien cuando se toma con los alimentos el área bajo la curva aumenta un 39%. En consecuencia, las dosis de rivaroxabán 15 y 20 mg deben tomarse junto con los alimentos. La unión a proteínas es elevada (92-95%). Alrededor de dos tercios del fármaco se metaboliza, la mitad se elimina vía renal y la otra mitad vía fecal, mientras que el otro tercio se excreta directamente por el riñón de forma inalterada. Rivaroxabán se metaboliza principalmente vía CYP3A4, CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Además, rivaroxabán es sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). Finalmente, la vida media de eliminación es de 5 a 9 h en los sujetos jóvenes, y sube hasta las 11-13 h en los ancianos⁶⁻⁸.

En cuanto a las interacciones farmacológicas, estas son escasas. De una parte, no se recomienda la administración conjunta de rivaroxabán con inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp, como los antimicóticos sistémicos (itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (ritonavir). Fluconazol se puede administrar con

Tabla 1 Ventajas de rivaroxabán frente a otros anticoagulantes orales en fibrilación auricular

Frente a los antagonistas de la vitamina K

- Eficacia al menos similar
- Reducción en un 50% de las hemorragias fatales y del 33% en las hemorragias intracraneales
- Amplia ventana terapéutica
- Efecto anticoagulante predecible
- No necesidad de monitorización rutinaria del efecto anticoagulante
- Administración a dosis fijas
- No interacciones con los alimentos
- Escasas interacciones con otros fármacos
- Rápidos comienzo y final de acción (no necesidad de terapia puente cara a la cirugía)

Frente a los nuevos anticoagulantes orales

- Administración única diaria (frente a dabigatrán y apixabán).
- Se puede emplear en pacientes con un CrCl 15-29 ml/min (frente a dabigatrán).
- En el ROCKET-AF (rivaroxabán) los pacientes tenían un mayor riesgo tromboembólico y de hemorragia en comparación con los pacientes incluidos en el RE-LY (dabigatrán) y en el ARISTOTLE (apixaban)

ARISTOTLE: Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; CrCl: aclaramiento de creatinina; RE-LY: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy; ROCKET-AF: Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

precaución. En pacientes que están tomando rivaroxabán se administrarán con precaución los inductores potentes de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hipérico, rifampicina). Por otra parte, ante la falta de datos, la coadministración con dronedarona debería evitarse. Sin embargo, no se han observado interacciones relevantes con midazolam (sustrato de CYP3A4), digoxina (sustrato de P-gp), atorvastatina (sustrato de CYP3A4 y P-gp), inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H_2 , antiácidos o zumos de frutas, ni con los antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina), si bien en este último caso hay que tener precaución en caso de insuficiencia renal. Finalmente, como consecuencia del aumento en el riesgo de hemorragias, hay que ser especialmente cauto cuando se coadministra rivaroxabán con antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes u otros agentes antitrombóticos⁶⁻⁸.

Rivaroxabán y estudio ROCKET-AF

Rivaroxabán está aprobado para su uso en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con ≥ 1 factores de riesgo tromboembólico (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos)⁶. Esta indicación ha sido aprobada a raíz de los resultados del estudio ROCKET-AF (*Rivaroxabán Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*)⁹.

El ROCKET-AF fue un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, cuyo objetivo principal fue determinar la no inferioridad de rivaroxabán frente a warfarina en pacientes con FANV y antecedentes de ictus, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica o ≥ 2 factores de riesgo adicionales para ictus (insuficiencia cardíaca clínica y/o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años o diabetes mellitus). Se excluyeron a los pacientes con enfermedad valvular mitral significativa o cualquier prótesis valvular, FA transitoria de causa reversible, riesgo hemorrágico excesivo o pacientes con cardioversión programada¹⁰.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir rivaroxabán 20 mg 1 vez al día (15 mg en aquellos con un aclaramiento renal [CrCl] 30-49 ml/min/1,73 m²) o warfarina (objetivo, cociente internacional normalizado [INR] 2,5; rango: 2,0-3,0). Tras finalizar el período de doble ciego, hubo un período de observación de 30 días en el que los pacientes pasaron a un tratamiento abierto con warfarina. Se analizaron 3 variables preespecificadas: a) no-inferioridad (población por protocolo, en tratamiento): se analizó a todos los pacientes que hubiesen recibido ≥ 1 dosis del fármaco en estudio y sin violaciones graves del protocolo; se incluyeron los episodios hasta 2 días tras la última dosis de la fase doble ciego; b) superioridad (población de seguridad, en tratamiento): se analizó a todos los pacientes que hubiesen recibido ≥ 1 dosis del fármaco en estudio; se incluyeron los episodios hasta 2 días tras la última dosis de la fase doble ciego; c) análisis por intención de tratar: se analizó a todos los pacientes aleatorizados, incluyendo los episodios hasta el final del estudio^{9,10}. Se incluyeron un total de 14.264 pacientes (edad media, 73 años; CHADS₂ medio, 3,48; seguimiento

medio, 707 días). En la población por protocolo, las tasas de ictus o embolia sistémica fueron del 1,7% por año en los pacientes tratados con rivaroxabán y del 2,2% por año en el grupo de warfarina (*hazard ratio* [HR]: 0,79; intervalo de confianza [IC] del 95%; 0,66-0,96; $p < 0,001$ para no inferioridad). En la población de seguridad en tratamiento, estas fueron del 1,7 y 2,2% por año, respectivamente (HR: 0,79; IC del 95%, 0,65-0,95; $p = 0,01$ para superioridad), mientras que en el análisis por intención de tratar fueron del 2,1 y 2,4% por año, respectivamente (HR: 0,88; IC del 95%, 0,74-1,03; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,12$ para superioridad) (tabla 2)⁹. Sin embargo es importante destacar que en el mes siguiente a la finalización de la fase doble ciego, en la que ambos grupos de tratamiento recibieron de forma abierta warfarina (más del 90% de los pacientes en ambos grupos), el tiempo medio hasta conseguir un INR terapéutico fue de 13 días en el grupo inicialmente asignado al grupo de rivaroxabán, frente a 3 días en el grupo de warfarina. Esto se tradujo en un mayor número de episodios en el grupo de rivaroxabán en comparación con el grupo de warfarina (22 frente a 7; $p = 0,008$). La causa fue una transición mal hecha sin solapamiento del tratamiento con rivaroxabán y AVK. La ficha técnica ya lo contempla.

En cuanto a la seguridad, las tasas de sangrados mayores no mayores clínicamente relevantes fueron similares en ambos grupos de tratamiento (HR: 1,03; IC del 95%, 0,96-1,11; $p = 0,44$), al igual que el riesgo de sangrados mayores ($p = 0,58$). Sin embargo, las tasas de hemorragias intracraneales fueron significativamente más bajas en los pacientes tratados con rivaroxabán en comparación con warfarina (HR: 0,67; IC del 95%, 0,47-0,93; $p = 0,02$) (tabla 2). También es importante destacar que hubo una tendencia a una menor mortalidad en los pacientes tratados con rivaroxabán (HR: 0,85; IC del 95%, 0,70-1,02; $p = 0,07$)⁹.

Rivaroxabán en diferentes escenarios clínicos

Población anciana

La prevalencia de FA aumenta con la edad. Así, se ha estimado que la edad media de los pacientes con FA que acuden a la consulta de cardiología en España es de 79 años⁴. En consecuencia es imprescindible conocer la eficacia y la seguridad de rivaroxabán en esta población. Diferentes estudios han demostrado que con la edad avanzada el área bajo la curva de rivaroxabán aumenta, de tal forma que en ancianos esta es 1,5 veces superior en comparación con los sujetos más jóvenes. Por otra parte, la vida media de eliminación también aumenta de 5-9 a 11-13 h. En el ROCKET-AF, la edad media de los pacientes incluidos fue de 73 años (un 43% de pacientes tenía ≥ 75 años). En comparación con los sujetos < 75 años, aquellos con una edad ≥ 75 años presentaron unos resultados de eficacia y seguridad similares. Por tanto, no es necesario un ajuste de la dosis en los ancianos, excepto en los casos en los que haya insuficiencia renal significativa o un riesgo aumentado de sangrado^{6,9}.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal es frecuente en los pacientes con FA, y en pacientes con FA la prevalencia de insuficiencia renal

Tabla 2 Principales resultados del estudio ROCKET-AF

Variable primaria del estudio	Hazard ratio	IC del 95%	p
<i>Ictus o embolia sistémica</i>			
Por protocolo, como población tratada (no inferioridad)	0,79	0,66-0,96	< 0,001 (no inferioridad)
Población de seguridad, en tratamiento (superioridad)	0,79	0,65-0,95	0,02 (superioridad)
Población por intención de tratar	0,88	0,75-1,03	< 0,001 (no inferioridad)
			0,12 (superioridad)
<i>Riesgo de hemorragias</i>			
Sangrados mayores y no mayores clínicamente relevantes	1,03	0,96-1,11	0,44
Sangrados fatales	0,5	0,31-0,79	0,003
Hemorragias intracraneales	0,67	0,47-0,93	0,02

IC: intervalo de confianza; ROCKET-AF: *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*.

Adaptada de Patel et al⁹.

es mayor. Además, la insuficiencia renal avanzada aumenta tanto el riesgo de complicaciones tromboembólicas como hemorrágicas en el sujeto con FA, lo que dificulta en numerosas ocasiones el manejo del tratamiento tromboembólico en esta población^{4,11,12}. En el ROCKET-AF los pacientes con un CrCl entre 30 y 49 ml/min (algo más del 20% de la población de estudio) fueron aleatorizados a rivaroxabán 15 mg/día o a warfarina. Aunque en los pacientes con insuficiencia renal los episodios globalmente fueron mayores, la incidencia de ictus o embolia sistémica fue similar en ambos grupos de tratamiento (población por protocolo: HR: 0,84; IC del 95%, 0,57-1,23; análisis por intención de tratar: HR: 0,86; IC del 95%, 0,63-1,17). El riesgo de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante así como

el de sangrados intracraneales fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, los sangrados fatales fueron menos frecuentes con rivaroxabán (el 0,28 frente al 0,74% por 100 pacientes-año, respectivamente; p = 0,047) (tabla 3)¹³.

Como se indica en la ficha técnica, en los sujetos con un CrCl \geq 50 ml/min no es necesario ajustar la dosis de rivaroxabán y, en consecuencia, se empleará la dosis de 20 mg/día, mientras que en los pacientes con un CrCl 15-49 ml/min la dosis a emplear para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV será de 15 mg una vez al día, si bien la información actualmente disponible en los sujetos con un CrCl 15-29 ml/min es limitada, por lo que habrá que ser cautos en esta población. Finalmente, en los

Tabla 3 Rivaroxabán frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular de acuerdo a los antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio y a la función renal

	Hazard ratio	IC del 95%	p interacción
Eficacia (ictus o embolia sistémica)			
No ictus/AIT previo	0,77	0,58-1,01	0,23
Ictus/AIT previo	0,94	0,77-1,16	
Población por protocolo			
CrCl 30-49 ml/min	0,84	0,57-1,23	0,76
CrCl ≥ 50 ml/min	0,78	0,63-0,98	
Por intención de tratar			
CrCl 30-49 ml/min	0,86	0,63-1,17	0,85
CrCl ≥ 50 ml/min	0,89	0,73-1,08	
Seguridad (sangrados mayores y no mayores clínicamente relevantes)			
No ictus/AIT previo	1,1	0,99-1,21	0,08
Ictus/AIT previo	0,96	0,87-1,07	
CrCl 30-49 ml/min	0,98	0,84-1,14	0,45
CrCl ≥ 50 ml/min	1,04	0,96-1,13	

AIT: accidente isquémico transitorio; CrCl: aclaramiento de creatinina; IC: intervalo de confianza.

Adaptada de Fox et al¹³ y Hankey et al¹⁴.

sujetos con un CrCl < 15 ml/min no se recomienda el empleo de rivaroxabán⁶.

Antecedente de ictus previo

Si hay un grupo que tiene especial riesgo de presentar un episodio tromboembólico en el paciente con FA es el que ya ha tenido un ictus o accidente isquémico transitorio previo. En un subestudio del ROCKET-AF que comparó específicamente la eficacia y seguridad de rivaroxabán según la presencia de ictus o accidente isquémico transitorio previo (el 52% del total de la muestra), rivaroxabán redujo el riesgo de ictus o embolia sistémica con la misma intensidad, independientemente de los antecedentes de ictus (pacientes con historia previa de ictus o accidente isquémico transitorio: HR: 0,94; IC del 95%, 0,77-1,16; pacientes sin antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio: HR: 0,77; IC del 95%, 0,58-1,01; p interacción = 0,23). Lo mismo ocurrió con respecto a los sangrados mayores y no mayores clínicamente relevantes (HR: 0,96; IC del 95%, 0,87-1,07, y HR: 1,10; IC del 95%, 0,99-1,21, respectivamente; p interacción = 0,08) (tabla 3)¹⁴.

En consecuencia, rivaroxabán es una alternativa en la prevención de ictus o embolia sistémica tanto en prevención primaria como secundaria en pacientes con FANV⁷.

Cardiopatía isquémica

En los pacientes con cardiopatía isquémica es relativamente frecuente la presencia de FA. Aunque en comparación con los pacientes sin FA, los sujetos con cardiopatía isquémica y FA tienen un peor perfil clínico, con más comorbilidades, lo que hace que la mayoría de los pacientes tenga indicación de anticoagulación, aproximadamente en el 30% de los casos no están bajo tratamiento anticoagulante^{15,16}. En el ROCKET-AF, el riesgo de presentar infarto de miocardio fue similar en ambos grupos de tratamiento (el 0,9% por año en el grupo de rivaroxabán y el 1,1% por año en el grupo de warfarina; HR: 0,81; IC del 95%, 0,63-1,06; p = 0,12)⁹.

Aunque tradicionalmente se han empleado los AVK en aquellos pacientes con FA y cardiopatía isquémica, rivaroxabán es una buena alternativa en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en esta población^{17,18}.

Dosis única diaria

Una de las ventajas de rivaroxabán frente a dabigatrán o apixabán es que mientras que estos últimos se administran cada 12 h, rivaroxabán se administra una sola vez al día. Esta dosis se escogió basándose en los resultados de 2 ensayos clínicos en fase II que investigaban la eficacia y seguridad de rivaroxabán en el tratamiento de la tromboembolia venosa^{19,20}. Además, estudios de farmacocinética han confirmado que rivaroxabán proporciona un efecto anticoagulante adecuado a lo largo de las 24 h del día⁶. Esto tiene gran importancia, ya que se ha demostrado que la simplificación del tratamiento mediante la reducción en el número de comprimidos facilita el cumplimiento terapéutico en las enfermedades crónicas por lo tanto, la adherencia al tratamiento, lo que podría ser importante en la FA. Esto va a permitir reducir tanto las complicaciones tromboembólicas, como el coste asociado a la FA^{21,22}.

Conclusiones

Sin duda, la aparición de los nuevos ACO ha supuesto un gran avance en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en los pacientes con FANV. Además de tener una eficacia al menos similar a los AVK junto con un menor riesgo de hemorragias intracraneales, ofrecen grandes ventajas, como son, entre otras, que poseen una galénica predecible y con una amplia ventana terapéutica, lo que hace que se puedan administrar a dosis fijas y sin necesidad de monitorizar su actividad anticoagulante. Además, no tienen interacciones con los alimentos y las interacciones con otros fármacos son escasas.

La siguiente pregunta que cabe hacerse es si hay alguna diferencia entre los nuevos ACO (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) o son todos iguales. Para poder contestarla de una manera clara y contundente habría que hacer un ensayo clínico específico que los comparase entre sí. Desafortunadamente, esto no es posible en estos momentos, por lo que únicamente se pueden hacer comparaciones indirectas entre los nuevos ACO⁷.

Si se analiza el tipo de pacientes incluidos en los distintos ensayos clínicos, se puede observar como rivaroxabán se analizó en pacientes con un mayor riesgo, tanto de complicaciones tromboembólicas como hemorrágicas. Es decir, en enfermos más complejos. Así, mientras que en RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*) (dabigatrán) y en ARISTOTLE (*Apixabán for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) (apixabán) la edad media de los pacientes incluidos se situó en los 70 años, el CHADS₂ medio fue de 2,1, y alrededor del 20% tenía antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, en el ROCKET-AF (rivaroxabán) la edad media fue de 73 años, el CHADS₂ medio de 3,5, y algo más de la mitad de los pacientes presentaba historia previa de ictus o accidente isquémico transitorio^{9,23,24}. La población del estudio ROCKET coincide con la práctica clínica real y la mayoría de pacientes con FA de las consultas, población no estudiada en RE-LY ni en ARISTOTLE.

Por otra parte, rivaroxabán ha demostrado ser eficaz y seguro en diferentes escenarios clínicos de especial riesgo. Así, los resultados del ROCKET-AF han sido igualmente buenos en pacientes con insuficiencia renal, lo que hace que, exceptuando a los pacientes con un CrCl < 15 ml/min, rivaroxabán se pueda administrar en el resto del espectro de pacientes con insuficiencia renal, lo que es especialmente importante en ancianos, entre los que el deterioro de la función renal es particularmente frecuente. Por otra parte, rivaroxabán no aumenta el riesgo de infarto de miocardio, por lo que en sujetos con cardiopatía isquémica y necesidad de anticoagulación es una alternativa a considerar.

Otra característica igualmente importante de rivaroxabán es su administración única diaria, que junto con la escasa interacción con otros fármacos podría permitir mejorar el cumplimiento terapéutico en comparación con los AVK, que presentan numerosas interacciones con otros fármacos y con los alimentos, así como con los otros nuevos ACO que se administran 2 veces al día. Esto es muy relevante en los pacientes polimedicados que, por otra parte, es lo más frecuente en los pacientes con FANV.

En consecuencia, rivaroxabán es un anticoagulante oral que ha demostrado ser eficaz y seguro en los pacientes con

FANV, y en particular en los de mayor riesgo, incluyendo a los pacientes con insuficiencia renal, ictus previo, cardiopatía isquémica, ancianos o polimedicados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Escobar C, Barrios V, Jiménez D. Atrial fibrillation and dabigatran: has the time come to use new anticoagulants? *Cardiovasc Ther.* 2010;28:295-301.
- Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New Anticoagulants. *Blood.* 2005;105:453-63.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C, De la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. *Estudio Val-FAAP. Rev Esp Cardiol.* 2012;65:47-53.
- Pinto DJ, Qiao JX, Knabb RM. The emergence of factor Xa inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2012;22:645-61.
- European Medicines Agency (EMA). Xarelto®, "Summary of Product Characteristics". Updated 20-January-2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
- Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: a once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* En prensa 2012.
- Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxabán. *Fundam. Clin Pharmacol.* 2012;26:27-32.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF Study. *Am Heart J.* 2010;159:340-7.
- Barrios V, Escobar C, Murga N, De Pablo C, Bertomeu V, Calderón A, et al. Clinical profile and management of hypertensive patients with chronic ischemic heart disease and renal dysfunction attended by cardiologists in daily clinical practice. *J Hypertens.* 2008;26:2230-5.
- Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, Herzog CA. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:569-78.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32:2387-94.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11:315-22.
- Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, Murga N, De Pablo C, Calderón A. Control de los factores de riesgo en los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica crónica atendidos en las consultas de cardiología. *Estudio CINHTIA. Rev Clin Esp.* 2008;208:400-4.
- Barrios V, Escobar C, Echarri R. Atrial fibrillation and coronary heart disease: fatal attraction. *J Atr Fibrillation.* 2009;1:262-9.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.
- Skane AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol.* 2012;28:125-36.
- Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation.* 2007;116:180-7.
- Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood.* 2008;112:2242-7.
- Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care.* 2000;9 9 Suppl:2-6.
- Frishman WH. Importance of medication adherence in cardiovascular disease and the value of once-daily treatment regimens. *Cardiol Rev.* 2007;15:257-63.
- 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;361:1139-51.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.