



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Sobre la equivalencia terapéutica y los nuevos anticoagulantes orales



A. Moreno Villar^a, I. Nacle López^a, M.J. Barbero Hernández^b y L. Lizan Tudela^{c,*}

^a Hospital de Úbeda, Úbeda, Jaén, España

^b Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

^c Outcomes'10, Universitat Jaume I, Castellón de la Plana, España

Recibido el 6 de marzo de 2015; aceptado el 27 de abril de 2015

Disponible en Internet el 3 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes orales;
Impacto económico;
Equivalencia terapéutica

Resumen En un intento de mitigar el impacto económico que supone la incorporación de fármacos innovadores, se ha promovido y respaldado por las autoridades sanitarias la evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. Esta cuestión ha adquirido en los últimos tiempos un protagonismo significativo, posiblemente debido a la coyuntura económica actual. Las alternativas terapéuticas equivalentes se justifican por la necesidad de competir por precio, y las autoridades recomiendan establecer la equivalencia terapéutica en el momento de establecer el precio y la financiación de los medicamentos. El establecimiento de los nuevos anticoagulantes orales como alternativa terapéutica equivalente es problemático si nos basamos en la ausencia de comparaciones directas entre los diferentes fármacos y en la discutible metodología utilizada en las comparaciones indirectas actuales. De momento, es difícil precisar cuándo es más recomendable un nuevo anticoagulante oral frente a otro, pero se están haciendo esfuerzos para proponer alternativas en la elección basadas en las características de los pacientes.

© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Oral anticoagulants;
Economic impact;
Therapeutic equivalence

Therapeutic equivalence of the new oral anticoagulants

Abstract In an attempt to minimize the economic impact due to the incorporation of innovative drugs, health authorities have promoted and supported the evaluation and market positioning of drugs, as equivalent therapeutic alternatives. This issue has recently gained importance, possibly due to the current economic crisis. The equivalent therapeutic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lizan@outcomes10.com (L. Lizan Tudela).

alternatives are justified by the need to compete on price, and by the authorities recommendation to establish therapeutic equivalence, price and financing of medicinal products at the same time. The establishment of the new oral anticoagulants and the equivalent therapeutic alternatives is a problematic issue if it is based on the absence of direct comparisons between different drugs and the questionable methodology used in the current indirect comparisons. Currently, it is difficult to determine when a new oral anticoagulant is more recommendable than others, but efforts are being made in order to propose alternatives for the decision based on patient characteristics.

© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La dimensión del problema y sus costes

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente. En los diferentes estudios publicados en nuestro país, se observa claramente cómo la prevalencia va aumentando progresivamente con la edad, pasando del 0,3% en la población de 40-49 años al 18% en los mayores de 80 años¹. Se ha estimado que de los casi 24 millones de personas que componen la población española mayor de 40 años, un millón tendría FA, y unos 100.000 de estos estarían sin identificar². Los pacientes con FA tienen un alto riesgo de padecer un ictus, aunque esta complicación puede reducirse hasta un 64% en los casos con anticoagulación^{3,4}. A pesar de disponer de una prevención eficaz, la anticoagulación ha sido infrautilizada durante décadas. La revisión sistemática de Ogilvie et al.⁵ destaca la pérdida de oportunidades en la prevención adecuada del ictus en pacientes con FA (1998-2008), y señala que menos del 60% de los pacientes con FA y antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio son tratados adecuadamente.

Otros estudios más recientes describen valores algo más favorables. Cowan et al.⁶ detallan que una tercera parte de los pacientes con FA y CHADS₂ ≥ 2 no recibe anticoagulación. Holt et al.⁷ refieren que únicamente un 53% de los pacientes con CHADS₂ ≥ 2 recibe anticoagulación, y Piccinocchi et al.⁸ apuntan otro dato interesante: tras el diagnóstico de FA se prescribe anticoagulación a un 84% de los pacientes, pero únicamente un 29,6% sigue tratado a los 2 años de seguimiento. En nuestro país, el estudio FIATE⁹ indica que el 84% de los pacientes con FA está anticoagulado. Sin embargo, el grado de control es subóptimo, con un 66% de los pacientes con la INR en rango terapéutico, cifra que cae al 33% cuando se analizan las 3 últimas estimaciones de INR.

La FA es responsable de un 15-20% de todos los ictus y supone un riesgo 5 veces mayor para esta complicación y 1,9 veces mayor de muerte frente a los pacientes sin FA. Los costes directos asociados al tratamiento de la FA en EE. UU. son de \$6 billones anualmente (un billón norteamericano equivale a mil millones europeos)¹⁰. La carga económica global de un accidente cerebrovascular desde una perspectiva social, incluyendo costes directos e indirectos, fue estimada en \$34,3 billones en 2008¹¹. Los costes directos de los accidentes cerebrovasculares relacionados con FA

fueron valorados en cerca de \$8 billones¹². En España, los costes hospitalarios del ictus se valoraron en 9.785,1€ en pacientes con FA y 9.378,2€ en aquellos sin FA. Estas cifras se triplican al tener en cuenta los costes totales^{13,14}. Disponemos de algunas aproximaciones a los costes que representan la infrautilización de la anticoagulación y la falta de adherencia. Casciano et al.¹⁵, en una revisión de bases de datos de pacientes con FA a lo largo de 18 meses, encuentran que solo el 53% de los pacientes con moderado o alto riesgo para ictus recibe warfarina, y únicamente el 40% fueron adherentes, con una proporción de días cubiertos por la medicación superior a 0,8. Los pacientes que recibían tratamiento con anticoagulantes generaban menos gasto que aquellos sin tratamiento a lo largo de todo el periodo de estudio, de una forma estadísticamente significativa. Caro¹² estimó que la optimización del control de la INR entre los pacientes con FA que recibían warfarina y el incremento en la utilización de este fármaco podría suponer un ahorro de \$2,4 billones por año en EE. UU.

La frecuencia de administración de las dosis influye significativamente en la adherencia terapéutica, de tal forma que las medicaciones que se toman más de una vez al día incrementan significativamente la falta de adherencia (*odds ratio* [OR] 2,99, IC 95% 1,24-7,17)¹⁶. Las preferencias de los pacientes también se inclinan claramente por regímenes más sencillos con una única administración al día¹⁷. Diversos índices para medir la complejidad de los regímenes terapéuticos correlacionan los resultados de manera significativa con el número de comprimidos por día¹⁸. Con todo esto, podemos afirmar que la simplificación del tratamiento mediante la reducción en el número de comprimidos facilita el cumplimiento terapéutico en las enfermedades crónicas. Y, en este sentido, algunas presentaciones farmacológicas son más ventajosas que otras. Los costes que representan la falta de adherencia (tratamientos innecesarios, pruebas adicionales, aumento de visitas al profesional sanitario, mayor incidencia de efectos secundarios, mortalidad e ingresos hospitalarios) ascienden en España a 11.250 millones de euros anualmente¹⁹. Constituye un problema de salud pública de gran relevancia por su impacto socioeconómico y sanitario. El problema tiene una prevalencia de más de un 50% en enfermedades crónicas y causalidad multifactorial¹⁹.

El establecimiento de alternativas terapéuticas equivalentes como herramienta de control del gasto

En un intento de mitigar el impacto económico que supone la incorporación de fármacos innovadores, se ha promovido y respaldado por las autoridades sanitarias el proceso de evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)²⁰. Esta cuestión ha adquirido en los últimos tiempos un protagonismo significativo, posiblemente debido a la coyuntura económica en la que estamos inmersos. Las ATE se justifican por la necesidad de competir por precio, y las autoridades recomiendan establecer la equivalencia terapéutica en el momento en que se establece el precio y la financiación de los medicamentos.

La metodología a seguir para establecer una ATE está precisada en nuestro entorno sanitario por algunas agencias²¹ y sociedades científicas²²: se considera ATE el «conjunto de fármacos que se pueden utilizar indistintamente para el tratamiento de la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, sin que a priori pueda esperarse un beneficio mayor y clínicamente relevante por la selección de uno u otro fármaco».

El intercambio terapéutico considera la existencia de medicamentos clínicamente equivalentes e intercambiables entre sí, y define cuál es el más adecuado para la prescripción según la política de medicamentos del centro y los protocolos asistenciales de referencia del sistema de salud. En la metodología a seguir para el establecimiento de ATE se crean las Guías de Intercambio Terapéutico como herramienta de ayuda al clínico. Las propuestas de intercambio terapéutico que se contemplan en las Guías de Intercambio Terapéutico se basan en el criterio de ofrecer al paciente la mejor opción en relación con las evidencias y las guías terapéuticas de referencia. Es en EE. UU., desde los años 90, donde existen más experiencias. En España existen diversos estudios, grupos de trabajo y publicaciones, como las recomendaciones generales desde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, pero es en 2014 cuando se ha publicado un manual metodológico para la redacción de Guías de Intercambio Terapéutico aplicable a todos los grupos farmacológicos mediante un procedimiento sistemático²³. Se garantiza la seguridad del paciente, estableciendo las características específicas de uso en ciertos grupos de enfermos, haciendo que en ocasiones algún medicamento no sea siempre intercambiable en determinada situación clínica específica.

Anticoagulantes orales directos como equivalentes terapéuticos

El análisis de las ATE debe centrarse en los aspectos metodológicos de los diversos estudios, y la clave está en la calidad de las evidencias que puedan soportar estas afirmaciones. No existen ensayos directos entre ellos y las comparaciones indirectas basadas en metaanálisis en red no tienen en la comunidad científica una postura unánime y están criticadas en la bibliografía²⁴⁻²⁷.

La ausencia de ensayos directos es una de las limitaciones que se suele mencionar en los programas de implantación de

ATE, pero no por ello deja de ser menos cierto²⁰. Así, para poder argumentar que 2 fármacos son ATE, se valorarán en primer lugar los estudios clínicos directos entre los fármacos a considerar. Si no existen estudios comparativos directos se pasa a considerar los ensayos disponibles de cada fármaco en los que se consideren variables duras de eficacia (morbimortalidad o supervivencia), y en último lugar, y si no se dispone de otros datos, se valorarán los ensayos con variables subrogadas de eficacia. Hay que tener en cuenta que si se comparan 2 medicamentos en ensayos clínicos diferentes, solo se deberá evaluar el efecto relativo que presentan en cada caso, es decir, la reducción relativa del riesgo, y no el efecto absoluto, que estará influido por los datos basales o del grupo control de cada estudio²⁸.

Las principales líneas de discusión se centran en el diferente diseño de los estudios de registro de los anticoagulantes orales (ACO) directos y la desigual proporción de pacientes con la INR en rango terapéutico, que fue del 55% en el ROCKET²⁹ frente al 65% en RE-LY³⁰ y ENGAGE TIMI³¹ y el 62% en el ARISTOTLE³². En el ensayo RE-LY³⁰ se administraban las 2 dosis de dabigatrán de forma ciega, mientras que la warfarina se disponía de forma abierta; por otra parte, los ensayos ROCKET²⁹ y ARISTOTLE³² ofrecieron un diseño doble ciego. El ensayo ROCKET²⁹ se llevó a cabo probablemente en pacientes con mayor riesgo, tanto de complicaciones tromboembólicas como hemorrágicas, es decir, enfermos más complejos³³. Queda por dilucidar si este mayor riesgo es representativo de las condiciones de los pacientes en la práctica clínica real. Según los datos de los estudios FIATE⁹, OFRECE¹ y PREFER-AF^{34,35}, solo un 18,4, un 16,6 y un 8-11% de los pacientes, respectivamente, habían padecido un evento tromboembólico, frente a un 55% de los sujetos en el ensayo ROCKET²⁹. Otro de los factores de riesgo, como la insuficiencia cardíaca, aparece en un 62% de los sujetos del ROCKET²⁹ frente a un porcentaje de entre el 20-30% en los estudios poblacionales españoles. Independientemente de los resultados de eficacia, los resultados de seguridad evidencian que los ACO directos disminuyen el riesgo de sangrado intracraneal y, posiblemente, de sangrados graves. Atendiendo al sangrado gastrointestinal, en el ensayo clínico RE-LY³⁰ se mostró que dabigatrán 150 mg aumentaba el riesgo de sangrando gastrointestinal en comparación con warfarina (riesgo relativo 1,50; IC 95% 1,19-1,89)³⁵⁻³⁷.

En concreto, todos los nuevos ACO lograron una reducción significativa de la OR de *hemorragia intracraneal vs. warfarina*. La OR (IC 95%) osciló entre 0,30 (0,19 a 0,46) para dabigatrán 110 mg vs. warfarina y 0,65 (0,46 a 0,92) para rivaroxabán vs. warfarina. En el estudio de apixabán, el número de eventos o el riesgo de sangrado intracraneal en comparación con warfarina se calculó a través de HR, siendo 0,42 (IC 95% 0,30-0,58)³². Dabigatrán 150 mg y rivaroxabán incrementaron de forma significativa la OR de *hemorragia gastrointestinal grave vs. warfarina* (OR 1,49 [IC 95% 1,18-1,87] y 1,60 [1,29-1,98], respectivamente). No se observaron diferencias significativas con respecto a la OR de *hemorragia gastrointestinal grave para dabigatrán 110 mg ni apixabán vs. warfarina*. No se observaron diferencias significativas entre rivaroxabán y warfarina en cuanto a la OR de *hemorragia grave*. Esta variable grave fue analizada como variable principal de seguridad en el estudio ROCKET AF y RE-LY³⁰, y como variable secundaria en el estudio ARISTOTLE³⁸.

Existen otras diferencias apreciables en los ensayos. En cuanto al riesgo de embolia sistémica, en el estudio ROCKET²⁹, la HR correspondiente a la comparación de rivaroxabán vs. warfarina en la población con intención de tratar fue de 0,88 (IC 95% 0,75-1,03). También se consideró dicha variable en el estudio ARISTOTLE³², obteniéndose una HR de 0,87 (IC 95% 0,44-1,75) al comparar apixabán con warfarina. Por último, los datos correspondientes al riesgo de embolia sistémica en el estudio RE-LY³⁰ indicaron que dabigatrán 110 mg y 150 mg en comparación con warfarina tenían un riesgo relativo de 0,91 (IC 95% 0,74-1,11) y 0,66 (IC 95% 0,53-0,82), respectivamente. En referencia a los pacientes con insuficiencia renal, estos muestran una mayor incidencia de sangrado con la anticoagulación respecto a la población general anticoagulada. Asimismo, presentan una mayor biodisponibilidad de los nuevos ACO, especialmente dabigatrán, el cual exhibe la mayor proporción de excreción renal.

En pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, rivaroxabán y apixabán pueden ser una alternativa a considerar, puesto que no parecen incrementar el riesgo de infarto de miocardio³⁷. Además, hay que resaltar el papel fundamental que pueden jugar los nuevos ACO en pacientes ancianos, donde un porcentaje significativo se encuentra fuera de rango terapéutico (control de INR), lo que es especialmente peligroso en un colectivo con un riesgo aumentado de caídas y, por lo tanto, de hemorragia intracraneal. Si a esto le sumamos el problema de la polifarmacia a edades avanzadas, la representatividad de esta población en el ensayo ROCKET y la biodisponibilidad del fármaco, rivaroxabán aparece como una alternativa a valorar en esta población³⁷, donde, además, es posible administrarlo una vez triturado, ya sea por vía oral o por sonda³⁹.

¿Se puede, pues, considerar a los nuevos anticoagulantes orales como alternativas terapéuticas equivalentes?

Por consiguiente, si a estas diferencias en las poblaciones analizadas, en sus resultados y en la posología de administración le sumamos que la calidad de las evidencias para efectuar estas comparaciones no es óptima⁴⁰ la asunción como ATE puede ser discutible. Necesitamos evidencias provenientes de la práctica clínica real que analicen la efectividad (*real world evidence*) de los fármacos autorizados y disponibles, y que incorporen variables centradas en el paciente, como las preferencias. Además, sería muy interesante conocer los costes que generan a medio-largo plazo y los ahorros potenciales que pueden ocasionar si demuestran una mayor prevención de accidentes cerebrovasculares y menores tasas de sangrado como complicaciones.

Algunas sociedades científicas, como la *European Society of Cardiology*, están recomendando los nuevos ACO frente a los antagonistas de la vitamina K en determinados grupos de pacientes con FA⁴¹. Es muy interesante también cómo la guía de práctica clínica de esta sociedad afirma que dada la heterogeneidad de los diferentes ensayos clínicos resultan inapropiadas las comparaciones; no obstante, algunas características diferenciales de los pacientes, como variables clínicas y sociodemográficas, la adherencia terapéutica,

la tolerabilidad y el coste, pueden suponer importantes consideraciones en la elección de un agente frente a otro⁴¹⁻⁴³.

Los mecanismos de acción más selectivos de los nuevos ACO y el hecho de que no precisen una monitorización rutinaria hacen que estos fármacos puedan suponer una ventaja competitiva frente a los antagonistas de la vitamina K. Más allá de los beneficios personales para los pacientes, es necesario cuantificar el ahorro económico que conlleva⁴⁴. Además, parece que los nuevos ACO suponen un avance importante en eficacia, seguridad y conveniencia en la administración frente a los antagonistas de la vitamina K⁴¹. De momento, no se puede precisar cuándo es más recomendable un nuevo ACO frente a otro, pero se están haciendo esfuerzos para proponer alternativas en la elección basadas en las características de los pacientes^{37,45}.

Conflicto de intereses

Luis Lizan ha recibido financiación para conferencias y proyectos de investigación por parte de Bayer Hispania S.L., Novartis Farmacéutica S.A., Boehringer Ingelheim España S.A, Novo Nordisk y Lilly.

Bibliografía

- Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:259-69.
- Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:561-5.
- 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.
- Alzamora Sas MT, Forés Raurell R, Sorribes Capdevila M, Vila Moriente N, Reina Rodríguez MD. Estudio descriptivo de ictus en una zona básica de salud. *Semergen*. 2003;29:125-9.
- Ogilvie IM, Newton N, Welter SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: A systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638-45.
- Cowan C, Healicon R, Robson I, Long WR, Barret J, Fay M, et al. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart*. 2013;99:1166-72.
- Holt TA, Hunter TD, Gunnarsson C, Khan N, Cload P, Lip GY. Risk of stroke and oral anticoagulant use in atrial fibrillation: A cross-sectional survey. *Br J Gen Pract*. 2012;62:e710-7.
- Piccinocchi G, Laringe M, Guillaro B, Arpino G, Piccinocchi R, Nigro G, et al. Diagnosis and management of atrial fibrillation by primary care physicians in Italy: A retrospective observational analysis. *Clin Drug Investig*. 2012;32:771-7.
- Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:279-86.
- Camm AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation-The unmet need and morbidity burden. *European Cardiology*. 2011;7:187-95.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-220.

12. Caro JJ. An economic model of stroke in atrial fibrillation: The cost of suboptimal oral anticoagulation. *Am J Manag Care*. 2004;10 14 Suppl:S451-61.
13. Mar J, Álvarez-Sabín J, Oliva J, Becerra V, Casado MÁ, Yébenes M, et al. Los costes del ictus en España según su etiología. El protocolo del estudio CONOCES. *Neurología*. 2013;28:332-9.
14. Álvarez-Sabín J, Yébenes M, Mar J, Oliva J, Becerra V, Arenillas JA, et al. P-119. Costes hospitalarios del ictus en España. *Gac Sanit*. 2012;26:34-69.
15. Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BD, Kwong WJ. The costs of warfarin underuse and non adherence in patients with atrial fibrillation: A comercial insurer perspective. *J Manag Care Pharm*. 2013;19:302-16.
16. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Carbone C, et al. Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:209-16.
17. Witticke D, Seidling HM, Klimm HD, Haefeli WE. Do we prescribe what patients prefer? Pilot study to assess patient preferences for medication regimen characteristics. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:679-84.
18. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009;15:e22-3.
19. Adhíerete. Mejorar la adherencia a los tratamiento en mayores crónicos, polimedcados e incumplidores y la sostenibilidad del Sistema Sanitario a través de la Farmacia [consultado 11 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/InvestigacionFarmacia/Adhíerete/Documents/Folleto-Adhíerete-castellano.pdf>
20. López Briz E, Alegre del Rey E, Fraga Fuentes MD, Clopés Estela A, Bautista Paloma J, Ortega Eslava A. Alternativas terapéuticas equivalentes: en el ojo del huracán. *Farm Hosp*. 2013;37:273-5.
21. Santos Ramos B, Flores Moreno S, Briones Pérez de la Blanca E, Marín Gil R, Gallego Villanueva S, Bautista Paloma J. Actualización de la guía para la incorporación de nuevos fármacos. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2007. ISBN: 978-84-932545-8-2.
22. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega O, López-Briz E, Arocas V, et al. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH; 2013.
23. Martínez-López I, Puigventós Latorre F, Fraga Fuentes MD, Calderón Herranz B, Flores Moreno S, Adrover Rigo M, et al. Guía de intercambio farmacoterapéutico GIFT. Versión 2.0 (15 de septiembre 2014). Madrid: SEFH; 2014 [consultado 4 Feb 2015]. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PITIB/GIFT_Guia_Metodologica_Intercambio_Terapeutico_2.0_15_09_2014.pdf
24. CADTH Therapeutic Review. New oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. June. 2012. Disponible en: <https://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002.New-Oral-Anticoagulants.rec.e.pdf>.
25. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: Indirect comparison analysis. *BMJ*. 2012;345:e7097, 10.1136/bmj.e7097.
26. Harenberg J, Marx S, Wehling M. Head-to-head or indirect comparisons of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: What's next? *Thromb Haemost*. 2012;108:407-9.
27. Lizán L. Cuidado con las comparaciones indirectas: A propósito de los nuevos anticoagulantes orales. *Aten Primaria*. 2013;45:448-50.
28. Puigventós F, Ventayol P, Delgado O. Intercambio terapéutico. Farmacia hospitalaria [consultado 19 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1313.pdf>
29. 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;365:883-91.
30. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Phil D, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
31. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
32. 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.
33. Barrios Alonso V, Escobar C. Indicaciones de ribaroxabán en diferentes situaciones clínicas. *Semergen*. 2013;39 Supl 1:24-9.
34. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Yves Le Heuzey J, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: Primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16:6-14.
35. Anticoagulantes orales: apixaban, dabigatran, rivaroxaban [consultado 20 Oct 2014]. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp abc.htm>.
36. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eiserberg 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;110:453-60.
37. Pokorney SD, Sherwood MW, Becker RC. Clinical strategies for selecting oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36:163-74.
38. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular. Sevilla: Junta de Andalucía; 2012.
39. Rivaroxaban. Ficha técnica [consultado 4 Feb 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
40. Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Pinteño Blanco M. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:736-45.
41. 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.
42. SIGN. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. A guide for primary care. Guía del Scottish Intercollegiate Guideline Network. January 2014 [consultado 4 Feb 2015]. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/pdf/AF_publication.pdf
43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales par el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistemática en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Diciembre 2013 [consultado 4 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-oraes.pdf>
44. García JP. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes. *Semergen*. 2013;39:10-6.
45. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:495-511.