

Artículo original

Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis

Carlos Escobar^{a,*}, Julio Martí-Almor^b, Alejandro Pérez Cabeza^c y M. José Martínez-Zapata^d^a Departamento de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España^b Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España^c Servicio de Cardiología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España^d Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública CIBERESP, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 27 de octubre de 2017

Aceptado el 2 de marzo de 2018

On-line el 30 de mayo de 2018

Palabras clave:

Apixabán

Fibrilación auricular

Práctica clínica

Dabigatrán

Anticoagulantes orales directos

Metanálisis

Rivaroxabán

Warfarina

RESUMEN

Introducción y objetivos: Determinar la efectividad de los anticoagulantes orales directos frente a los antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica.**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática acorde con los estándares metodológicos de Cochrane. Los resultados de la revisión se publicaron según la declaración PRISMA. Se empleó la herramienta ROBINS-I para determinar el riesgo de sesgos.**Resultados:** Se incluyeron datos de 27 estudios diferentes provenientes de 30 publicaciones. En los estudios con seguimiento hasta 1 año, el apixabán (HR = 0,93; IC95%, 0,71-1,20) y dabigatrán (HR = 0,95; IC95%, 0,80-1,13) no se redujo significativamente el riesgo de ictus isquémico frente a la warfarina, pero sí el rivaroxabán (HR = 0,83; IC95%, 0,73-0,94). Con respecto al riesgo de hemorragias mayores, el apixabán (HR = 0,66; IC95%, 0,55-0,80) y el dabigatrán (HR = 0,83; IC95%, 0,70-0,97) lo redujeron significativamente frente a la warfarina, pero no el rivaroxabán (HR = 1,02; IC95%, 0,95-1,10), aunque con heterogeneidad entre los estudios. El apixabán (HR = 0,56; IC95%, 0,42-0,73), el dabigatrán (HR = 0,45; IC95%, 0,39-0,51) y el rivaroxabán (HR = 0,66; IC95%, 0,49-0,88) redujeron significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal frente a la warfarina. El empleo de dosis bajas de anticoagulantes orales directos se asoció con una ligera mejoría del perfil de seguridad, pero con una marcada reducción de la efectividad en la prevención de ictus.**Conclusiones:** Los resultados de este metanálisis indican que, en comparación con la warfarina, la efectividad para prevenir el riesgo de ictus y de hemorragias de los anticoagulantes orales directos en los pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica real puede ser diferente.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Real-life Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-analysis

ABSTRACT

Introduction and objectives: To assess the effectiveness of direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in real-life patients with atrial fibrillation.**Methods:** A systematic review was performed according to Cochrane methodological standards. The results were reported according to the PRISMA statement. The ROBINS-I tool was used to assess risk of bias.**Results:** A total of 27 different studies publishing data in 30 publications were included. In the studies with a follow-up up to 1 year, apixaban (HR, 0.93; 95%CI, 0.71-1.20) and dabigatran (HR, 0.95; 95%CI, 0.80-1.13) did not significantly reduce the risk of ischemic stroke vs warfarin, whereas rivaroxaban significantly reduced this risk (HR, 0.83; 95%CI, 0.73-0.94). Apixaban (HR, 0.66; 95%CI, 0.55-0.80) and dabigatran (HR, 0.83; 95%CI, 0.70-0.97) significantly reduced the major bleeding risk vs warfarin, but not rivaroxaban (HR, 1.02; 95%CI, 0.95-1.10), although with a high statistical heterogeneity among studies. Apixaban (HR, 0.56; 95%CI, 0.42-0.73), dabigatran (HR, 0.45; 95%CI, 0.39-0.51), and rivaroxaban (HR, 0.66; 95%CI, 0.49-0.88) significantly reduced the risk of intracranial bleeding vs warfarin. Reduced doses of direct oral anticoagulants were associated with a slightly better safety profile, but with a marked reduction in stroke prevention effectiveness.

Keywords:

Apixaban

Atrial fibrillation

Clinical practice

Dabigatran

Direct oral anticoagulants

Meta-analysis

Rivaroxaban

Warfarin

* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, España.
Correo electrónico: escobar_cervantes_carlos@hotmail.com (C. Escobar).

Conclusions: Data from this meta-analysis suggest that, vs warfarin, the stroke prevention effectiveness and bleeding risk of direct oral anticoagulants may differ in real-life patients with atrial fibrillation.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales directos
AVK: antagonistas de la vitamina K
FA: fibrilación auricular

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA), la arritmia más frecuente en la práctica clínica¹, se relaciona con un riesgo de ictus notablemente alto. El ictus en relación con FA conlleva un alto riesgo de mortalidad, discapacidad y recurrencia². La anticoagulación es una pieza fundamental en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA³. Aunque los antagonistas de la vitamina K (AVK) se relacionan con una reducción del 60% del riesgo de ictus en pacientes con FA⁴, tienen muchos inconvenientes que han limitado su uso en la práctica clínica, tales como el estrecho margen terapéutico, las múltiples interacciones con otros fármacos y con alimentos y la necesidad de monitorizar con frecuencia la actividad anticoagulante y ajustar la dosis⁵.

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) solventan la mayor parte de estas limitaciones. Además, numerosos ensayos clínicos en fase III han mostrado que los ACOD son por lo menos tan efectivos como los AVK en la prevención del ictus o la embolia sistémica, pero se toleran mejor, en particular en lo que respecta al riesgo de hemorragia intracraneal^{6–8}.

La introducción de los ACOD en la práctica clínica sistemática se ha relacionado con una mejora en el uso de la anticoagulación oral en general en los pacientes con FA⁹. Dado el rigor de los criterios de inclusión y exclusión en un ensayo clínico y el estrecho seguimiento de los pacientes, los pacientes con FA que participan en ensayos clínicos con frecuencia difieren de los de la práctica clínica. En consecuencia, la información procedente de ensayos clínicos aleatorizados no siempre es válida para los pacientes de la práctica clínica^{10,11}. En los últimos años, muchos estudios de bases de datos de reclamaciones han analizado el uso de ACOD para la FA en la práctica clínica. No obstante, las discrepancias entre las fuentes de datos, el enfoque de los análisis estadísticos y las características de los pacientes pueden llevar a resultados contradictorios. En este contexto, tiene gran interés el análisis exhaustivo de toda la información publicada sobre el uso de ACOD comparados con AVK en pacientes con FA. El objetivo de esta revisión sistemática y metanálisis es evaluar la eficacia y la inocuidad de los ACOD (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) comparados con los AVK en pacientes de la práctica clínica con FA no valvular.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática según los estándares metodológicos de las revisiones Cochrane¹². Los resultados se publicaron siguiendo la declaración PRISMA¹³. El protocolo de revisión se detalla en el apartado de Métodos del [material suplementario](#). C. Escobar y J. Martí-Almor seleccionaron los artículos que había que incluir. En caso de desacuerdo se consultó a un tercer investigador, A. Pérez Cabeza. Todos los autores se responsabilizaron de la extracción de datos. M. J. Martínez-Zapata

se encargó de los análisis de datos. Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito.

Criterios de elegibilidad

En los pacientes diagnosticados con FA no valvular, se incluyeron estudios observacionales controlados que comparaban la administración de cualquier ACOD (apixabán, dabigatrán, o rivaroxabán; cualquier dosis) frente a AVK (centrándose en la warfarina).

Solo se incluyeron en este metanálisis los estudios que proporcionaban índices y medidas del efecto (*hazard ratio* [HR]). La inclusión se limitó a los estudios observacionales (tanto prospectivos como retrospectivos) que informaban de cualquiera de los resultados de eficacia e inocuidad mencionados anteriormente y procedentes de datos relativos a la salud recopilados de forma regular. Se incluyeron estudios con registros nacionales o regionales o registros relativos a una población grande de múltiples lugares. Se excluyeron los estudios de un solo centro que utilizaban registros locales a no ser que contaran con más de 1.000 pacientes. En el caso de los estudios que utilizaban el mismo registro y se realizaban en el mismo periodo (o con considerable superposición), se seleccionó la publicación más completa. Solo cuando el grado de superposición entre estudios era mínimo se incluían todas las publicaciones.

Variables desenlace

Las variables desenlace de interés se detallan en el protocolo descrito en el apartado Métodos del [material suplementario](#). Se priorizó el ictus isquémico y el criterio combinado de valoración de ictus/embolia sistémica para la eficacia, y la hemorragia mayor y la hemorragia intracraneal para la inocuidad. Todas las variables desenlace se evaluaron según la duración del seguimiento (hasta 1 año, así como a más largo plazo) y la dosis de anticoagulante (estándar frente a reducida).

Estrategia de búsqueda

Para recuperar estudios de interés, se realizaron búsquedas en MEDLINE (vía PubMed) y EMBASE (vía Ovid) hasta marzo de 2017. Se designaron algoritmos de búsqueda adaptados a los requisitos de cada base de datos; estos algoritmos incluían una combinación de términos de búsqueda de vocabulario controlados y filtros para recuperar ensayos clínicos y estudios de cohortes ([tabla 1 del material suplementario](#)). Además, posteriormente se utilizaron los apartados de la bibliografía de los estudios elegibles recuperados para identificar otros estudios relevantes. En las búsquedas no se aplicaron limitaciones lingüísticas o temporales.

Para seleccionar los estudios, los resultados de las búsquedas se analizaron en función del título y del resumen independientemente. Las versiones de texto completo de los artículos considerados elegibles se recuperaron y la elegibilidad se confirmó de forma independiente en función de los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o se consultó a un tercer investigador. Los resultados se importaron a un diagrama de flujo de PRISMA. Para la recopilación de datos, se extrajeron datos relevantes de los estudios elegibles y se contrastaron para verificar su exactitud.

Evaluación del riesgo de sesgo

Se utilizó la herramienta ROBINS-I para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos¹⁴. Para cada estudio, se evaluó la confusión por sesgo con respecto a la selección, intervenciones de medición, desviaciones de las intervenciones pretendidas, datos omitidos, evaluación de los resultados y selección de los resultados publicados. La herramienta original ROBINS-I se adaptó para satisfacer el diseño y las particularidades de los estudios incluidos (tabla 2 del material suplementario).

Análisis de datos y resumen de las variables desenlace

Cuando fue posible, se llevó a cabo un análisis agrupado aplicando el método Cochran-Mantel-Haenszel bajo un modelo de efectos aleatorios y utilizando el *software* Review Manager (versión 5.3.5). La heterogeneidad y las fuentes de variación entre estudios se evaluaron a través del valor muestral I^2 . Las variables desenlace se publicaron conforme a una síntesis narrativa y la estimación de su efecto.

RESULTADOS

El diagrama de flujo de PRISMA se muestra en la figura 1. De las búsquedas en MEDLINE y EMBASE se obtuvo un total de

4.244 referencias. Tras la eliminación de duplicados, se analizaron 3.391 referencias únicas. De estas 3.391 referencias, se excluyeron 3.312 porque su título o resumen no tenía ninguna relación con los resultados de esta revisión sistemática. De estas, se obtuvieron los textos completos de 79 estudios. Tras una evaluación detallada de dichos textos, se excluyeron otros 49 estudios. Por último, se incluyeron 27 estudios distintos con datos publicados en 30 publicaciones (3 estudios publicaban datos relevantes en 2 artículos distintos)^{15–45}. Las características de los estudios incluidos se resumen en la tabla 3 del material suplementario.

Los datos de los pacientes con FA tratados con ACOD frente a AVK durante aproximadamente 1 año se muestran en la figura 2.

Ictus isquémico

El apixabán y el dabigatrán no redujeron el riesgo de ictus isquémico frente a la warfarina (HR = 0,93; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,71-1,20; HR = 0,95; IC95%, 0,80-1,13; respectivamente). La heterogeneidad estadística entre los distintos estudios fue elevada. Al contrario, el rivaroxabán sí redujo considerablemente el riesgo de sufrir un ictus isquémico frente a la warfarina (HR = 0,83; IC95%, 0,73-0,94). Este resultado era muy consistente entre los diversos estudios (figura 2A).

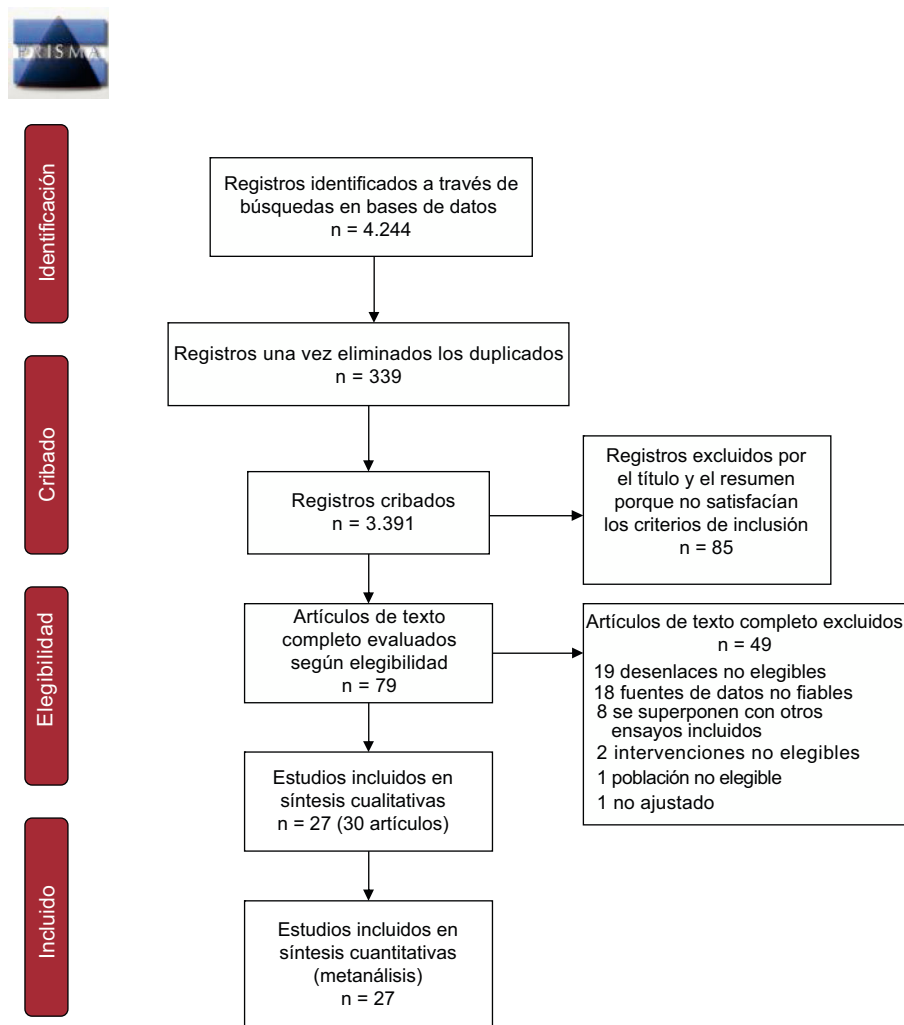


Figura 1. Diagrama de flujo de elegibilidad de PRISMA.

Ictus isquémico más embolia sistémica

El apixabán, comparado con la warfarina, no redujo el riesgo de sufrir un acontecimiento isquémico (ictus/embolia sistémica) (HR = 0,88; IC95%, 0,64-1,21). La heterogeneidad estadística entre los distintos estudios con resultados contradictorios fue elevada. El dabigatrán no redujo el riesgo de sufrir un acontecimiento isquémico (ictus/embolia sistémica) en comparación con la

warfarina (HR = 0,92; IC95%, 0,76-1,11). Al contrario, el rivaroxabán, comparado con la warfarina, sí redujo considerablemente el riesgo de sufrir un acontecimiento isquémico (HR = 0,80; IC95%, 0,69-0,93), resultado que fue consistente entre los distintos estudios. En general, solo 1 estudio a pequeña escala comparaba los ACOD con warfarina con respecto a los acontecimientos isquémicos, sin diferencias significativas entre los 2 grupos (HR = 0,44; IC95%, 0,09-2,04) (figura 2B).

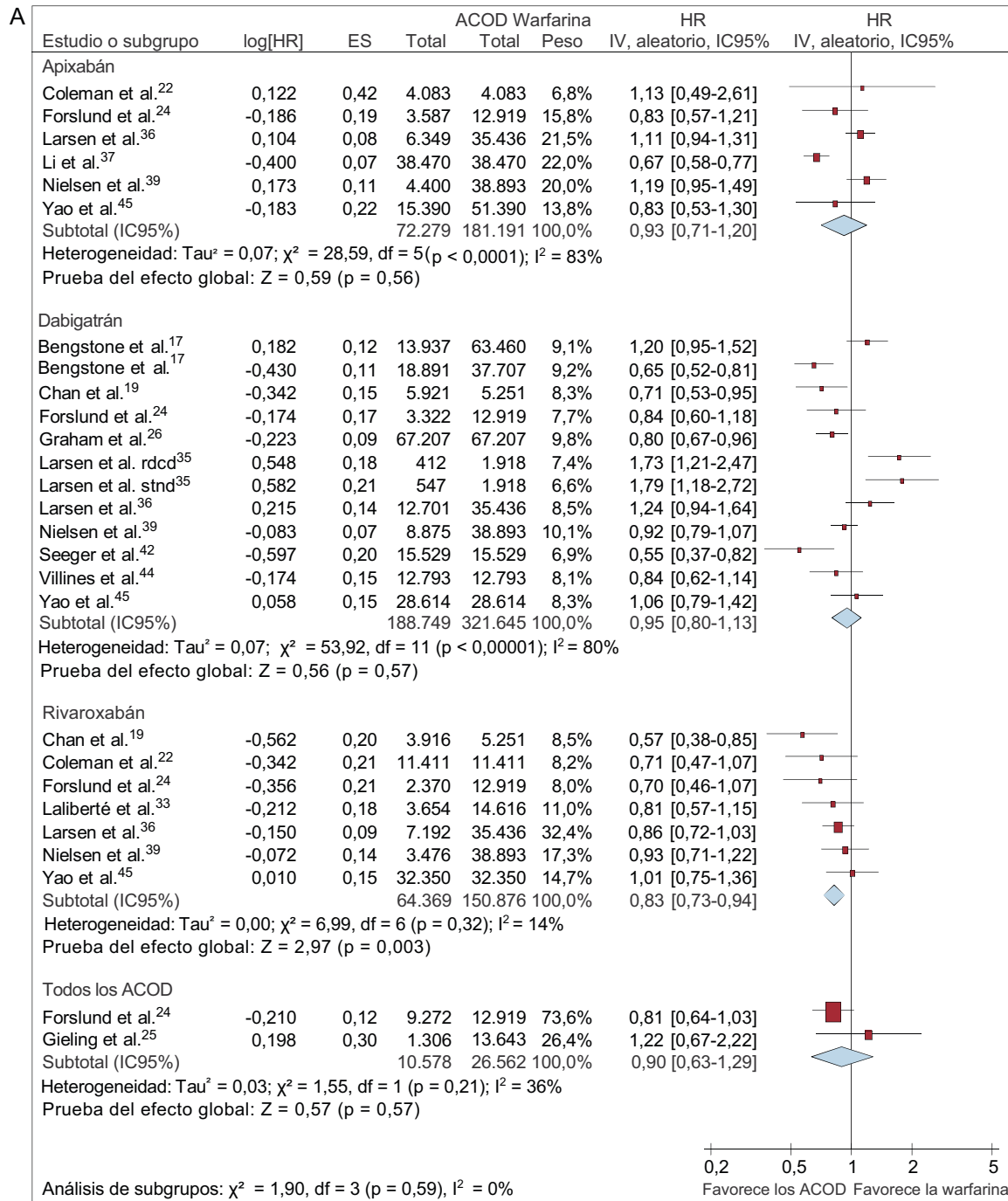


Figura 2. HR con IC95% para el ictus isquémico (A), ictus isquémico más embolia sistémica (B), hemorragia mayor (C) y hemorragia intracraneal (D) en pacientes con FA tratados con ACOD frente a AVK con un seguimiento de hasta aproximadamente 1 año. ACOD, anticoagulantes orales directos; ES, embolia sistémica; FA, fibrilación auricular; HR, hazard ratio; IC95%, intervalo de confianza del 95%; IV, intervalo variable.

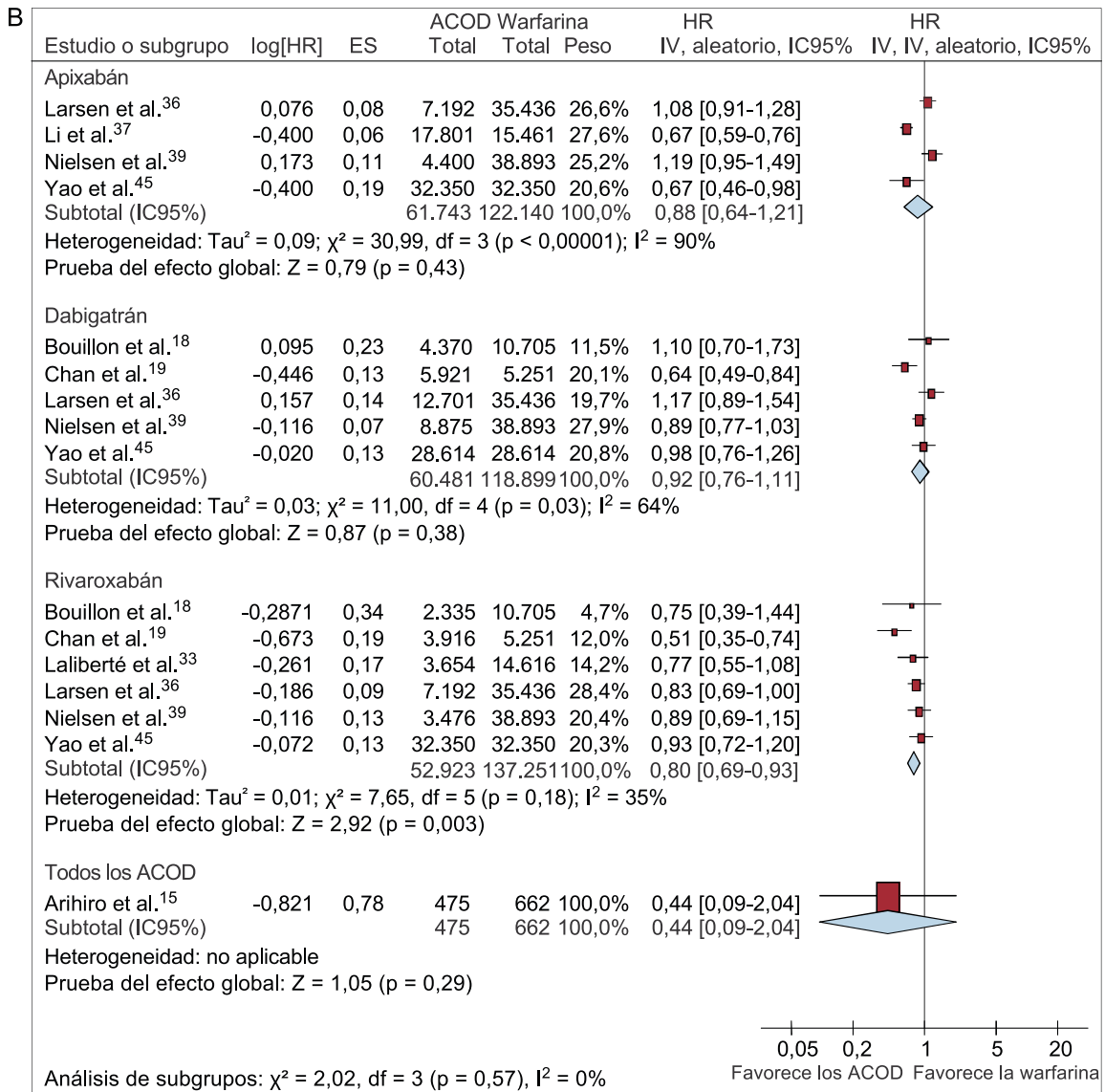


Figura 2. (Continuación).

Hemorragia mayor

Se observó una reducción del riesgo en la hemorragia mayor con apixabán y dabigatrán frente a la warfarina (HR = 0,66; IC95%, 0,55-0,80; HR = 0,83; IC95%, 0,70-0,97; respectivamente), pero la heterogeneidad estadística era elevada entre los distintos estudios. El rivaroxabán no mostró ninguna reducción del riesgo de hemorragia mayor en comparación con la warfarina (HR = 1,02; IC95%, 0,95-1,10) (figura 2C).

Hemorragia intracraneal

El apixabán (HR = 0,56; IC95%, 0,42-0,73), el dabigatrán (HR = 0,45; IC95%, 0,39-0,51) y el rivaroxabán (HR = 0,66; IC95%, 0,49-0,88) redujeron considerablemente el riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con la warfarina (Figura 2D).

Solo 4 estudios publicaban resultados de más de 1 año de seguimiento (Larsen et al.³⁶, Nielsen et al.³⁹, Li et al.³⁷ y Avgil-Tsadok et al.¹⁶). Larsen et al.³⁶ y Nielsen et al.³⁹ publicaban datos

sobre todos los resultados anteriores pero Li et al.³⁷ y Avgil-Tsadok et al.¹⁶ solo tenían en cuenta algunos de ellos. Comparado con los estudios de hasta aproximadamente 1 año de seguimiento, los resultados no presentaron cambios excepto por el apixabán en el desenlace clínico de «hemorragia intracraneal» y el dabigatrán en el de «hemorragia mayor» en estos casos, había desaparecido la reducción considerable del riesgo observada en un inicio (figura del material suplementario).

Los datos sobre ictus isquémico, hemorragia mayor y hemorragia intracraneal en pacientes con FA y tratados con ACOD frente a AVK se muestran en la figura 3 según la dosis de ACOD (estándar y reducida).

Ictus isquémico

Dosis estándar

Comparado con la warfarina, el tratamiento con dosis estándar de apixabán no redujo el riesgo de ictus isquémico (HR = 1,11;

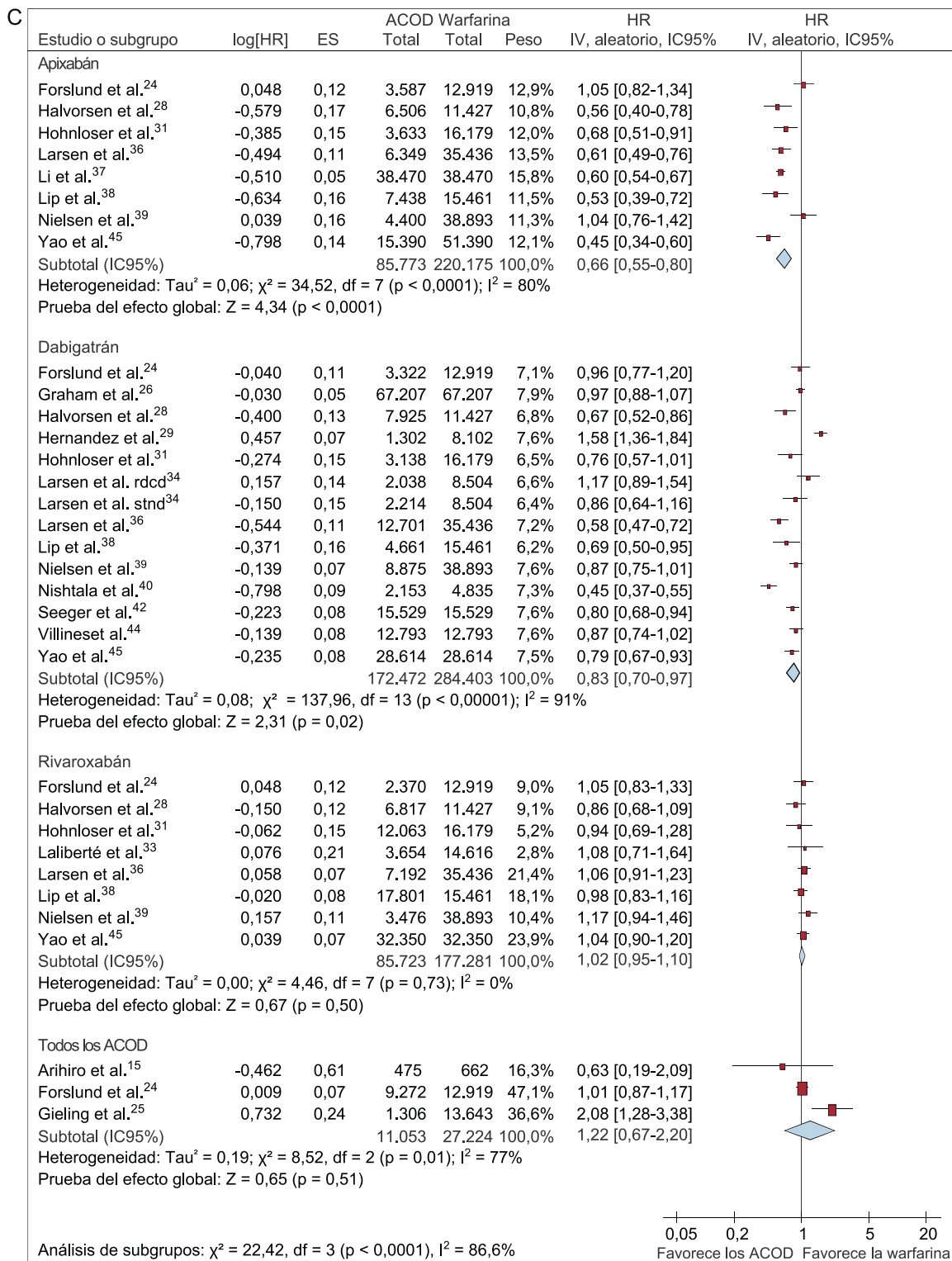


Figura 2. (Continuación).

IC95%, 0,94-1,31). Además, el tratamiento con dosis estándar de dabigatrán no redujo el riesgo de sufrir un ictus isquémico (HR = 0,97; IC95%, 0,68-1,38). No obstante, la heterogeneidad estadística entre los distintos estudios fue elevada. El tratamiento con dosis estándar de rivaroxabán, comparado con la warfarina, sí redujo el riesgo de ictus isquémico (HR = 0,86; IC95%, 0,72-1,03) (figura 3A).

Dosis reducida

Comparado con la warfarina, las dosis reducidas de apixabán, dabigatrán o rivaroxabán no redujeron el riesgo de sufrir un ictus isquémico (HR = 1,19; IC95%, 0,95-1,49; HR = 0,94; IC95%, 0,66-1,36; HR = 0,93; IC95%, 0,71-1,22; respectivamente) (figura 3A).

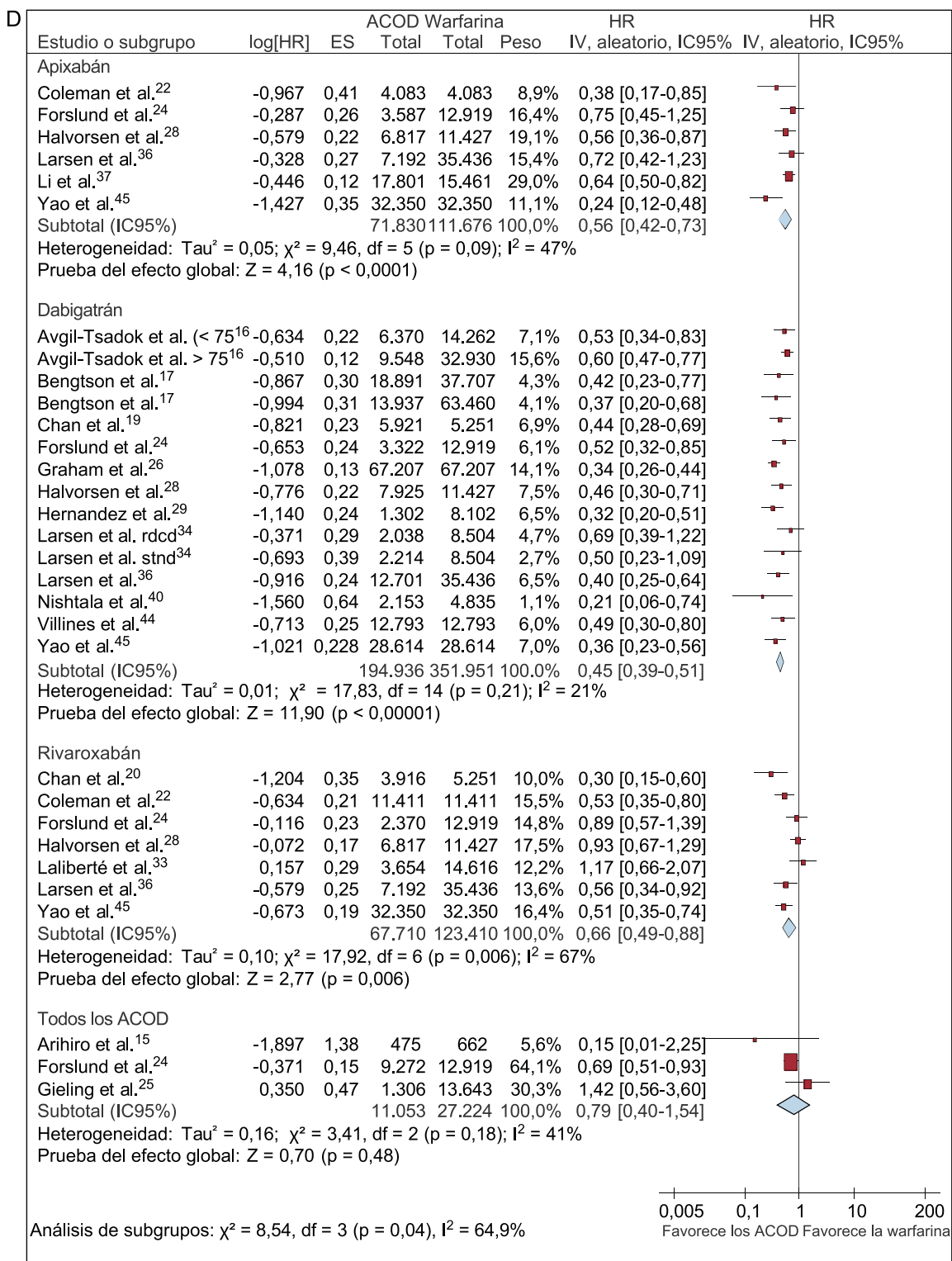


Figura 2. (Continuación).

Hemorragia mayor*Dosis estándar*

En comparación con la warfarina, las dosis estándar de apixabán sí redujeron el riesgo de hemorragia mayor (HR = 0,55; IC95%, 0,45-0,66). El tratamiento con dosis estándar de dabigatrán y rivaroxabán no redujo el riesgo de hemorragia mayor

(HR = 0,85; IC95%, 0,61-1,19; HR = 1,02; IC95%, 0,92-1,12; respectivamente) (figura 3B).

Dosis reducida

Comparadas con la warfarina, las dosis estándar de apixabán no redujeron el riesgo de hemorragia mayor (HR = 0,75; IC95%,

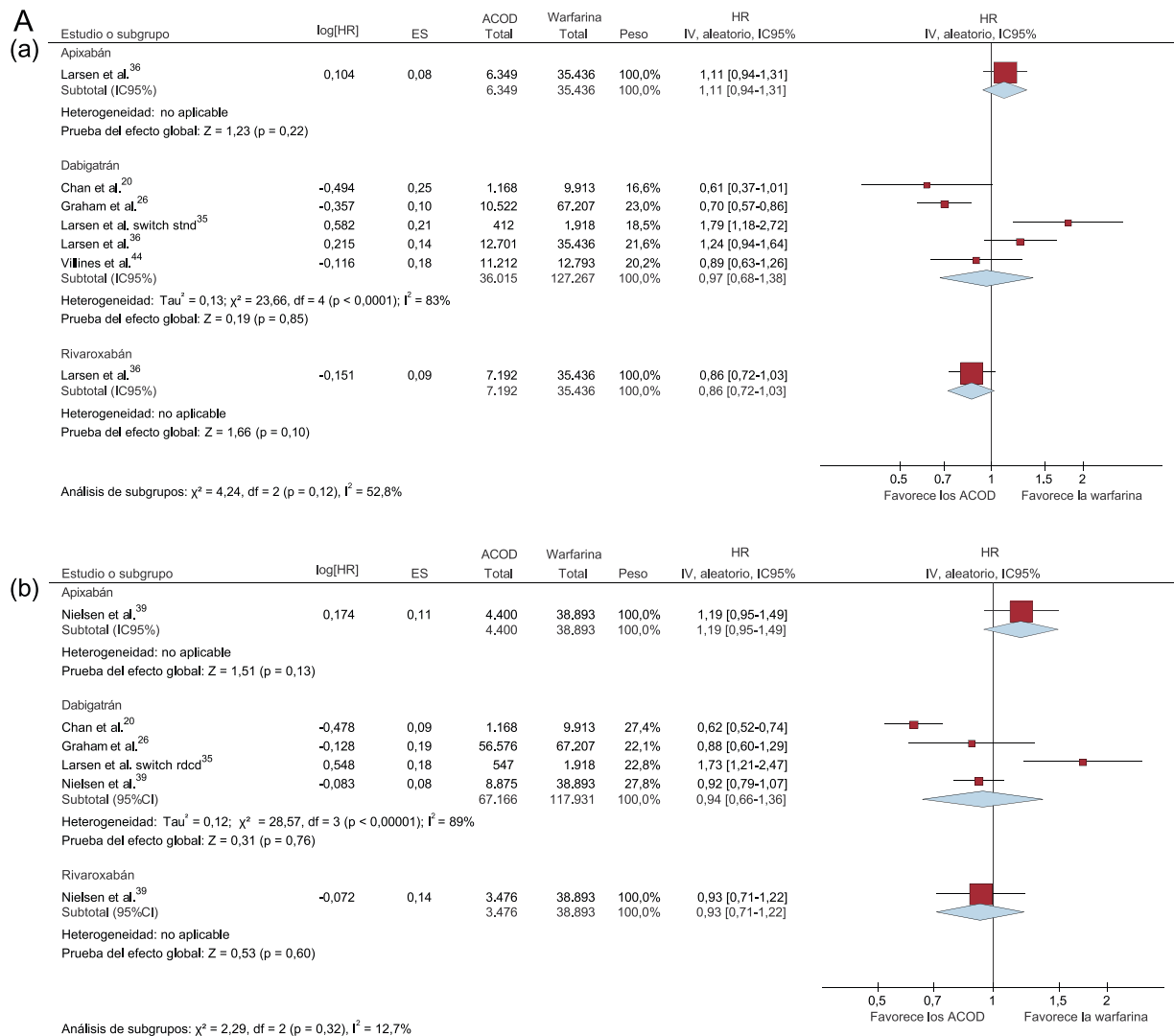


Figura 3. HR con intervalos de confianza del 95% para el ictus isquémico, la hemorragia mayor y la hemorragia intracraneal en pacientes con FA tratados con ACOD frente a AVK según la dosis de ACOD (estándar/reducida) utilizada en el estudio. A: ictus isquémico (Aa: dosis estándar; Ab: dosis reducida); B: hemorragia mayor (Ba: dosis estándar; Bb: dosis reducida) y C: hemorragia intracraneal (Ca: dosis estándar; Cb: dosis reducida). ACOD, anticoagulantes orales directos; ES, embolia sistémica; FA, fibrilación auricular; HR, *hazard ratio*; IC95%, intervalo de confianza del 95%; IV, intervalo variable.

0,49-1,15). No obstante, la heterogeneidad estadística entre los distintos estudios fue elevada. Las dosis reducidas de dabigatrán no disminuyeron el riesgo de hemorragia mayor (HR = 0,96; IC95%, 0,78-1,17). No se observó reducción del riesgo de hemorragia mayor entre las dosis reducidas de rivaroxabán y warfarina (HR = 1,16; IC95%, 0,98-1,38) (figura 3B).

Hemorragia intracraneal

Dosis estándar

No se observaron diferencias en la reducción del riesgo de hemorragia intracraneal entre las dosis estándar de apixabán y warfarina (HR = 0,72; IC95%, 0,42-1,23). Las dosis estándar de dabigatrán (HR = 0,39; IC95%, 0,30-0,52) y rivaroxabán (HR = 0,56; IC95%, 0,34-0,92) sí redujeron con el tiempo el riesgo de hemorragia intracraneal (figura 3C).

Dosis reducida

Ningún estudio comparó la incidencia de hemorragia intracraneal entre las distintas dosis reducidas de apixabán y warfarina. Las dosis reducidas de dabigatrán (HR = 0,47; IC95%, 0,39-0,56) y rivaroxabán (HR = 0,33; IC95%, 0,16-0,68), en comparación con la warfarina, redujeron considerablemente el riesgo de hemorragia intracraneal (figura 3C).

DISCUSIÓN

Los resultados de este metanálisis ayudaron a entender la eficacia y la inocuidad de los ACOD en pacientes de la práctica clínica. A diferencia de los estudios no comparativos, que solo incluyen índices absolutos⁴⁶, este estudio permite determinar la eficacia y la inocuidad relativas de los ACOD frente a los AVK.

El estudio RE-LY⁶ mostró que, tras un seguimiento medio de 2,0 años, la dosis de 150 mg de dabigatrán se relacionaba con un

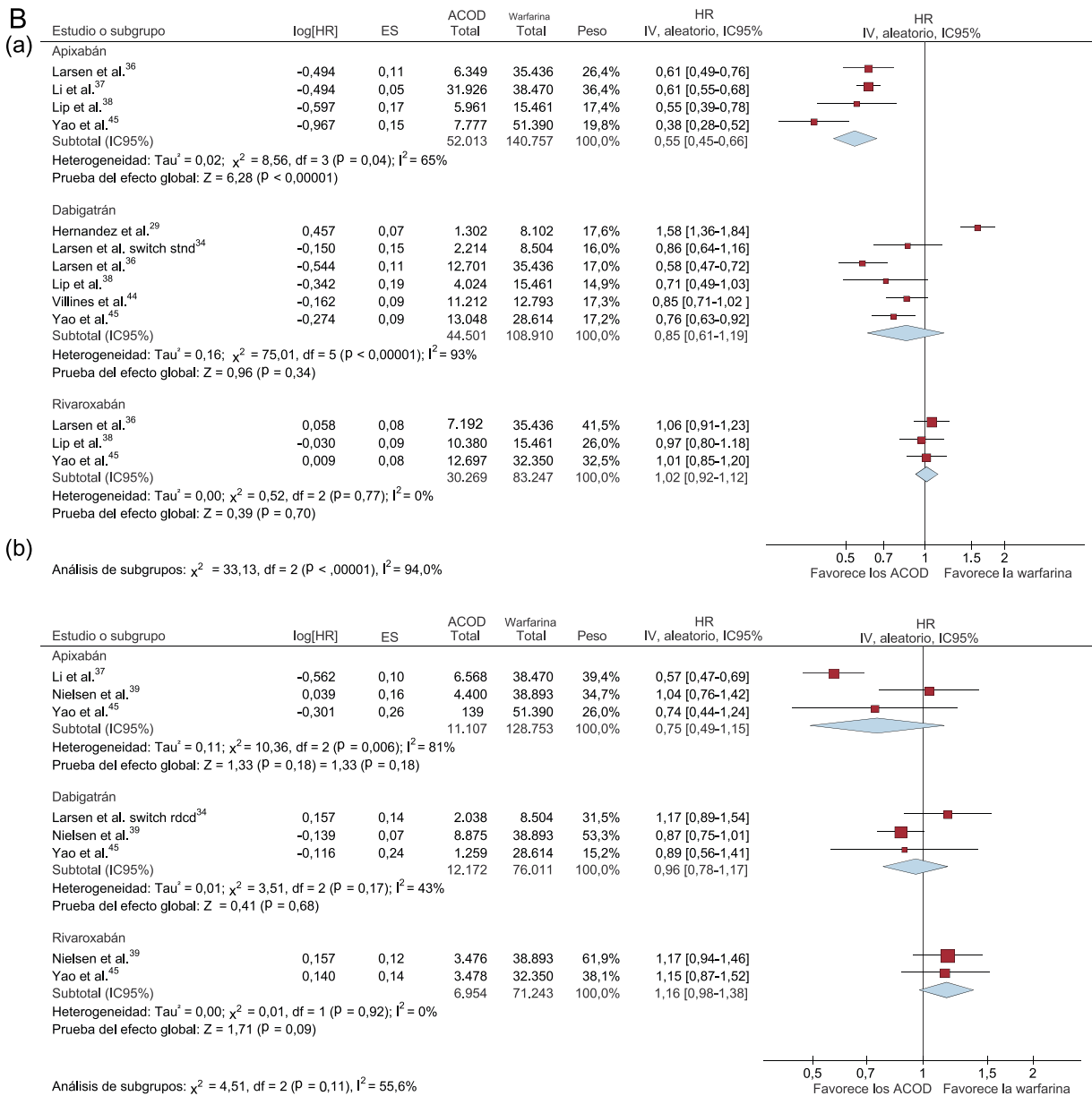


Figura 3. (Continuación).

menor riesgo de ictus o embolia sistémica frente a warfarina, con un riesgo parecido de hemorragia mayor, mientras que la dosis de 110 mg de dabigatrán se relacionaba con un riesgo parecido de ictus o embolia sistémica, pero un riesgo menor de hemorragia mayor. En el ensayo ROCKET-AF⁷, tras un seguimiento medio de 707 días, la eficacia del rivaroxabán no fue inferior a la de la warfarina en la prevención del ictus o la embolia sistémica, con un riesgo parecido de hemorragia mayor y un menor riesgo de hemorragia intracraneal y mortal. En el ensayo ARISTOTLE, tras un seguimiento medio de 1,8 años, el apixabán fue superior a la warfarina en la prevención del ictus o la embolia sistémica, con menos hemorragia⁸. Aunque estos 3 estudios eran comparativos con respecto a warfarina, las poblaciones de pacientes incluidas eran distintas; así pues, no pueden hacerse comparaciones directas. Las características de los estudios incluidos se resumen en la [tabla 3 del material suplementario](#). Tal como se muestra en la [tabla 3 del material suplementario](#), se constataron algunas

diferencias relevantes en las características clínicas de los pacientes incluidos en estos estudios, no solo entre ellos, sino también entre los ensayos clínicos fundamentales. Como resultado, la información proporcionada por este metanálisis es relevante porque permite determinar la eficacia y la inocuidad relativas de los ACOD frente a los AVK en todo el espectro de los pacientes de la práctica clínica.

Este metanálisis mostró que el apixabán y el dabigatrán no redujeron el riesgo de ictus isquémico en comparación con la warfarina en los estudios retrospectivos de bases de datos de reclamaciones con un seguimiento de hasta 1 año o con datos a más largo plazo. No obstante, el rivaroxabán sí redujo considerablemente este riesgo comparado con la warfarina. Esta reducción considerable también tuvo lugar con la variable combinada de ictus isquémico y embolia sistémica. El apixabán y el dabigatrán redujeron considerablemente el riesgo de hemorragia mayor frente a warfarina, pero no frente a rivaroxabán. En particular,

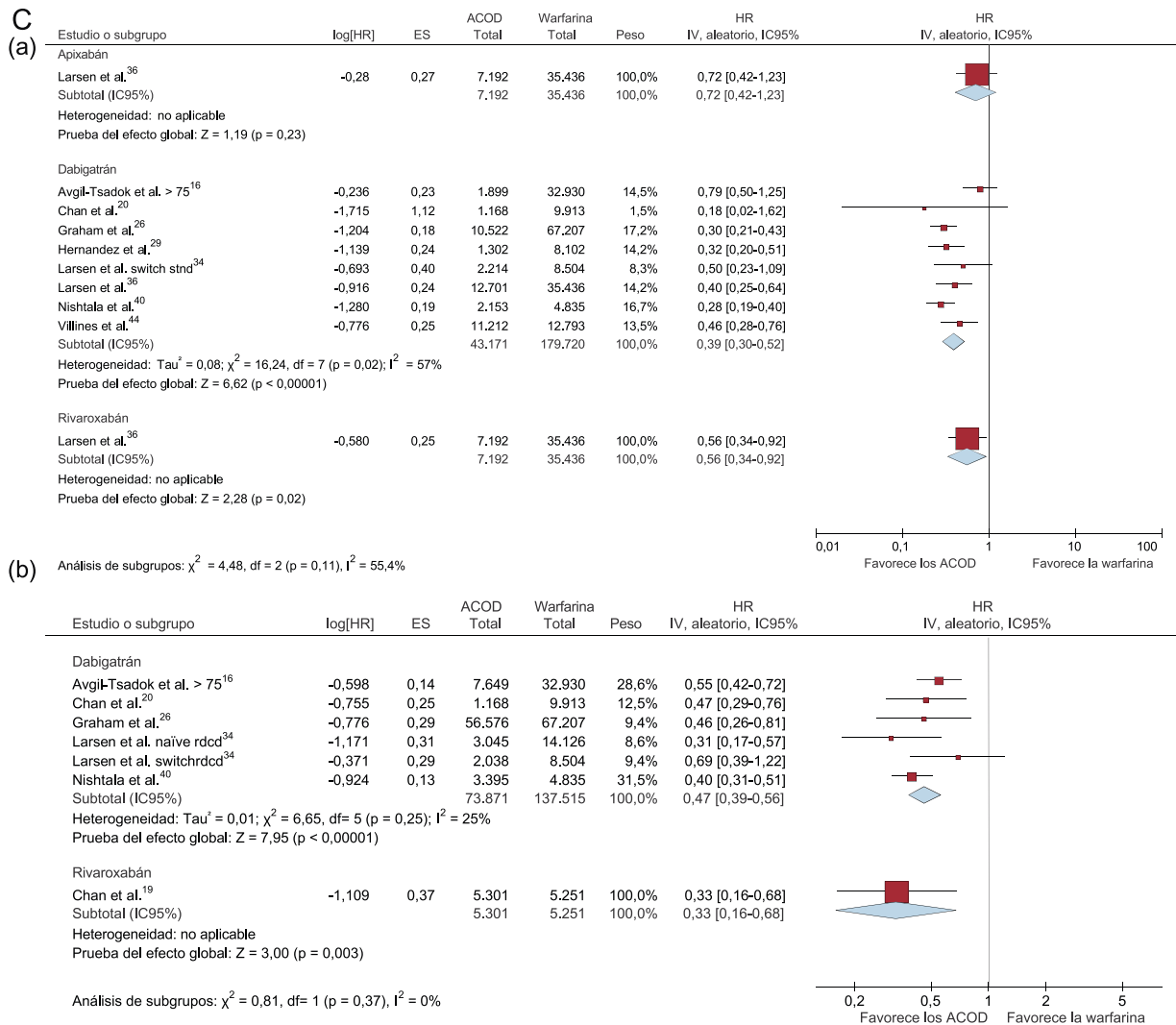


Figura 3. (Continuación).

la heterogeneidad estadística entre los distintos estudios fue elevada. No obstante, el apixabán, el dabigatrán y el rivaroxabán sí redujeron considerablemente el riesgo de hemorragia intracranial comparado con la warfarina. El principal objetivo de la anticoagulación en pacientes con FA es evitar el ictus con un riesgo de hemorragia aceptable³. Nuestros datos pusieron de relieve que, en comparación con la warfarina, el fármaco más eficaz para reducir el riesgo de ictus en la práctica clínica era el rivaroxabán, con un riesgo parecido de hemorragia mayor.

Una de las principales ventajas de los ACOD frente a la warfarina es que los primeros no requieren ajustes continuos de la dosis. Las dosis de los ACOD se ajustan en función de condiciones clínicas específicas que difieren notablemente entre los distintos fármacos⁶⁻⁸. En nuestro metanálisis, se investigó de forma específica la eficacia y la inocuidad de los ACOD según la dosis. Con las dosis estándar de dabigatrán y en particular de rivaroxabán, pero no de apixabán, la tendencia era que se redujera el riesgo de ictus isquémico, mientras que con las dosis reducidas de todos los ACOD el riesgo de ictus no se reduce. La tendencia era que las dosis reducidas de los ACOD fueran más inocuas que las dosis estándar en lo que a riesgo de hemorragia se refiere. La principal limitación de los estudios observacionales en los que se publicaban las dosis

de ACOD es que no proporcionaban información con respecto a la idoneidad de la dosis en función de las características clínicas del paciente. Nuestro metanálisis mostró que, en general, las dosis reducidas de ACOD se relacionaban con una tolerabilidad ligeramente superior, pero con una disminución notable de la eficacia en la prevención del ictus. De hecho, la prescripción de dosis no adecuadas de ACOD se relaciona con peor inocuidad y con ausencia de efectos favorables en la eficacia^{39,47}. Esto sugiere que solo deberían administrarse dosis reducidas de ACOD cuando lo indique el etiquetado del fármaco y no cuando los médicos perciban un mayor riesgo de hemorragia. Lamentablemente, la administración inadecuada de fármacos es algo habitual⁴⁸⁻⁵⁰.

Recientemente se ha publicado un metanálisis sobre la eficacia y la inocuidad de los ACOD comparados con los AVK en la prevención del ictus en la FA⁵¹. Sin embargo, hay diferencias importantes entre nuestra revisión sistemática y la publicada por Ntaios et al.⁵¹. Nuestro trabajo incluyó más estudios y más pacientes. Además, los criterios de inclusión/exclusión de nuestra revisión sistemática fueron más rigurosos; se excluyeron los estudios en los que se constató que la superposición era considerable. Además, en caso de datos duplicados, se seleccionaron los estudios más recientes o los que tenían mayor número de

pacientes. Por otra parte, nuestra búsqueda fue más actualizada e incluyó 11 estudios más que Ntaios et al.⁵¹. Mayormente, se realizaron análisis específicos en función del tiempo de seguimiento y la dosis de ACOD, lo que aumentó la validez y la generalización de nuestros resultados. Por consiguiente, nuestra revisión sistemática es más completa y exhaustiva y tiene mayor potencia estadística. Por ejemplo, dada su elevada potencia estadística y en contraste con el de Ntaios et al.⁵¹, nuestro estudio puso de relieve que el dabigatrán reducía considerablemente el riesgo de hemorragia mayor comparado con la warfarina y que el rivaroxabán disminuía el riesgo de ictus isquémico y embolia sistémica.

Limitaciones

Deberían mencionarse algunas limitaciones. Los estudios observacionales tienen mayor riesgo de sesgo que los ensayos clínicos. Se observó un riesgo moderado de sesgo con la herramienta ROBINS-I. Los AVK fueron el grupo de comparación clave. No obstante, en ningún estudio se reveló el tiempo en relación con el margen terapéutico ni los datos ajustados según este parámetro. Los análisis se limitaban a algunos desenlaces clínicos, tales como ictus, hemorragia mayor o hemorragia intracraneal, pero no a otros. En algunas comparaciones, la heterogeneidad estadística era elevada entre los distintos estudios, lo que limitaba la validez y la generalización de los resultados. Se carecía de información clínica relevante respecto al edoxabán.

CONCLUSIONES

En conclusión, en los estudios con un seguimiento de hasta 1 año o con datos a más largo plazo, el rivaroxabán redujo considerablemente el riesgo de ictus isquémico en comparación con la warfarina, a diferencia del apixabán y el dabigatrán. El apixabán y el dabigatrán redujeron considerablemente el riesgo de hemorragia mayor, mientras que el rivaroxabán puso de relieve un riesgo parecido para la warfarina. Comparado con la warfarina, los ACOD redujeron considerablemente el riesgo de hemorragia intracraneal. Las dosis reducidas de ACOD se relacionaban con una notable reducción de la eficacia en la prevención del ictus y con una tolerabilidad ligeramente superior. Los datos procedentes de este metanálisis indican que, frente a warfarina, la eficacia y la inocuidad de algunos ACOD puede diferir en los pacientes con FA de la práctica clínica.

AGRADECIMIENTOS

La asistencia editorial fue proporcionada por Content Ed Net, Madrid, España.

FINANCIACIÓN

Bayer Hispania S.L.

CONFLICTO DE INTERESES

C. Escobar comunica retribuciones personales de Bayer, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo y Pfizer ajenas al trabajo presentado. J. Martí-Almor comunica retribuciones personales de Bayer, Daiichi-Sankyo, Pfizer y Boehringer ajenas al trabajo presentado. A. Pérez Cabeza comunica retribuciones personales de Bayer y Daiichi-Sankyo ajenas al trabajo presentado. M. J. Martínez-Zapata no tiene nada que revelar.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los datos procedentes de ensayos clínicos no siempre son válidos para los pacientes de la práctica clínica.
- En los últimos años, muchos estudios con distintos diseños, análisis y características de los pacientes han analizado el uso de los ACOD en pacientes con FA de la práctica clínica.
- Esta revisión sistemática evaluó la eficacia de los ACOD en comparación con los AVK en pacientes con FA no valvular.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- A diferencia del apixabán y el dabigatrán, el rivaroxabán sí redujo considerablemente el riesgo de ictus isquémico frente a warfarina.
- El apixabán y el dabigatrán redujeron considerablemente el riesgo de hemorragia mayor frente a warfarina, al contrario que el rivaroxabán, aunque con una heterogeneidad estadística elevada entre los distintos estudios. Todos los ACOD redujeron considerablemente el riesgo de hemorragia intracraneal frente a warfarina.
- Las dosis reducidas de ACOD se asociaron con una tolerabilidad ligeramente superior, pero con una reducción notable de la eficacia en la prevención del ictus.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.02.023>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ceonodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8593207.
2. Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, et al. Current management of antithrombotic treatment in patients with non valvular atrial fibrillation and prior history of stroke or transient ischemic attack. *Rev Neurol.* 2014;59:25–36.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893–2962.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–867.
5. Barrios V, Escobar C, Calderón A, et al. Use of antithrombotic therapy according to CHA₂DS₂-VASc score in patients with atrial fibrillation in primary care. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:150–151.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.
9. Marzec LN, Wang J, Shah ND, et al. Influence of Direct Oral Anticoagulants on Rates of Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2475–2484.
10. Barón-Esquivias G, Marín F, Sanmartín Fernández M. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from ROCKET AF to everyday practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15:403–413.
11. Russo V, Rago A, Proietti R, et al. Efficacy and safety of the target-specific oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: the real-life evidence. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8:67–75.

12. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [actualizado Mar 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: www.handbook.cochrane.org. Consultado 7 Ene 2018.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
14. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
15. Arihiro S, Todo K, Koga M, et al. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*. 2016;11:565–574.
16. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2016;115:152–160.
17. Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2017;69:868–876.
18. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, et al. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol*. 2015;2:e150–e159.
19. Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks of rivaroxaban and dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1389–1401.
20. Chan YH, Yen KC, See LC, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks of Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2016;47:441–449.
21. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1585.
22. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:2047–2053.
23. Ellis MH, Neuman T, Bitterman H, et al. Bleeding in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A retrospective population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2016;33:55–59.
24. Forslund T, Wettermark B, Andersen M, et al. Stroke and bleeding with nonvitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euw416>.
25. Gieling EM, van den Ham HA, van Onzenoort H, et al. Risk of major bleeding and stroke associated with the use of vitamin K antagonists, nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and aspirin in patients with atrial fibrillation: a cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13265>.
26. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157–164.
27. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1662–1671.
28. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:28–36.
29. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, et al. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175:18–24.
30. Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17:37–47.
31. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a postmarketing surveillance study. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:618–628.
32. Lai CL, Chen HM, Liao MT, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005362.
33. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1317–1325.
34. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127:650–656e5.
35. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: a nationwide cohort study. *Am J Med*. 2014;127:1172–1178e5.
36. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i1819.
37. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in “real-world” clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017;117:1072–1082.
38. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients 136 initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116:975–986.
39. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356:j510.
40. Nishtala PS, Gnjdic D, Jamieson HA, et al. ‘Realworld’ haemorrhagic rates for warfarin and dabigatran using population-level data in New Zealand. *Int J Cardiol*. 2016;203:746–752.
41. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, et al. Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest*. 2016;150:1302–1312.
42. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;114:1277–1289.
43. Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A, et al. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med*. 2014;127:1179–1185.
44. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015;114:1290–1298.
45. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003725.
46. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145–1153.
47. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779–2790.
48. Basaran O, Filiz Basaran N, Cekic EG, et al. PRescriptiOn Patterns of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation (PROPER study). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23:384–391.
49. Larock AS, Mullier F, Sennesael AL, et al. Appropriateness of prescribing dabigatran etexilate and rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *Ann Pharmacother*. 2014;48:1258–1268.
50. Whitworth MM, Haase KK, Fike DS, et al. Utilization and prescribing patterns of direct oral anticoagulants. *Int J Gen Med*. 2017;10:87–94.
51. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48:2494–2503.