



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

USO DE APIXABÁN EN COMPARACIÓN CON RIVAROXABÁN COMO PROFILAXIS DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN ADULTOS MAYORES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:
FRANCISCO JAVIER CID HERNÁNDEZ**

JURADO DEL EXAMEN

**DIRECTORA: DRA. JUANA ROSADO PÉREZ
ASESORA: DRA. GRACIELA GAVIA GARCÍA
ASESORA: DRA. TAIDE LAURITA ARISTA UGALDE
SINODAL: DRA. SAUER RAMIREZ CAROLINA
SINODAL: M. en C. GALVÁN DUARTE ROSA ELBA**



CIUDAD DE MÉXICO

ABRIL 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a todos los asesores de los módulos del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica así como a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México por la orientación metodológica.

A la Dra. Juana Pérez Rosado por la oportunidad de acudir al laboratorio de gerontología, así como por su apoyo para la formación en materia de revisiones sistemáticas.

Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez por la atención, asesoría metodológica y constante retroalimentación para la mejora continua del presente trabajo.

A la M. en C. Beatriz Isabel García Martínez por la enseñanza del manejo del programa Review Manager 5.4.1 y resolución de las dudas presentadas.

DEDICATORIAS

Tabla de contenido

1. Resumen.....	1
2. Introducción	5
3. Marco teórico	7
3.1. Fibrilación auricular no valvular	7
3.2. Fisiopatología.....	8
3.2.1. Disfunción endotelial	9
3.2.2. Senescencia celular vascular y desregulación metabólica	10
3.2.3. Hipercoagulabilidad y alteración hemodinámica.....	13
3.3. Profilaxis para enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.....	19
3.3.1 Sangrado intracraneal, gastrointestinal, mayor e inespecificado como efectos esperados no deseados relacionados con el tratamiento con nuevos anticoagulantes orales.....	21
3.4. Revisiones sistemáticas	23
3.4.1. Sesgo.....	24
3.4.2. Evaluación de la calidad de la evidencia	25
3.4.3. Meta-análisis	26
3.5 Revisiones sistemáticas acerca del uso de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con FANV	27
4. Planteamiento de problema	29
5. Objetivo.....	30
6. Metodología.....	30
6.1. Estrategia de búsqueda.....	30
6.2. Criterios de elegibilidad	32
6.2.1. Criterios de inclusión.....	32
6.2.2. Criterios de exclusión.....	32
6.2.3. Desenlaces.....	32
6.3. Selección de estudios.....	33
6.3.1 Extracción de datos.....	33
6.4. Determinación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios	34
6.5. Análisis estadístico.....	34
7. Resultados	36
7.1. Análisis cuantitativo	38
7.1.1. Profilaxis de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico	38
7.1.2. Perfil de seguridad.....	39
7.2. Riesgo de sesgo (calidad de los estudios)	51

7.3. Análisis cuantitativo (meta-análisis)	53
7.3.1. Efecto de apixabán y rivaroxabán sobre la EVC-I	53
7.3.2. Efecto de apixabán y rivaroxabán sobre la incidencia de sangrado.....	55
8. Discusión.....	67
9. Implicaciones en la práctica	70
10. Implicaciones en la investigación.....	70
11. Conclusión	70
12. Referencias	71
13. Anexos.....	82
13.1 Anexo 1: Lista de verificación PRISMA	82
13.2. Anexo 2: Artículos de texto completo excluidos y razones.....	83

ABREVIATURAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADP	<i>Adenosine Diphosphate</i> (Difosfato de adenosina)
AGEs	<i>Advanced Glycation End Products</i> (Productos finales de la glicación avanzada)
APC	<i>Activated Protein C</i> (Proteína C activada)
CHA₂DS₂-VAsc	[<i>Congestive heart failure</i> (Falla cardiaca congestiva), <i>Hypertension</i> (Hipertensión) Age (Edad), <i>Diabetes mellitus</i> , <i>Stroke</i> (ACV) <i>Vascular disease</i> (enfermedad vascular), Age (Edad), Sex (Sexo)]
CS	<i>Chondroitin Sulfate</i> (sulfato de condroitina)
DAMPS	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i> (Patrones moleculares asociados a daño)
EDCFs	<i>Endothelium-Dependent Contracting Factors</i> (factores contráctiles dependientes del endotelio)
EDHFs	<i>Endothelium-Dependent Hyperpolarizing Factors</i> (factores hiperpolarizantes dependientes de endotelio)
EDRFs	<i>Endothelium-Dependent Relaxing Factors</i> (factores relajantes dependientes del endotelio)
eNOS	<i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i> (Sintasa endotelial de óxido nítrico)
EPCR	<i>Endothelial Protein C Receptor</i> (receptor endotelial de proteína C)
ET-1	<i>Endothelin-1</i> (endotelina-1)
FA	Fibrilación auricular
FANV	Fibrilación Auricular no Valvular
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> (lipoproteínas de alta densidad)
HS	<i>Heparan Sulfate</i> (sulfato de heparán)
ICAM	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i> (moléculas de adherencia intercelular)
IC_{95%}	Intervalo de confianza al 95%
IMC	Índice de Masa Corporal
IL-1b	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-18	Interleucina 18
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> (lipoproteínas de baja densidad)
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i> (proteína quinasa activada por mitógeno)
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i> (Proteína quimiotáctica de monocitos)
MEC	Matriz Extracelular Cardiaca
MeSH	Medical Subject Headings (Encabezamientos de temas médicos)
MA	Meta-Análisis
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase</i> (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida)

NET	<i>Neutrophil Extracellular Traps</i> (trampas extracelulares de neutrófilos)
NF-kb	<i>Nuclear Factor kappa beta</i> (factor nuclear Kappa beta)
NLM	<i>National Library of Medicine</i> (Biblioteca Nacional de Medicina)
NLRP3	<i>NOD-like Receptors Prrin 3</i> (receptores tipo NOD prrin 3)
Ox-HDL	<i>Oxidated High Density Lipoprotein</i> (lipoproteínas de alta densidad oxidadas)
Ox-LDL	<i>Oxidated Low Density Lipoprotein</i> (lipoproteínas de baja densidad oxidadas)
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razón de momios)
PAR	<i>Protein G Acoplated Receptor</i> (Receptor acoplado a proteína G)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalysis</i> (Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis)
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> (Especies reactivas de oxígeno)
RS	Revisión sistemática
RS-MA	Revisión sistemática y meta-análisis
SASP	<i>Senescence-Associated Secretory Phenotype</i> (Fenotipo secretor asociado a la senescencia)
TF	<i>Tissular Factor</i> (factor tisular)
TFPI	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i> (inhibidor de la vía del factor tisular)
TNF-α	<i>Tumoral Necrosis Factor alfa</i> (factor de necrosis tumoral alfa)
TM	<i>Thrombomodulin</i> (Trombomodulina)
tPA	<i>Tisular Plasminogen</i> (plasminógeno tisular)
TTM	<i>Thrombin-Thrombomodulin</i> (complejo trombina-trombomodulina)
TXA2	<i>Tromboxane A2</i> (tromboxano A2)
uPA	<i>Uroquiinase-type Plasminogen</i> (plasminógeno tipo uroquinasa)
VCAM	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i> (moléculas de adhesión a células vasculares)
VSMC	<i>Vascular Smooth Muscle Cells</i> (células de músculo liso vascular)

1. Resumen

Introducción: Los adultos mayores que padecen fibrilación auricular no valvular (FANV) y presentan un riesgo embólico moderado y alto, requieren tratamiento anticoagulante para disminuir el riesgo de padecer un evento vascular cerebral, sin embargo, en México no se cuenta con una guía actualizada, por lo cual, el tratamiento se proporciona a partir de las recomendaciones de manejo planteadas en la guía internacional con nuevos anticoagulantes orales, pero, que no determina uno de elección en el caso de adultos mayores.

Objetivo: Realizar la síntesis del conocimiento del efecto de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con FANV mediante una revisión sistemática y meta-análisis (RS-MA).

Método: Se realizó una búsqueda de artículos en las plataformas de información científica PubMed, Web of Science, Scopus, Science direct, SciELO y Lilacs; a partir de los elementos de la estrategia PICO (Población, Intervención, Comparador, Outcome) correspondiente a P: adultos mayores con fibrilación auricular no valvular, I: Apixabán, C: Rivaroxabán, O: Profilaxis de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico. El total de estudios obtenidos a partir de las estrategias de búsqueda ejecutadas en cada plataforma fue de 652 artículos. Posterior a la eliminación de duplicados, se evaluaron título y resumen de 601 artículos; se seleccionaron 64 artículos para revisión de texto completo, de los cuales 31 cumplieron los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo y 29 para el análisis cuantitativo.

Resultados: El tamaño de la muestra de los treinta y un estudios correspondió a un total de 1,010,608 adultos mayores medicados. De los cuales 485,446 fueron tratados con apixabán y 525,162 con rivaroxabán, con n=93 hasta n=87,895 y n=97 hasta n=100,361, respectivamente. Sus características clínico-demográficas consistieron en una media de la distribución muestral para la edad de 74.4 ± 5.8 en ambos tratamientos; además de un tiempo de seguimiento en días de 310 ± 125 para apixabán y 398 ± 193 para rivaroxabán. El riesgo de presentar evento vascular cerebral de tipo isquémico por parte de los pacientes tratados con de apixabán fue menor que aquellos medicados con rivaroxabán (OR: 0.81; IC_{95%}: 0.76-0.86; p: 0.00001). Los usuarios de apixabán presentaron un menor riesgo de padecer sangrado mayor en comparación con rivaroxabán (OR: 0.57; IC_{95%}: 0.52-0.63; p: 0.00001), sangrado gastrointestinal (OR: 0.45;

IC_{95%}: 0.40-0.50; p: 0.00001), sangrado intracraneal (OR: 0.73; IC_{95%}: 0.63-0.84; p: 0.00001) y otros tipos de sangrado no especificado OR: 0.51; IC_{95%}: 0.46-0.57; p: 0.00001).

Conclusión: Los adultos mayores con FANV tratados con 10 mg/día de apixabán presentaron un menor riesgo de presentar enfermedad cerebrovascular en comparación con aquellos tratados con 20 mg/día de rivaroxabán posterior a un año de tratamiento; así como, un menor riesgo de padecer sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneano y otros tipos de sangrado no especificados.

Palabras clave: Fibrilación auricular no valvular, evento vascular cerebral de tipo isquémico, apixabán, rivaroxabán, efectividad, perfil de seguridad.

Abstract

Introduction: Older adults who suffer from non-valvular atrial fibrillation (NVAF) and have a moderate and high embolic risk require anticoagulant treatment to reduce the risk of suffering a cerebral vascular event. However, in Mexico there is no updated guide, so which, the treatment is provided based on the management recommendations set out in the international guideline with new oral anticoagulants, but it does not determine one of choice in the case of older adults.

Objective: To synthesize knowledge of the effect of apixaban compared to rivaroxaban as prophylaxis for cerebrovascular disease in older adults with NVAF through a systematic review and meta-analysis (SR-MA).

Method: A search for articles was carried out on the scientific information platforms PubMed, Web of Science, Scopus, Science direct, SciELO and Lilacs; based on the elements of the PICO strategy (Population, Intervention, Comparator, Outcome) corresponding to P: older adults with non-valvular atrial fibrillation, I: Apixaban, C: Rivaroxaban, O: Prophylaxis of ischemic-type cerebrovascular disease. The total number of studies obtained from the search strategies executed on each platform was 652 articles. After eliminating duplicates, the title and abstract of 601 articles were evaluated; 64 articles were selected for full-text review, of which 31 met the eligibility criteria for qualitative analysis and 29 for quantitative analysis.

Results: The sample size of the thirty-one studies corresponded to a total of 1,010,608 older adults taking medication. Of which 485,446 were operated on with apixaban and 525,162 with rivaroxaban, with $n=93$ to $n=87,895$ and $n=97$ to $n=100,361$, respectively. Its clinical-demographic characteristics consisted of a mean of the sampling distribution for age of 74.4 ± 5.8 in both treatments; in addition to a follow-up time in days of 310 ± 125 for apixaban and 398 ± 193 for rivaroxaban. The risk of presenting ischemic cerebrovascular disease in patients treated with apixaban was lower than in those treated with rivaroxaban (OR: 0.81; 95% CI: 0.76-0.86; p : 0.00001). Apixaban users had a lower risk of major bleeding compared to rivaroxaban (OR: 0.57; 95%CI: 0.52-0.63; p : 0.00001), gastrointestinal bleeding (OR: 0.45; 95%CI: 0.40-0.50; p : 0.00001), intracranial bleeding (OR: 0.73; 95% CI: 0.63-0.84; p : 0.00001) and other types of unspecified bleeding OR: 0.51; 95%CI: 0.46-0.57; p : 0.00001).

Conclusion: Older adults with NVAf treated with 10 mg/day of apixaban presented a lower risk of presenting cerebrovascular disease compared to those treated with 20 mg/day of rivaroxaban after one year of treatment; as well as a lower risk of suffering from major, gastrointestinal, intracranial bleeding and other types of unspecified bleeding.

Keywords: Nonvalvular atrial fibrillation, ischemic stroke, apixaban, rivaroxaban, effectiveness, safety profile.

2. Introducción

La anticoagulación oral consiste en el tratamiento de pacientes diagnosticados con fibrilación auricular no valvular (FANV), cuya finalidad es la de prevenir probables eventos tromboembólicos como la enfermedad cerebrovascular cuando se presenta un riesgo embólico moderado y alto, determinado mediante el instrumento *Congestive heart failure* (Falla cardiaca congestiva), *Hypertension* (Hipertensión), *Age* (Edad), *Diabetes mellitus*, *Stroke* (Evento vascular cerebral de tipo isquémico), *Vascular disease* (Enfermedad vascular), *Age* (Edad) y *Sex* (Sexo) (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2). Los nuevos anticoagulantes orales no dependientes de vitamina K o anticoagulantes orales de acción directa presentan mayor efectividad y menos inconvenientes en comparación con la terapia convencional con warfarina debido a que su farmacocinética permite concentraciones plasmáticas estables para administrar dosis fijas, evitando fluctuaciones en el grado de anticoagulación y disminuyendo la necesidad de monitoreo; así como, nula interacción alimentaria y farmacológica. Los cuatro anticoagulantes orales de acción directa son el dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y el edoxabán; su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) de manera selectiva, directa y reversible.

En México no existe un consenso para la anticoagulación en pacientes geriátricos con FANV, las pautas de tratamiento más recientes corresponden a la guía de diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular actualizada en el 2011, en donde recomiendan la anticoagulación con antiagregantes plaquetarios como aspirina o clopidogrel para la prevención de eventos isquémicos en pacientes con FANV, en comparación con la guía norteamericana publicada en 2014 y actualizada en 2019 donde se recomienda el manejo con rivaroxabán, apixabán, edoxabán o dabigatrán; por otra parte, la guía europea establece la misma posibilidad de selección de medicamentos, además de criterios de selección de dosis con base en la edad y función renal para la toma de apixabán y rivaroxabán, además de riesgo hemorrágico y tratamiento con verapamilo en el caso de dabigatrán. El establecimiento de apixabán como intervención y rivaroxabán como comparador se realizó a partir del mecanismo de acción y criterios de selección y reducción de dosis similares de acuerdo con las guías de manejo internacionales.

Las guías de manejo internacional coinciden en el tratamiento profiláctico en pacientes con FANV con anticoagulantes orales de acción directa; no obstante, no emiten recomendaciones con base en el perfil de seguridad de cada medicamento para el tratamiento a nuevos usuarios, basando las pautas únicamente en el riesgo tromboembólico (puntaje CHAD₂DS₂-VASc) y el riesgo de sangrado mediante la escala *Hypertension* (Hipertensión), *Altered hepatic or renal function* (alteración de función hepática y/o renal), *Stroke* (Evento vascular cerebral de tipo isquémico), *Bleeding* (Hemorragia), *International Normalised Ratio* (INR) lábil, *Age* (edad), *Drugs* (fármacos) (HAS-BLED); además de que no cuentan con un criterio específico para la anticoagulación en adultos mayores con este padecimiento y sus posibles comorbilidades; de ahí la necesidad de sintetizar el conocimiento actual que sustente la toma de decisiones médicas basadas en evidencia.

3. Marco teórico

3.1. Fibrilación auricular no valvular

La Fibrilación auricular no valvular (FANV) se define como un cambio en la actividad eléctrica auricular ocasionada por la pérdida de coordinación del sistema de conducción debido a la remodelación anatómica, electrofisiológica y mecánica de la aurícula. Los cambios anatómicos denominados sustrato, son resultado de modificaciones en la arquitectura tisular relacionados con la presencia de marcadores de daño tisular y presencia de fibrosis; mientras que la remodelación electrofisiológica denominada gatillo, consiste en cambio en las propiedades de canales iónicos relacionados con la activación y conducción del miocardio auricular, modificando la velocidad de su contractibilidad e incrementando el riesgo de modificaciones en el ritmo.^{1,2.}

La FANV es la arritmia sostenida más común a nivel mundial, afecta entre 33 a 37.6 millones de individuos aproximadamente, con una proyección de incremento en un 60% para el 2050. Es una enfermedad altamente relacionada con el proceso de envejecimiento y se asocia a un mayor riesgo de muerte prematura (OR 1.46), muerte por causas vasculares como falla cardíaca e infarto agudo al miocardio (OR 2.03) y enfermedad vascular cerebral (OR 2.42)^{1,3.} En la población mexicana se reporta una prevalencia global de 5.7% (aproximadamente 7,125,000 personas), con presencia más frecuente en hombres (6.1% vs 5.3% en mujeres), al realizar un análisis por grupos de edad a partir de los 40 años se observa una prevalencia de 4.7% para hombres y 1.9% para mujeres en el grupo de 40 a 59 años; además, una mayor presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad vascular cerebral, hipotiroidismo e insuficiencia cardíaca. En el grupo de mayores de 60 a 89 años se reportó una prevalencia de 28.5% para hombres y 25.6% para mujeres, y comorbilidades como enfermedad renal crónica, enfermedad vascular cerebral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica. En el caso del grupo de edad de 90 y más años se observa una prevalencia de 16.7% en hombres y 33.3% en mujeres con presencia de comorbilidades similares a las del grupo de edad de 60 a 89 años^{4,5.}

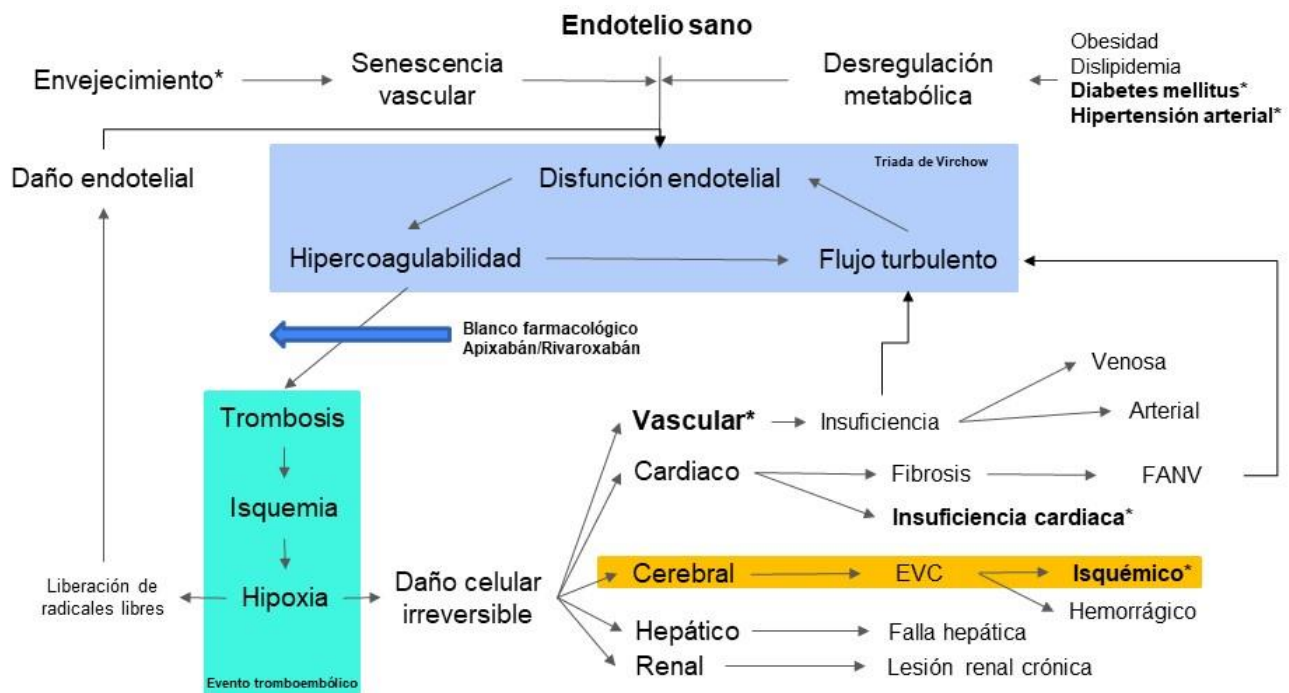
Los factores de riesgo asociados al desarrollo de FANV pueden ser categorizados como modificables [sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo e índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 kg/m²] y no modificables (edad, sexo, etnia y genética). Existen enfermedades crónicas no transmisibles que representan factores de riesgo o que pueden presentarse como comorbilidades posterior al desarrollo de la FANV; entre las más estudiadas se encuentra a la hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertrigliceridemia, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, cardiopatía isquémica crónica e insuficiencia cardíaca^{5,6}.

Con el fin de establecer criterios operativos, así como decidir las necesidades de tratamiento de los pacientes, existen diferentes clasificaciones para la FANV con base en la cantidad de episodios que se presentan y el tipo de recurrencia; así como, en la capacidad de corregirse por medio de cardioversión, categorizándola como paroxística (\leq 48 horas), persistente ($>$ 7 días o requiere cardioversión), persistente de larga duración (mayor a un año) o permanente. La FANV de carácter permanente, tiene como manejo el control de la frecuencia cardíaca; así como, la prevención de la formación de trombos, elemento clave para la prevención eventos cerebrovasculares de tipo isquémico⁶

3.2. Fisiopatología

La FANV consiste en una alteración del ritmo cardíaco caracterizada por un latido rápido y descoordinado iniciado en las aurículas del corazón desencadenado por la remodelación estructural y electrofisiológica del tejido auricular ocasionada por un estado proinflamatorio crónico relacionado con la producción de radicales libres asociados a senescencia celular vascular que acompaña al proceso natural de envejecimiento, y en casos específicos, la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia, que favorecen la desregulación metabólica cuya consecuencia es la formación de placas de ateroma (aterogénesis) que conducen a daño endotelial iniciando el ciclo de la triada de Virchow, donde consecuentemente se genera hipercoagulabilidad y alteración del flujo laminar de la sangre, ocasionando la formación de un

trombo por el desprendimiento de la placa de ateroma con el riesgo de obstrucción de arterias de calibre reducido en órganos de alta demanda de oxígeno como el corazón, cerebro, hígado, o riñones, sometiéndolos a hipoxia y generación de más radicales libres, que de no tratarse a tiempo conduce a daño celular irreversible de los tejidos adyacentes, así como a la obstrucción y la reparación mediante fibrosis del tejido afectado, generando secuelas a nivel de órganos y sistemas como la enfermedad vascular periférica (insuficiencia venosa o arterial, insuficiencia cardíaca, FANV, evento vascular cerebral de tipo isquémico o hemorrágico, falla hepática, lesión renal crónica, entre otros. (Figura 1)^{6,7}.



Crterios del puntaje CHA₂DS₂Vasc para determinar el riesgo de evento vascular cerebral en pacientes con fibrilación auricular no valvular

FANV: Fibrilación auricular no valvular; EVC: Evento vascular cerebral

Figura 1. Disfunción endotelial y desarrollo de la fibrilación auricular no valvular⁶

3.2.1. Disfunción endotelial

Los factores de riesgo para la disfunción endotelial son aquellas condiciones que tienen capacidad de generar cambios en la capa de células endoteliales como modificación del flujo laminar de la sangre por cambio en su viscosidad, estimulación de la respuesta inmune, liberación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y envejecimiento. Algunas condiciones pro-

ateroscleróticas se relacionan por la formación de trampas de neutrófilos (NET) y la generación de productos avanzados de la glicosilación (AGEs) y tienen como resultado la generación de radicales libres. Trastornos metabólicos como la hipercolesterolemia, hiperglucemia, dislipidemia y obesidad ocasionan daño endotelial a través del daño al glucocálix endotelial mientras que el estrés oxidativo y el envejecimiento desencadenan un proceso de senescencia vascular que modifica el mecanismo de vasodilatación endotelial^{8,9,10}.

3.2.2. Senescencia celular vascular y desregulación metabólica

La senescencia celular vascular se definió inicialmente como la detención irreversible del crecimiento de células somáticas en un largo periodo de tiempo ligado a un proceso morfológico mediante el cual las células se aplanan, agrandan, pierden de manera irreversible su capacidad de dividirse, sufren alteraciones de la cromatina y tienen una mayor expresión de beta-galactosidasa y de las proteínas p16, p21 y p53. Las principales características de la senescencia corresponden al acortamiento de telómeros ocasionado por daño al ADN, producción de factores del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) como metaloproteinasas de la matriz, citocinas proinflamatorias y ERO¹¹⁻¹⁵.

Los factores que influyen en la pérdida de la regulación del ciclo celular consisten en la presencia de estrés oxidativo, inflamación, efecto del calcio sobre los factores hiperpolarizantes endoteliales, hiperuricemia y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, ocasionando la detención del crecimiento celular y apoptosis deteriorando la función celular y la capacidad de regeneración (figura 2)¹¹⁻¹⁵.

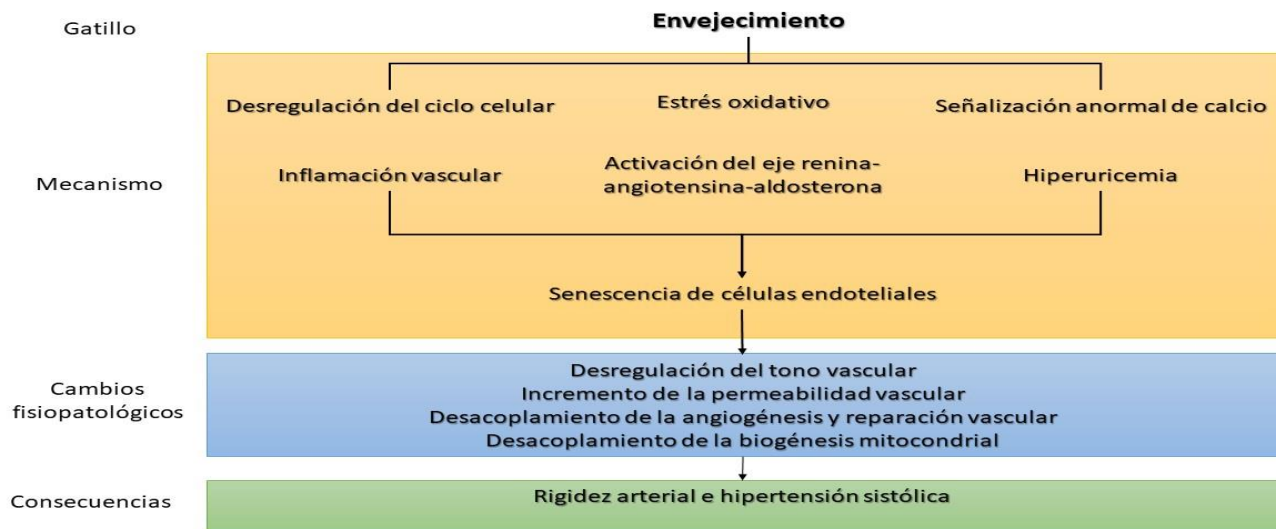


Figura 2. Cambios fisiopatológicos asociados al envejecimiento y senescencia vascular¹¹

La acumulación de células endoteliales senescentes tiene un papel importante en el envejecimiento vascular relacionado con el deterioro del tejido cardíaco; así como, el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares debido a la atenuación de la producción de óxido nítrico endotelial por el deterioro de las células endoteliales por ERO, modificando la acción de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), aumento de la liberación de endotelina-1 que inhibe la liberación de óxido nítrico endotelial impidiendo la relajación y favoreciendo la formación de placas de ateroma, inflamación elevada y apoptosis celular, además de estimular la conversión de fibroblastos en miofibroblastos¹⁴⁻²².

Los cambios vasculares estructurales funcionales aumentan el riesgo de aterosclerosis y trombosis que sumados al flujo turbulento generado por la FANV conducen al estado proinflamatorio que incrementa el daño endotelial preexistente y ocasiona mayor hipercoagulabilidad. Adicionalmente, se presentan otros efectos adversos a nivel vascular como el incremento de la producción vascular de anión superóxido y estimulación de NADPH oxidasa mediada por angiotensina II, la pérdida de propiedades anticoagulantes, un mayor reclutamiento de macrófagos debido al incremento de la expresión de moléculas de adhesión a células vasculares (VCAM), moléculas de adherencia intercelular (ICAM) y E-selectinas que favorecen la formación de placas de ateroma, así como el aumento de la liberación de y citocinas

proinflamatorias como interleucina 18 (IL-18), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 beta (IL-1b), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y factores de crecimiento (factor de crecimiento tipo insulina y factor de crecimiento endotelial) relacionados con la hipercoagulabilidad^{15-20,22,23}.

La pérdida de la regulación de los lípidos plasmáticos es el desencadenante de la disfunción endotelial y la respuesta aterogénica. La oxidación de LDL y HDL es llevada a cabo en la capa íntima de los vasos sanguíneos mediante células endoteliales, células de músculo liso, macrófagos o células progenitoras endoteliales; adicionalmente, se pueden oxidar mediante peroxinitrito generado por la inactivación de óxido nítrico inactivado por el anión superóxido. Además, puede ocurrir oxidación por sustratos como el sulfato de condroitina por unión a la apolipoproteína B100 de la LDL, iones metálicos como hierro o cobre que reaccionan con la mieloperoxidasa liberada por macrófagos presentes en la lesión; así como, por cambios en el pH en lesiones ateroscleróticas por glucólisis anaerobia y oxidación por glicación no enzimática de la LDL en la apolipoproteína B^{12,13,24-26}.

La desregulación aterosclerótica consiste en una lesión fibro-lipídica de la íntima arterial que inicia con la liberación de ERO por parte de los macrófagos ocasionando estrés oxidativo y la transformación de LDL y HDL en sus formas oxidadas ox-LDL y ox-HDL produciendo otro ciclo de retroalimentación positiva que culmina en la generación de más ERO. El ox-HDL, ox-LDL son patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), que en conjunto con la IL-1 β regulan la activación del inflamasoma mediante receptores de pirina tipo NOD 3 (NLRP3) en macrófagos y neutrófilos, generando la escisión de gasdermina-D formando poros en la membrana de los neutrófilos, liberan IL-1 β e IL-18, produciendo piroptosis o formación de NET y células espumosas, iniciando y propagando la inmunotrombosis^{12,20,25,27,28-32}.

La generación de sustancias por parte de las NET es nociva para las células del músculo liso, generando su degradación, que en conjunto con la presencia de células espumosas y la desintegración de la matriz extracelular, ocasiona el adelgazamiento de la capa fibrosa y la formación de placas vulnerables propensas a la ruptura. El daño a las células endoteliales acelera la inmunotrombosis caracterizada por el reclutamiento de monocitos proinflamatorios y activación de plaquetas mediante la detección de DAMPs y proteínas de la matriz extracelular promoviendo la liberación de NF- κ B, difosfato de adenosina (ADP) y del factor Von Willebrand,

incrementando la expresión del factor tisular (TF), así como de moléculas de adherencia (ICAM-1 y VCAM-1), proteínas quimiotácticas de monocitos 1 (MCP-1), y de productos finales de glicación avanzada (AGE) que activan receptores (RAGE) generando cascadas de proteincinasa activada por la proteincinasa de activación mitogénica (MAPK) y NF- κ B aumentando la producción de ERO perpetuando el estado proinflamatorio y de hipercoagulabilidad.^{12,21,25,28,31,32}

Subsecuentemente, el TF activa vías proinflamatorias, mediante la estimulación de receptores activados por proteasa acoplados a proteína G (PAR), que se expresan células endoteliales, plaquetas y leucocitos enviando señales inflamatorias a través de la liberación de TNF- α , IL-1, IL-6 y factores de crecimiento, adicionalmente la liberación de DAMPS aumenta la expresión de TF en los monocitos, iniciando una retroalimentación positiva con expresión de TF sostenida o creciente y activación del inflammasoma y promoviendo la coagulación^{27,28,30,31}.

3.2.3. Hipercoagulabilidad y alteración hemodinámica

El reclutamiento de plaquetas a través de la interacción de la glicoproteína 1 β con el factor de Von Willebrand (GPI β -vWF) y de la glicoproteína VI con el colágeno (GPVI-colágeno), genera la activación de los factores de coagulación XII, XI, IX y X para la vía intrínseca y el factor III (factor tisular) con los factores VII y X para la vía extrínseca coincidiendo en la activación del factor II (protrombina) por el factor Xa para la formación de un coágulo celular llamado "trombo blanco" con la posterior estabilización del coágulo mediante redes de fibrina generadas por la activación del factor XIII por parte del factor IIa y los cofactores Va y VIIIa^{26,38,31,33-35}.

Los factores de coagulación activados IIIa (tisular), IIa (trombina) y Xa (Stuart-Prower) presentan señalización a una familia de receptores celulares proteasa-activada (PAR), los cuales se encuentran distribuidos en el endotelio en condiciones normales y se sobreexpresan durante la aterogénesis. La activación de los PAR es dependiente de la concentración de los factores IIa y Xa, cuando se presentan concentraciones bajas se generan acciones protectoras

de la integridad de las células endoteliales de células mediante la activación de receptores PAR-1; por otra parte, cuando se presentan altas concentraciones de trombina y factor Xa debido a un estado protrombótico constante, se activan los PAR-1, PAR-2 y PAR-3 incrementando la permeabilidad de células endoteliales, inflamación, mayor reclutamiento y adhesión de leucocitos, hipertrofia miocárdica y daño renal por inflamación³³⁻³⁸.

La trombomodulina es un receptor celular para la trombina que modifica las acciones de la procoagulantes de trombina por acciones anticoagulantes y antiinflamatorias, a través de la activación de la proteína C y el inhibidor de fibrinólisis activable por trombina. Existen mecanismos de protección celular dependientes de la activación de proteína C mediada por el receptor de proteína C endotelial (EPCR) para convertirse en proteína C activada (APC) a través de un proceso proteolítico limitado por el complejo trombina-trombomodulina (TTM) en la superficie del endotelio³⁵⁻³⁷.

Cuando se forma el complejo TTM, la APC se une a la proteína S, en una superficie de membrana cargada negativamente, para inactivar a los cofactores procoagulantes Va y VIIIa, esenciales para la generación de trombina en las vías intrínseca y extrínseca. La actividad de señalización celular protectora de APC regulada por PAR-1 inhibe la expresión de genes inflamatorios, así como de factores de transcripción clave como la proteína activadora 1 (AP-1) de la familia c-Fos y FosB, la liberación de citocinas inflamatorias (como IL-1 β , IL-6 y TNF- α), la translocación nuclear de NF- κ B y la regulación a la baja de las moléculas de adhesión de células endoteliales como ICAM-1, VCAM-1 limitando así la migración de macrófagos al endotelio^{20,36,37}.

En condiciones normales la sangre es una suspensión no newtoniana con un comportamiento laminar frente a esfuerzos de corte, asegurando que a bajas velocidades de esfuerzo la viscosidad de la sangre es alta y disminuye a un valor mínimo cuando se presentan fuerzas de corte elevadas. El esfuerzo cortante laminar con cizallamiento que consiste en la fuerza tangencial ejercida por el flujo sanguíneo en la superficie del endotelio con el fin de promover la marginación de las plaquetas y la concentración de los eritrocitos en el centro, disposición que se relaciona con la retracción del coágulo, y la interacción que presentan los eritrocitos con las células endoteliales y las plaquetas^{17,26,39,40,41}.

La generación excesiva de la inmunotrombosis, denominada tromboinflamación, puede promover la isquemia local, las arterias de mayor calibre son más susceptibles a este fenómeno debido a las condiciones de flujo (velocidad, esfuerzo cortante) y la anatomía, generando que puntos de ramificación arterial sean los sitios más vulnerables para el desarrollo y el aumento de tamaño de placas de ateroma o ateroprogresión debido a que un cizallamiento bajo estimula la producción de trombina por exposición de fosfatidilserina en la región externa de la bicapa lipídica iniciando la cascada de coagulación y junto con la rigidez del eritrocito regulan la formación y maduración del coágulo^{20,35,39,41}.

Cuando las lesiones ateroscleróticas crecen, se presenta hipoxia del endotelio local generando muerte celular, la formación de un núcleo necrótico y la angiogénesis de la placa. Adicionalmente, se presenta un cambio en las células del músculo liso vascular (VSMC), ocasionando proliferación, migración y calcificación a causa de vesículas extracelulares. La ruptura de una placa aterosclerótica es responsable de la formación de trombos arteriales o aterotrombosis y la posterior exposición de colágeno y TF que desencadenan nuevamente la adhesión plaquetaria y la coagulación. La aterosclerosis considerada una enfermedad cardiovascular crónica predisponente de eventos como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico debido a la capacidad del trombo para ocluir la luz de vasos sanguíneos de diferente calibre y generar nuevos procesos proinflamatorios e isquémicos^{20,26,28,31,33,35,39,40,42}.

3.2.4. Fibrosis cardiaca, cambios estructurales y electrofisiológicos

En un corazón adulto, los cardiomiocitos son las células más abundantes organizadas en láminas, de 2 a 5 células de espesor rodeadas por una red de matriz extracelular intersticial, en donde se ubican fibroblastos, macrófagos, células endoteliales cardiacas además de colágeno cuya función es dar soporte mecánico y permitir la transmisión de la fuerza contráctil. La fibrosis es un proceso reparador posterior a un proceso de privación de oxígeno del músculo cardíaco que provoca la necrosis y la apoptosis de los cardiomiocitos, conduciendo a la pérdida de grandes cantidades de células cardíacas aumentando el depósito de proteínas de la matriz

extracelular miocárdica (MEC), principalmente colágeno I y III con la consecuente modificación del intersticio cardíaco⁴³⁻⁴⁷.

La fibrosis intersticial es ocasionada por el depósito difuso de colágeno en el endomisio y perimisio. Esta fibrosis intersticial acompaña frecuentemente a la fibrosis perivascular y se observa específicamente como secundaria a lesiones crónicas, como sobrecarga de presión (estenosis aórtica, hipertensión), y trastornos metabólicos (obesidad, diabetes mellitus tipo II, aterosclerosis), inflamación cardíaca (miocarditis) y senescencia vascular. La principal consecuencia es la modificación de la arquitectura y la fisiología del miocardio, modificando la distensibilidad del ventrículo izquierdo, la función diastólica y la conectividad eléctrica, lo que conduce a la generación de arritmias como la FANV y otros resultados adversos^{6,18,25,43-48}.

El remodelado cardíaco comprende cambios como la presencia de apoptosis, fibrosis miocárdica, hipertrofia auricular y alteración de canales iónicos de Na⁺, Ca⁺⁺ y K⁺ que modifican la activación y conducción miocárdica; adicionalmente, la presencia de tejido adiposo localizado entre el pericardio visceral y el epicardio secreta adipocinas, citocinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, TNF- α , MCP-1), y ERO que pueden agravar procesos proinflamatorios existentes, aumentar el daño endotelial, generar conducción desorganizada dentro de las aurículas y remodelación por fibrosis^{6,38,49,50}.

El mantenimiento de la FANV depende de la interacción de factores disparadores o gatillos y un sustrato anatómico o perpretrador, formados a partir de la remodelación cardíaca y tienen como consecuencia la generación de circuitos de reentrada y sitios de inicio de la conducción eléctrica diferentes al nodo sinusal (focos ectópicos) en la aurícula izquierda (figura 3)^{6,51-53}.

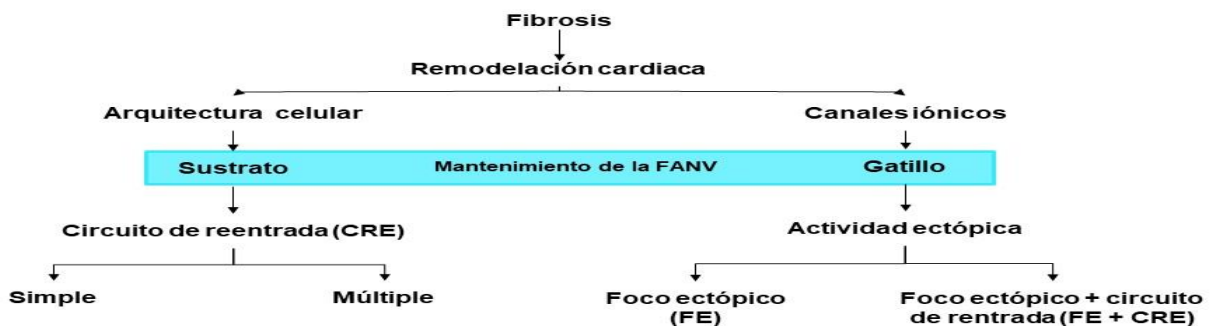


Figura 3. Cambios estructurales y electrofisiológicos asociados a la FANV⁶.

La modificación estructural y eléctrica del tejido de la aurícula izquierda induce cambios electrofisiológicos en los que se incluye el acortamiento del periodo refractario regulado por los canales de Ca^{++} , acelerando la repolarización e hiperpolarización de las células auriculares en respuesta a aumentos en la corriente de salida de K^+ alterando la expresión y localización de conexinas presentes en los miocitos auriculares; estos cambios favorecen los patrones de reentrada caóticos que pueden ser a nivel superficial de la aurícula izquierda o en el espacio intramural y se relacionan con la actividad nerviosa autonómica (figura 4a y 4b)^{6,51-53}.

Con respecto a los mecanismos perpetradores se postulan diversas hipótesis de las cuales, la más aceptada describe la presencia de “rotores” u ondas en espiral que favorecen el circuito de re-entrada; esta teoría plantea que el frente de la onda en un rotor adquiere una forma curva o en espiral y que entre mayor curvatura la conducción será más lenta generando un bloqueo funcional sin refractariedad del miocardio con un centro sin excitación. La presencia de múltiples focos ectópicos favorece la aparición de múltiples rotores generando actividad eléctrica caótica en la aurícula^{6,50,54}.

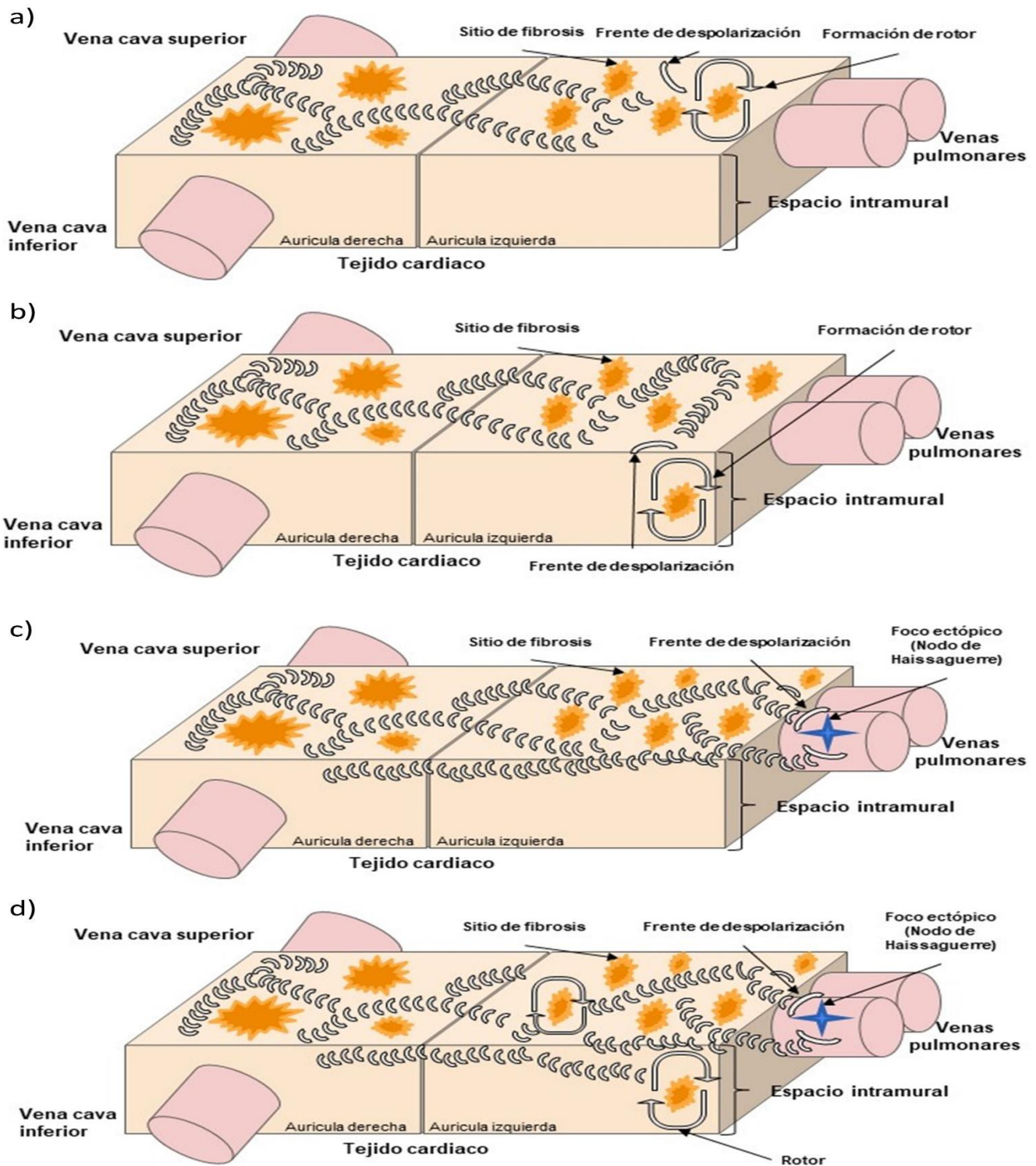


Figura 4. Presencia de sustratos y gatillos para el mantenimiento de la FANV⁶.

Los factores disparadores descritos por Haissaguerre, corresponden a focos de latidos ectópicos localizados dentro de las venas pulmonares (Nodo de Haissaguerre), a partir de los cuales se genera un disparo rápido con la generación de un circuito de re-entrada el cual es corresponde al foco ectópico más estudiado en la FANV (Figura 4d); no obstante, se han descrito otros sitios con presencia de disparadores como la vena cava superior, el seno coronario, ligamento de Marshall, crista terminalis y la pared posterior de la aurícula izquierda relacionados con la presencia de múltiples puntos disparadores asociados a múltiples circuitos de re-entrada observados la FANV de tipo persistente y permanente^{6,49,50,54,55}.

3.3. Profilaxis para enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico

Los adultos mayores que padecen FANV tienen alta probabilidad de presentar comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, enfermedad renal crónica y enfermedad vascular periférica, debido al estado protrombótico descrito previamente; sin embargo, no se trata de un efecto unidireccional, ya que las enfermedades asociadas a la FANV pueden presentarse como causa o consecuencia de este padecimiento. Así mismo, el riesgo de desarrollar eventos embólicos es 5 veces mayor en pacientes con FANV que en aquellos que no presentan alteraciones del ritmo pero puede presentarse de manera independiente a la presencia de esta enfermedad^{2,38,56,57}.

Los anticoagulantes orales de acción directa establecidos en la guías de manejo europea y norteamericana tienen como finalidad reducir significativamente la incidencia de la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, no obstante, se requiere la evaluación clínica de los candidatos a tratamiento anticoagulante mediante la escala CHA₂DS₂-VASC cuya finalidad es estratificar el riesgo de ictus asignando un punto a los rubros: sexo femenino, edad 65 a 74 años, antecedentes de infarto agudo al miocardio, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, diabetes mellitus, y dos puntos adicionales en caso de edad mayor igual a 75 años y accidente vascular previo o crisis isquémica transitoria; el máximo alcanzable es 10 puntos, de los cuales se determina riesgo intermedio-alto cuando se obtiene un puntaje mayor o igual a 2 indicando que puede iniciarse el tratamiento

anticoagulante. Por otra parte, el puntaje HAS-BLED determina el riesgo de sangrado en el tratamiento con anticoagulantes orales a partir de la presencia de hipertensión, disfunción hepática o renal EVC-I previo, hemorragia, *International Normalized Ratio* (INR) fuera de rango terapéutico (2-3 en pacientes con anticoagulación), edad mayor a 65 años, uso de otros fármacos o alcohol así como (un punto en cada caso)^{2,3,38,55-57}.

Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los anticoagulantes orales de acción directa se encuentran resumidos en el cuadro 1, de los cuales se realiza la síntesis del conocimiento sobre apixabán y rivaroxabán de la presente investigación, destacando que algunos estudios reportan que en adultos mayores existe una prolongación del tiempo de vida media que va de 11 a 15 horas para apixabán y de 9 a 15 horas para rivaroxabán; además, el aumento en la biodisponibilidad de rivaroxabán debido al consumo de alimentos, ligado a una eliminación más lenta en caso de pacientes con enfermedad renal crónica, modificando la concentración de rivaroxabán presente en sangre antes de cada toma, generando un riesgo de modificación de la ventana terapéutica⁵⁸⁻⁶⁶.

Cuadro 1. Perfil farmacocinético y farmacodinámico de los anticoagulantes de acción directa

	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	Dabigatrán
Objetivo	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Ki (nmol/L)	0.4	0.08	0.56	4.5
Biodisponibilidad	80%	66%	65%	60%
Efecto de los alimentos	Absorción incrementada	Ninguno	Ninguno	Absorción prolongada pero no disminuida
VD (L)	50	21	mayor a 300	60-70
Ligamiento a proteínas	mayor a 90%	87%	40-59%	35%
Tmax (h)	2 a 4	3 a 4	2	1 a 3
Niveles pico (Cmax) (ng/mL)	249 (184-343)	171 (91-321)	170 (125-245)	175 (117-275)
Niveles mínimos (ng/mL)	44 (12-137)	103 (41-230)	91 (61-143)	36 (16-62)
Dosis estándar	20 mg/día	10 m/día	60 mg/día	220 mg/día
Eliminación renal	35%	27%	50%	80%

Ki: Constante de inhibición; VD: Volumen de distribución; Tmax tiempo que necesita el fármaco para alcanzar su concentración máxima en sangre; Cmax: concentración máxima que alcanza el fármaco en sangre

3.3.1 Sangrado intracraneal, gastrointestinal, mayor e inespecificado como efectos esperados no deseados relacionados con el tratamiento con nuevos anticoagulantes orales

El sangrado gastrointestinal o sangrado de tubo digestivo se define como la pérdida de sangre originada en cualquier punto del conducto digestivo desde el esófago hasta el ano. Puede clasificarse de acuerdo con su localización como alto cuando sucede por encima del ángulo que forma el ligamento suspensorio del duodeno (ángulo de Treitz) o bajo si se localiza por debajo de dicho ángulo⁶⁷.

La hemorragia intracraneal se define como una colección de sangre dentro del parénquima cerebral ocasionada por una rotura no traumática de vasos sanguíneos. Inicialmente se presenta en el tejido cerebral y posteriormente progresa al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo. De acuerdo con la causa de origen puede clasificarse como primaria cuando el debilitamiento de la pared vascular es causado por enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión arterial o la angiopatía amiloide; por otra parte, la secundaria es producida por rotura de vasos neoformados o con alteraciones de la pared, malformaciones arteriovenosas, así como por alteraciones patológicas o farmacológicas de la coagulación, en el caso de la presente síntesis del conocimiento se reunieron los datos de sangrado intracraneal de tipo secundario como desenlace adicional ocasionado por los efectos esperados no deseados de rivaroxabán y apixabán⁶⁸.

El sangrado intracraneal, gastrointestinal, retroperitoneal, u otros sitios críticos no especificados que pueden conducir al paciente a su fallecimiento son considerados sangrado mayor moderado o severo si se asocia con una disminución en el nivel de hemoglobina $\geq 2,0$ g/dL, o conduce a transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado eritrocitario; por otra parte, el sangrado mayor potencialmente mortal es en el que existe una reducción de hemoglobina mayor o igual a 5g/dL o transfusión de 4 o más concentrados eritrocitarios o requiere intervención quirúrgica para su resolución. El sangrado no mayor clínicamente relevante consiste en un sangrado presentado en algún sitio inespecífico, que no cumplió con los criterios de sangrado mayor pero que estuvo asociado con una intervención médica, malestar o limitación de las actividades de la vida diaria y que condujo a la interrupción o suspensión del fármaco del estudio^{69,70}.

Los cambios fisiológicos relacionados con daño endotelial y senescencia vascular representan un deterioro inevitable e irreversible del organismo que ocurre de manera natural en el envejecimiento; por otra parte, los padecimientos crónico degenerativos como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad generan un estado proinflamatorio persistente que desencadena una desregulación metabólica que se suma a los efectos fisiológicos mencionados incrementando el daño endotelial, hipercoagulabilidad y flujo turbulento (triada de Virchow), generando modificación estructural por fibrosis y cambios en el funcionamiento de algunos órganos.

En el caso de adultos mayores con FANV se presentan los cambios naturales ya descritos, las comorbilidades que incrementan el estado proinflamatorio, así como reestructuración cardíaca que promueve aún más flujo turbulento, incrementando el riesgo de presentar daño en otros órganos como el cerebro; por consiguiente, existe un mayor riesgo para los pacientes de presentar evento vascular cerebral y sus consecuencias relacionadas con la pérdida de capacidad intrínseca.

3.4. Revisiones sistemáticas

La gran cantidad de información contenida en las bases de datos científicas dificulta la lectura de informes individuales, además, la frecuencia y variabilidad de resultados en las publicaciones es muy alta, disminuyendo la capacidad de evaluación y toma de decisiones. Con la finalidad de establecer un medio para proporcionar una fuente de evidencia sintetizada y racional de las intervenciones en salud, se plantea el uso de revisiones sistemáticas con el objetivo de organizar de manera objetiva, transparente y reproducible los resultados obtenidos en investigaciones primarias con el fin de dar respuesta a una pregunta formulada de manera clara, generada con métodos sistemáticos y explícitos mediante identificación, recopilación y análisis detallados de la información presentada en la literatura biomédica⁷¹⁻⁷⁴.

Las revisiones sistemáticas (RS) son una parte de la medicina basada en evidencias, cuyo fin es recopilar toda la evidencia empírica en una investigación secundaria que se ajusta a los criterios de elegibilidad (inclusión y exclusión), establecidos para una pregunta específica, en conjunto, el meta-análisis que consiste en el uso de modelos estadísticos para resumir y combinar resultados compatibles obtenidos a partir de estudios independientes y con ello, generar conclusiones integrales y específicas que den respuesta a la pregunta de investigación para tomar decisiones en el ámbito de la salud⁷²⁻⁷⁴.

Para asegurar la transparencia, contenido y calidad; así como, un menor riesgo de sesgo en un informe de revisión sistemática y meta-análisis, se utilizan pautas para guiar a la revisión por pares. La declaración *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalysis* (PRISMA) establece elementos necesarios, mediante una lista de verificación de elementos relevantes durante la síntesis del conocimiento acerca de la evaluación del daño o beneficio de una intervención en salud con la finalidad de ayudar a los autores⁷³⁻⁷⁵

3.4.1. Sesgo

Al diseñar o interpretar un estudio clínico se debe contemplar la validez con la que se llevará a cabo la investigación, esta se divide en validez externa que incluye la generalización científica o construcción de una hipótesis coherente potencialmente causal y aplicable a un conjunto de situaciones clínicas en una población en estudio; y la generalización estadística, la cual se centra en la representatividad de la población de estudio durante el muestreo. La validez interna corresponde a las características clínicas de una población en estudio para producir resultados válidos. Es posible afectarla mediante el error aleatorio ocasionado por el error en la medición; así como, por errores sistemáticos o sesgo, el cual corresponde a cualquier variación debida a un error en la metodología empleada por el investigador y pueden generar una falsa interpretación acerca del fenómeno estudiado. Al tratarse de fuentes de error pueden existir múltiples tipos de sesgo, de los cuales se mencionan algunos grupos a continuación^{75,76}:

Sesgo de selección: se genera a partir de cualquier error en los criterios de aceptación para los integrantes de un estudio, o el desconocimiento de la diferencia en la exposición a un determinado fenómeno o enfermedad por parte de los participantes por lo cual pierde validez interna. Dentro de este grupo se considera el sesgo de *no respuesta* que hace referencia a una población que no responde a la exposición a un factor de riesgo o a una enfermedad, *incidencia-prevalencia* cuando se realiza la estimación del riesgo de una enfermedad en un momento determinado a partir de los sobrevivientes en lugar de contemplar un periodo de tiempo, *pérdida durante el seguimiento* si la relación entre exposición y enfermedad se distorsiona por pérdidas selectivas (no aleatorias), *confusión por indicación* si existe algún error en las indicaciones del investigador y tiene repercusión en el resultado; así como, *voluntario* cuando las características clínicas de algunos participantes difieren de otros^{75,76}.

Otro grupo importante corresponde al **sesgo de información** durante la recopilación de datos. El tipo más importante dentro de este grupo se debe a la *clasificación errónea* cuando la detección de la exposición evaluación de la enfermedad (sesgo de identificación) es inadecuado, ya que las personas expuestas/enfermas se clasifican como no expuestas/no enfermas y viceversa. La clasificación errónea puede ser no diferencial si la capacidad de la prueba diagnóstica para clasificar a los individuos como verdaderos positivos/negativos a la

exposición es la misma en casos y controles o diferencial si en caso de que la capacidad de la prueba diagnóstica es diferente^{75,76}.

Es común que los estudios con resultados positivos y/o tamaños de efecto más grandes se publiquen con más frecuencia que aquellos con resultados negativos. En consecuencia, puede existir un *sesgo de publicación* cuando en un metanálisis se incluyen únicamente este tipo de estudios^{75,76}.

3.4.2. Evaluación de la calidad de la evidencia

Se debe de considerar la evaluación del riesgo de sesgo para todos los estudios que se incluyen en una revisión sistemática y meta-análisis. Las herramientas de evaluación de sesgo comúnmente utilizadas en estudios observacionales son los niveles de evidencia del Centro de Medicina Basada en la Evidencia y la Escala de Newcastle-Ottawa. Además, se deben emplear gráficos en embudo (*Funnel plot*) y análisis de sensibilidad para evaluar el sesgo de publicación el el caso de que se realice un metaánalisis con más de 10 de estudios^{74, 77}.

El instrumento Newcastle-Ottawa tiene como objetivo la minimización del riesgo de información y el riesgo de selección en estudios observacionales, específicamente en aquellos que se tratan del seguimiento de cohortes. Establece su puntuación a partir de la evaluación de (1) Representatividad de la cohorte expuesta; (2) Selección de la cohorte no expuesta; (3) Comprobación de la exposición; (4) Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio; (5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño del análisis (primario); (6) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño del análisis (secundario); (7) Evaluación del resultado; (8) Tiempo de seguimiento del estudio para aparición de resultados; (9) Adecuación del seguimiento de cohortes^{77,78}.

3.4.3. Meta-análisis

El meta-análisis (MA) consiste en la aplicación de metodología estadística con la finalidad de combinar cuantitativamente los resultados de múltiples estudios identificados en una revisión sistemática. Permite la inclusión y evaluación de la consistencia de los tamaños de múltiples estudios, con significancia estadística variable para aumentar el poder y precisión de la detección del efecto de una intervención o exposición^{73-75,78,79}.

Aunque los estudios que se combinan en un metanálisis comparten atributos comunes, es poco común que provengan de una población homogénea, los modelos de efectos aleatorios empleados en el MA consideran cada estudio como una muestra de un grupo más grande de estudios con cierta variación desconocida entre ellos, generando que cada estudio tenga un tamaño del efecto real diferente y ponderable, además de proporcionar un resultado sintetizado para facilitar la interpretación de estudios con mediciones similares de manera integral y poder tomar una decisión en salud^{73-75,78,79}.

El análisis de resultados se realiza de acuerdo con la declaración PRISMA, se deben presentar los resultados de cada estudio individual mediante el resumen de la intervención de cada grupo analizado, estimadores calculados e intervalo de confianza. Para la realización de la tabla de resumen estadístico y el diagrama de efectos aleatorios se pueden utilizar diferentes programas como Review Manager (Revman) en su versión 5.4, Metadistic®, Comprehensive Meta-Analysis® (CMA) o OpenMetaAnalyst® entre otros. El diagrama de efectos o *forest plot* corresponde a un gráfico que agrupa todos los resultados relevantes de la síntesis cuantitativa, mediante la diferenciación de la intervención y el comparador, y con la identificación pictográfica del intervalo de confianza, la estimación puntual de la medida global de resumen (riesgo relativo en el caso de variables dicotómicas) y la medida de resumen por estudio^{73-75,78,79}.

Una vez que se completa el MA, se debe evaluar la validez y la generalización de los tamaños del efecto agrupados mediante la presencia y el grado de heterogeneidad del estudio y la determinación de probable sesgo de publicación mediante la evaluación del peso o contribución de cada estudio y por lo tanto depende del número total de estudios; sin embargo, no cuantifica

las desviaciones del tamaño del efecto combinado y no depende del número de estudios incluidos^{73-75,78,79}.

3.5 Revisiones sistemáticas acerca del uso de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con FANV

En dos revisiones sistemáticas y meta-análisis (RS-MA) cuya población consistió en adultos mayores únicamente en la primera RS-MA⁸⁰, se comparó el uso de nuevos anticoagulantes orales para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV, los cuales coinciden en que no existe una diferencia significativa en cuanto a la efectividad de las comparaciones realizadas entre rivaroxabán, apixabán, edoxabán contra dabigatrán y entre apixabán contra rivaroxabán; sin embargo, apixabán se asoció a un perfil de seguridad más favorable, reportando como principal limitación el corto periodo de seguimiento a partir del cual se llevaron a cabo ambos estudios y los posibles sesgos debido a la variabilidad que presentan los pacientes dentro de las cohortes por tratarse de estudios de seguimiento en la práctica clínica cotidiana. Las principales limitaciones que mencionan son el tiempo de seguimiento corto y el desequilibrio en las características clínico-demográficas de los usuarios⁸⁰⁻⁸¹.

Los tratamientos farmacológicos descritos para actuar sobre el proceso de hipercoagulación y detener el daño multiorgánico, demuestran una efectividad similar, sin embargo, la interrupción de la vía de la coagulación tiene un efecto negativo sobre la reparación de microlesiones en las células musculares lisas localizadas en el sistema gastrointestinal, así como en los vasos sanguíneos de la microcirculación cerebral; por lo cual la presente RS-MA busca sintetizar el conocimiento acerca del fármaco que tenga la mayor efectividad para prevenir las complicaciones generadas por la triada de Virchow y al mismo tiempo presente el menor riesgo de sangrado como efecto esperado no deseado, con el fin de establecer decisiones médicas basadas en evidencia.

Cuadro 2. Revisiones Sistemáticas acerca del uso de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para evento vascular cerebral en adultos mayores con FANV

Autor/año	Objetivo	Población	Intervención/comparador	Palabras clave	Bases de datos consultadas y estudios incluidos en la revisión	Outcome (desenlace)	Limitaciones metodológicas generales
Li et al. (2019) ⁸⁰	Realizar una revisión sistemática y metanálisis para resumir la evidencia de comparación a partir de estudios observacionales para la comparación eficacia y seguridad entre los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) en pacientes con Fibrilación Auricular no Valvular (FANV)	Adultos mayores con edades de 63.4 a 78 años (71.54±3.65) con diagnóstico previo de FANV.	Comparación de la efectividad de los nuevos anticoagulantes orales inhibidores del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán) y un inhibidor directo de trombina (dabigatrán) contra wafarina; además, se realizaron comparaciones entre nuevos anticoagulantes orales: dabigatrán contra rivaroxabán, dabigatrán contra apixabán, dabigatrán contra edoxabán, rivaroxabán contra apixabán, rivaroxabán contra edoxabán, y apixabán contra edoxabán.	anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K, apixabán, rivaroxabán, edoxabán, dabigatran, Enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, sangrado mayor, FANV y comparación directa	Total 1292 PubMed, Embase, CINAHL (subtotales no especificados) Estudios incluidos Revisión Sistemática n=15 Meta-análisis n=12	No hay diferencias significativas en el riesgo de enfermedad cerebrovascular o embolia sistémica. En todas las comparaciones realizadas. Se encontró que apixabán tienen el perfil de seguridad más favorable ya que se asoció con un menor riesgo de complicaciones como el sangrado mayor en comparación con los otros anticoagulantes	Cantidad limitada de estudios y plataformas consultadas: Información limitada para realizar subgrupos de acuerdo con las características clínico-demográficas de los pacientes como presencia de enfermedad renal crónica o riesgo de sangrado. Tiempo de seguimiento relativamente corto (110 a 440 días) lo cual dificulta la comparación de tratamiento a largo plazo.
Hill et al. (2020) ⁸¹	Revisar sistemáticamente el rango y tipo de evidencia relevante publicada de MA en red y Estudios de evidencia en la práctica clínica para comparar apixabán con rivaroxabán con respecto a la eficacia, efectividad y seguridad.	Adultos (mayores de 18 años) con FANV Artículos con fibrilación auricular mixta, las poblaciones serán incluido si el 90% de la población tiene FANV	Apixabán contra Rivaroxabán en cualquier dosis o duración	FANV, anticoagulantes orales directos, apixabán, rivaroxabán, hemorragia mayor, ictus, revisión sistemática.	Total 5825 PubMed, Embase (subtotales no especificados) Estudios incluidos Revisión Sistemática n=29 Meta-análisis n=19	La mayoría de los estudios en esta revisión integral de evidencia sugieren que apixabán demostró una eficacia comparable y un menor riesgo de eventos hemorrágicos mayores en comparación con rivaroxabán en pacientes con FANV	No específica diferencias en adultos mayores. Los estudios de evidencia de la práctica clínica cotidiana están asociados con un mayor riesgo de sesgo de selección inherente a posibles desequilibrios en las características de los pacientes entre grupos de tratamiento.

4. Planteamiento de problema

Las guías de manejo internacional coinciden en el tratamiento profiláctico en pacientes con FANV con anticoagulantes orales de acción directa; no obstante, no emiten recomendaciones con base en el perfil de seguridad de cada medicamento para el tratamiento a nuevos usuarios basando las pautas únicamente en el riesgo tromboembólico (puntaje CHAD₂DS₂-VASc) y el riesgo de sangrado (puntaje HAS-BLED), además de no contar con un criterio específico para la anticoagulación en adultos mayores con este padecimiento y las probables comorbilidades existentes; por lo cual, es necesario actualizar el conocimiento existente en las dos revisiones sistemáticas previas contemplando tiempos de seguimiento más largos, así como el perfil de seguridad para varios tipos de sangrado reportados como efectos esperados no deseados para ambos medicamentos con el fin de establecer más elementos para la toma de decisiones médicas basadas en evidencia. Para este efecto, se determinó la siguiente pregunta de investigación de acuerdo con los elementos de la estrategia PICO

¿Cuál es la diferencia en la efectividad del uso de Apixabán en comparación con Rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular no valvular?

Donde:

P: Adultos mayores con fibrilación auricular no valvular

I: Tratamiento con Apixabán

C: Tratamiento con Rivaroxabán

O: Profilaxis de enfermedad vascular cerebral

5. Objetivo

Realizar la síntesis del conocimiento del efecto de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular no valvular mediante una revisión sistemática y meta-análisis.

6. Metodología

Se utilizaron los elementos preferidos para protocolos de meta-análisis y revisión sistemática (PRISMA) con el fin de estructurar la información de la presente revisión sistemática.

6.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de artículos en las plataformas de información científica PubMed, Web of Science, Scopus, Science direct, SciELO, Lilacs y TESIUNAM; a partir de los elementos de la estrategia PICO (Población, Intervención, Comparador, Outcome) correspondiente a P: adultos mayores con fibrilación auricular no valvular, I: Apixabán, C: Rivaroxabán, O: Profilaxis de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

La estrategia de búsqueda se adecuó a cada plataforma; en el caso de PubMed se utilizaron términos MeSH y conceptos suplementarios estructurados en la estrategia ("Aged" [Mesh] or "old people" or "older people") and ("Auricular fibrillation" [Mesh] or "Auricular fibrillation") and ("apixaban" [Supplementary Concept] OR "eliquis") and ("Rivaroxaban"[Mesh] OR "Xarelto") and (Stroke [Mesh] OR "Cerebrovascular Accident" OR "Brain Vascular Accident" OR "Cerebral stroke"), para las plataformas Scopus y Science direct se utilizó la estrategia ("Aged" and "Auricular fibrillation") AND "Apixaban" AND "Rivaroxaban" AND "stroke", mientras que en Web of Science se adaptó la estrategia al formulario de la plataforma de la siguiente manera: Aged (all fields) AND apixaban (all fields) AND rivaroxaban (all fields) AND stroke (all fields) NOT cancer (all fields) NOT renal (all fields).

Finalmente en las plataformas latinoamericanas SciELO y Lilacs se utilizó la estrategia ("Adultos mayores" AND "Fibrilación auricular") AND "Apixabán" AND "Rivaroxabán" AND "Evento

vascular cerebral”) y (“Adultos mayores” AND “Fibrilación auricular”) AND “Apixabán” AND “Rivaroxabán” AND “Eventos tromboembólicos”) respectivamente (Cuadro 3). La revisión de título y resumen fue realizada de manera independiente por tres revisores (F.C., T.A, G.G.) seleccionando aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y recuperando aquellos con la información pertinente para la realización de la revisión sistemática y meta-análisis.

Cuadro 3. Resumen de estrategias de búsqueda y resultados obtenidos

Base de datos	de	Estrategia de búsqueda	Resultados
PubMed		("Aged" [Mesh] or "old people" or "older people") and ("Auricular fibrillation" [Mesh] or "Auricular fibrillation") and ("apixaban" [Supplementary Concept] OR "eliquis") and ("Rivaroxaban"[Mesh] OR "Xarelto") and (Stroke [Mesh] OR "Cerebrovascular Accident" OR "Brain Vascular Accident" OR "Cerebral stroke")	209 Resultados, 02/07/2022 01:00
Science Direct		("Aged" and "Auricular fibrillation") AND "Apixaban" AND "Rivaroxaban" AND "stroke"	17 Resultados, 02/07/2022 01:04
Scopus			49 Resultados, 02/07/2022 09:48
Web of Science	of	Aged (all fields) AND apixaban(all fields) AND rivaroxaban (all fields) AND stroke (all fields) NOT cancer (all fields) NOT renal (all fields)	375 Resultados, 02/07/2022 01:39
Liliacs		("Adultos mayores" AND "Fibrilación auricular") AND "Apixabán" AND "Rivaroxabán" AND "Eventos tromboembólicos"	2 Resultados, 02/07/2022 02:19
SciELO		("Adultos mayores" AND "Fibrilación auricular") AND "Apixabán" AND "Rivaroxabán" AND "Evento vascular cerebral")	0 Resultados, 02/07/2022 02:20
TESIUNAM		("Adultos mayores" AND "Fibrilación auricular") AND "Apixabán" AND "Rivaroxabán" AND "Evento vascular cerebral")	0 Resultados, 02/07/2022 02:25

6.2. Criterios de elegibilidad

6.2.1. Criterios de inclusión

Los estudios de texto completo fueron seleccionados bajo los siguientes criterios: (a) estudios de cohorte; (b) estudios con apixabán como intervención o aquellos donde se realizaron comparaciones múltiples entre los anticoagulantes orales de acción directa; (c) estudios en idioma inglés o español; (d) pacientes que cumplieran con criterios para tratamiento con anticoagulantes de acción directa de acuerdo con las guías de manejo internacional; (e) estudios que contaran con características clínico-demográficas de los pacientes en estudio; (f) estudios con riesgo de sangrado moderado o alto (puntaje CHA₂DS₂-VASc); (g) reporte del total de eventos de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico y sangrado durante el tiempo de seguimiento o incidencia anual.

6.2.2. Criterios de exclusión

Los motivos para excluir estudios fueron: (a) estudios que únicamente evaluaron el riesgo de sangrado intestinal, adherencia y cese, o cambio al tratamiento; (b) evaluación costo-beneficio; (c) reporte general del efecto de los anticoagulantes de acción directa comparados con warfarina sin especificar los fármacos de interés; (d) efectividad reportada mediante medidas de asociación sin especificar las frecuencias a partir de las cuales se calcularon.

6.2.3. Desenlaces

El resultado primario incluido en la revisión sistemática y meta-análisis comprendió:

- Total de eventos de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

Los resultados secundarios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis comprendieron:

- Sangrado mayor
- Sangrado gastrointestinal
- Sangrado intracraneal
- Otros tipos de sangrado no especificado

6.3. Selección de estudios

6.3.1 Extracción de datos

A partir de los artículos de texto completo seleccionados se extrajo la información correspondiente al primer apellido del autor principal y año de publicación, y para intervención y comparador se reportaron población de estudio, frecuencia y porcentaje para dosis estándar y dosis baja, media del tiempo de seguimiento y desviación estándar, media de la edad de la población en estudio y desviación estándar, total de eventos de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico y total de eventos para sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos de sangrado no especificado. De manera adicional se incluyó en los anexos la frecuencia y porcentaje de las principales comorbilidades presentadas por cada grupo de estudio y el puntaje de riesgo de sangrado CHA₂DS₂-VASc.

Para el meta-análisis se retomaron las poblaciones en estudio para cada tratamiento y el total de eventos de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico y total de eventos para sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos de sangrado no especificado.

Con la finalidad de homogeneizar los datos para el meta-análisis se realizó la conversión de incidencia anual por cada 100 personas a eventos totales durante el tiempo de seguimiento en algunos estudios mediante la fórmula^{86,93,109}:

$$\text{Eventos} = \left[\left(\frac{\text{Incidencia}}{100} \right) * \text{Población} \right] * \text{tiempo de seguimiento}$$

En el caso de las comorbilidades y las dosis expresadas en porcentaje se utilizó la fórmula:

$$\text{Frecuencia} = \text{porcentaje de pacientes} * \text{población} / 100$$

Para el cálculo de porcentajes a partir de la frecuencia de pacientes se utilizó la fórmula:

$$\text{Porcentaje de pacientes} = \text{Frecuencia} * 100 / \text{Población}.$$

6.4. Determinación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios

Mediante la evaluación detallada de los artículos de texto completo se eliminaron aquellos que no cumplieran los criterios de exclusión o presentaran al menos uno de los criterios de exclusión, la calidad metodológica de dichos estudios fue valorada mediante el instrumento Newcastle-Ottawa la cual establece su puntuación a partir de la evaluación de (1) representatividad de la cohorte expuesta; (2) selección de la cohorte no expuesta; (3) comprobación de la exposición; (4) demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio; (5) comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño del análisis (primario); (6) comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño del análisis (secundario); (7) evaluación del resultado; (8) tiempo de seguimiento del estudio para aparición de resultados; (9) adecuación del seguimiento de cohortes⁷⁶.

Una de las razones para elegir estudios de cohorte es la de evaluar en la práctica clínica cotidiana el efecto que tiene cada medicamento contemplando la presencia de comorbilidades, ya que se relacionan directamente con el riesgo de eventos tromboembólicos; sin embargo, la elección de este tipo de estudios tiene un alto riesgo de sesgo de información⁷⁷, ya que la presencia de ciertas enfermedades pudo generar una mayor vigilancia para algunos grupos de estudio como es el caso de la enfermedad renal crónica.

6.5. Análisis estadístico

Para estimar la diferencia en la efectividad del tratamiento de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico, sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos de sangrado se realizó un meta-análisis para variables dicotómicas, con un modelo de efectos aleatorios cuya medida de asociación fue el odds ratio.

Debido a la variabilidad de los 29 estudios incluidos en el meta-análisis con respecto a los tiempos de seguimiento y porcentaje de usuarios con ajuste en la dosis debido a cambios en la función renal, así como la falta de especificidad acerca de los eventos ocurridos en los grupos de pacientes con dosis ajustada, se estratificó respecto a la duración del tratamiento como grupo

con seguimiento menor a un año (1) y otro con seguimiento mayor a un año (2); posteriormente, se añadió otra estratificación en función del ajuste de la dosis la cual se hace respecto a la función renal, de manera que se generaron grupos de pacientes de la siguiente forma: (a) donde el 100% de los usuarios tuvieron dosis de 10 mg/día de apixabán; (b) los grupos de pacientes que tuvieron un porcentaje de usuarios con dosis de 10 mg/día entre el 71% y 95% (es decir que entre el 29% y 5% requirieron ajuste de dosis) y por último el grupo (c) donde los pacientes que permanecieron con la dosis de 10 mg/día fue entre el 36% y 68% (es decir que se requirió un ajuste de dosis en el 64% al 32% de los usuarios). Conformando en global los grupos **1a**: 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento menor a 1 año, **2a**: 100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento mayor a 1 año, **1b**: 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento menor a un año, **2b**: 71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento mayor a un año, **1c**: 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento menor a un año, **2c**: 36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán y tiempo de seguimiento mayor a un año (Cuadro 4). El porcentaje de pacientes con dosis de 10 mg/día para cada artículo se reporta en el cuadro 5.

Cuadro 4. Conformación de subgrupos para análisis estadístico

Tiempo de seguimiento	Porcentaje de usuarios con dosis de 10 mg/día durante todo el tiempo de seguimiento	Porcentaje de usuarios con dosis ajustada debido a cambios en la función renal	Subgrupo
Menor a un año (1)	100% (a)	0%	1a
	71 al 95% (b)	5 al 29%	1b
	36 al 68% (c)	32 al 64%	1c
Mayor a un año (2)	100% (a)	0%	2a
	71 al 95% (b)	5 al 29%	2b
	36 al 68% (c)	32 al 64%	2c

Por medio del programa Review Manager (RevMan)⁸² versión 5.4 se obtuvieron un total de 6 forest plot para el desenlace primario y seis por cada tipo de sangrado reportado en el desenlace secundario. Para la determinación de descriptivos, media y desviación estándar globales para

la edad, tiempo de seguimiento y puntaje CHA₂DS₂-VASc se utilizó la prueba del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)⁸³ versión 28.0.1.

7. Resultados

El total de estudios obtenidos a partir de las estrategias de búsqueda ejecutadas en cada plataforma fue de 652 artículos. Posterior a la eliminación de duplicados se evaluó el título y resumen de 601 artículos; se seleccionaron 64 artículos para revisión de texto completo, de los cuales 31 cumplieron los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo y 29 para el análisis cuantitativo (Figura 5); además, se descartaron 33 artículos cuyo motivo de exclusión se enlista en el anexo 2. En el diagrama poner en orden descendente las n= de las bases, primero Web of Science, Pubmed, etc.

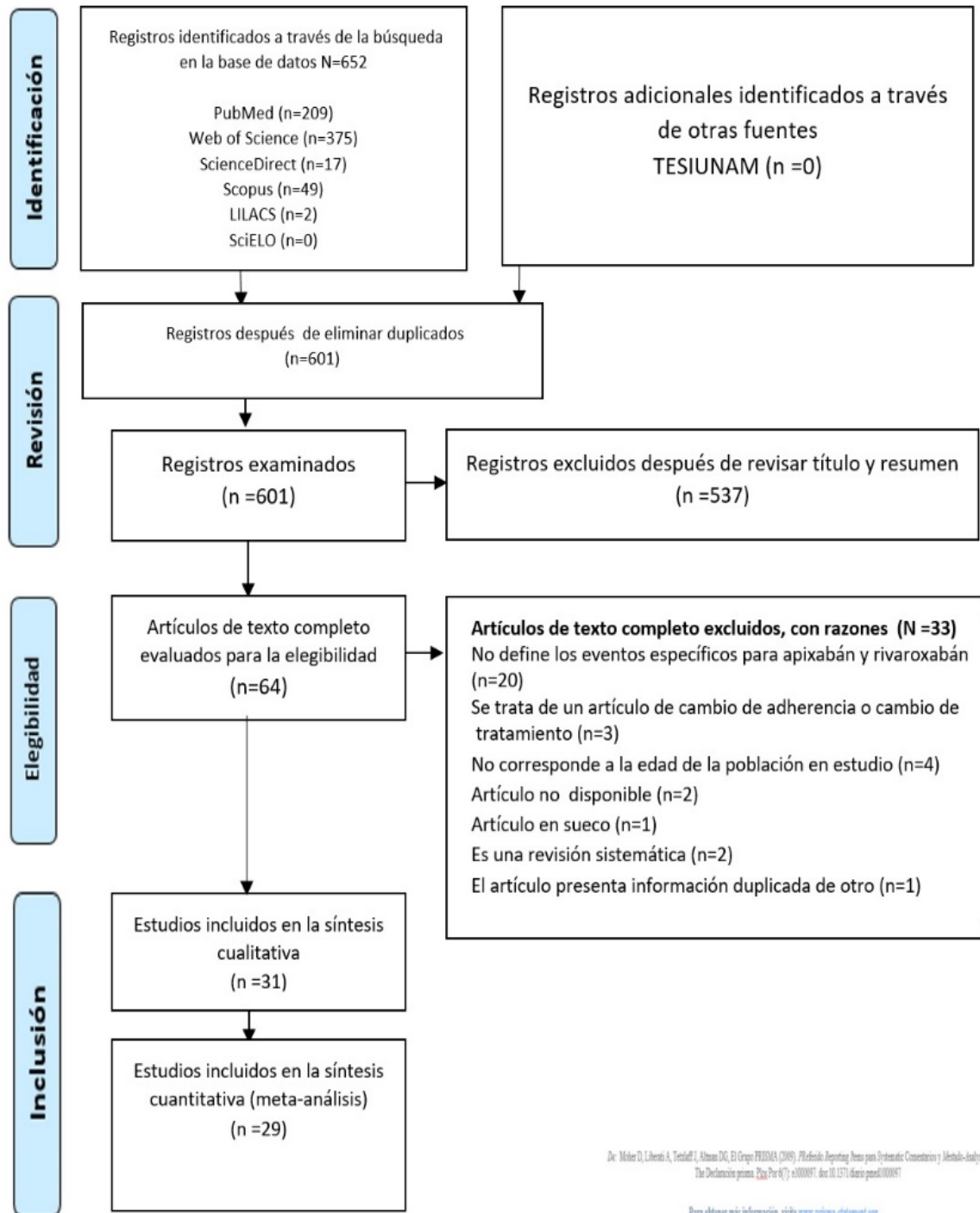


Figura 5. Diagrama de flujo PRISMA 2009 para la selección de artículos incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis

7.1. Análisis cuantitativo

El tamaño de la muestra de los treinta y un estudios que cumplen con los criterios de elegibilidad corresponde a un total de 1,010,608 adultos mayores medicados; 485,446 corresponden a apixabán y 525,162 a rivaroxabán con $n=93$ hasta $n=87,895$ y $n=97$ hasta $n=100,361$ respectivamente. Sus características clínico-demográficas consisten en una media de la distribución muestral para la edad de 74.4 ± 5.8 en ambos tratamientos; además de un tiempo de seguimiento en días de 310 ± 125 para apixabán y 398 ± 193 para rivaroxabán. En ambos casos se observa que en algunos estudios solo se reportan 730, 789, y 1,277 días^{101,108,109} como tiempo total de seguimiento sin especificar la media o punto final de seguimiento para cada medicamento, por lo cual no fueron incluidos para el cálculo de la media de la distribución muestral (Cuadro 5).

7.1.1. Profilaxis de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico

Con respecto a las dosis se estableció una reducción derivada de cambios en la función renal de los usuarios, generando rangos de porcentajes de 0-56.1% para apixabán y 0-59% para rivaroxabán; se cuenta con 3 estudios que reportaron utilizar dosis baja; sin embargo, no especificaron los porcentajes utilizados de cada dosis por lo cual se excluyeron de la sumatoria para ambos fármacos^{102,112,114}. A partir de 28 estudios^{84-101,103-111,113,114} se observa una población de 455,167 usuarios de apixabán de los cuales 134,524 (29.6%) corresponden a dosis baja y 320,643 (70.4%) a la dosis estándar; mientras que, para rivaroxabán se tiene una población de 451,166 usuarios de los cuales 136,938 (30.4%) corresponden a dosis baja y 314,228 (69.6%) a la dosis estándar. El diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico se reportó en la población total de apixabán $n=485,446$ en un total de 10,794 eventos (2.2%) con $n=4$ hasta $n=4,757$; por otra parte, en el caso de rivaroxabán en la población total de usuarios $n=525,162$ ocurrieron 12,116 eventos (2.3%) con $n=5$ hasta $n=3,686$ (Cuadro 5).

7.1.2. Perfil de seguridad

Para los eventos de sangrado mayor se reportó en 23 estudios^{84-93,96-98,100-109} en los cuales el tratamiento con apixabán presenta un total de 10,235 (2.6%) y 19,876 (4.6%) con rivaroxabán; con respecto al sangrado gastrointestinal, 17 estudios^{84-97,99,100,102} reportaron un total de 4,057 (1%) para los usuarios apixabán y 10,475 (2.4%) para los usuarios de rivaroxabán. Otro conjunto de 16 estudios^{84-98,101} reportó el sangrado intracraneal con un total de 1,751 (0.4%) para usuarios de apixabán y 2,343 (0.5%) para usuarios de rivaroxabán y 12 estudios^{84-91,94,95,98,99} reportaron otros tipos de sangrado no determinado con un total de 2,871 (0.9%) y 6,606 (1.8%) respectivamente (Cuadro 5).

Cuadro 5. Uso de apixabán contra rivaroxabán para prevención de enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con fibrilación auricular

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia
Amin et al. (2020)⁸⁴	Apixabán	38820	2.5 y 5 mg	10598 (27)	145±133	79±7	753	Mayor	868
			Gastrointestinal	416					
			Intracraneal	121					
	Rivaroxabán	38820	10 y 15 mg	14014 (36)	182±176	78±7	982	Mayor	2506
			Gastrointestinal	1367					
			Intracraneal	277					
		Otros	375						
Deitelzweig et al. (2019)⁸⁵	Apixabán	18558	2.5 y 5 mg	9465 (51)	210±187	85±4	184	Mayor	540
			Gastrointestinal	274					
			Intracraneal	82					
	Rivaroxabán	18558	10 y 15 mg	9465 (51)	252±238	85±4	283	Mayor	1512
			Gastrointestinal	857					
			Intracraneal	173					
		Otros	218						
Amin et al. (2019)⁸⁶	Apixabán	87895	2.5 y 5 mg	25490 (29)	230±211	78±7	586	Mayor	1839
			Gastrointestinal	886					
			Intracraneal	245					
	Rivaroxabán	100361	10 y 15 mg	29709 (34)	276±266	78±7	917	Mayor	3978
			Gastrointestinal	2228					
			Intracraneal	429					
		Otros	1640						

Cuadro 5. Continuación

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Gupta et al. (2019)⁸⁷	Apixabán	7607	2.5 y 5 mg	2366 (31)	319±289	76±9	82	Mayor	239	
			Gastrointestinal	161						
	Rivaroxabán	8226	10 y 15 mg	10 mg	5241 (68)	339±304	76±9	252	Intracraneal	40
				Otros	41					
			Mayor	408						
			Gastrointestinal	301						
Intracraneal	52									
Otros	63									
Chan et al. (2019)⁸⁸	Apixabán	9952	2.5 y 5 mg	6369 (64)	487	75±11	217	Mayor	104	
			Gastrointestinal	35						
			10 mg	3583 (36)				Intracraneal	55	
	Rivaroxabán	33022	10 y 15 mg	31041 (94)	487	75±11	955	Otros	14	
								Mayor	643	
			Gastrointestinal	330						
			20 mg	1981 (6)				Intracraneal	261	
			Otros	77						
Navarro et al. (2019)⁸⁹	Apixabán	956	2.5 y 5 mg	348 (36)	614±222	77±9	31	Mayor	42	
			Gastrointestinal	21						
			10 mg	608 (64)				Intracraneal	4	
			Otros	17						
	Rivaroxabán	1023	10 y 15 mg	235 (23)	614±222	76±9	31	Mayor	62	
								Gastrointestinal	33	
			20 mg	788 (77)				Intracraneal	7	
			Otros	22						

Cuadro 5. Continuación

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia
Lip et al. (2018)⁹⁰	Apixabán	62619	2.5 y 5 mg	31310 (50)	200	74	444	Mayor	1167
			Gastrointestinal	585					
	Rivaroxabán	62619	10 y 15 mg	17471 (28)	247	74	622	Intracraneal	167
			20 mg	45148 (72)				Otros	485
			Mayor	2386					
			Gastrointestinal	1345					
							Intracraneal	250	
							Otros	978	
Lip et al. (2021)⁹¹	Apixabán	35780	2.5 y 5 mg	17977 (50)	213	84±6	367	Mayor	1029
			Gastrointestinal	499					
	Rivaroxabán	42228	10 y 15 mg	21536 (51)	213	84±6	520	Intracraneal	142
			20 mg	20692 (49)				Otros	450
			Mayor	2142					
			Gastrointestinal	1206					
							Intracraneal	209	
							Otros	914	
Bang et al. (2020)⁹²	Apixabán	10548	2.5 y 5 mg	5274 (50)	149	72	419	Mayor	432
			Gastrointestinal	188					
	Rivaroxabán	17779	10 y 15 mg	8890 (50)	149	72	700	Intracraneal	76
			20 mg	8889 (50)				Otros	NR
			Mayor	927					
			Gastrointestinal	432					
							Intracraneal	140	
							Otros	NR	

Cuadro 5. Continuación

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Yao et al. (2016)⁹³	Apixabán	7695	2.5 y 5 mg	1393 (18)	182±219	73±22	102	Mayor	179	
			Gastrointestinal	137						
	Rivaroxabán	16175	10 y 15 mg	10 mg	6302 (81)	219±255	72±21	204	Intracraneal	22
				Otros	NR					
			20 mg	1654 (22)	6041 (79)	Mayor	653			
				Gastrointestinal		527				
Intracraneal	71									
Otros	NR									
Hernandez et al. (2017)⁹⁴	Apixabán	2358	2.5 y 5 mg		185±140	77±9	4	Mayor	NR	
			Gastrointestinal	1						
	Rivaroxabán	5139	10 y 15 mg	10 mg	2358 (100)	255±181	76±9	8	Intracraneal	0
				Otros	4					
			20 mg		5139 (100)	Mayor	NR			
				Gastrointestinal		6				
Intracraneal	1									
Otros	13									
Fralick et al. (2020)⁹⁵	Apixabán	39351	2.5 y 5 mg	0	288±298	69±10	198	Mayor	NR	
			Gastrointestinal	291						
	Rivaroxabán	39351	10 y 15 mg	10 mg	39351 (100)	291±324	69±11	232	Intracraneal	113
				Otros	96					
			20 mg	0	39351 (100)	Mayor	NR			
				Gastrointestinal		561				
Intracraneal	124									
Otros	165									

Cuadro 5. Continuación

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Halvorsen et al. (2021)⁹⁶	Apixabán	55581	2.5 y 5 mg	18342 (33)	337±181	75±22	883	Mayor	1583	
			Gastrointestinal	328						
	Rivaroxabán	30599	10 y 15 mg	10 mg	37239 (67)	337±181	75±22	614	Intracraneal	645
				Otros	NR					
			20 mg	20 mg	21725 (71)	614	75±22	614	Mayor	1576
				Gastrointestinal	679					
Intracraneal	292									
Otros	NR									
Martinez et al. (2018)⁹⁷	Apixabán	1392	2.5 y 5 mg	781 (56)	347±161	86±20	24	Mayor	44	
			Gastrointestinal	33						
	Rivaroxabán	2635	10 y 15 mg	10 mg	611 (44)	502±199	85±25	60	Intracraneal	5
				Otros	NR					
			20 mg	20 mg	606 (44)	60	85±25	60	Mayor	107
				Gastrointestinal	92					
Intracraneal	6									
Otros	NR									
Larsen et al. (2016)⁹⁸	Apixabán	6349	2.5 y 5 mg	0	328	71±21	225	Mayor	109	
			Gastrointestinal	NR						
	Rivaroxabán	7192	10 y 15 mg	10 mg	6349 (100)	693	72±21	201	Intracraneal	18
				Otros	143					
			20 mg	20 mg	7192 (100)	201	72±21	201	Mayor	200
				Gastrointestinal	NR					
Intracraneal	23									
Otros	252									

Cuadro 5. Continuación

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Yang et al. (2020)⁹⁹	Apixabán	1864	2.5 y 5 mg	675 (36)	178±139	77±8	106	Mayor	NR	
			Gastrointestinal	64						
	Rivaroxabán	4035	10 y 15 mg	10 mg	1189 (63)	256±178	76±8	281	Intracraneal	NR
				Otros	219					
			20 mg	1630 (40)	814	Mayor	NR			
				Gastrointestinal		314				
Intracraneal	NR									
Otros	814									
Mueller et al. (2019)¹⁰⁰	Apixabán	6200	2.5 y 5 mg	0	201±99	74±11	160	Mayor	104	
			Gastrointestinal	69						
	Rivaroxabán	7265	10 y 15 mg	10 mg	6200 (100)	271±142	75±11	152	Intracraneal	NR
				Otros	NR					
			20 mg	0	241	Mayor	241			
				Gastrointestinal		138				
Intracraneal	NR									
Otros	NR									
Noseworthy et al. (2016)¹⁰¹	Apixabán	6565	2.5 y 5 mg	1201 (18)	789	73±20	79	Mayor	132	
			Gastrointestinal	NR						
	Rivaroxabán	6565	10 y 15 mg	10 mg	5364 (81)	789	73±22	67	Intracraneal	16
				Otros	NR					
			20 mg	1884 (29)	299	Mayor	299			
				Gastrointestinal		NR				
Intracraneal	28									
Otros	NR									

Cuadro 5. Continuación

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia
Briasoulis et al. (2021)¹⁰²	Apixabán	6052	2.5 y 5 mg	DNE	464	67	32	Mayor	99
			Gastrointestinal					68	
	Rivaroxabán	4309	10 y 15 mg	DNE	547	67	26	Intracraneal	NR
								Otros	NR
								Mayor	91
								Gastrointestinal	59
Alcusky et al. (2020)¹⁰³	Apixabán	2881	2.5 y 5 mg	1449 (50)	161±93	84±23	30	Mayor	78
			10 mg	1432 (49)				Gastrointestinal	NR
	Rivaroxabán	3735	10 y 15 mg	1449 (59)	174±108	81±23	50	Intracraneal	NR
								Otros	NR
								Mayor	175
								Gastrointestinal	NR
Deitelzweig et al. (2017)¹⁰⁴	Apixabán	6810	2.5 y 5 mg	1362 (20)	216	77±8	163	Mayor	1117
			10 mg	5448 (80)				Gastrointestinal	NR
	Rivaroxabán	6810	10 y 15 mg	2043 (30)	214	77±8	225	Intracraneal	NR
								Otros	NR
								Mayor	1103
								Gastrointestinal	NR
			20 mg	4767 (70)				Intracraneal	NR
								Otros	NR

Cuadro 5. Continuación

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Rutherford et al. (2020)¹⁰⁵	Apixabán	8514	2.5 y 5 mg	1984 (23)	380	73±12	316	Mayor	189	
			Gastrointestinal	NR						
	Rivaroxabán	8115	10 y 15 mg	10 mg	6530 (77)	551	73±11	388	Intracraneal	NR
				Otros	NR					
			20 mg	20 mg	6437 (76)	Mayor	313			
				Gastrointestinal	NR					
Rutherford et al. (2022) ¹⁰⁶	Apixabán	7631	2.5 y 5 mg	0	386	67	293	Mayor	215	
			Gastrointestinal	NR						
Rutherford et al. (2022) ¹⁰⁶	Apixabán	7631	10 mg	7631 (100)	578	67	204	Intracraneal	NR	
			Otros	NR						
	Rivaroxabán	3630	10 y 15 mg	0	3630 (100)	204	204	Mayor	166	
				Gastrointestinal				NR		
Villines et al. (2019) ¹⁰⁷	Apixabán	4802	2.5 y 5 mg	0	488±382	70±10	17	Mayor	58	
			Gastrointestinal	NR						
Villines et al. (2019) ¹⁰⁷	Apixabán	4802	10 mg	4802 (100)	625±512	71±10	100	Intracraneal	NR	
			Otros	NR						
	Rivaroxabán	12763	10 y 15 mg	0	12763 (100)	100	100	Mayor	323	
				Gastrointestinal				NR		
Villines et al. (2019) ¹⁰⁷	Rivaroxabán	12763	20 mg	12763 (100)	625±512	71±10	100	Intracraneal	NR	
			Otros	NR						

Cuadro 5. Continuación

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia		
Bonde et al. (2020)¹⁰⁸	Apixabán	1574	2.5 y 5 mg	205 (13)	730	69±20	77	Mayor	68		
			Gastrointestinal	NR							
	Rivaroxabán	1574	10 y 15 mg	10 mg	1369 (87)	730	70±20	51	Intracraneal	NR	
				Otros	NR						
			20 mg	205 (13)	730	70±20	Mayor		63		
				Gastrointestinal			NR				
20 mg	1369 (87)	730	70±20	Intracraneal	NR						
	Otros			NR							
Jurin et al. (2020)¹⁰⁹	Apixabán	93	2.5 y 5 mg	51 (55)	1277	72±20	7	Mayor	0		
				Gastrointestinal				NR			
			10 mg	42 (45)				1277	72±20	Intracraneal	NR
				Otros						NR	
	Rivaroxabán	97	10 y 15 mg	51 (53)	1277	70±26	5	Mayor	2		
				Gastrointestinal				NR			
20 mg			46 (47)	1277				70±26	Intracraneal	NR	
			Otros						NR		
Andersson et al. (2018)¹¹⁰	Apixabán	3676	2.5 y 5 mg	0	212	72±9	121	Mayor	NR		
				Gastrointestinal				NR			
			10 mg	3676 (100)				212	72±9	Intracraneal	NR
				Otros						NR	
	Rivaroxabán	3676	10 y 15 mg	0	201	72±10	94	Mayor	NR		
				Gastrointestinal				NR			
20 mg			3676 (100)	201				72±10	Intracraneal	NR	
			Otros						NR		

Cuadro 5. Continuación

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Pratt et al. (2019)¹¹¹	Apixabán	325	2.5 y 5 mg	16 (5)	314±111	75±9	5	Mayor	NR	
			Gastrointestinal	NR						
	Rivaroxabán	548	10 y 15 mg	10 mg	309 (95)	314±111	75±9	5	Intracraneal	NR
				Otros	NR					
			20 mg	121 (22)	427 (78)	Mayor	NR			
				Gastrointestinal		NR				
Intracraneal	NR									
Otros	NR									
Kohsaka et al. (2020)¹¹²	Apixabán	22757	2.5 y 5 mg	DNE	396±412	76±11	4757	Mayor	NR	
			Gastrointestinal					NR		
	Rivaroxabán	17481	10 y 15 mg	10 mg	DNE	415±471	76±7	3696	Intracraneal	NR
				Otros					NR	
			20 mg	4318 (27)	484±404	69±11	175		Mayor	NR
									Gastrointestinal	NR
20 mg	11916 (73)	484±404	69±11	175	Intracraneal	NR				
	Otros				NR					
Lutsey et al. (2019)¹¹³	Apixabán	16234	2.5 y 5 mg		3003 (18)	484±404	70±12	98	Mayor	NR
			Gastrointestinal		NR					
	Rivaroxabán	16234	10 y 15 mg	10 mg	13231 (81)	484±404	69±11	175	Intracraneal	NR
				Otros	NR					
			20 mg	4318 (27)	484±404	69±11	175		Mayor	NR
									Gastrointestinal	NR
20 mg	11916 (73)	484±404	69±11	175	Intracraneal	NR				
	Otros				NR					

Cuadro 5. Continuación

Autores (año)	Intervención/comparador	Población	Dosis	Frecuencia (%)	Tiempo de seguimiento en días (media, DE)	Edad en años (media, DE)	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia
Lip et al. (2017)¹¹⁴	Apixabán	1470	2.5 y 5 mg		401±255	67±19	14	Mayor	NR
								Gastrointestinal	NR
			10 mg	1470(100)				Intracraneal	NR
								Otros	NR
	Rivaroxabán	1604	10 y 15 mg		949±584	67±19	16	Mayor	NR
								Gastrointestinal	NR
			20 mg	1604(100)				Intracraneal	NR
								Otros	NR

DE: Desviación estándar; NR: No reportado; DNE: Diferencia no especificada

7.2. Riesgo de sesgo (calidad de los estudios)

De acuerdo con la evaluación del sesgo de los estudios se puede observar que la calidad metodológica de la mayoría de los estudios incluidos es buena a excepción de dos artículos con calidad regular debido a que las cohortes se tomaron a partir de la comparación con warfarina y se compararon entre sí y no presentaron un desenlace secundario^{111,113}, adicionalmente dos artículos de este grupo fueron excluidos del meta-análisis^{102,112} por no especificar el porcentaje de usuarios con dosis baja imposibilitando colocarlo en algún subgrupo. A pesar de que se presentaron bajas en algunos estudios, éstos no excedieron el porcentaje establecido por el instrumento de Newcastle-Ottawa, además, en la mayoría de los artículos se incluyó al menos uno de los tipos de sangrado que componen el perfil de seguridad como desenlace secundario obteniendo el punto correspondiente al numeral 6: *Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño del análisis (secundario)*; el cual es opcional, incrementando su calidad (Cuadro 6)⁷⁶.

Cuadro 6. Resumen de riesgo de sesgo mediante la utilización del instrumento Newcastle-Ottawa

Autores (año)	Selección				Compatibilidad		Resultado			Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Pregunta										
Alcuskys et al. (2020) ¹⁰³	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Amin et al. (2019) ⁸⁶	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Amin et al. (2020) ⁸⁴	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Andersson et al. (2018) ¹¹⁰	1	1	1	1	1		1	1	1	8
Bang et al. (2020) ⁹²	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Bonde et al. (2020) ¹⁰⁸	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Briasoulis et al. (2021) ¹⁰³	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Chan et al. (2019) ⁸⁸	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Deitelzweig et al. (2017) ¹⁰⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Deitelzweig et al. (2019) ⁸⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Fralick et al. (2020) ⁹⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Gupta et al. (2019) ⁸⁷	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Halvorsen et al. (2021) ⁹⁶	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Hernandez et al. (2017) ⁹⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Jurin et al. (2020) ¹⁰⁹	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Kohsaka et al. (2019) ¹¹²	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Larsen et al. (2016) ⁹⁸	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Lip et al. (2017) ¹¹⁴	1		1	1	1		1	1	1	7
Lip et al. (2018) ⁹⁰	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Lip et al. (2021) ⁹¹	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Lutsey et al. (2019) ¹¹³	1	1	1	1	1		1	1	1	8
Martinez et al. (2018) ⁹⁷	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Mueller et al. (2019) ¹⁰⁰	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Navarro et al. (2019) ⁸⁹	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Noseworthy et al. (2016) ¹⁰¹	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Pratt et al. (2019) ¹¹¹	1		1	1	1		1	1	1	7
Rutherford et al. (2020) ¹⁰⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Rutherford et al. (2022) ¹⁰⁶	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Villines et al. (2019) ¹⁰⁷	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Yang et al. (2020) ⁹⁹	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Yao et al. (2016) ⁹³	1		1	1	1	1	1	1	1	8

1: Representatividad de la cohorte expuesta; 2: Selección de la cohorte no expuesta; 3: Comprobación de la exposición. 4: Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio; 5: Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño del análisis (primario); 6: Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño del análisis (secundario); 7: Evaluación del resultado; 8: ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?; 9: Adecuación del seguimiento de cohortes.

7.3. Análisis cuantitativo (meta-análisis)

7.3.1. Efecto de apixabán y rivaroxabán sobre la EVC-I

Para la evaluación de la efectividad de apixabán en comparación con rivaroxabán se utilizaron 29 artículos^{84-101,103-111,113,114} los cuales establecen de manera integral que el riesgo de presentar EVC-I por parte de los usuarios de apixabán es menor que aquellos medicados con rivaroxabán (OR: 0.81; IC_{95%}: 0.76-0.86; p: 0.00001) (Figura 6). Para el análisis diferenciado se realizó la estratificación descrita en el apartado de análisis estadístico (1a, 2a, 1b, 2b, 3a, 3b) encontrando que para el subgrupo 1a^{94,95,98,100,110} no existe diferencia en la incidencia de EVC-I para cada fármaco (OR: 1.14; IC_{95%} 0.93-1.39 p: 0.2), mientras que para el subgrupo 2a^{106,107,114} se observó un menor riesgo de EVC-I para los usuarios de apixabán (OR: 0.64; IC_{95%} 0.47-0.87 p: 0.004). Se observó un resultado similar para los 1b^{84,86,93,104,106,107,111,114} y 2b^{101,105,108,113} reportando un OR: 0.78 (IC_{95%} 0.72-0.85 p: 0.00001) y OR: 0.91 (IC_{95%} 0.72-1.16 p: 0.45) respectivamente; para el subgrupo 1c^{85,87,90-92,96,97,99,103} se obtuvo un OR:0.72 (IC_{95%} 0.65-0.81 p: 0.00001) y para el 2c^{88,89,97} un OR: 0.79 (IC_{95%} 0.70-0.90 p: 0.0005) (Cuadro 7).

Cuadro 7. Análisis de subgrupos para la evaluación de la efectividad de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral

Subgrupo	Estudios	Efecto	OR	IC 95%	p	I ²	p (I ²)
100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a)	5	9.5%	1.14	0.93-1.39	0.2	65%	0.02
100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (>1 año) (2a)	3	4.2%	0.64	0.47-0.87	0.004	37%	0.2
71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b)	5	21.1%	0.78	0.72-0.85	0.00001	53%	0.02
71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2b)	4	16.3%	0.91	0.72-1.16	0.45	87%	0.00001
36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1c)	9	40.8%	0.72	0.65-0.81	0.00001	87%	0.00001
36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2c)	3	8.1%	0.79	0.70-0.90	0.0005	16%	0.31
Global	29	100%	0.81	0.76-0.86	0.00001	82%	0.00001

OR: Odds Ratio. IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%. p significancia estadística. I²: Heterogeneidad. p (I²): significancia estadística para la heterogeneidad.

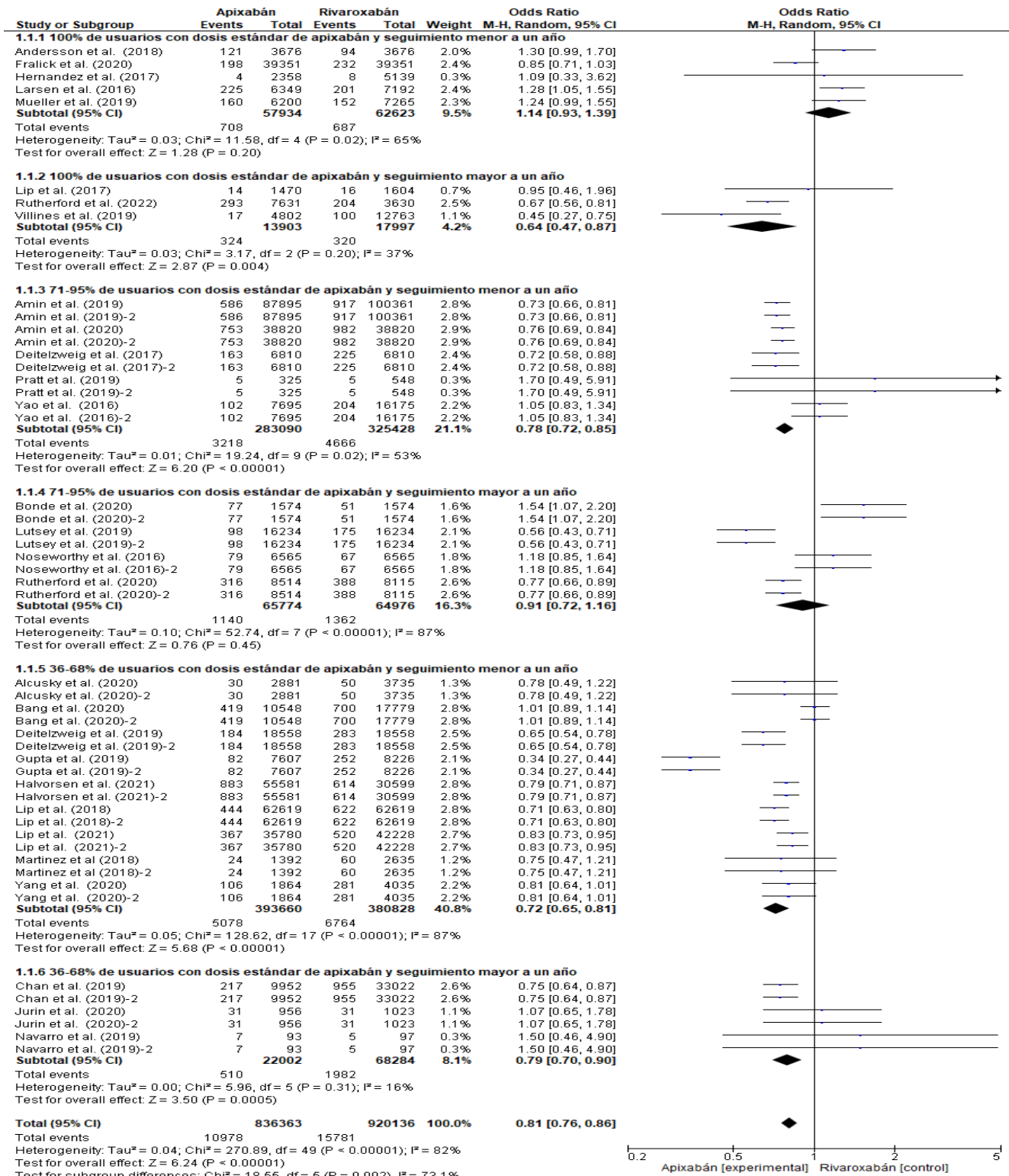


Figura 6. Efecto de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.

7.3.2. Efecto de apixabán y rivaroxabán sobre la incidencia de sangrado

El desenlace secundario se evaluó a partir del meta-análisis de 22 artículos para sangrado mayor^{84-93,96-98,100,101,103-109}, 16 para sangrado gastrointestinal^{84-97,99,100}, 15 para intracraneal⁸⁴⁻⁹⁸ y 12 para otros tipos de sangrado inespecífico^{84-91,94,95,98,99} (Cuadro 8); La estratificación se realizó bajo los mismos parámetros que para el desenlace principal, sin embargo, para el sangrado gastrointestinal, intracraneal y otros tipos, algunos grupos fueron omitidos ya que no reunieron el mínimo de artículos necesarios para realizar el *forest plot*, detallando cada desenlace en los siguientes apartados.

Cuadro 8. Análisis de subgrupos para la evaluación de la seguridad de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral

Sangrado mayor

Subgrupo	Estudios	Efecto	OR	IC _{95%}	<i>p</i>	I ²	<i>p</i> (I ²)
100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a)	2	5%	0.55	0.45-0.67	0.00001	32%	0.22
100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (>1 año) (2a)	2	5%	0.54	0.43-0.69	0.00001	50%	0.16
71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b)	4	22.8%	0.56	0.42-0.74	0.0001	99%	0.00001
71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2b)	3	14.8%	0.62	0.48-0.81	0.0004	87%	0.00001
36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1c)	8	43.2%	0.55	0.49-0.62	0.00001	94%	0.00001
36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2c)	3	9.3%	0.56	0.49-0.64	0.00001	96%	0.00001
Global	22	100%	0.57	0.52-0.63	0.00001	96%	0.00001

Cuadro 8. Continuación

Sangrado gastrointestinal

Subgrupo	Estudios	Efecto	OR	IC _{95%}	<i>p</i>	I ²	<i>p</i> (I ²)
100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a)	3	7.4%	0.53	0.46-0.60	0.00001	0%	0.72
71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b)	3	23.9%	0.41	0.34-0.50	0.00001	94%	0.00001
36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1c)	8	59.1%	0.45	0.39-0.53	0.00001	94%	0.00001
36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2c)	2	9.7%	0.46	0.49-0.64	0.00001	96%	0.00001
Global	16	100%	0.45	0.40-0.50	0.00001	92%	0.00001

Sangrado intracraneal

Subgrupo	Estudios	Efecto	OR	IC _{95%}	<i>p</i>	I ²	<i>p</i> (I ²)
100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a)	3	7.3%	0.91	0.72-1.15	0.41	0%	0.99
71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b)	3	25.8%	0.56	0.46-0.67	0.00001	73%	0.003
36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1c)	7	56.1%	0.81	0.67-0.98	0.03	88%	0.00001
36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2c)	2	10.8%	0.69	0.57-0.85	0.0003	0%	0.99
Global	15	100%	0.73	0.63-0.84	0.00001	86%	0.00001

Cuadro 8. Continuación

Sangrado inespecífico

Subgrupo	Estudios	Efecto	OR	IC _{95%}	<i>p</i>	I ²	<i>p</i> (I ²)
100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a)	3	10.9	0.61	0.52-0.72	0.00001	96%	0.00001
71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b)	2	25.5%	0.44	0.34-0.57	0.00001	96%	0.00001
36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1c)	5	55.5%	0.50	0.44-0.57	0.00001	85%	0.00001
36-68% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (> 1 año) (2c)	2	8.1%	0.69	0.51-0.94	0.02	0%	0.79
Global	12	100%	0.51	0.46-0.57	0.00001	87%	0.00001

OR: Odds Ratio. IC_{95%}: Intervalo de confianza al 95%. *p* significancia estadística. I²: Heterogeneidad. *p* (I²): significancia estadística para la heterogeneidad.

7.3.2.1. Sangrado mayor

De manera integral se observó que los usuarios de apixabán tienen un menor riesgo de presentar sangrado mayor en comparación con rivaroxabán (OR: 0.57; IC_{95%}: 0.52-0.63; p: 0.00001) (Figura 7). En el análisis estratificado se obtuvo un OR: 0.55 (IC_{95%}: 0.45-0.67; p: 0.00001) y OR: 0.54 (IC_{95%}: 0.43-0.69; p: 0.00001) para los subgrupos 1a^{98,100} y 2a^{106,107} respectivamente. Para los subgrupos 1b^{84,86,93,104} y 2b^{101,105,108} se obtuvieron OR: 0.56 (IC_{95%}: 0.42-0.74; p: 0.00001) y OR: 0.62 (IC_{95%}: 0.48-0.81; p: 0.0004), y para los grupos 1c^{85,87,90-92,96,97,99,103} y 2c^{88,89,109} OR: 0.55 (IC_{95%}: 0.49-0.62; p: 0.00001) y OR: 0.56 (IC_{95%}: 0.49-0.64; p: 0.00001) (Cuadro 8).

7.3.2.2. Sangrado gastrointestinal

El análisis integral reportó que los usuarios de apixabán presentan un menor riesgo de presentar sangrado gastrointestinal comparado con los usuarios de rivaroxabán (OR: 0.45; IC_{95%}: 0.40-0.50; p: 0.00001) (Figura 8). En el análisis de todos los subgrupos se observa el mismo resultado que en el análisis global, obteniendo en el subgrupo 1a^{94,95,100} (OR: 0.53; IC_{95%}: 0.43-0.60; p: 0.00001), 1b^{95,97,104} (OR: 0.41; IC_{95%}: 0.34-0.50; p: 0.00001), 1c^{85,87,90-92,96,97,99} (OR: 0.45; IC_{95%}: 0.39-0.53; p: 0.00001) y 2c^{99,100} (OR: 0.56; IC_{95%}: 0.49-0.64; p: 0.00001) (Cuadro 8).

7.3.2.3. Sangrado intracraneal

Con respecto al sangrado intracraneal o evento vascular cerebral de tipo hemorrágico EVC-H el análisis integral revela que al igual que en otros tipos de sangrado, los usuarios medicados con apixabán tienen un menor riesgo en comparación con los medicados con rivaroxabán (OR: 0.73; IC_{95%}: 0.63-0.84; p: 0.00001) (Figura 9). El análisis de subgrupos coincide con el resultado global reportando para el 1a^{94,95,98} (OR: 0.91; IC_{95%}: 0.72-1.15; p: 0.41), 1b^{84,86,93} (OR: 0.56; IC_{95%}: 0.46-0.67; p: 0.00001), 1c^{85, 87, 90-92, 96, 97} (OR: 0.81; IC_{95%}: 0.67-0.98; p: 0.03) y 2c^{88,89} (OR: 0.69; IC_{95%}: 0.57-0.85; p: 0.0003) (Cuadro 8)

7.3.2.4. Sangrado inespecífico

Mediante el análisis integral se observó que para aquellos tipos de sangrado no especificados por los artículos el resultado coincide para los tipos de sangrado descritos, encontrando que los usuarios de apixabán tienen un menor riesgo de padecer sangrados diversos en comparación con los usuarios de rivaroxabán (OR: 0.51; IC_{95%}: 0.46-0.57; p: 0.00001) (Figura 10). En el análisis de subgrupos se encontró un resultado similar reportando para el 1a^{94,95,98} (OR: 0.61; IC_{95%}: 0.52-0.72; p: 0.00001), 1b^{84,86} (OR: 0.44; IC_{95%}: 0.34-0.57; p: 0.00001), 1c^{85,87,90,91,99} (OR: 0.50; IC_{95%}: 0.44-0.57; p: 0.00001) y 2c^{88,89} (OR: 0.69; IC_{95%}: 0.51-0.94; p: 0.02) (Cuadro 8).

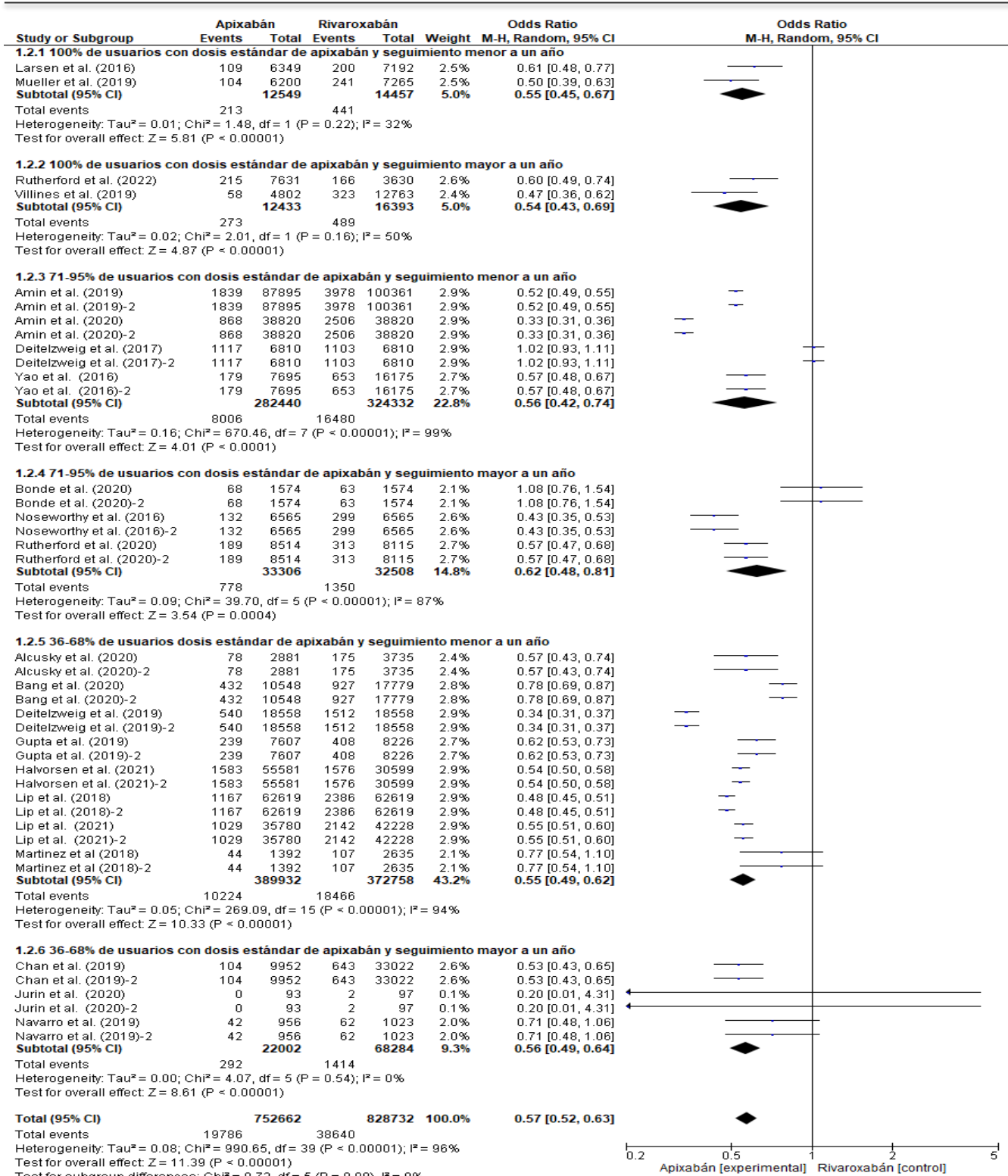


Figura 7. Riesgo de sangrado mayor en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.

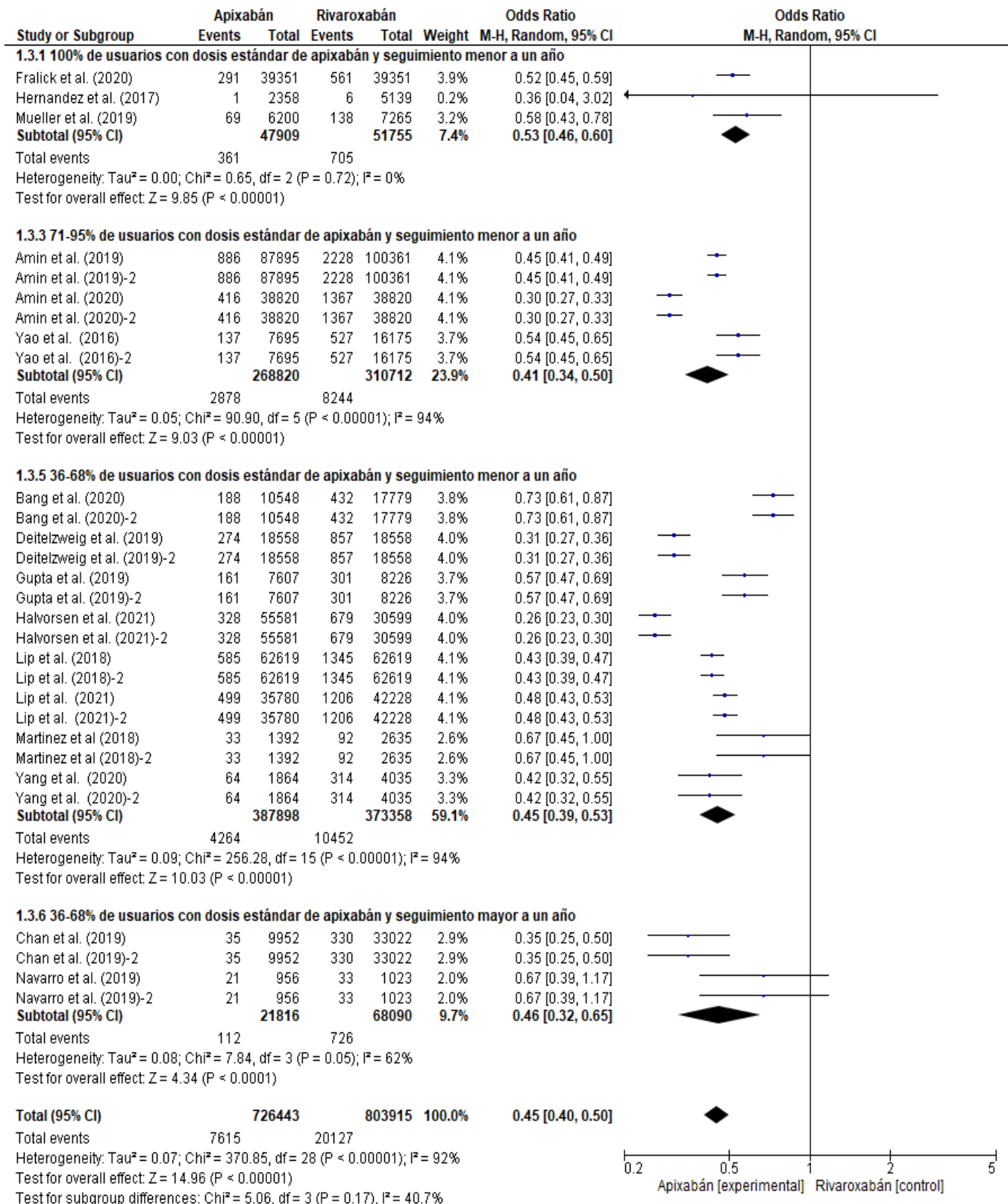


Figura 8. Riesgo de sangrado gastrointestinal en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.

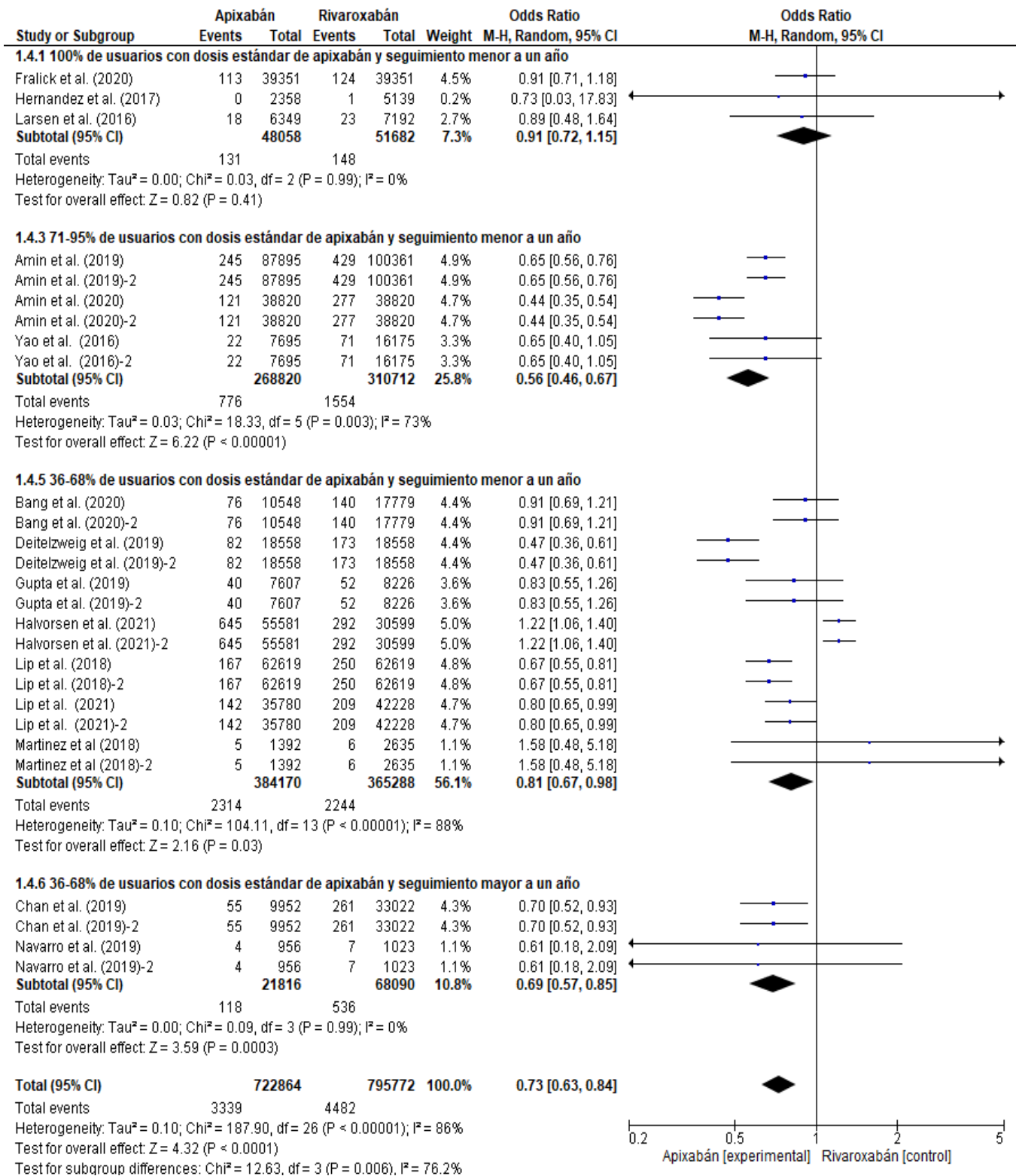


Figura 9. Riesgo de sangrado intracraneal en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.

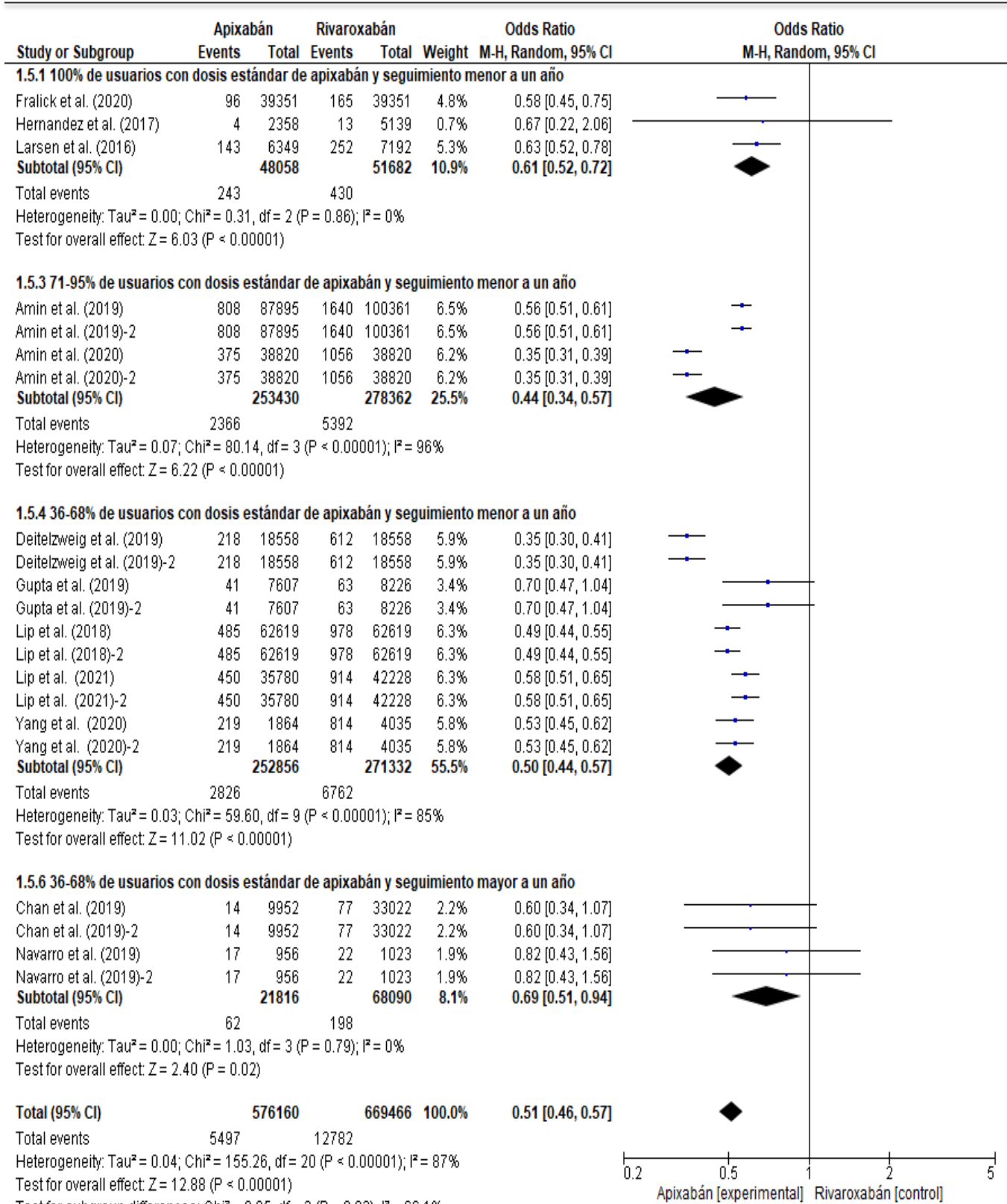


Figura 10. Riesgo de sangrado inespecífico en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.

Cuadro 9. Comorbilidades y puntajes asociadas a los tratamientos con apixabán y rivaroxabán en adultos mayores con FANV

	I/C	Comorbilidades frecuencia (%)						Puntajes	
		HAS	DM	FC	EVCIP	ERC	EVP	CHA ₂ DS ₂ -VASc	HAS-BLED
Amin et al. (2019)⁸⁶	APXN	75941 (86)	31291 (36)	25753 (29)	11163 (13)	18722 (21)	47375 (54)	5±2	3±1
	RVXN	85608 (85)	35126 (35)	26495 (26)	11341 (11)	16610 (17)	51485 (51)	4±2	3±1
Bang et al. (2020)⁹²	APXN	9042 (86)	5830 (55)	4556 (43)	3807 (36)	244 (2)	3108 (29)	5	2
	RVXN	15486 (87)	9599 (54)	7657 (43)	5757 (32)	325 (2)	7103 (40)	5	2
Larsen et al. (2016)⁹⁸	APXN	3099 (49)	1000 (16)	1009 (16)	1339 (21)	155 (2)	882 (14)	3±2	2±1
	RVXN	3492 (49)	1006 (14)	908 (13)	1209 (17)	131 (2)	879 (12)	3±2	2±1
Martinez et al (2018)⁹⁷	APXN	1231 (88)	406 (29)	671 (48)	253 (18)	462 (33)	430 (31)	-	-
	RVXN	2266 (86)	725 (28)	1294 (49)	395 (15)	740 (28)	751 (29)	-	-
Rutherford et al. (2020)¹⁰⁵	APXN	5824 (68)	1192 (14)	1882 (22)	1158 (14)	409 (5)	783 (9)	3±2	2±1
	RVXN	5502 (68)	1120 (14)	1802 (22)	1063 (13)	373 (5)	747 (9)	3±2	2±1
Yao et al. (2016)⁹³	APXN	6733 (88)	2693 (35)	2416 (31)	1162 (15)	777 (10)	2178 (28)	4±1	3±1
	RVXN	13862 (86)	5597 (35)	4675 (29)	2265 (14)	1197 (7)	4351 (27)	4±1	3±1
Amin et al. (2020)⁸⁴	APXN	34899 (90)	13898 (36)	13975 (36)	5396 (14)	8773 (23)	4037 (10)	5±2	3±1
	RVXN	34162 (88)	14286 (37)	11141 (29)	5008 (13)	7259 (19)	21623 (56)	5±2	3±1
Gupta et al. (2019)⁸⁷	APXN	6466 (85)	2632 (35)	2054 (27)	928 (12)	1849 (24)	-	4±2	3±1
	RVXN	6877 (84)	2813 (34)	2205 (27)	1028 (13)	1941 (24)	-	4±2	3±1
Hernandez et al. (2017)⁹⁴	APXN	2207 (0.94)	1054 (45)	1082 (46)	495 (21)	804 (34)	-	5±2	4±1
	RVXN	4718 (92)	2174 (42)	2292 (45)	1105 (22)	1562 (30)	-	5±2	4±1
Mueller et al. (2019)¹⁰⁰	APXN	2244 (36)	955 (15)	918 (15)	905 (19)	-	1066 (17)	3±2	2±1
	RVXN	2724 (38)	1112 (15)	1010 (14)	1039 (14)	-	1337 (18)	3±2	2±1
Noseworthy et al. (2016)¹⁰¹	APXN	5646 (86)	2298 (35)	2061 (31)	1011 (15)	1254 (19)	-	4±1	2±1
	RVXN	5666 (86)	2298 (35)	2081 (32)	1024 (16)	1247 (19)	-	4±1	2±1
Villines et al. (2019)¹⁰⁷	APXN	3496 (73)	1335 (28)	672 (14)	336 (7)	725 (15)	-	3±2	2±1
	RVXN	9572 (75)	3561 (28)	1800 (14)	983 (8)	1812 (14)	-	3±2	2±1
Yang et al. (2020)⁹⁹	APXN	1730 (93)	811 (44)	824 (44)	-	572 (31)	850 (46)	7±1	5±1
	RVXN	3648 (90)	1618 (40)	1695 (42)	-	1118 (28)	1836 (46)	7±1	5±1

Cuadro 8.Continuación

Briasoulis et al. (2021)¹⁰²	APXN	5168 (85)	1616 (27)	2082 (34)	369 (6)	1253 (21)	-	-	-
	RVXN	3671 (85)	1185 (28)	1379 (32)	271 (6)	720 (17)	-	-	-
Chan et al. (2019)⁸⁸	APXN	8380 (84)	3861 (39)	1095 (11)	1324 (13)	3025 (30)	-	4±2	3±1
	RVXN	27738 (84)	12548 (38)	3698 (11)	4326 (13)	9940 (30)	-	4±2	3±1
Halvorsen et al. (2021)⁹⁶	APXN	37350 (67)	9504 (17)	11227 (20)	7003 (13)	3168 (6)	-	3±2	2±1
	RVXN	20042 (66)	5049 (17)	5477 (18)	3794 (12)	1285 (4)	-	3±2	2±1
Lutsey et al. (2019)¹¹³	APXN	13101 (81)	5000 (31)	4594 (28)	3344 (21)	1964 (12)	-	3±2	-
	RVXN	13101 (81)	5000 (31)	4594 (28)	3344 (21)	1964 (12)	-	3±2	-
Rutherford et al. (2022)¹⁰⁶	APXN	5517 (72)	1114 (15)	1976 (26)	1229 (16)	389 (5)	-	4±1	3±1
	RVXN	2886 (80)	508 (14)	1074 (30)	577 (16)	457 (13)	-	4±1	3±1
Andersson et al. (2018)¹¹⁰	APXN	1545 (42)	-	418 (11)	-	41 (1)	86 (2)	-	-
	RVXN	1536 (42)	-	450 (12)	-	41 (1)	87 (2)	-	-
Bonde et al. (2020)¹⁰⁸	APXN	-	226 (14)	270 (17)	129 (8)	-	149 (9)	-	-
	RVXN	-	240 (15)	301 (19)	108 (7)	-	158 (10)	-	-
Kohsaka et al. (2020)¹¹²	APXN	12527 (55)	6833 (30)	8442 (37)	-	1554 (7)	-	4±2	-
	RVXN	9602 (55)	5236 (30)	6480 (37)	-	1224 (7)	-	4±2	-
Lip et al. (2018)⁹⁰	APXN	-	21791 (35)	17846 (29)	7577 (12)	14402 (23)	-	-	-
	RVXN	-	22418 (36)	17408 (28)	7326 (12)	12774 (20)	-	-	-
Lip et al. (2017)¹¹⁴	APXN	412 (28)	44 (03)	31 (02)	-	-	21 (1)	-	2±1
	RVXN	472 (29)	42 (3)	18 (1)	-	-	38 (2)	-	2±1
Navarro et al. (2019)⁸⁹	APXN	832 (87)	353 (37)	246 (26)	235 (25)	-	-	4±2	3±1
	RVXN	909 (89)	276 (27)	168 (16)	133 (13)	-	-	4±2	3±1
Fralick et al. (2020)⁹⁵	APXN	31481 (80)	-	8500 (22)	3620 (9)	2440 (6)	-	-	-
	RVXN	31481 (80)	-	8500 (22)	3660 (9)	2518 (6)	-	-	-
Jurin et al. (2020)¹⁰⁹	APXN	77 (83)	19 (20)	-	7 (8)	-	-	-	-
	RVXN	81 (83)	19 (20)	-	5 (5)	-	-	-	-
Deitelzweig et al. (2019)⁸⁵	APXN	-	-	-	-	-	-	5±1	3±1
	RVXN	-	-	-	-	-	-	5±1	3±1
Deitelzweig et al. (2017)¹⁰⁴	APXN	-	-	-	-	-	-	3±1	3±1
	RVXN	-	-	-	-	-	-	3±1	3±1
Lip et al. (2021)⁹¹	APXN	-	-	-	-	-	-	-	-
	RVXN	-	-	-	-	-	-	-	-

Cuadro 8. Continuación									
Pratt et al. (2019) ¹¹¹	APXN	-	-	-	-	-	-	2±1	-
	RVXN	-	-	-	-	-	-	2±1	-
I/C: Intervención/comparador; APXN: Apixabán; RVXN: Rivaroxabán; HAS: Hipertensión arterial sistémica; DM: Diabetes mellitus; FC: Falla cardíaca; EVCIP: Enfermedad cerebrovascular previa; ERC: Enfermedad renal crónica; EVP: Enfermedad vascular periférica; CHA2DS2-VASc: Puntaje para riesgo de eventos tromboembólicos; HAS-BLED: Puntaje para riesgo de sangrado									

8. Discusión

La presente RS-MA comparó los tratamientos establecidos en las guías de práctica clínica internacionales para la profilaxis de enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico en adultos mayores con FANV, a partir de la síntesis del conocimiento se encontró que los usuarios medicados con apixabán presentan un menor riesgo de presentar EVC-I en pacientes con tiempo de tratamiento mayor a un año; este resultado puede explicarse inicialmente mediante la constante de inhibición K_i , que representa la afinidad que tiene el inhibidor por una enzima, en este caso el fármaco actúa como inhibidor de la proteasa Xa, en el caso de apixabán se cuenta con una $K_i = 0.08$ mM, mientras que la de rivaroxabán es de 0.4 mM, por lo tanto, apixabán presenta una mayor afinidad por el factor Xa, ocasionando que se requiera una menor concentración del fármaco para lograr el efecto terapéutico y alcanzando una menor concentración máxima o pico en sangre en comparación con rivaroxabán. Por otra parte, el aumento en la biodisponibilidad en los adultos mayores tratados con rivaroxabán por efecto de la edad y de los alimentos puede modificar el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima del fármaco, ocasionando que se genere un mayor daño endotelial secundario a la inhibición excesiva del factor Xa, perpetuando la triada de Virchow aunque de una manera menos intensa que cuando no existe tratamiento⁵⁹⁻⁶⁶.

De acuerdo con lo observado en otros estudios, las complicaciones hemorrágicas ocasionadas por el tratamiento por anticoagulantes orales de acción directa, fue más frecuente en los pacientes con niveles de concentración máxima o pico más altos, ocasionado por los cambios en la biodisponibilidad en adultos mayores, generando mayor concentración de rivaroxabán en comparación con apixabán por lo cual se necesita una definición más precisa de su ventana terapéutica óptima⁶³⁻⁶⁵. Desde la perspectiva farmacodinámica algunos estudios describen diversas interacciones entre los factores Xa y IIa con las PAR que se expresan en las células endoteliales, las cuales tienen una respuesta concentración dependiente que cuando es relativamente baja en FXa y trombina estimulan un efecto citoprotector, mientras que en la activación constante de la triada de Virchow, puede producir daño secundario a desensibilización o retroalimentación negativa de los PAR; La pérdida de la capacidad de mantener la integridad por parte de las células endoteliales debido a la senescencia vascular y desregulación metabólica es habitual en adultos mayores; al disminuir la participación de PAR

en la protección del endotelio debido al uso de NOACs se incrementa el riesgo de sangrado debido a agresiones específicas como la ruptura de aneurismas a nivel cerebral, por consumo de alimentos irritantes en el gastrointestinal y otras lesiones secundarias a traumatismos en el caso del sangrado mayor y el no especificado^{20, 35-37}.

En el desenlace secundario del presente estudio, se determina un menor riesgo de experimentar sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos de sangrado no especificado por parte de apixabán. Mediante el análisis de subgrupos se encontraron resultados similares a los presentados por una revisiones sistemáticas de partida donde no se encontró una diferencia significativa en el desenlace a partir del tratamiento con apixabán o rivaroxabán, en la cual se observa un periodo corto de seguimiento (menor a un año)⁸⁰; este periodo de observación se reporta en la RS-MA en los subgrupos 1a^{94,95,98,100,110}, 1b^{84,86,93,104,106,107,111,114} 1c^{85,87,90-92,96,97,99,103}. Al evaluar tiempos de seguimiento superiores mediante los grupos 2a^{106,107,114}, 2b^{101,105,108,113}, y 2c^{88,89,97}, con tiempos de seguimiento mayores a un año se obtuvo una mayor claridad acerca de la diferencia entre ambos tratamientos, además de integrar en la formación de subgrupos las diferencias entre el porcentaje los usuarios que necesitaron reducción de la dosis estándar probablemente debida a enfermedad renal crónica como establece la guía de tratamiento europea³, enfatizando que no se trata de estudios que prueban diferentes dosis para comparar su efectividad sino de la evolución de los pacientes a través del tiempo de seguimiento.

La coexistencia de enfermedades crónicas no transmisibles en este estudio como hipertensión arterial (57% de usuarios para apixabán y 59% para rivaroxabán), diabetes mellitus (24% de usuarios para apixabán y 26% para rivaroxabán), y enfermedad vascular periférica (13% de usuarios para apixabán y 17% para rivaroxabán) se relacionan de manera directa con el deterioro de la función cardíaca derivada del estrés oxidativo, daño endotelial y fibrosis que tiene como resultado la modificación de la activación y conducción cardíaca^{49, 50}, incrementando el riesgo de trastornos del ritmo cardíaco y generación del flujo turbulento, mayor daño endotelial e hipercoagulabilidad, responsables de la formación de trombos que pueden ocasionar la enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico^{25,115}; debido a esto, se reportó en el cuadro 9 la presencia de enfermedades concomitantes en los grupos de estudio con la finalidad de observar de manera integral los padecimientos más frecuentes y el riesgo de

padecer eventos tromboembólicos a partir del cálculo del puntaje CHA₂DS₂-VASc que establece calificación de un punto para sexo femenino, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, EVC-I previo, edad de 65 a 70 años, y un punto adicional para mayores de 75 años⁵⁷, determinando que de acuerdo con las comorbilidades presentes el riesgo de eventos tromboembólicos tuvo una media de 4±1 representando un riesgo alto en el análisis global.

Por otra parte, la inclusión del reporte de enfermedad cerebrovascular previa (11% en ambos tratamientos) se relaciona con un riesgo 3 veces mayor de presentar un nuevo evento^{3,32}, lo cual puede influir en el resultado. La enfermedad renal crónica en estadios iniciales (13% de usuarios para apixabán y 12% para rivaroxabán) como comorbilidad de interés se debe a la necesidad de conocer el estado inicial de los usuarios ya que es un criterio para realizar ajustes de dosis^{3, 116} por lo cual, fue necesario constatar que la proporción de usuarios con este padecimiento fuera baja y que los ajustes se realizaron a través del seguimiento y no de manera inicial.

Las limitación más importante para esta RS consiste en la alta heterogeneidad presentada en el análisis integral para el desenlace primario y los distintos desenlaces secundarios; adicionalmente, en el análisis de subgrupos se reportó una menor heterogeneidad, sin embargo, en algunos casos se carece de significancia estadística, por lo cual, a pesar de coincidir en el resultado principal, se requiere de un mayor número de estudios para cada subgrupo con el fin de obtener evidencia estadísticamente significativa.

Otra limitación a considerar es que este estudio no estableció una comparación entre hombres y mujeres bajo tratamiento, debido a que la información presentada en los artículos incluyo en las características clínico-demográficas el sexo de los usuarios, pero, no especifica diferencias en la cantidad de eventos totales presentados para hombres o mujeres. Esta limitación genera un área de oportunidad para futuras investigaciones, ya que el sexo femenino se encuentra contemplado dentro del puntaje CHA₂DS₂-VASc por lo cual tienen un mayor riesgo de sangrado en comparación con los hombres y puede influir en el desenlace secundario.

9. Implicaciones en la práctica

De acuerdo con los resultados obtenidos, apixabán representa una alternativa de tratamiento con un mejor perfil de seguridad para adultos mayores con FANV con un riesgo de sangrado intermedio o alto (puntaje HAS-BLED ≥ 2), además de presentar una mejor accesibilidad con respecto a su costo comercial, generando la posibilidad de un mayor apego por parte del paciente derivada de la mayor capacidad de proporcionamiento del medicamento a nivel institucional o la adquisición de manera personal^{117,118}.

10. Implicaciones en la investigación

Se requiere realizar revisiones sistemáticas y meta-análisis que comparen a apixabán con los otros anticoagulantes del grupo (edoxabán, dabigatrán) con en el fin de determinar si el perfil terapéutico y de seguridad es mejor en algunos de ellos con la finalidad de establecer la elección del fármaco más adecuado como parte de la medicina basada en evidencia. Adicionalmente, es necesario profundizar en las variables clinicodemográficas de los pacientes con FANV tales como el sexo, índice de masa corporal, comorbilidades y tratamiento de las condiciones preexistentes, con la finalidad de verificar la validez de los resultados obtenidos en la presente investigación mediante la comparación del tratamiento entre hombres y mujeres, así como en condiciones especiales como la obesidad, polifarmacia y la posible existencia de cascadas de prescripción¹¹⁸.

11. Conclusión

Según nuestro estudio, los adultos mayores con FANV tratados con dosis estándar de apixabán tienen un menor riesgo de presentar enfermedad cerebrovascular en comparación con aquellos tratados con dosis estándar de rivaroxabán posterior a un año de tratamiento; por otra parte, los pacientes tratados con dosis bajas y dosis estándar de apixabán presentan una mayor efectividad profiláctica en comparación con los tratados con dosis bajas y dosis estándar de rivaroxabán sin importar el tiempo de seguimiento en usuarios con riesgo de eventos tromboembólicos moderado y alto (puntaje CHA₂DS₂-VASc ≥ 2). Apixabán, presenta un menor

riesgo de sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos no especificados en comparación con rivaroxabán en adultos mayores con FANV y riesgo de sangrado intermedio y alto (puntaje HAS-BLED ≥ 2).

12. Referencias

1. Seguel EM. Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26(2): 223-233. doi: 10.1016/j.rmclc.2015.04.011
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Auricular Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(1):104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol*. 2020; 74(5), 437.e1-437.e116. doi: 10.1016/j.recesp.2020.10.022
4. Izaguirre-Ávila R, Hernández PA, Cortina de la Rosa E. Los nuevos anticoagulantes orales y la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex*. 2011; 81(3): 163-168.
5. Rodríguez-Reyes H, Laguna-Muñoz CI, Gallegos-de Luna CF, de-Los-Ríos-Ibarra MO, Salas-Pacheco JL, Leyva-Pons JL, et al. Fibrilación auricular en población mexicana: Diferencias en presentación, comorbilidades y factores de riesgo entre hombres y mujeres [Auricular fibrillation in Mexican population: Differences in presentation, comorbidities and risk factors between men and women]. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(3):349-357. doi: 10.24875/ACM.21000120
6. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of auricular fibrillation. *Heart*. 2019; 105(24):1860-1867. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314267.
7. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Auricular Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021; 23(1):6. doi: 10.3390/ijms23010006.
8. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 13(C): 33-41. doi: 10.1016/S1131-3587(13)70057-8

9. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular, México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2008
10. Moher D, Stewart L, Shekelle P. Establishing a new journal for systematic review products. *Syst Rev.* 2012;1:1. doi: 10.1186/2046-4053-1-1.
11. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019; 1865(7):1802-1809. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.008.
12. Hu C, Zhang X, Teng T, Ma ZG, Tang QZ. Cellular Senescence in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Aging Dis.* 2022; 13(1):103-128. doi: 10.14336/AD.2021.0927.
13. Xiang Q, Tian F, Xu J, Du X, Zhang S, Liu L. New insight into dyslipidemia-induced cellular senescence in atherosclerosis. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2022; 97(5):1844-1867. doi: 10.1111/brv.12866.
14. Suzuki K, Susaki EA, Nagaoka I. Lipopolysaccharides and Cellular Senescence: Involvement in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19):11148. doi: 10.3390/ijms231911148.
15. Wu CM, Zheng L, Wang Q, Hu YW. The emerging role of cell senescence in atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;59(1):27-38. doi: 10.1515/cclm-2020-0601.
16. Shimizu I, Minamino T. Cellular senescence in cardiac diseases. *J Cardiol.* 2019; 74(4):313-319. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.05.002.
17. Bockus L, Kim F. Coronary endothelial dysfunction: from pathogenesis to clinical implications. *Open Heart.* 2022; 9(2):e002200. doi: 10.1136/openhrt-2022-002200.
18. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019; 1865(7):1802-1809. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.008.
19. Zuchi, C., Tritto, I., Carluccio, E. *et al.* Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev* 2020; 25, 21–30. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09881-3>
20. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines.* 2021; 9(7):781. doi: 10.3390/biomedicines9070781.
21. García-Vega D, González-Juanatey JR, Eiras S. Diabetes in Elderly Cardiovascular Disease Patients: Mechanisms and Regulators. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(14):7886. doi: 10.3390/ijms23147886.
22. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res.* 2018; 123(7):849-867. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311378.

23. Chen MS, Lee RT, Garbern JC. Senescence mechanisms and targets in the heart. *Cardiovasc Res.* 2022;118(5):1173-1187. doi: 10.1093/cvr/cvab161.
24. Kloc M, Kubiak JZ, Ghobrial RM. Macrophage-, Dendritic-, Smooth Muscle-, Endothelium-, and Stem Cells-Derived Foam Cells in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(22):14154. doi: 10.3390/ijms232214154.
25. Custodio-Chablé SJ, Lezama RA, Reyes-Maldonado E. Platelet activation as a trigger factor for inflammation and atherosclerosis. *Cir Cir.* 2020; 88(2):233-243. doi: 10.24875/CIRU.19000725.
26. Dong Y, Zhang Y, Yang X, Yan C, Feng Y. Recent Insights into Neutrophil Extracellular Traps in Cardiovascular Diseases. *J Clin Med.* 2022; 11(22):6662. doi: 10.3390/jcm11226662.
27. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Circ Res.* 2021; 128(12):2017-2036. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318225.
28. Mereweather LJ, Constantinescu-Bercu A, Crawley JTB, Salles-Crawley II. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(2):1266. doi: 10.3390/ijms24021266.
29. Tall AR, Westerterp M. Inflammasomes, neutrophil extracellular traps, and cholesterol. *J Lipid Res.* 2019; 60(4):721-727. doi: 10.1194/jlr.S091280.
30. Poznyak AV, Melnichenko AA, Wetzker R, Gerasimova EV, Orekhov AN. NLPR3 Inflammasomes and Their Significance for Atherosclerosis. *Biomedicines.* 2020; 8(7):205. doi: 10.3390/biomedicines8070205.
31. Kaiser R, Escaig R, Erber J, Nicolai L. Neutrophil-Platelet Interactions as Novel Treatment Targets in Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 8:824112. doi: 10.3389/fcvm.2021.824112.
32. Corban MT, Toya T, Ahmad A, Lerman LO, Lee HC, Lerman A. Auricular Fibrillation and Endothelial Dysfunction: A Potential Link? *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(6):1609-1621. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.11.005.
33. Nagy M, Van-der Meijden PEJ, Glunz J, Schurgers L, Lutgens E, Ten Cate H, et al. Integrating Mechanisms in Thrombotic Peripheral Arterial Disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(11):1428. doi: 10.3390/ph15111428.
34. Oe Y, Takahashi N. Tissue Factor, Thrombosis, and Chronic Kidney Disease. *Biomedicines.* 2022; 10(11):2737. doi: 10.3390/biomedicines10112737.
35. Ten CH, Guzik TJ, Eikelboom J, Spronk HMH. Pleiotropic actions of factor Xa inhibition in cardiovascular prevention: mechanistic insights and implications for anti-thrombotic treatment. *Cardiovasc Res.* 2021; 117(9):2030-2044. doi: 10.1093/cvr/cvaa263.

36. Ren D, Giri H, Li J, Rezaie AR. The Cardioprotective Signaling Activity of Activated Protein C in Heart Failure and Ischemic Heart Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(7):1762. doi: 10.3390/ijms20071762.
37. Nguyen TS, Lapidot T, Ruf W. Extravascular coagulation in hematopoietic stem and progenitor cell regulation. *Blood.* 2018;132(2):123-131. doi: 10.1182/blood-2017-12-768986.
38. D'Alessandro E, Winters J, Van-Nieuwenhoven FA, Schotten U, Verheule S. The Complex Relation between Auricular Cardiomyopathy and Thrombogenesis. *Cells.* 2022; 11(19):2963. doi: 10.3390/cells11192963.
39. Khan AA, Thomas GN, Lip GYH, Shantsila A. Endothelial function in patients with auricular fibrillation. *Ann Med.* 2020;52(1-2):1-11. doi: 10.1080/07853890.2019.1711158.
40. Mussbacher M, Schossleitner K, Kral-Pointner JB, Salzmann M, Schrammel A, Schmid JA. More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2022; 24(6):483-492. doi: 10.1007/s11883-022-01023-9.
41. Feldman LJ, Diez, JA, Najle R, González AG. Efectos hemorreológicos de los glóbulos rojos y sus implicancias en la salud. *Acta Bioquím Clín. Latinoam.* 2021;55(2): 137-150. Disponible en http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0325-29572021000200137
42. Kondakov A, Berdalin A, Beregov M, Lelyuk V. Emerging Nuclear Medicine Imaging of Atherosclerotic Plaque Formation. *J Imaging.* 2022; 8(10):261. doi: 10.3390/jimaging8100261.
43. Bertaud A, Joshkon A, Heim X, Bachelier R, Bardin N, Leroyer AS, et al. Signaling Pathways and Potential Therapeutic Strategies in Cardiac Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(2):1756. doi: 10.3390/ijms24021756.
44. Li G, Yang J, Zhang D, Wang X, Han J, Guo X. Research Progress of Myocardial Fibrosis and Auricular Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:889706. doi: 10.3389/fcvm.2022.889706.
45. Fan D, Kassiri Z. Modulation of Cardiac Fibrosis in and Beyond Cells. *Front Mol Biosci.* 2021; 8:750626. doi: 10.3389/fmolb.2021.750626.
46. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021; 117(6):1450-1488. doi: 10.1093/cvr/cvaa324.
47. Gordon B, González-Fernández V, Dos-Subirà L. Myocardial fibrosis in congenital heart disease. *Front Pediatr.* 2022;10:965204. doi: 10.3389/fped.2022.965204.
48. Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells.* 2020;10(1):51. doi: 10.3390/cells10010051.

49. Lin YK, Chen YA, Lee TI, Chen YC, Chen SA, Chen YJ. Aging Modulates the Substrate and Triggers Remodeling in Auricular Fibrillation. *Circ J*. 2018; 82(5):1237-1244. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0242.
50. Deb B, Ganesan P, Feng R, Narayan SM. Identifying Auricular Fibrillation Mechanisms for Personalized Medicine. *J Clin Med*. 2021;10(23):5679. doi: 10.3390/jcm10235679.
51. Kerr B, Brandon L. Auricular Fibrillation, thromboembolic risk, and the potential role of the natriuretic peptides, a focus on BNP and NT-proBNP - A narrative review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022; 43:101132. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101132.
52. Zaman JA, Grace AA, Narayan SM. Future Directions for Mapping Auricular Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2022; 11:e08. doi: 10.15420/aer.2021.52.
53. Scridon A. Autonomic imbalance and auricular ectopic activity-a pathophysiological and clinical view. *Front Physiol*. 2022; 13:1058427. doi: 10.3389/fphys.2022.1058427.
54. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, et al. Auricular Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol*. 2018; 9:1458. doi: 10.3389/fphys.2018.01458.
55. Lau DH, Linz D, Sanders P. New Findings in Auricular Fibrillation Mechanisms. *Card Electrophysiol Clin*. 2019; 11(4):563-571. doi: 10.1016/j.ccep.2019.08.007.
56. Oba K, Shinjo T, Tamashiro M, Matsuoka M, Arasaki O, Arima H, et al. Cause of Death and Associated Factors in Elderly Patients With Auricular Fibrillation- Long-Term Retrospective Study. *Circ Rep*. 2020 Aug 29;2(9):490-498. doi: 10.1253/circrep.CR-20-0079.
57. Arnson Y, Senderey AB, Hoshen M, Reges O, Balicer R, Alnsasra H, et al. Identifying patients with auricular fibrillation with a single CHA2DS2-VASC risk factor who are at higher risk of stroke. *Ir J Med Sci*. 2022; 191(2):705-711. doi: 10.1007/s11845-021-02618-y.
58. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, Baldessin L, Corsini A. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2022; 14(6):1120. doi: 10.3390/pharmaceutics14061120.
59. Jacomella V, Corti N, Husmann M. Novel anticoagulants in the therapy of peripheral arterial and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(2):294-300. doi: 10.1016/j.coph.2012.12.005. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23333175.
60. Frost CE, Song Y, Shenker A, Wang J, Barrett YC, Schuster A, et al. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54(6):651-62. doi: 10.1007/s40262-014-0228-0.
61. Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Curr Clin Pharmacol*. 2014; 9(1):75-83. doi: 10.2174/1574884708666131111204658.

62. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58(10):1265-1279. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z.
63. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53(1):1-16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7.
64. Testa S, Legnani C, Antonucci E, Paoletti O, Dellanoce C, Cosmi B, et al. Drug levels and bleeding complications in auricular fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2019;17(7):1064-1072. doi: 10.1111/jth.14457.
65. Škorňová I, Samoš M, Bolek T, Kamenišťáková A, Stančiaková L, Galajda P, et al. Direct Oral Anticoagulants Plasma Levels in Patients with Auricular Fibrillation at the Time of Bleeding: A Pilot Prospective Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021; 78(1):e122-e127. doi: 10.1097/FJC.0000000000001038.
66. Reda S, Rudde E, Müller J, Hamedani NS, Oldenburg J, Pötsch B, et al. Variation in Plasma Levels of Apixaban and Rivaroxaban in Clinical Routine Treatment of Venous Thromboembolism. *Life (Basel)*. 2022; 12(5):705. doi: 10.3390/life12050705.
67. Arias-Leiva MM. Sangrado digestivo alto y bajo características y manejo. *Rev. Med, Costa Rica Centroam*. 2013; 608, 705-707, Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc134z.pdf>
68. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos MM, Freijo JC, López Fernández J, Fábregas F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurol*. 2013 28(4): 236-249
69. Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 Aug 23;13:325-342. doi: 10.2147/VHRM.S121661. PMID: 28860793; PMCID: PMC5574591.
70. Tembory F, Buforn M, Cabrera-Bueno F. Nuevos anticoagulantes orales: manejo de las complicaciones hemorrágicas. *Cardiocre*. 2016; 49(3): 102-104.
71. Moher D, Stewart L, Shekelle P. Establishing a new journal for systematic review products. *Syst Rev*. 2012;1:1. doi: 10.1186/2046-4053-1-1.
72. Page MJ, Altman DG, Shamseer L, McKenzie JE, Ahmadzai N, Wolfe D, Yazdi F, Catalá-López F, Tricco AC, Moher D. Reproducible research practices are underused in systematic reviews of biomedical interventions. *J Clin Epidemiol*. 2018;94:8-18. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.017..
73. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews

and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.

74. Lehrer EJ, Wang M, Sun Y, Zaorsky NG. An Introduction to Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;115(3):564-571. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.07.1831.

75. Panic N, Leoncini E, de Belvis G, Ricciardi W, Boccia S. Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2013 26;8(12):e83138. doi: 10.1371/journal.pone.0083138.

76. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract.* 2010; 115(2):c94-9. doi: 10.1159/000312871.

77. Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas. Materiales de trabajo. Formato NewCastle-Ottawa sesgo para estudios observacionales. UNAM; 2022. Disponible en: <https://www.raars.zaragoza.unam.mx/wp-content/uploads/2022/05/8.-Formato-NewCastle-Ottawa-SESGO-PARA-ESTUDIOS-OBSERVACIONALES.docx>

78. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions Version 6.3.* Cochrane, 2022. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.

79. Molina-Arias M. Aspectos metodológicos del metaanálisis. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2018; 20(80): 401-405. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322018000400017&lng=es.

80. Li G, Lip GYH, Holbrook A, Chang Y, Larsen TB, Sun X, et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular auricular fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2019; 34(2):173-190. doi: 10.1007/s10654-018-0415-7.

81. Hill NR, Sandler B, Bergrath E, Milenković D, Ashaye AO, Farooqui U, et al. A Systematic Review of Network Meta-Analyses and Real-World Evidence Comparing Apixaban and Rivaroxaban in Nonvalvular Auricular Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26:1076029619898764. doi: 10.1177/1076029619898764.

82. ReviewManager (RevMan). [Programa de computadora] versión 5.4. The Cochrane Collaboration. 2020. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>

83. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) [Programa de computadora] versión 28.0.1 (Prueba). IBM, 2022. Disponible en: <https://www.ibm.com/mx-es/products/spss-statistics>

84. Amin A, Keshishian A, Trocio J, Dina O, Le H, Rosenblatt L, et al. A Real-World Observational Study of Hospitalization and Health Care Costs Among Nonvalvular Auricular Fibrillation Patients Prescribed Oral Anticoagulants in the U.S. Medicare Population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020; 26(5):639-651. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.5.639.
85. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, Kang A, Dhamane AD, Luo X, et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Auricular Fibrillation Patients. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67(8):1662-1671. doi: 10.1111/jgs.15956.
86. Amin A, Keshishian A, Dina O, Dhamane A, Nadkarni A, Carda E, et al. Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular auricular fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis*. 2019; 48(2):240-249. doi: 10.1007/s11239-019-01838-5.
87. Gupta K, Trocio J, Keshishian A, Zhang Q, Dina O, Mardekian J, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular auricular fibrillation patients in the US Department of defense population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019; 19(1):142. doi: 10.1186/s12872-019-1116-1.
88. Chan YH, Lee HF, See LC, Tu HT, Chao TF, Yeh YH, et al. Effectiveness and Safety of Four Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients With Nonvalvular Auricular Fibrillation. *Chest*. 2019; 156(3):529-543. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.108.
89. Navarro-Almenzar B, Cerezo-Manchado JJ, Caro-Martinez C, García-Candel F, Flores-Blanco PJ, Ruiz GE, et al. Real-life behaviour of direct oral anticoagulants in a Spanish cohort with non-valvular auricular fibrillation: Refase Registry. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35(12):2035-2041. doi: 10.1080/03007995.2019.1647735.
90. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Auricular Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018; 49(12):2933-2944. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232.
91. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, Dhamane AD, Luo X, Li X, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular auricular fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med*. 2021; 289(1):42-52. doi: 10.1111/joim.13140.
92. Bang OY, On YK, Lee MY, Jang SW, Han S, Han S, et al. The risk of stroke/systemic embolism and major bleeding in Asian patients with non-valvular auricular fibrillation treated with non-vitamin K oral anticoagulants compared to warfarin: Results from a real-world data analysis. *PLoS One*. 2020; 15(11):e0242922. doi: 10.1371/journal.pone.0242922.
93. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in

Nonvalvular Auricular Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(6):e003725. doi: 10.1161/JAHA.116.003725.

94. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly Diagnosed Auricular Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017; 120(10):1813-1819. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.092.91.

95. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, Huybrechts KF, Lin KJ, Gagne JJ. Effectiveness and Safety of Apixaban Compared With Rivaroxaban for Patients With Auricular Fibrillation in Routine Practice: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020; 172(7):463-473. doi: 10.7326/M19-2522.

96. Halvorsen S, Johnsen SP, Madsen M, Linder M, Sulo G, Ghanima W, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in auricular fibrillation: a Scandinavian population-based cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022; 8(5):577-587. doi: 10.1093/ehjqcco/qcab048.

97. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Auricular Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(8):e008643. doi: 10.1161/JAHA.118.008643.

98. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with auricular fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016; 353:i3189. doi: 10.1136/bmj.i3189.

99. Yang L, Brooks MM, Glynn NW, Zhang Y, Saba S, Hernandez I. Real-World Direct Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Medicare Beneficiaries With Auricular Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2020; 126:29-36. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.034.

100. Mueller T, Alvarez-Madrado S, Robertson C, Wu O, Bennie M. Comparative safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with auricular fibrillation in clinical practice in Scotland. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(2):422-431. doi: 10.1111/bcp.13814.

101. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Auricular Fibrillation. *Chest.* 2016; 150(6):1302-1312. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.013.

102. Briasoulis A, Mentias A, Mazur A, Alvarez P, Leira EC, Vaughan-Sarrazin MS. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Obese Patients with Auricular Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021; 35(2):261-272. doi: 10.1007/s10557-020-07126-2.

103. Alcusky M, Tjia J, McManus DD, Hume AL, Fisher M, Lapane KL. Comparative Safety and Effectiveness of Direct-Acting Oral Anticoagulants Versus Warfarin: a National Cohort Study of Nursing Home Residents. *J Gen Intern Med.* 2020; 35(8):2329-2337. doi: 10.1007/s11606-020-05777-3.
104. Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, Trocio J, Mardekian J, Curtice T, et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular auricular fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(10):1745-1754. doi: 10.1080/03007995.2017.1334638.
105. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in auricular fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020; 6(2):75-85. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz086.
106. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with auricular fibrillation. *Heart.* 2022; 108(5):345-352. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318753.
107. Villines TC, Ahmad A, Petrini M, Tang W, Evans A, Rush T, et al. Comparative safety and effectiveness of dabigatran vs. rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular auricular fibrillation: a retrospective study from a large healthcare system. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5(2):80-90. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy044.
108. Bonde AN, Martinussen T, Lee CJ, Lip GYH, Staerk L, Bang CN, Bhattacharya J, et al. Rivaroxaban Versus Apixaban for Stroke Prevention in Auricular Fibrillation: An Instrumental Variable Analysis of a Nationwide Cohort. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020; 13(4):e006058. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006058.
109. Jurin I, Lucijanić M, Šakić Z, Hulak-Karlak V, Atić A, Magličić A, et al. Patterns of anticoagulation therapy in auricular fibrillation: results from a large real-life single-center registry. *Croat Med J.* 2020; 61(5):440-449. doi: 10.3325/cmj.2020.61.440.
110. Andersson NW, Svanström H, Lund M, Pasternak B, Melbye M. Comparative effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in patients with non-valvular auricular fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018; 268:113-119. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.047.
111. Pratt NL, Ramsay E, Kalisch-Ellett LM, Duszynski K, Shakib S, Kerr M, et al. Comparative effectiveness and safety of low-strength and high-strength direct oral anticoagulants compared with warfarin: a sequential cohort study. *BMJ Open.* 2019; 9(5):e026486. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026486.

112. Kohsaka S, Katada J, Saito K, Jenkins A, Li B, Mardekian J, et al. Safety and effectiveness of non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin in real-world patients with non-valvular auricular fibrillation: a retrospective analysis of contemporary Japanese administrative claims data. *Open Heart*. 2020; 7(1):e001232. doi: 10.1136/openhrt-2019-001232.
113. Lutsey PL, Norby FL, Zakai NA, MacLehose RF, Chen LY, Shah S, et al. Oral anticoagulation therapy and subsequent risk of venous thromboembolism in auricular fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35(5):837-845. doi: 10.1080/03007995.2018.1541445.
114. Lip GYH, Keshishian A, Kang A, Luo X, Atreja N, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in non-valvular auricular fibrillation patients with prior bleeding events: a retrospective analysis of administrative claims databases. *J Thromb Thrombolysis*. 2022; 54(1):33-46. doi: 10.1007/s11239-022-02660-2.
115. Scioli MG, Storti G, D'Amico F, Rodríguez Guzmán R, Centofanti F, et al. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *J Clin Med*. 2020; 9(6):1995. doi: 10.3390/jcm9061995.
116. Kleindorfer D, Judd S, Howard VJ, McClure L, Safford MM, Cushman M, et al. Self-reported stroke symptoms without a prior diagnosis of stroke or transient ischemic attack: a powerful new risk factor for stroke. *Stroke*. 2011; 42(11):3122-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.612937.
117. Alcocer L. Challenges and Treatment for Stroke Prophylaxis in Patients with Auricular Fibrillation in Mexico: A Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(3):171-82. doi: 10.1007/s40256-016-0163-6.
118. Tsuji N, Takahashi Y, Sakai M, Ohtera S, Kaneyama J, Cho K, et al. Trend of anticoagulant therapy in elderly patients with auricular fibrillation considering risks of cerebral infarction and bleeding. *Sci Rep*. 2023; 13(1):192. doi: 10.1038/s41598-022-26741-7.

13. Anexos

13.1 Anexo 1: Lista de verificación PRISMA

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Título			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un meta-análisis o ambos.	i
Resumen			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	1
Introducción			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	28
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	29
Métodos			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	No
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	29
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	30
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	31
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el meta-análisis).	36
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	39
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	No
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	33
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	37
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada meta-análisis.	52

13.2. Anexo 2: Artículos de texto completo excluidos y razones

Referencia completa	Motivo de exclusión
1. Chao TF, Chiang CE, Liao JN, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Comparing the Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Warfarin in Elderly Asian Patients With Auricular Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. <i>Chest</i> . 2020; 157(5):1266-1277. doi: 10.1016/j.chest.2019.11.025.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán
2. Collings SL, Vannier-Moreau V, Johnson ME, Styne G, Lefèvre C, Maguire A, et al. Initiation and continuation of oral anticoagulant prescriptions for stroke prevention in non-valvular auricular fibrillation: A cohort study in primary care in France. <i>Arch Cardiovasc Dis</i> . 2018; 111(5):370-379. doi: 10.1016/j.acvd.2017.10.003.	Se trata de un estudio de adherencia al tratamiento
3. Dawwas GK, Dietrich E, Cuker A, Barnes GD, Leonard CE, Lewis JD. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Valvular Auricular Fibrillation : A Population-Based Cohort Study. <i>Ann Intern Med</i> . 2021; 174(7):910-919. doi: 10.7326/M20-6194.	No se encuentra dirección de correo para contactar al autor y el artículo no está disponible
4. Durand M, Schnitzer ME, Pang M, Carney G, Eltonsy S, Filion KB, et al. Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in nonvalvular auricular fibrillation: a Canadian multicentre observational cohort study. <i>CMAJ Open</i> . 2020; 8(4):E877-E886. doi: 10.9778/cmajo.20200055.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán
5. Ellis MH, Dotan SG, Hammerman A, Battat E, Derazne E, Avnery O. Appropriateness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose in patients with auricular fibrillation in Israel: A population-based study. <i>Thromb Res</i> . 2018; 169:140-142. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.024.	Se trata de un estudio descriptivo acerca del uso de antocoagulantes no dependientes de vitamina K
6. Forslund T, Komen JJ, Andersen M, Wettermark B, von Euler M, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Improved Stroke Prevention in Auricular Fibrillation After the Introduction of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. <i>Stroke</i> . 2018; 49(9):2122-2128. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021990.	Reporta el efecto de los DOAC en diferentes periodos de tiempo pero no diferencia apixabán de rivaroxabán
7. Hess PL, Gosch KL, Jani SM, Varosy PD, Bradley SM, Maddox TM, et al. Use of oral anticoagulants in patients with valvular auricular fibrillation: findings from the NCDR PINNACLE Registry. <i>Am Heart J</i> . 2021; 240:58-62. doi: 10.1016/j.ahj.2021.04.017.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán

8. Hjemdahl P, Braunschweig F, Holmström M, Johnsson H, von Euler M, Wallén H, et al. Förbättrad strokeprevention vid förmaksflimmer med NOAK - Erfarenheter från Stockholms Län [Improved stroke prevention in auricular fibrillation: the Stockholm experience of the introduction of NOACs]. Lakartidningen. 2018; 115:FAH6.	Artículo en sueco
9. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Changes in Oral Anticoagulation Therapy over One Year in 51,000 Auricular Fibrillation Patients at Risk for Stroke: A Practice-Derived Study. Thromb Haemost. 2019; 119(6):882-893. doi: 10.1055/s-0039-1683428.	Se trata de un artículo de cambio de tratamiento
10. Huybrechts KF, Gopalakrishnan C, Bartels DB, Zint K, Gurusamy VK, Landon J, et al. Safety and Effectiveness of Dabigatran and Other Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients With Auricular Fibrillation. Clin Pharmacol Ther. 2020; 107(6):1405-1419. doi: 10.1002/cpt.1753.	No corresponde a la edad de la población en estudio
11. Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants With Warfarin in the Morbidly Obese Population With Auricular Fibrillation. Ann Pharmacother. 2019; 53(2):165-170. doi: 10.1177/1060028018796604.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán
12. Kim HM, Choi EK, Park CS, Cha MJ, Lee SY, Kwon JM, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular auricular fibrillation. PLoS One. 2019; 14(3):e0211766. doi: 10.1371/journal.pone.0211766.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán
13. Liu X, Huang M, Ye C, Zeng J, Zeng C, Ma J. The role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with auricular fibrillation: A PRISMA-compliant article. Medicine (Baltimore). 2020; 99(27):e21025. doi: 10.1097/MD.00000000000021025.	Es una revisión sistemática
14. Park S, Je NK. Factors Influencing the Selection of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Non-Valvular Auricular Fibrillation. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021; 26(6):656-664. doi: 10.1177/10742484211049919.	Reporta características clínico demográficas y número de usuarios pero no casos de enfermedad vascular cerebral
15. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in auricular fibrillation: indirect comparison analysis. BMJ. 2012; 345:e7097. doi: 10.1136/bmj.e7097.	Compara DOAC contra warfarina pero no realiza comparaciones entre fármacos no dependientes de la vitamina K

16. Rillig A, Lin T, Plesman J, Heeger CH, Lemes C, Metzner A, et al. Apixaban, Rivaroxaban, and Dabigatran in Patients Undergoing Auricular Fibrillation Ablation. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2016; 27(2):147-53. doi: 10.1111/jce.12856.	Describe tratamiento posterior a la ablación pero no los compara entre si
17. Rodríguez-Pérez L, Capilla-Lozano F, Gallego-Fuentes R, Buitrago F. Nuevos anticoagulantes en la población con fibrilación auricular en un centro de salud urbano [New oral anticoagulants in patients with auricular fibrillation in a urban health center]. <i>Med Clin (Barc).</i> 2016; 146(6):280-1. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2015.06.016.	No compara efectividad de los fármacos ante la enfermedad vascular cerebral
18. Testa L, Agnifili M, Latini RA, Mattioli R, Lanotte S, De Marco F, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in auricular fibrillation. <i>QJM.</i> 2012; 105(10):949-57. doi: 10.1093/qjmed/hcs114.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán
19. Oertel LB, Fogerty AE. Use of direct oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with nonvalvular auricular fibrillation. <i>J Am Assoc Nurse Pract.</i> 2017;29(9):551-561. doi: 10.1002/2327-6924.12494.	No compara efectividad de los fármacos ante la enfermedad vascular cerebral
20. Sun Z, Liu Y, Zhang Y, Guo X, Xu Y. Differences in safety and efficacy of oral anticoagulants in patients with non-valvular auricular fibrillation: A Bayesian analysis. <i>Int J Clin Pract.</i> 2019; 73(4):e13308. doi: 10.1111/ijcp.13308.	Es una revisión sistemática
21. Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Auricular Fibrillation in Elderly Patients. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2020; 34(4):555-568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán
22. Enomoto A, Mano Y, Kawano Y, Nishikawa T, Aoyama T, Sasaki Y, et al. Comparison of the Safety and Effectiveness of Four Direct Oral Anticoagulants in Japanese Patients with Nonvalvular Auricular Fibrillation Using Real-World Data. <i>Biol Pharm Bull.</i> 2021; 44(9):1294-1302. doi: 10.1248/bpb.b21-00230.	No corresponde a la edad de la población en estudio
23. Akgün AN, Karaçağlar E, Bal UA, Özin MB. Comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and well-controlled warfarin in octogenarians with non-valvular auricular fibrillation: Real-world data from a single tertiary center. <i>Anatol J Cardiol.</i> 2021; 25(7):462-467. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.25058.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán
24. Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer M. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with	Se trata de un artículo de cambio de tratamiento

<p>Auricular Fibrillation. <i>Thromb Haemost.</i> 2018; 118(3):526-538. doi: 10.1160/TH17-10-0733.</p>	
<p>25. Hoie, EB; O'Brien, KK; Neighbors, K; Castillo, SL; Begley, KJ. Direct Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Auricular Fibrillation. 2017. Retirado de la plataforma de búsqueda</p>	<p>El artículo no se encuentra en ninguna revista ni cuenta con DOI</p>
<p>26. Holbrook A, Morrow R, Lee AYY, Foster G, Pullenyegum E. Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants for auricular fibrillation: A retrospective cohort study. <i>J Popul Ther Clin Pharmacol.</i> 2020; 27(2):e28-e44. doi: 10.15586/jptcp.v27i2.662.</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p>
<p>27. Li HJ, Lin SY, Lin FJ, Hung CS, Wang CC. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with auricular fibrillation and valvular heart disease. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2021; 37(4):535-542. doi: 10.1080/03007995.2021.1885365.</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p>
<p>28. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular auricular fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. <i>Thromb Haemost.</i> 2017; 117(6):1072-1082. doi: 10.1160/TH17-01-0068.</p>	<p>Define los eventos totales de apixabán, sin embargo, no define los eventos específicos para rivaroxabán</p>
<p>29. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. Effectiveness and Safety of Standard-Dose Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Warfarin Among Patients With Auricular Fibrillation With a Single Stroke Risk Factor: A Nationwide Cohort Study. <i>JAMA Cardiol.</i> 2017; 2(8):872-881. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1883.</p>	<p>No corresponde a la edad de la población en estudio</p>
<p>30. Polymeris AA, Zietz A, Schaub F, Meya L, Traenka C, Thilemann S, et al. Once versus twice daily direct oral anticoagulants in patients with recent stroke and auricular fibrillation. <i>Eur Stroke J.</i> 2022; 7(3):221-229. doi: 10.1177/23969873221099477.</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p>
<p>31. Tiew WJ, Wong VL, Tan VH, Tan YC, Lee EM. A Real-world Experience of the Safety and Efficacy of Non-vitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Non-valvular Auricular Fibrillation-A Single-centre Retrospective Cohort Study in Singapore. <i>Ann Acad Med Singap.</i> 2020; 49(11):838-847. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2020184.</p>	<p>No corresponde a la edad de la población en estudio</p>
<p>32. Xian Y, Xu H, O'Brien EC, Shah S, Thomas L, Pencina MJ, et al. Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin</p>

<p>in Older Patients With Auricular Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. JAMA Neurol. 2019; 76(10):1192-1202. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2099.</p>	<p>embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p>
<p>33. Lip GYH, Keshishian A, Kang A, Luo X, Atreja N, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in non-valvular auricular fibrillation patients with prior bleeding events: a retrospective analysis of administrative claims databases. J Thromb Thrombolysis. 2022; 54(1):33-46. doi: 10.1007/s11239-022-02660-2.</p>	<p>Duplica la información contenida en otro artículo del mismo autor</p>