

Meta-análisis: Eficacia y seguridad de apixabán frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular para profilaxis de eventos cardiovasculares adversos

Meta-analysis: Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation for prophylaxis of adverse cardiovascular events

Mariela Idrovo-Vallejo^{1,*} y Paula Blandin-Lituma²

¹ Carrera de Enfermería de la Facultad de la Salud Humana, Universidad Nacional de Loja. Loja, Ecuador, mariela.idrovo@unl.edu.ec

² Carrera de Biofarmacia de la Unidad Académica de Salud y Bienestar, Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador, pblandinl@ucacue.edu.ec

* Autor para correspondencia: mariela.idrovo@unl.edu.ec

Fecha de recepción del manuscrito: 11/03/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 01/09/2022

Fecha de publicación: 29/12/2022

Resumen—Los pacientes con fibrilación auricular (FA) requieren terapia anticoagulante para prevenir eventos cardiovasculares adversos. Un fármaco muy empleado es warfarina con beneficios variables e inconsistentes y mayor riesgo de hemorragia. Ante ello surgen nuevas alternativas terapéuticas que requieren ser evaluadas como apixabán, de ahí el propósito de realizar este meta-análisis. Se utilizaron las bases de datos de PubMed y Cochrane Library. El estudio incluyó 62.141 pacientes con FA de 6 ensayos clínicos aleatorios tipo ARISTOTLE. Se aplicó el test efectos fijos para los resultados agrupados y se probó la homogeneidad de los datos analizados. Se realizó el meta-análisis para evaluar las variables propuestas (eficacia y seguridad). La valoración de eficacia permitió establecer que apixabán al parecer es más eficaz que warfarina en la prevención de accidente cerebrovascular (OR = 0,81; LC 95 % = 0,74-0,90; p-valor <0,05) y en la muerte por todas las causas (OR = 0,90; LC 95 % = 0,84-0,95; p-valor <0,05). En la profilaxis de infarto del miocardio (OR = 0,91; LC 95 % = 0,7-1; p-valor >0,05) se determinó que no hay diferencia significativa con el uso de los dos medicamentos. En la valoración de seguridad se determinó que el riesgo de sangrado mayor (OR = 0,7; LC 95 % = 0,6-0,7; p-valor <0,05) es menor con apixabán en comparación con la warfarina. En conclusión, el uso de apixabán muestra mejores resultados que warfarina para prevenir eventos cardiovasculares adversos; sin embargo, se requiere de más estudios para verificar estos hallazgos.

Palabras clave—Apixabán, Warfarina, Fibrilación auricular, Profilaxis, Evento cardiovascular.

Abstract—Patients with atrial fibrillation (AF) require anticoagulant therapy to prevent adverse cardiovascular events. A widely used drug is warfarin with variable and inconsistent benefits and an increased risk of bleeding. Given this, new therapeutic alternatives are arising and need to be evaluated, such as apixaban, and that is the purpose of conducting this meta-analysis. PubMed and Cochrane Library databases were used. The study included 62,141 patients with AF from 6 ARISTOTLE-type randomized clinical trials. The fixed effect test was applied for the grouped results, and the homogeneity of the analyzed data was tested. The meta-analysis was performed to evaluate the proposed variables (efficacy and safety). The efficacy assessment established that apixaban appears to be more effective than warfarin in preventing stroke (OR = 0.81; LC 95 % = 0.74-0.90; p-value <0.05) and in death from all causes (OR = 0.90; LC 95 % = 0.84-0.95; p-value <0.05). In the prophylaxis of myocardial infarction (OR = 0.91; LC 95 % = 0.7-1; p-value >0.05) no significant difference between both drugs was found. In the safety assessment, it was determined that the risk of major bleeding (OR = 0.7; LC 95 % = 0.6-0.7; p-value <0.05) is lower with apixaban compared to warfarin. In conclusion, the use of apixaban shows better results than warfarin in preventing adverse cardiovascular events; however, more studies are required to verify these findings.

Keywords—Apixaban, Warfarin, Atrial fibrillation, Prophylaxis, Cardiovascular event.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común que se maneja en la práctica clínica (Vizzardi et al., 2014), alrededor de 33 millones de personas en el mundo la padecen y se estima que su prevalencia aumente a más del

doble en los próximos cuarenta años (Wijesurendra & Casadei, 2019). Su incidencia es mayor con la edad, afecta aproximadamente al 3 % de la población adulta, al 6 % de las personas mayores de 65 años y al 10 % de personas mayores de 80 años (Vizzardi et al., 2014; Margulescu & Mont, 2017).

Está asociada a otras enfermedades como hipertensión arterial, falla cardíaca, enfermedad valvular, diabetes mellitus, obesidad, apnea del sueño e insuficiencia renal crónica (Margulescu & Mont, 2017; Lau et al., 2017).

Las personas con FA tienen el doble de riesgo de mortalidad prematura y de padecer de eventos cardiovasculares adversos importantes, entre las más frecuentes se encuentran insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular grave, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda y embolia periférica (Bruins Slot & Berge, 2018; Wijesurendra & Casadei, 2019). La FA se atribuye a anomalías estructurales y electrofisiológicas que alteran el tejido auricular y promueven la formación y propagación de un impulso anormal (Ramírez-Barrera et al., 2016).

La FA es una arritmia progresiva producida fundamentalmente por disfunción de canales de calcio, anomalías en el manejo, remodelación estructural y desregulación neural autónoma (Andrade et al., 2014). Estas alteraciones provocan flujo sanguíneo reducido en el apéndice auricular izquierdo y en el atrio, lo que, combinado con la activación plaquetaria y la disfunción del endotelio, aumentan la actividad de la coagulación y contribuyen al riesgo de eventos adversos (Christersson et al., 2019).

El riesgo tromboembólico es de 3 a 7 veces mayor en pacientes con valvulopatía; por tanto, el manejo terapéutico debe incluir anticoagulación (Assiri et al., 2013). Desde 1950 se ha usado la warfarina, un antagonista de la vitamina K, con resultados positivos en el tratamiento de FA y el tromboembolismo venoso; sin embargo, entre sus limitantes está su rango terapéutico estrecho y múltiples interacciones con medicamentos y alimentos, lo que conlleva a un monitoreo frecuente para evitar reacciones adversas importantes (Almutairi et al., 2017).

Estos inconvenientes generaron la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, surgiendo el uso de nuevos anticoagulantes orales, como los inhibidores directos del factor Xa (FXa), entre estos el apixabán. Entre las ventajas presenta menos interacciones y no requiere monitoreo, entre sus limitantes está el costo y el riesgo de hemorragia (Almutairi et al., 2017). En varios ensayos clínicos apixabán fue superior a warfarina en la prevención de accidentes cerebrovasculares; sin embargo, existe un conocimiento limitado de los efectos del apixabán sobre la coagulación y los biomarcadores plaquetarios en la FA cuando se administra el tratamiento como prevención más que como tratamiento de un evento trombótico (Christersson et al., 2019).

En el presente estudio, planteamos como objetivo realizar una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la eficacia y seguridad de apixabán frente a warfarina en pacientes con FA como profilaxis de eventos cardiovasculares adversos.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática y meta-análisis se realizó siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA (Page et al., 2021).

Estrategias de búsqueda

La búsqueda de la información se realizó en el mes de mayo del año 2021, en las bases científicas PubMed y Cochrane Library, utilizando las palabras claves “apixaban”, “eliquis”, “warfarina”, “fibrilación auricular”, “ensayo clínico”, “prevención”, “profilaxis” y “evento cardiovascular adverso” combinándolos con operadores booleanos AND y OR en las distintas búsquedas.

Criterios de selección

Los criterios establecidos para la selección de artículos fueron en primer lugar el tiempo de publicación, considerándose de los últimos diez años (2011-2021). Un segundo criterio fue que se incluyeran artículos con ensayos clínicos tipo ARISTOTLE, en pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo para accidente cerebrovascular, que emplearan apixabán y warfarina en el tratamiento profiláctico de eventos cardiovasculares adversos, y que compararan eficacia y seguridad con ambos tratamientos.

El ensayo ARISTOTLE es un estudio aleatorizado, doble ciego, que compara apixabán (a una dosis de 5 mg dos veces al día) con warfarina (INR 2,0-3,0) en 18.201 pacientes con FA y que al menos presenten un factor de riesgo para accidente cerebrovascular (ACV). La escala de riesgo CHADS2 (riesgo de accidente cerebrovascular en los próximos 12 meses) ha sido usada para guiar la terapia antitrombótica: asigna 1 punto si el paciente tiene insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad mayor o igual a 75 años o diabetes, y 2 puntos si hay antecedentes de ictus (Bassand, 2012).

Evaluación de la calidad metodológica

Para medir la calidad metodológica de los ensayos clínicos utilizamos la escala de Jadad. Esta escala valora si los ensayos clínicos describen el método de aleatorización, la forma de enmascaramiento y la descripción de pérdidas de seguimiento y abandonos, asignando un punto a cada parámetro. La escala va de 0 (débil) a 5 puntos (bueno), de manera que a mayor puntuación mejor calidad metodológica del ensayo clínico evaluado (Da Silva et al., 2013).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SIMFIT. En este metaanálisis se midieron dos variables: eficacia y seguridad de apixabán frente a warfarina en pacientes con FA según prevención u ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos. Estas variables son dicotómicas, pues solo hay dos posibilidades de medición: en el caso de eficacia si previene o no un evento cardiovascular adverso (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte por todas las causas) y para la seguridad si hay riesgo o no de hemorragia grave, en ambos casos considerando el número de eventos ocurridos en los participantes de los estudios. Al tratarse de variables cualitativas dicotómicas, se aplicó el test de heterogeneidad y se probó la homogeneidad de los estudios (p-valor de Q es mayor a 0,05). Posteriormente se realizó el test de efectos fijos y su correspondiente meta-análisis (Figura 1). Se calcularon los Odd Ratios (OR) con un límite de confianza (LC) del 95 % para cada resultado.

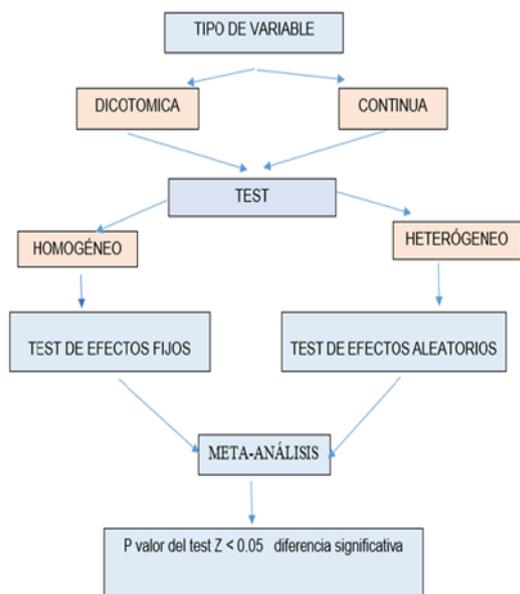


Fig. 1: Diagrama del procedimiento aplicado en el programa SIMFIT para el meta-análisis de apixabán y warfarina en eventos cardiovasculares adversos.

RESULTADOS

Selección de estudios

Se obtuvo un total de 4232 artículos en la búsqueda inicial en las bases de datos, que luego de la combinación de palabras clave y operadores booleanos se redujo a 20 y de estos se seleccionaron 6 estudios que cumplieron con los criterios de selección antes mencionados (Figura 2).

Evaluación de la calidad metodológica Los seis estudios seleccionados para este meta-análisis se consideran rigurosos pues todos cumplen con la descripción de procesos de aleatorización y enmascaramiento o doble ciego. Uno de ellos describe las pérdidas de seguimiento por lo que alcanza el puntaje más alto en la escala de valoración de Jadad (Tabla 1).

Caracterización de la población de estudio Los factores de riesgo de los participantes en los estudios seleccionados fueron: edad avanzada (80 años o más), disfuncionalidad renal ($Cr > 1,5$ mg/dl) y valvulopatías, entre los principales (Tabla 2).

Evaluación de heterogeneidad

El análisis de heterogeneidad (Tabla 3) confirma que los estudios ($n=6$) son homogéneos, pues el resultado del p-valor para el estadístico Q es de 0,73 ($p > 0,05$) y el I2 es igual a cero, lo que refleja una baja dispersión entre datos, es decir, homogeneidad en los datos analizados.

Se probó la homogeneidad de los estudios seleccionados para el meta-análisis considerando que las variables de estudio son las mismas en todos los estudios; es decir, se valoró eficacia y seguridad de apixabán frente a warfarina en pacientes con FA, cuyos participantes se caracterizan por presentar mayor riesgo basal (Edad > 80 años, PC < 60 Kg, Cr $> 1,5$ mg/dl).

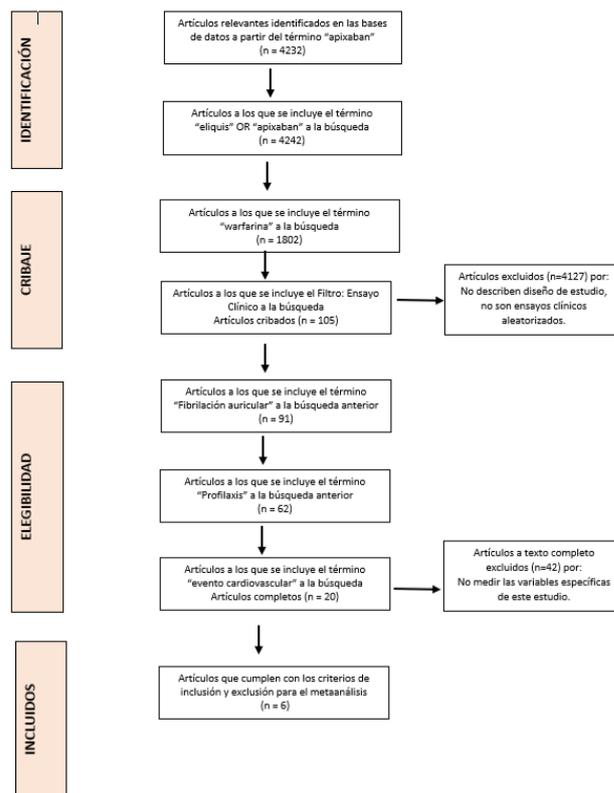


Fig. 2: Diagrama de flujo de la búsqueda avanzada y proceso de selección de estudios para el meta-análisis, según las directrices PRISMA.

Evaluación de eficacia

Los hallazgos del meta-análisis (Figura 3) muestran que el riesgo de accidente cerebrovascular / embolia sistémica con el uso de warfarina y apixabán fue diferente; en los estudios analizados ($n=6$), el valor del efecto combinado resultó a favor de warfarina (OR = 0,81; LC 95 % = 0,74-0,90; $p < 0,05$) lo que refleja que al parecer apixabán resulta ser más efectivo frente a warfarina en la profilaxis de este evento adverso.

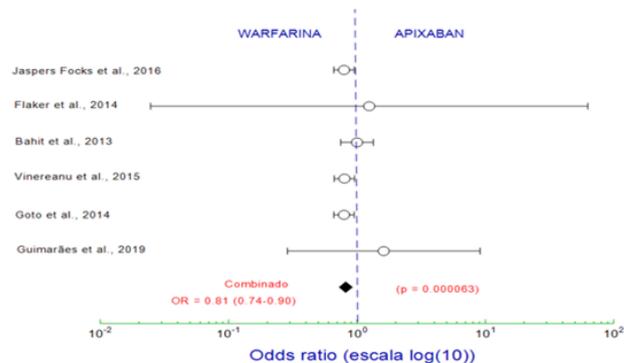


Fig. 3: Forest plot para el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, apixabán vs warfarina.

Para el infarto de miocardio, el meta-análisis (Figura 4) muestra valores (OR= 0,91; LC 95 %: = 0,7-1; $p > 0,05$) que evidencian que con el uso de apixabán y warfarina no hay diferencia significativa para la presencia o no del evento car-

Tabla 1: Puntuación de la escala de Jadad de cada estudio incluido para el meta-análisis de apixabán y warfarina en eventos cardiovasculares adversos.

Estudios	Randomización mencionada	Randomización apropiada	Ciego mencionado	Ciego apropiado	Abandonos/Retiradas mencionadas	Puntaje/Calidad de estudios (Jadad score)
Guimarães et al., 2019	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	No = 0	4
Goto et al., 2014	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	No = 0	4
Vinereanu et al., 2015	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	No = 0	4
Bahit et al., 2013	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	5
Flaker et al., 2014	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	No = 0	4
Jaspers Focks et al., 2016	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	Sí = 1	No = 0	4

Tabla 2: Caracterización de la población de los estudios seleccionados para el meta-análisis de apixabán y warfarina en eventos cardiovasculares adversos.

Estudios	Localización	No. de pacientes			Caracterización de la población
		Apixabán	Warfarina	Total	
Guimarães et al., 2019	No describe	87	69	156	Pacientes con fibrilación auricular y con antecedentes de reemplazo de válvula bioprotésica (VBP) y reparación de válvula nativa. Edad >= 80 años, PC <= 60 Kg, Cr >= 1,5 mg/dl
Goto et al., 2014	Asia oriental y no oriental	9120	9081	18201	Pacientes con fibrilación auricular no valvular. Edad >= 80 años, PC <= 60 Kg, Cr >= 1,5 mg/dl
Vinereanu et al., 2015	No describe	9120	9081	Total: 18201 Hombres: 11785 Mujers: 6416	Pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular y al menos un factor de riesgo CHADS2 de accidente cerebrovascular o embolia sistémica. Edad >= 80 años, PC <= 60 Kg, Cr >= 1,5 mg/dl
Bahit et al., 2013	América del norte, América Latina, Europa, Asia Pacífico.	No describe	No describe	6639	Pacientes con fibrilación auricular con enfermedades de las arterias coronarias previa. Edad >= 80 años, PC <= 60 Kg, Cr >= 1,5 mg/dl
Flaker et al., 2014	América del norte y Europa	331	412	743	Pacientes con fibrilación auricular en el momento del ensayo o con historia documentada de FA en 2 ocasiones dentro de los 12 meses anteriores a la inscripción. Edad >= 80 años, PC <60 Kg, Cr >1,5 mg/dl
Jaspers Focks et al., 2016	América del norte, América Latina, Europa y Asia	9120	9081	18201	Pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular y polifarmacia por sus comorbilidades. Edad >=80 años, PC <= 60 Kg, Cr >= 1,5 mg/dl.

PC=Peso corporal, Cr=Creatinina, CHADS2= riesgo de accidente cerebrovascular en los próximos 12 meses.

diovascular mencionado, es decir, podría producirse el evento con el uso de ambos medicamentos.

En lo que respecta al riesgo de muerte por todas las causas, los hallazgos del meta-análisis (Figura 5) muestran que el uso de warfarina y apixabán fue diferente (OR = 0,90; LC 95 % = 0,84-0,95; p <0,05), lo que refleja que al parecer apixabán es más eficaz que warfarina para la profilaxis de este evento adverso.

Evaluación de la seguridad

El meta-análisis (Figura 6) muestra valores (OR= 0,7; LC 95 % = 0,6-0,7; p <0,05) que evidencian que hay diferencia significativa en el uso de apixabán frente a warfarina para

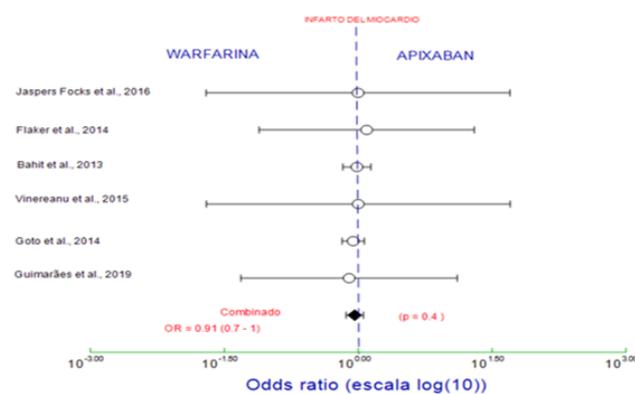


Fig. 4: Forest plot para el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con fibrilación auricular, apixabán vs warfarina.

Tabla 3: Test de heterogeneidad de los estudios seleccionados para el meta-análisis de apixabán y warfarina en eventos cardiovasculares adversos.

Medidas	Resultados
Número de estudios	6
Medida	OR
Peso	Varianza inversa
Valor de Q	2,7678 E+00
P-valor para Q	7,3573 E -01
Tau2	0,0000 E+00
95 % Tau2 límite inferior	0,0000 E+00
95 % Tau2 límite superior	0,0000 E+00
Valor I2	0,0000 E+00
95 % I2 límite inferior	0,0000 E+00
95 % I2 límite superior	0,0000 E+00

OR=Odds ratio, Q= Test para verificar heterogeneidad, P- valor para $Q > 0.05$ = estudios homogéneos, I2 = índice de inconsistencia o proporción de variación entre los estudios, Valor de I2 = 0 % indica excelente homogeneidad, Tau2 = estima la varianza entre los tamaños de efecto de los estudios heterogéneos, Tau2 es igual a 0 en estudios homogéneos.

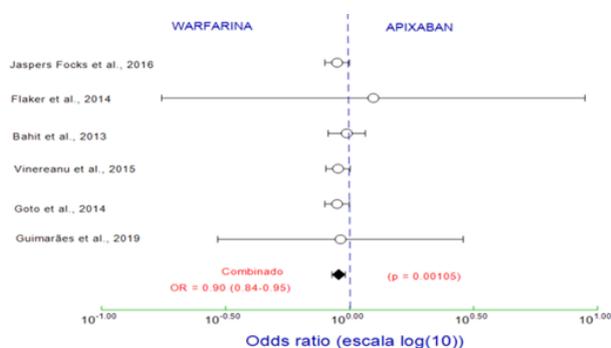


Fig. 5: Forest plot para el riesgo de muerte por todas las causas en pacientes con fibrilación auricular, apixabán vs. warfarina.

prevenir la hemorragia grave. En este sentido, podría afirmarse que warfarina es menos segura para la profilaxis de este evento adverso comparada con apixabán.

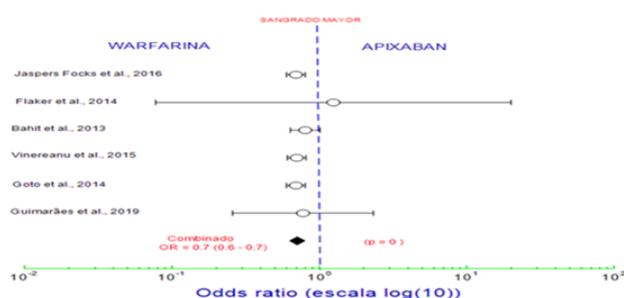


Fig. 6: Forest plot para el riesgo de sangrado mayor en pacientes con fibrilación auricular, apixabán vs. warfarina.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática y meta-análisis muestra hallazgos importantes en la comparación de apixabán frente a warfarina en el tratamiento profiláctico de eventos cardiovasculares adversos de pacientes con FA. Una de las fortalezas de este trabajo investigativo es que se incluyeron estudios del tipo de ensayos clínicos con alta calidad metodológica, minimizándose de esta manera el riesgo de sesgo.

Entre los resultados obtenidos, tenemos en primer lugar

que los resultados agrupados de los estudios muestran alta homogeneidad respecto a factores de riesgo que presentan los participantes del estudio. Uno de estos factores es la edad, donde la totalidad de participantes tuvo una edad de 80 años o más, confirmándose que la FA es más frecuente en adultos mayores. Así lo demuestran también los estudios de Vizzardí et al. (2014) y Margulescu & Mont (2017) en los que se destaca a la edad avanzada como un factor predisponente de esta patología. Otro factor de riesgo presente en los participantes de nuestro estudio fue el fallo renal, determinado por el incremento en los valores de creatinina sérica ($Cr > 1,5$ mg/dl), alteración asociada a una mayor incidencia y prevalencia de FA. Estos resultados son comparables con los de Lau et al. (2017) y Belmar Vega et al. (2017) en los que se establece que ambas patologías mantienen una estrecha interrelación, siendo la prevalencia de FA entre 10 a 20 veces superior en personas con enfermedad renal crónica que en la población general.

En cuanto a eficacia, los resultados de nuestro meta-análisis permitieron establecer que el uso de apixabán es superior frente a warfarina en el tratamiento de FA, pues previene dos eventos cardiovasculares adversos como el accidente cerebrovascular o embolia sistémica [OR = 0,81; LC 95%: (0,74-0,90)] y la muerte por todas las causas [OR = 0,90 (LC 95%: 0,84-0,95)], no así el infarto del miocardio [OR=0,91; LC 95%: (0,7 – 1)]; por lo tanto, se podría deducir que el riesgo de presentarse este evento es similar con ambos medicamentos. Respecto a seguridad, los resultados de apixabán muestran mejores resultados para la profilaxis del sangrado mayor [OR=0,7; LC 95%: (0,6 – 0,7)] frente a warfarina.

Estudios como el de Almutairi et al. (2017) reportó resultados similares, con apixabán disminuyó el riesgo para accidente cerebrovascular o embolia sistémica [OR=0,79 (0,66-0,95)], infarto de miocardio [OR=0,88 (0,66-1,17)] y muerte por todas las causas [OR=0,89 (0,80-0,99)] en comparación con warfarina en pacientes con FA. En seguridad, los resultados del uso de apixabán indican que existe menor riesgo de hemorragia [OR=0,69 (0,60-0,80)] frente a warfarina. Lo que difiere con nuestro estudio es que la población estudiada fue heterogénea, el rango de edad más amplio y se consideró tiempo de tratamiento y dosis administradas de los fármacos evaluados. Lo relevante de los hallazgos de este estudio es que ha permitido corroborar que el apixabán y otros fármacos pertenecientes a los denominados nuevos anticoagulantes orales directos (NOAC) son comparables o superiores a los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK), grupo al que pertenece la warfarina; sin embargo, se recomienda individualizar la terapia con NOAC/AVK según los perfiles de beneficio/seguridad y las características del paciente.

En el estudio de López-López et al. (2017) también se demostró que el empleo de apixabán en FA redujo el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica [OR= 0,79 (0,66-0,94)], infarto de miocardio [OR=0,87 (0,66-1,15)] y muerte por todas las causas [OR= 0,88 (0,79-0,98)] al compararlo con warfarina, y que es más seguro frente al riesgo de sangrado mayor [OR=0,71 (0,61-0,81)]. Este estudio introdujo una variable adicional, que fue el costo-efectividad de todos los fármacos. La importancia de incluir esta variable radica en evidenciar una limitación en el uso de apixabán y en general de todos los NOAC, pues a pesar de demostrar los beneficios en cuanto a eficacia y el perfil de seguridad de

estos fármacos, el costo es sustancialmente más alto que el de la warfarina. Para el caso específico de apixabán se compensa su costo más alto ya que se asocia con el mayor beneficio neto y años de vida ajustados por calidad (AVAC) en el análisis de costo-efectividad; por tanto, debería ser recomendado su uso, siendo los organismos estatales los encargados de garantizar su acceso a los pacientes que no puedan financiarse el tratamiento.

Según Liu et al. (2020), en una investigación en la que se incluyeron 17 estudios sobre el papel de los anticoagulantes orales directos (NOAC) en pacientes asiáticos con fibrilación auricular, se determinó mayor eficacia de apixabán frente a warfarina en la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica [OR = 0,56 (0,49-0,65)] y muerte por todas las causas [OR = 0,35 (0,16-0,76)] como mayor seguridad para prevenir el sangrado mayor [OR = 0,49 (0,36-0,66)]. No se encontraron diferencias notables para prevenir infarto del miocardio con los dos medicamentos, resultados similares a los que se encontraron en nuestro estudio. Lo destacable de esta investigación fue demostrar que apixabán fue superior frente a otras NOAC para reducir la embolia sistémica, aunque su efectividad fue comparable con warfarina; sin embargo, la ventaja radica en su seguridad particularmente en pacientes asiáticos, partiendo del hecho de que los asiáticos debido a variaciones de los polimorfismos genéticos del metabolismo de la warfarina los hace más sensibles a este medicamento y más propensos al sangrado excesivo. En este sentido, el apixabán debería ser considerado fármaco de primera elección para FA en este grupo poblacional por su perfil de seguridad.

Otras investigaciones como la de Shen et al. (2020), en la que se trabajó con 32 estudios, concluyeron que los NOAC reducen significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica [HR=0,87 (0,81-0,94)], muerte por todas las causas [HR=1,01 (0,92-1,11)], sangrado mayor [HR=0,87 (0,77-0,98)] e infarto del miocardio [HR=0,89 (0,79-0,99)] en pacientes ancianos con FA al ser comparados con AVK, hallazgos importantes a considerar pues la edad avanzada constituye un factor de riesgo para padecer eventos cardiovasculares adversos; por tanto, los NOAC, entre estos apixabán, constituyen una opción terapéutica eficaz para profilaxis de estos eventos en adultos mayores. Así mismo, Zhang et al. (2019) evidenció que, en el análisis de 16 estudios, de los NOAC analizados, apixabán fue superior al dabigatrán [HR= 0,39 (0,27-0,56)] en la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo, entre estos los de edad avanzada, demostrando el buen equilibrio de apixabán en la valoración de seguridad y eficacia, corroborándose una vez más los beneficios de este medicamento frente a la warfarina y a otros NOAC.

En la investigación de Lobraico-Fernandez et al. (2019), se estableció que se sigue prefiriendo el uso de apixabán o dabigatrán sobre rivaroxabán o warfarina debido al menor riesgo de sangrado en pacientes ancianos sobre todo en pacientes con factores contribuyentes como la edad avanzada o enfermedad renal, evidenciándose que apixabán fue el único de los NOAC que produjo una reducción importante del riesgo de sangrado. Así mismo, se confirmó en la investigación de Escobar et al. (2019) en la que se establece que con el apixabán (HR= 0,66; IC95 %, 0,55-0,80) y el dabigatrán (HR=

0,83; IC95 %, 0,70-0,97), el riesgo de hemorragia mayor se redujo significativamente frente a la warfarina por lo que se recomienda su uso en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

En conclusión, el uso de apixabán frente a warfarina en el tratamiento profiláctico de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con FA muestra mejores resultados para reducir el accidente cerebrovascular, la muerte por todas las causas y el sangrado mayor, no así para el infarto del miocardio; sin embargo, se requiere de más estudios para verificar estos hallazgos. En cuanto a las limitaciones de esta investigación se debe mencionar que las variables de eficacia y seguridad de los medicamentos analizados se midieron únicamente por la ocurrencia de ciertos eventos adversos cardiovasculares sin considerarlos a todos; por lo tanto, se requiere un análisis más exhaustivo.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Conceptualización: MIV y PBL; Metodología: MIV; Análisis formal: MIV.; Investigación: MIV y PBL; Recursos: MIV y PBL; Curación de datos: MIV y PBL; Redacción — preparación del borrador original: MIV; Redacción — revisión y edición: MIV y PBL; Visualización: MIV; Supervisión: MIV y PBL. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Mariela Idrovo-Vallejo: MIV, Paula Blandin - Lituma: PBL.

REFERENCIAS

- Almutairi, A. R., Zhou, L., Gellad, W. F., Lee, J. K., Slack, M. K., & Martin, J. R. (2017). Effectiveness and Safety of Non – Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Clinical Therapeutics*, 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.05.358>
- Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D., & Nattel, S. (2014). The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circulation Research*, 114(9), 1453–1468. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303211>
- Assiri, A., Al-majzoub, O., Abir, O., Donovan, J. L., & Silva, M. (2013). Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis of Aspirin, Warfarin, and New Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Clinical Therapeutics*, 35(7), 967-984.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.05.011>
- Bahit, M. C., Lopes, R. D., Wojdyla, D. M., Hohnloser, S. H., Alexander, J. H., Lewis, B. S., Aylward, P. E., Verheugt, F. W. A., Keltai, M., Diaz, R., Hanna, M., Granger, C. B., & Wallentin, L. (2013). Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *International Journal of Cardiology*, 170(2), 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.062>

- Bassand, J.-P. (2012). Revisión de los ensayos clínicos de anticoagulantes orales y antiagregantes en fibrilación auricular. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 27(2), 175–190.
- Belmar Vega, L., de Francisco, A., Bada da Silva, J., Galván Espinoza, L., & Fernández Fresnedo, G. (2017). New oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease. *Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*, 37(3), 244–252. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.08.006>.
- Bruins Slot, K. M., & Berge, E. (2018). Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3 CD008980).
- Christersson, C., Wallentin, L., Andersson, U., Alexander, J. H., Alings, M., De Caterina, R., Gersh, B. J., Granger, C. B., Halvorsen, S., Hanna, M., Huber, K., Hylek, E. M., Lopes, R. D., Oh, B. H., & Siegbahn, A. (2019). Effect of apixaban compared with warfarin on coagulation markers in atrial fibrillation. *Heart*, 105(3), 235–242. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313351>
- Da Silva, F. C., Arancibia, B. A. V., da Rosa Iop, R., Gutierrez Filho, P. J. B., & da Silva, R. (2013). Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud (ACIMED)*, 24(3), 295–312.
- Escobar, C., Martí-Almor, J., Pérez Cabeza, A., & Martínez-Zapata, M. J. (2019). Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Real-life Patients With Atrial Fibrillation. *A Systematic Review and Meta-analysis. Revista española de cardiología (English ed.)*, 72(4), 305–316. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.03.009>
- Flaker, G., Lopes, R. D., Al-Khatib, S. M., Hermosillo, A. G., Hohnloser, S. H., Tinga, B., Zhu, J., Mohan, P., García, D., Bartunek, J., Vinereanu, D., Husted, S., Harjola, V. P., Rosenqvist, M., Alexander, J. H., & Granger, C. B. (2014). Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology*, 63(11), 1082–1087. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.062>
- Goto, S., Zhu, J., Liu, L., Oh, B. H., Wojdyla, D. M., Aylward, P., Bahit, M. C., Gersh, B. J., Hanna, M., Horowitz, J., Lopes, R. D., Wallentin, L., Xavier, D., & Alexander, J. H. (2014). Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: A subanalysis of the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. *American Heart Journal*, 168(3), 303–309. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.005>
- Guimarães, P. O., Pokorney, S. D., Lopes, R. D., Wojdyla, D. M., Gersh, B. J., Giczevska, A., Carnicelli, A., Lewis, B. S., Hanna, M., Wallentin, L., Vinereanu, D., Alexander, J. H., & Granger, C. B. (2019). Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clinical Cardiology*, 42(5), 568–571. <https://doi.org/10.1002/clc.23178>
- Jaspers Focks, J., Brouwer, M. A., Wojdyla, D. M., Thomas, L., Lopes, R. D., Washam, J. B., Lanus, F., Xavier, D., Husted, S., Wallentin, L., Alexander, J. H., Granger, C. B., & Verheugt, F. W. A. (2016). Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 353, i2868. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2868>
- Lau, D. H., Nattel, S., Kalman, J. M., & Sanders, P. (2017). Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*, 136(6), 583–596. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163>
- Liu, X., Huang, M., Ye, C., Zeng, J., Zeng, C., & Ma, J. (2020). The role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: A PRISMA-compliant article. *Medicine*, 99(27), e21025. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021025>
- Lobraico-Fernandez, J., Baksh, S., & Nemeč, E. (2019). Elderly Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Drugs in R and D*, 19(3), 235–245. <https://doi.org/10.1007/s40268-019-0275-y>
- López-López, J. A., Sterne, J. A. C., Thom, H. H. Z., Higgins, J. P. T., Hingorani, A. D., Okoli, G. N., Davies, P. A., Bodalia, P. N., Bryden, P. A., Welton, N. J., Hollingworth, W., Caldwell, D. M., Savović, J., Dias, S., Salisbury, C., Eaton, D., Stephens-boal, A., & Sofat, R. (2017). Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 359(j5058). <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>
- Margulescu, A. D., & Mont, L. (2017). Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 15(8), 601–618. <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1355237>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista española de cardiología (English ed.)*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010>
- Ramírez-Barrera, J. D., Agudelo-Urbe, J. F., Correa-Velásquez, R., & González-Rivera, E. (2016). Fisiopatología de la fibrilación auricular. *Revista Colombiana de Cardiología*, 23(S5), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.004>
- Shen, N.-N., Wu, Y., Wang, N., Kong, L.-C., Zhang, C., Wang, J.-L., Gu, Z.-C., & Chen, J. (2020). Direct Oral Anticoagulants vs. Vitamin-K Antagonists in the El-

derly With Atrial Fibrillation: A Systematic Review Comparing Benefits and Harms Between Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7(September), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00132>

- Vinereanu, D., Stevens, S. R., Alexander, J. H., Al-Khatib, S. M., Avezum, A., Bahit, M. C., Granger, C. B., Lopes, R. D., Halvorsen, S., Hanna, M., Husted, S., Hylek, E. M., Mrgulescu, A. D., Wallentin, L., & Atar, D. (2015). Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation according to sex during anticoagulation with apixaban or warfarin: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *European Heart Journal*, 36(46), 3268–3275. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv447>
- Vizzardi, E., Curnis, A., Latini, M. G., Salghetti, F., Rocco, E., Lupi, L., Rovetta, R., Quinzani, F., Bonadei, I., Bon-tempi, L., D'Aloia, A., & Dei Cas, L. (2014). Risk factors for atrial fibrillation recurrence: A literature review. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 15(3), 235–253. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328358554b>
- Wijesurendra, R. S., & Casadei, B. (2019). Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*, 1–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>
- Zhang, J., Tang, J., Cui, X., Wang, B., Bu, M., Bai, Y., Wang, K., Guo, J., Shen, D., & Zhang, J. (2019). Indirect comparison of novel Oral anticoagulants among Asians with non-Valvular atrial fibrillation in the real world setting: A network meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1165-5>