



Revisión

Uso de Apixabán en comparación con Rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con fibrilación atrial no valvular. Revisión sistemática y meta-análisis

Use of apixaban compared with rivaroxaban as prophylaxis of cerebrovascular disease in older adults with nonvalvular atrial fibrillation. Systematic review and meta-analysis

Francisco Javier Cid-Hernández¹ y Juana Rosado-Pérez²

¹ Alumno del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

² Profesora titular de tiempo completo de la Carrera de QFB, FES Zaragoza, UNAM

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. Los fármacos más empleados son rivaroxabán y apixabán; sin embargo, la evidencia sobre cuál de los dos es más eficaz y seguro es escasa. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto del apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral en adultos mayores con FANV mediante una revisión sistemática y meta-análisis. **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 las siguientes palabras clave "older adults", "atrial fibrillation", "apixaban", "rivaroxaban", "cerebral vascular disease". Se incluyeron estudios observacionales de cohorte publicados hasta marzo de 2024. **Resultados.** Se identificaron 652 artículos, de los cuales 31 cumplieron los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo y 29 para el análisis cuantitativo. Respecto a la efectividad, el riesgo de presentar evento vascular cerebral de tipo isquémico fue menor en los pacientes tratados con apixabán en comparación con los tratados con rivaroxabán (OR: 0.81; IC95%: 0.76-0.86; p: 0.00001). En cuanto al riesgo de sangrado, éste fue menor con el uso de apixabán en comparación con rivaroxabán (OR: 0.57; IC95%: 0.52-0.63; p: 0.00001). **Conclusiones.** Los resultados sugieren que el apixabán a dosis estándar es más eficaz y seguro que rivaroxabán durante periodos mayores a un año.

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. The most commonly used drugs are rivaroxaban and apixaban; However, the evidence on which of the two is more effective and safe is scarce. **Aim.** To present a synthesis of knowledge on the effect of apixaban compared to rivaroxaban as prophylaxis for cerebral vascular disease in older adults with NVAf through a systematic review and meta-analysis. **Method.** A search for articles was carried out on the scientific information platforms *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Science direct*, *SciELO* and *Lilacs*; from the following keywords "older adults", "atrial fibrillation", "apixaban", "rivaroxaban", "cerebral vascular disease". Observational cohort studies published until February 2024 were included. **Results.** 652 articles were identified, of which 31 met the eligibility criteria for qualitative analysis and 29 for quantitative analysis. Regarding effectiveness, the risk of presenting ischemic stroke was lower in patients treated with apixaban compared to those treated with rivaroxaban (OR: 0.81; 95% CI: 0.76-0.86; p: 0.00001). Regarding the risk of bleeding, this was lower with the use of apixaban compared to rivaroxaban (OR: 0.57; 95% CI: 0.52-0.63; p: 0.00001). **Conclusion.** The results suggest that apixaban at standard doses is more effective and safer than rivaroxaban for periods longer than one year.

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

Correspondencia: Juana Rosado-Pérez
E.mail: juanaropez@yahoo.com.mx
Artículo recibido: 28 de agosto de 2024
Artículo aceptado: 2 de diciembre de 2024

Cid-Hernández FJ y Rosado-Pérez J. Uso de Apixabán en comparación con Rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con fibrilación atrial no valvular. Revisión sistemática y meta-análisis. *CyRS*. 2024; 6(2):45-84 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.4>



INTRODUCCIÓN

La anticoagulación oral contribuye de manera importante al tratamiento de pacientes diagnosticados con fibrilación auricular no valvular (FANV), la finalidad de su uso es prevenir probables eventos tromboembólicos, como la enfermedad cerebrovascular, cuando existe un riesgo embólico moderado y alto. En este sentido, 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, esto es 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; aunado a la nula interacción alimentaria y farmacológica. Entre los anticoagulantes orales de acción directa destacan rivaroxabán y apixabán, cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición selectiva, directa y reversible del factor Xa de la coagulación.¹⁻³

En México no existe un consenso respecto al manejo de 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. Por su parte, la Guía Norteamericana actualizada en 2019 recomienda el manejo con rivaroxabán y apixabán, entre otros; en tanto, la Guía Europea establece la misma selección de medicamentos, considerando que el cálculo de las dosis se realice con base en la edad y función renal para la toma de apixabán y rivaroxabán, además de valorar el riesgo hemorrágico.^{4,5}

Acorde con lo anterior, las guías internacionales 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. En dichas guías las recomendaciones se basan únicamente en el riesgo tromboembólico del puntaje de la CHAD₂DS₂-VASC (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Sex) y el riesgo de sangrado mediante la escala HAS-BLED (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); además de que no cuentan con un criterio específico para la eficacia de anticoagulación en adultos mayores con FANV y sus posibles comorbilidades. Por tal motivo el objetivo del presente trabajo es presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto del 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).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

La RS se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de PRISMA-2009 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Apéndice A). Se realizó una búsqueda de artículos en las plataformas de información científica PubMed, Web of Science, Scopus, Science Direct, SciELO, Lilacs y en la literatura gris (TESIUNAM); a partir del acrónimo de la pregunta PICO (Población, Intervención, Comparador, Outcome), 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 para 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". 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 "Ri-

varoxabán” AND “Evento vascular cerebral”) y (“Adultos mayores” AND “Fibrilación auricular”) AND “Apixabán” AND “Rivaroxabán” AND “Eventos tromboembólicos”) respectivamente. Todos los registros de los estudios localizados en las búsquedas se registraron en una base de datos en Excel para realizar la selección de aquellos potencialmente incluíbles en la revisión.

Selección de estudios

Se revisaron los registros por título y resumen de manera independiente por dos revisores (FC-H y JR-P) seleccionando aquellos que cumplieran con los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

(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 publicados 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.

Criterios de exclusión

(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; (e) estudios que no se pudieran recuperar de texto completo.

Después de la selección por título y resumen se recuperaron los textos completos de los registros incluíbles para verificar el cumplimiento de la totalidad de los criterios.

Extracción de datos

A partir de los artículos de texto completo seleccionados se extrajo la siguiente información: primer apellido del autor principal y año de publicación, población de estudio para la intervención el comparador, frecuencia y porcentaje para dosis estándar y dosis baja, media y desviación estándar del tiempo de seguimiento, media y desviación estándar de la edad de la población, total de eventos de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico (resultado principal) y total de eventos para sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos de sangrado no especificado (resultados secundarios). Para el meta-análisis se extrajo el número de individuos incluidos en cada grupo (intervención, comparador) 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:

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

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:

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

Valoración del riesgo de sesgo

Se valoró el riesgo de sesgo de los artículos incluidos mediante la escala Newcastle-Ottawa, en la cual se consideran los siguientes aspectos: (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.



tes 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.^{6,7}

Análisis estadístico

Para estimar 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 (OR).

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 1).

Para la determinación de descriptivos, media y desviación estándar globales para la edad, tiempo de seguimiento y puntaje CHA₂DS₂-VASc se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)⁹ ver-

sión 28.0.1. El programa *Review Manager* (RevMan)⁸ versión 5.4 se empleó para la realización de los meta-análisis.

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 con la totalidad de los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo y 29 para el análisis cuantitativo (Figura 1). Los 33 artículos descartados y el motivo de exclusión de cada uno se enlistan en el Apéndice B.

Características de los estudios incluidos

El tamaño de la muestra de los treinta y un estudios observacionales de cohorte incluidos en la RS corresponden a un total de 1,010,608 adultos mayores medicados; 485,446 tratados con apixabán y 525,162 con rivaroxabán, los tamaños de muestra de los estudios variaron desde 93 hasta 87,895 y de 97 hasta 100,361 para los grupos de apixabán y rivaroxabán, respectivamente. Las dosis más frecuentes para apixabán fueron de 2.5, 5 y 20 mg; en tanto, las dosis de rivaroxabán fueron de 10, 15 y 20 mg. La edad promedio de los participantes fue 74.4 ± 5.8 años en ambos tratamientos, mientras que el tiempo de seguimiento en días fue 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^{27,34,35} 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 2).

Eficacia

Para la evaluación de la eficacia de los fármacos se consideró la profilaxis de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico (EVC-I), y se realizó el análisis clasificando las dosis como "baja" y "alta". En 28 estudios^{10-27,29-37,39,40} con una población de 455,167 usuarios de apixabán se observó que 134,524 (29.6%) se trataron con dosis baja y 320,643 (70.4%) con dosis estándar; mientras que, para rivaroxabán la población fue de 451,166 usuarios de los cuales 136,938 (30.4%) fueron tratados con dosis baja y 314,228 (69.6%) con dosis estándar. En los 3 estudios restantes no se reportó el

Cuadro 1. 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

porcentaje de usuarios de dosis bajas o estándar.^{28,38,40} El total de eventos EVC-I fue de 10,794 para los usuarios de apixabán y de 12,116 para los usuarios de rivaroxabán, tal como se aprecia en el Cuadro 2.

Perfil de seguridad

Para evaluar la seguridad se consideraron los eventos de sangrado mayor como efecto adverso. En 23 estudios se reportaron 10,235 eventos de sangrado entre los usuarios de apixabán y 19,876 en los usuarios de rivaroxabán.^{10-19,22-24,26-35} En cuanto al tipo de sangrado, 17 estudios reportaron 4,057 eventos de sangrado gastrointestinal para los usuarios apixabán y 10,475 para rivaroxabán.^{10-23,25,26,28} Otro conjunto de 16 estudios reportó 1,715 casos de sangrado intracraneal para usuarios de apixabán y 2,343 para usuarios de rivaroxabán.^{10-20,27} Otros 12 estudios reportaron otros tipos de sangrado, observándose 2,871 casos en el grupo tratado con apixabán y 6,606 en el tratado con rivaroxabán (Cuadro 2).^{10-17,20,21,24,25}

Riesgo de sesgo

De manera general el riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios resultó ser bajo, considerándose de buena calidad, a excepción de dos estudios con calidad regular debido a que las cohortes se tomaron a partir de la comparación con warfarina y no presentaron un desenlace secundario (Cuadro 3).^{37,39}

Análisis cuantitativo (meta-análisis)

Efecto de apixabán y rivaroxabán sobre la EVC-I

Para la evaluación de la efectividad de apixabán en

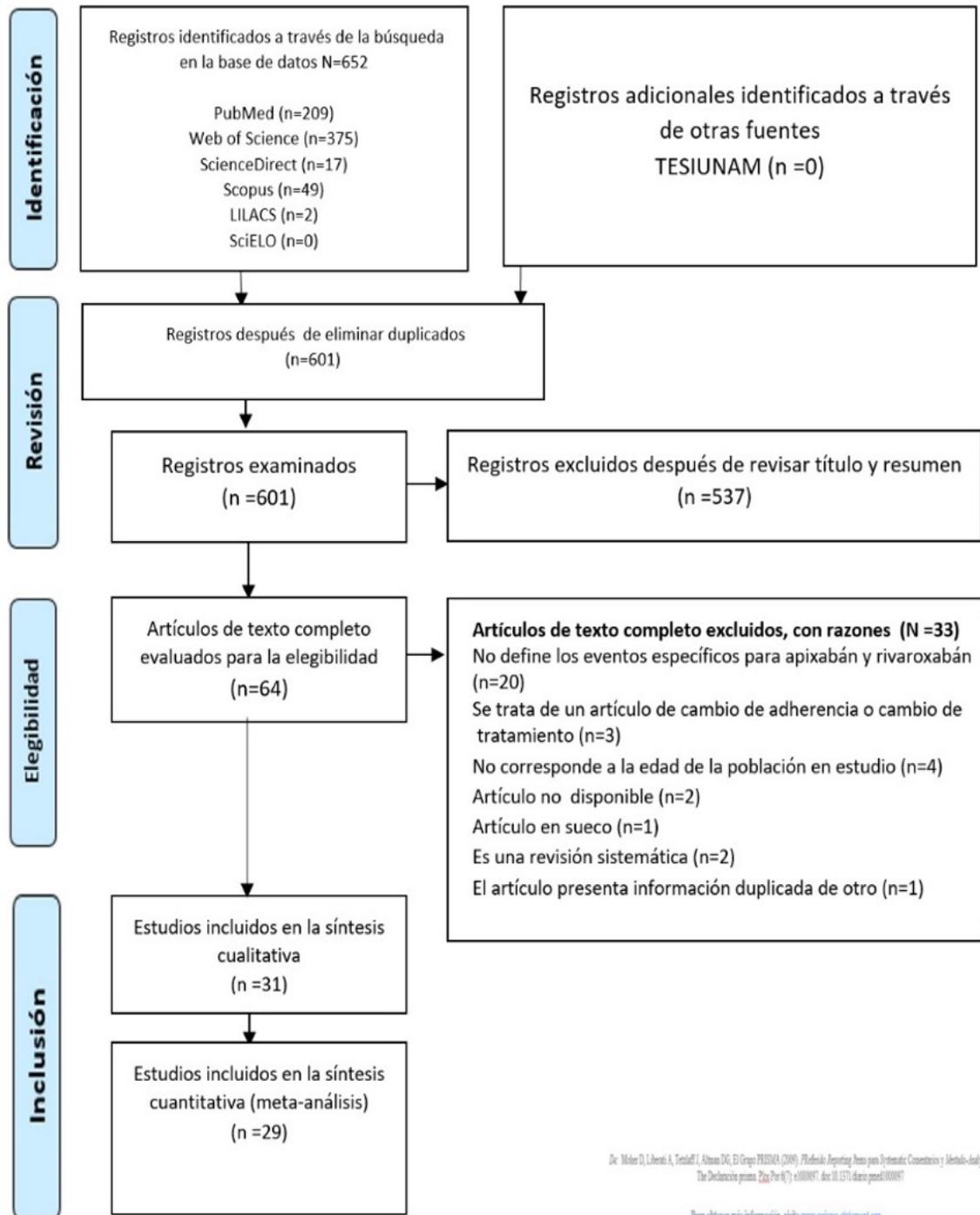
comparación con rivaroxabán se analizaron 29 estudios,^{10-27,29-37,39,40} observándose que el riesgo de presentar EVC-I por parte de los usuarios de apixabán es menor que aquellos medicados con rivaroxabán (OR=0.81; IC_{95%}: 0.76-0.86; p: 0.00001) (Figura 2). Para el análisis diferenciado se realizó la estratificación descrita en el apartado de análisis estadístico (1a, 2a, 1b, 2b, 3a, 3b) encontrando que para el subgrupo 1a no existe diferencia en la incidencia de EVC-I para cada fármaco (OR= 1.14; IC_{95%} 0.93-1.39 p: 0.2),^{20,21,24,26,36} mientras que para el subgrupo 2a 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).^{32,33,40} Se observó un resultado similar para los 1b y 2b reportando un OR=0.78 (IC_{95%} 0.72-0.85 p: 0.00001) 10,12,19,30,32,33,37,40 y OR=0.91 (IC_{95%} 0.72-1.16 p: 0.45)^{27,31,34,39} respectivamente; para el subgrupo 1c se obtuvo un OR=0.72 (IC_{95%} 0.65-0.81 p:0.00001)^{11,13,16-18,22,23,25,29} y para el 2c con OR= 0.79 (IC_{95%} 0.70-0.90 p: 0.0005) ^{14,15,23} (Cuadro 4).

Efecto de apixabán y rivaroxabán sobre la incidencia de sangrado

Para evaluar el efecto de los fármacos sobre la incidencia de sangrado se meta-analizaron 22 artículos que reportaron eventos para sangrado mayor,^{10-19,22-24,26,27,29-35} 16 para sangrado gastrointestinal,^{10-23,25,26} 15 para sangrado intracraneal¹⁰⁻²⁴ y 12 para otros tipos de sangrado^{10-17,20,21,24,25} (Cuadro 5). Para un análisis más detallado, se estratificó la población bajo los mismos parámetros que para el desenlace principal; sin embargo, para el sangrado gastrointestinal, intracraneal y otros tipos, algunos subgrupos fueron omitidos ya que no reunieron el mínimo de datos necesarios para el análisis cuantitativo.



Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2009



Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Amin <i>et al.</i> (2020) ¹⁰	Apixabán	38820	2.5 y 5 mg	10598 (27)	145±133	79±7	753	Mayor	868	
									Gastrointestinal	416
									Intracraneal	121
	Rivaroxabán	38820	10 mg	28222 (72)	182±176	78±7	982	Otros	375	
									Mayor	2506
									Gastrointestinal	1367
			20 mg	24806 (64)				Intracraneal	277	
								Otros	1056	
Deitelzweig <i>et al.</i> (2019) ¹¹	Apixabán	18558	2.5 y 5 mg	9465 (51)	210±187	85±4	184	Mayor	540	
									Gastrointestinal	274
									Intracraneal	82
	Rivaroxabán	18558	10 mg	9093 (49)	252±238	85±4	283	Otros	218	
									Mayor	1512
									Gastrointestinal	857
			20 mg	9093 (49)				Intracraneal	173	
								Otros	612	
Amin <i>et al.</i> (2019) ¹²	Apixabán	87895	2.5 y 5 mg	25490 (29)	230±211	78±7	586	Mayor	1839	
									Gastrointestinal	886
									Intracraneal	245
	Rivaroxabán	100361	10 mg	62405 (71)	276±266	78±7	917	Otros	808	
									Mayor	3978
									Gastrointestinal	2228
			20 mg	58186 (66)				Intracraneal	429	
								Otros	1640	

Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia
Gupta <i>et al.</i> (2019) ¹³	Apixabán	7607	2.5 y 5 mg	2366 (31)	319±289	76±9	82	Mayor	239
			10 mg	5241 (68)				Gastrointestinal	161
								Intracraneal	40
	Rivaroxabán	8226	10 y 15 mg	2048 (25)	339±304	76±9	252	Otros	41
								Mayor	408
								Gastrointestinal	301
			20 mg	6178 (75)				Intracraneal	52
								Otros	63
Chan <i>et al.</i> (2019) ¹⁴	Apixabán	9952	2.5 y 5 mg	6369 (64)	487	75±11	217	Mayor	104
			10 mg	3583 (36)				Gastrointestinal	35
								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 <i>et al.</i> (2019) ¹⁵	Apixabán	956	2.5 y 5 mg	348 (36)	614±222	77±9	31	Mayor	42
			10 mg	608 (64)				Gastrointestinal	21
								Intracraneal	4
	Rivaroxabán	1023	10 y 15 mg	235 (23)	614±222	76±9	31	Otros	17
								Mayor	62
								Gastrointestinal	33
			20 mg	788 (77)				Intracraneal	7
								Otros	22

Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Lip <i>et al.</i> (2018) ¹⁶	Apixabán	62619	2.5 y 5 mg	31310 (50)	200	74	444	Mayor	1167	
									Gastrointestinal	585
									Intracraneal	167
	Rivaroxabán	62619	10 mg	31310 (50)	247	74	622	Otros	485	
									Mayor	2386
									Gastrointestinal	1345
			20 mg	45148 (72)				Intracraneal	250	
								Otros	978	
Lip <i>et al.</i> (2021) ¹⁷	Apixabán	35780	2.5 y 5 mg	17977 (50)	213	84±6	367	Mayor	1029	
									Gastrointestinal	499
									Intracraneal	142
	Rivaroxabán	42228	10 mg	17783 (50)	213	84±6	520	Otros	450	
									Mayor	2142
									Gastrointestinal	1206
			20 mg	20692 (49)				Intracraneal	209	
								Otros	914	
Bang <i>et al.</i> (2020) ¹⁸	Apixabán	10548	2.5 y 5 mg	5274 (50)	149	72	419	Mayor	432	
									Gastrointestinal	188
									Intracraneal	76
	Rivaroxabán	17779	10 mg	5274 (50)	149	72	700	Otros	NR	
									Mayor	927
									Gastrointestinal	432
			20 mg	8889 (50)				Intracraneal	140	
								Otros	NR	



Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia
Yao <i>et al.</i> (2016) ¹⁹	Apixabán	7695	2.5 y 5 mg	1393 (18)	182±219	73±22	102	Mayor	179
								Gastrointestinal	137
								Intracraneal	22
	Rivaroxabán	16175	10 mg	6302 (81)	219±255	72±21	204	Otros	NR
								Mayor	653
								Gastrointestinal	527
		20 mg	6041 (79)				Intracraneal	71	
							Otros	NR	
Hernandez <i>et al.</i> (2017) ²⁰	Apixabán	2358	2.5 y 5 mg		185±140	77±9	4	Mayor	NR
								Gastrointestinal	1
								Intracraneal	0
	Rivaroxabán	5139	10 mg	2358 (100)	255±181	76±9	8	Otros	4
								Mayor	NR
								Gastrointestinal	6
		20 mg	5139 (100)				Intracraneal	1	
							Otros	13	
Fralick <i>et al.</i> (2020) ²¹	Apixabán	39351	2.5 y 5 mg	0	288±298	69±10	198	Mayor	NR
								Gastrointestinal	291
								Intracraneal	113
	Rivaroxabán	39351	10 mg	39351 (100)	291±324	69±11	232	Otros	96
								Mayor	NR
								Gastrointestinal	561
		20 mg	39351 (100)				Intracraneal	124	
							Otros	165	

Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Halvorsen et al. (2021) ²²	Apixabán	55581	2.5 y 5 mg	18342 (33)	337±181	75±22	883	Mayor	1583	
									Gastrointestinal	328
									Intracraneal	645
	Rivaroxabán	30599	10 mg	37239 (67)	337±181	75±22	614	Otros	NR	
									Mayor	1576
									Gastrointestinal	679
			20 mg	21725 (71)				Intracraneal	292	
								Otros	NR	
Martinez et al. (2018) ²³	Apixabán	1392	2.5 y 5 mg	781 (56)	347±161	86±20	24	Mayor	44	
									Gastrointestinal	33
									Intracraneal	5
	Rivaroxabán	2635	10 mg	611 (44)	502±199	85±25	60	Otros	NR	
									Mayor	107
									Gastrointestinal	92
			20 mg	606 (44)				Intracraneal	6	
								Otros	NR	
Larsen et al. (2016) ²⁴	Apixabán	6349	2.5 y 5 mg	0	328	71±21	225	Mayor	109	
									Gastrointestinal	NR
									Intracraneal	18
	Rivaroxabán	7192	10 mg	6349 (100)	693	72±21	201	Otros	143	
									Mayor	200
									Gastrointestinal	NR
			20 mg	7192 (100)				Intracraneal	23	
								Otros	252	

Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia
Yang <i>et al.</i> (2020) ²⁵	Apixabán	1864	2.5 y 5 mg	675 (36)	178±139	77±8	106	Mayor	NR
								Gastrointestinal	64
								Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	4035	10 mg	1189 (63)	256±178	76±8	281	Otros	219
								Mayor	NR
								Gastrointestinal	314
		20 mg	2405 (60)				Intracraneal	NR	
							Otros	814	
Mueller <i>et al.</i> (2019) ²⁶	Apixabán	6200	2.5 y 5 mg	0	201±99	74±11	160	Mayor	104
								Gastrointestinal	69
								Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	7265	10 mg	6200 (100)	271±142	75±11	152	Otros	NR
								Mayor	241
								Gastrointestinal	138
		20 mg	7265 (100)				Intracraneal	NR	
								NR	
Noseworthy <i>et al.</i> (2016) ²⁷	Apixabán	6565	2.5 y 5 mg	1201 (18)	789	73±20	79	Mayor	132
								Gastrointestinal	NR
								Intracraneal	16
	Rivaroxabán	6565	10 mg	5364 (81)	789	73±22	67	Otros	NR
								Mayor	299
								Gastrointestinal	NR
		20 mg	4681 (71)				Intracraneal	28	
								NR	

Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Briasoulis <i>et al.</i> (2021) ²⁸	Apixabán	62619	2.5 y 5 mg	31310 (50)	200	74	444	Mayor	1167	
									Gastrointestinal	585
									Intracraneal	167
	Rivaroxabán	62619	10 mg	31310 (50)	247	74	622	Otros	485	
									Mayor	2386
									Gastrointestinal	1345
			20 mg	45148 (72)			Intracraneal	250		
								978		
Lip <i>et al.</i> (2021) ¹⁷	Apixabán	35780	2.5 y 5 mg	17977 (50)	213	84±6	367	Mayor	1029	
									Gastrointestinal	499
									Intracraneal	142
	Rivaroxabán	42228	10 mg	17783 (50)	213	84±6	520	Otros	450	
									Mayor	2142
									Gastrointestinal	1206
			20 mg	20692 (49)			Intracraneal	209		
								914		
Bang <i>et al.</i> (2020) ¹⁸	Apixabán	6052	2.5 y 5 mg		464	67	32	Mayor	99	
									Gastrointestinal	68
									Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	4309	10 mg		547	67	26	Otros	NR	
									Mayor	91
									Gastrointestinal	59
			20 mg				Intracraneal	NR		
								NR		

Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia
Alcusky <i>et al.</i> (2020) ²⁹	Apixabán	4309	10 y 15 mg	DNE	547	67	26	Mayor	91
								Gastrointestinal	59
								Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	2881	20 mg	1449 (50)	161±93	84±23	30	Otros	NR
								Mayor	78
								Gastrointestinal	NR
			10 mg	1432 (49)				Intracraneal	NR
									NR
Deitelzweig <i>et al.</i> (2017) ³⁰	Apixabán	6810	2.5 y 5 mg	1362 (20)	216	77±8	163	Mayor	1117
								Gastrointestinal	NR
								Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	6810	10 mg	2043 (30)	214	77±8	225	Otros	NR
								Mayor	1103
								Gastrointestinal	NR
			20 mg	4767 (70)				Intracraneal	NR
									NR
Rutherford <i>et al.</i> (2020) ³¹	Apixabán	8514	2.5 y 5 mg	1984 (23)	380	73±12	316	Mayor	189
								Gastrointestinal	NR
								Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	8115	10 mg	2077 (24)	551	73±11	388	Otros	NR
								Mayor	313
								Gastrointestinal	NR
			20 mg	6437 (76)				Intracraneal	NR
									NR

Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia
Rutherford et al. (2022) ³²	Apixabán	7631	2.5 y 5 mg	0	386	67	293	Mayor	215
			10 mg	7631 (100)				Gastrointestinal	NR
								Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	3630	10 y 15 mg	0	578	67	204	Otros	NR
			20 mg	3630 (100)				Mayor	166
								Gastrointestinal	NR
Villines et al. (2019) ³³	Apixabán	4802	2.5 y 5 mg	0	488±382	70±10	17	Mayor	58
			10 mg	4802 (100)				Gastrointestinal	NR
								Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	12763	10 y 15 mg	0	625±512	71±10	100	Otros	NR
			20 mg	12763 (100)				Mayor	323
								Gastrointestinal	NR
Bonde et al. (2020) ³⁴	Apixabán	1574	2.5 y 5 mg	205 (13)	730	69±20	77	Mayor	68
			10 mg					Gastrointestinal	NR
								1369 (87)	NR
	Rivaroxabán	1574	10 y 15 mg	205 (13)	730	70±20	51	Otros	NR
			20 mg					Mayor	63
								Gastrointestinal	NR
							1369 (87)	NR	
								NR	

Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Jurin <i>et al.</i> (2020) ³⁵	Apixabán	3676	2.5 y 5 mg	0	212	72±9	121	Mayor	NR	
									Gastrointestinal	NR
									Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	3676	10 mg	3676 (100)	201	72±10	94	Otros	NR	
									Mayor	NR
									Gastrointestinal	NR
			20 mg	3676 (100)				Intracraneal	NR	
								Otros	NR	
Andersson <i>et al.</i> (2018) ³⁶	Apixabán	325	2.5 y 5 mg	16 (5)	314±111	75±9	5	Mayor	NR	
									Gastrointestinal	NR
									Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	548	10 mg	309 (95)	314±111	75±9	5	Otros	NR	
									Mayor	NR
									Gastrointestinal	NR
			20 mg	427 (78)				Intracraneal	NR	
								Otros	NR	
Kohsaka <i>et al.</i> (2020) ³⁸	Apixabán	22757	2.5 y 5 mg	DNE	396±412	76±11	4757	Mayor	NR	
									Gastrointestinal	NR
									Intracraneal	NR
	Rivaroxabán	17481	10 mg		415±471	76±7	3696	Otros	NR	
									Mayor	NR
									Gastrointestinal	NR
			20 mg					Intracraneal	NR	
								Otros	NR	

Cuadro 2. 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	Edad en años	Eventos	Tipo de sangrado	Frecuencia	
Lutsey <i>et al.</i> (2019) ³⁹	Apixabán	16234	2.5 y 5 mg	3003 (18)	484±404	70±12	98	Mayor	NR	
									Gastrointestinal	NR
	Rivaroxabán	16234	10 mg	13231 (81)	484±404	69±11	175	Intracraneal	NR	
									Otros	NR
									Mayor	NR
		10 y 15 mg	4318 (27)				Gastrointestinal	NR		
		20 mg	11916 (73)				Intracraneal	NR		
							Otros	NR		
Lip <i>et al.</i> (2017) ⁴⁰	Apixabán	1470	2.5 y 5 mg		401±255	67±19	14	Mayor	NR	
									Gastrointestinal	NR
	Rivaroxabán	1604	10 mg	1470(100)	949±584	67±19	16	Intracraneal	NR	
									Otros	NR
									Mayor	NR
		10 y 15 mg					Gastrointestinal	NR		
		20 mg	1604(100)				Intracraneal	NR		
							Otros	NR		

Los datos se reportan como media ± desviación estándar; frecuencia (%)
 DE: Desviación estándar; NR: No reportado; DNE: Diferencia no especificada

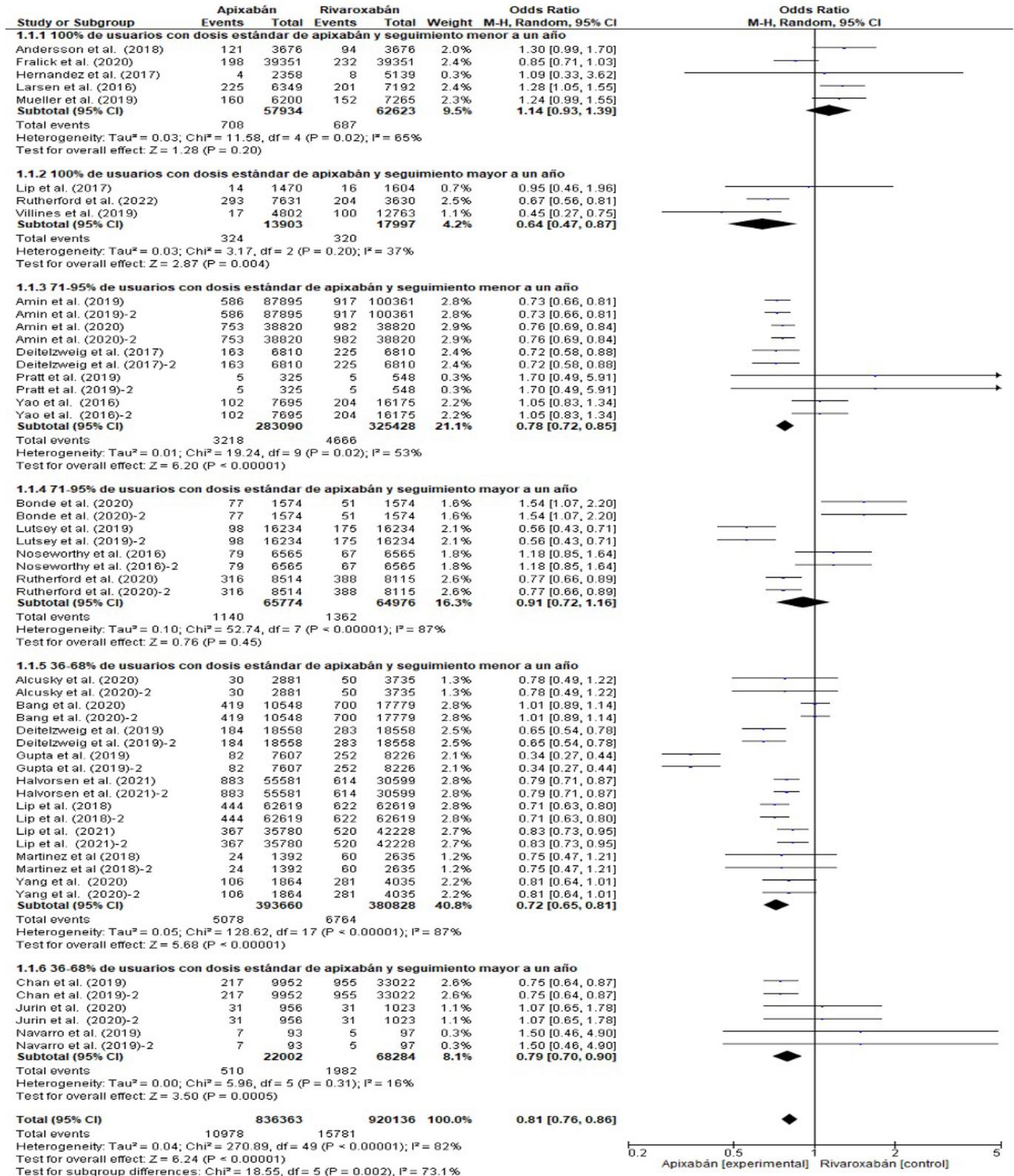


Cuadro 3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos, de acuerdo con la escala de Newcastle-Ottawa

Autor (año)	Selección				Compatibilidad		Resultado			Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Alcusky <i>et al.</i> (2020) ²⁹	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Amin <i>et al.</i> (2019) ¹²	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Amin <i>et al.</i> (2020) ¹⁰	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Andersson <i>et al.</i> (2018) ³⁶	1	1	1	1	1		1	1	1	8
Bang <i>et al.</i> (2020) ¹⁸	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Bonde <i>et al.</i> (2020) ³⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Briasoulis <i>et al.</i> (2021) ²⁸	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Chan <i>et al.</i> (2019) ¹⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Deitelzweig <i>et al.</i> (2017) ³⁰	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Deitelzweig <i>et al.</i> (2019) ¹¹	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Fralick <i>et al.</i> (2020) ²¹	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Gupta <i>et al.</i> (2019) ¹³	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Halvorsen <i>et al.</i> (2021) ²²	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Hernandez <i>et al.</i> (2017) ²⁰	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Jurin <i>et al.</i> (2020) ²⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Kohsaka <i>et al.</i> (2019) ³⁸	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Larsen <i>et al.</i> (2016) ²⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Lip <i>et al.</i> (2017) ⁴⁰	1		1	1	1		1	1	1	7
Lip <i>et al.</i> (2018) ¹⁶	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Lip <i>et al.</i> (2021) ¹⁷	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Lutsey <i>et al.</i> (2019) ³⁹	1	1	1	1	1		1	1	1	8
Martinez <i>et al.</i> (2018) ²³	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Mueller <i>et al.</i> (2019) ²⁶	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Navarro <i>et al.</i> (2019) ¹⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Noseworthy <i>et al.</i> (2016) ²⁷	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Pratt <i>et al.</i> (2019) ³⁷	1		1	1	1		1	1	1	7
Rutherford <i>et al.</i> (2020) ³¹	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Rutherford <i>et al.</i> (2022) ³²	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Villines <i>et al.</i> (2019) ³³	1		1	1	1	1	1	1	1	8
Yang <i>et al.</i> (2020) ²⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Yao <i>et al.</i> (2016) ¹⁹	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.

Figura 2. Efecto de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.



Cuadro 4. 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.

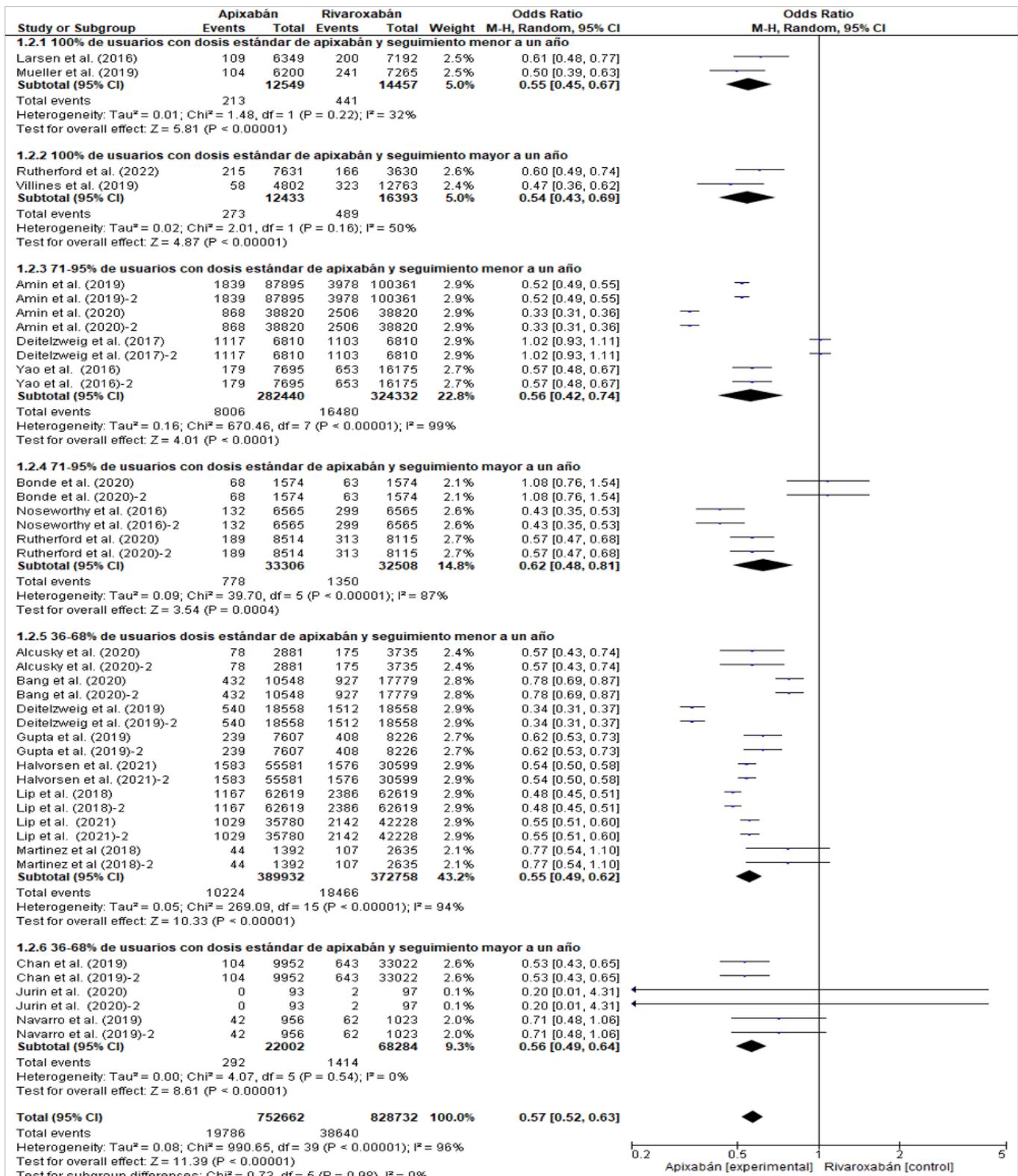
Sangrado mayor

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 3). 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^{24,26} y 2a^{32,33} respectivamente. Para los subgrupos 1b y 2b se obtuvieron OR=0.56 (IC_{95%}: 0.42-0.74; p: 0.00001)^{10,12,19,30} y OR= 0.62 (IC_{95%}: 0.48-0.81; p: 0.0004),^{27,31,34} y para los grupos 1c y 2c OR=0.55 (IC_{95%}: 0.49-0.62; p: 0.00001)^{11,13,16-18,22,23,25,29} y OR: 0.56 (IC_{95%}: 0.49-0.64; p: 0.00001)^{14,15,35} (Cuadro 5).

Sangrado gastrointestinal

El análisis integral denota 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 4). En el análisis por subgrupos se observa el mismo resultado que en el análisis global, obteniendo en el subgrupo 1a (OR=0.53; IC_{95%}: 0.43-0.60; p: 0.00001),^{20,21,26} 1b (OR=0.41; IC_{95%}: 0.34-0.50; p: 0.00001),^{21,23,30} 1c (OR=0.45; IC_{95%}: 0.39-0.53; p: 0.00001)^{11,13,16-18,22,23,25} y 2c (OR=0.56; IC_{95%}: 0.49-0.64; p: 0.00001)^{25,26} (Cuadro 5).

Figura 3. Riesgo de sangrado mayor en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV



Cuadro 5. 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%}	P	I ²	p(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

Sangrado gastrointestinal							
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)	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

Cuadro 5. Análisis de subgrupos para la evaluación de la seguridad de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis para enfermedad vascular cerebral

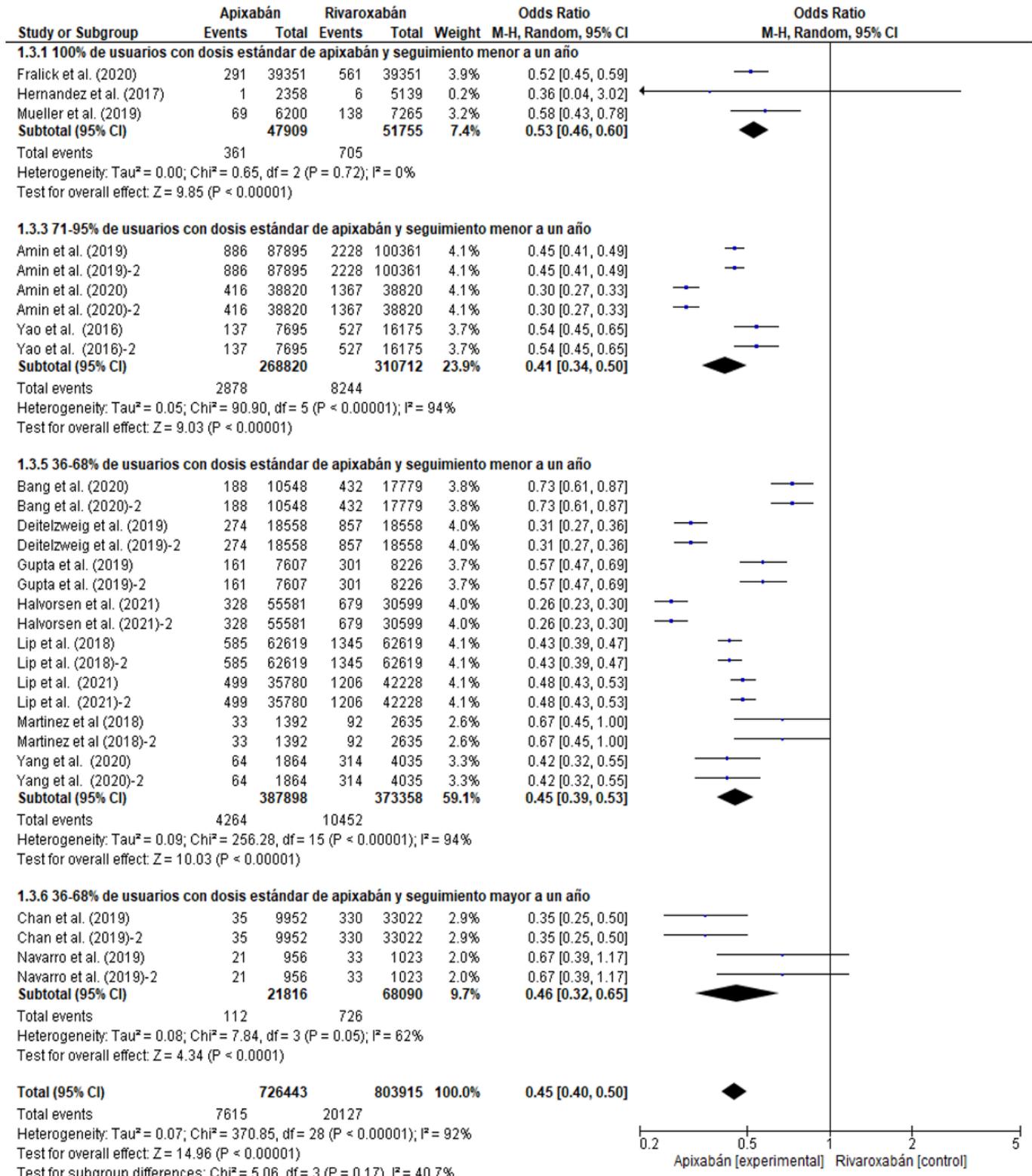
Sangrado intracraneal							
Subgrupo	Estudios	Efecto	OR	IC _{95%}	P	I ²	p(I ²)
100% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1a)	3	7.3%	0.91	0.72-1.15	0.41	0%	0.99
71-95% de usuarios con dosis de 10 mg/día de apixabán (< 1 año) (1b)	3	25.8%	0.56	0.46-0.67	0.00001	73%	0.003
36-68% de 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

Sangrado inespecífico							
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)	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.



Figura 4. Riesgo de sangrado gastrointestinal en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.



Sangrado intracraneal

Con respecto al sangrado intracraneal, 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 5). El análisis de subgrupos coincide con el resultado global reportando para el 1a (OR=0.91; IC_{95%}: 0.72-1.15; p: 0.41),^{20,21,24} 1b (OR=0.56; IC_{95%}: 0.46-0.67; p:0.00001),^{10,12,19} 1c (OR=0.81; IC_{95%}: 0.67-0.98; p:0.03)^{11,13,16-18,22, 23} y 2c (OR= 0.69; IC_{95%}: 0.57-0.85; p: 0.0003)^{14,15} (Cuadro 5).

Sangrado inespecífico

En el análisis para tipos de sangrado no especificados se observó 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 6). En el análisis de subgrupos se encontró un resultado similar reportando para el 1a (OR=0.61; IC_{95%}: 0.52-0.72; p: 0.00001),^{20,21,24} 1b (OR=0.44; IC_{95%}: 0.34-0.57; p: 0.00001),^{10,12} 1c (OR=0.50; IC_{95%}: 0.44-0.57; p: 0.00001)^{11,13,16,17,25} y 2c (OR=0.69; IC_{95%}: 0.51-0.94; p: 0.02)^{14,15} (Cuadro 5).

DISCUSIÓN

La presente RS-MA comparó 2 de los tratamientos establecidos en las Guías de Práctica Clínica Internacionales para la profilaxis de enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico en adultos mayores con FANV, ya que en nuestro país no existe un tratamiento concreto y eficaz. 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 concentración máxima más rápidamente en comparación con rivaroxabán. Por otra parte, el aumento en la biodisponibilidad en los adultos mayores tratados con rivaroxabán por efecto de la edad e incluso 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 tratamiento.⁴¹⁻⁴⁸

Respecto a la seguridad de los fármacos, de acuerdo con lo observado en algunos estudios, las complicaciones hemorrágicas ocasionadas por el tratamiento por anticoagulantes orales de acción directa, estas fueron más frecuente en los pacientes con niveles de concentración máxima, 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 óptima.⁴⁵⁻⁴⁷ 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 cuando es relativamente baja en FXa y trombina, estimulando un efecto citoprotector; mientras que la activación constante de la triada de Virchow, puede producir daño secundario a desensibilización o retroalimentación negativa de los PAR. Además, 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, lo que ocasiona la disminución de la protección del endotelio debido al uso de anticoagulantes como apixabán y rivaroxabán, y con ello 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 tracto gastrointestinal y otras lesiones secundarias a traumatismos en el caso del sangrado mayor y el no especificado.⁴⁹⁻⁵² En este sentido, se observó un menor riesgo de experimentar sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos de sangrado no especificado en individuos tratados con apixabán. Además, mediante el análisis de subgrupos se encontraron resultados similares a los presentados por una RS donde no se encontró diferencia significativa en el desenlace entre el tratamiento con apixabán o rivaroxabán; aunque en dicha revisión el seguimiento fue por un periodo corto (menor a un año),⁵³ coincidiendo con nuestra RS-MA en los resultados reportados en los subgrupos 1a, 1b y 1c. Al evaluar tiempos de seguimiento superiores en subgrupos 2a, 2b, y 2c, 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

Figura 5. Riesgo de sangrado intracranial en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.

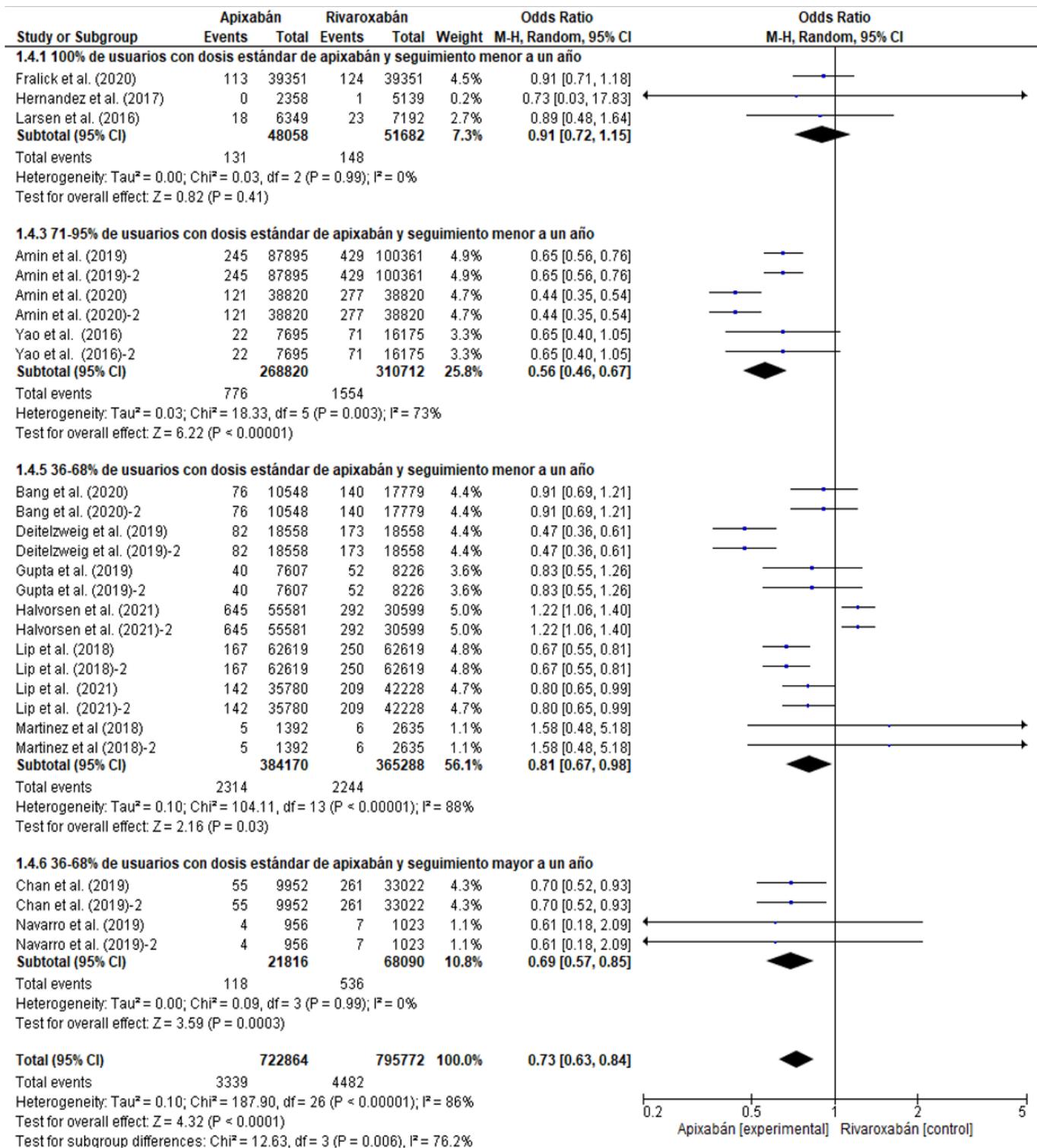
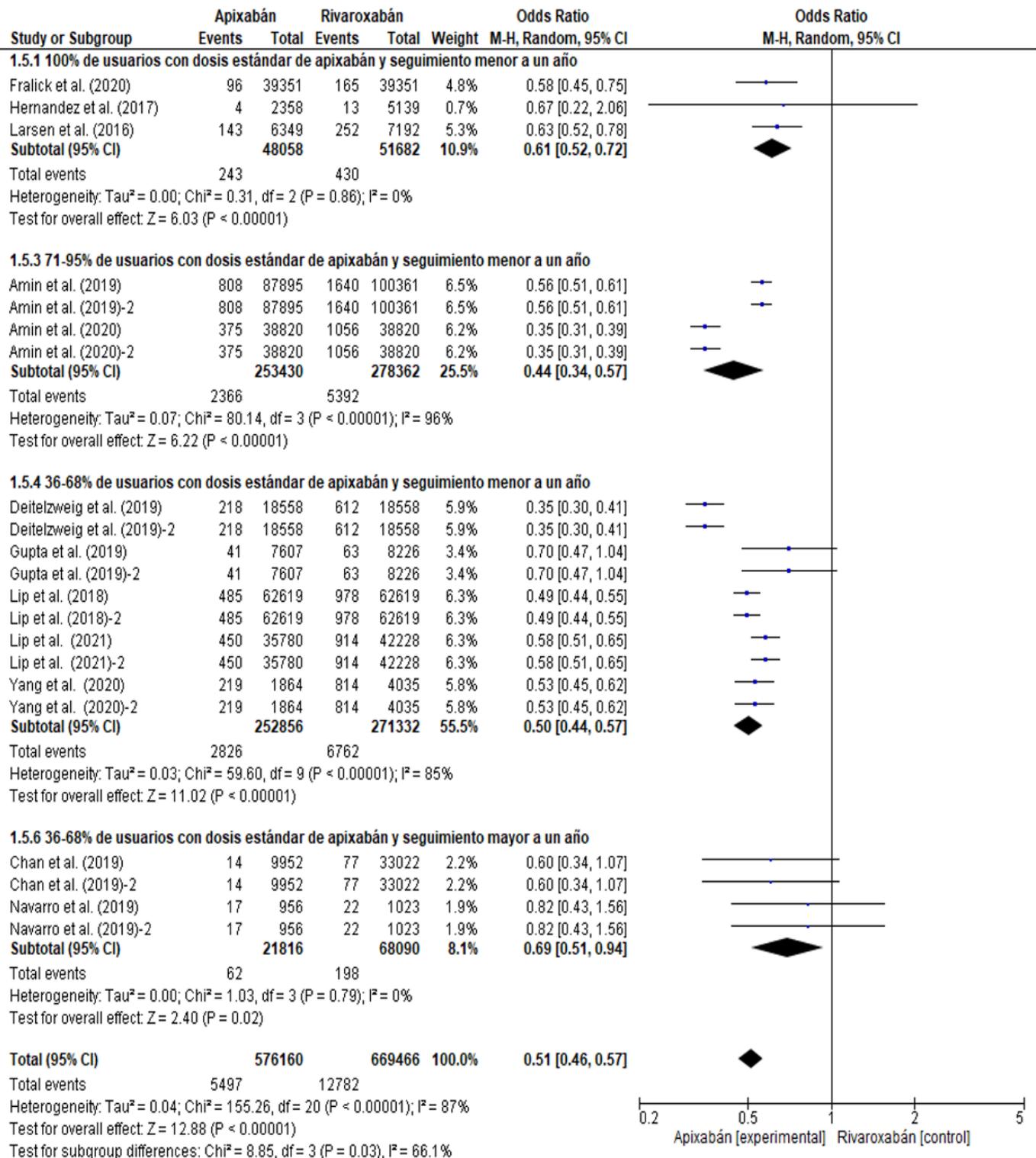


Figura 6. Riesgo de sangrado inespecífico en usuarios de apixabán en comparación con rivaroxabán como profilaxis de enfermedad cerebrovascular en adultos mayores con FANV.





te debido a enfermedad renal crónica como establece la guía de tratamiento europea,³ 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.

Por otro lado, la coexistencia de enfermedades crónicas no transmisibles como hipertensión arterial, diabetes mellitus, y enfermedad vascular periférica 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,^{54,55} 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 EVC-I.⁵⁶⁻⁵⁸

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 se requiere de un mayor número de estudios para cada subgrupo con el fin de obtener evidencia estadísticamente significativa.

Otra limitación es que la RS-MA no fue posible una comparación respecto a sexo debido a que la información presentada en los artículos no especifica diferencias relativas a esta variable. Esta limitación genera un área de oportunidad para futuras investigaciones, ya que de acuerdo con el instrumento CHA₂DS₂-VASc el sexo femenino tiene un mayor riesgo de sangrado en comparación con el masculino

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, además de ser más accesible, generando la posibilidad de un mayor apego por parte del paciente.

Implicaciones en la investigación

Se requiere 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 prescripción.

CONCLUSIONES

Los resultados de la presente RS-MA sugieren el tratamiento con apixabán a dosis estándar es más eficaz para prevenir EVC-I en adultos mayores con FANV en comparación con rivaroxabán durante periodos mayores a un año. Asimismo, el tratamiento con apixabán es más seguro que el tratamiento con rivaroxabán, pues el riesgo de sangrado mayor, gastrointestinal, intracraneal y otros tipos no especificados es menor en comparación con rivaroxabán en adultos mayores con FANV.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, Proyecto PAPIME PE210523 y a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RA-ARS) de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, por la asesoría metodológica.

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 Atrial 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. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(3):349-357. doi: 10.24875/ACM.21000120
6. 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.
7. 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>
8. ReviewManager (RevMan). [Programa de computadora] versión 5.4. The Cochrane Collaboration. 2020. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>
9. 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>
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Maserria 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

21. 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.

22. 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/ehjqcc/qcab048.

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

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. Jurin I, Lucijanić M, Šakić Z, Hulak-Karлак 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.
36. 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.
37. 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.
38. Kohsaka S, Katada J, Saito K, Jenkins A, Li B, Mardikian 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Škorňová I, Samoš M, Bolek T, Kamenišťáková A, Stančíaková 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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 atrial 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.
54. Lin YK, Chen YA, Lee TI, Chen YC, Chen SA, Chen YJ. Aging Modulates the Substrate and Triggers Remodeling in Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2018; 82(5):1237-1244. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0242.
55. Deb B, Ganesan P, Feng R, Narayan SM. Identifying Atrial Fibrillation Mechanisms for Personalized Medicine. *J Clin Med.* 2021;10(23):5679. doi: 10.3390/jcm10235679.
56. 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.
57. Scioli MG, Storti G, D'Amico F, Rodríguez Guzmán R, Centofanti F, et al. Oxidative Stress and New Pathogenic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *J Clin Med.* 2020; 9(6):1995. doi: 10.3390/jcm9061995.
58. Arnson Y, Senderey AB, Hoshen M, Reges O, Balicer R, Alnsasra H, et al. Identifying patients with atrial 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.13.

Apéndice A: 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 metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen es- tructurado	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.	6
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).	7
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 ad- misibilidad	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.	7
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.	8
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.	7-8



Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
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 metaanálisis).	7-8
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.	7-8
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.	7-8
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	7-8
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 metaanálisis.	7-8
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	7-8
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	No
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	9

Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
RESULTADOS			
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	9-10
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	10
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	11-12
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	11-12
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	11
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	No
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	12-14
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	14
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	14
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	15



Apéndice B. Artículos de texto completo excluidos y motivos de exclusión

Referencia completa	Motivo de exclusión
<p>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.</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p>
<p>2. Collings SL, Vannier-Moreau V, Johnson ME, Stynes G, Lefèvre C, Maguire A, <i>et al.</i> 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.</p>	<p>Se trata de un estudio de adherencia al tratamiento</p>
<p>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.</p>	<p>No se encuentra dirección de correo para contactar al autor y el artículo no está disponible</p>
<p>4. Durand M, Schnitzer ME, Pang M, Carney G, Eltonsy S, Filion KB, <i>et al.</i> 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.</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p>
<p>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.</p>	<p>Se trata de un estudio descriptivo acerca del uso de antocoagulantes no dependientes de vitamina K</p>
<p>6. Forslund T, Komen JJ, Andersen M, Wettermark B, von Euler M, Mantel-Teeuwisse AK, <i>et al.</i> 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.</p>	<p>Reporta el efecto de los DOAC en diferentes periodos de tiempo pero no diferencia apixabán de rivaroxabán</p>
<p>7. Hess PL, Gosch KL, Jani SM, Varosy PD, Bradley SM, Maddox TM, <i>et al.</i> 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.</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p>

Apéndice B. Artículos de texto completo excluidos y motivos de exclusión

Referencia completa	Motivo de exclusión
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]. <i>Lakartidningen</i> . 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. <i>Thromb Haemost</i> . 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. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 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. <i>Ann Pharmacother</i> . 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. <i>PLoS One</i> . 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. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 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. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther</i> . 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. <i>BMJ</i> . 2012; 345:e7097. doi: 10.1136/bmj.e7097.	Compara DOAC contra warfarina pero no realiza comparaciones entre fármacos no dependientes de la vitamina K



Apéndice B. Artículos de texto completo excluidos y motivos de exclusión

Referencia completa	Motivo de exclusión
<p>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.</p>	<p>Describe tratamiento posterior a la ablación pero no los compara entre si</p>
<p>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.</p>	<p>No compara efectividad de los fármacos ante la enfermedad vascular cerebral</p>
<p>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.</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p>
<p>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.</p>	<p>No compara efectividad de los fármacos ante la enfermedad vascular cerebral</p>
<p>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.</p>	<p>Es una revisión sistemática</p>
<p>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.</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p>
<p>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.</p>	<p>No corresponde a la edad de la población en estudio</p>
<p>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.</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán</p>

Apéndice B. Artículos de texto completo excluidos y motivos de exclusión

Referencia completa	Motivo de exclusión
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 Auricular Fibrillation. <i>Thromb Haemost.</i> 2018; 118(3):526-538. doi: 10.1160/TH17-10-0733.	Se trata de un artículo de cambio de tratamiento
25. Hoie, EB; O'Brien, KK; Neighbors, K; Castillo, SL; Begley, KJ. Direct Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Non-valvular Auricular Fibrillation. 2017. Retirado de la plataforma de búsqueda	El artículo no se encuentra en ninguna revista ni cuenta con DOI
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.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán
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.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán
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.	Define los eventos totales de apixabán, sin embargo, no define los eventos específicos para rivaroxabán
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.	No corresponde a la edad de la población en estudio
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.	Define los eventos totales de DOAC, sin embargo, no define los eventos específicos para apixabán y rivaroxabán



Apéndice B. Artículos de texto completo excluidos y motivos de exclusión

Referencia completa	Motivo de exclusión
<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, <i>et al.</i> Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin 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. <i>JAMA Neurol.</i> 2019; 76(10):1192-1202. doi: 10.1001/jama-neurol.2019.2099.</p>	<p>Define los eventos totales de DOAC, sin 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, <i>et al.</i> Effectiveness and safety of oral anticoagulants in non-valvular auricular fibrillation patients with prior bleeding events: a retrospective analysis of administrative claims databases. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 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>