

Warfarina y anticoagulantes orales directos. Revisión sistemática y metanálisis sobre estudios de no inferioridad en fibrilación auricular y trombosis venosa profunda.

Gilberto Vizcaíno^{1,2}, Jesús Weir Medina³, Jesús Quintero¹ y Jennifer Vizcaíno-Carruyo⁴

¹ Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

² Instituto de Investigación. Universidad Técnica Manabí, Portoviejo. Ecuador.

³ Instituto Hematológico de Occidente, Maracaibo, Venezuela.

⁴ Editorial Médica Colombiana, Medellín, Colombia.

Palabras clave: warfarina; anticoagulantes anti-vitamina K; anticoagulantes orales directos; fibrilación auricular; trombosis venosa profunda; estudios de no inferioridad.

Resumen. Los anticoagulantes orales directos (ACODs), se han convertido en una alternativa de anticoagulación en fibrilación auricular (FA) y en trombosis venosa profunda (TVP). Los estudios de no inferioridad entre los ACODs y la warfarina, están diseñados para demostrar que los primeros mantienen al menos la misma eficacia y mejor seguridad que la warfarina. Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorios controlados en FA (4 estudios) y TVP (6 estudios). El evento primario fue el ictus isquémico y embolismo sistémico en FA y la trombosis venosa recurrente para TVP, y la hemorragia mayor para seguridad en ambas patologías. En FA, el análisis mostró equivalencia entre los ACODs y la warfarina, el resultado combinado evidenció una reducción significativa del riesgo de 24% [RR (IC95%)=0,76 (0,69-0,84), $p<0,0001$]. En el análisis de seguridad, en todos los estudios no hubo diferencias con warfarina y el resultado combinado mostró una reducción no significativa del riesgo del 14% [RR (IC95%)=0,86 (0,76-1,01), $p=0,058$]. Para TVP recurrente, todos los estudios mostraron criterios de no inferioridad respecto a la warfarina pero sin uniformidad; el resultado combinado no obtuvo significación estadística [RR (IC95%)=0,93 (0,79-1,08), $p=0,372$]. El análisis de seguridad indicó que los ACODs fueron superiores a la warfarina, con una reducción significativa del riesgo de hemorragia (42%) [RR (IC95%)=0,58 (0,42-0,79), $p<0,0001$]. En conclusión, estos resultados señalan que los ACODs son una buena alternativa para el uso terapéutico en FA y TVP, con una eficacia similar a la warfarina pero una ligera ventaja en la reducción del riesgo hemorrágico.

Warfarin and direct oral anticoagulants: a systematic review on non-inferiority studies in atrial fibrillation and deep venous thrombosis.

Invest Clin 2020; 61 (1): 73-90

Key words: warfarin; anti-vitamin K anticoagulants; new oral anticoagulants; atrial fibrillation; deep vein thrombosis; non-inferiority studies.

Abstract. New oral anticoagulants (NOACs) have become an alternative for patients receiving long-term anticoagulation in atrial fibrillation (AF) and deep vein thrombosis (DVT). Studies of non-inferiority between NOACs and warfarin are designed to demonstrate that the former maintain at least the same efficacy and better safety in hemorrhagic events than warfarin. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials was conducted in atrial fibrillation (AF) and deep vein thrombosis (DVT). The primary event was stroke (ischemic stroke and systemic embolism) for AF, recurrent venous thrombosis for DVT and the safety event was major bleeding for both pathologies. In AF, the analysis showed equivalence and significant reduction of NOACs compared to warfarin, with a 24% reduction in the relative risk [RR (IC95%)=0.76 (0.69-0.84), $p<0.001$]. In the safety analysis, all studies did not reveal differences with warfarin and the overall result showed a non-significant risk reduction of 14% [RR (IC95%)=0.86 (0.76-1.01), $p=0.058$]. For DVT, all studies showed non-inferiority criteria in comparison with warfarin [RR (IC95%) = 0.93 (0.79-1.08), $p=0,372$]. The safety analysis indicated superiority of NOACs over warfarin in all studies. The combined result revealed that there was a significant reduction of the risk of bleeding (42%) in favor of NOACs compared to warfarin [RR (IC95%) = 0.58 (0.42-0.79), $p<0.0001$]. In conclusion, these results showed that NOACs are a good alternative for therapeutic use in AF and DVT, with similar efficacy on warfarin but with a slight advantage in the reduction of hemorrhagic risk.

Recibido: 01-10-2019 Aceptado: 23-01-2020

INTRODUCCIÓN

La warfarina es el principal anticoagulante oral tipo anti-vitamina K (AVK), cuyo uso se ha extendido por más de 60 años para la prevención primaria y secundaria de enfermedades tromboembólicas, especialmente en patologías de tipo cardiovascular (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía isquémica, etc.), en TVP, en embolismo pulmonar y en la trom-

bosis asociada al cáncer. Desde el año 1948, entró en escena la aplicación terapéutica de la warfarina como anticoagulante oral pero su uso generalizado ocurrió hacia el año 1954 (1,2). Esta era fue dominada por los AVK, la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular, como agentes anticoagulantes en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas. A principios del siglo XXI, comenzó la administración terapéutica de los nuevos anticoagulantes orales

directos, caracterizados en dos grupos por su mecanismo de acción: antitrombóticos (dabigatran) y anti factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Las acepciones de “gátranes” y “xabanes” para identificar estos dos grupos fueron acuñadas por Pérez-Requejo y col. (3), en su excelente revisión sobre los ACODs (anticoagulantes orales directos). El empleo de los ACODs trajo una ventaja sobre la warfarina y es el no necesitar control del laboratorio clínico sobre su efecto anticoagulante, lo que si es necesario con el uso de la warfarina que necesita controlar su efecto a través del cálculo del INR (Razón Internacional Normalizada) para establecer un rango terapéutico entre 2 y 3, rango que señala generalmente una anticoagulación apropiada para la mayoría de los casos, aunque estudios realizados han señalado que un INR más bajo puede ser efectivo en la prevención de eventos trombóticos (4-6). Las otras diferencias entre AVK y ACODs estriban en que los primeros poseen una variable interacción con drogas y alimentos (7) (Tabla I) y necesitan un tiempo entre 24 y 48 horas, para lograr el rango terapéutico; por otra parte, cuando se necesita interrumpir el tratamiento, su efecto anticoagulante

puede perdurar por horas. Adicionalmente, es necesario establecer el tiempo en rango terapéutico o TRT (TTR:Time in Therapeutic Range) (8) para mantener su efectividad y seguridad, es decir el control terapéutico de los AVK especialmente al inicio es un poco complicado y debe ser individualizado, al respecto se ha reportado que el mantenimiento óptimo del TRT influye más en la seguridad que en la efectividad del tratamiento (9).

Las ventajas de los ACODs sobre los AVK, estarían en que su acción anticoagulante es puntual (contra la trombina o el FXa) y rápida para lograr su vida media (6-12 hrs), lo que representa una ventaja si se requiere su interrupción y poseen poca interacción con drogas (10,11) y alimentos (12). La Tabla II representa las interacciones con drogas de los ACODs a través de la inhibición o inducción del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la glicoproteína P (P-gp) transportadora, los cuales se expresan en la mucosa intestinal y presentan una barrera para la administración oral de fármacos, por ejemplo, el dabigatran y el rivaroxaban no deberían ser administrados con inhibidores de P-gp y déficit en la función renal ya que potencian el riesgo hemorrágico con esta interacción (10,11,13).

TABLA I
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON INHIBIDORES DE LA VITAMINA K (WARFARINA)

Antibióticos/ Antimicóticos	Drogas de efecto Cardiovascular	Drogas de efecto Antiinflamatorio	Drogas de efecto sobre Sistema Nervioso Central	Drogas de efecto Gastrointestinal	Otros
Potenciadores del efecto anticoagulante					
Clotrimazol	Amiodarona				
Ciproflaxacina	Propafenona				
Eritromicina	Propranolol	Aspirina			
Tetraciclina	Sulfpirazona	Fenilbutazona		Cimetidina	Tamoxifen
Isoconazol	Fibratos	Piroxicam		Omeprazol	Danazol
Metronidazole	Sinvastatina				
Fluconazol	Aspirina				
Miconazol	Ticlopidina				
Inhibidores del efecto anticoagulante					
Rifampicina A	Colestiramina		Carbamazepina	Sucralfato	Vitamina K
Nafcilina A					

Modificado y adaptado de Pengo V (7).

TABLA II
ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS E INTERACCIONES CON DROGAS

ACODs	Inhibidores P-gp transporte y CYP3A4 (aumentan el efecto anticoagulante)	Inductores P-gp transporte y CYP3A4 (disminuyen el efecto anticoagulante)
Dabigatran	Ketoconazol Itraconazol Dronedarona	Rifampicina
Apixaban	Ketoconazol Itraconazol Ritonavi	Rifampicina
Edoxaban	Quinidina Verapamilo Amiodarona Dronedarona Ketoconazol Eritromicina	Rifampicina
Rivaroxaban	Ketoconazol Itraconazol Lopinavir Ritonavir Indinavir Conivaptan	Carbamazepine, Fenitoina Rifampicina

Modificado y adaptado de Xiong Q (10); Hellwig T (11).
 CYP3A4: Citocromo P3A4, P-gp: glicoproteína p transportadora.

En razón de lo anteriormente expuesto, las grandes preguntas que nos hacemos son las siguientes ¿Pueden los ACODs reemplazar definitivamente a la warfarina como tratamiento de elección o de primera línea para las enfermedades de tipo tromboembólico? Y la segunda pregunta es: ¿Existe evidencia científica relevante en el balance beneficio-riesgo de que los ACODs son superiores a la warfarina? Para contestar estas preguntas, en primer lugar, habría que basarse en la Medicina Basada en la Evidencia, cuyos fundamentos asocian la experiencia clínica del médico (juicio crítico), la evidencia científica encontrada y los valores preferenciales del paciente para la toma de una decisión clínica efectiva. La segunda pregunta es respondida en los términos que conocemos como estudios de no inferioridad, para demostrar en la búsqueda de la efectividad y seguridad, si los ACODs son superiores a la

warfarina o son no inferiores, es decir, si poseen al menos la misma efectividad y seguridad que la warfarina (14-17). La FA es la causa de arritmia cardíaca más común y su consecuencia principal es el ACV isquémico (ictus) y el embolismo sistémico, su tasa de mortalidad alcanza el 24% cuando no se recibe tratamiento (18,19). La TVP es una de las principales causas de morbimortalidad para trombosis provocada y no provocada y su tratamiento principal es la anticoagulación parenteral con heparinas no fraccionada o de bajo peso molecular; este tratamiento es combinado con el cambio a anticoagulación oral con warfarina para evitar la trombosis venosa recurrente, no obstante, el beneficio/riesgo se ve opacado por la presencia de hemorragia mayor durante el tratamiento (20). Revisiones Sistemáticas publicadas acerca de ACODs y warfarina muestran heterogeneidad porque incluyen estudios fase

II (generalmente pocos participantes), estudios fase III (buen número de pacientes), no son enfocadas a criterios de no inferioridad, y concluyen que hay una tendencia de beneficio general de los ACODs en comparación con los AVK, con reducción del riesgo de hemorragia (21,22). En el caso de TVP algunas revisiones incluyeron metanálisis que demostraron similitud de efecto entre ACODs y AVK en el riesgo de recurrencia, aunque los ACODs (rivaroxaban) poseían menor riesgo de hemorragia (23).

Esta revisión sistemática tiene el propósito de realizar metanálisis de los diferentes estudios de no inferioridad entre los ACODs y la warfarina como control activo, enfocándose solo en dos patologías donde se han publicado mayoritariamente estudios de no inferioridad fase III entre los ACODs y la warfarina: la FA de origen no valvular y la TVP.

METODOLOGÍA

Estrategias de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de PubMed de MEDLINE y Google Scholar bajo la siguiente terminología

MESH (Medical Subject Headings): “direct oral anticoagulants, warfarin, ribaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran, controlled randomised studies, atrial fibrillation, stroke and systemic embolism” usando como conector AND para el término “Non-inferiority studies”. La terminología de búsqueda MESH para TVP fue la siguiente: “warfarin, direct oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, deep venous thrombosis, thrombophlebitis, venous post thrombotic syndrome, venous thrombotic recurrence, pulmonar embolism, controlled randomised studies and non-inferiority studies”. Para ambas patologías la búsqueda incluyó un lapso de quince años (2005-2019).

Según las estrategias de búsqueda se identificaron 4 estudios de no inferioridad en FA que reunían los criterios de inclusión: RE-LY (24), ARISTOTLE (25), ROCKET-AF (26) y ENGAGE-TIMI 48 (27) y 6 estudios de no inferioridad para TVP: AMPLIFY (28), EINSTEIN (29), EINSTEIN-PE (30), RECOVER II (31), HOKUSAI-VTE (32) y RE-MEDY (33), los cuales se describen en las Tablas III y IV, respectivamente. Los criterios para la selección de los estudios, fueron: estudios

TABLA III
ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS Y FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR.
ESTUDIOS DE NO INFERIORIDAD CON WARFARINA COMO CONTROL ACTIVO

Estudio (año) (ref.)	ACOD	Duración del estudio	Nº total de pacientes ACOD/Warfarina	Evento primario	Evento adverso
RE-LY* (2010) (24)	Dabigatran (110-150mg/BID)	2 años	18113 (6015-6076)/6022	Ictus, embolismo sistémico	Hemorragia mayor
ARISTOTLE (2011) (25)	Apixaban (5mg BID)	3,3 años	18201 9120/9081	Ictus, embolismo sistémico	Hemorragia Mayor
ROCKET-AF (2011) (26)	Rivaroxaban (20mg OD)	2 años	14264 7131/7133	Ictus, embolismo sistémico	Hemorragia mayor
ENGAGE-AF-TIMI 48 (2013) (27)	Edoxaban (30-60mg OD)	2,8 años	21105 (7035-7034)/7036	Ictus, embolismo sistémico	Hemorragia mayor

*RE-LY corrección del trabajo original publicado en el 2009.

TABLA IV
ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.
ESTUDIOS DE NO INFERIORIDAD CON WARFARINA COMO CONTROL ACTIVO

Estudio (año) (ref)	ACOD	Duración del estudio	Nº de pacientes ACOD/Warfarina/ Total	Evento Primario	Evento adverso
AMPLIFY (2013) (28)	Apixaban (10 mg OD x 1 semana, luego 5mg OD)	3 años	2609/2635/5244	TVP recurrente	Hemorragia mayor
EINSTEIN (2010) (29)	Rivaroxaban (15mg BID x 3 semanas, luego 20mg OD)	2,5 años	1718/1715/3433	TVP recurrente	Hemorragia mayor
EINSTEIN-PE (2012) (30)	Rivaroxaban (15mg BID x 3 semanas, luego 20mg OD)	3 años	2419/2413/4832	TVP-recurrente	Hemorragia mayor
RECOVER II (2013) (31)	Dabigatran (150mg BID)	2 años	1279/1289/2568	TVP recurrente	Hemorragia mayor
HOKUSAI – VTE (2013) (32)	Edoxaban (60mg OD)	2,8 años	4118/4122/8240	TVP recurrente	Hemorragia mayor
RE-MEDY (2013) (33)	Dabigatran (150mg BID)	4 años	1430/1426/2856	TVP recurrente	Hemorragia mayor

aleatorios controlados en fase III, una duración mayor de 2 años y con un número de pacientes significativo que representara una fuente confiable de evidencia científica. Los eventos primarios a analizar fueron: ictus y embolismo sistémico en FA, y Trombosis venosa recurrente en el caso de TVP. Como evento a analizar en estudios de seguridad en ambas patologías se seleccionó la hemorragia mayor, calificada como la disminución del nivel de hemoglobina en 2 g/dL en 24 horas, bajo criterios de ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) (34).

Criterios para los estudios de no inferioridad

En los ensayos de “no inferioridad”, el objetivo principal es demostrar que la eficacia entre dos tratamientos es similar, uno denominado tratamiento nuevo y el otro llamado el control activo, por lo que hay una necesidad de evidencia comparativa, pero

pueden aparecer sesgos de confusión por el hecho de conocer que ambos tratamientos son activos. La pregunta a hacer cuando se intenta realizar estudios de no inferioridad es: ¿El nuevo tratamiento es al menos tan eficaz como el control activo para la reducción del riesgo de eventos? De la cual pueden suceder dos respuestas: a) H0 (hipótesis nula): el nuevo tratamiento es menos eficaz para la reducción de eventos (es inferior) o es más eficaz (es superior) y b) H1 (hipótesis alternativa): el nuevo tratamiento es al menos tan eficaz como el control activo para la reducción de eventos (no es inferior). Adoptar «la respuesta» H0 como verdadera se fundamenta en una regla de decisión según la significación estadística del valor de p. Sin embargo, el valor de p que se calcula en los ensayos de no inferioridad es especial; se denomina “p de no inferioridad” diferente de la p de superioridad; la diferencia estriba en los intervalos de confianza (IC), si en el ran-

go del IC 95% no está incluida la unidad [1], asumimos que hay significación para superioridad (Ej.: 0,78-0,98 ó 1,08-2,23), pero si sucede lo contrario que en el rango del IC 95% está incluida la unidad [1], se acepta que no hay significación estadística (Ej.: 0,72-1,12), y estaríamos hablando de equivalencia o no inferioridad entre dos tratamientos. Supongamos que la tasa de eventos tromboembólicos con el nuevo tratamiento es no inferior que con la warfarina (control activo), con un valor de p de no inferioridad $<0,001$. En este caso, adoptaremos la hipótesis alternativa H_1 como cierta, porque si realmente el nuevo tratamiento fuera inferior a los antagonistas de la vitamina K, obtener dicho resultado habría sido tan improbable como $p < 0,001$. Los ensayos clínicos aleatorizados de no inferioridad se suelen llevar a cabo en circunstancias en que no es esperable que el tratamiento experimental sea más eficaz que el tratamiento estándar o control activo, pero el nuevo fármaco ofrece ventajas adicionales. Dichas ventajas podrían ser un mejor perfil de seguridad, menos efectos secundarios, más fácil administración, menos necesidad de controles y hasta un menor costo total (14,35-37).

¿Cómo se calcula el límite de no-inferioridad?

En esta revisión sistemática se analiza la warfarina en la reducción de eventos tromboembólicos y la no inferioridad con nuevos anticoagulantes orales. Para el análisis de los estudios de no inferioridad en FA, el dintel de no inferioridad ($\Delta+$) para la warfarina se fijó a partir de un metanálisis publicado en 1999 (38), en el que se cuantificó el efecto de la warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos respecto al placebo o a la ausencia de tratamiento, en un riesgo relativo (RR) de 0,38 (intervalo de confianza del 95% [IC95%, 0,28-0,52]). Se calcula el efecto del «placebo o ausencia de tratamiento» respecto a la warfarina. En este caso, dicho efecto sería el inverso de 0,38 ($1/0,38$), que corresponde a $RR = 2,63$ y el inverso del

IC95% (IC95%, 1,92-3,57). El margen inferior de dicho intervalo de confianza (1,92), podría considerarse el dintel de no inferioridad para los nuevos anticoagulantes. Sin embargo, las agencias reguladoras fueron más exigentes, y eligieron un dintel de no inferioridad asumiendo que, hipotéticamente, la warfarina tuviera únicamente un 50% del efecto que realmente tiene. Así, el dintel superior ($\Delta+$) de no inferioridad quedaba fijado en 1,46 y el dintel inferior de los límites de no inferioridad ($\Delta-$) quedaría en ($1 - 0,46 = 0,54$), todo lo que rebasa esos límites es demostrable para superioridad o no se demuestra no inferioridad. El límite de no inferioridad puede ser calculado de una cola, para ello el límite superior se toma del inverso del RR en un estudio previo de superioridad del control activo o bien del inverso del IC95%, tomando en cada caso el 50% de ambos resultados como límite superior ($\Delta+$). Si se desea calcular los límites de no inferioridad con dos colas ($\Delta+$ y $\Delta-$), se estaría hablando de equivalencia, el límite inferior sería ($1 - \Delta+$) que es ($1 - 0,46 = 0,54$) (14,35). Es necesario hacer la acotación que la no inferioridad se calcula en esta revisión solo en términos de efectividad, puesto que, para seguridad, la publicación seleccionada (38) para los datos primarios para calcular el límite de no inferioridad solo hace referencia al efecto de la warfarina en la prevención de ictus y no especifica muy bien los datos sobre hemorragia como evento secundario.

Análisis estadístico. Descripción del metanálisis

Se siguieron las pautas elaboradas según las recomendaciones del método PRISMA (39). Los estudios seleccionados llevaron a cabo comparaciones directas entre ACODs y warfarina sobre una base de análisis primario de eventos de efectividad y seguridad. El metanálisis se desarrolló bajo la presentación gráfica tipo diagrama de bosque o “Forest plot” con la modalidad tipo efecto aleatorio y como medida de efecto el Riesgo relativo (RR), con los componentes

sigüientes: 1. Nombre del estudio, 2. ACODs eventos/total de pacientes (%), 3. Warfarina eventos/total de pacientes (%), 4. Número Necesario a Tratar (NNT) para efectividad y el Número Necesario para dañar (NNH, del inglés Harm) para seguridad o efecto adverso, calculado como el inverso de la reducción o incremento absoluto del riesgo, 5. Peso porcentual de cada estudio y 6. RR (IC95%) de cada estudio. El análisis estadístico del metanálisis se realizó con el programa Comprehensive Meta-Analysis (Biostat, Englewood, NJ). Como parámetros estadísticos se determinó el grado de heterogeneidad (I^2) en bajo (<25%), moderado (25% a 75%) y alto (>75%) mediante la prueba del cálculo del χ^2 de cada metanálisis (Q de cochrane) según la fórmula de Higgins (40), cálculo de Z y $p < 0,05$ para significación estadística. Los términos significación clínica y estadística se refieren a reducción o aumento del riesgo de eventos en forma significativa o no, puede darse el caso de significación clínica con reducción o aumento de eventos sin significación estadística (Vizcaíno G. 2019, libro Medina Basada en la Evidencia y análisis de diseños de investigación clínica, 2a edición, en vías de publicación).

RESULTADOS

1. Fibrilación Auricular

El análisis para efectividad mostró una reducción del riesgo significativa y clínica de los ACODs sobre la warfarina, pero estuvieron dentro de los límites de no inferioridad, el resultado global muestra una reducción del riesgo de 24%, con un NNT de 125 (por cada 125 pacientes tratados se previene un ACV) y un valor I^2 del 0%, demostrando homogeneidad con alta significación entre los estudios ($p < 0,0001$) (Fig. 1). El tiempo en el rango terapéutico (TRT) para la warfarina fue el siguiente: RE-LY: 64%, ARISTOTLE: 66%, ROCKET-AF: 55% y ENGAGE-AF-TIMI 48: 68,4%. (Fig. 1).

En el análisis de seguridad para hemorragia mayor con la administración de los ACODs versus warfarina, dos estudios (ARISTOTLE y ENGAGE-AF-TIMI 48) demostraron reducción clínica y significativa del riesgo, mientras que los otros dos estudios (RE-LY y ROCKET-AF) también dieron resultados similares a warfarina pero no mostraron significación clínica ni estadística. Al analizar el resultado combinado demostró una reducción del riesgo de 14%, pero solo se inter-

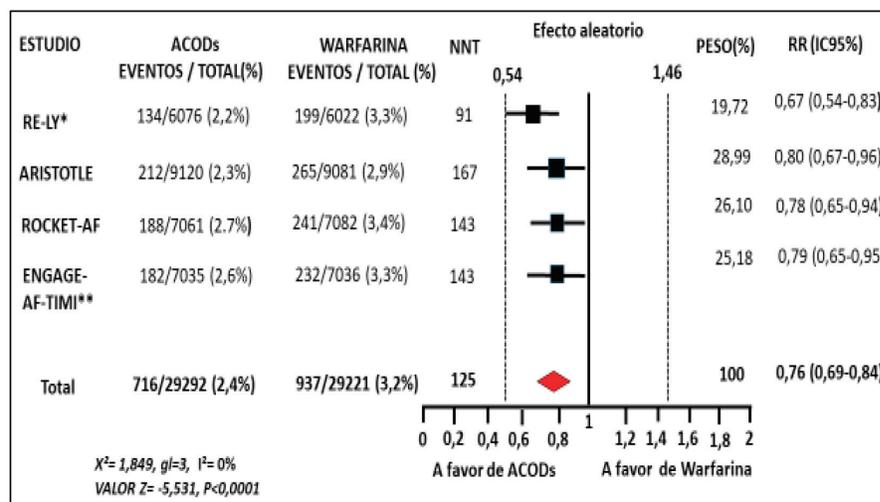


Fig. 1. Ictus y Embolismo Sistémico en Fibrilación Auricular no valvular. Estudios de no inferioridad con ACODs y warfarina como control activo.

*Dabigatran 150 mg, **Edoxaban 60 mg.

pretó como reducción clínica del riesgo, no significativa [RR (IC95%): 0,86 (0,73 -1,01), p=0,058]. El resultado global del NNH fue de 111 (por cada 111 pacientes tratados se previene un evento hemorrágico mayor). El análisis para heterogeneidad señaló una baja heterogeneidad en el conjunto de estudios (3,32%) (Fig. 2).

2. Trombosis Venosa Profunda

Como evento primario, se consideró la trombosis venosa recurrente. La figura 3 muestra el metanálisis de los seis estudios seleccionados que reportaron el efecto de los ACODs versus warfarina en TVP, la limitación encontrada al contrario de los estudios de ACODs y warfarina en FA no valvular, fue el establecer uniformemente los límites de no inferioridad, lo cual hace difícil la interpretación de los resultados para no inferioridad cuando se estudia en conjunto el resultado del metanálisis, así vemos que el límite de no inferioridad ($\Delta+$) fue de 1,80 para AMPLIFY; 1,5 para HOKUSAI-VTE; 2,85 para RE-MEDY y 2,0 para EINSTEIN, EINSTEIN-PE y RECOVER II.

Según el análisis realizado, todos los estudios sobre efectividad mostraron criterios de no inferioridad respecto a la warfarina,

algunos con significación clínica pero no estadística, de reducción del riesgo (AMPLIFY, EINSTEIN y HOKUSAI-VTE), y el resto mostró incremento no significativo del riesgo (EINSTEIN-PE, RECOVER II y RE-MEDY). El resultado combinado de los estudios reveló una reducción no significativa del riesgo del 7% [RR (IC95%): 0,93 (0,79-1,08); p=0,372] con una baja heterogeneidad ($I^2= 2,81\%$), el NNT fue de 500 (por cada 500 pacientes tratados se previene una recurrencia de TVP) y la distribución del peso de cada estudio según el efecto aleatorio muestra el estudio HOKUSAI-VTE con mayor peso (Fig. 3).

El análisis de seguridad (hemorragia mayor como evento a reportar), mostró superioridad en todos los estudios, de los ACODs sobre la warfarina aunque la superioridad solo se demostró significativamente en los estudios AMPLIFY y EINSTEIN-PE, pero el resultado combinado señaló que hubo una reducción relativa del riesgo de hemorragia, tanto clínica como estadística de 42% a favor de los ACODs comparados con la warfarina [RR(IC95%)= 0,58 (0,42-0,79), p<0,0001]. La homogeneidad fue demostrada ($I^2=0\%$) y el NNH global fue de 147 (por cada 147 pacientes tratados se previene un evento hemorrágico) (Fig. 4).

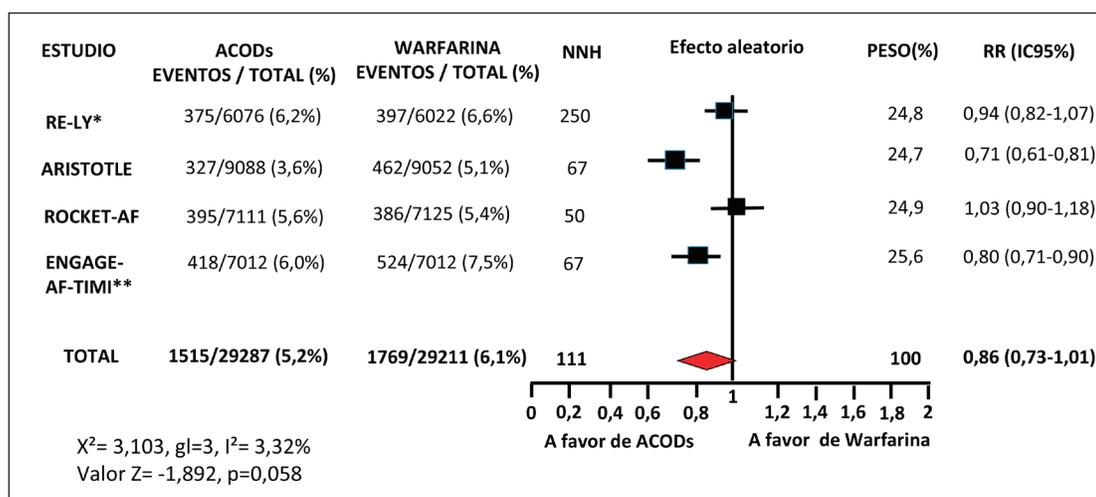


Fig. 2. Hemorragia mayor en FA no valvular. Análisis de seguridad entre ACODs y warfarina.

*Dabigátran 150 mg, **Edoxaban 60mg.

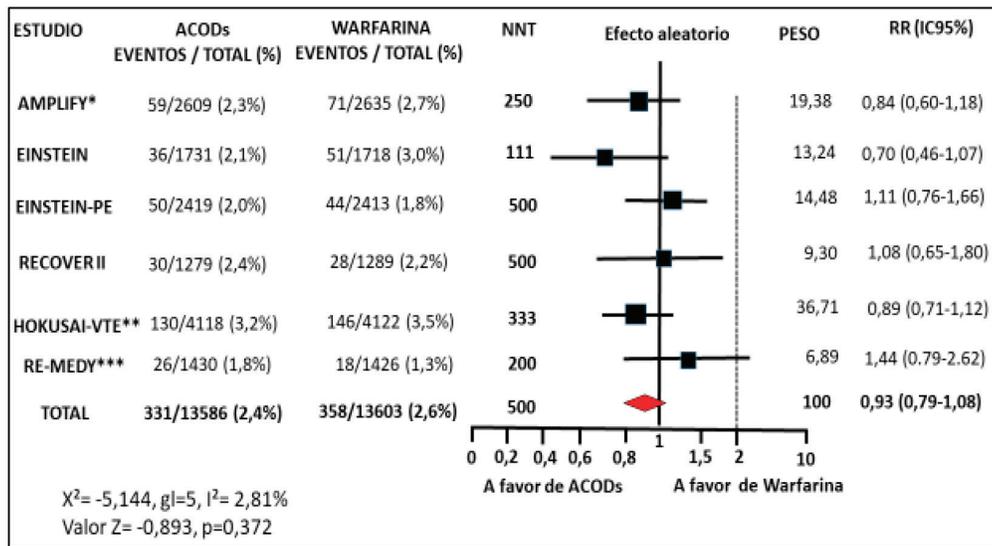


Fig. 3. Recurrencia en Tromboembolismo Venoso Profundo. Estudios de no inferioridad con ACODs y Warfarina como control activo.

*AMPLIFY el límite de no inferioridad fue 1,80; **HOKUSAI-VTE el límite de no inferioridad fue 1,5; ***RE-MEDY el límite de no inferioridad fue de 2,85.

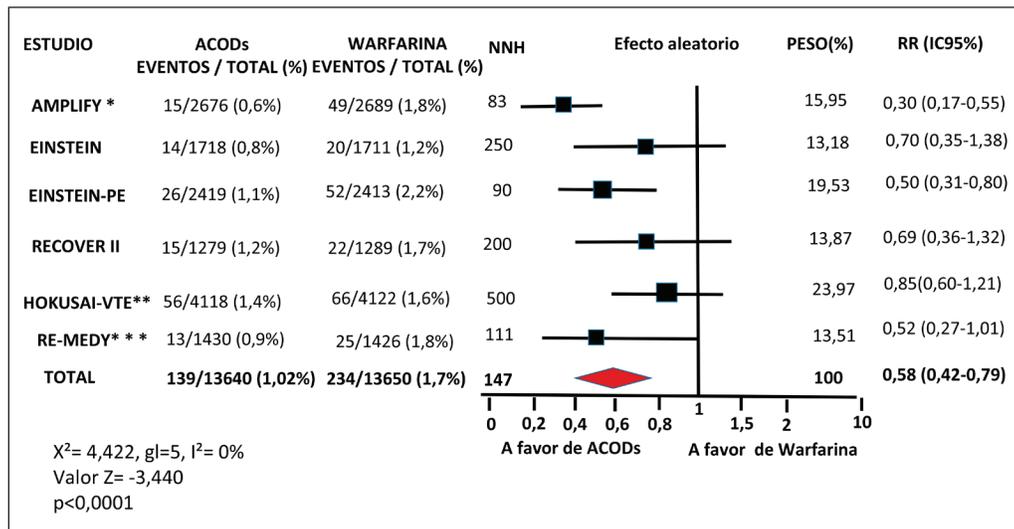


Fig. 4. Hemorragia mayor en TVP. Análisis de seguridad entre ACODs y warfarina.

*AMPLIFY el límite de no inferioridad fue 1,80; **HOKUSAI-VTE el límite de no inferioridad fue 1,5; ***RE-MEDY el límite de no inferioridad fue de 2,85.

DISCUSIÓN

Los hallazgos en la presente revisión sistemática con estudios de metanálisis, mostraron para eficacia, que el evento primario de ictus y embolismo sistémico en FA no valvular tuvo una reducción significativa

del riesgo global de 24% con el uso de los ACODs al compararlos con la warfarina, aunque todos los estudios se reportaron como no inferioridad o equivalencia respecto a la warfarina. En el análisis de seguridad combinado no hubo diferencias significativas entre ACODs y la warfarina. Una revisión sistemá-

tica similar (22), analizó tres estudios (RELY, ROCKET-AF y ARISTOTLE) cuyo evento primario a reportar fueron ictus isquémico y embolismo sistémico y el resultado combinado para eficacia, a diferencia de nuestros resultados, no evidenció significación (RR= 0,93; IC95%= 0,83-1,04), el análisis de seguridad con hemorragia mayor como evento primario tampoco reportó diferencia significativa con un RR de 0,86 (0,70-1,05) hallazgo similar al presente estudio. De igual manera un análisis retrospectivo sobre FA no valvular encontró que los ACODs fueron no inferiores a la warfarina en la prevención de tromboembolismo sistémico e ictus, pero causaron menos eventos hemorrágicos (41).

En relación con TVP los resultados demostraron que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento, en cuanto a eficacia en la reducción de eventos de recurrencia de TVP, considerándose que todos mostraron no inferioridad de ACODs con respecto a la warfarina; pero en relación al análisis de seguridad en el resultado global combinado, se encontró una reducción significativa de eventos hemorrágicos a favor de los ACODs. Una revisión que combinó estudios aleatorios y observacionales en FA y TVP encontró diferencias atribuibles al diseño del estudio (mejor eficacia en los aleatorios controlados que en los observacionales), en FA el rivaroxaban tuvo una disminución del riesgo del 20% en comparación con la

warfarina en estudios aleatorios controlados. En cuanto a TVP recurrente los resultados fueron comparables y para seguridad los ACODs demostraron reducción de eventos hemorrágicos comparados con la warfarina entre un 32% y 69% (42).

Análisis comparativo indirecto entre ACODs y warfarina

Dado que muchas veces los resultados de los ensayos clínicos no se compaginan con la realidad, Yao y col. (43), compararon la eficacia y seguridad de cada ACODs (apixaban, rivaroxaban y dabigatran) versus warfarina, en pacientes con alto riesgo de ictus y tromboembolismo sistémico en FA no valvular [$CHA_2DS_2VASc >2$]. En comparación con warfarina, el apixaban se asoció significativamente con menores riesgos para ACV y sangrado mayor ($p < 0,04$ y $p < 0,001$ respectivamente), el rivaroxaban no mostró diferencias en el riesgo de ACV y sangrado mayor y el dabigatran mostró un riesgo similar para ACV, pero significativamente menor para sangrado mayor ($p < 0,01$) (Tabla V).

En otro estudio, Banerjee y col. (44) demostraron de una forma empírica e indirectamente una eficacia similar entre ACODs y warfarina en pacientes con $CHADS_2 \geq 1$ o $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, con fibrilación auricular y riesgo de ictus isquémico o hemorrágico. Todos los ACODs (dabigatran, rivaroxaban y apixaban) fueron superiores a warfarina solo

TABLA V
COMPARACIÓN INDIRECTA ENTRE “GATRANES” Y “XABANES” CON WARFARINA EN LA PREVENCIÓN DE ICTUS ISQUÉMICO Y EMBOLISMO SISTÉMICO EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Comparación	Nº de pacientes	Eficacia: HR (IC95%), p	A favor	Seguridad: HR (IC95%), p	A favor
Apixaban vs Warfarina	15390	0,67 (0,46–0,98), p<0,04	Apixaban	0,45 (0,34–0,59), p<0,001	Apixaban
Rivaroxaban vs warfarina	32250	0,93 (0,72–1,19), p=0,56	Ninguno	1,04 (0,90–1,20), p=0,60	Ninguno
Dabigatran vs Warfarina	28214	0,98 (0,76–1,26), p=0,98	Ninguno	0,79 (0,67–0,94), p<0,01	Dabigatran

Modificada y adaptada de Yao y col. (43).

en el beneficio clínico neto, cuando el riesgo de hemorragia y ACV fue alto. los ACODs parecen aportar mayor beneficio, disminuyendo el riesgo de hemorragia (44). Una revisión sistemática reciente (45) encontró, en un seguimiento de un año, que el apixaban (HR, 0.93; IC95%, 0.71-1.20) y el dabigatran (HR, 0.95; IC95%, 0.80-1.13) no mostraron diferencias en la reducción de ACV versus warfarina, mientras que el rivaroxaban si redujo significativamente el riesgo (HR, 0.83; IC95%, 0.73-0.94). Por el contrario, en relación al sangrado mayor, el apixaban (HR, 0.66; IC95%, 0.55-0.80) y el dabigatran (HR, 0.83; IC95%, 0.70-0.97) fueron superiores a la warfarina, no así el rivaroxaban (HR, 1.02; IC95%, 0.95-1.10); en cuanto al riesgo de hemorragia intracraneal los ACODs obtuvieron de forma significativa mayor reducción del riesgo en comparación con la warfarina (45). En pacientes asiáticos con FA, no hubo diferencia significativa entre los ACODs y la warfarina en evento primario de ictus isquémico, pero al relacionar el compuesto de ictus isquémico, hemorragia intracraneal y mortalidad por todas las causas los ACODs fueron significativamente superiores a la warfarina (46). En otro contexto el estudio REVISIT-US (47), mostró reducción de eventos de ictus isquémico y hemorrágico sobre la warfarina mientras que el apixaban fue prácticamente no inferior en efectividad y seguridad al compararse con la warfarina.

Análisis comparativo entre “gatranes” y “xabanés” en Fibrilación Auricular

Al no existir estudios comparativos (“head to head”) entre los diferentes ACODs, se puede establecer una comparación indirecta entre “gatranes” y “xabanés”, basada en la eficacia y seguridad demostrable en los resultados cuando se administran a pacientes con FA no valvular y prevención de ictus y embolismo sistémico. Mantha y Ansell (48) basados en los resultados de los estudios RE-LY (24), ARISTOTLE (25) y ROCKET-AF (27), señalan que hay una similitud en el efecto terapéutico entre el dabigatran (dosis

de 110mg y 150mg), el apixaban (5mg BID) y el rivaroxaban (20mg OD) ante el riesgo de ictus y embolismo sistémico en FA no valvular a excepción de la comparación entre las dosis del dabigatran (150 mg) y el rivaroxaban ($p=0,04$) al igual que la comparación entre las dosis del dabigatran donde la dosis de 150 mg demostró mayor efectividad que la dosis de 110mg ($p=0,004$). En el caso de hemorragia mayor, el apixaban reveló una reducción significativa de eventos sobre el dabigatran (150 mg) y el rivaroxaban. Adicionalmente, el dabigatran (110 mg) comparado con el rivaroxaban mostró significativamente menor riesgo de hemorragia (48) (Tabla VI).

En otras comparaciones indirectas entre “gatranes y xabanés” en cuanto a eficacia y seguridad para ictus en FA, solo el dabigatran (150 mg) fue superior al rivaroxaban (20mg) (26%), mientras que al comparar el apixaban (5mg BID) versus el dabigatran (110 mg) y el rivaroxaban no se demostraron diferencias entre ellos (49). En el mismo contexto, para la reducción de eventos hemorrágicos el apixaban resultó ser superior al dabigatran (150mg) (26%) y el rivaroxaban (34%). La comparación del edoxaban (60mg OD) con los otros ACODs fue la siguiente: demostró igual eficacia y seguridad (Hemorragia mayor) comparado con el apixaban (5mg BID); con el rivaroxaban (20mg OD) se obtuvo igual eficacia y menor riesgo de hemorragia y fue superior al dabigatran (150 mg) en eficacia y seguridad (50).

Análisis comparativo entre “gatranes” y “xabanés” en Trombosis Venosa Profunda

En la comparación indirecta sobre eficacia y seguridad entre los ACODs para TVP (Tabla VII), no se encontraron diferencias significativas entre ellos cuando se analizó la eficacia y solo el apixaban (5mg BID) demostró superioridad sobre el dabigatran (150mg OD) ($p<0,02$) y el edoxaban (60 mg OD) ($p<0,001$), con menor riesgo de hemorragia, en el estudio comparativo indirecto (51).

TABLA VI
COMPARACIÓN INDIRECTA ENTRE “GATRANES” Y “XABANES” EN LA PREVENCIÓN DE ICTUS ISQUÉMICO Y EMBOLISMO SISTÉMICO EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Comparación	Eficacia: Ictus, OR (IC95%), p	A Favor	Seguridad: Hemorragia OR (IC95%) p	A Favor
Apixaban (5mg BID) vs Dabigatran (150mg OD)	1,22 (0,91-1,62), p= 0,18	Ninguno	0,74 (0,61-0,91), p< 0,004	Apixaban
Apixaban (5mg BID) vs Dabigatran (110mg OD)	0,88(0,67-1,15), p= 0,34	Ninguno	0,87 (0,70–1,06), p= 0,17	Ninguno
Apixaban (5mg BID) vs Rivaroxaban (20mg OD)	0,90 (0,71–1,16), p= 0,43	Ninguno	0,68 (0,55–0,83), p< 0,001	Apixaban
Rivaroxaban (20mg OD) vs Dabigatran (150mg OD)	1,35 (1,02–1,78), p< 0,04	Dabigatran	1,10 (0,90–1,34), p= 0,36	Ninguno
Rivaroxaban (20mg OD) vs Dabigatran (110mg OD)	0,97 (0,74-1,26) p= 0,81	Ninguno	1,28 (1,04-1,57) p< 0,02	Dabigatran

Modificada y adaptada de: Mantha S, Ansell J. (47). Datos tomados de la combinación de los estudios RE-LY (24), ARISTOTLE (25) y ROCKET-AF (26).

TABLA VII
COMPARACIÓN INDIRECTA ENTRE “GATRANES” Y “XABANES” EN LA PREVENCIÓN DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA RECURRENTE

Comparación	Eficacia: RR (IC95%), p	A Favor	Seguridad RR (IC95%), p	A Favor
Apixaban vs Dabigatran	0,77 (0,47–1,27), p = 0,30)	Ninguno	0,42 (0,21-0,87), p<0,02	Apixaban
Apixaban vs Rivaroxaban	0,94 (0,60–1,48), p = 0,80	Ninguno	0,57 (0,29–1,15), p = 0,12	Ninguno
Apixaban vs Edoxaban	0,94 (0,62-1,43), p = 0,78	Ninguno	0,37 (0,19–0,73), p<0,001	Apixaban
Rivaroxaban vs Dabigatran	0,82 (0,51–1,30), p = 0,40	Ninguno	0,74 (0,42–1,30), p = 0,30	Ninguno
Rivaroxaban vs Edoxaban	1,00 (0,68–1,46), p= 0,99	Ninguno	0,64 (0,38–1,08), p = 0,10	Ninguno
Edoxaban vs Dabigatran	0,82 (0,53–1,26), p = 0,36	Ninguno	1,15 (0,66–2,00), p = 0,62	Ninguno

Modificada y adaptada de Mantha S, Ansell J (51). Datos tomados de la combinación de los estudios AMPLIFY (28), EINSTEIN (29), EINSTEIN-PE (30), RECOVER II (31) y HOKUSAI-VTE (32).

La controversia entre los ACODs y la warfarina como tratamiento preferencial en FA persiste, a pesar de una demostrable eficacia y seguridad de los ACODs sobre la warfarina, y hay ciertos aspectos que no han sido suficientemente aclarados o los estudios no

son concluyentes. Ansell (52) mencionó ciertas desventajas del uso de ACODs ante la warfarina como tratamiento inicial, sobre warfarina entre las que destacan su media vida más corta, la falta de control de la coagulación y precisión del efecto anticoagulan-

te en el laboratorio, y su alto costo; todo ello podría conducir a falta de adherencia del paciente al tratamiento anticoagulante. Por el contrario, Granger y Armaganijan (53) señalaron algunas ventajas con el uso de los ACO-Ds en lugar de warfarina en FA, demostrables por la baja frecuencia de ictus, menor tasa de hemorragia y menor tasa de mortalidad que se evidenciaron en grandes ensayos aleatorios controlados y con alto poder estadístico. Todo ello, pros y contras sobre el uso de anticoagulación en FA determinan que el médico generalmente conservador, piense seriamente a la hora de prescribir estos medicamentos, en especial si es un paciente de edad, con compromiso renal o con antecedentes de episodios hemorrágicos (54).

Un estudio sobre efectividad y seguridad entre ACODs y warfarina en FA y TVP concluyó que los ACODs son una opción viable en pacientes con anticoagulación a largo plazo, porque poseen una anticoagulación más predecible, menor interacción con otras drogas y similar o menor índice de mortalidad y eventos adversos (55). Cuando no es posible seguir un control estricto de los pacientes que reciben warfarina, con pobre control del INR, los ACODs (dabigatran) demostraron ser superiores en la reducción de eventos sobre eficacia y seguridad (56). En relación a los análisis económicos, es probable que el apixaban sea particularmente rentable en pacientes con mayor riesgo de ACV o en aquellos pacientes donde el INR es menos controlado o es difícil de estabilizar, sin embargo, un nuevo agente puede no ser necesario para los pacientes en los que el INR ha sido bien controlado con warfarina (57). En cuanto a los ACODs, quedan importantes preguntas con respecto a sus respectivos perfiles de eficacia y seguridad, especialmente en la comparación entre ellos (57).

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones. El análisis de la efectividad en los diferentes estudios fue preespecificado solo para eventos primarios como ictus isquémico y embolismo sistémico en FA por su mayor frecuencia como evento a reportar

y para TVP se analizó como evento primario la recurrencia de trombosis venosa, no hubo análisis de eventos primarios compuestos o eventos secundarios en ambas patologías. Para unificar la medida de efecto en el metanálisis se escogió el riesgo relativo (RR) a pesar que algunos estudios han reportado como medida de efecto hazard ratio o diferencia porcentual. Por otra parte, en el análisis de seguridad solo se estudiaron eventos de hemorragia mayor, los eventos reportados como hemorragia no mayor clínicamente relevante, no fueron analizados. Otro aspecto a diferenciar es el diseño del ensayo clínico, por ejemplo: El rivaroxaban fue superior a la warfarina en el diseño por protocolo (“as treated”), y fue no inferior en el diseño de intención de tratar (Intention to treat) (25). En relación a los diferentes estudios, se escogió una sola dosis para cada ensayo clínico, es así que para el dabigatran se escogió la dosis de 150 mg que es la de mayor efectividad, y tiene una tasa de eventos hemorrágicos similar a la dosis de 110 mg, además de que se reporta controversia en el uso de esta última dosis y no fue aprobada en los Estados Unidos (42,43). Los estudios con edoxaban se analizaron solo con la dosis administrada de 60 mg y no se estudiaron pacientes que recibieron 30 mg, ambos regímenes de una vez al día de este medicamento, fueron no inferiores a la warfarina para la prevención de ACV o embolia sistémica y se asociaron con tasas significativamente más bajas de sangrado y muerte por causas cardiovasculares (27,58). Algunos aspectos dentro del tratamiento anticoagulante en TVP, no fueron considerados en esta revisión sistemática, como el manejo de la hemorragia en el paciente anticoagulado con ACODs o warfarina, para lo cual hacemos referencia a las guías de la Asociación Americana de Hematología (ASH) (59). Otro aspecto limitante que tampoco fue considerado fue el uso de anticoagulantes y warfarina en relación con el peso corporal, respecto a ello, en un estudio de pos hoc del ARISTOTLE (60), el apixaban resultó con mayor efectividad (HR

0,71, IC 95% 0,61–0,83) y seguridad (HR 0,71, IC 95% 0,61–0,83) que la warfarina en pacientes con peso normal y en obesos.

La decisión de utilizar el tratamiento anticoagulante, bien sea ACODs o warfarina, depende del juicio crítico del médico y del balance beneficio/riesgo para el paciente. Un estudio de cohorte poblacional de atención de rutina indicó una efectividad y seguridad similares o mejores con los ACODs, en comparación con el tratamiento con la warfarina y los primeros se asociaron con menos hemorragias intracraneales, pero más hemorragias gastrointestinales (61).

En conclusión, estos resultados señalan que los ACODs son una buena alternativa para el uso terapéutico en FA y TVP, con una eficacia similar a la warfarina pero una ligera ventaja en la reducción del riesgo hemorrágico.

REFERENCIAS

1. **Pirmohamed M.** Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Pharmacol* 2006;62:509-511.
2. **Quintero González JA.** Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Invest Clin* 2010;51:269-287.
3. **Pérez Requejo JL, Martínez Gutiérrez E, Castillo González E, Etedgui de Pérez G.** Nuevos paradigmas en anticoagulación oral. <http://svcardiología.org/es/index.php/publicaciones/e-books/463>, 2016.
4. **Quintero J, Torres E, Diez-Ewald M, Arteaga-Vizcaíno M, Vizcaíno G, León M, Rodríguez Z, Fernández N.** Uso de warfarina y bajo rango de INR en la prevención de trombosis venosa recurrente. *Invest Clin* 2011;52:230–238.
5. **Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, Cushman M, Moll S, Kessler CM, Elliott CG, Paulson R, Wong T, Bauer KA, Schwartz BA, Miletich JP, Bounameaux H, Glynn RJ; PREVENT Investigators.** Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-1434.
6. **Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M; Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators.** Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-639.
7. **Pengo V.** Management of oral anticoagulant treatment in patients with venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:781-786.
8. **Van Spall HGC, Salim Yusuf LW, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, Kabali C, Reilly PA, Ezekowitz MD, Connolly SJ.** Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries. An analysis of patients receiving warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2012;126:2309-2316.
9. **Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, Ehlers LH.** The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One* 2017;12(11):e0188482. doi: 10.1371/journal.pone.0188482.
10. **Xiong Q, Lau YC, Lip GY.** Pharmacodynamic profile and drug interactions with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: implications for patients with atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:937-948.
11. **Hellwig T, Gulseth M.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother* 2013;47:1478-1487.
12. **Hylek EM.** Anticoagulation therapy for atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:147-152.
13. **Ahrens I, Lip GY, Peter K.** New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010;104:49–60.

14. **Ferreira-González I.** Bases para la interpretación de los estudios de no inferioridad: a propósito de los estudios ROCKET-AF, RE-LY y ARISTOTLE. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(6):432–435.
15. **ICH Expert Working Group** (1998) Statistical principles for clinical trials E9. Available from www.ich.org.
16. **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** Guideline on the choice of the non-inferiority margin. *Stat Med* 2006;25(10):1628-1638.
17. **Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP).** Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. (2000). Available from <https://www.ema.europa.eu>. CPMP/EWP/482/99.
18. **Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE.** Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026.
19. **Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR.** Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
20. **Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G.** Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292.
21. **Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AGG, Lip GYH, Ageno W.** Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381-2391.
22. **Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea MA, Vargas-Castrillón E.** Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis* 2013;2013:640723. doi: 10.1155/2013/640723.
23. **Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A.** Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;345:e7498, doi:10.1136/bmj.e7498.
24. **Connolly, SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L.** Newly identified events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875–1876.
25. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
26. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators.** Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
27. **Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Han-yok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators.** Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
28. **Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators.** Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808
29. **The EINSTEIN Investigators.** Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.

30. **The EINSTEIN-PE Investigators.** Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297.
31. **Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators.** Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2013;129:764-772.
32. **The Hokusai-VTE Investigators.** Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
33. **Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators.** Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-718.
34. **Schulman S, Kearon C.** Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.
35. **Vizeaíno G.** La Estadística al alcance del Médico. Análisis crítico de ensayos clínicos. Capítulo III. Los estudios de no inferioridad en clínica médica. Ediciones Astro Data, ISBN 978-980-402-254-5, Maracaibo, pp 153.
36. **Hung HM, Wang SJ, Tsong Y, Lawrence J, O'neil RT.** Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. *Stat Med* 2003;22:213-225.
37. **Pluchino S.** Estudios clínicos de no inferioridad y de equivalencia: metodología, análisis e interpretación de los resultados. *Avances Cardiol* 2009; 29:76-81.
38. **Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA.** Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
39. **Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group.** Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
40. **Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG.** Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-560.
41. **Sjögren V, Byström B, Renlund H, Svensson PJ, Oldgren J, Norrving B, Själander A.** Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-managed warfarin: A retrospective register study. *PLoS One* 2017;12(7): e0181000. Published online 2017 Jul 10. doi: 10.1371/journal.pone.0181000.
42. **Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, Lo-Cigancic WH.** Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analyses. *Clin Ther* 2017;39(7):1456-1478.
43. **Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio F, McBane RD, Shah ND, Noseworthy PA.** Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003725 doi: 10.1161/JAHA.116.003725.
44. **Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY.** Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:584-589.
45. **Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ.** Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-life patients with atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(4):305-316.
46. **Cha MJ, Choi EK, Han KD, Lee SR, Lim WH, Oh S, Lip GY.** Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2017;48:00-00. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018773.

47. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, Cappato R. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US Study. *Curr Med Res Opin* 2016;32:2047-2053.
48. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;108:476-484.
49. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:738-746.
50. Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2014;111: 981-998.
51. Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:155-165.
52. Ansell J. New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125:165-170.
53. Granger CB, Armaganijan LV. Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism. *Circulation* 2012;125:159-164.
54. Goldhaber SZ. What's the "go to" anticoagulant for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2012;107(03):397-398.
55. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams Jr JW. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. A systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.
56. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Poague J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376: 975-983.
57. Nedeltche K. Critique of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2012;43:922-923, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.640961.
58. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pelekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot JR, Lip GY; ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): A randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016;388(10055):1995-2003.
59. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, Shehab N, Mock J, Myers T, Dentali F, Crowther MA, Agarwal A, Bhatt M, Khatib R, Riva JJ, Zhang Y, Guyatt G. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2(22):3257-3291.
60. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M, Atar D, Hijazi Z, Bahit MC, Al-Khatib SM, Lopez-Sendon J, Wallentin L, Granger CB, Lopes RD. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and extremes in body weight: insights from the ARISTOTLE Trial. *Circulation*. 2019;139:2292-2300.
61. Forslund T, Wettermark B, Andersen M, Hjemdahl P. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace* 2018;20(3):420-428.